



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) PI 0616604-0 A2



(22) Data de Depósito: 02/10/2006
(43) Data da Publicação: 26/12/2012
(RPI 2190)

(51) Int.CI.:
A61K 31/75
A61K 31/785
A61K 9/16
A61K 9/50
A61P 3/12

(54) Título: MÉTODO PARA REMOVER E COMPOSIÇÃO PARA SELETIVAMENTE REMOVER ÍON DE POTÁSSIO DO TRATO GASTRINTESTINAL DE UM MAMÍFERO, MÉTODO PARA SELETIVAMENTE REMOVER ÍON DE POTÁSSIO DE UM MEIO-AMBENTE, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PARTÍCULA DE NÚCLEO-ENVOLTÓRIO, E, USOS DE UMA PARTÍCULA DE NÚCLEO-ENVOLTÓRIO E DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(30) Prioridade Unionista: 30/09/2005 US 60/723073

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

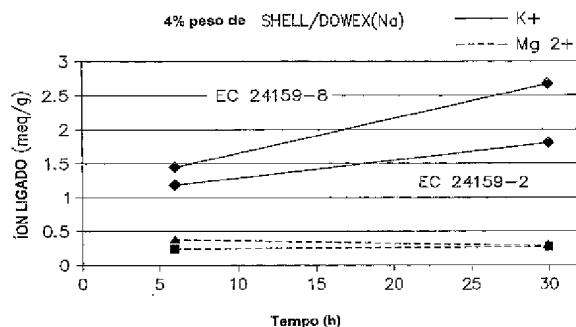
(72) Inventor(es): DOMINIQUE CHARMOT, ERIC CONNOR, FUTIAN LIU, HAN-TING CHANG, KALPESH BIYANI, MICHAEL J. COPE, MINGJUN LIU, PAUL MANSKY, TONY KWOK-KONG MONG, YAN CHEN

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT US2006038602 de 02/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/041569 de 12/04/2007

(57) Resumo: MÉTODO PARA REMOVER E COMPOSIÇÃO PARA SELETIVAMENTE REMOVER ÍON DE POTÁSSIO DO TRATO GASTRINTESTINAL DE UM MAMÍFERO, MÉTODO PARA SELETIVAMENTE REMOVER ÍON DE POTÁSSIO DE UM MEIO AMBIENTE, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PARTÍCULA DE NÚCLEO-ENVOLTÓRIO, E, USOS DE UMA PARTÍCULA DE NÚCLEO-ENVOLTÓRIO E DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA. A presente invenção fornece métodos e composições para o tratamento de desequilíbrios iônicos, empregando compósitos e composições de núcleo-envoltório compreendendo tais compósitos de núcleo-envoltório e composições compreendendo polímeros de ligação de sódio e, em cada caso, suas composições farmacêuticas. São também descritos métodos de uso das composições poliméricas e farmacêuticas para benefícios terapêuticos e/ou profiláticos. As composições e métodos da invenção oferecem melhoradas abordagens para tratamento de hipercalemia e outras indicações relacionadas com a homeostase do íon potássio e para tratamento da hipertensão e outras indicações relacionadas com a homeostase do íon de sódio.



215
Flá
Rubi
Todas

“MÉTODO PARA REMOVER E COMPOSIÇÃO PARA SELETIVAMENTE REMOVER ÍON DE POTÁSSIO DO TRATO GASTRINTESTINAL DE UM MAMÍFERO, MÉTODO PARA SELETIVAMENTE REMOVER ÍON DE POTÁSSIO DE UM MEIO-
5 AMBIENTE, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PARTÍCULA DE NÚCLEO-ENVOLTÓRIO, E, USOS DE UMA PARTÍCULA DE NÚCLEO-ENVOLTÓRIO E DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

O potássio (K^+) é o cátion intracelular mais abundante,
10 compreendendo ~35 – 40 mEq/kg em humanos. Vide Agarwal, R. et al. (1994) Gastroenterology 107: 548 – 571; Mandal, AK Med Clin North Am 81: 611-639. Somente 1,5 – 2,5% deste é extracelular. O potássio é obtido através de dieta, principalmente através de vegetais, frutas, carnes e produtos de leiteria, com certos alimentos tais como batatas, feijões, bananas, carne de vaca e de peru sendo especialmente ricas deste elemento. Vide Hunt, CD e Meacham, SL (2001) J Am Diet Assoc 101: 1058-1060; Hazell, T (1985) World Rev Nutr Diet 46: 1-123. Nos US, a ingestão é de ~80 mEq/dia. Cerca de 80% desta ingestão são absorvidos pelo trato gastrintestinal e excretados pela urina, com o resto excretado no suor e fezes. Assim, a homeostase do potássio é mantida predominantemente através da regulação da excreção renal. Onde a excreção renal de K^+ for prejudicada, ocorrerão elevados níveis de K^+ no soro. A hipercalemia é uma condição em que o potássio do soro é maior do que cerca de 5,0 mEq/l.

15
20

Embora a hipercalemia suave, definida como potássio do soro de cerca de 5,0 mEq/l, não seja normalmente ameaçadora da vida, a hipercalemia moderada a severa (com potássio no soro maior do que (cerca) de 6,1 mEq/l) pode ter graves consequências. As arritmias cardíacas e as formas de onda ECG alteradas são diagnósticos de hipercalemia. Vide Schwartz, MW (1987) Am J Nurs 87: 1292 - 1299. Quando o nível de

potássio do soro aumenta acima de cerca de 9 mEq/l, dissociação atrioventricular, taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular podem ocorrer.

A hipercalemia é rara na população geral de indivíduos saudáveis. Entretanto, certos grupos definitivamente exibem uma mais elevada incidência de hipercalemia. Em pacientes que são hospitalizados, a incidência de hipercalemia varia de cerca de 1 – 10%, dependendo da definição da hipercalemia. Pacientes nos extremos da vida, prematuros ou idosos, estão em elevado risco. A presença de função renal diminuída, doença genitourinária, câncer, diabetes severa e polifarmácia podem também predispor os pacientes à hipercalemia.

A maior parte das opções de tratamento atuais para hipercalemia são limitadas ao uso em hospitais. Por exemplo, resinas de troca, tais como Caiexalato, não são adequadas para pacientes de ambulatório ou tratamento crônico, devido às grandes doses necessárias, que resultam em complacência de paciente muito baixa, efeitos colaterais GI severos e significativa introdução de sódio (potencialmente provocando hipernatremia e retenção de fluido e hipertensão relacionadas). Os diuréticos que podem remover o sódio e potássio dos pacientes, via rins, são com freqüência limitados em sua eficácia, devido a doença dos rins subjacente e freqüentemente resistência a diurético relacionada. Os diuréticos são também contra-indicados em pacientes em que uma queda de pressão sanguínea e depleção volumétrica são indesejáveis (p. ex., pacientes CHF que, além de sofrer de baixa pressão sanguínea, estão com freqüência em uma combinação de medicamentos, tais como inibidores ACE e diuréticos escassos de potássio, tais como espironolactona, que podem induzir a hipercalemia).

O uso de resinas de ligação de cátion, para ligar cátions monovalentes inorgânicos, tais como íon de potássio e íon de sódio, tem sido relatado. Por exemplo, a Patente U.S. No. 5.718.920 de Notenbomer descreve

partículas de núcleo-envoltório poliméricas, ditas serem eficazes para ligarem-se a cátions, tais como íon de sódio e íon de potássio.

Os WO 05/097081 e WO 05/020752 descrevem partículas de núcleo-envoltório para ligarem-se a solutos alvo. O WO 05/020752 descreve 5 partículas de núcleo-envoltório tendo componentes de envoltório compreendendo polímeros, incluindo, em uma forma de realização, polímeros produzidos por polimerização de radical livre de monômeros etilênicos. Em outra forma de realização, polímeros comercialmente disponíveis, tais como polímeros Eudragit, são descritos. Embora o WO 05/020752 descreva 10 partículas de núcleo-envoltório, que representam um avanço na tecnologia de núcleo-envoltório, e seu uso, mais melhoria com respeito à ligação e retenção seletivas de cátions monovalentes em relação aos cátions divalentes permanece desejável, especialmente quando aplicados a partículas de núcleo-envoltório com proveito para uso no tratamento da hipercalemia. 15 Similarmente, o WO 05/097081 descreve potássio ligando-se a partículas de núcleo-envoltório, em que o componente envoltório compreende polímeros, incluindo, por exemplo, polímero Eudragit comercialmente disponível ou (em uma forma de realização alternativa) polímeros de polietilenoimina benzilados. Embora o WO 05/020752 igualmente represente um avanço na 20 tecnologia de núcleo-envoltório e no seu uso, existe mais oportunidade para melhoraria com respeito à perm-seletividade, especialmente quando aplicado a partículas de núcleo-envoltório com vantagem para uso no tratamento da hipercalemia.

Não obstante do progresso feito na arte, permanece a 25 necessidade de composições aperfeiçoadas para ligarem-se a cátions monovalentes inorgânicos, tais como íon de potássio e íon de sódio e especialmente para ligarem-se a tais cátions monovalentes seletivamente através de cátions divalentes, tais como íon de magnésio e íon de cálcio. Em particular, permanece uma necessidade de melhoradas partículas de núcleo-

214
G

envoltório, tendo uma capacidade de ligação terapeuticamente eficaz na faixa de pH fisiologicamente pertinente para íon de potássio e íon de sódio, em que tais partículas de núcleo-envoltório são substancialmente não degradáveis, substancialmente não absorventes e são adequadas com respeito à falta de toxicidade. Igualmente, permanece uma necessidade na arte de métodos aperfeiçoados aplicando tais composições aperfeiçoadas, por exemplo, em aplicações farmacêuticas e outras, envolvendo a remoção de cátions monovalentes de um meio-ambiente. Em particular, permanece uma necessidade significativa de tratamento aperfeiçado da hipercalemia e de indicações relacionadas empregando tais composições aperfeiçoadas.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Métodos. A presente invenção é direcionada, em um primeiro aspecto geral, a métodos para remoção de cátions monovalentes, preferivelmente cátions monovalentes inorgânicos, tais como íons de potássio e íons de sódio, de um meio-ambiente compreendendo tais cátions, tais como o trato gastrintestinal de um mamífero. Preferivelmente, o meio-ambiente compreende um ou mais solutos competitivos, em particular um ou mais cátions divalentes competitivos, preferivelmente cátions divalentes inorgânicos, tais como íon de magnésio ou íon de cálcio. Os métodos são preferivelmente aplicados para remover íon de potássio de um trato gastrintestinal de um mamífero.

Em uma primeira forma de realização dentro deste primeiro aspecto da invenção, o método compreende administrar uma composição farmacêutica (tal como uma partícula de núcleo-envoltório) ao mamífero, em que a composição farmacêutica compreende um polímero perm-seletivo para ligar íon de potássio em íon magnésio (e, preferivelmente, para ligar tanto íon de sódio como íon de potássio em tanto íon de magnésio como íon de cálcio). A permeabilidade da composição farmacêutica persiste durante o trânsito da partícula de núcleo-envoltório através do intestino delgado e do cólon. A

composição farmacêutica preferencialmente troca e retém íon de potássio sobre íon de sódio em um cólon inferior do trato gastrintestinal. Uma quantidade terapeuticamente eficaz de íon de potássio é do trato gastrintestinal do mamífero. Preferivelmente, nesta forma de realização, a 5 partícula de núcleo-envoltório pode transitar através do trato gastrintestinal do mamífero durante um período de pelo menos (cerca de) 30 horas ou, em alguns casos, durante um período mais longo de pelo menos (cerca de) 36 horas, ou 42 horas ou 48 horas.

Em outra segunda forma de realização dentro deste aspecto da 10 invenção, uma partícula de núcleo-envoltório é administrada a mamífero, preferivelmente a um humano. A partícula de núcleo-envoltório compreende um componente de núcleo e um componente de envoltório, o componente de envoltório sendo um polímero tendo uma capacidade de ligação de íon de potássio e o componente de núcleo sendo um polímero perm-seletivo para 15 ligar íon de potássio sobre íon de magnésio (e, preferivelmente, para ligar tanto íon de sódio como íon de potássio sobre tanto íon de magnésio como íon de cálcio). A perm-seletividade da partícula de núcleo-envoltório para íon de potássio sobre íon de magnésio persiste durante o trânsito da partícula de núcleo-envoltório através do intestino delgado e do cólon. A partícula de 20 núcleo-envoltório preferencialmente liga-se (p. ex., troca) e retém íon de potássio sobre íon de sódio em um cólon inferior do trato gastrintestinal. Uma quantidade terapeuticamente eficaz de íon de potássio é removida do trato gastrintestinal do mamífero. Preferivelmente, nesta forma de realização, a partícula de núcleo-envoltório pode transitar através do trato gastrintestinal do 25 mamífero durante um período de pelo menos (cerca de) 30 horas ou, em alguns casos, durante um período mais longo de pelo menos (cerca de) 36 horas, ou 42 horas ou 48 horas.

Em uma outra terceira forma de realização do primeiro aspecto da invenção, a invenção é dirigida a métodos de tratar uma indicação

farmacêutica baseada em ou derivada direta ou indiretamente de cátion monovalente anormalmente elevado. O método compreende remover íon de potássio do trato gastrintestinal de um mamífero de acordo com a primeira ou segunda formas de realização desta invenção, como exposto acima e como 5 mais especificamente descrito a seguir. Os métodos e composições da invenção são adequadas para uso terapêutico e/ou profilático em tais tratamentos. Por exemplo, as formas da invenção podem ser usadas para tratar hipercalemia empregando-se partículas de núcleo-envoltório de ligação de potássio. Em uma forma de realização, as partículas de núcleo-envoltório 10 compreendendo composições de ligação de potássio são usadas em combinação com medicamentos que provocam retenção de potássio, tais como diuréticos poupadores de potássio, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ACEIs), bloqueadores do receptor da Angiotensina (ARBs), medicamentos antiinflamatórios não esteróides, ou trimetoprima.

15 Em uma outra quarta forma de realização deste primeiro aspecto geral (métodos) da invenção, a invenção é dirigida ao uso de uma composição compreendendo uma partícula de núcleo-envoltório para manufatura de um medicamento. O medicamento é preferivelmente para uso para tratamento profilático ou terapêutico de várias indicações, como aqui 20 descrito. A composição pode compreender partículas de núcleo-envoltório, opcionalmente em combinação com um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis. O medicamento pode ser usado para remover íon de potássio do trato gastrintestinal de um mamífero, de acordo com a primeira ou segunda formas de realização desta invenção, como exposto acima e como mais especificamente descrito a seguir.

25 *Composições de Matéria.* Em outro segundo aspecto geral, a presente invenção fornece composições de matéria, tais como composições farmacêuticas, para remover íon de potássio do trato gastrintestinal de um mamífero.

Em uma primeira forma de realização dentro do segundo aspecto da invenção, a composição farmacêutica pode compreender um polímero tendo uma capacidade de ligação de íon de potássio e a composição farmacêutica pode ter uma seletividade persistente para íon de potássio sobre íon de magnésio. A composição farmacêutica é ainda caracterizada por uma ou mais de

(a) composição farmacêutica tendo uma ligação específica para íon de potássio de pelo menos (cerca de) 1,0 mmol/g, preferivelmente pelo menos (cerca de) 1,5 mmol/g, preferivelmente pelo menos (cerca de) 2,0 mmol/g, conseguida dentro de um período de ligação de potássio menor do que (cerca de) 24 horas, preferivelmente menor do que (cerca de) 18 horas, preferivelmente menos do que (cerca de) 12 horas, preferivelmente menos do que (cerca de) seis horas, e a composição farmacêutica tendo uma ligação específica para íon de magnésio de não mais do que (cerca de) 3,0, preferivelmente não mais do que (cerca de) 2,0, preferivelmente não mais do que (cerca de) 1.0 mmol/g mantida durante um período de ligação de magnésio de mais do que (cerca de) dezoito horas, preferivelmente mais do que (cerca de) 24 horas,

(b) composição farmacêutica tendo uma ligação relativa para íon de potássio de pelo menos (cerca de) 20%, preferivelmente pelo menos (cerca de) 30%, mais preferivelmente pelo menos (cerca de) 40%, em cada caso por mol do cátion ligado total, obtida dentro de um período de ligação de potássio menor do que (cerca de) 24 horas, preferivelmente menos do que (cerca de) 18 horas, preferivelmente menos do que (cerca de) 12 horas, preferivelmente menos do que (cerca de) seis horas, e composição farmacêutica tendo uma ligação relativa para íon de magnésio de não mais do que (cerca de) 70%, preferivelmente não mais do que (cerca de) 60%, preferivelmente não mais do que (cerca de) 50%, preferivelmente não mais do que (cerca de) 40%, em cada caso por mol do cátion ligado total, mantida

durante um período de ligação de magnésio de mais do que (cerca de) dezoito horas, preferivelmente mais do que (cerca de) 24 horas, ou

(c) composição farmacêutica tendo uma persistência de tempo para íon de potássio definida como o tempo necessário para alcançar (cerca de) 80% da ligação de equilíbrio, t_{80} , de não mais do que (cerca de) 24 horas, preferivelmente não mais do que (cerca de) 18 horas, preferivelmente não mais do que (cerca de) 12 horas, preferivelmente não mais do que (cerca de) 6 horas, e composição farmacêutica tendo uma persistência de tempo para íon de magnésio definida como o tempo necessário para alcançar (cerca de) 80% da ligação de equilíbrio, t_{80} , de mais do que (cerca de) 18 horas, preferivelmente mais do que (cerca de) 24 horas. Em cada caso os valores (a), (b) ou (c) são determinados in vitro em um ensaio selecionado do grupo consistindo de

(i) um primeiro ensaio consistindo essencialmente de incubar a composição farmacêutica em uma concentração de 4 mg/ml em uma solução consistindo essencialmente de 55mM KCl, 55mM MgCl₂ e 50mM monoidrato de ácido 2-morfolinoetanossulfônico, , em um pH de 6.5 e uma temperatura de 37°C por 48 h com agitação, e direta ou indiretamente medindo-se os cátions ligados à composição farmacêutica durante o time.

(ii) um segundo ensaio consistindo essencialmente de incubar a composição farmacêutica em uma concentração de 4 mg/ml em uma solução consistindo essencialmente de 50 mM KCl, 50 mM MgCl₂, 50 mM monoidrato do ácido 2-morfolinoetanossulfônico, 5mM taurocolato de sódio, 30 mM oleato e 1,5mM citrato, em um pH de 6.5 e uma temperatura de 37°C por 48 h com agitação, e direta ou indiretamente medindo-se os cátions ligados à composição farmacêutica durante o tempo e

(iii) um terceiro ensaio consistindo essencialmente de incubar a composição farmacêutica em uma concentração de 4 mg/ml de solução de água fecal, a solução de água fecal sendo um sobrenadante centrífugo filtrado,

derivado por centrifugação de fezes humanas por 16 horas a 50.000g a 4°C e então filtrando-se o sobrenadante através de um filtro de 0,2 µm, a composição farmacêutica sendo incubada em uma solução de água fecal em uma temperatura de 37°C por 48 h com agitação, e direta ou indiretamente medindo-se os cátions ligados à composição farmacêutica durante o tempo, e combinações de um ou mais do primeiro ensaio, do segundo ensaio e do terceiro ensaio. Em uma abordagem dentro desta primeira forma de realização do segundo aspecto da invenção, para cada caso (a) e (b), o período de ligação de potássio é preferivelmente menor do que (cerca de) 24 horas e o período de ligação de magnésio é preferivelmente maior do que (cerca de) 24 horas. Em outra abordagem dentro de tal forma de realização, para cada caso (a) e (b), o período de ligação de potássio é preferivelmente menor do que (cerca de) 18 horas e o período de ligação de magnésio é preferivelmente maior do que (cerca de) 18 horas. Em uma outra abordagem dentro de tal forma de realização, para cada caso (a) e (b), o período de ligação de potássio é preferivelmente menor do que (cerca de) 12 horas e o período de ligação de magnésio é preferivelmente maior do que (cerca de) 18 horas.

Em uma abordagem adicional dentro de tal forma de realização, para cada caso (a) e (b), o período de ligação de potássio é preferivelmente menor do que (cerca de) 6 horas e o período de ligação de magnésio é preferivelmente maior do que (cerca de) 18 horas. Similarmente, em uma abordagem dentro desta primeira forma de realização do segundo aspecto da invenção, para o caso (c), o período de ligação de potássio é preferivelmente não mais do que (cerca de) 24 horas e o período de ligação de magnésio é preferivelmente maior do que (cerca de) 24 horas. Em outra abordagem dentro de tal forma de realização, para o caso (c), o período de ligação de potássio é preferivelmente não mais do que (cerca de) 18 horas e o período de ligação de magnésio é preferivelmente maior do que (cerca de) 18 horas. Em uma outra abordagem dentro de tal forma de realização, para o

caso (c), o período de ligação de potássio é preferivelmente não mais do que (cerca de) 12 horas e o período de ligação de magnésio é preferivelmente mais do que (cerca de) 18 horas. Em uma abordagem adicional dentro de tal forma de realização, para o caso (c), o período de ligação de potássio é preferivelmente não mais do que (cerca de) 6 horas e o período de ligação de magnésio é preferivelmente maior do que (cerca de) 18 horas.

Uma outra terceira forma de realização do segundo aspecto geral da presente invenção é dirigida a uma partícula de núcleo-envoltório compreendendo um componente de núcleo interno e um componente de envoltório. O componente de núcleo interno compreende um polímero de troca de cátion. O componente de envoltório encapsula o componente de núcleo e compreende um polímero de amina reticulada positivamente carregado líquido, contendo componentes amina, pelo menos 1 % e preferivelmente pelo menos 2 % dos componentes amina sendo amônio quaternário. Preferivelmente em tal forma de realização a partícula de núcleo-envoltório tem um tamanho de (cerca de) 1 μm a (cerca de) 500 μm e uma capacidade de ligação para potássio de pelo menos (cerca de) 1,5 mmol/g em um pH maior do que 5,5. Tais partículas de núcleo-envoltório são, em aspectos de uso preferidos, administradas a um mamífero para passagem através do trato gastrintestinal do mamífero.

Uma outra quarta forma de realização do segundo aspecto geral da presente invenção é dirigida a uma partícula de núcleo-envoltório compreendendo um componente de núcleo interno e um componente de envoltório. O componente de núcleo interno compreende um polímero de troca de cátion. O componente de envoltório encapsula o componente de núcleo e compreende um polímero de amina reticulada positivamente carregado líquido, o polímero compreendendo componentes amina substituídos por um componente (alc)heterocíclicos, tendo a fórmula $-(\text{CH}_2)_m-\text{HET}-(\text{R}_x)_t$ ou um componente (alc)arila tendo a fórmula $-(\text{CH}_2)_m-\text{Ar}-(\text{R}_x)_t$, em

que m é 0 - 10, t é 0 - 5, HET é um componente heterocíclico, Ar é um componente arila, e R_x é hidrocarbila ou hidrocarbila substituída, e -(CH₂)_m-Ar-(R_x)_t é outro que não benzila. Tais partículas de núcleo-envoltório são, em aspectos de uso preferidos, administradas a um mamífero para passagem 5 através do trato gastrintestinal do mamífero.

Em uma outra quinta forma de realização do segundo aspecto geral da invenção, a invenção é dirigida a uma composição para uso como um farmacêutico. Preferivelmente, a invenção é dirigida a uma composição para uso em terapia (incluindo para uso em terapia profilática ou terapêutica), para 10 tratamento de várias indicações, como descrito acima com respeito ao primeiro aspecto (métodos) da invenção. A composição pode compreender uma composição farmacêutica, tal como partículas de núcleo-envoltório, por exemplo, como descrito acima com relação às primeira, segunda, terceira e quarta formas de realização deste aspecto da invenção. A composição pode 15 opcionalmente compreender um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis e, adicional ou opcionalmente, compreender um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis e, adicional ou alternativamente, opcionalmente pode ser aplicada em combinação com um meio líquido para suspender ou dispersar a composição (p. ex., partículas de núcleo-envoltório). 20 A composição pode ser formulada em qualquer forma adequada (p. ex., tabletes etc., como mais totalmente descrito abaixo). A partícula de núcleo-envoltório pode ser usada como descrito acima com respeito à primeira forma de realização do primeiro aspecto da invenção.

Nas várias formas de realização dos primeiro e segundo 25 aspectos da invenção, a seletividade (p. ex., perm-seletividade) da composição farmacêutica (tal como partículas de núcleo-envoltório) da invenção é suficientemente persistente para ter um efeito benéfico, tal como um efeito profilático benéfico ou terapêutico benéfico. Em particular, em aplicações envolvendo o meio-ambiente gastrintestinal, as composições (e

partículas de núcleo-envoltório) da invenção podem remover uma quantidade maior de íon de potássio do que íon de sódio do trato gastrintestinal (dentro de um período de ligação de potássio representativo do tempo de trânsito para o cólon inferior) e podem ter uma seletividade persistente para íon de potássio 5 através de um ou mais íons divalentes, p.ex., íon de magnésio, íon de cálcio (durante um período de ligação de íon divalente representativo do tempo de trânsito através do trato gastrintestinal ou uma parte pertinente dele (p. ex., através do intestino delgado e do cólon)).

Em qualquer forma de realização do primeiro aspecto geral ou 10 do segundo aspecto geral da presente invenção, a partícula de núcleo-envoltório pode ser ainda caracterizada como sendo ou como tendo um ou mais aspectos adicionais, descritos como segue nos parágrafos incluídos a seguir dentro do Resumo da Invenção e como detalhado na Descrição Detalhada da Invenção. Tais aspectos adicionados são considerados como 15 sendo parte da invenção em quaisquer e todas possíveis combinações entre si e com uma ou mais formas de realização da invenção, como mencionado com relação a seu primeiro ou segundo aspecto.

Componente Envoltório. Em formas de realização particularmente preferidas, o componente de envoltório compreende um 20 polímero polivinílico reticulado (p. ex., polivinilamina), tendo um ou mais outros aspectos ou características (sozinhos ou em várias combinações), como aqui descrito. Em algumas formas de realização, o polímero polivinílico pode ser um polímero polivinílico densamente reticulado. Em algumas formas de realização, por exemplo, o polímero polivinílico pode ser um produto de uma 25 reação de reticulação comprendendo o agente de reticulação e o polímero polivinílico (p. ex., de unidades de repetição do polímero ou dos grupos funcionais reticuláveis do polímero) em uma relação de menos do que (cerca de) 2:1, e preferivelmente em uma relação variando de (cerca de) 2:1 a (cerca de) 10:1, variando de (cerca de) 2.5:1 a (cerca de) 6:1, ou variando de (cerca

de) 3:1 a (cerca de) 5:1 e em algumas formas de realização em uma relação de (cerca de) 4:1, em cada caso em uma base molar. Em algumas formas de realização, o polímero de envoltório reticulado pode ser um polímero de polivinilamina reticulado compreendendo componentes de reticulação e 5 componentes amina em uma relação de menos do que (cerca de) 0.05:1, preferivelmente não menos do que (cerca de) 0.1:1, e preferivelmente em uma relação variando de (cerca de) 0,1:1 a (cerca de) 1,5:1, mais preferivelmente variando de (cerca de) 0.5:1 a (cerca de) 1.25:1, ou de (cerca de) 0.75:1 a (cerca de) 1:1, em cada caso com base no mol equivalente do componente de 10 reticulação para componente de amina do polímero de polivinilamina reticulado.

Agentes de Reticulação de Envoltório. O envoltório pode ser reticulado com um agente de reticulação. Geralmente, o agente de reticulação 15 comprehende um composto tendo pelo menos dois componentes reativos de amina. Em algumas formas de realização, o agente de reticulação para o componente de envoltório pode ser um agente de reticulação hidrofóbico. *Robustez.* A partícula de núcleo-envoltório de qualquer aspecto ou forma de realização da invenção é preferivelmente suficientemente robusta para sobreviver no meio-ambiente de uso - por exemplo, para passar através 20 do sistema gastrintestinal (ou um ensaio in-vitro representativo dele) para aplicações farmacêuticas sem substancialmente desintegrar tal partícula de núcleo-envoltório, e/ou preferivelmente sem substancialmente degradar as características físicas e/ou características de desempenho de uma partícula de núcleo-envoltório. Em formas de realização preferidas, o componente de 25 núcleo da composição de núcleo-envoltório não é essencialmente desintegrada e/ou tem características físicas e/ou características de desempenho que sejam essencialmente não degradadas sob condições fisiológicas do trato gastrintestinal (ou representações in vitro ou seus mímicos) durante um período de tempo de permanência em uma passagem

através do meio-ambiente de interesse, tal como o trato gastrintestinal.

Polímero Deformável. Em algumas formas de realização, o componente de núcleo é preferivelmente um polímero deformável, e mais preferivelmente polímero reticulado deformável, que pode acomodar 5 mudanças nas dimensões do componente de núcleo (p. ex., devidas à dilatação – tal como da hidratação em um meio-ambiente aquoso; ou p. ex., devido aos protocolos de manufatura – tais como secagem; ou, p. ex., devido à armazenagem – tal como em um meio-ambiente úmido).

Não-Absorvidas. Preferivelmente, as partículas de núcleo-envoltório e as composições compreendendo tais partículas de núcleo-envoltório não são absorvidas do trato gastrintestinal. Preferivelmente, (cerca de) 90% ou mais do polímero não são absorvidos, mais preferivelmente (cerca de) 95% ou mais não são absorvidos, mesmo mais preferivelmente (cerca de) 97% ou mais não são absorvidos, e muitíssimo preferivelmente (cerca de) 15 98% ou mais do polímero não são absorvidos.*Capacidade de Ligação do Potássio.* A partícula de núcleo-envoltório de qualquer aspecto ou forma de realização da invenção pode ter uma quantidade eficaz de um núcleo de ligação de potássio, tal como um polímero de ligação de potássio (p. ex., um polímero tendo uma capacidade para ligação de potássio). Em algumas 20 formas de realização, a partícula de núcleo-envoltório pode ter uma quantidade terapeuticamente eficaz de um núcleo de ligação de potássio, de modo que, ao ser administrada a um indivíduo mamífero, tal como um humano, uma partícula de núcleo-envoltório eficazmente liga-se a e remove uma média de pelo menos (cerca de) 1,5 mmol (ou 1,5 mEq) ou mais de 25 potássio por g de partícula de núcleo envoltório. A partícula de núcleo-envoltório pode também ser caracterizada por sua capacidade de ligação com base na capacidade de ligação in-vitro para potássio, como descrito a seguir na Descrição Detalhada da Invenção.

Seletividade. Vantajosamente, as partículas de núcleo

envoltório da invenção são seletivas para cátions monovalentes através de cátions divalentes. O polímero de envoltório reticulado pode ser um polímero perm-seletivo, tendo uma perm-seletividade para cátions monovalentes inorgânicos através de cátions divalentes inorgânicos. Nas formas de realização preferidas, a permeabilidade relativa do polímero de núcleo para íon monovalente versus íon divalente, pode ser caracterizado por uma relação de permeabilidade de permeabilidade para íons monovalentes (p. ex., íons de potássio) para permeabilidade para cátions divalentes (p. ex., íons de potássio) para permeabilidade de cátions divalentes (p. ex., Mg^{++} e Ca^{++} , conforme medido em ensaios in vitro representativos de meio-ambiente adequado. Por exemplo, conforme medido nos ensaios representativos gastrintestinais, a relação de permeabilidade pode ser pelo menos (cerca de) pelo menos (cerca de) 2:1, e preferivelmente pelo menos (cerca de) 5:1, ou pelo menos (cerca de) 10:1 ou pelo menos (cerca de) 100:1, ou pelo menos (cerca de) 1.000:1 ou pelo menos (cerca de) 10.000:1. Conforme medido nos ensaios representativos gastrintestinais, a relação de permeabilidade pode variar, por exemplo, de (cerca de) 1:0.5 a (cerca de) 1:0,0001 (i.e., de (cerca de) 2:1 a (cerca de) 10.000:1), e pode preferivelmente variar de (cerca de) 1: 0.2 e (cerca de) 1:0.01 (i.e., de (cerca de) 5:1 a (cerca de) 100:1).

Quantidade/Espessura/Tamanho de Partícula de Núcleo. A partícula de núcleo-envoltório pode preferivelmente compreender um componente de envoltório e um componente de núcleo em uma quantidade relativa, geralmente variando de (cerca de) 1:1000 a (cerca de) 1:2 em peso. In formas de realização preferidas, a quantidade relativa do componente de envoltório para componente de núcleo pode variar de (cerca de) 1:500 a (cerca de) 1:4 em peso, ou variando de (cerca de) 1: 100 a (cerca de) 1: 5 em peso, ou variando de (cerca de) 1: 50 a (cerca de) 1: 10 em peso. Em algumas formas de realização, o componente de envoltório pode ter uma espessura variando de (cerca de) 0.002 mícron a (cerca de) 50 mícrons, preferivelmente

(cerca de) 0.005 mícron a (cerca de) 20 mícrons, ou de (cerca de) 0.01 mícrons a (cerca de) 10 mícrons. *Produto-por-Processo.* As partículas de núcleo-envoltório e composições da invenção podem ser um produto resultante de um processo compreendendo etapas para preparar um compósito de núcleo-envoltório (tal como uma partícula de núcleo-envoltório) compreendendo um componente de núcleo e um polímero de envoltório reticulado, formado através de uma superfície do componente de núcleo.

Em particular, as partículas e composições de núcleo envoltório e composições da invenção podem ser um produto resultante de um determinado processo de multifases com reticulação in situ. UM processo preferido pode compreender, em uma forma de realização geral, formar um intermediário de núcleo-envoltório compreendendo um componente de núcleo e um polímero de envoltório associado com uma superfície do componente de núcleo. O intermediário de núcleo-envoltório é formado, por exemplo, em uma primeira fase líquida. O intermediário de núcleo-envoltório é isolado em fase de uma parte de massa da primeira fase líquida. Preferivelmente, o intermediário de núcleo-envoltório é isolado em fase empregando-se uma segunda fase líquida, a segunda fase líquida sendo substancialmente imiscível com a primeira fase líquida. O intermediário de núcleo-envoltório isolado em fase é contatado com um agente de reticulação sob condições de reticulação (para reticular o polímero de núcleo associado com a superfície do componente de núcleo). O produto resultante é o compósito de núcleo-envoltório compreendendo um polímero de envoltório reticulado através de uma superfície de um componente de núcleo. Formas de realização adicionais de tal processo são descritas mais detalhadamente abaixo e os produtos resultantes de tais formas de realização estão igualmente dentro da invenção.

Componentes Poliméricos. Em formas de realização em que o componente de núcleo compreende um polímero, o polímero pode ser um homopolímero ou um copolímero (p. ex., binário, terciário ou polímero de

ordem superior) e pode opcionalmente ser reticulado. Os copolímeros do componente de núcleo podem ser copolímeros aleatórios, copolímeros em bloco ou copolímeros tendo uma arquitetura controlada, preparada por polimerização de radical livre vivo. O polímero polivinílico reticulado do 5 componente de envoltório pode igualmente ser um homopolímero ou um copolímero (p. ex., polímero binário, terciário ou de ordem superior). Os copolímeros do componente de envoltório podem ser copolímeros aleatórios, copolímeros em bloco ou copolímeros tendo uma arquitetura controlada, preparada por polimerização de radical livre vivo.

● 10 *Componente de Núcleo.* Em algumas formas de realização, o núcleo pode ser uma resina de troca de cátion comercialmente disponível, tal como poliestirenossulfonato (p. ex., comercialmente disponível como uma resina Dowex (Aldrich)) ou tal como ácido poliacrílico (p. ex., comercialmente disponível como Amberlite (Rohm and Haas)). Em algumas 15 formas de realização, o componente de núcleo pode compreender um polímero selecionado de um polímero de ácido poli-fluoroacrílico, um polímero de ácido poli-difluoromaléico, ácido poli-sulfônico e suas combinações, em cada caso opcionalmente (e geralmente preferível) reticulado. Em algumas formas de realização, o polímero de componente de ● 20 núcleo compreende ácido 2-fluoroacrílico reticulado com um agente de reticulação. O agente de reticulação para um componente de núcleo polimérico pode ser selecionado do grupo consistindo de divinilbenzeno, 1,7-octadieno, 1,6-heptadieno, 1,8-nonadieno, 1,9-decadieno, 1,4-diviniloxibutano, 1,6-hexametilenobisacrilamida, etileno bisacrilamida, N,N'-bis(vinilsulfonilacetil)etileno diamina, 1,3-bis(vinilsulfonil)-2-propanol, vinilsulfona, N,N'-metilenobisacrilamida polivinila éter, polialiléter, e suas 25 combinações. Em algumas formas de realização preferidas o agente de reticulação é selecionado de divinilbenzeno, 1,7-octadieno, 1,4-diviniloxibutano, e suas combinações. Em algumas formas de realização, o

núcleo pode estar em sua forma protônica, forma de sódio, forma de potássio, forma de cálcio, forma de amônio ou suas combinações.

Vantajosamente, as composições e métodos da invenção fornecem substanciais vantagens para remover íons monovalentes de um meio-ambiente, tal como do trato gastrintestinal de um mamífero. Em particular, as composições e métodos da invenção fornecem melhorada seletividade para ligar íons monovalentes, preferencialmente através de solutos de competição, particularmente através de cátions divalentes, tais como íon de magnésio e/ou íon de cálcio presente no meio-ambiente. As composições e métodos da invenção também fornecem melhorada retenção de íons monovalentes, mesmo na presença de substanciais concentrações de solutos competitivos, tais como cátions divalentes e mesmo através de longos períodos de tempo. As melhorias das características de desempenho realizadas pelas composições e métodos da invenção transformam-se em benefícios substanciais para tratamento de distúrbios do equilíbrio de íons em humanos e outros mamíferos. Em particular, por exemplo, as composições e métodos da invenção oferecem melhoradas abordagens (composições e métodos) para (tratamento) profilático ou terapêutico de hipercalemia e outras indicações relacionadas com a homeostase do íon de potássio e para tratamento da hipertensão e outras indicações relacionadas com a homeostase do íon de sódio. Notavelmente, tais benefícios profiláticos e/ou terapêuticos podem ser realizados empregando-se as composições e métodos da invenção, enquanto também reduzindo o risco de efeitos fora de alvo potenciais (p. ex., o risco de hipocalcemia e hipomagnesemia).

25

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A FIG. 1 à FIG. 12 são gráficos mostrando os perfis de ligação das partículas de núcleo-envoltório da invenção para certos cátions – mostrados como a quantidade de cátion ligado por peso unitário de partícula de núcleo-envoltório (meq/g) durante o tempo. Os dados mostrados para três

partículas de núcleo-envoltório compreendendo um envoltório de polivinilamina reticulada através de um núcleo de poliestirenossulfonato [xPVAm /Dowex(Na)] (preparado como nos Exemplos 1 a 3) e para uma partícula de controle compreendendo sulfonato de poliestireno – sem um envoltório [Dowex(Na)], em cada caso como determinado por três diferentes ensaios *in vitro*, representativos do trato gastrintestinal – como detalhado no Exemplo 4A (Figs. 1 a 4), Example 4B (Figs. 5 a 8), e Example 4C (Figs. 9 a 12).

As Figures 13 A e 13B mostram imagens SEM da partícula de núcleo-envoltório [xPVAm/Dowex (Na)] preparada no Exemplo 1 (Ref. #253) em ampliação relativamente baixa (Fig. 13A) e em uma ampliação relativamente elevada (Fig. 13B).

As Figures 14A e 14B mostram imagens SEM de uma partícula de núcleo-envoltório [xPVAm/Dowex (Na)] preparada no Exemplo 2 (Ref. #293) em ampliação relativamente baixa (Fig. 14A) e em ampliação relativamente elevada (Fig. 14B).

As Figuras 15A e 15B mostram imagens SEM de uma partícula de núcleo-envoltório [xPVAm/Dowex (Na)] preparada no Exemplo 3 (Ref. #291) em ampliação relativamente baixa (Fig. 15A) e em ampliação relativamente elevada (Fig. 15B).

As Figuras 16A e 16B mostram imagens SEM da partícula [Dowex (Na)] sem um componente de envoltório (usado como um controle no experimento do Exemplo 4) em ampliação relativamente baixa (Fig. 16A) e em ampliação relativamente elevada (Fig. 16B).

As Figuras 17A a 17C mostram imagens confocais apenas da partícula de núcleo – sem envoltório [Dowex(Na)] (Fig. 17A), de uma partícula de núcleo-envoltório [xPVAm/Dowex (Na)] preparada no Exemplo 2 (Ref. #293) (Fig. 17B), e de uma partícula de núcleo-envoltório [xPVAm/Dowex (Na)] preparada no Exemplo 1 (Ref. #253) (Fig. 17C).

A Figura 18(a) é um gráfico mostrando perfis de ligação para contas tendo um núcleo Dowex(Na) com um núcleo polivinilamina reticulada (PVAm) (batelada de revestimento de 500 g) a 37°C, empregando-se o Ensaio No. I (condições não-interferentes (NI)) em que a concentração de contas foi de 10 mg/ml.

A Figura 18(b) é um gráfico mostrando perfis de ligação para contas tendo um núcleo Dowex(Na) com um núcleo de polivinilamina reticulada (PVAm) (batelada de revestimento de 500 g) a 37°C empregando-se o Ensaio No. II (condições de ensaio interferente específicas de potássio (K-SPIF)) em que a concentração de contas foi de 10 mg/ml.

A Figura 19 é um gráfico mostrando o perfil de ligação do extrato fecal de um núcleo Dowex 50 W X4-200, sem um núcleo e vários materiais de teste contendo o mesmo núcleo, porém com vários envoltórios de polivinilamina reticulada.

A Figura 20 é um esquemático do projeto de estudo para testar o efeito de envoltórios de polivinilamina reticulada sobre a excreção de cátions em suínos.

A Figura 21 (a) é um gráfico mostrando a excreção de íons de sódio, potássio, magnésio e cálcio em fezes de suíno.

A Figura 21(b) é um gráfico mostrando a excreção de íons de sódio, potássio, magnésio e cálcio em urina de suíno.

A Figura 22 é um esquemático do projeto de estudo para testar o efeito de envoltórios de polivinilamina reticulada em excreção de cátion em ratos.

A Figura 23 (a) é um gráfico mostrando a excreção de íons de sódio e potássio em urina de rato.

A Figura 23 (b) é um gráfico mostrando a excreção de íons de sódio e potássio em fezes de rato.

A Figura 24(a) é um gráfico mostrando o efeito da relação

ECH/Ben(50)-PEI sobre a ligação de cátion de uma partícula de núcleo envoltório contendo um núcleo de Dowex(Na) com um núcleo de Ben(50)-PEI reticulado com uma solução de envoltório aquosa de pH 6.5 durante o revestimento.

5 A Figura 24(b) é um gráfico mostrando o efeito da relação ECH/Ben(50)-PEI sobre a ligação de cátion de uma partícula de núcleo envoltório contendo um núcleo de Dowex(Na) com um núcleo de Ben(50)-PEI reticulado com uma solução de envoltório aquosa de pH 7 durante o revestimento.

● 10 A Figura 24(c) é um gráfico mostrando o efeito da relação ECH/Ben(50)-PEI sobre a ligação de cátion de uma partícula de núcleo envoltório contendo um núcleo de Dowex(Na) com um núcleo de Ben(50)-PEI reticulado com uma solução de envoltório aquosa de pH 7.4 durante o revestimento.

15 A Figura 24(d) é um gráfico mostrando o efeito da relação ECH/Ben(35)-PEI sobre a ligação de cátion de uma partícula de núcleo envoltório contendo um núcleo de Dowex(Na) com um núcleo de Ben(35)-PEI reticulado com uma solução de envoltório aquosa de pH 7.6 durante o revestimento.

● 20 A Figura 25(a) é um gráfico mostrando o efeito da relação ECH/Ben(50)-PEI sobre a ligação de cátion de uma partícula de núcleo envoltório contendo um núcleo de Dowex(Na) com um núcleo de Ben(50)-PEI reticulado em que 20 % em peso do polímero de envoltório foram usados durante o revestimento.

25 A Figura 25(b) é um gráfico mostrando o efeito da relação ECH/Ben(50)-PEI sobre a ligação de cátion de uma partícula de núcleo envoltório contendo um núcleo de Dowex(Na) com um núcleo de Ben(50)-PEI reticulado em que 15 % em peso do polímero de envoltório foram usados durante o revestimento.

A Figura 25(c) é um gráfico mostrando o efeito da relação ECH/Ben(50)-PEI sobre a ligação de cátion de uma partícula de núcleo envoltório contendo um núcleo de Dowex(Na) com um núcleo de Ben(50)-PEI reticulado em que 10 % em peso do polímero de envoltório foram usados 5 durante o revestimento.

As Figuras 26(a) e 26(b) são gráficos mostrando o perfil de ligação do íon de magnésio de envoltórios Ben(84)-PEI sobre núcleos de Dowex(K) preparados por coacervação de solvente.

A Figura 25(b) mostra ainda a estabilidade de um núcleo 10 Ben(84)-PEI sobre um núcleo Dowex(K) após contato com uma solução aquosa ácida.

A Figura 27(a) é um gráfico mostrando o perfil de ligação do íon de magnésio de partículas de núcleo envoltório tendo um núcleo Ben(20)-PEI, um núcleo Ben(40)-PEI, ou nenhum núcleo em um núcleo Dowex(K).

15 A Figura 27(b) é um gráfico mostrando o perfil de ligação do íon de magnésio de umas partículas de núcleo envoltório tendo um núcleo Ben(40)-PEI e um núcleo Dowex(K) em que as partículas foram preparadas em uma escala de 0,5 g ou de 10 g.

20 A Figura 28(a), 28(b), 28(c) são gráficos mostrando os perfis de ligação do íon de potássio e do íon de magnésio em que a espessura do núcleo é variada. As espessuras de núcleo, aproximadas pela reação do material de envoltório para material de núcleo (expressa como % em peso) são de 10% em peso de Ben(84)-PEI, 2 % em peso de Ben(84)-PEI, e 7,6 % em peso de Ben(65)-PEI, respectivamente.

25 A Figura 29 é um gráfico mostrando os perfis de ligação do íon de potássio e íon de magnésio para duas amostras tendo um núcleo Dowex e envoltórios Ben-PEI de diferentes graus de quaternização. A amostra EC-24159-2 tem um mais baixo grau de quaternização do que EC-24159-8.

A Figura 30 é um gráfico mostrando os perfis de ligação do íon de potássio, íon de magnésio e íon de sódio para amostras tendo diferentes graus de quaternização permanente.

A Figura 31 é um gráfico mostrando as intensidades relativas e 5 a energia (em eV) dos elétrons ocupando o orbital 1s de nitrogênio para átomos de nitrogênio ligados a diferentes números de grupos orgânicos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece composições de matéria, incluindo composições farmacêuticas e composições para uso como um farmacêutico ou para uso em terapia, em cada caso sita composição 10 compreendendo uma partícula de núcleo-envoltório. A presente invenção também fornece métodos, incluindo métodos para remover cátion monovalente, tal como cátion monovalente inorgânico, de um meio-ambiente compreendendo tal cátion e, em algumas formas de realização, remover tal 15 cátion de um trato gastrintestinal de um mamífero. A invenção também fornece métodos para tratar uma indicação farmacêutica baseada em ou derivada direta ou indiretamente de cátion monovalente anormalmente elevado, tal como íon de potássio de soro (p. ex., hipercalemia) ou íon de 20 sódio de soro anormalmente elevado (p. ex., hipertensão). A invenção também provê o uso de uma composição compreendendo um partícula de núcleo-envoltório, para manufatura de um medicamento. O medicamento é preferivelmente para uso em tratamento profilático ou terapêutico de várias indicações, como aqui descrito (neste parágrafo e em parágrafos anteriores acima e nos últimos parágrafos a seguir). A invenção também fornece kits 25 para o tratamento de indivíduos animais e, preferivelmente, mamíferos.

As composições e métodos da invenção oferecem melhores em relação às abordagens da arte anterior, em particular com respeito à capacidade de ligação e seletividade para e retenção de íons monovalentes. As composições e métodos da invenção também fornecem substanciais

benefícios para tratamento de distúrbios de equilíbrio de íon em humanos e outros mamíferos.

Partícula de Núcleo-Envoltório

Em geral, os vários aspectos da invenção compreendem uma 5 partícula de núcleo-envoltório. A partícula de núcleo-envoltório compreende uma componente de núcleo e um componente de envoltório.

Em razão de o componente de núcleo ter uma carga reativa líquida sob condições fisiológicas (para prover a capacidade para ligar cátion monovalente) e o polímero de núcleo ter uma carga positiva líquida sob 10 condições fisiológicas, os compósitos de núcleo-envoltório são significativamente atraídos entre si e, como resultado, há um potencial para o polímero de núcleo e componente de núcleo formarem uma rede polimérica interpenetrante. A inter penetração dos dois componentes, entretanto, tenderá a reduzir a capacidade do componente de núcleo para potássio. A 15 inter penetração dos dois componentes pode também reduzir a integridade da camada de núcleo e, desse modo, reduzir a perm-seletividade das partículas de núcleo-envoltório para cátions monovalentes através dos cátions divalentes. Assim, é geralmente preferido que a inter penetração do material usado para os componentes de núcleo-envoltório seja minimizada.

Um fator afetando influenciando a inter penetração dos 20 componentes de núcleo-envoltório, especialmente polímeros de polieletrólio, é o tamanho do polieletrólio do envoltório, em relação ao tamanho do poro do núcleo. Em geral, o potencial para inter penetração aumenta quando o peso molecular do polímero de envoltório diminui ou o tamanho do poro do núcleo aumenta. Em algumas formas de realização, portanto, o peso molecular do polímero do envoltório é maior do que (cerca de) 1500 daltons, preferivelmente maior do que (cerca de) 5000 daltons, e ainda mais preferivelmente, maior do que (cerca de) 10.000 daltons. Similarmente, em algumas formas de realização, o tamanho médio de poro do polímero trocador

de cátion é menor do que (cerca de) 1 μm ; preferivelmente, menor do que (cerca de) 500 nm, ainda mais preferivelmente menor do que (cerca de) 250 nm; e mesmo mais preferivelmente, menor do que (cerca de) 50 nm. Em algumas formas de realização, a partícula de núcleo-envoltório compreende 5 um componente de núcleo consistindo essencialmente de um polímero de envoltório tendo um peso molecular maior do que (cerca de) 1500 daltons, preferivelmente, maior do que (cerca de) 5000 daltons, e ainda mais preferivelmente, maior do que (cerca de) 10.000 daltons, em cada caso reticulado com um reticulador adequado, e um componente de núcleo ●10 consistindo essencialmente de uma resina de troca de cátion que é um polímero reticulado, tendo um tamanho médio de poro menor do que (cerca de) 1 μm ; preferivelmente, menor do que (cerca de) 500 nm, ainda mais preferivelmente, menor do que (cerca de) 250 nm; e mesmo mais preferivelmente, menor do que (cerca de) 50 nm, incluindo cada troca de 15 combinações dos pesos moleculares precedentes e tamanhos de poro médios. As formas de realização descritas neste parágrafo são aspectos gerais da invenção e podem ser usadas em combinação com cada outro aspecto da invenção, como aqui descrito.

●20 O componente de núcleo pode geralmente compreender um material orgânico (p. ex., um polímero orgânico) ou um material inorgânico. Preferivelmente, o componente de núcleo pode compreender uma capacidade (p. ex., o componente de núcleo pode compreender um polímero tendo uma capacidade) para ligação de cátion monovalente (p. ex., um cátion monovalente inorgânico, tal como um íon de potássio ou íon de sódio). In 25 formas de realização preferidas, o componente de núcleo será uma resina de troca de cátion (às vezes referida como um polímero de troca de cátion), preferivelmente compreendendo um polímero reticulado. Materiais de núcleo orgânicos e inorgânicos adequados são descritos abaixo.

Em geral, o componente de núcleo compreende um polímero

reticulado, tal como um polímero hidrofílico reticulado. Preferivelmente, o componente de núcleo compreende um polímero reticulado tendo uma unidade repetidora vinílica, tal como uma unidade repetidora de vinilamina ou outra unidade repetidora derivada de monômero contendo amina. O polímero de núcleo pode também compreender componentes hidrofóbicos, tais como 5 um copolímero (p. ex., um copolímero aleatório ou copolímero em bloco) tendo unidades repetidoras tanto hidrofílicas como hidrofóbicas. O componente de núcleo pode compreender um polieletrólio catiônico, o polieletrólio compreendendo um polímero tendo uma unidade repetidora de vinilamina. Em formas de realização particularmente preferidas dos vários 10 aspectos da invenção, o componente de núcleo compreende polivinilamina reticulada.

Componente de Envoltório

O componente de envoltório compreender um polímero de envoltório reticulado. Geralmente, a seqüência de polimerização de um polímero de envoltório, reticulando um polímero de envoltório e/ou revestimento de um polímero de envoltório sobre um componente de núcleo não é rigorosamente crítico. Em uma forma de realização, o polímero de núcleo é reticulado durante a reação de polimerização, para formar o polímero reticulado; em uma forma de realização alternativa, o(s) monômero(s) é/são 15 polimerizados e o polímero resultante (não reticulado) é seqüencialmente tratado com um agente de reticulação, para formar o polímero reticulado. Com relação à primeira das formas de realização imediatamente acima mencionadas deste parágrafo, o polímero reticulado pode ser preparado antes 20 de o polímero de envoltório ser revestido sobre o núcleo; ou, alternativamente, o polímero reticulado pode ser revestido sobre o núcleo, *in situ*, durante a reação de polimerização. Com relação à última das formas de realização acima mencionadas deste parágrafo, o polímero de envoltório pode 25 ser tratado com agente de reticulação, para formar um polímero reticulado

antes de o polímero de envoltório ser revestido no núcleo ou, alternativamente, o polímero de envoltório (não reticulado) pode ser revestido sobre o núcleo antes de o polímero de envoltório ser tratado com o agente de reticulação, para formar o polímero reticulado). A descrição a seguir aplica-se 5 com respeito a cada possível seqüência de polimerização, reticulação e/ou revestimento, como descrito neste parágrafo e explicado mais detalhadamente abaixo. O polímero de envoltório pode compreender um polímero hidrofílico. O polímero de envoltório pode ter um grupo funcional amina. O polímero de 10 envoltório pode compreender um polímero polivinílico. O polímero de envoltório pode compreender um polímero de polivinilamina. Alternativamente, o polímero de envoltório pode compreender um polímero de polialquileneimina (p. ex., polietilenoimina). Embora os polímeros polivinílicos, tais como polímeros de polivinilamina e polímeros de 15 polialquilenoimina, sejam polímeros de envoltório preferidos, outros polímeros de envoltório podem ser usados em algumas formas de realização da invenção. Alguns outros polímeros de envoltório são descritos abaixo, sem limitar a invenção.

20 O polímero (p. ex., polímero hidrofílico ou polímero polivinílico, tais como polímero de polivinilamina ou polímero de polialquilenoimina, tais como polietilenoimina) do componente de envoltório pode geralmente ser um homopolímero ou um copolímero (p. ex., polímero binário, terciário ou de ordem superior). Os copolímeros do componente de envoltório podem ser copolímeros aleatórios, copolímeros em bloco ou copolímeros de arquitetura controlada (p. ex., copolímeros tendo uma 25 arquitetura controlada, preparados por polimerização de radical livre viva).

Em uma forma de realização, o envoltório é um polímero contendo unidades repetidoras derivadas de um monômero vinílico e, preferivelmente, de um monômero contendo um grupo vinilamina. Em outra forma de realização, o núcleo é um polímero contendo unidades repetidoras

derivadas de um monômero de alquilenoimina. Em geral, a perm-seletividade da partícula de núcleo-envoltório para cátion monovalente através de cátion bivalente pode ser influenciada, pelo menos em parte, pelo caráter eletrônico do componente de envoltório que, por sua vez, pode ser influenciado pelo número relativo de unidades de repetição do componente de envoltório derivado de vinilamina, alquilenoimina ou outros monômeros contendo amina. Sob condições fisiológicas, os componentes amina de tais unidades repetidoras podem ser protonados, fornecendo uma fonte de uma carga positiva líquida; aumentando-se a densidade numérica das unidades repetidoras derivadas de amina em relação a outras unidades repetidoras derivadas de monômero, portanto, a densidade de carga catiônica do polímero de envoltório pode ser aumentada sob condições fisiológicas. Assim, em uma forma de realização prefere-se que o componente de envoltório compreenda um polímero tendo pelo menos 10% das unidades repetidoras do polímero derivadas dos monômeros contendo amina. Nesta forma de realização, é mesmo mais preferido que o componente de envoltório compreenda um polímero tendo pelo menos 20% das unidades repetidoras do polímero derivado dos monômeros contendo amina. Nesta forma de realização, é mesmo mais preferido que o componente de envoltório compreenda um polímero e que pelo menos 30% das unidades repetidoras do polímero sejam derivados dos monômeros contendo amina. Ainda mais preferivelmente nesta forma de realização, pelo menos 50% das unidades repetidoras do polímero sejam derivadas de monômeros contendo amina. Ainda mais preferivelmente nesta forma de realização, pelo menos 75% das unidades repetidoras do polímero sejam derivadas de monômeros contendo amina. Em algumas abordagens desta forma de realização, é preferível que pelo menos 100% das unidades repetidoras do polímero sejam derivadas de monômeros contendo amina. Em cada um dos monômeros supracitados, os monômeros contendo amina preferidos são monômero de vinilamina e/ou monômeros de

alilenoimina. Em sistemas copoliméricos, as unidades repetidoras derivadas de monômero de vinilamina, as unidades repetidoras derivadas de monômero de alquilenoimina ou outras unidades repetidoras derivadas de monômero contendo amina podem, cada um independentemente ou em várias combinações, ser incluídas dentro de um copolímero compreendendo outras unidades repetidoras derivadas de monômero não-contendo amina, tais como outras unidades repetidoras derivadas de monômero vinílico não contendo amina. Tal monômero vinílico não-contendo amina, de que tal copolímero pode ser derivado, inclui, por exemplo, monômeros de vinilamida. Em consequência, em uma forma de realização da invenção, o polímero de envoltório pode compreender um copolímero compreendendo uma unidade repetidora derivada de um monômero contendo amina e uma unidade repetidora derivada de um monômero contendo amida; particularmente, por exemplo, um copolímero compreendendo unidades repetidoras derivadas de vinilamina e monômeros de vinilamida. Ainda mais preferivelmente nesta forma de realização, o polímero é um homopolímero derivado de um monômero contendo vinilamina, um homopolímero derivado de um monômero de alquilenoimina (p. ex., etilenoimina) ou um copolímero derivado de um monômero contendo vinilamina e um monômero de alquilenoimina (p. ex., etilenoimina). Em cada forma de realização descrita neste parágrafo, prefere-se que o polímero seja reticulado.

O componente amina de unidades derivadas de monômero de vinil amina de um polímero contido pelo componente de envoltório pode ser na forma de uma amina primária, secundária, terciária ou quaternária.

Similarmente, o componente amina de unidades derivadas de monômero de alquilenoimina de um polímero contido pelo componente de envoltório pode ser na forma de uma amina secundária ou terciária ou amônio quaternário. Em algumas formas de realização, pelo menos uma parte dos componentes amina são componentes de amônio quaternário, como descrito a

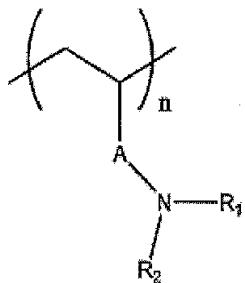
seguir. A extensão de substituição do componente amina, bem como o caráter hidrofilico/hidrofóbico de quaisquer de tais substituintes podem também influenciar a perm-seletividade do componente de envoltório sob condições fisiológicas. Por exemplo, em uma forma de realização, prefere-se que o 5 componente de envoltório contenha um polímero tendo unidades repetidoras derivadas de monômero de vinilamina, unidades repetidoras derivadas de monômero de alquilenoimina ou outras unidades repetidoras derivadas de monômero contendo amina e que mais do que 10% dos componentes amina de tais unidades repetidoras contenham uma hidrocarbila, hidrocarbila substituída ou substituinte heterocíclico, preferivelmente em cada caso tal 10 substituinte sendo um componente hidrofóbico. Em algumas destas formas de realização, as unidades repetidoras derivadas de monômero de vinilamina, unidades repetidoras derivadas de monômero de alquilenoimina ou outras unidades repetidoras derivadas de monômero contendo amina podem, cada 15 um independentemente ou em várias combinações, ser incluídas dentro de um copolímero compreendendo outras unidades repetidoras derivadas de monômero não contendo amina, tais como outras unidades repetidoras derivadas de monômero de vinilamina não contendo amina. Tal monômero vinílico não contendo amina, de que tal copolímero pode ser derivado, inclui, 20 por exemplo, monômeros de vinilamida. Em consequência, em uma forma de realização da invenção, o polímero de envoltório pode compreender um copolímero compreendendo uma unidade repetidora derivada de um monômero contendo amina e uma unidade repetidora derivada de um monômero contendo amida; particularmente, por exemplo, um copolímero 25 compreendendo unidades repetidoras derivadas de monômeros de vinilamina e vinilamida. Em geral, a percentagem relativa de componentes amina contendo uma hidrocarbila, hidrocarbila substituída ou substituinte heterocíclico (p. ex., em cada caso, como um componente hidrofóbico) pode ser inversamente relacionada com a quantidade de unidade repetidora

contendo amina do componente de envoltório; assim, por exemplo, quando a percentagem de unidades repetidoras derivadas de monômero contendo amina é relativamente baixa, a percentagem de unidades derivadas de monômero contendo amina contendo hidrocarbila, hidrocarbila substituída ou substituintes heterocíclicos (em comparação com o número total de unidades repetidoras derivadas de monômero contendo amina) tende a ser maior. Assim, por exemplo, em certas formas de realização, prefere-se que mais do que 25% das unidades repetidoras derivadas de monômero contendo amina contenha um substituinte hidrocarbila, hidrocarbila substituída ou substituinte heterocíclico. Em certas formas de realização, prefere-se que mais do que 50% das unidades repetidoras derivadas de monômero contendo amina contenham uma hidrocarbila, hidrocarbila substituída ou substituinte heterocíclico. Em certas formas de realização, prefere-se que mais do que 98% ou mais do que 99% ou (cerca de) 100 % das unidades repetidoras derivadas de monômero contendo amina contenham uma hidrocarbila, hidrocarbila substituída ou substituinte heterocíclico. A percentagem de unidades repetidoras derivadas de monômero contendo amina contendo hidrocarbila, hidrocarbila substituída ou substituintes heterocíclicos, portanto, tipicamente será entre 10 e (cerca de) 100%, alternativamente variando de 25-75% e, para algumas abordagens variando de 30 – 60% de unidades repetidoras derivadas de monômero contendo amina do componente de envoltório. Em cada tal forma de realização descrita neste parágrafo, prefere-se que o polímero seja reticulado.

Preferivelmente, o polímero de envoltório pode ser um polímero de polivinilamina modificado ou derivado para compreender um ou mais componentes de alquila e/ou um ou mais componentes de N-alquil-arila.

Um polímero de envoltório de polivinilamina pode, em uma forma de realização, ser caracterizado como um polímero ou preferivelmente um polímero reticulado, em cada caso em que o polímero é representado pela

Fórmula I:

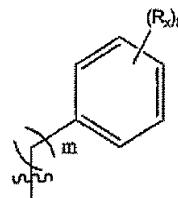


Fórmula I

ou um seu copolímero, em que n é pelo menos 4, R¹ e R² são independentemente selecionados de hidrogênio, alquila, fenila, arila, ou heterocíclico e A é um ligador em que A não é nada (i.e., representa uma ligação covalente entre o átomo N e o átomo C da cadeia principal polimérica) ou é selecionado de alquila, arila, heterocíclico, carboxialquila (-CO₂-alquila), carboxamidoalquila (-CON-alquila), ou aminoalquila. Em uma forma de realização, R₁ e R₂ são independentemente selecionados de hidrogênio, hidrocarbila, hidrocarbila substituída, componentes heterocíclicos, e o resíduo dos agentes de reticulação (descritos em outra parte aqui reticularem o polímero) ou juntos, em combinação com o átomo de nitrogênio a que eles são ligados, formam um heterocíclico (isto é, um vinileterocíclico). Por exemplo, nesta forma de realização, R₁ e R₂ podem ser independentemente selecionados de hidrogênio, opcionalmente substituídos alquila, alquenila, alquinila, (alc)heterocíclico ou (alc)arila em que (alc)heterocíclico tem a fórmula -(CH₂)_m-HET-(R_x)_t, (alc)arila tem a fórmula -(CH₂)_m-Ar-(R_x)_t, m é 0 - 10, t é 0 - 5, HET é um componente heterocíclico, Ar é um componente arila, e R_x é hidrocarbila ou hidrocarbila substituída. Quando R₁ ou R₂ for -(CH₂)_m-HET-(R_x)_t e o componente heterocíclico, HET, for heteroaromático ou, quando R₁ ou R₂ for -(CH₂)_m-Ar-(R_x)_t, prefere-se às vezes que m seja pelo menos 1. Além disso, Quando R₁ ou R₂ for -(CH₂)_m-Ar-(R_x)_t e m for 1, prefere-se às vezes que t seja pelo menos 1. Outrossim, quando um de R₁ e R₂ for -(CH₂)_m-Ar-(R_x)_t ou -(CH₂)_m-HET-(R_x)_t, prefere-se

às vezes que o outro seja hidrogênio, alquila inferior (p. ex., metila, etila ou propila) ou o resíduo de um agente de reticulação. Em uma forma de realização, R₁ é alquila opcionalmente substituída e R₂ é -(CH₂)_m-HET-(R_x)_t ou -(CH₂)_m-Ar-(R_x)_t, em que m é 0-10, t é 0-5, HET é um componente heterocíclico, Ar é um componente arila, e R_x é hidrocarbila ou hidroarbila substituída. Em outra forma de realização, R₁ e R₂ podem ser hidrogênio, alquila opcionalmente substituída, -(CH₂)_m-HET-(R_x)_t ou -(CH₂)_m-Ar-(R_x)_t, e A é hidrocárgeno (p. ex., metileno ou etileno), hidrocárgeno substituído (p. ex., metileno substituído ou etileno substituído), heterocíclico, carboxialquila (-CO₂-alquila), carboxamidoalquila (-CON-alquila), ou aminoalquila. Em cada uma destas formas de realização, em que um componente hidrocárgil(eno) ou heterocíclico for substituído, um átomo de carbono é substituído por um heteroátomo tal como nitrogênio, oxigênio, silício, fósforo, boro, enxofre, ou um átomo de halogênio; assim, por exemplo, o componente hidrocárgil(eno) ou heterocíclico pode ser substituído por halogênio, heterociclo, alcóxi, alquenóxi, alquinóxi, ou arilóxi. Em cada uma destas formas de realização do polímero de Fórmula I, n é preferivelmente pelo menos 10, ou pelo menos 20, ou pelo menos 40, ou pelo menos 100, ou pelo menos 400, ou pelo menos 1000, ou pelo menos 4000, ou pelo menos 10.000. No polímero de Fórmula I, n pode preferivelmente variar de 4 a 100.000, e preferivelmente de 10 to 10.000.

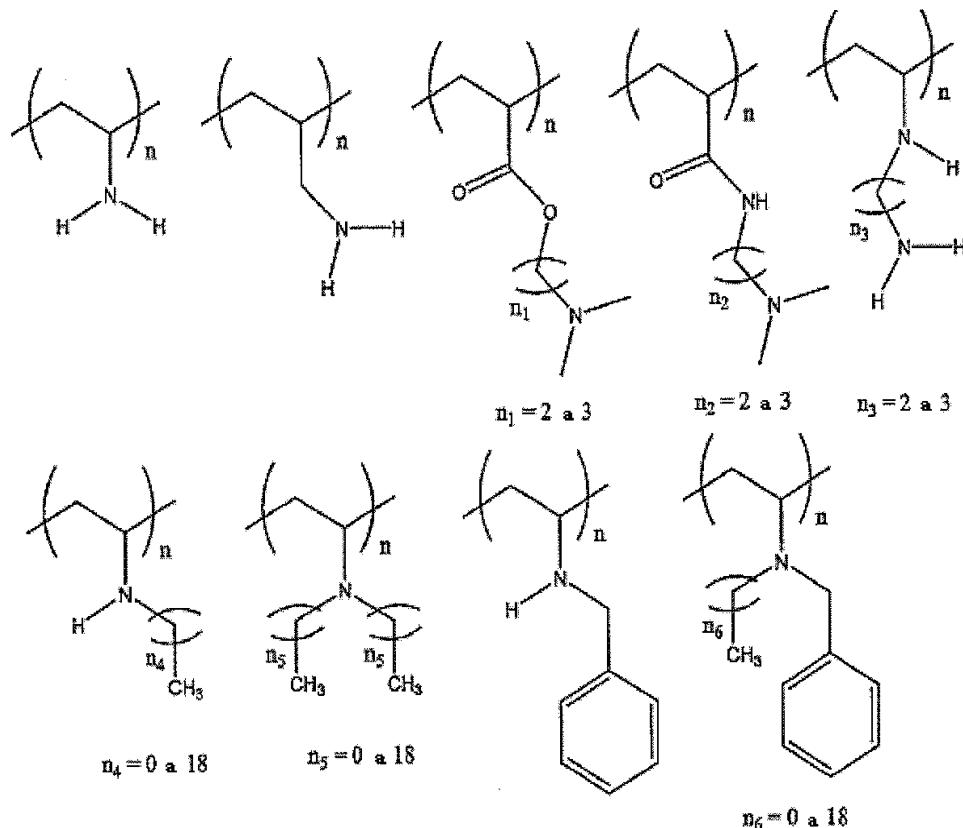
Em várias formas de realização, R₁ ou R₂ têm a fórmula -(CH₂)_m-HET-(R_x)_t ou a fórmula -(CH₂)_m-Ar-(R_x)_t e t é 1-5; adicionalmente, R_x pode ser C₁-C₁₈ alquila. Outrossim, R₁ ou R₂ podem corresponder à Fórmula VI



Fórmula VI

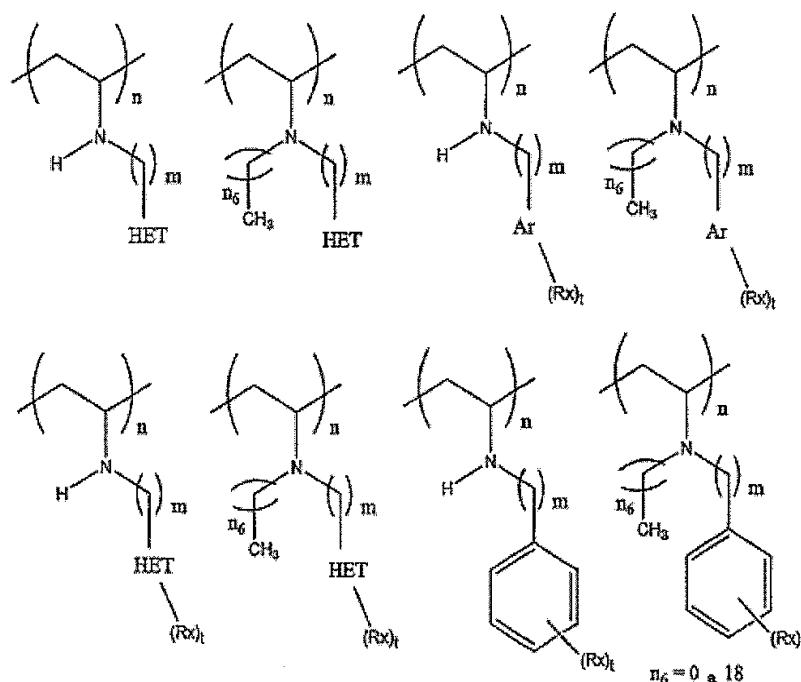
em que m é 0 a 10; R_x é C₁-C₁₈ alquila linear ou ramificada, C₁-C₁₈ alquenila, C₁-C₁₈ alquinila, ou C₁-C₂₀ arila; e t é 0 a 5. Em algumas formas de realização, o grupo (alc)arila correspondendo à Fórmula VI é outro que não benzila. Preferivelmente, quando R₁ ou R₂ correspondem à Fórmula VI, R_x é C₁-C₁₈ alquila linear ou ramificada ou C₁-C₁₈ alquenila; mais preferivelmente C₁-C₃ alquila ou C₁-C₃ alquenila. Em várias formas de realização preferidas, quando R₁ ou R₂ correspondem à Fórmula VI, m é 1 a 3 e quando m é 1 a 3, t é 1.

5 Polímeros preferidos de Fórmula I incluem:



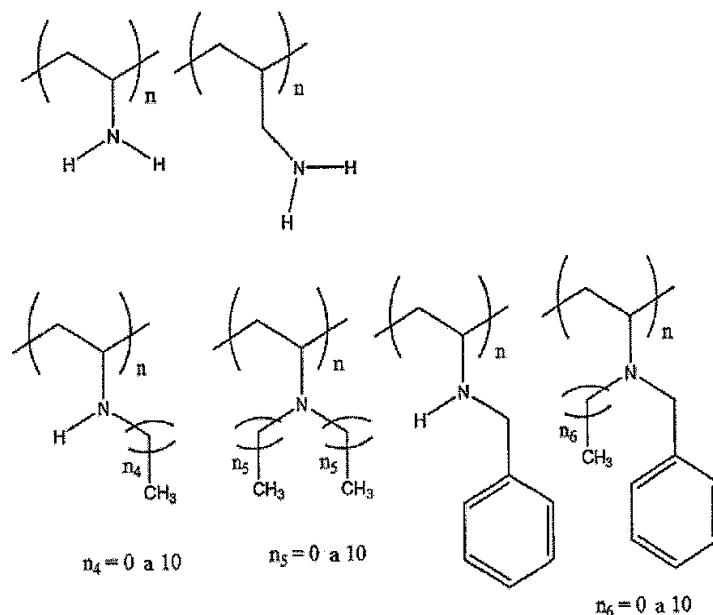
10

Outros exemplos de polímeros preferidos de Fórmula I incluem cada uma das estruturas mostradas no parágrafo anterior com grupo alquila alternativo (p. ex., etila, propila, butila, pentila, hexila, etc.) substituindo metila. Outros polímeros preferidos de Fórmula I incluem:

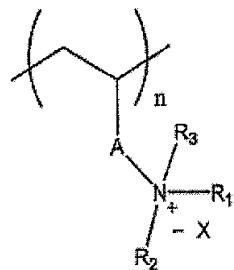


em que HET é heterocílico, Ar é arila, R_x é alquila opcionalmente substituída, alquenila, alquinila ou arila, m é 0 a 10; e t é 1 a 5.
Em algumas formas de realização, m é 1 a 10.

Polímeros mesmo mais preferidos de Fórmula I incluem:



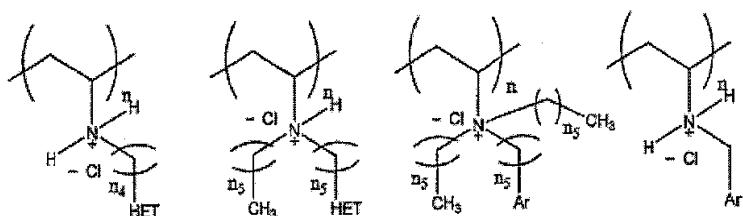
Em uma segunda forma de realização, o polímero pode ser caracterizado como um polímero ou preferivelmente um polímero reticulado, em cada caso em que o polímero é representado pela Fórmula II:



Fórmula II

ou um seu copolímero, em que n é pelo menos 4; R₁, R₂, e R₃ são independentemente selecionados de hidrogênio, alquila, fenila, arila, ou heterocíclico ou um componente -C(=NH)-NH₂; X é independentemente selecionado de hidróxido, haleto, sulfonato, sulfato, carboxilato e fosfato; A é um ligador em que A não é nada ou é selecionado de alquila, arila, heterocíclico, carboxialquila (-CO₂-alquila), carboxamidoalquila (-CON-alquila), ou aminoalquila. Em uma forma de realização, R₁, R₂ e R₃ são independentemente selecionados de hidrogênio, hidrocarbila, hidrocarbila substituída, heterocíclico e o resíduo de um agente de reticulação ou, R₁ e R₂ juntos, em combinação com o átomo de nitrogênio a que eles são ligados, formam um heterocíclico (i.e., a vinileterocíclico). Por exemplo, nesta forma de realização R₁, R₂ e R₃ podem ser independentemente selecionados de hidrogênio, alquila opcionalmente substituída, alquenila, alquinila, (alc)heterocíclico ou (alc)arila em que (alc)heterocíclico tem a fórmula -(CH₂)_m-HET-(R_x)_t, (alc)arila tem a fórmula -(CH₂)_m-Ar-(R_x)_t, m é 0 - 10, t é 0 - 5, HET é um componente heterocíclico, Ar é um componente arila, e R_x é hidrocarbila ou hidrocarbila substituída. Quando R₁, R₂, ou R₃ forem -(CH₂)_m-HET-(R_x)_t e o componente heterocíclico, HET, for heteroaromático ou quando R₁, R₂ ou R₃ forem -(CH₂)_m-Ar-(R_x)_t, prefere-se às vezes que m seja pelo menos 1. Além disso, quando R₁, R₂ ou R₃ forem -(CH₂)_m-Ar-(R_x)_t e m for 1, prefere-se às vezes que t seja pelo menos 1. Outrossim, quando um de R₁, R₂ e R₃ for -(CH₂)_m-Ar-(R_x)_t ou -(CH₂)_m-HET-(R_x)_t, prefere-se às vezes que o outros sejam hidrogênio, alquila inferior (p. ex., metila, etila ou propila) ou o resíduo de um agente de reticulação. Em uma forma de realização, R₁ e R₃ são alquila opcionalmente substituída e R₂ é -(CH₂)_m-HET-(R_x)_t ou -(CH₂)_m-Ar-(R_x)_t,

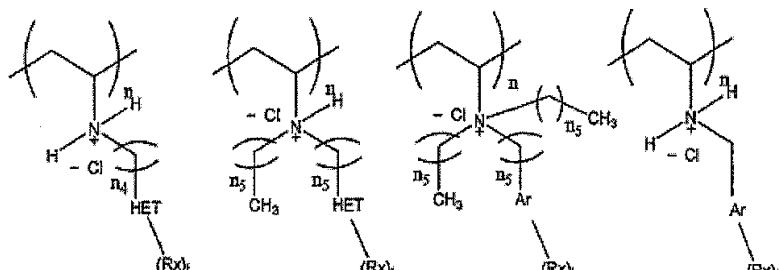
em que m é 0 - 10, t é 0 - 5, HET é um componente heterocíclico, Ar é um componente arila, e R_x é hidrocarbila ou hidrocarbila substituída. Em outra forma de realização, R_1 , R_2 e R_3 podem ser hidrogênio, alquila opcionalmente substituída, $-(CH_2)_m-$ HET- $(R_x)_t$ ou $-(CH_2)_m-$ Ar- $(R_x)_t$, e A é hidrocarbíleno (p. ex., metileno ou etileno), hidrocarbíleno substituído (p. ex., metileno substituído ou etileno substituído), heterocíclico, carboxialquila (-CO₂-alquila), carboxamidoalquila (-CON-alquila), ou aminoalquila. Em cada uma destas formas de realização, em que um componente hidrocarbil(eno) ou heterocíclico é substituído, um átomo de carbono é substituído por um heteroátomo tal como nitrogênio, oxigênio, silício, fósforo, boro, enxofre, ou um átomo de halogênio; assim, por exemplo, o componente hidrocarbil(eno) ou heterocíclico pode ser substituído por halogênio, heterociclo, alcóxi, alquenóxi, alquinóxi, ou arilóxi. Em cada uma destas formas de realização de Fórmula II, n é preferivelmente pelo menos 10, ou pelo menos 20, ou pelo menos 40, ou pelo menos 100, ou pelo menos 400, ou pelo menos 1000, ou pelo menos 4000, ou pelo menos 10.000. No polímero de Fórmula II, n pode preferivelmente variar de 4 a 100.000, e preferivelmente de 10 a 10.000. Polímeros preferidos de Fórmula II incluem:



$$n_4 = 0 \text{ a } 18$$

$$n_5 = 0 \text{ a } 18$$

$$n_5 = 0 \text{ a } 18$$

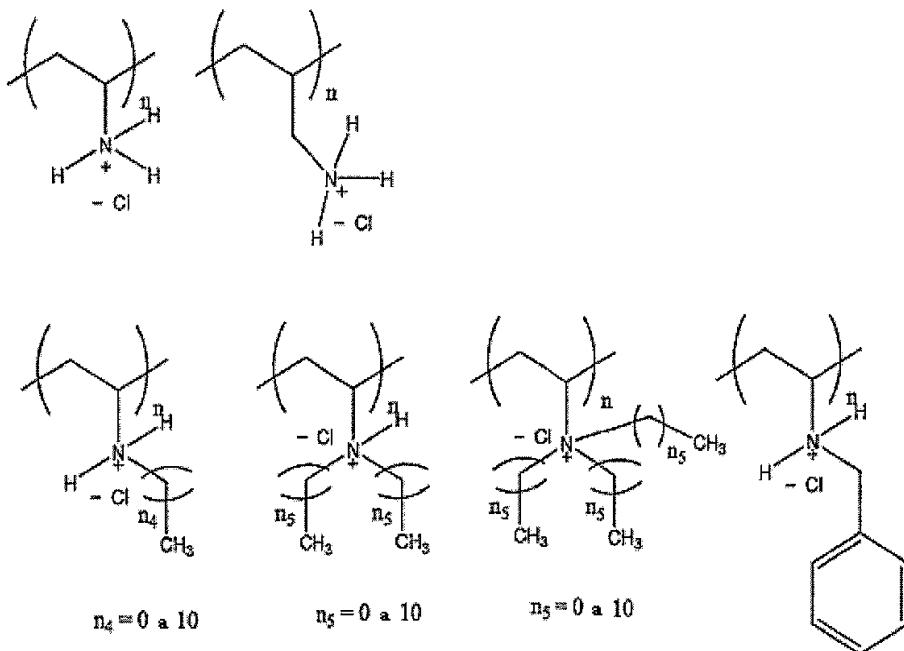


$$n_4 = 0 \text{ a } 18$$

$$n_5 = 0 \text{ a } 18$$

$$n_5 = 0 \text{ a } 18$$

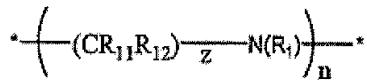
Polímeros mesmo mais preferidos de Fórmula II incluem:



Os polímeros de polivinilamina acima mencionados são exemplificativos e não limitativos. Outros polímeros de polivinilamina serão evidentes para uma pessoa hábil na arte.

Em uma forma de realização, o envoltório é um polímero 5 contendo unidades repetidoras derivadas de um monômero de alquilenoimina, tal como monômeros de etilenoimina ou propilenoimina.

Um polímero de polialquilenoiminoamina pode, em uma forma de realização, ser caracterizado como um polímero ou, preferivelmente, um polímero reticulado, em cada caso em que o polímero é representado pela 10 Fórmula IV:



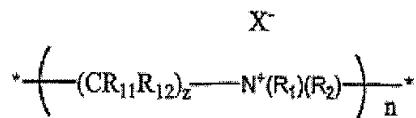
Fórmula IV

ou um seu copolímero, em que n é pelo menos 2, R_1 é selecionado de hidrogênio, hidrocarbila, hidrocarbila substituída, heterocíclico e o resíduo dos agentes de reticulação, e R_{11} e R_{12} são independentemente hidrogênio, alquila ou arila. Em uma forma de realização, 15 z é 2 a 10; por exemplo, quando z for 2, a unidade de repetição é uma unidade

- de repetição etilenoimina e quando z for 3, a unidade de repetição é uma unidade de repetição propilenoimina. Em uma forma de realização preferida, R₁₁ e R₁₂ são hidrogênio ou alquila (p. ex., C₁-C₃ alquila); em uma forma de realização preferida particular, R₁₁ e R₁₂ são hidrogênio ou metila e z é 2 ou 3.
- 5 Em cada uma destas formas de realização, R₁ pode ser, por exemplo, selecionado de hidrogênio, alquila opcionalmente substituída, alquenila, alquinila, (alc)heterocíclico ou (alc)arila em que (alc)heterocíclico tem a fórmula -(CH₂)_m-HET-(R_x)_t, (alc)arila tem a fórmula -(CH₂)_{ra}-Ar-(R_x)_t, m é 0 - 10, t é 0 - 5, HET é um componente heterocíclico, Ar é um componente arila, e R_x é hidrocarbila ou hidroarbila substituída. Quando R₁ -(CH₂)_m-HET-(R_x)_t e o componente heterocíclico, HET3, é heteroaromático ou, quando R₁ for -(CH₂)_m-Ar-(R_x)_t, prefere-se às vezes que m seja pelo menos 1. Além disso, quando R₁ for -(CH₂)_m-Ar-(R_x)_t e m for 1, prefere-se às vezes que t seja pelo menos 1. Em uma forma de realização, R₁ é -(CH₂)_{ra}-HET-(R_x)_t ou -(CH₂)_m-Ar-(R_x)_t, em que m é 0 - 10, t é 0 - 5, HET é um componente heterocíclico, Ar é um componente arila, e R_x é hidrocarbila ou hidroarbila substituída. Em cada uma destas formas de realização, em que um componente hidrocarbil(eno) ou heterocíclico é substituído, um átomo de carbono é substituído por um heteroátomo tal como nitrogênio, oxigênio, silício, fósforo, boro, enxofre, ou um átomo de halogênio; assim, por exemplo, o componente hidrocarbil(eno) ou heterocíclico pode ser substituído por halogênio, heterociclo, alcóxi, alquenóxi, alquinóxi, ou arilóxi. Em cada uma destas formas de realização do polímero de Fórmula IV, n é preferivelmente pelo menos 10, ou pelo menos 20, ou pelo menos 40, ou pelo menos 100, ou pelo menos 400, ou pelo menos 1000, ou pelo menos 4000, ou pelo menos 10.000. No polímero de Fórmula IV, n pode preferivelmente variar de 4 a 100.000, e preferivelmente de 10 a 10.000.

Um polímero de envoltório de polialquilenoiminoamina pode também, em uma forma de realização, ser caracterizado como um polímero

ou, preferivelmente, um polímero reticulado, contendo unidade repetidora de amônio quaternário, em cada caso em que o polímero é representado pela Fórmula V:



Fórmula V

ou um seu copolímero, em que n é pelo menos 2, R₁ e R₂ são independentemente selecionados de hidrocarbila, hidrocarbila substituída, heterocíclico e o resíduo dos agentes de reticulação, R₁₁ e R₁₂ são independentemente hidrogênio, alquila ou arila, e X⁻ é ânion (preferivelmente independentemente selecionado de hidróxido, haleto, sulfonato, sulfato, carboxilato, e fosfato). Em uma forma de realização, z é 2 a 10; por exemplo, quando z for 2, a unidade de repetição é uma unidade de repetição etilenoimina e quando z for 3, a unidade de repetição é uma unidade de repetição propilenoimina. Em forma de realização preferida, R₁₁ e R₁₂ são hidrogênio ou alquila (p. ex., C₁-C₃ alquila); em uma forma de realização preferida particular, R₁₁ e R₁₂ são hidrogênio ou metila e z é 2 ou 3. Em cada uma destas formas de realização, R₁ e R₂ podem ser independentemente selecionados de alquila opcionalmente substituída, alquenila, alquinila, (alc)heterocíclico ou (alc)arila em que (alc)heterocíclico tem a fórmula -(CH₂)_m-HET-(R_x)_t, (alc)arila tem a fórmula -(CH₂)_m-Ar-(R_x)_t, m é 0 - 10, t é 0 - 5, HET é um componente heterocíclico, Ar é um componente arila, e R_x é hidrocarbila ou hidrocarbila substituída. Quando R₁ ou R₂ for -(CH₂)_m-HET-(R_x)_t e o componente heterocíclico, HET, for heteroaromático ou quando R₁ ou R₂ for -(CH₂)_m-Ar-(R_x)_t, prefere-se às vezes que m seja pelo menos 1. Além disso, quando R₁ ou R₂ for -(CH₂)_m-Ar-(R_x)_t e m for 1, prefere-se às vezes que t seja pelo menos 1 (p. ex., que o componente (alc)arila seja outro que não benzila). Outrossim, quando um de R₁ e R₂ for -(CH₂)_m-Ar-(R_x)_t ou -(CH₂)_m-HET-(R_x)_t, prefere-se às vezes que o outro seja hidrogênio, alquila

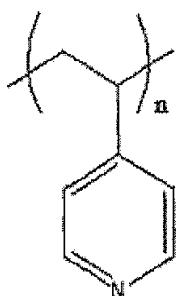
inferior (p. ex., metila, etila ou propila) ou o resíduo de um agente de reticulação. Em uma forma de realização, R₁ é hidrocarbila ou hidrocarbila substituída, e R₂ é -(CH₂)_m-HET-(R_x)_t ou -(CH₂)_{ra}-Ar-(R_x)_t, em que m é 0 - 10, t é 0 - 5, HET é um componente heterocíclico, Ar é um componente arila, e R_x é hidrocarbila ou hidrocarbila substituída. Em cada uma destas formas de realização em que um componente hidrocarbil(eno) ou heterocíclico é substituído, um átomo de carbono é substituído por um heteroátomo tal como nitrogênio, oxigênio, silício, fósforo, boro, enxofre, ou um átomo de halogênio; assim, por exemplo, o componente hidrocarbil(eno) ou heterocíclico pode ser substituído por halogênio, heterociclo, alcóxi, alquenóxi, alquinóxi, ou arilóxi. Em cada uma destas formas de realização do polímero de Fórmula V, n é preferivelmente pelo menos 10, ou pelo menos 20, ou pelo menos 40, ou pelo menos 100, ou pelo menos 400, ou pelo menos 1000, ou pelo menos 4000, ou pelo menos 10.000. No polímero de Fórmula V, n pode preferivelmente variar de 4 a 100.000, e preferivelmente de 10 a 10.000.

O polímero de envoltório pode, em algumas formas de realização preferidas, compreender um copolímero consistindo de dois ou mais polímeros, tendo diferentes unidades repetidoras monoméricas, em que (i) pelo menos um do polímeros é um polímero reticulado ou não-reticulado representado pela Fórmula I, ou (ii) pelo menos um dos polímeros é um polímero reticulado ou não-reticulado representado pela Fórmula II, ou (iii) pelo menos um dos polímeros é um polímero reticulado ou não-reticulado representado pela Fórmula I e pelo menos um dos polímeros é um polímero reticulado ou não-reticulado representado pela Fórmula II.

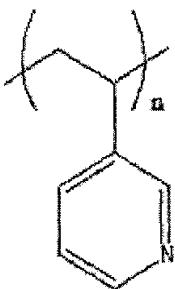
Em algumas formas de realização, o polímero de polivinilamina pode ser um polímero de amina vinileterocíclica, tal como polímeros tendo unidades repetidoras selecionadas de um grupo consistindo de vinilpiridinas, vinylimidazóis, vinil pirrazóis, vinilindóis, viniltriazóis,

viniltetrazóis, bem como seus derivativos de alquila e suas combinações. Por exemplo, o polímero de envoltório de polivinilamina pode ser um polímero tendo unidades repetidoras selecionadas de vinilpiridinas, vinylimidazol, vinilindóis, incluindo, por exemplo, polímeros representados por um ou mais de Fórmula IIIA a IIIE:

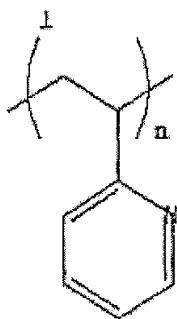
Fórmula IIIA



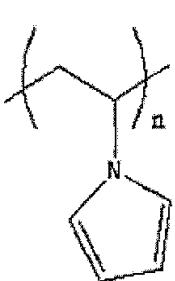
Fórmula IIIB



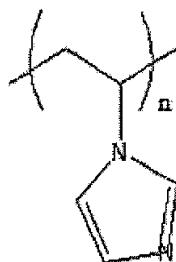
Fórmula IIIC



Fórmula IIID



Fórmula IIIE

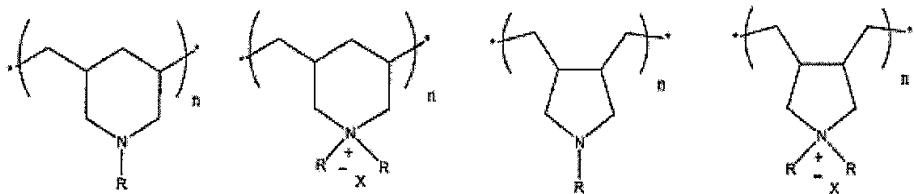


em que em cada caso n é pelo menos 4. Os compostos de fórmula IIIA a IIIE podem opcionalmente ser substituídos ou derivados para incluir um ou mais componentes adicionais (não mostrados nas fórmulas), por exemplo, com um grupo-R no heterociclo, em que tais componentes são

independentemente selecionados de hidrogênio, alquila, fenila, arila, ou heterocíclico, hidróxido, haleto, sulfonato, sulfato, carboxilato, e fosfato. No polímero de Fórmulas IIIA a IIIE, n é preferivelmente pelo menos 10, ou pelo menos 20, ou pelo menos 40, ou pelo menos 100, ou pelo menos 400, ou pelo 5 menos 1000, ou pelo menos 4000, ou pelo menos 10.000. No polímero de Fórmula I, n pode preferivelmente variar de 4 a 100.000, e preferivelmente de 10 a 10.000.

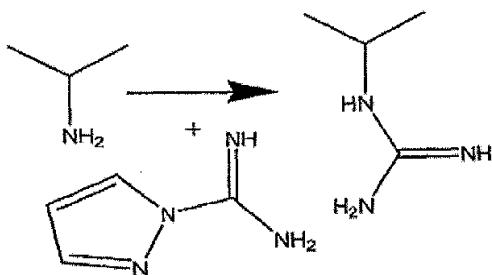
Em algumas formas de realização, o polímero de poliamina pode compreender um polímero de polibenzilamina.

10 Em algumas formas de realização, o polímero de poliamina pode compreender ciclopóliperos, por exemplo, como formados de monômeros de dialil amina. Polímeros preferidos incluem



em que n é pelo menos 4; R é independentemente selecionado de hidrogênio, alquila, fenila, arila, ou heterocíclico; X é independentemente selecionado de hidróxido, haleto, sulfonato, sulfato, carboxilato, e fosfato, n é preferivelmente pelo menos 10, ou pelo menos 20, ou pelo menos 40, ou pelo menos 100, ou pelo menos 400, ou pelo menos 1000, ou pelo menos 4000, ou pelo menos 10.000.

20 Em algumas formas de realização, os polímeros de amina podem compreender um composto guanililado. Em algumas formas de realização, por exemplo, os componentes de polivinilamina (p. ex., como aqui descrito) podem ter uma contraparte guanilada, produzida por tratamento do componente amina precursor com, por exemplo, pirazol guanidina. Por exemplo, tal tratamento poderia processar-se por um mecanismo representado 25 esquematicamente como segue:



O polímero polivinílico (p. ex., polivinilamina) pode ter um peso molecular médio ponderal ou um peso molecular médio numérico de pelo menos (cerca de) 10.000. Em qualquer tais formas de realização, o polímero polivinílico pode ter um peso molecular médio ponderal ou um peso

● 5 molecular médio numérico variando de (cerca de) 1.000 a (cerca de) 2.000.000, preferivelmente de (cerca de) 1.000 a (cerca de) 1.000.000, ou de (cerca de) 10.000 a (cerca de) 1.000.000, e preferivelmente de (cerca de) 10.000 a (cerca de) 500.000. Preferivelmente, o polímero polivinílico (p. ex., polivinilamina) pode ter um índice de polidispersidade (PDI) variando de (em 10 torno de) 1 a 10, e preferivelmente variando de 1 a 5, ou de 1 a 2.

O componente de envoltório pode compreender, em algumas formas de realização, o polímero polivinílico (p. ex., tal como polímero de polivinilamina) como um polímero polivinílico densamente reticulado. Em algumas formas de realização, por exemplo, o polímero polivinílico (p. ex., polivinilamina) pode ser um produto de uma reação de reticulação compreendendo um agente de reticulação e polímero polivinílico em uma relação de agente de reticulação para grupos funcionais reticuláveis do polímero não menor do que (cerca de) 2:1, e preferivelmente em uma relação variando de (cerca de) 2:1 a (cerca de) 10:1, variando de (cerca de) 2,5:1 a 15 (cerca de) 6:1, ou variando de (cerca de) 3:1 a (cerca de) 5:1 e em algumas formas de realização em uma relação de (cerca de) 4:1, em mol. Em algumas formas de realização, o polímero de envoltório reticulado pode ser um polímero de polivinilamina reticulado compreendendo componentes de reticulação e componentes amina em uma relação de menos do que (cerca de) 20

0,05:1, preferivelmente não menos do que (cerca de) 0,1:1, e preferivelmente em uma relação variando de (cerca de) 0,1:1 a (cerca de) 1,5:1, mais preferivelmente variando de (cerca de) 0,5:1 a (cerca de) 1,25:1, ou de (cerca de) 0,75:1 a (cerca de) 1:1, em cada caso com base no mol equivalente do componente de reticulação para componente de amina do polímero de polivinilamina reticulado.

O polímero de envoltório pode ser reticulado com um agente de reticulação. Geralmente, o agente de reticulação pode ser um composto tendo dois ou mais componentes reativos com um grupo funcional do polímero de envoltório.

Para polímeros de envoltório compreendendo unidades repetidoras tendo grupos funcionais aminas, o agente de reticulação pode geralmente ser um composto tendo dois ou mais componentes reativos de amina. Composto adequado, tendo um componente reativo de amina, pode incluir, por exemplo e sem limitação, compostos ou componentes selecionados de epóxidos, haleto de alquila, haleto de benzila, acilaleto, olefina ativada, isocianato, isotiocianato, éster ativado, anidridos ácidos e lactona etc.

Em algumas formas de realização, o polímero de envoltório (p. ex., polímero polivinílico, tal como um polímero de polivinilamina) pode ser reticulado com um agente de reticulação de molécula pequena, tendo um peso molecular de não mais do que (cerca de) 500, preferivelmente não mais do que (cerca de) 300, ou não mais do que (cerca de) 200, ou não mais do que (cerca de) 100. Em algumas formas de realização, o polímero de envoltório (p. ex., polímero polivinílico, tal como um polímero de polivinilamina) pode ser reticulado com oligômero ou polímero contendo componentes reativos de amina.

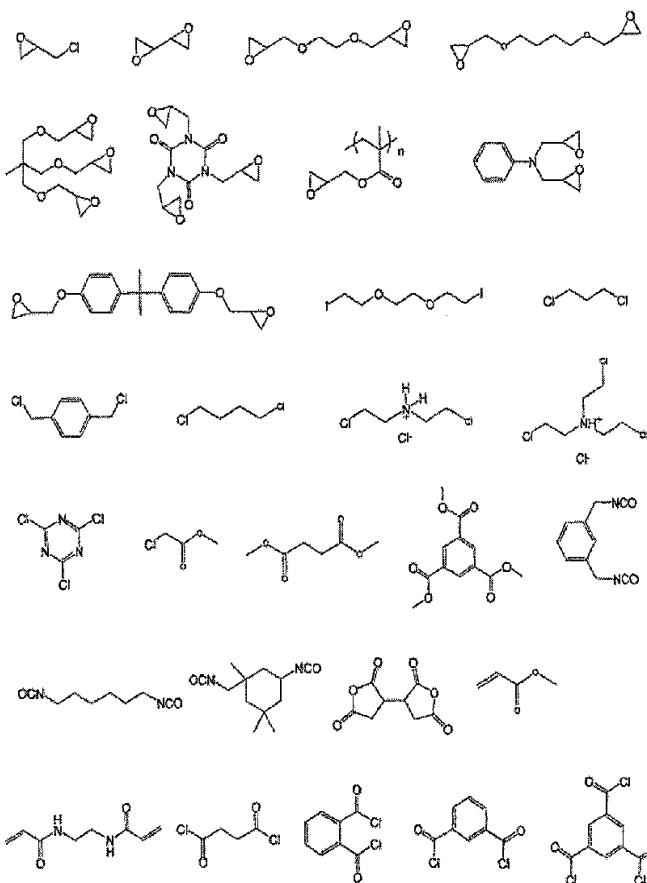
Em formas de realização preferidas, o agente de reticulação pode ser selecionado de do grupo consistindo de epóxidos, haletos, ésteres ativados, isocianato, anidridos e suas combinações. Agentes de reticulação adequados incluem epicloroidrina, diisocianatos de alquila, dialetos de alquila

ou diésteres. Preferivelmente, o agente de reticulação pode ser um epóxido, haleto, isocianato, anidrido, éster di-functional ou multifuncional e suas combinações. Em algumas formas de realização, o agente de reticulação para o componente de envoltório pode ser um agente de reticulação hidrofóbico.

- 5 Por exemplo, o agente de reticulação pode ser N,N-diglicidilanilina (N,N-DGA), ou 2,2'-[*(1*-metiletilideno)bis(*4,1*-fenilenoximetileno)]bis-oxirano, ou 2,4 diisocianato (TID), entre outros.

- 10 Em algumas formas de realização, o agente de reticulação para o componente de envoltório pode ser selecionado do grupo consistindo de epicloroidrina (ECH), 1,2-bis-(2-iodoetóxi)etano (BIEE) e N,N diglicidilanilina (N,N-DGA) e suas combinações.

Em algumas formas de realização, o agente de reticulação pode ser selecionado de um ou mais dos seguintes agentes de reticulação (sozinhos ou em várias trocas e combinações):



Os agentes de reticulação são comercialmente disponíveis, por exemplo, de fontes comerciais, tais como Aldrich, Acros, TCI, ou Lancaster.

O componente de envoltório pode ser (p. ex., situado ou formado) sobre uma superfície do componente de núcleo. O componente de núcleo pode ser física ou quimicamente ligado (p. ex., física ou quimicamente aderido ou ligado) ao componente de núcleo. Em algumas formas de realização, por exemplo, o componente de envoltório pode ser aderido ao componente de núcleo por ligação iônica. Em outras formas de realização, por exemplo, o componente de envoltório pode ser covalente ligado ao componente de núcleo. Como um exemplo não limitativo, o componente de envoltório pode ser covalentemente ligado ao componente de núcleo através de ligações éster, amida ou uretano. Em alguns casos, o polímero de envoltório é ligado ao núcleo através de ligações físicas, ligações químicas ou uma combinação de ambas. No primeiro caso, a interação eletrostática entre o núcleo negativamente carregado e o envoltório positivamente carregado pode manter a composição de núcleo-envoltório durante o uso (p. ex., durante o trânsito no trato gastrintestinal). No último caso, uma reação química pode ser realizada na interface de núcleo-envoltório, para formar ligações covalentes entre o polímero de envoltório reticulado e o componente de núcleo.

Os polímeros de envoltório (geralmente), tais como polímeros hidrofilicos, polímeros polivinílicos (p. ex., polivinilamina) e outros polímeros descritos aqui são geralmente comercialmente disponíveis. Por exemplo, os polímeros de polivinilamina são comercialmente disponíveis na BASF (p. ex., sob o nome comercial Lupramin). Polímeros polivinílicos preferidos são descritos acima.

Um método para determinar a percentagem de átomos de nitrogênio no polímero sólido que são nitrogênios de amônio quaternário é analisar uma amostra empregando-se espectroscopia fotoeletrônica de raios-X (XPS). Os dados XPS geralmente indicam a composição das partículas de

núcleo-envoltório testadas e diferenciam os átomos de nitrogênio primários, secundários, terciários e quaternários do envoltório polimérico funcional por amina. A XPS pode geralmente distinguir ainda entre átomos de nitrogênio ligados a três grupos orgânicos e protonados de átomos de nitrogênio ligados a quatro grupos orgânicos. Vários sistemas poliméricos contendo íons de amônio quaternário demonstraram o uso de XPS para determinar a extensão desses nitrogênios que são ligados a quatro grupos orgânicos (Adv. Polymer Sci. 1993, 106, 136 - 190; Adv. Mater. 2000, 12(20), 1536 - 1539; Langmuir 2000, 16(26), 10540 - 10546; Chem. Mater. 2000, 12, 1800 - 1806).

10

Componente de Núcleo

O componente de núcleo geralmente compreende um material orgânico (p. ex., um polímero orgânico) ou um material inorgânico. Preferivelmente, o componente de núcleo pode compreender uma capacidade para ligar cátion monovalente (p. ex., um cátion monovalente inorgânico, tal como um íon de potássio ou íon de sódio).

15

Os materiais de núcleo orgânicos preferivelmente incluem polímeros orgânicos e especialmente um polímero tendo uma capacidade para ligar cátion monovalente (p. ex., um cátion monovalente inorgânico), tal como um íon de potássio ou íon de sódio. Os polímeros de ácido poliacrílico, polímeros de ácido poli-haloacrílico, polímeros poliestirênicos, polímeros polissulfônicos e polímeros de poliestirenoossulfonato são polímeros de núcleo preferidos.

20

Os materiais de núcleo inorgânicos podem incluir cerâmicas, materiais microporosos e mesoporosos (p. ex., zeólitos).

25

Em formas de realização particularmente preferidas, o componente de núcleo pode compreender um polímero selecionado de um polímero de ácido poli-fluoroacrílico, um polímero de ácido polidifluoromalélico, ácido polissulfônico e suas combinações, em cada caso opcionalmente (e geralmente preferível) reticulado. Em algumas formas de

realização, o polímero de componente de núcleo compreende ácido 2-fluoroacrílico, reticulado com um agente de reticulação. O agente de reticulação para um componente de núcleo polimérico pode ser selecionado do grupo consistindo de divinilbenzeno, 1,7-octadieno, 1,6- heptadieno, 1,8-5 nonadieno, 1,9-decadieno, 1,4-diviniloxibutano, 1,6-hexametilenobisacrilamida, etileno bisacrilamida, N,N'-bis(vinilsulfonilacetil)10 etileno diamina, 1,3-bis(vinilsulfonil) 2-propanol, vinilsulfona, N,N'-metilenobisacrilamida polivinil éter, polialiléter, e suas combinações. Em algumas formas de realização preferidas, o agente de reticulação é selecionado de divinilbenzeno, 1,7-octadieno, 1,4-diviniloxibutano, e suas combinações. Em algumas formas de realização, o núcleo pode estar em sua forma protônica, forma de sódio, forma de potássio, forma de cálcio, forma de amônio ou suas combinações.

Unidades repetidoras monoméricas preferidas dos polímeros15 de núcleo, tais como α -fluoroacrilato e ácido difluoromaléico, podem ser preparadas por uma variedade de rotas. Vide, por exemplo, Gassen et al, J. Fluorine Chemistry, 55, (1991) 149 - 162, KF Pittman, C. U., M. Ueda, et al. (1980). Macromolecules 13(5): 1031 - 1036. O ácido difluoromaléico é preferido por oxidação de compostos fluoroaromáticos (Bogachev et al, Zhurnal Organisheskoi Khimii, 1986, 22(12), 2578 - 83), ou derivados de furano fluorado (Vide U.S. patent 5.112.993). Um modo preferido de síntese20 de α -fluoroacrilato é dado na EP 415214. Outros métodos compreendem a polimerização de crescimento escalonado dos compostos funcionais fosfonato, carboxílico, fosfato, sulfinato, sulfato e sulfonato. Os25 polifosfonatos de alta densidade, tais como Briquest, comercializado pela Rhodia, são particularmente úteis.

Outro processo para produzir contas de alfa-fluoroacrilato é polimerização por suspensão direta. Tipicamente, os estabilizantes de suspensão, tais como polivinil álcool ou ácido policrílico, são usados para

evitar a coalescência de partículas durante o processo. Foi observado que a adição de NaCl e/ou inibidor de polimerização de fase aquosa, tal como nitrito de sódio (NaNO_2) na fase aquosa diminui a coalescência e a agregação de partículas. Outros sais adequados para esta finalidade incluem sais que solubilizam na fase aquosa. Outros inibidores adequados para a finalidade incluem inibidores que são solúveis na fase aquosa ou são tensoativos. Nesta forma de realização, sais solúveis em água são adicionados em uma % em peso compreendida entre (cerca de) 0,1 a (cerca de) 10, preferivelmente compreendida entre (cerca de) 1 a (cerca de) 7,5 e mesmo mais preferivelmente entre (cerca de) 2,5 a (cerca de) 5. Nesta forma de realização, os inibidores de polimerização são adicionados em uma ppm em peso compreendida entre (cerca de) 0 ppm a (cerca de) 500 ppm, preferivelmente compreendida entre (cerca de) 10 ppm a (cerca de) 200 ppm e mesmo mais preferivelmente entre (cerca de) 50 a (cerca de) 200 ppm. Nesta formas de realização, o reagente tampão, tal como tampão de fosfato, pode também ser usado para manter o pH da reação. Os reagentes tampão são adicionados em uma % em peso compreendida entre 0 a 2%. Foi observado que, no caso polimerização de suspensão de ésteres de α -fluoroacrilato (p. ex., MeFA), a natureza do iniciador de radical livre representa um papel na qualidade da suspensão, em termos de estabilidade de partícula, produção de contas e conservação de um formato esférico. O uso de iniciadores de radical livre insolúveis, tais como peróxido de laurila, resultou na quase ausência de gel e produziu contas em uma alta produção. Foi constatado que os iniciadores de radical livre, com solubilidade em água menor do que 0,1 g/l, preferivelmente menor do que 0,01 g/l, conduzem a ótimos resultados. Em formas de realização preferidas, as contas de poliMeFA são produzidas com uma combinação de um iniciador de radical livre de baixa solubilidade em água, a presença de sal na fase aquosa, tal como NaCl, e/ou a presença de inibidor de polimerização aquosa, tal como nitrito de sódio e uma solução tampão.

Geralmente, o componente de núcleo pode compreender um polímero de núcleo reticulado. Os polímeros de núcleo podem ser reticulados empregando-se um agente de reticulação multifuncional. Como exemplos não limitantes, o agente de reticulação para um componente de núcleo polimérico 5 pode ser selecionado do grupo consistindo de divinilbenzeno, 1,7-octadieno, 1,6-heptadieno, 1,8-nonadieno, 1,9-decadieno, 1,4-diviniloxibutano, 1,6-hexametilenobisacrilamida, etileno bisacrilamida, N,N'-bis (vinilsulfonilacetil) etileno diamina, 1,3-bis(vinilsulfonil) 2-propanol, vinilsulfona, N,N'-metilenobisacrilamida polivinil éter, polialiléter, e suas 10 combinações. Em algumas formas de realização preferidas, o agente de reticulação é selecionado de divinilbenzeno, 1,7-octadieno, 1,4-diviniloxibutano, e suas combinações. Em algumas formas de realização, o núcleo pode estar em sua forma protônica, forma de sódio, forma de potássio, forma de cálcio, forma de amônio ou suas combinações.

15 Outros polímeros de núcleo preferidos são descritos abaixo.

Capacidade de Ligação

As partículas de núcleo-envoltório da invenção têm uma alta capacidade de ligação (e, como descrito abaixo, preferivelmente também uma elevada (e persistente) seletividade e uma alta retenção) para cátion 20 monovalente, tal como íon de potássio e íon de sódio.

A partícula de núcleo-envoltório da invenção pode ter uma quantidade eficaz de um núcleo de ligação de potássio, tal como polímero de ligação de potássio (p. ex., um polímero tendo uma capacidade para ligar potássio), de modo que ao ser administrada a um indivíduo mamífero, tal 25 como um humano, a partícula de núcleo-envoltório efetivamente liga-se e remove uma média de pelo menos (cerca de) 1,5 mmol (ou 1,5 mEq) ou superior de potássio por g de partícula de núcleo-envoltório. Preferivelmente, a capacidade de ligação ou quantidade de potássio ligado in vivo em um humano (em outro mamífero de interesse) e removida do humano (ou outro

mamífero) é de (cerca de) 2 mmol ou mais por g, mais preferido é de (cerca de) 3 mmol ou mais por g, mesmo mais preferido é de (cerca de) 4 mmol ou mais por g, ou (cerca de) 5 mmol per g, ou (cerca de) 6 mmol ou mais por g, em cada caso por g de partícula de núcleo envoltório. Em forma de realização preferida, a capacidade de ligação média ou quantidade média de ligação de potássio in vivo em um humano (em outro mamífero de interesse) pode variar de (cerca de) 1,5 mmol por g a (cerca de) 8 mmol por g, preferivelmente de (cerca de) 2 mmol por g a (cerca de) 6 mmol por g, em cada caso por g de partícula de núcleo envoltório.

● 10 Em algumas formas de realização, a partícula de núcleo-envoltório tem uma capacidade de ligação in vitro média para potássio ou quantidade média de potássio ligada maior do que (cerca de) 1,5 mmol/g de compósito de núcleo-envoltório (p. ex., partícula de núcleo envoltório) em um pH maior do que (cerca de) 5,5. Em outras formas de realização preferidas, a 15 partícula de núcleo-envoltório pode ter uma capacidade de ligação in vitro média ou quantidade de potássio ligada de pelo menos (cerca de) 2.0 mmol/g, preferivelmente maior do que (cerca de) 2.0 mmol/g, tal como preferivelmente pelo menos (cerca de) 2.5 mmol/g, ou pelo menos (cerca de) 3.0 mmol/g, ou pelo menos (cerca de) 3.5 mmol/g ou pelo menos (cerca de) 20 4.0 mmol/g ou pelo menos (cerca de) 4.5 mmol/g ou pelo menos (cerca de) 5.0 mmol/g, em cada caso em que mmol/g refere-se a por grama de compósito de núcleo-envoltório (p. ex., partícula de núcleo envoltório), e em cada caso como determinado em um ensaio in vitro imitando as condições fisiológicas do trato gastrintestinal. Preferivelmente, a capacidade de ligação in 25 vitro/quantidade de ligação de potássio pode ser determinada por um ensaio selecionado do GI Assay (Ensaio GI) No. I, GI Assay No. II, GI Assay No. III, e suas combinações, em cada caso como definido e descrito em detalhes abaixo.

A partícula de núcleo-envoltório da invenção pode adicional

ou alternativamente ter uma quantidade eficaz de um núcleo de ligação de sódio, tal como polímero de ligação de sódio (p. ex., um polímero tendo uma capacidade para ligação de sódio), de modo que, ao ser administrada a um indivíduo mamífero, tal como um humano, a partícula de núcleo-envoltório eficazmente liga-se e remove uma média de pelo menos (cerca de) 1,5 mmol (ou 1,5 mEq) ou mais de sódio por g de partícula de núcleo envoltório. Preferivelmente a capacidade de ligação de sódio in vivo ou quantidade de sódio ligado em um humano (ou outro mamífero de interesse) é de (cerca de) 2 mmol ou mais por g, mais preferido é de (cerca de) 3 mmol ou mais por g, mesmo mais preferido é de (cerca de) 4 mmol ou mais por g, ou (cerca de) 5 mmol por g, ou (cerca de) 6 mmol ou mais por g, em cada caso por grama de partícula de núcleo envoltório. Em forma de realização preferida, a capacidade de ligação de sódio in vivo média ou quantidade de sódio ligado em um humano (ou outro mamífero de interesse) varia de (de cerca de) 2 mmol a (cerca de) 6 mmol por g, preferivelmente de (cerca de) 3 mmol a (cerca de) 6 mmol por grama, em cada caso por grama de partícula de núcleo envoltório.

Em algumas formas de realização, a partícula de núcleo-envoltório tem uma capacidade de ligação in vitro média para sódio ou quantidade de sódio ligada maior do que (cerca de) 1,0 mmol/g, ou preferivelmente maior do que (cerca de) 1,5 mmol/g de partícula de núcleo envoltório em um pH maior do que (cerca de) 2 ou, em algumas formas de realização, em um pH maior do que (cerca de) 5,5. Em outras formas de realização preferidas, a partícula de núcleo-envoltório pode ter uma capacidade de ligação in vitro média ou quantidade de sódio ligada de pelo menos (cerca de) 2,0 mmol/g, preferivelmente maior do que (cerca de) 2,0 mmol/g, tal como preferivelmente pelo menos (cerca de) 2,5 mmol/g, ou pelo menos (cerca de) 3,0 mmol/g, ou pelo menos (cerca de) 3,5 mmol/g ou pelo menos (cerca de) 4,0 mmol/g ou pelo menos (cerca de) 4,5 mmol/g ou pelo

menos (cerca de) 5,0 mmol/g, em cada caso em que mmol/g refere-se a por grama de compósito de núcleo-envoltório (p. ex., partícula de núcleo envoltório) e em cada caso como determinado em um ensaio in vitro imitando as condições fisiológicas do trato gastrintestinal. Preferivelmente, a 5 capacidade de ligação in vitro ou quantidade de sódio ligado pode ser determinada por um ensaio selecionado de GI Assay No. I, GI Assay No. II, GI Assay No. III, e suas combinações, em cada caso como definido e descrito em detalhe abaixo.

Tipicamente, a capacidade de ligação in vivo ou quantidade de 10 íon ligado (p. ex., uma ligação específica para um íon particular) é determinada em um mamífero tal como um humano. Técnicas para determinar a capacidade de ligação de potássio ou sódio in vivo em um humano são bem conhecidas na arte. Por exemplo, em seguida à administração de um polímero de ligação de potássio ou de ligação de sódio 15 em um paciente, a quantidade de potássio ou sódio das fezes pode ser comparada com a quantidade do íon encontrado nas fezes de indivíduos a quem o polímero não foi administrado. O aumento do íon excretado na presença do polímero versus em sua ausência pode ser usado para calcular a ligação de potássio ou sódio in vivo por grama de partícula de núcleo- 20 envoltório. A ligação in vivo média é preferivelmente calculada em um conjunto de indivíduos humanos normais, este conjunto sendo de (cerca de) 5 ou mais indivíduos humanos, preferivelmente (cerca de) 10 ou mais indivíduos humanos, mesmo mais preferivelmente (cerca de) 25 ou mais indivíduos humanos, e muitíssimo preferivelmente (cerca de) 50 ou mais 25 indivíduos humanos, e em alguns exemplos mesmo 100 ou mais indivíduos humanos.

A ligação de potássio ou sódio às partículas de núcleo-envoltório, na presença de íons divalentes interferentes e outras espécies, pode também ser determinada in vitro. Prefere-se que a ligação de potássio ou

sódio in vitro seja determinada em condições que imitem as condições fisiológicas do trato gastrintestinal, em particular do cólon. Geralmente, a capacidade de ligação in vitro/ligação específica pra um íon monovalente particular de interesse pode ser determinada por um ensaio selecionado do GI
5 Assay No. I, GI Assay No. II, GI Assay No. III, e suas combinações, em cada caso como definido e descrito em detalhe abaixo.

A ligação mais elevada de íon monovalente das partículas ou composição de núcleo-envoltório polimérica possibilita a administração de uma menor dose da composição, para remover uma quantidade terapeuticamente eficaz de sódio ou potássio, como descrito abaixo.
10

Seletividade/Perm-seletividade

Vantajosamente, as partículas de núcleo envoltório da invenção são seletivas para cátions monovalentes através de cátions divalentes. Tal seletividade é preferivelmente persistente durante um período significativo, incluindo durante um período permitindo aplicação eficaz das composições e métodos da invenção, para tratamento de várias condições e/ou distúrbios, como descrito abaixo.
15

Sem ficarmos ligados a teoria não especificamente citada nas reivindicações, o polivinílico reticulado (p. ex., polivinilamina) e polímero de envoltório _____ modula a entrada de solutos competitivos, tais como magnésio e/ou cálcio através do componente de envoltório para núcleo. O polímero de envoltório reticulado é perm-seletivo para cátions monovalentes inorgânicos através de cátions inorgânicos. Os cátions competitivos têm uma mais baixa permeabilidade do meio-ambiente externo através do envoltório,
20 em comparação com aquela dos íons monovalentes, tais como íon de potássio ou íon de sódio. Exemplos de tais cátions competitivos incluem mas não são limitados a Mg^{++} , Ca^{++} e aminas protonadas. Em algumas formas de realização, o envoltório é permeável a cátions tanto mono como divalentes; entretanto, a partícula de núcleo-envoltório permanece seletiva para ligação
25

de cátions monovalentes, devido à diferença das taxas de permeação – isto é, devido à cinética afetando a taxa de permeação – em vez de como resultado de uma preferência de equilíbrio para ligação do cátion monovalente.

A permeabilidade relativa do polímero de envoltório para íon monovalente versus íon divalente pode ser caracterizada por uma relação de permeabilidade para íons monovalentes (p. ex., íons de potássio) para permeabilidade para cátions divalentes (p. ex., Mg^{++} e Ca^{++}), como medido em ensaios *in vitro* representativos do meio-ambiente adequados. Por exemplo, como medido em ensaios representativos gastrintestinais, a relação de permeabilidade pode variar de (cerca de) 1: 0,5 a (cerca de) 1: 0,0001 (i.e., de (cerca de) 2: 1 a (cerca de) 10.000: 1), e pode preferivelmente variar de (cerca de) 1: 0,2 e (cerca de) 1: 0,01 (i.e., de (cerca de) 5: 1 a (cerca de) 100: 1). Outros detalhes de métodos para determinar a permeabilidade são descritos abaixo.

A perm-seletividade dos polímeros polivinílicos reticulados, tais como polivinilamina reticulada, para íon monovalente inorgânico através de íon divalente inorgânico, pode geralmente ser construída e otimizada (isto é, sintonizada) para um meio-ambiente de interesse. Em particular, o componente de envoltório pode ser adaptada para ter uma permeabilidade reduzida pra cátions de valência mais elevada (cátions divalentes, tais como íon de magnésio e íon de cálcio), em comparação com a permeabilidade para cátions monovalentes, para um meio-ambiente em que as partículas de núcleo-envoltório serão aplicadas. Geralmente, a permeabilidade do polímero de envoltório para cátions alcalino-terrosos pode ser alterada mudando-se o tamanho médio de poro, a densidade de carga e a hidrofobicidade da membrana. Outros detalhes referentes às abordagens para sintonizar a perm-seletividade (bem como a persistência), como examinado aqui antes, são dados abaixo.

Preferivelmente, as partículas e composições de núcleo envoltório e composições compreendendo tais partículas de núcleo-envoltório (p. ex., tais como composições poliméricas de ligação de potássio e composições poliméricas de ligação de sódio descritas aqui) ligam-se ao íon monovalente inorgânico alvo e retêm o íon alvo por um significativo período dentro do meio-ambiente de interesse. Por exemplo, em aplicações envolvendo a ligação de íon de potássio ou íon de sódio no trato gastrintestinal tendo uma concentração relativamente elevada de íon de potássio ou íon de sódio, respectivamente. Tal íon de potássio ou íon de sódio ligado preferivelmente permanece ligado às partículas de núcleo-envoltório e é excretado para fora do corpo, em quantidade suficiente para ter um benefício terapêutico. De uma perspectiva alternativa, as partículas de núcleo-envoltório não liberam significativamente o cátion monovalente ligado no meio-ambiente de interesse, tal como no trato gastrintestinal, antes de obter-se um efeito benéfico desejado. As partículas e composições de núcleo-envoltório aqui descritas podem reter uma quantidade significativa do íon monovalente ligado, tal como íon de potássio ou íon de sódio. A expressão “quantidade significativa” como aqui usada não é destinada a significar que a inteira quantidade do potássio ligado é retida. Prefere-se que pelo menos parte do íon monovalente ligado seja retido, de modo que um benefício terapêutico e/ou profilático é obtido. Quantidades preferidas de íon monovalente ligado, que podem ser retidas, variam de (cerca de) 5% a (cerca de) 100%, em relação à quantidade inicialmente ligada. Prefere-se que as composições poliméricas retenham (cerca de) 25% do íon monovalente ligado, mais preferido são (cerca de) 50%, mesmo mais preferido são (cerca de) 75% e muitíssimo preferido é retenção de (cerca de) 100% do íon monovalente ligado.

O período de retenção é geralmente preferido que seja durante o tempo que a partícula ou composição de núcleo-envoltório está sendo usada no meio-ambiente de interesse. Por exemplo, para aplicações envolvendo

ligação de íon no trato gastrintestinal o tempo é um período suficiente para um efeito terapêutica e/ou profilaticamente benéfico. Na forma de realização em que a composição é usada para ligar-se a e remover íon monovalente do trato gastrintestinal, o período de retenção pode ser 5 geralmente o tempo de permanência da composição no trato gastrintestinal e, mais particularmente, o tempo de permanência médio no cólon.

Vantajosamente, a seletividade (p. ex., perm-seletividade) das 10 partículas e composições de núcleo envoltório da invenção é suficientemente persistente para ter-se um efeito benéfico, tal como um efeito profilático benéfico ou terapêutico benéfico. A seletividade persistente (p. ex., perm- 15 seletividade persistente) das partículas de núcleo-envoltório é particularmente vantajosa para ligar íons monovalentes e especialmente para ligar íon de potássio no trato gastrintestinal. A seletividade persistente (p. ex., perm-seletividade persistente) das partículas de núcleo-envoltório é também vantajosa para ligar íon de sódio no trato gastrintestinal.

Notavelmente, o trato gastrintestinal compreende um conjunto substancialmente diverso de meio-ambientes – particularmente com respeito à concentração de cátion. A concentração de cátions varia substancialmente no estômago e no intestino delgado, de acordo com a dieta. Entretanto, podem 20 ser feitas estimativas baseadas em dietas médias. Vide, por exemplo, Hunt, C. D. et al., "Aluminum, boro, calcium, copper, iron, magnesium, manganese, molybdenum, phosphorus, potassium, sodium, and zinc: concentrations in common western foods and estimated daily intakes by infants; toddlers; and male and female adolescents, adults, and seniors in the United States." J Am Diet Assoc 101(9): 1058 - 60 (2001). Vide também USDA National Nutrient Database for Standard References, Release 16-1. Geralmente, no intestino delgado (p. ex., como medido na extremidade do íleo), a concentração de íon de sódio e íon de potássio aproxima-se da concentração destes íons no soro (como fisiologicamente regulado), enquanto que o íon de cálcio e íon de 25

magnésio dependem da dieta e secreção e, portanto, variam em uma faixa mais ampla. As concentrações de íon no cólon inferior (p. ex., cólon sigmóide) são geralmente conhecidas. Vide, por exemplo, Wrong, O., A. Metcalfe-Gibson, et al. (1965). "In Vivo Dialysis of Faeces as a Method of Stool Analysis. I. Technique and Results in Normal Subjects". Clin Sci 28: 357-75. Vide também, Wrong, O. M. (1971). "Role of the human colon in Homeostasis." Scientific Basis of Medicine: 192-215. Vide também, Salas-Coll, C. A., J. C. Kermode, et al. (1976). "Potassium transport across the distal colon in man." Clin Sci Mol Med 51(3): 287 – 96. Vide também Agarwal, R., R. Afzalpurkar, et al. (1994). "Pathophysiology of potassium absorption and secretion by the human intestine." Gastroenterology 107(2): 548 – 71.

A Tabela 1 mostra concentrações típicas de vários cátions monovalentes e divalentes em várias regiões do trato gastrintestinal, como informado na literatura.

Tabela 1	[Na ⁺]	[K ⁺]	[Mg ⁺⁺]	[Ca ⁺⁺]	pH
Estômago	~30 mM	~15 mM	~5 mM	~10 mM	2-6
Íleo	~120 mM	~5 mM	~10-50 mM	~10-50 mM	7-7,5
Côlon Sigmóide	~30 mM	~75 mM	~20-40 mM	~10-40 mM	6-7,5

* os valores são dependentes da dieta; faixas informadas baseadas em dieta média US.

Com respeito à ligação de cátion monovalente, por exemplo: o íon de hidrogênio é especialmente prevalente no estômago (p. ex., ácidos gástricos); o íon de sódio é particularmente prevalente no íleo e regiões anteriores do cólon (p. ex., cólon ascendente), porém é menos prevalente nas regiões posteriores do cólon (p. ex., cólon descendente e cólon Sigmóide) (Vide, p. ex., Ross, E. J. et al "Observations on cation exchange resins in the small and large intestines." Clin Sci (Lond) 13(4): 555 - 66 (1954); vide também Spencer, A. G. et al, "Cation exchange in the gastrointestinal tract." Br Med J 4862: 603 - 6 (1954)); e o íon potássio é particularmente prevalente nas regiões posteriores do cólon (p. ex., cólon descendente e

côlon Sigmóide) (Vide, p. ex., Wrong, O., A. et al, "In Vivo Dialysis of Faeces as a Method of Stool Analysis. I. Technique and Results in Normal Subjects." Clin Sci 28: 357 - 75 (1965); vide também Wrong, O. M., "Role of the human colon in Homeostasis." Scientific Basis de Medicine: 192 - 215 (1971); vide também Salas-Coll, C. A. et al, "Potassium transport across the distal colon in man." Clin Sci Mol Med 51(3): 287 - 96 (1976); vide também Agarwal, R., R. et al, "Pathophysiology of potassium absorption and secretion by the human intestine." Gastroenterology 107(2): 548 - 71 (1994).

Os cátions divalentes, tais como Mg⁺⁺ e Ca⁺⁺, são geralmente prevalecentes por todo o intestino delgado e o côlon (Vide Shiga, A., T. et al, "Correlations among pH and Mg, Ca, P, Na, K, Cl- and HCO₃- contents of digesta in the gastro-intestinal tract of rats." Nippon Juigaku Zasshi 49(6): 973 - 9 (1987); vide também McCarty, J. et al, "Divalent Cation Metabolism: Calcium", in Atlas of Diseases of the Kidney. Vol. 1, R. W. Schier, editor. Blackwell Sciences, Philadelphia (1999); vide também McCarty, J. et al, "Divalent Cation Metabolism: Magnesium" in Atlas of Diseases of the Kidney. Vol. 1, R. W. Schier, editor. Blackwell Sciences, Philadelphia (1999)).

Seletividade Persistente – Potássio

Significativamente, as composições (p. ex., composições farmacêuticas) e as partículas de núcleo-envoltório da presente invenção ligam-se seletivamente ao íon de potássio através dos íons divalentes inorgânicos, tais como magnésio e cálcio, e a seletividade é persistente. A seletividade persistente das composições (e das partículas de núcleo-envoltório) da invenção para íon de potássio através de um ou mais íons divalentes (p. ex., íon de magnésio, íon de cálcio) é realizada reduzindo-se eficazmente (p. ex., substancialmente minimizando, retardando ou impedindo) a extensão da ligação dos íons divalentes inorgânicos (especialmente íon de magnésio e/ou íon de cálcio) e mantendo-se tal

extensão reduzida de ligação durante um período de tempo significativo para a aplicação de interesse. Por exemplo, em aplicações envolvendo a ligação de íon de potássio no trato gastrintestinal, a parte da capacidade de ligação (p. ex., em uma resina de troca catiônica) ocupada por tais íons divalentes é preferivelmente minimizada (ou impedida) durante um período de tempo necessário para a composição transitar no intestino delgado e no cólon, onde os íons divalentes, tais como íon de magnésio e íon de cálcio, são prevalentes. Notavelmente, os cátions divalentes são preferencialmente ligados por resinas de troca de cátion (p. ex., por um componente de núcleo compreendendo uma resina de troca de cátion como um polímero de núcleo) em comparação com cátions monovalentes; como tal, a significância dos íons divalentes como interferentes para ligação de íon monovalente é substancial e não é diretamente correlacionada com a concentração relativa do íon divalente versus íon monovalente. Nas formas de realização preferidas, tal seletividade persistente através dos íons divalentes é realizada, por exemplo, empregando-se um envoltório perm-seletivo através de um núcleo de ligação de potássio, em que o envoltório tem uma perm-seletividade persistente para potássio através do íon divalente inorgânico, incluindo íon de magnésio e/ou íon de cálcio.

Também significativamente, em aplicações para partículas e composições de núcleo-envoltório no trato gastrintestinal, as partículas e composições de núcleo-envoltório no trato gastrintestinal da invenção podem ser eficazes para remover potássio preferencialmente (mesmo através de íon de sódio potencialmente competitivo) do trato gastrintestinal, com base em uma capacidade para trocar íons monovalentes relativamente rápido da partícula de núcleo-envoltório. Especificamente, as partículas e composições de núcleo-envoltório podem ser eficazes para ligarem-se ao íon de potássio, com base nas concentrações relativas de potássio e sódio nas várias regiões do meio-ambiente gastrintestinal, unidas com uma capacidade de ligarem-se ao

ion de potássio em uma taxa que permite que uma resina de troca de cátion torne-se preferencialmente carregada com íon de potássio em relação ao íon de sódio, em regiões do meio-ambiente gastrintestinal em que a concentração do íon de potássio excede a concentração de íon de sódio. Em particular, as 5 partículas e composições de núcleo-envoltório da invenção podem ser eficazes para ligar íon potássio, preferencialmente através do íon de sódio competindo do cólon inferior (p. ex., cólon distal), preferencialmente dentro do período de tempo em que a composição permanece no cólon inferior. No trato gastrintestinal, o íon de sódio está presente em concentrações 10 relativamente elevadas, em comparação com o íon de potássio no intestino delgado (p. ex., íleo); entretanto, a relação inverte-se quando a composição transita mais para baixo do trato gastrintestinal – com o íon de potássio presente em concentrações relativamente elevadas, em comparação com o íon de sódio do cólon inferior (p. ex., cólon distal). Em consequência, uma resina 15 de troca catiônica monovalente pode preferencialmente ligar-se ao potássio através do sódio no trato gastrintestinal, se a cinética de troca para potássio for suficientemente rápida para permitir ligação de potássio significativa dentro do período de passagem através do cólon inferior (p. ex., cólon distal).

20 Por conseguinte, as composições (e partículas de núcleo-envoltório) da presente invenção são preferivelmente aplicadas como aglutinantes de potássio e especialmente no trato gastrintestinal de um mamífero. Em uma forma de realização preferida, as composições (e partículas de núcleo-envoltório) da invenção ligam-se a uma maior quantidade de íon de potássio do que íon de sódio (dentro de um período de 25 ligação de potássio representativo do tempo de trânsito para o cólon inferior) e também têm uma seletividade persistente para íon de potássio através de um ou mais íons divalentes, p. ex., íon de magnésio, íon de cálcio (durante um período de ligação de íon divalente representativo do tempo de trânsito através do trato gastrintestinal ou uma parte pertinente dele (p. ex., através do

intestino delgado e do cólon)). Por exemplo, em uma forma de realização, a composição pode compreender uma partícula de núcleo-envoltório compreendendo um componente de núcleo e um componente de envoltório. O componente de núcleo pode ser um polímero tendo uma capacidade para ligar-se a íon de potássio. O componente de envoltório pode ser um polímero perm-seletivo persistente para íon de potássio através de íon de magnésio e/ou íon de cálcio. A composição (e partícula de núcleo-envoltório) pode ser ainda caracterizada por (i) ligação a uma quantidade eficaz de íon de potássio dentro de um período de ligação de potássio relativamente curto (p. ex., geralmente menor do que (cerca de) dez horas), em combinação com (ii) ligação retardadora de cátion divalente (p. ex., íon de magnésio e/ou íon de cálcio) com tal ligação retardadora mantida através de um período de ligação de magnésio e/ou período de ligação de cálcio relativamente curto (p. ex., geralmente mais do que (cerca de) doze horas).

Geralmente, para formas de realização da invenção em que o componente de núcleo compreende um polímero de núcleo que é uma resina de troca de cátion, o período de ligação do íon para um íon particular de interesse (p. ex., um período de ligação de potássio para íon de potássio) pode ser entendido por uma pessoa de habilidade comum na arte como refletindo uma proporção de tempo para troca de cátion (p. ex., um período de troca de cátion) – especificamente, por exemplo, uma proporção de tempo para troca de cátion monovalente (com respeito a períodos de ligação de íon monovalente) ou, por exemplo, uma proporção de tempo para troca de cátion divalente (com respeito aos períodos de ligação de íon divalente). A referência a “ligação” de íons monovalente ou divalente, no contexto de tais formas de realização, pode ser entendida por uma pessoa de habilidade comum na arte como significando e incluindo numerosas interações entre o cátion e o meio de troca de cátion, durante um período de tempo no qual cátions particulares podem trocar-se arbitrariamente, em resposta a mudanças

na concentração do cátion no meio-ambiente e dentro de forças de açãoamento genericamente estabelecidas e entendidas para obter-se (ou reobter-se) equilíbrio. Sem ficarmos presos a teoria, um número total de cátions, dentro de um meio de troca de cátion de uma partícula de núcleo-envoltório, é substancialmente constante; os cátions podem entrar e deixar o meio de troca de cátion dinamicamente durante o tempo. Dentro do meio de troca de cátion, os cátions podem difundir-se livremente dentro da partícula e/ou podem ser associados com um grupo de carga fixo por um período de tempo.

10 Geralmente, com respeito à seletividade persistente das composições da invenção, uma quantidade eficaz de íon de potássio é preferivelmente ligada às composições da invenção dentro de um período de ligação de potássio menor do que (cerca de) seis horas, preferivelmente menor do que (cerca de) cinco horas, ou menor do que (cerca de) quatro horas, ou 15 menor do que (cerca de) três horas, ou menor do que (cerca de) duas horas, ou menor do que (cerca de) uma hora. Geralmente, a seletividade persistente das composições para íon de potássio através de íons divalentes inorgânicos (especialmente íon de magnésio e/ou íon de cálcio) é mantida através de um período de ligação de magnésio e/ou um período de ligação de cálcio de mais 20 do que (cerca de) 18 horas, preferivelmente mais do que (cerca de) 24 horas, mais preferivelmente mais do que (cerca de) 30 horas e, em algumas formas de realização, mais do que (cerca de) 36 horas, mais do que (cerca de) 40 horas, mais do que (cerca de) 42 horas, mais do que (cerca de) 48 horas, ou mais do que (cerca de) 72 horas. Várias combinações de períodos de 25 combinação de potássio (preferivelmente baixas) com períodos de ligação de íon de magnésio e/ou períodos de ligação de íon de cálcio são contempladas. Por exemplo, é geralmente preferível que o período de ligação de potássio seja menor do que (cerca de) 6 horas e o período de ligação de magnésio e/ou o período de ligação de cálcio seja mais do que (cerca de) 18 horas. Em

algumas formas de realização, o período de ligação de potássio é menor do que (cerca de) 4 horas e o período de ligação de magnésio e/ou período de ligação de cálcio é maior do que (cerca de) 24 horas. Em algumas formas de realização, o período de ligação de potássio é menor do que (cerca de) 2 horas 5 e o período de ligação de magnésio e/ou o período de ligação de cálcio é menor do que (cerca de) 30 horas, ou 42 horas ou 48 horas ou 72 horas. Em algumas formas de realização, o período de ligação de potássio é menor do que (cerca de) 1 hora, e o período de ligação de magnésio e/ou o período de ligação de cálcio é maior do que (cerca de) 30 horas, ou 36 horas, ou 42 10 horas, ou 48 horas, ou 72 horas. Outras combinações são mais totalmente descritas a seguir.

A combinação de uma seletividade persistente para íon de potássio através de íon divalente, tal como íon de magnésio e/ou íon de cálcio, bem como a ligação preferencial eficaz para íon de potássio em relação ao íon 15 de sódio pode ser mais especificamente caracterizada como segue.

Em uma primeira abordagem, por exemplo, a seletividade persistente e a ligação preferencial podem ser caracterizadas com base em um perfil de ligação específica – definido pela extensão da ligação de íon de potássio durante o tempo e pela extensão de (reduzida, retardada ou impedida) 20 da ligação do íon de magnésio e/ou íon de cálcio durante o tempo. Preferivelmente, por exemplo, a composição (ou partícula de núcleo-envoltório) pode ter uma ligação específica de íon de potássio de pelo menos (cerca de) 1,5 mmol/g, preferivelmente pelo menos (cerca de) 2,0 mmol/g ou 2,5 mmol/g ou 3,0 mmol/g, ou 3,5 mmol/g ou 4,0 mmol/g ou 4,5 mmol/g ou 25 5,0 mmol/g, em cada caso obtida dentro de um período de ligação de potássio menor do que (cerca de) seis horas e, em várias combinações, a composição pode ter uma ligação específica de íon de magnésio e/ou de íon de cálcio não maior do que 5,0 mmol/g, ou não maior do que 4,0 mmol/g ou não maior do que 3,0 mmol/g, preferivelmente não maior do que 2,0 mmol/g, mais

preferivelmente não maior do que (cerca de) 1,5 mmol/g, e muitíssimo preferivelmente não maior do que (cerca de) 1,0 mmol/g ou não maior do que (cerca de) 0,75 mmol/g ou não maior do que (cerca de) 0,5 mmol/g, em cada caso mantida durante um período de ligação de magnésio e/ou um período de ligação de cálcio maior do que (cerca de) dezoito horas. A ligação específica pode ser determinada in vivo ou pode ser determinada in vitro usando-se um ou mais protocolos de ensaio, preferivelmente em que tais protocolos imitam ou são representativos de concentrações de íon inorgânico típicas do trato gastrintestinal e especialmente do intestino inferior e/ou do colón.

Preferivelmente, a ligação específica pode ser determinada usando-se um ensaio in vitro selecionado de GI Assay No. I, GI Assay No. II, GI Assay No. III, e suas combinações, em cada caso como descrito e definido abaixo. O período de ligação de potássio é preferivelmente menor do que (cerca de) 4 horas, ou menor do que (cerca de) 2 horas, ou menor do que (cerca de) 1 hora, e considerado em várias combinações, o período de ligação de magnésio e/ou um período de ligação de cálcio é preferivelmente maior do que (cerca de) 24 horas, ou maior do que (cerca de) 30 horas, ou maior do que (cerca de) 36 horas, ou maior do que (cerca de) 42 horas, ou maior do que (cerca de) 48 horas, ou maior do que 72 horas. Por exemplo, em algumas formas de realização particularmente preferidas, o período de ligação de potássio é preferivelmente menor do que (cerca de) 2 horas, e o período de ligação de magnésio e/ou o período de ligação de cálcio é preferivelmente maior do que (cerca de) 36 horas. Em formas de realização especialmente preferidas, o período de ligação de potássio é preferivelmente menor do que (cerca de) 1 hora, e o período de ligação de magnésio e/ou de ligação de cálcio é preferivelmente maior do que (cerca de) 42 horas.

Em outra segunda abordagem, por exemplo, a seletividade persistente e a ligação preferencial das composições (ou das partículas de núcleo-envoltório) da invenção podem ser caracterizadas com base em um

perfil de relação relativa – definido pela ligação relativa do íon de potássio, quando comparado com o cátion inorgânico total ligado como medido durante o tempo e ainda definido pela ligação relativa (reduzida, retardada ou impedida) do íon de magnésio e/ou íon de cálcio, em comparação com o cátion inorgânico total ligado durante o tempo. Preferivelmente, por exemplo, a composição (ou partícula de núcleo-envoltório) pode ter uma ligação relativa de íon de potássio de pelo menos (cerca de) 20 % em mol do cátion ligado total, preferivelmente pelo menos (cerca de) 30 % em mol do cátion ligado total e, mais preferivelmente, de pelo menos (cerca de) 40% em mol do cátion ligado total e mesmo mais preferivelmente pelo menos (cerca de) 45% em mol do cátion ligado total, ou pelo menos (cerca de) 50% em mol do cátion ligado total, ou pelo menos (cerca de) 55% em mol do cátion ligado total, ou pelo menos (cerca de) 60% em mol do cátion ligado total, ou pelo menos (cerca de) 65% em mol do cátion ligado total, ou pelo menos (cerca de) 70% em mol do cátion ligado total, em cada caso obtidos dentro de um período de ligação de potássio menor do que (cerca de) seis horas e, em várias combinações, a composição pode ter uma ligação relativa de íon de magnésio e/ou de íon de cálcio não maior do que (cerca de) 80% em mol do cátion ligado total, preferivelmente não maior do que (cerca de) 70% em mol do cátion ligado total, mais preferivelmente não maior do que (cerca de) 60% em mol do cátion ligado total, e mesmo mais preferivelmente não maior do que (cerca de) 40% em mol do cátion ligado total, mais ainda mais preferivelmente não maior do que (cerca de) 35% em mol do cátion ligado total, ou não maior do que (cerca de) 30% em mol do cátion ligado total, ou não maior do que (cerca de) 25% em mol do cátion ligado total, ou não maior do que (cerca de) 20% em mol do cátion ligado total, ou não maior do que (cerca de) 15% em mol do cátion ligado total, ou não maior do que (cerca de) 10% em mol do cátion ligado total, ou não maior do que (cerca de) 5% em mol do cátion ligado total, em cada caso mantida durante um período de

ligação de magnésio e/ou um período de ligação de cálcio maior do que (cerca de) dezoito horas. A ligação relativa pode ser determinada in vivo ou pode ser determinada in vitro usando-se um ou mais protocolos de ensaio, preferivelmente em que tais protocolos imitam ou são representativos de concentrações de íon inorgânico, típicas do trato gastrintestinal e especialmente do intestino inferior e/ou do cólon. Preferivelmente, a ligação relativa pode ser determinada usando-se um ensaio in vitro selecionado de GI Assay No. I, GI Assay No. II, GI Assay No. III, e suas combinações, em cada caso como descrito e definido abaixo. O período de ligação de potássio é preferivelmente menor do que (cerca de) 4 horas, ou menor do que (cerca de) 2 horas, ou menor do que (cerca de) 1 hora, e considerado em várias combinações, o período de ligação de magnésio e/ou um período de ligação de cálcio é preferivelmente maior do que (cerca de) 24 horas, ou maior do que (cerca de) 30 horas, ou maior do que (cerca de) 36 horas, ou maior do que (cerca de) 42 horas, ou maior do que (cerca de) 48 horas, ou maior do que (cerca de) 72 horas. Por exemplo, em algumas formas de realização particularmente preferidas, o período de ligação de potássio é preferivelmente menor do que (cerca de) 2 horas, e o período de ligação de magnésio e/ou um período de ligação de cálcio é preferivelmente maior do que (cerca de) 36 horas. Em formas de realização especialmente preferidas, o período de ligação de potássio é preferivelmente menor do que (cerca de) 1 hora, e o período de ligação de magnésio e o de ligação de cálcio é preferivelmente maior do que (cerca de) 42 horas.

Em uma terceira abordagem, por exemplo, a seletividade persistente e a ligação preferencial das composições (ou das partículas e composições de núcleo envoltório) da invenção podem ser caracterizadas com base em uma perm-seletividade relativa aos valores de equilíbrio da ligação de íon. Isto é, se as partículas e composições de núcleo-envoltório da invenção forem permitidas equilibrarem-se por um período de tempo, a

composição (ou as partículas de núcleo-envoltório) pode eventualmente ligar os cátions em uma extensão similar à do núcleo sozinho. Daí, em uma forma de realização, o componente de envoltório tem uma taxa de permeação para íon de potássio suficientemente elevada para permitir que o íon de potássio 5 obtenha um elevado nível de ligação (porém, talvez, não nível de equilíbrio da ligação) durante o tempo de permanência médio no meio-ambiente (p. ex., no cólon), enquanto o componente de envoltório tem taxa de permeação para competir com os cátions inorgânicos (p. ex. Mg^{2+} , e/ou Ca^{2+}) que é mais baixa, de modo que os cátions divalente competidores não obtêm ou 10 aproximam-se de seus níveis de ligação de equilíbrio em extensão significativa durante o tempo de permanência médio. Para tais formas de realização, pode-se definir uma medida da persistência de tempo da permissividade. Em particular, tal persistência de tempo pode ser o tempo necessário para alcançar entre (cerca de) 20% e (cerca de) 80% (isto é, t_{20} a 15 t_{80}) da extensão de ligação em equilíbrio em condições refletindo o perfil eletrolítico do cólon. Preferivelmente, a composição (ou partícula de núcleo- envoltório) pode ter uma persistência de tempo para íon de potássio (e cátions monovalentes em geral) definida como o tempo necessário para alcançar (cerca de) 20% ou 50% ou 80% da ligação de equilíbrio, t_{20} ou t_{50} ou t_{80} , de 20 não mais do que (cerca de) seis horas, preferivelmente não mais do que (cerca de) 5 horas, ou não mais do que (cerca de) 4 horas, ou não mais do que (cerca de) 2 horas, ou não mais do que (cerca de) 1 hora e, em várias combinações, a composição pode ter um tempo de persistência para íon de magnésio e/ou para íon de cálcio definida como o tempo necessário para alcançar (cerca de) 25 20% ou 50% ou 80% da ligação de equilíbrio, t_{20} , ou t_{50} ou t_{80} , respectivamente de mais do que (cerca de) 18 horas, preferivelmente mais do que (cerca de) 24 horas, ou mais do que (cerca de) 30 horas, ou mais do que (cerca de) 36 horas, ou mais do que (cerca de) 40 horas, ou mais do que (cerca de) 42 horas, ou mais do que (cerca de) 48 horas, ou mais do que (cerca de)

72 horas. Nesta abordagem, a extensão da ligação e da ligação de equilíbrio podem ser determinadas in vivo ou podem ser determinadas in vitro, usando-se um ou mais protocolos de ensaio, preferivelmente em que tais protocolos imitem ou sejam representativos de concentrações de íon inorgânico típicas do trato gastrintestinal, e especialmente do intestino inferior e/ou do cólon. Preferivelmente, a extensão da ligação e da ligação de equilíbrio podem ser determinadas usando-se um ensaio in vitro selecionado de GI Assay No. I, GI Assay No. II, GI Assay No. III, e suas combinações, em cada caso como descrito e definido abaixo. Como aplicado na determinação dos valores de equilíbrio, tais ensaios podem ser estendidos para realizarem-se durante um longo período de tempo, preferivelmente pelo menos até antes do (i) tempo em que mais mudanças nas concentrações de íon sobrenadante não possam ser detectadas durante um período contínuo de vinte-quatro horas ou (ii) de duas semanas.

15 *Seletividade Persistente – Sódio*

Adicionalmente, as composições ou as partículas de núcleo envoltório (p. ex., composições farmacêuticas) da presente invenção podem seletivamente ligar-se ao íon de sódio através de íons divalentes inorgânicos competitivos, tais como magnésio e/ou cálcio. Em geral, a seletividade do íon de sódio geralmente e a seletividade persistente para íon de sódio em cada caso através de tais íons divalentes, podem ser baseadas em e caracterizadas da mesma maneira descrita acima em relação com a seletividade e persistência para íon de potássio.

Em algumas aplicações para partículas e composições de núcleo-envoltório para ligar sódio no trato gastrintestinal, as partículas e composições de núcleo-envoltório da invenção podem preferencialmente ligar o íon de sódio através do íon de potássio competitivo, particularmente no intestino delgado, onde o sódio é especialmente prevalecente – e tipicamente em concentrações substancialmente maiores do que do íon de potássio. Em

tais aplicações, as partículas e composições de núcleo-envoltório da invenção podem compreender um componente de núcleo e um componente de envoltório. O componente de núcleo pode ser um polímero tendo uma capacidade para ligação de íon sódio. O componente de envoltório pode ser 5 um polímero perm-seletivo persistente através do íon de magnésio e/ou íon de cálcio (tendo uma permeabilidade para íon de sódio que é mais elevada do que uma permeabilidade para íon de magnésio e/ou íon de cálcio). A composição (e partícula de núcleo-envoltório) pode ser ainda caracterizada por um ou mais do seguinte, em várias combinações: (i) ter uma capacidade para ligar uma quantidade eficaz de íon de sódio dentro de um período de ligação de sódio relativamente curto, representativo do tempo de trânsito através do intestino delgado (p. ex., geralmente menos do que (cerca de) doze horas); (ii) ter uma seletividade persistente para retardar (ou impedir) a ligação do cátion divalente (p. ex., íon de magnésio e/ou íon de cálcio) com tal ligação retardada (ou impedida), mantida através um período de ligação de magnésio relativamente longo e/ou período de ligação cálcio representativo do tempo de trânsito através do intestino delgado e cólon (p. ex., geralmente mais do que (cerca de) doze horas); e (iii) o polímero de envoltório ter uma permeabilidade para íons monovalentes inorgânicos competidores (p. ex., potássio) preferivelmente também para íons divalentes competidores (p. ex., íon de magnésio e/ou íon de cálcio), que é efetivamente modulada por um meio-ambiente do trato gastrintestinal (p. ex., tal como pH (próximo a) onde a composição move-se do intestino delgado para o cólon – onde o pH tipicamente cai de aproximadamente pH 7,5 a aproximadamente pH 5,5; ou, 15 p. ex., tal como pH (próximo) em que a composição move-se do estômago para o intestino delgado ou tal como o aumento de pH da entrada do intestino delgado (duodeno) para a extremidade do intestino delgado (íleo terminal)), de modo que mais troca de íon (p. ex., transporte através do componente de envoltório) entre o núcleo de ligação de sódio e o meio-ambiente é 20 25

substancialmente reduzida ou eliminada na e além de uma região do trato GI, além da qual a concentração de sódio diminui de seu valor elevado no intestino delgado.

Mais detalhes e descrição referentes à modulação da permeabilidade do componente de envoltório são fornecidos nos seguintes pedidos relacionados: Pedido U.S. no. de Série 11/095.918, depositado em 30 de março de 2004, que é uma continuação parcial do Patente U.S. No. de Série 10/814.749, depositado em 30 de março de 2004.

Robustez.

As partículas de núcleo-envoltório da invenção são preferivelmente suficientemente robustas para sobreviver no meio-ambiente de uso pretendido. Em uma aplicação, por exemplo, as partículas de núcleo-envoltório são suficientemente robustas para passar através do sistema gastrintestinal (ou um ensaio *in vitro* representativo dele) – sem substancialmente desintegrar tal partícula de núcleo-envoltório. Em formas de realização preferidas, o componente de envoltório da compósito de núcleo-envoltório é essencialmente robusto (p. ex., não se desintegra, rasga e/ou deslamina) sob condições fisiológicas do trato gastrintestinal (ou suas representações ou imitações *in vitro*) durante um período de tempo de permanência e passagem através do trato gastrintestinal. Por exemplo, a partícula de núcleo-envoltório e o componente de envoltório da partícula de núcleo-envoltório são essencialmente não desintegrados sob condições *in vitro* selecionadas do grupo consistindo de (i) uma solução aquosa tendo um pH de (cerca de) 3 durante um período de (cerca de) 6 horas, (ii) uma solução aquosa tendo um pH de (cerca de) 8 durante um período de (cerca de) 10 horas, (iii) uma solução aquosa tendo um pH de (cerca de) 6 durante um período de (cerca de) 20 horas e suas combinações, em cada caso em uma temperatura de (cerca de) 37°C com agitação.

Em algumas formas de realização, as partículas de núcleo

envoltório podem ser robustas – com respeito a outros aspectos, além de não desintegram-se, incluindo, por exemplo, com respeito a características físicas e/ou características de desempenho. As características físicas podem incluir tamanho de partícula, distribuição de tamanho de partícula e/ou 5 propriedades de superfície, por exemplo, como avaliado visualmente utilizando-se microscópios, tais como microscópios eletrônicos e/ou microscópios confocais. As características de desempenho podem incluir capacidade de ligação específica, seletividade (p. ex., perm-seletividade) e persistência. Alguns ensaios in vitro preferidos que podem ser usados com 10 relação à terminação da robustez, por exemplo, para fins de sintonizar uma partícula de núcleo-envoltório a esse respeito, incluem GI Assay No. I, GI Assay No. II, GI Assay No. III, e suas combinações, em cada caso como descritos em detalhe abaixo.

Em algumas formas de realização, o componente de núcleo 15 pode conceder outras propriedades relativas a robustez, tais como sendo suficiente resistente para sustentar forças mecânicas ou restrições com relação à dilatação do polímero de núcleo e/ou com relação com a formulação (p. ex., compressão encontrada durante a formulação em tablete).

Em outras formas de realização da invenção, o componente de 20 núcleo pode proteger o componente de núcleo do meio-ambiente externo, tal como o trato gastrintestinal. Por exemplo, o componente de núcleo pode proteger grupos funcionais (p. ex., grupos ácidos) dos componentes de núcleo (p. ex., de um polímero de núcleo) e evitar sua exposição ao meio-ambiente gastrintestinal.

Em outras formas de reação, o componente de núcleo 25 envoltório pode compreender o componente de núcleo, o componente de envoltório (por exemplo, compreendendo polímero polivinílico reticulado, como descrito acima) e um ou mais de outros componentes de envoltório sobrejacentes ao polímero polivinílico reticulado. Por exemplo, tais outros

componentes de envoltório podem compreender um revestimento entérico, por exemplo, um polímero insolúvel em ácido, que evite contato entre uma substância farmacêutica e os conteúdos ácidos do estômago, porém desintegre-se no pH em elevação do intestino delgado ou cólon e permita que 5 a substância farmacêutica seja liberada. Exemplos adequados de revestimentos entéricos são descritos na arte. Por exemplo, vide Remington: The Science and Practice of Pharmacy by A.R. Gennaro (Editor), 20a. Edição, 2000.

Não-Absorvidas

10 Preferivelmente, as partículas núcleo-envoltório e as composições compreendendo tais partículas de núcleo-envoltório não são absorvidas do trato gastrintestinal. A expressão “não-absorvidas” e seus equivalentes gramaticais não pretendem significar que a inteira quantidade de polímero administrado não é absorvida. Espera-se que certas quantidades do 15 polímero possam ser absorvidas. Prefere-se que (cerca de) 90% ou mais do polímero não sejam absorvidos, preferivelmente (cerca de) 95% ou mais não sejam absorvidos, mesmo mais preferivelmente (cerca de) 97% ou mais não sejam absorvidos, e muitíssimo preferivelmente (cerca de) 98% ou mais do polímero não sejam absorvidos.

20 *Contra-íons*

As partículas de núcleo-envoltório e, particularmente, polímeros de núcleo e/ou polímeros de envoltório da partícula de núcleo-envoltório podem incluir um ou mais contra-íons. Os polímeros de núcleo, tendo a capacidade para ligar íons monovalentes inorgânicos, podem preferivelmente compreender um ou mais contra-íons catiônicos. Os cátions podem ser metálicos, não-metálicos ou uma combinação deles. Exemplos de íons metálicos incluem mas não são limitados à forma Ca^{2+} , forma- H^+ , forma- NH_4^+ , forma- Na^+ ou uma combinação delas. Exemplos de íons não metálicos incluem mas não são limitados a alquilamônio, hidroxialquilamônio, colina,

taurina, carnitina, guanidina, creatina, adenina e aminoácidos ou seus derivativos.

Quantidade ou Espessura de Núcleo/Tamanho de Partícula de Núcleo-Envoltório

5 O tamanho das partículas de núcleo-envoltório não é rigorosamente crítico e pode ser adaptado para um meio-ambiente particular de interesse e/ou para uma aplicação particular de interesse. Em particular, a quantidade de um componente de envoltório e/ou uma espessura de um componente de envoltório pode(m) ser controlada(s) e/ou otimizadas com
10 respeito a várias características e aspectos aqui descritos, tais como capacidade de ligação específica, seletividade, persistência, robustez etc., em cada caso com base, por exemplo, na orientação fornecida aqui.

Geralmente, por exemplo, o tamanho das partículas de núcleo-envoltório pode tipicamente variar de (cerca de) 100 nm a (cerca de) 5 mm, e
15 preferivelmente de (cerca) de 200 nm a (cerca de) 2 mm, ou de (cerca de) 500 nm a (cerca de) 1 mm, ou de (cerca de) 1 micron a (cerca de) 500 micron. Em algumas formas de reação, o tamanho das partículas e composições de núcleo envoltório é maior do que (cerca de) 1 micron, mais preferido é maior do que (cerca de) 10 microns, mesmo mais preferido é maior do que (cerca de) 20
20 microns, e muitíssimo preferido é maior do que (cerca de) 40 microns. Em algumas formas de realização, o tamanho das partículas e composições de núcleo envoltório é menor do que (cerca de) 250 microns, mais preferido é menor do que (cerca de) 150 microns. Em algumas formas de realização, um tamanho particularmente preferido é de (cerca de) 100 microns. Em algumas
25 formas de realização, um tamanho particularmente preferido é menor do que (cerca de) 100 microns, e muitíssimo preferido é menor do que (cerca de) 50 microns.

A distribuição de tamanho de partícula não é rigorosamente crítica. Uma distribuição de tamanho de partícula relativamente estreita pode

resultar em partículas tendo comportamento cinético substancialmente similar, com respeito ao tempo para troca de cátions monovalentes e ao tempo para troca de cátions divalentes. Geralmente, a distribuição de tamanho de partícula pode ser controlada com respeito à cinética de troca de íon, para 5 obter-se um desejado perfil cinético de troca de íons, ou com respeito à compatibilidade ou densidade de massa ou outras propriedades de interesse para formulação ou uso. A distribuição de tamanho de partícula pode ser monomodal ou multimodal (p. ex., compreendendo uma mistura de duas ou mais populações de partículas, cada população tendo uma distribuição de 10 tamanho de partícula bem definida e relativamente estreita).

O formato de partícula é igualmente não rigorosamente crítico, porém pode ser significativo em certas formas de realização. Em uma forma de realização, por exemplo, para suprimento como uma suspensão oral, as partículas podem ser esféricas (p. ex., para uma percepção reduzida de 15 aspereza ou arenosidade na boca e garganta) e as partículas podem ser (cerca de) $< 200 \mu\text{m}$ de diâmetro, preferivelmente menos do que $< 100 \mu\text{m}$, e ainda preferivelmente menos do que 75, 60, 50, ou 40 μm . Em outra forma de realização, por exemplo, para um tablete (p. ex., um tablete engolível) ou formulação de cápsula, as partículas podem ter um formato não-esférico e 20 podem ser partículas irregularmente conformadas, preferivelmente com uma distribuição de tamanho relativamente larga, permitindo melhorada compatibilidade, mais elevada densidade e melhorada resistência do tablete.

A quantidade de componente de envoltório e/ou uma espessura de um componente de envoltório sobre uma superfície do componente de 25 núcleo não são rigorosamente críticas e podem ser adaptadas para um meio-ambiente particular de interesse e/ou para uma aplicação particular de interesse. Em particular, a quantidade de um componente de envoltório e/ou uma espessura de um componente de envoltório podem ser controladas e/ou otimizadas com respeito a várias características e aspectos aqui descritos, tais

como capacidade de ligação específica, seletividade, persistência, robustez etc., em cada caso com base, por exemplo, na orientação aqui fornecida.

A partícula de núcleo-envoltório pode preferivelmente compreender um componente de envoltório e um componente de núcleo em uma quantidade relativa, geralmente variando de (cerca de) 1: 1000 a (cerca de) 1: 2 em peso. Em formas de realização preferidas, a quantidade relativa do componente de envoltório para componente de núcleo pode variar de (cerca de) 1: 500 a (cerca de) 1: 4 em peso, ou variar de (cerca de) 1: 100 a (cerca de) 1: 5 em peso, ou variando de (cerca de) 1: 50 a (cerca de) 1: 10 em peso.

Em algumas formas de realização, o componente de núcleo pode ter uma espessura variando de (cerca de) 0,002 micrón a (cerca de) 50 micróns, preferivelmente (cerca de) 0,005 micrón a (cerca de) 20 micróns, ou de (cerca de) 0,01 micrón a (cerca de) 10 micróns. Em algumas formas de realização, a espessura de envoltório pode ser maior do que (cerca de) 0,5 micrón, preferivelmente maior do que (cerca de) 2 micróns, ou maior do que (cerca de) 5 micróns. Em algumas formas de realização, a espessura de envoltório pode ser menor do que (cerca de) 30 micróns, preferivelmente menor do que (cerca de) 20 micróns, ou menor do que (cerca de) 10 micróns, ou menor do que (cerca de) 5 micróns.

20 *Ensaios In Vitro*

As partículas de núcleo-envoltório e as composições da invenção são caracterizadas com respeito a vários aspectos, tais como a extensão de ligação para um cátion particular (p. ex., íon de potássio ou íon de sódio), seletividade e/ou persistência. Preferivelmente, tais aspectos característicos das composições (ou partículas de núcleo-envoltório) são determinados sob um conjunto de condições especificado.

Em alguns casos, tais aspectos característicos das composições (ou partículas de núcleo-envoltório) podem ser determinados usando-se protocolos de ensaio in vitro, que imitam ou são representativos de

- concentrações de íons inorgânicos, típicas do trato gastrintestinal, e especialmente do intestino inferior e/ou do cólon. Adicionalmente, os ensaios podem incluir componentes que modelam outras espécies (que não íons inorgânicos) que são comumente encontradas no trato gastrintestinal.
- 5 Preferivelmente, tais características são determinadas empregando-se um ensaio in vitro, selecionado de GI Assay No. I, GI Assay No. II, GI Assay No. III, e suas combinações (i.e., combinações de dois ou mais deles) definidos como segue.

Um primeiro ensaio, referido aqui como GI Assay No. I, é um ensaio competitivo relativamente simples, envolvendo íon de potássio e íon de magnésio em concentrações molares iguais, selecionadas para serem geralmente típicas e representativas das concentrações vistas em várias regiões do trato intestinal, com a concentração de íon de magnésio sendo suficientemente elevada para estar presente em excesso durante o ensaio (p. ex., para evitar depleção substancial de íon de magnésio durante o ensaio). Este primeiro ensaio consiste essencialmente da incubação da composição (ou partícula de núcleo-envoltório) em uma concentração de 4 mg/ml em uma primeira solução de ensaio. A solução do primeiro ensaio compreende e preferivelmente consiste essencialmente de 55 mM KCl, 55 mM MgCl₂ e um tampão, 50 mM monoidrato de ácido 2-morfolinoetanossulfônico, em um pH 6,5 e uma temperatura de 37°C. A composição é incubada por 48 h com agitação. Os cátions ligados à composição são medidos, direta ou indiretamente, durante o tempo (p. ex., como descrito abaixo).

Um segundo ensaio, referido aqui como GI Assay No. II, é um ensaio competitivo relativamente sofisticado, envolvendo íon de potássio e íon de magnésio e certos ânions (p. ex., incluindo ânions encontrados no meio-ambiente gastrintestinal superior), que poderia modular o desempenho do material de envoltório. Este segundo ensaio consiste essencialmente da incubação da composição (ou partículas de núcleo-envoltório) em uma

concentração de 4 mg/ml, em uma segunda solução de ensaio. O segunda solução de ensaio pode compreender e preferivelmente consiste de 50 mM KCl, 50 mM MgCl₂, 5mM taurocolato de sódio, 30 mM oleato, 1,5mM citrato, e um tampão, 50 mM monoidrato de ácido 2-morfolinoetanossulfônico. A composição é incubada em um pH 6,5 e uma temperatura de 37°C por 48 h com agitação. Os cátions ligados à composição são medidos, direta ou indiretamente, durante o tempo (p. ex., como descrito abaixo).

Um terceiro ensaio, referido aqui como GI Assay No. III, é um ensaio ex vivo, envolvendo íons presentes em extratos de água fecal humanos, geralmente representativos do teor e concentrações de íons vistos no cólon inferior. Este terceiro (água fecal) ensaio consiste essencialmente da incubação da composição (ou partículas de núcleo-envoltório) em uma concentração de 4 mg/ml em uma solução de água fecal. A solução de água fecal é um sobrenadante centrífugo filtrado, derivado por centrifugação de fezes humanas por 16 horas a 50.000g a 4°C e então filtrando-se o sobrenadante através de um filtro de 0,2 µm. A composição é incubada na solução de água fecal, em uma temperatura de 37°C por 48 horas, com agitação. Os cátions ligados à composição são medidos, direta ou indiretamente, durante o tempo (p. ex., como descrito abaixo).

Em cada um dos protocolos de ensaio supracitados, GI Assay No. I, GI Assay No. II e GI Assay No. III, medição direta de cátions ligados pode ser realizada recuperando-se a composição (partículas de núcleo-envoltório) e analisando-se o seu teor de íons, por exemplo, pela liberação dos cátions ligados, tratando-se com ácido ou base, e medindo-se os cátions liberados. Em cada um dos protocolos descritos, medição indireta de cátions ligados pode ser realizada determinando-se a mudança de concentração de íons da solução de ensaio, na presença e ausência de partículas de núcleo-envoltório ou composição sendo avaliada.

Cada um destes protocolos de ensaio (i.e., GI Assay No. I, GI Assay No. II, e GI Assay No. III) descreve a incubação da composição (ou partículas de núcleo-envoltório) em uma concentração de 4 mg/ml em soluções de ensaio contendo vários íons. A concentração de tal composição (ou partículas de núcleo-envoltório) não é rigorosamente crítica, entretanto, e estes ensaios podem alternativamente ser realizados usando-se outras concentrações, considerando-se, por exemplo, (1) a capacidade de ligação das partículas de núcleo-envoltório ensaiadas, (2) a dose antecipada a ser administrada, (3) a desejada relação sinal para ruído (que tende a aumentar com a crescente concentração de partícula de núcleo-envoltório) e (4) a concentração do íon alvo dentro do conteúdo em vários locais do trato gastrintestinal, que para íon de potássio tende a aumentar em função da distância transitada através do trato gastrintestinal (isto é, do estômago para o jejuno, íleo e então para o cólon). Tais concentrações alternativas podem, por exemplo, variar de (cerca de) 2 mg/ml a (cerca de) 50 mg/ml na solução de ensaio. Em várias formas de reação do ensaio, a concentração de partículas de núcleo-envoltório pode ser de 10 mg/ml, 20 mg/ml, ou 40 mg/ml. Os ensaios tendo protocolos incluindo estas concentrações de partículas de núcleo-envoltório alternativas podem ser usadas com qualquer uma das formas de realização da invenção aqui descrita.

Determinação da Permeabilidade

Métodos para determinar os coeficientes de permeabilidade são conhecidos. Por exemplo, vide W. Jost, *Diffusion in Solids, Liquids e Gases*, Acad. Press, New York, 1960). Por exemplo, o coeficiente de permeabilidade iônica de um polímero de envoltório pode ser medida moldando-se o polímero como uma membrana sobre um material poroso sólido, subsequentemente contatado com uma solução fisiológica (doadora) contendo os íons de interesse e medindo-se as taxa de permeação em estado constante de ditos íons através da membrana da solução aceitadora. As

características da membrana podem então ser otimizadas para obter-se a melhor cooperação em termos de cinética da taxa seletividade e permeação. As características estruturais da membrana pode ser variada modificando-se, por exemplo, a fração volumétrica do polímero (na membrana dilatada), a natureza química do(s) polímero(s) e suas propriedades (hidrofobicidade, densidade de reticulação, densidade de carga), a composição de mistura do polímero (se mais do que um polímero for usado), a formulação com aditivos tais como agentes umectantes, plastificantes e/ou o processo de manufatura.

Sintonização da Perm-seletividade/Persistência

Como examinado acima, a perm-seletividade e/ou a persistência dos polímeros de envoltório para íon monovalente inorgânico através do íon divalente inorgânico pode(m) geralmente ser construídas e otimizadas (isto é, sintonizadas) para um ambiente de interesse. Em particular, o componente de envoltório pode ser adaptado para ter uma permeabilidade reduzida para cátions de valência mais elevadas (cátions divalentes, tais como íon de magnésio e íon de cálcio), em comparação com a permeabilidade para cátions monovalentes, para um ambiente em que as partículas de núcleo-envoltório serão aplicadas. Os íons hidratados Mg^{++} e Ca^{++} têm um grande tamanho em comparação com os cátions monovalentes, tais como K^+ e Na^+ como indicado abaixo na Tabela 2 (Nightingale E.R., J. Phys. Chem., 63, (1959), 1381 - 89).

TABELA 2

Ions metálicos	Raios hidratados (angstrons)
K^+	3,31
NH_4^+	3,31
Na^+	3,58
Mg^{++}	4,28
Ca^{2+}	4,12

As diferença de tamanho e propriedades eletrônicas dos cátions inorgânicos pode ser a base para diferenças de permeabilidade, que permitem a discriminação entre tais cátions em um ambiente de interesse, e

por um período de interesse. Geralmente, a permeabilidade do polímero de envoltório para cátions alcalino-terrosos pode ser alterada mudando-se o tamanho médio dos poros, a densidade de carga e hidrofobicidade da membrana.

5 Algumas abordagens para realizar permeabilidades reduzidas para cátions divalentes são geralmente conhecidas na arte, incluindo, por exemplo, pelos estudos anteriores sobre troca de cátions membranas para eletrodiálise (p. ex. Sata et al, J.Membrano Science, 206 (2002), 31-60). Os métodos descritos são usualmente baseados em exclusão por tamanho de poro
10 e interação eletrostática e suas combinações.

Quando o tamanho de malha do material de envoltório é na mesma faixa de tamanho que das dimensões do soluto, a difusão de um cátion divalente mais volumoso, através do componente de envoltório, pode ser significativamente, tornada mais lenta. Por exemplo, estudos experimentais
15 (Krajewska, B., Reactive and Functional polymers 47, 2001, 37-47) informam coeficientes de permeação em membranas de éster de celulose ou gel de quitosana reticulada para solutos tanto iônicos como não-iônicos. Estes estudos mostram uma taxa de permeação mais baixa para solutos mais volumosos, quando o tamanho de malha da membrana aproxima-se das dimensões do soluto. A fração volumétrica do polímero em uma resina dilatada (p. ex., hidratada) é um bom indicador do tamanho de malha dentro da composição; estudos teóricos mostraram, por exemplo, que o tamanho da malha usualmente representa em escala $\phi^{-3/4}$, onde ϕ é a fração volumétrica do polímero no componente de envoltório dilatado em uma solução. A relação de dilatação da membrana, por sua vez, depende de fatores que incluem a hidrofobicidade, densidade de reticulação, densidade de carga e resistência iônica do solvente.
25

Entre as abordagens para sintonizar a permeabilidade, a diferenciação baseada nas propriedades eletrônicas dos íons monovalentes

alvo e dos íons divalentes competitivos pode incluir um polímero de envoltório, que compreende ou consiste essencialmente de um polieletrólico catiônico. Por exemplo, uma camada fina de um polieletrólico catiônico pode ser fisicamente absorvida para criar um forte campo elétrico, que repele cátions mais altamente carregados, tais como Mg^{++} e Ca^{++} (enquanto tendo menos efeito de repulsão sobre cátions menos carregados, tais como K^+ e Na^+). Polieletrólicos catiônicos preferidos incluem homopolímeros ou copolímeros tendo uma unidade de repetição de vinilamina. Outros polieletrólicos catiônicos adequados, por exemplo, que podem ser usados em combinação com os polieletrólicos catiônicos preferidos, incluem mas não são limitados a homopolímeros ou copolímeros com uma unidade repetidora selecionada de etilenoimina, propilenoimina, alilamina, vinilpiridinas, alquiaminoalquil(met)acrilatos, alquiaminoalquil(met)acrilamidas, aminometilestireno, quitosana, adutos de amina alifática ou amina aromática com eletrófilos (p. ex., tal como epicloridrina, alquilaletos ou epóxidos) e em que a amina é opcionalmente uma forma quaternizada. Adutos de amina alifática ou amina aromática com alquildialetos são também referidos como *ionenos*.

Em outra abordagem, a perm-seletividade da partícula de núcleo-envoltório pode também ser controlada pelo pH, por exemplo, variando-se o pH (ou aproveitando-se a variação de um pH em um meio-ambiente de interesse) para realizar uma correspondente mudança da densidade de carga do polímero de núcleo ou densidade de carga do polímero de envoltório e/ou para realizar uma correspondente mudança na relação de dilatação do polímero de núcleo ou do polímero de envoltório com a taxa ou extensão de protonação ou desprotonação. Em particular, os polímeros de núcleo ou polímeros de envoltório podem ter propriedades de troca de íons que variam com o pH local do meio-ambiente. Por exemplo, as partículas de núcleo, compreendendo polímeros de núcleo, podem ter uma baixa

capacidade de ligação relativa no pH gástrico (p. ex., tão baixo quanto 2 a 3) e ter uma capacidade de ligação relativamente elevada em pH maior do que (cerca de) 5,5. Em uma forma de realização preferida, os polímeros de núcleo da invenção podem ter uma fração de capacidade disponível em pH mais baixo do que (cerca de) 3 (p. ex., (cerca de) 0 – 10% da capacidade total até a extensão afetada pelo pH (isto é, medida em pH (cerca de) 12)). A fração da capacidade disponível pode ser maior, por exemplo, maior do que (cerca de) 50% da capacidade total, em pH maior do que (cerca de) 4 e, preferivelmente, maior do que (cerca de) 5 ou maior do que (cerca) de 5,5.

Alguns sistemas para partículas de núcleo-envoltório podem combinar cargas positivas e hidrofobicidade. Por exemplo, polímeros de envoltório preferidos podem incluir polímeros funcionais de amina, tais como aqueles descritos acima, que são opcionalmente alquilados com agentes hidrofóbicos. Em alguns casos, os agentes alquilantes podem compreender dois ou mais componentes reativos-amina e operar como um agente alquilante reticulante. Em alguns casos, os agentes alquilantes podem ser introduzidos através de reação de reticulação com agente de reticulação hidrofóbico, tal como diglicidil anilina.

A alquilação envolve reação entre os átomos de nitrogênio do polímero e o agente alquilante (usualmente um grupo alquila, alquilarila contendo um eletrófilo reativo-amina).

Agentes alquilantes preferidos são eletrófilos tais como compostos contendo grupos funcionais tais como haletos, epóxidos, ésteres, anidridos, isocianato ou carbonilas α,β -insaturadas. Eles têm a fórmula RX, em que R é um grupo C₁-C₂₀ alquila (preferivelmente C₄-C₂₀), C₁-C₂₀ hidróxi-alquila (preferivelmente C₄-C₂₀ hidroxialquila), C₆-C₂₀ aralquila, C₁-C₂₀ alquilamônio (preferivelmente C₄-C₂₀ alquilamônio) ou C₁-C₂₀ alquilamido (preferivelmente C₄-C₂₀ alquil amido) e X inclui um ou mais grupos eletrofílicos. Por “grupo eletrofílico” pretendemos significar um grupo que é

deslocado ou reagido por um átomo de nitrogênio no polímero durante a reação de alquilação. Exemplos de grupos eletrofílicos preferidos, X, incluem grupo haleto, epóxi, tosilato e mesilato. No caso de, p. ex., grupos epóxi, a reação de alquilação provoca abertura do anel epóxi de três membros.

Exemplos de agentes alquilantes preferidos incluem um haleto de C₃-C₂₀ alquila (p. ex., um n-butil haleto, n-hexil haleto, n-octil haleto, n-decil haleto, n-dodecil haleto, n-tetradecil haleto, n-octadecil haleto, e suas combinações); C₁-C₂₀ hidroxialquil haleto (p. ex., um 11-halo-1-undecano); um C₁-C₂₀ aralquil haleto (p. ex., um benzil haleto); um sal de C₁-C₂₀ alquil haleto amônio (p. ex., um sal de (4-halobutil) trimetilamônio, sal de (6-halohexil)trimetil-amônio, sal de (8-haloctil)trimetilamônio, sal de (10-halodecil)trimetilamônio, sal de (12-halododecil)-trimetilamônio e suas combinações); um sal de C₁-C₂₀ alquil epóxi amônio (p. ex., um sal (glicidilpropil)-trimetilamônio; e um C₁-C₂₀ epóxi alquilamida (p. ex., uma N-(2,3-epoxipropano)butiramida, N-(2,3-epoxipropano) hexanamida, e suas combinações). Benzil haleto e dodecil haleto são mais preferidos.

A etapa de alquilação no precursor de envoltório de poliamina pode ser realizada em uma reação separada, antes da aplicação do envoltório sobre as contas de núcleo. No último caso, a alquilação é preferivelmente realizada com um agente de alquilação, que inclui pelo menos dois grupos eletrofílicos X, de modo que a alquilação também induz reticulação dentro da camada de envoltório. Agentes de alquilação polifuncionais preferidos incluem di-halo alcano, di-halo polietoleno glicol e epicloroidrina. Outros reticuladores contendo cloretos de acila, isocianato, tiocianato, clorossulfonila, ésteres ativados (N-hidroxissuccinimida) ou intermediários carbodiimida são também adequados.

Tipicamente, o nível de alquilação é ajustado, dependendo da natureza do precursor da poliamina e do tamanho dos grupos alquila usados na alquilação. Um fator que pode afetar o nível desejado de alquilação inclui a

insolubilidade do polímero de envoltório sob condições do trato gastrintestinal. Em particular, o baixo pH como prevalecente no estômago tende a solubilizar os polímeros de poliamina alquilados, tendo um pH de ionização de (cerca de) 5 e acima. Para considerações de solubilidade, uma 5 mais elevada extensão de alquilação e/ou uma alquila de mais elevado comprimento de cadeia são preferidas. Como uma alternativa, pode-se usar um revestimento entérico para proteger o material de envoltório contra o pH ácido. O revestimento entérico pode ser liberado quando as partículas de núcleo-envoltório são passadas para dentro do trato gastrintestinal inferior, tal 10 como o intestino. Outro fator que pode afetar a extensão desejada de alquilação inclui os desejados perfil/persistência de perm-seletividade. Por exemplo, quando a extensão de alquilação é baixa, a persistência da perm-seletividade para íons competindo (p. ex., Mg^{2+} , Ca^{2+}) pode ser relativamente mais curta, por exemplo, mais curta do que o tempo de permanência típico no 15 cólon. Ao contrário, quando a extensão da alquilação (ou a fração de peso dos hidrófobos) é elevada, então o polímero de envoltório pode tornar-se menos permeável a cátions inorgânicos e pode ter uma mais longa persistência. Se a extensão da alquilação for demais elevada, o material do polímero de envoltório pode tornar-se quase impermeável à maioria dos cátions 20 inorgânicos (p. ex., e assim a taxa de equilíbrio ou de aproximação do equilíbrio para K^+ pode tornar-se indesejavelmente longa). Preferivelmente, o grau de alquilação pode ser sintonizado e selecionado por uma abordagem iterativa, considerando-se tais fatores, entre outros.

Em outra abordagem e forma de realização para controlar 25 permeabilidade (e, por sua vez, perm-seletividade e/ou persistência), a interação do envoltório carregado positivamente com parte dos ânions hidrofóbicos presentes no GI pode obter um mais elevado nível de permeabilidade e/ou persistência (por exemplo, como caracterizado por um aumento no valor t_{20} ou t_{80} para Mg^{2+} e Ca^{2+}). Tais ânions hidrofóbicos

incluem ácidos biliares, ácidos graxos e digeridos de proteína aniônica. Alternativamente, os tensoativos aniônicos podem prover o mesmo benefício ou similar. Nesta forma de realização, a partícula de núcleo-envoltório é administrada como é (por exemplo, dentro do ambiente gastrintestinal em que 5 tais ácidos graxos ou ácidos biliares ou seus sais podem interagir com o polímero de envoltório *in vivo*) ou, alternativamente, a partícula de núcleo-envoltório pode ser formulada com ácidos graxos ou sais de ácido biliar ou mesmo detergentes aniônicos sintéticos, tais como mas não limitado a sulfato de alquila, sulfonato de alquila e sulfonato de alquilarila.

10 Mais detalhadamente, o polímero de envoltório de uma composição de núcleo-envoltório, pode ter uma perm-seletividade controlada pelo menos em parte por absorção passiva, enquanto passando através do trato GI superior. Muitos componentes presentes no trato GI, incluindo componentes da dieta, metabólitos, secreção etc., são susceptíveis de adsorver 15 sobre e dentro do envoltório em uma maneira quase-irreversível e podem fortemente modificar o padrão de permeabilidade do envoltório. A vasta maioria destes materiais solúveis são negativamente carregados e apresentam vários níveis de hidrofobicidade. Algumas dessas espécies têm um caráter anfifílico típico, tal como ácidos graxos, fosfolipídeos, sais biliares e podem comportar-se como tensoativos. Os tensoativos podem adsorver não-especificamente em superfícies através de interações hidrofóbicas, interação iônica e suas combinações. Nesta forma de realização, este fenômeno é usado para mudar a permeabilidade da composição polimérica no curso da ligação dos íons potássio. Em uma forma de realização, os ácidos graxos podem ser usados para modificar a permeabilidade do envoltório e em outra forma de realização, ácidos biliares podem ser usados. Os ácidos graxos e ácidos biliares formam ambos agregados (micelas ou vesículas) e podem também formar complexos insolúveis quando misturados com polímeros positivamente carregados (vide, p. ex., Kaneko et al, Macromolecular Rapid 20 25

Communications (2003), 24(13), 789-792). Tanto os ácidos graxos como ácidos biliares exibem similaridades com os tensoativos aniônicos sintéticos e numerosos estudos relatam a formação de complexos insolúveis entre os tensoativos aniônicos e os polímeros cationicamente carregado (p. ex. Chen, 5 L. et al, Macromolecules (1998), 31(3), 787 - 794). Nesta forma de realização, o material de envoltório é selecionado de copolímeros contendo grupos tanto hidrofóbicos como catiônicos, de modo que o envoltório forma um complexo com hidrófobos anionicamente carregados, tipicamente encontrados no trato GI, tal como ácidos biliares, ácidos graxos, biliobilina e compostos 10 relacionados. Composições adequadas também incluem materiais poliméricos descritos como agentes seqüestrantes de ácido biliar, tais como aqueles informados nas Patentes U.S. Nos. 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 de membrana do envoltório, que por sua vez pode diminuir a 15 difusão dos cátions divalentes volumosos, enquanto preferivelmente deixando a permeação do potássio imutada.

Em ainda outra forma de realização, a permeabilidade do polímero de envoltório de uma composição de núcleo-envoltório pode ser modulada por atividade enzimática no trato gastrintestinal. Há numerosas 20 enzimas secretadas, produzidas pela microflora colônica comum. Por exemplo, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas* e *Fusobacterium* produzem uma variedade de enzimas secretadas, incluindo collagenase, neuramidinase, deoxirribonuclease [DNase], heparinase e proteinases. Nesta forma de realização, o envoltório compreende uma cadeia principal 25 hidrofóbica com entidades hidrofílicas pendentes, que são clivadas via uma reação enzimática no intestino. Como a reação enzimática prossegue, a membrana polimérica torna-se mais e mais hidrofóbica e transforma-se de um material em estado altamente dilatado e alta taxa de permeabilidade para um membrana de baixa hidratação, totalmente colapsada, com mínima

permeabilidade para cátions hidratados volumosos, tais como Mg^{++} e Ca^{++} . Entidades hidrofílicas podem ser escolhidas de substratos naturais de enzimas comumente secretadas no trato GI. Tais entidades incluem grupos aminoácidos, peptídeos, carboidratos, ésteres, ésteres de fosfato, monoésteres de oxifosfato, O- e S-fosforotioatos, fosforamidatos, tiofosfato, azo e similares. Exemplos de enzimas entéricas, susceptíveis de quimicamente alterar o polímero de envoltório incluem mas não são limitados a lipases, fosfolipases, carboxilesterase, glicosidases, azorreductases, fosfatases, amidases e proteases. O envoltório pode ser permeável a íons de potássio até penetrar no cólon proximal e então as enzimas presentes no cólon proximal podem reagir quimicamente com o envoltório, para reduzir sua permeabilidade aos cátions divalentes.

Geralmente, independente da(s) abordagem(ns) particulares adotadas para controlar ou sintonizar a perm-seletividade e/ou persistência da 15 partícula de núcleo-envoltório, as membranas poliméricas de envoltório perm-seletivas da invenção podem ser otimizadas estudando-se seu perfil de perm-seletividade em função das composições e características físicas do polímero.

A perm-seletividade é preferivelmente medida em condições próximas daquelas prevalecendo no ambiente de uso (p. ex., cólon). Em um experimento típico, a solução doadora é um fluido sintético com uma composição iônica, osmolalidade e pH imitando o fluido colônico ou, alternativamente, um fluido animal coletado através de ileostomia ou coleostomia, ou por extração de fluido de um tubo que é enfiado dentro do trato GI a partir da boca ou ânus. Em outra forma de realização, a membrana é 25 seqüencialmente contatada com fluidos que modelam as condições encontradas nas diferentes partes do trato GI, isto é, estômago, duodeno, jejuno e íleo. Em ainda outra forma de realização, o envoltório é depositado em uma conta de resina de troca de cátion, sob a forma protônica, pelo método de microencapsulação, e contatada com uma solução aquosa de

hidróxido de sódio. Monitorando-se o pH ou condutividade, a taxa de permeação do NaOH através da membrana é então computada. Em outra forma de realização, a resina é pré-carregada com cátions de lítio e a liberação de lítio e absorção de sódio, potássio, magnésio, cálcio e amônio é monitorada por cromatografia iônica. Alguns ensaios *in vitro* preferido, que podem ser usados com relação à medição de perm-seletividade, por exemplo, para fins de sintonização uma partícula de núcleo-envoltório a esse respeito, incluem GI Assay No. I, GI Assay No. II, GI Assay No. III, e suas combinações, em cada caso como descrito em detalhes acima.

10

Polímeros de Envoltório – Outras Formas de Realização

Embora o polímero de envoltório preferivelmente compreenda um polímero reticulado (isto é, homopolímero ou copolímero), tal como polímero hidrofílico reticulado, ou um polímero polivinílico reticulado, em algumas formas de realização da invenção o polímero de envoltório pode mais geralmente compreender polímeros (isto é, homopolímeros ou copolímeros) de outras unidades repetidoras monoméricas e pode mais geralmente ser polímeros reticulados ou não-reticulados. O polímero de envoltório pode formar um gel reticulado com uma estrutura de rede tridimensional, em que as cadeias são reticuladas através de ligações covalentes, ligações iônicas ou outras (p. ex., ligações hidrogênio ou interações hidrofóbicas). Preferivelmente, as moléculas poliméricas (cadeias poliméricas) são reticuladas através de ligações covalentes. Geralmente, o polímero de envoltório pode ser um polímero formador de película. Um polímero de envoltório da invenção pode geralmente compreender um polímero natural ou sintético.

20

25

Em algumas formas de realização, o polímero de envoltório pode geralmente compreender um polímero funcional amina (um polímero tendo unidades repetidoras compreendendo um ou mais grupos funcionais amina). Geralmente, grupos funcionais amina podem opcionalmente ser em

forma quaternizada. Os polímeros funcionais amina podem opcionalmente ser alquilados com um ou mais agentes hidrofóbicos, detalhes dos quais (p. ex., agentes alquilantes preferidos, protocolos de alquilação, extensão de alquilação etc.) são descritos acima com relação ao controle/sintonização da perm-seletividade e persistência e podem ser igualmente aplicados com relação a isto.

Em algumas formas de realização, o polímero de envoltório pode ter unidade(s) repetidora(s), selecionadas, por exemplo, de um ou mais de etilenoimina, propilenoimina, alilamina, vinilpiridinas, alquilaminoalquil(met)acrilatos, alquilaminoalquil(met)acrilamidas, aminometilestireno, quitosana, adutos de amina alifática ou amina aromática com eletrófilos (p. ex., tais como apicloridrina, alquilaletos ou epóxidos) e ionenos.

Em algumas formas de realização, o polímero de envoltório pode compreender a polivicinalamina.

Em algumas formas de realização, o polímero de envoltório pode compreender um polímero tendo unidades repetidoras compreendendo um ou mais componentes carregados e, em alguns casos, preferivelmente um ou mais componentes carregados que não um componente amina (protonado). Por exemplo, o polímero de envoltório pode compreender um polímero tendo unidades repetidoras compreendendo um ou mais componentes de sulfônio.

Em algumas formas de realização, o polímero de envoltório pode compreender unidades repetidoras tendo grupos ou componentes hidrofóbicos. Por exemplo, o polímero de envoltório pode compreender unidades repetidoras de monômeros hidrofóbicos (p. ex., (met)acrilatos de álcool de cadeia longa, N-alquil (met)acrilamida).

Em algumas formas de realização, o polímero de envoltório pode ter unidades repetidoras tendo grupos ou componentes que ionizam o indivíduo para mudança de pH. Por exemplo, o polímero de envoltório pode

compreender unidades repetidoras de monômeros básicos. Em algumas formas de realização, tais monômeros básicos podem ionizar em baixo pH e permanecer neutros além de seu pKa (p. ex., vinil piridina, dialquilaminoetil (met)acrilamida).

5 Em algumas formas de realização, os polímeros de envoltório podem compreender unidades repetidoras incluindo cada uma dos monômeros hidrofóbicos e monômeros ácidos. Em algumas formas de realização, quantidades relativas de monômeros hidrofóbicos e monômeros ácidos podem ser equilibradas. Por exemplo, proporções relativas de monômeros hidrofóbicos para monômeros ácidos podem variar, por exemplo, de (cerca de) 1: 2 a (cerca de) 2: 1 e, preferivelmente, de (cerca de) 2: 3 a (cerca de) 3: 2. Tais sistemas são extensamente descritos na literatura. Por exemplo, vide Kraft et al. Langmuir, 2003, 19, 910 - 915; Ito et al, Macromolecule, (1992), 15, 7313 – 7316. A quantidade relativa de monômeros hidrofóbicos e monômeros ácidos pode ser controlada para obterem-se características físicas e características de desempenho como descritas acima (por exemplo, com relação a robustez e/ou controle/sintonização de perm-seletividade e persistência).

20 Em outras formas de realização, o material de envoltório pode ser quimicamente idêntico ao polímero de núcleo do componente de núcleo, porém com crescente densidade de reticulação, quando considerado externamente do componente de núcleo para o componente de envoltório.

25 Em algumas formas de realização, o componente de envoltório pode ser um polímero de envoltório em uma configuração de pincel – em vez de um polímero formador de película. Tais componentes de envoltório em pincel poliméricos pode compreender filamentos poliméricos individuais covalentemente ligados ao componente de núcleo dos filamentos dos fios poliméricos. Em tais formas de realização, o tamanho da malha pode ser

ditado pela densidade das cadeias ancoradas na superfície do componente de núcleo e pelo peso molecular dos filamentos poliméricos do componente de envoltório. As variáveis de projeto de pincel polimérico controlando a permeabilidade dos componentes de envoltório de pincel polimérico para solutos de vários tamanhos e/ou pesos são conhecidas na arte. Por exemplo, 5 vide WO 0102452 (e referências ali).

Geralmente, o componente de envoltório pode compreender um polímero reticulado, incluindo polímeros reticulados das várias formas de realização do envoltório, como descrito aqui. Os agentes de reticulação 10 podem geralmente ser os mesmos que aqueles descritos acima com relação a polímeros polivinílicos, tais como polímeros de polivinilamina.

Geralmente, as várias formas de realização dos polímeros de envoltório como aqui descritos são exemplos e não limitações. Geralmente, as várias formas de realização dos polímeros de envoltório 15 como descritas aqui podem ser usadas em várias trocas e combinações entre si. Geralmente, os polímeros de envoltório podem ser selecionados e otimizados dentre as várias formas de realização dos polímeros de envoltório como aqui descritos e de outros polímeros conhecidos na arte, em cada caso para obterem-se características físicas e características de desempenho como descritas acima (por exemplo, com relação a robustez 20 e/ou controle/sintonização da perm-seletividade e persistência) para um compósito de núcleo-envoltório, tal como uma partícula de núcleo-envoltório.

Polímeros de Núcleo – Outras Formas de Realização

O núcleo polimérico pode alternativamente compreender 25 outros polímeros de ligação de íon monovalente. Em algumas formas de realização, os polímeros de ligação de íon monovalente compreendem grupos ácidos em sua forma protonada ou ionizada, tais como sulfônico (-SO₃⁻), sulfúrico (-OSO₃⁻), carboxílico (-CO₂⁻), fosfônico (-PO₃²⁻), fosfórico

($-OPO_3^-$) ou sulfamato ($-NHSO_3^-$). Preferivelmente, a fração de ionização dos grupos ácido é maior do que (cerca de) 75% no pH fisiológico do cólon e a capacidade de ligação de potássio é maior do que (cerca de) 5 mmol/g. Preferivelmente a ionização dos grupos ácidos é maior do que 5 (cerca de) 80%, mais preferivelmente é maior do que (cerca de) 90%, e muitíssimo preferivelmente é de (cerca de) 100%. Em certas formas de realização, os polímeros contendo ácido são administrados em sua forma anidrido e geram a forma ionizada quando contatados com fluidos fisiológicos.

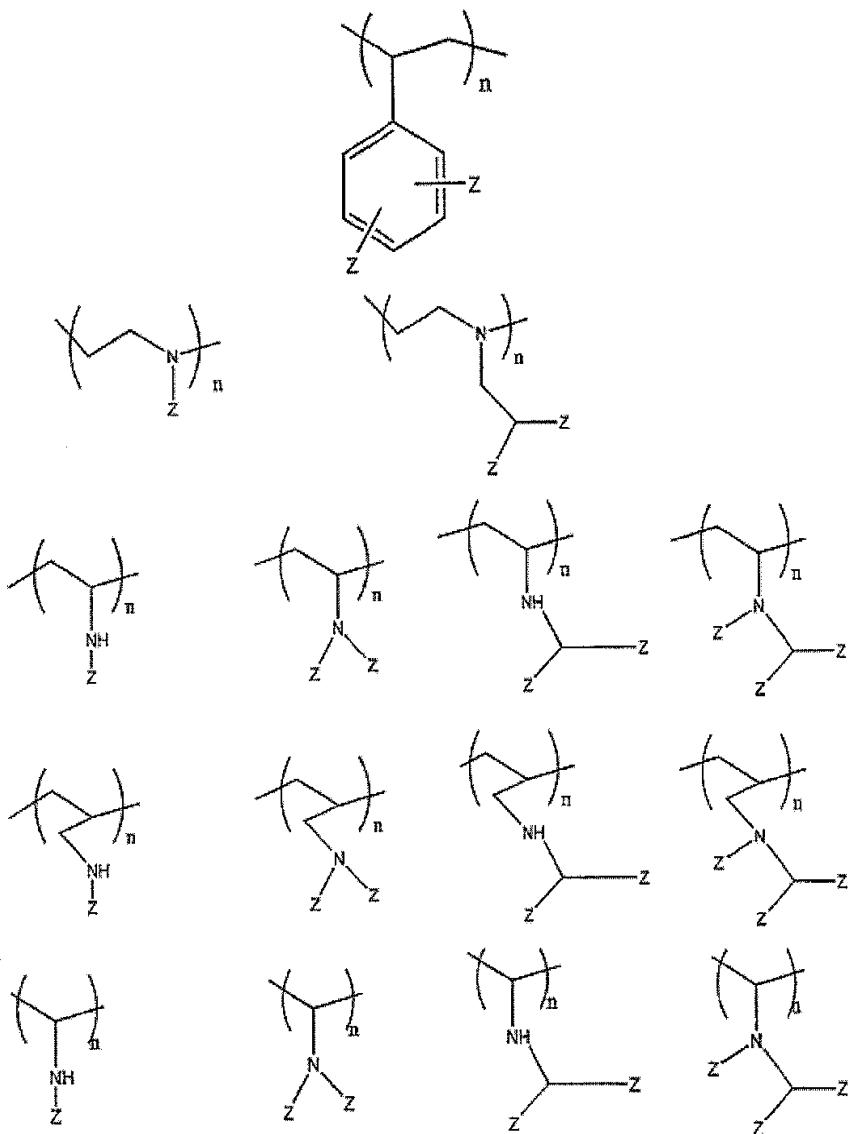
10 Em ainda outras formas de realização, um grupo decrescente de pK_a , preferivelmente um substituinte de retirada de elétrons, é localizado adjacente ao grupo ácido, preferivelmente é localizado na posição alfa ou beta do grupo ácido. Os substituintes de retirada de elétrons preferidos são um grupo hidroxila um grupo éter, um grupo éster ou um átomo de haleto e, 15 muitíssimo preferivelmente, F. Grupos ácidos preferidos são sulfônico ($-SO_3^-$), sulfúrico ($-OSO_3^-$), carboxílico ($-CO_2^-$), fosfônico ($-PO_3^-$), fosfórico ($-OPO_3^-$) ou sulfamato ($-NHSO_3^-$). Outros polímeros preferidos resultam da polimerização de ácido alfa-fluoro acrílico, ácido difluoromaléico ou um seu anidrido.

20 Exemplos de outros monômeros adequados para polímeros de ligação de íon monovalente para polímeros de núcleo são descritos no Pedido U.S. No. de Série 11/096/096.209, depositado em 30 de março de 2005, incorporado aqui por referência a este respeito. Por exemplo, alguns de tais polímeros de núcleo têm unidades repetidoras descritas na Tabela

25 3.

TABELA 3	Massa molar por carga	Capacidade teórica	Fração de H @ titulável pH3	Fração de H @ titulável pH6	Capacidade Esperada @ pH3	Capacidade Esperada @ pH6
	71	14,1	0,05	,35	0,70	4,93
	87	11,49	0,2	0,95	2,3	10,92
	53	18,9	0,25	0,5	4,72	9,43
	47,5	21,1	0,25	0,5	5,26	10,53
	57	17,5	0,1	0,5	1,75	8,77
	107	9,3	1	1	9,35	9,35
	93	10,8	1	1	10,75	10,75
	63	15,9	0	0,4	0	6,35
	125	8	1	1	8	8
	183	5,5	1	1	5,46	5,46
	87	11,49	,1	,6	1,14	6,89

O polímero de núcleo pode alternativamente ser selecionado de outros polímeros de troca de cátion adequados, incluindo, por exemplo:



em que n é igual a ou maior do que um e Z representa SO_3H ou PO_3H . Preferivelmente, n é (cerca de) 50 ou mais, mais preferivelmente n é (cerca de) 100 ou mais, mesmo mais preferido é n (cerca de) 200 ou more, e muitíssimo preferido é n (cerca de) 500 ou mais.

Os polímeros de núcleo podem compreender unidades repetidoras de monômeros de fosfonato adequados, incluindo fosfonato de vinila, vinil 1,1 bis fosfonato e derivativos etilênicos de ésteres de 10 fosfonocarboxilato, oligo(metilenofosfonatos) e ácido hidroxietano-1,1-

difosfônico. Métodos de síntese destes monômeros são bem conhecidos na arte. Os polímeros de núcleo podem também compreender polímeros sulfâmicos (isto é, quando Z = SO₃H) ou fosforamídicos (isto é, quando Z = PO₃H). Tais polímeros podem ser obtidos de polímeros de amina ou 5 precursores de monômero tratados com um agente de sulfonação, tal como adutos de trióxido de enxofre/amina ou um agente fosfonante tal como P₂O₅, respectivamente. Tipicamente, os prótons ácidos dos grupos fosfônicos são intercambiáveis com cátions, como sódio ou potássio, em pH de (cerca de) 6 a (cerca de) 7.

10 Os polímeros de núcleo podem compreender polímeros de radical livre, derivados de monômeros tais como sulfonato de vinila, vinilfosfonato ou vinilsulfamato.

15 Os polímeros de núcleo da invenção podem também incluir resinas de troca catiônica, compreendendo polímeros naturalmente ocorrentes, tais como polímeros de sacarídeo e polímeros semi-sintéticos, opcionalmente funcionalizados para criar locais de troca iônica na cadeia principal ou nos resíduos pendentes. Exemplos de polissacarídeos de interesse incluem materiais de origens vegetal ou animal, tais como materiais celulósicos, hemicelulose, alquil celulose, hidroxialquil celulose, carboximetilcelulose, 20 sulfoetilcelulose, amido, xilano, amilopectina, condroitina, hiarulonato, heparina, guar, xantana, manana, galactomanana, quitina e quitosana. Muitíssimo preferidos são polímeros que não se degradam sob as condições fisiológicas do trato gastrintestinal e permanecem não absorvidos, tais como carboximetilcelulose, quitosana e sulfoetilcelulose.

25 Geralmente, o componente de núcleo compreendendo polímeros de núcleo podem ser formados por processos de polimerização empregando modo homogêneo ou heterogêneo: no primeiro caso, um gel reticulado é obtido reagindo-se as cadeias poliméricas solúveis com um reticulador, formando-se um gel em massa que é extrusado e micronizado, ou

cominuído a partículas menores microniz. No primeiro caso, as partículas são obtidas por emulsificação ou dispersão de um precursor de polímero solúvel e, subsequentemente, reticuladas. Em outro método, as partículas são preparadas por polimerização de um monômero em um processo de emulsão, suspensão, miniemulsão ou dispersão. A fase contínua é um veículo aquoso ou um solvente orgânico. Quando um processo de suspensão é usado, qualquer tipo adequado de variantes é possível, incluindo métodos tais como “polimerização padronizada”, “suspensão semeada de multiestágios”, todos produzindo principalmente partículas monodispersas. Em uma forma de realização particular, as contas são formadas utilizando-se um processo de “jateamento” (vide Patente U.S. No. 4.427.794), por meio do qual um tubo de líquido contendo um monômero mais mistura iniciadora é forçado através de um bico vibrante para dentro de uma fase contínua. Os bicos podem ser dispostos em torre de fiação, a fim de forçar o líquido sob força centrífuga.

15 **Síntese de partículas de núcleo-envoltório**

O componente de envoltório pode ser formado sobre uma superfície do componente de núcleo. Preferivelmente, o componente de envoltório pode ser formado sobre uma inteira superfície exposta de um componente de núcleo, especialmente em formas de realização em que o componente de núcleo compreende uma partícula. Preferivelmente, o componente de envoltório pode ser substancialmente formado uniformemente (p. ex., revestido) sobre uma superfície do componente de núcleo. Em algumas formas de realização, o componente de envoltório pode ter uma ausência essencial de furos de alfinete ou macroporosidade substancial.

25 Geralmente, o envoltório (ou um precursor de envoltório para um envoltório reticulado) pode ser formado por processos químicos ou não-químicos. Os processos não-químicos incluem revestimento por pulverização, revestimento de leito fluido, coacervação de solvente em solvente orgânico ou CO₂ supercrítico, evaporação de solvente, secagem por pulverização,

revestimento por disco de fiação, extrusão (jato anular) ou camada por formação de camada. Exemplos de processos químicos incluem polimerização interfacial, enxertadura de, enxertadura até e polimerização de núcleo-envoltório.

5 Os envoltórios reticulados podem geralmente ser formados reticulando-se um polímero de envoltório usando-se um agente de reticulação sob condições de reticulação. Por exemplo, um precursor de envoltório (não reticulado) pode ser formado, como descrito acima, por um processo químico ou um não químico, e reticulado. A reticulação pode ser uma etapa
10 independente separada (tipicamente em uma zona de reação separada, independente) ou pode ser integrada com um processo químico ou não-químico, por exemplo, como descrito acima. Um processo típico para formar um polímero de envoltório reticulado através de um núcleo polimérico pode incluir, por exemplo, um processo de camada-por-camada, em que um
15 material de núcleo carregado, tal como um polímero de ligação de cátion (p. ex., uma resina de troca de cátion) é contatado com um polímero de envoltório, tal como um polieletrólico de carga oposta, para formar um complexo polimérico. A etapa de contatar pode ser repetida, opcionalmente com etapas de secagem intermitentes, até um polímero de envoltório de
20 multicamadas ser depositado em uma superfície de núcleo. O material compósito, compreendendo o polímero de envoltório de multicamadas formado sobre o núcleo, é então fisicamente isolado, opcionalmente lavado ou de outro modo trabalhado e, subseqüentemente, reticulado em uma etapa independente separada e tipicamente em uma zona de reação independente.

25 *Métodos Preferidos para Preparação de Envoltório – Reticulação In-Situ de Multifases*

Em um processo preferido, um compósito de núcleo-envoltório (tal como uma partícula de núcleo-envoltório), compreendendo um componente de núcleo e um polímero de envoltório reticulado, formado sobre

uma superfície do componente de núcleo, é preparado utilizando-se um processo de multifases com reticulação in situ.

O processo preferido pode compreender, em uma primeira forma de realização geral, formar um intermediário de núcleo-envoltório 5 compreendendo um componente de núcleo e um polímero de envoltório associado com uma superfície do componente de núcleo, o intermediário de núcleo-envoltório sendo formado, por exemplo, em uma primeira fase líquida. O intermediário de núcleo-envoltório é isolado em fase de uma parte de massa da primeira fase líquida. Preferivelmente, o intermediário de núcleo-envoltório é isolado em fase usando-se uma segunda fase líquida, a segunda 10 fase líquida sendo substancialmente imiscível com a primeira fase líquida. Preferivelmente, a segunda fase líquida pode ser um não-solvente para o polímero de envoltório, de modo que o polímero de envoltório permanece substancialmente dentro da primeira fase líquida compreendendo o 15 intermediário de núcleo-envoltório. O intermediário de núcleo-envoltório isolado em fase é contatado com um agente de reticulação sob condições de reticulação (reticular o polímero de envoltório associado com a superfície do componente de núcleo). O produto resultante é o compósito de núcleo-envoltório compreendendo um polímero de envoltório reticulado através de 20 uma superfície do componente de núcleo.

Em uma segunda forma de realização preferida, o componente de núcleo pode ser um componente de núcleo polimérico compreendendo um polímero de núcleo e, preferivelmente, um polímero hidrofílico. A primeira fase líquida pode ser uma primeira fase aquosa compreendendo uma solução aquosa. O componente de núcleo pode ser hidratado na primeira fase aquosa. O polímero de envoltório, preferivelmente um polímero de envoltório hidrofílico, pode ser dissolvido ou substancialmente dissolvido na solução aquosa. O polímero de envoltório pode ser permitido interagir com uma superfície do componente de núcleo hidratado, para formar um intermediário 25

de núcleo-envoltório hidratado na primeira fase aquosa. O intermediário de núcleo-envoltório hidratado pode ser isolado em fase de uma parte de massa da primeira fase aquosa. Preferivelmente, o intermediário de núcleo-envoltório hidratado é isolado em fase usando-se uma segunda fase líquida.

- 5 Preferivelmente, a segunda fase líquida é substancialmente imiscível com a primeira fase aquosa. Preferivelmente, o polímero de envoltório hidrofílico é substancialmente insolúvel na segunda fase líquida. Preferivelmente, a segunda fase líquida pode compreender um agente de reticulação. O intermediário de núcleo-envoltório hidratado, isolado em fase, é contatado com um agente de reticulação sob condições de reticulação (para reticular o polímero de envoltório, interagindo com a superfície do componente de núcleo) para formar o compósito de núcleo-envoltório.

Em algumas formas de realização, pode ser vantajoso remover pelo menos uma parte do meio da primeira fase líquida. Por exemplo, em 15 formas de realização em que a primeira fase líquida é uma primeira fase aquosa, o meio da primeira fase líquida pode ser desidratado. Sem ficarmos presos a teoria não especificamente citada nas reivindicações, tal remoção do meio da primeira fase líquida (p. ex., desidratação) pode facilitar a associação do polímero de envoltório com uma superfície do componente de núcleo (p. ex., pode facilitar a interação de um polímero de envoltório, tal como um polímero de envoltório dissolvido, com uma superfície do componente de núcleo hidratado. Sem ficarmos presos a teoria não especificamente citada nas reivindicações, tal remoção do meio da primeira fase líquida (p. ex., desidratação) pode também favoravelmente afetar o isolamento de fase. A 25 remoção (p. ex., desidratação) pode ocorrer antes, durante e/ou após o isolamento de fase. Preferivelmente, a remoção (p. ex., desidratação) é pelo menos concomitante com a associação de polímero-envoltório e/ou interação com o componente de núcleo e/ou com o isolamento de fase e/ou com a reação de reticulação. Muitíssimo preferivelmente, a desidratação ocorre após

o isolamento de fase e simultaneamente com a reticulação, de modo que o polímero hidrofílico de componente de núcleo é forçado a ocupar um volume decrescente à medida que a reticulação progride, resultando em uma mais elevada densidade de reticulação e/ou menor tamanho de malha, como resultado da reticulação em um estado menos dilatado.

Preferivelmente, portanto, as várias formas de realização do processo para preparar um compósito de núcleo-envoltório (incluindo mas não limitado à primeira forma de realização geral e à segunda forma de realização preferida (como descrito acima), bem como outras formas de realização (como descrito abaixo)) podem compreender ainda remover pelo menos uma parte da primeira fase líquida (p. ex., uma parte de um primeiro líquido da primeira fase líquida). Em formas de realização em que a primeira fase líquida é uma primeira fase aquosa, o método pode ainda compreender desidratar para remover água.

Em outra terceira forma de realização geral, por exemplo, um compósito de núcleo-envoltório, compreendendo um componente de núcleo polimérico e um componente de envoltório polimérico reticulado, pode ser preparado como segue. Uma primeira fase é preparada compreendendo um componente de núcleo polimérico e um polímero de envoltório em um primeiro líquido, o polímero de envoltório sendo dissolvido ou substancialmente dissolvido no primeiro líquido. Uma segunda fase é preparada compreendendo um agente de reticulação em um segundo líquido. O segundo líquido é substancialmente imiscível com o primeiro líquido. Preferivelmente, o polímero de envoltório é substancialmente insolúvel no segundo líquido. A primeira fase e a segunda fase podem ser combinadas para formar um meio de multifases heterogêneas (preferivelmente, a formação do meio de multifases heterogêneas isola em fase um intermediário de núcleo-envoltório (compreendendo um componente de núcleo e um polímero de envoltório associado com uma superfície do componente de núcleo)). Pelo

menos uma parte do primeiro líquido é removida do meio de multifases heterogêneas. O polímero de envoltório é reticulado com o agente de reticulação (em uma superfície do componente de núcleo) para formar o compósito de núcleo-envoltório no meio de multifases.

5 Em outra quarta forma de realização preferida, o componente de núcleo pode ser um componente de núcleo polimérico compreendendo um polímero de núcleo e, preferivelmente, um polímero hidrofílico. A primeira fase líquida pode ser uma primeira fase aquosa (compreendendo uma solução aquosa). O componente de núcleo pode ser hidratado na primeira fase aquosa.

10 O polímero de envoltório, preferivelmente um polímero de envoltório hidrofílico, pode ser dissolvido ou substancialmente dissolvido na primeira fase aquosa (na solução aquosa). A primeira fase aquosa pode ser combinada e misturada com uma segunda fase. A segunda fase pode compreender um agente de reticulação. A segunda fase pode preferivelmente ser substancialmente imiscível com a primeira fase aquosa, de modo que a combinação e mistura forma um meio de multifases heterogêneas. O polímero de envoltório pode preferivelmente ser substancialmente insolúvel na segunda fase. O meio de multifases heterogêneas é preferivelmente desidratado. O polímero de envoltório é reticulado com o agente de reticulação (em uma superfície do componente de núcleo) para formar o compósito de núcleo-envoltório.

15 Em outra quinta forma de realização preferida, o compósito de núcleo-envoltório é formado sem separar fisicamente o intermediário de núcleo-envoltório hidratado de uma parte de massa da solução aquosa, na presença da solução aquosa. Resumidamente, o método pode compreender hidratar um componente de núcleo em uma solução aquosa, o componente de núcleo compreendendo um (hidrofílico) polímero de núcleo, dissolver um polímero de envoltório na solução aquosa (onde preferivelmente o polímero de envoltório é um polímero de envoltório hidrofílico) e permitir que o

polímero de envoltório interaja com uma superfície do componente de núcleo hidratado, para formar um intermediário de núcleo-envoltório hidratado na solução aquosa. Sem fisicamente separar o intermediário de núcleo-envoltório hidratado de uma parte de massa da solução aquosa, o intermediário de núcleo-envoltório hidratado é contatado com um agente de reticulação sob condições de reticulação, para formar o compósito de núcleo-envoltório.

Em outras formas de realização, o compósito de núcleo-envoltório pode ser preparado vantajosamente realizando-se algumas etapas concomitantemente entre si. Por exemplo, em um outro conjunto de formas de realização, o método para preparar um compósito de núcleo-envoltório compreende hidratar um componente de núcleo (preferivelmente compreendendo um polímero de núcleo hidrofílico) em uma solução aquosa e dissolver ou substancialmente dissolver um polímero de núcleo na solução aquosa. O polímero de envoltório pode preferivelmente ser um polímero de envoltório hidrofílico. O método pode ainda compreender quaisquer duas ou todas as três das seguintes etapas (i), (ii) e/ou (iii) sendo realizadas concomitantemente: (i) permitir que o polímero de envoltório interaja com uma superfície do componente de núcleo hidratado para formar um intermediário de núcleo-envoltório hidratado, (ii) contatar o intermediário de núcleo-envoltório hidratado com um agente de reticulação sob condições de reticulação, de modo que um compósito de núcleo-envoltório seja formado e (iii) remover água da solução aquosa. Especificamente, por exemplo, outra sexta forma de realização compreende concomitantemente (i) permitir que o polímero de envoltório (preferivelmente um polímero hidrofílico e preferivelmente dissolvido ou substancialmente dissolvido em uma solução aquosa) interaja com uma superfície do componente de núcleo hidratado, para formar um intermediário de núcleo-envoltório hidratado e (ii) contatar o intermediário de núcleo-envoltório hidratado com um agente de reticulação sob condições de reticulação, de modo que um compósito de núcleo-

envoltório seja formado. Uma outra sétima forma de realização pode compreender concomitantemente (i) contatar o intermediário de núcleo-envoltório hidratado (formado permitindo-se que um polímero de envoltório (preferivelmente um polímero hidrofílico e preferivelmente dissolvido ou substancialmente dissolvido em uma solução aquosa) interaja com uma superfície de um componente de núcleo hidratado) com um agente de reticulação sob condições de reticulação, de modo que um compósito de núcleo-envoltório seja formado e (ii) remover água da solução aquosa. Uma outra oitava forma de realização pode compreender concomitantemente 5 realizar cada um de (i) permitir que o polímero de envoltório (preferivelmente um polímero hidrofílico e preferivelmente dissolvido ou substancialmente dissolvido em uma solução aquosa) interaja com uma superfície do componente de núcleo hidratado, para formar um intermediário de núcleo-envoltório hidratado, (ii) contatar o intermediário de núcleo-envoltório 10 hidratado com um agente de reticulação sob condições de reticulação, de modo que o compósito de núcleo-envoltório seja formado e (iii) remover água substancialmente dissolvido em uma solução aquosa.

Preferivelmente, em uma nona forma de realização preferida, o compósito de núcleo-envoltório pode ser preparado vantajosamente 15 formando-se o composição de núcleo-envoltório sem substancialmente formar agregados poliméricos de envoltório reticulados em uma parte de massa da solução aquosa. Tal método pode ainda compreender hidratar um componente de núcleo em uma solução aquosa (p. ex., o componente de núcleo 20 compreendendo um polímero de núcleo hidrofílico), dissolver um polímero de núcleo na solução aquosa (p. ex., o polímero de envoltório sendo um polímero de envoltório hidrofílico), permitir que o polímero de envoltório interaja com uma superfície do componente de núcleo hidratado para formar um intermediário de núcleo-envoltório hidratado e contatar o intermediário de núcleo-envoltório hidratado com um agente de reticulação sob condições de 25

reticulação, sem formar os agregados de envoltório reticulados em uma parte de massa da solução aquosa.

Mais detalhes, aspectos e características dos métodos são descritos a seguir, que podem ser usados em cada troca e várias combinações 5 com as formas de realização gerais e preferidas acima mencionadas e aspectos ali descritos.

Os polímeros de envoltório preferidos podem ser como descritos acima (com relação com a descrição para as partículas de núcleo-envoltório).

10 Componentes de núcleo preferidos podem ser componentes de núcleo inorgânicos ou orgânicos. Componentes de núcleo especialmente preferidos são polímeros de núcleo como descrito acima (com relação à descrição para as partículas de núcleo-envoltório).

15 Agentes de reticulação preferidos podem ser como descritos acima (com relação à descrição para as partículas de núcleo-envoltório).

Preferivelmente, a relação molar da alimentação (ou quantidade) do agente de reticulação para polímero de envoltório (p. ex., para unidades repetidoras do polímero de envoltório ou para grupos funcionais reticuláveis do polímero de envoltório) não é menor do que 1: 1 e, preferivelmente, não é menor do que

20 (cerca de) 2: 1, e preferivelmente não é menor do que (cerca de) 2: 1, ou não menor do que (cerca de) 3: 1, ou não menor do que (cerca de) 3,5: 1 ou não menor do que (cerca de) 4: 1. Em algumas formas de realização, a relação molar da alimentação (ou quantidade) do agente de reticulação para polímero de envoltório (p. ex., para unidades repetidoras do polímero de envoltório ou para grupos funcionais reticuláveis do polímero de envoltório) é mesmo mais elevada, incluindo não menos do que (cerca de) 4,5: 1, ou não menos do que (cerca de) 5: 1 ou não menos do que (cerca de) 6: 1. Se ficarmos ligados a teoria não citada nas reivindicações, um excesso substancial de agente de reticulação pode facilitar o contato co intermediário de núcleo-envoltório

(hidratado) com o agente de reticulação. A relação/quantidade particular para um sistema particular pode ser determinada, por exemplo, como descrito acima, para obterem-se características físicas preferidas e/ou características de desempenho, em cada caso como descrito acima (com relação à descrição 5 para as partículas de núcleo-envoltório).

As condições de reticulação não são rigorosamente críticas e podem geralmente ser determinadas com base no agente de reticulação particular empregado, polímero de envoltório e outros fatores bem conhecidos na arte. Geralmente, a reticulação pode ser realizada em uma temperatura suficiente para termicamente iniciar e/ou sustentar a reticulação do polímero 10 de envoltório do método. Por exemplo, a temperatura pode ser aumentada para iniciar a reticulação, por exemplo, a uma temperatura variando de (cerca de) 70°C a (cerca de) 100°C. Alternativamente, a temperatura durante a adição do reagente de reticulação pode ser de (cerca de) 50°C a (cerca de) 15 90°C. A temperatura de reação pode então possivelmente ser ajustada a uma temperatura variando de (cerca de) 70°C a (cerca de) 120°C; preferivelmente de (cerca de) 85°C a (cerca de) 110°C. A mistura de reação é aquecida por (cerca de) 1 a cerca de 12 horas na temperatura descrita acima. A elevada temperatura pode ser forçada por considerações envolvendo a volatilidade das 20 fases líquidas e/ou a pressão do sistema.

Preferivelmente, a remoção de líquido, tal como desidratação, pode ser realizada usando-se uma ou mais operações unitárias conhecidas na arte. Em uma abordagem preferida, por exemplo, um líquido pode ser removido por processo de destilação, incluindo, por exemplo, destilação 25 azeotrópica, para seletivamente remover um líquido da primeira fase (contendo polímero de envoltório) sem substancialmente remover um líquido da segunda fase (contendo reticulador).

Preferivelmente, o meio de multifases pode ser agitado com relação a qualquer forma de realização aqui descrita, empregando-se

equipamento e protocolos conhecidos na arte. Sem ficarmos presos a teoria não citada nas reivindicações e sem limitação, tal agitação pode facilitar o isolamento de fase e contatar o agente de reticulação com o intermediário de núcleo-envoltório.

5 Em qualquer caso, o método de reticulação in situ de multifases pode ainda compreender uma ou mais etapas de elaboração, tais como separação do composição de núcleo-envoltório formado da mistura de multifases heterogêneas, e purificação, por exemplo, por lavagem de um ou mais solventes.

● 10 Em uma abordagem particularmente preferida, um compósito de núcleo-envoltório, compreendendo um componente de núcleo polimérico e um componente de núcleo polimérico reticulado, pode ser preparado como segue. Uma primeira fase aquosa é preparada, compreendendo um núcleo polimérico, tal como um núcleo de poliestirenossulfonato (p. ex., comercialmente disponível como Dowex) e um polímero de núcleo polivinílico (p. ex., polivinilamina), dissolvido em uma primeira fase aquosa. Separadamente, uma segunda fase é preparada compreendendo um agente de reticulação, preferivelmente um agente de reticulação hidrofóbico (p. ex., N,N-diglicidilanilina) em uma segunda fase orgânica ou, preferivelmente, um agente de reticulação com partição preferencial (p. ex., epicloroidrina, N,N-diglicidilanilina) em uma segunda fase orgânica, em cada caso tal como uma segunda fase orgânica compreendendo tolueno, xileno etc. A primeira fase e a segunda fase são combinadas para formar um meio de multifases heterogêneo. Preferivelmente, a mistura heterogênea é misturada, por exemplo, agitação, e as condições de reticulação são iniciadas elevando-se a temperatura do sistema para (cerca de) 85°C por (cerca de) 2 horas. Em seguida, o meio de multifases é desidratado para remover água, preferivelmente, por exemplo, usando-se uma destilação Dean-Stark em uma temperatura de cerca de 110°C. O polímero de envoltório é reticulado com o

agente de reticulação (em uma superfície do componente de núcleo) para formar o compósito de núcleo-envoltório no meio de multifases. O compósito de núcleo-envoltório é isolado, por exemplo, decantando-se a parte líquida do meio de multifases. O compósito de núcleo-envoltório é então lavado, por exemplo, em etapas separadas com metanol, e subsequentemente com água.

Tal método de reticulação *in situ* de multifases oferece substanciais vantagens em relação aos processos convencionais. Geralmente, por exemplo, o método fornece controle aperfeiçoado da quantidade e/ou espessura e/ou uniformidade do polímero de envoltório reticulado formado sobre uma superfície do componente de núcleo. Notavelmente, por exemplo, em comparação com o processo de camada-por-camada envolvendo etapas separadas de adsorção e subsequente reticulação, uma quantidade/espessura maior de um polímero de envoltório pode ser formada em um componente de núcleo utilizando-se o método de reticulação *in situ* de multifases, como descrito aqui. Em algumas formas de realização, a espessura do envoltório empregando-se o método da invenção pode ser 10 vezes maior ou 50 vezes maior ou mesmo 100 vezes maior ou mesmo 500 vezes maior do que a espessura obtêniavel com tal processo de camada-por-camada. Igualmente, em comparação com as abordagens de revestimento de leito fluidizado recirculado (Wurster), uma quantidade/espessura menor de um polímero de envoltório pode ser formada (p. ex., como uma camada e, preferivelmente, como uma camada uniforme) em um componente de núcleo utilizando-se o método de reticulação *in situ* de multifases, como aqui descrito. Em algumas formas de realização, a quantidade de material de envoltório do compósito de núcleo-envoltório preparado utilizando-se o método da invenção pode ser de (cerca de) 5% menor, ou (cerca de) 10% menor ou (cerca de) 15% menor do que aquela obtêniavel utilizando-se processos de leito fluidizado recirculado típicos (baseados, em cada caso, em peso do componente de envoltório relativo ao peso do componente de núcleo do compósito de núcleo-

envoltório). Portanto, o método fornece uma abordagem única para preparar compósitos de núcleo-envoltório tendo uma diferente e comercialmente significativa quantidade/espessura de polímero de envoltório reticulado. Em particular, o método pode ser usado para preparar materiais compósitos de núcleo-envoltório tendo uma espessura de envoltório nas faixas como genericamente citadas acima e, em formas de realização preferidas, por exemplo, o método pode preparar componentes de envoltório tendo uma espessura variando de (cerca de) 0,002 micrôn a (cerca de) 50 micrões, preferivelmente (cerca de) 0,005 micrôn a (cerca de) 20 micrões, ou de (cerca de) 0,01 micrões a (cerca de) 10 micrões. Adicionalmente, o método de reticulação *in situ* de multifases oferece uma abordagem comercialmente razoável, escalável, para preparar tais compósitos de núcleo-envoltório.

Outros Métodos para Preparação de Núcleo

No revestimento de leito fluido, tipicamente as contas de núcleo são mantidas em um leito fluidizado recirculante (tipo Wurster) e pulverizadas com uma solução ou suspensão de revestimento. O polímero de revestimento pode ser usado como uma solução em álcoois, etilacetato, cetonas ou outros solventes adequados ou como látex. Condições e formulações/composições são tipicamente otimizadas a fim de formar uma camada de membrana hermética e homogênea e assegurar que não sejam formadas fissuras na dilatação, quando as partículas são contatadas com o veículo aquoso. Prefere-se que o polímero de membrana possa ceder à expansão volumétrica e se alongue a fim de acomodar a mudança de dimensão. Isto pode ser auxiliado selecionando-se uma composição de polímero envoltório que dilate em alguma extensão no contato com a água e torne-se pesadamente plastificada pela água. As membranas poliméricas têm um alongamento na ruptura maior do que 10%, preferivelmente maior do que 30%. Exemplos desta abordagem são informados em Ichekawa H. et al, International Journal of Pharmaceuticals, 216(2001), 67 – 76.

A coacervação de solvente é descrita na arte. Por exemplo, vide Leach, K. et al., J. Microencapsulation, 1999, 16(2), 153 – 167. Neste processo, tipicamente dois polímeros, o polímero de núcleo e o polímero de envoltório são dissolvidos em um solvente que é ainda emulsificado como gotículas em uma fase aquosa. O interior da gotícula é tipicamente uma solução polimérica binária homogênea. O solvente é então lentamente impelido para fora por destilação cuidadosa. A solução polimérica de cada gotícula sofre uma separação de fase quando a fração volumétrica do polímero aumenta. Um polímero migra para a interface de água/gotícula e forma uma partícula de núcleo-envoltório mais ou menos perfeita (ou microesfera de dupla parede).

A coacervação de solvente é outro método que pode ser empregado para depositar uma película controlada de polímero de envoltório sobre o núcleo. Em uma forma de realização, a técnica de coacervação consiste em dispersar as contas de núcleo em uma fase líquida contínua contendo o material de envoltório em uma forma solúvel. O processo de coacervação então consiste de gradualmente mudar a solvência da fase contínua, de modo que o material de núcleo torne-se crescentemente insolúvel. No início da precipitação parte do material de envoltório termina como um precipitado ou película fino na superfície da conta. A mudança de solvência pode ser disparada por uma variedade de meios físico-químicos, tais como mas não limitados a mudanças de pH, intensidade iônica (isto é, osmolalidade), composição do solvente (através da adição de solvente ou destilação), temperatura (p. ex., quando um polímero de envoltório com uma LCST (temperatura de solução crítica inferior) é usado), pressão (particularmente quando fluidos supercríticos são usados). Mais preferidos são os processos de coacervação de solvente, quando o acionador é o pH ou a composição do solvente. Tipicamente, quando um evento de iniciador de pH é usado e quando o polímero é selecionado de um material tipo amina, o

polímero de envoltório é primeiro solubilizado em baixo pH. Em uma segunda etapa, o pH é gradualmente aumentado para alcançar o limite de insolubilidade e induzir a deposição de envoltório; a mudança de pH é com freqüência produzida pela adição de uma base sob forte agitação. Outra alternativa é gerar uma base por hidrólise térmica de um precursor (p. ex., tratamento térmico de uréia, para gerar amônia). O processo de coacervação mais preferido é quando um sistema ternário é usado, compreendendo o material de envoltório e uma mistura de solvente/não solvente do material de envoltório. As contas de núcleo são dispersas naquela solução homogênea e o solvente é gradualmente impelido para fora por destilação. A extensão do revestimento de núcleo pode ser controlada por monitoramento on-line ou off-line da concentração de polímero de envoltório na fase contínua. No caso mais comum, em que algum material de envoltório precipita-se fora da superfície de núcleo em uma forma coloidal ou como partículas distintas, as partículas de núcleo-envoltório são convenientemente isoladas por simples filtragem e peneiramento. A espessura do envoltório é tipicamente controlada pela relação de peso de núcleo para envoltório inicial, bem como pela extensão da coacervação de polímero de envoltório descrita anteriormente. As contas de núcleo-envoltório podem então ser recozidas para melhorar a integridade da membrana externa, conforme medido pela ligação competitiva.

O revestimento de CO₂ competitivo é descrito na arte. Por exemplo, vide Benoit J.P. et al, J. Microencapsulation, 2003, 20(1)87-128. Esta abordagem é um tanto uma variante da coacervação do solvente. Primeiro o material de revestimento do envoltório é dissolvido no CO₂ supercrítico e então o ativo é dispersado naquele fluido em condições supercríticas. O reator é esfriado a condições de CO₂ líquido, em que o material de envoltório não é mais solúvel e precipita-se nas contas de núcleo. O processo é exemplificado com materiais de envoltório selecionados das moléculas pequenas, tais como ceras e parafinas. O material de núcleo-envoltório é

recuperado como um pó.

A técnica de revestimento por disco de fiação é baseada na formação de uma suspensão das partículas de núcleo dentro do revestimento, então utilizando-se um disco rotativo para remover o líquido de revestimento em excesso na forma de pequenas gotículas, enquanto um revestimento residual permanece em torno das partículas de núcleo. Vide Patente U.S. No. 4.675.140.

No processo de camada por camada, um material do núcleo carregado é contatado com um polieletrolito de carga oposta e um complexo de polímero é formado. Esta etapa é repetida até uma multicamada ser depositada na superfície do núcleo. Outras reticulações nas camadas são opcionais.

A polimerização interfacial consiste de dispersar o material do núcleo contendo um monômero de reação em uma fase contínua contendo um monômero co-reagente. Uma reação de polimerização ocorre na interface do núcleo criando um polímero envoltório. O núcleo pode ser hidrofílico ou hidrofóbico. O monômero típico usado para aquele propósito pode incluir diacilcloreto/diaminas, diisocianatos/diamina, diisocianatos/dióis, diacilcloreto/dióis e biscloroformiato e diaminas ou dióis. Monômeros trifuncionais podem também ser usados para controlar o grau de porosidade e dureza das membranas.

Em ainda outra forma de realização, o envoltório é formado contatando-se o material de pemuta de íon com uma dispersão polimérica de carga oposta (isto é, o material do núcleo é tipicamente carregado negativamente e o envoltório positivamente), e filtrando-se as partículas de contas e recorrendo-as em uma leito fluidizado a uma temperatura mais elevada do que a temperatura de transição (ou ponto de amolecimento) do polímero de envoltório. Nesta forma de realização, a dispersão polimérica é um látex ou uma dispersão polimérica coloidal de tamanho de partículas na

faixa micrônica ou sub-micrônica.

Em uma outra forma de realização, o material envoltório compreende tratar o material do núcleo contendo ácido ou seus derivados, tal como éster de metila ou cloreto de acila, com monômero ou polímero reativos. Preferivelmente o material reativo ácido é um polímero e mais preferivelmente uma poliamina: por exemplo, um polímero de núcleo carboxilado é tratado com polietilenoimina em elevada temperatura em um solvente orgânico, para criar ligações amidas entre os grupos COOH e os grupos NH e NH₂. Pode também ser útil ativar as funções ácidas, facilitar a formação de ligação amida, por exemplo, tratando-se os grupos COOH ou SO₃H com tionilcloreto ou ácido clorossulfônico, para converter ditos grupos em suas formas de cloreto ácido. Vide Sata et al., Die Angewandte Makromolekulare Chemie 171, (1989) 101-117 (Nr2794).

O processo de “enxertar de” envolve um sítio ativo capaz de iniciar a polimerização na superfície do núcleo e cadeias poliméricas são desenvolvidas da superfície em monocamadas. Métodos de polimerização viva, tais como polimerizações vivas mediadas por nitróxido, ATRP, RAFT, ROMP são mais adequados, porém polimerizações não vivas também têm sido aplicadas.

Nos processos de “enxertar em” uma molécula pequena (tipicamente um eletrófilo, tais como epóxi, isocianato, anidrido, etc.) é trazida em contato com o material de núcleo polimérico, dito núcleo carregando espécies reativas (grupos tipicamente nucleófilos, tais como amina, álcool, etc.). A espessura do envoltório assim formado é controlada pela taxa de difusão do precursor da molécula pequena do envoltório e a taxa de reação com o núcleo. Espécies de lenta difusão/ altamente reativas tendem a confinar a reação dentro de uma curta distância da superfície do núcleo, produzindo assim, um envoltório fino. Enquanto, espécies de rápida difusão/lentamente reativas tendem a invadir o núcleo inteiro com envoltório

não definido e formar um gradiente ao invés de um limite de envoltório para núcleo abrupto.

- As polimerizações de núcleo-envoltório podem ser polimerização de emulsão, polimerização por suspensão/mini-emulsão, ou 5 polimerização por dispersão. Todos estes processos empregam polimerizações de radical livre. Em polimerização de emulsão, a polimerização ocorre em meio aquoso com um tensoativo, monômero com uma baixa solubilidade em água, e um iniciador de radical livre solúvel em água. As partículas de polímero são formadas por nucleação micelar ou homogênea ou ambas.
- 10 Partículas de núcleo-envoltório podem ser teoricamente formadas alimentando-se o primeiro monômero do núcleo e o segundo monômero do envoltório, contanto que o monômero seja espontaneamente consumido quando é alimentado (“regime de fome”). As contas do núcleo de ligação do potássio são preferivelmente feitas de um monômero insolúvel em água (por 15 exemplo, alquiléster de um ácido fluoro-acrílico).

Em polimerização de suspensão/mini-emulsão, o iniciador de radical livre é solúvel no monômero. Monômero e iniciador são pré-dissolvidos e em seguida emulsificados em gotículas estabilizadas com tensoativo ou polímeros anfifílicos. Este método permite um polímero pré-formado (por exemplo, o polímero de envoltório) ser dissolvido também. Quando a reação prossegue, as fases de polímero de envoltório e de polímero de núcleo separam-se, para formar as partículas de núcleo-envoltório desejadas.

- Na polimerização de dispersão, o monômero e o iniciador são 25 solúveis na fase contínua (geralmente um solvente orgânico). Um copolímero de bloco é usado como um estabilizador estérico. As partículas de polímero são formadas por nucleação homogênea e subsequente crescimento. O tamanho das partículas são na faixa de 1 a 10 microns e mono-dispersas.

Em um processo preferido de dispersão, a polimerização

emprega um refinamento relatado em Stover H. et al, Macromolecules, 1999, 32, 2838-2844, descrito a seguir: O monômero do envoltório contém uma grande fração de monômero divinila, tal como divinilbenzeno, embora as partículas de núcleo apresentem alguma ligação dupla polimerizável em sua superfície; o mecanismo de polimerização do envoltório é baseado na formação de oligorradicais curtos na fase contínua, que são capturados pela ligação dupla presente na superfície da partícula. Os oligômeros por si próprios contêm insaturação não-reagida, que reabastece a superfície de ligações duplas reativas. O resultado líquido é uma formação de um envoltório reticulado com um limite agudo com o material envoltório e do núcleo.

Em uma forma de realização, uma composição de núcleo-envoltório da invenção é sintetizada formando-se o núcleo de troca de cátion em um processo convencional de suspensão inversa, usando-se os monômeros adequados; decorando-se a superfície da partícula com ligações duplas reativas por pós reação com o grupo ácido presente no núcleo da partícula; e dispersando-se em solvente de polimerização de dispersão típico, tal como a acetonitrila (por exemplo, não solvente para o polímero de núcleo de troca de cátion) e adicionando-se uma mistura de polimerização de DVB ou EGDMA com monômeros funcionais.

Uso de Composições de Núcleo-Envoltório/Métodos de Tratamento

Os métodos e composições descritos aqui são adequados para o tratamento de hipercalemia, causada por doença e/ou uso de certos medicamentos.

Em algumas formas de realização da invenção, as composições e métodos descritos aqui são usados no tratamento de hipercalemia, causada por excreção diminuída de potássio, especialmente quando a ingestão não é reduzida. Uma causa comum de diminuição da excreção de potássio renal é a

falência renal (especialmente com diminuição da taxa de filtração glomerular), freqüentemente unida com a ingestão de medicamentos que interferem com a excreção de potássio, por exemplo, diuréticos com potássio-moderado, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ACEIs),
5 medicamentos anti-inflamatórios não-esteróides, heparina, ou trimetoprim. Responsividade prejudicada do túbulo distal para aldosterona, por exemplo, em acidose tubular renal tipo IV, observada com diabetes melito, assim como uma doença de célula falciforme e/ou a obstrução parcial crônica do trato urinário, é outra causa da redução de secreção de potássio. A secreção
10 também é inibida na insuficiência adrenocortical ou doença de Addison e hipoaldosteronismo seletivo. Hipercalemia é comum quando diabéticos desenvolvem insuficiência renal ou hipoaldosteronismo hipotensinêmico (Mandal, A.K. 1977. Hypokalemia and Hyperkalemia. Med Clin North Am. 81:611-39).

15 Em certas formas de realização preferidas, os polímeros de ligação de potássio descritos aqui, são administrados cronicamente. Tipicamente, tais tratamentos crônicos permitirão aos pacientes continuarem usando medicamentos que causam hipercalemia, tais como diuréticos com potássio-moderado, ACEI's, medicamentos anti-inflamatórios não-esteróides,
20 heparina ou trimetoprim. Também o uso das composições poliméricas descritas aqui, permitirão certas populações de pacientes, que foram incapacitadas pelo uso de medicamentos causando hipercalemia, usarem tais medicamentos.

Em certas situações de uso crônico, os polímeros preferidos de
25 ligação de potássio empregados são aqueles que são capazes de remover menos do que (cerca de) 5 mmol de potássio por dia ou na faixa de (cerca de) 5 – (cerca de) 10 mmol de potássio por dia. Em condições agudas, prefere-se que os polímeros de ligação de potássio usados sejam capazes de remover (cerca de) 15 – (cerca de) 60 mmol de potássio por dia.

328
8

Em outras certas formas de realização, as composições e métodos descritos aqui são usados no tratamento de hipercalemia causada por uma mudança de espaço intracelular para extracelular. Infecção ou trauma resultante do rompimento de células, especialmente rabidomiólise ou lise de células musculares (um estoque de potássio maior), e lise de tumor, podem resultar em hipercalemia aguda. Mais freqüentemente, deterioração moderada a leve de mudança intracelular de potássio ocorre com cetoacidose diabética, acidose aguda, infusão de argentina ou cloreto de lisina para o tratamento de alcalose metabólica, ou infusão de soluções hipertônicas, tais como 50 % de dextrose ou manitol. Medicamentos de bloqueio de receptor- β podem causar hipercalemia, inibindo o efeito da epinefrina.

Em certas outras formas de realização, os métodos e composições descritos aqui são usados no tratamento de hipercalemia, causada por excessiva entrada de potássio. Excessiva ingestão de potássio apenas é uma causa incomum de hipercalemia. Mais freqüentemente, a hipercalemia é causada por consumo indiscriminado de potássio em um paciente com mecanismos deteriorados para a mudança intracelular de excreção de potássio ou excreção de potássio renal. Por exemplo, morte súbita entre pacientes dialisados que são não-complacentes com a dieta pode ser atribuída à hipercalemia.

Na presente invenção, os polímeros de ligação de potássio e as composições de núcleo-envoltório podem ser co-administrados com outros agentes farmacêuticos ativos. Esta co-administração pode incluir a administração simultânea dos dois agentes na mesma forma de dosagem, a administração simultânea em formas separadas de dosagem, e a administração separada. Por exemplo, para o tratamento de hipercalemia, os polímeros de ligação de potássio e as composições de núcleo-envoltório podem ser co-administrados com medicamentos que causam a hipercalemia, tais como diuréticos com potássio-moderado, inibidores da enzima conversora de

angiotensina, medicamentos anti-inflamatórios não-esteróides, heparina, ou trimetoprim. Os medicamentos sendo co-administrados podem ser formulados juntos, na mesma forma de dosagem, e administrados simultaneamente. Alternativamente, eles podem ser simultaneamente administrados, e por isso 5 ambos os agentes estão presentes em formulações separadas. Em outra alternativa, os medicamentos são administrados separadamente. No protocolo de administração separada, os medicamentos podem ser administrados em alguns minutos separados, ou algumas horas separadas, ou alguns dias separados.

10 O termo “tratar” como usado aqui, inclui obter um benefício terapêutico e/ou um benefício profilático. Por benefício terapêutico queremos significar erradicação, melhoria ou prevenção do distúrbio subjacente sendo tratado. Por exemplo, em um paciente com hipercalemia, o benefício terapêutico inclui erradicação ou melhoria da hipercalemia subjacente. 15 Também, um benefício terapêutico é obtido com a erradicação, melhoria ou prevenção de um ou mais dos sintomas fisiológicos associados com o distúrbio subjacente, de modo que uma deterioração é observada no paciente, apesar o paciente poder ainda ser aflijido com o distúrbio subjacente. Por exemplo, a administração de um polímero de ligação de potássio a um 20 paciente sofrendo de hipercalemia provê benefício terapêutico, não apenas quando o nível de potássio no soro do paciente é diminuído, porém também quando uma melhoria é observado no paciente, com relação a outros distúrbios que acompanham a hipercalemia, como falência renal. Para benefício profilático, os polímeros de ligação de potássio podem ser administrados a um paciente em risco de desenvolver hipercalemia ou a um 25 paciente apresentando um ou mais dos sintomas fisiológicos de hipercalemia, mesmo embora um diagnóstico de hipercalemia não possa ter sido feito.

As composições farmacêuticas da presente invenção incluem composições em que os polímeros de ligação de potássio estão presentes em

uma quantidade eficaz, isto é, em uma quantidade eficaz para obter benefício terapêutico ou profilático. A quantidade atual eficaz para uma aplicação particular dependerá do paciente (por exemplo, idade, peso, etc.), a condição sendo tratada, e a rota de administração. A determinação de uma quantidade eficaz está bem dentro das capacidades daqueles hábeis na arte, especialmente à luz da descrição aqui.

A quantidade eficaz para uso em humanos pode ser determinada por modelos animais. Por exemplo, uma dose para humanos pode ser formulada para obter concentrações gastrintestinais que têm sido constatadas serem eficazes em animais.

Geralmente, as dosagens dos polímeros de ligação de potássio (ou para polímeros de ligação de sódio) em animais dependerá do distúrbio sendo tratado, a rota de administração, e as características físicas do paciente sendo tratadas. Os níveis de dosagem dos polímeros de ligação de potássio para usos terapêuticos e/ou profilático podem ser de (cerca de) 0,5 g/dia a (cerca de) 30 g/dia ou (cerca de) 0,5 g/dia a (cerca de) 25 g/dia. Prefere-se que estes polímeros sejam administrados junto com as refeições. As composições podem ser administradas uma vez por dia, duas vezes por dia, ou três vezes por dia. A dose mais preferida é (cerca de) 15 g/dia ou menos. Uma dose preferida é na faixa de (cerca de) 5 g/dia a (cerca de) 20 g/dia, mais preferida é (cerca de) 5 g/dia a (cerca de) 15 g/dia, mesmo mais preferida é (cerca de) 10 mg/dia a (cerca de) 20 g/dia, e mais preferida é (cerca de) 10 g/dia a (cerca de) 15 g/dia. A dose pode ser administrada com as refeições.

Em algumas formas de realização, a quantidade potássio ligado pelas composições de núcleo-envoltório é maior do que a quantidade se o componente do núcleo, isto é, o polímero de ligação de potássio, fosse usado na ausência do envoltório. Portanto, a dosagem do componente do núcleo em algumas formas de realização é inferior quando é usada em combinação com um envoltório, em comparação quando o núcleo é usado

sem o envoltório. Em consequência, em algumas formas de realização das composições farmacêuticas do núcleo-envoltório, a quantidade de componente de núcleo presente na composição farmacêutica do núcleo-envoltório, é menor do que a quantidade que é administrada a um animal na ausência do componente de envoltório.

Em formas de realização preferidas, os polímeros de ligação de íon monovalente descritos aqui têm uma tendência diminuída para causar efeitos colaterais, tais como hipernatremia e acidose, devido a liberação de íons prejudiciais. O termo “íons prejudiciais” é usado aqui referindo-se a íons que não são desejados serem liberados dentro do corpo pelas composições descritas aqui, durante seu período de uso. Tipicamente, os íons prejudiciais para uma composição dependem da condição sendo tratada, das propriedades químicas, e/ou propriedades de ligação da composição. Por exemplo, o íon prejudicial pode ser H^+ , que pode causar acidose ou Na^+ , que pode causar hipernatremia. Preferivelmente a relação de íons monovalentes alvo (por exemplo, íon de potássio ou íon de sódio) ligados a cátions prejudiciais introduzidos é de 1: (cerca de) 2,5 a (cerca de) 4.

Nas formas de realização preferidas, os polímeros de ligação de íon monovalente descritos aqui têm uma tendência diminuída para causar outros efeitos colaterais prejudiciais, tais como desconforto gastrintestinal, constipação, dispepsia, etc.

Vantajosamente, o potencial de efeitos fora do alvo, tal como remover inadvertidamente quantidades clinicamente relevantes de Ca e Mg, pode ser reduzido pelas partículas de núcleo-envoltório e composições da invenção (relativas ao uso de aglutinantes de troca de cátions na ausência de um envoltório). Notavelmente, numerosos estudos têm sido relatados na literatura, que demonstra a remoção do íon de cálcio e íon de magnésio por resinas de ligação de cátions. Vide, por exemplo, Spencer, A. G. *et al.* Cation exchange in the gastrointestinal tract. *Br Med J.* 4862:603-6 (1954); vide

também Evans, B.M., *et al.* Ion-exchange resins in the treatment of anuria. *Lancet.* 265:791-5 (1953). Vide também Berlyne, G.M., *et al.* Cation exchange resins in hyperkalaemic renal failure. *Isr J Med Sci.* 3:45-52 (1967); vide também McChesney, E.W., Effects of long-term feeding of sulfonic ion exchange resin on the growth and mineral metabolism of rats. *Am J Physiol.* 177:395-400 (1954). Particularmente, estudos avaliando a hipocalcaemia, ('tetania') induzida por tratamento com resina de sulfonato de poliestireno, têm sido relatados. Vide Angelo-Nielsen K, *et al.*, Resonium A-induced hypocalcaemic tetany. *Dan Med Bull.* Sep;30(5):348-9 (1983); vide também Ng YY, *et al.*, Reduction of serum calcium by sodium sulfonated polystyrene resin, *J Formos Med Assoc.* May;89(5):399-402 (1990). Em razão de as composições e as partículas de núcleo-envoltório da invenção serem seletivas sobre tais íons de magnésio e íons de cálcio, a presente invenção pode reduzir o risco de hipocalcemia e hipomagnesemia.

As composições descritas aqui, podem ser usadas como produtos alimentícios e/ou aditivos alimentícios. Elas podem ser adicionadas a alimentos antes do consumo ou enquanto embalando, para diminuir os níveis de potássio e/ou sódio, e ser removidas antes do consumo, para que as composições e o potássio emulsão de óleo-em-água sódio ligados não sejam ingeridos. Vantajosamente, em tal aplicação, uma composição seletiva de núcleo/envoltório liberará menos contraíons dentro do alimento ou bebida, e removerá menos Mg e Ca, do que uma composição não-seletiva. Assim, a remoção de potássio e/ou sódio pode ser realizada com o uso de menos material, e com reduzida alteração fora do alvo indesejável da composição iônica do alimento ou bebida. As composições podem também ser empregadas em forragem para animais a baixos níveis de K^+ (ou níveis de Na^+), cuja diminuição de níveis de K^+ é, por exemplo, desejável em forragens para porcos e aves domésticas, para diminuir a secreção de água. os níveis de K^+ diminuam, por exemplo, para alimentar porcos e aves domésticas, para

diminuir a secreção de água.

Formulações e Rotas de Administração

As composições poliméricas e composições de núcleo-envoltório descritas aqui ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, podem 5 ser fornecidas aos pacientes empregando-se uma larga variedade de rotas ou modos de administração. As rotas mais preferidas para administração são oral, intestinal ou retal.

Geralmente, em algumas formas de realização, as partículas de núcleo-envoltório podem ser encaixotadas ou incluídas em um saco ou sachê 10 (por exemplo, em um saco de diálise, ou em um saco de papel). Em algumas formas de realização, as partículas de núcleo-envoltório podem ser formuladas em um meio de suporte, tal como uma matriz microporosa ou um gel polimérico. Em algumas formas de realização, as partículas de núcleo-envoltório podem ser formuladas como uma suspensão ou dispersão em um 15 meio líquido. Tal suspensão ou dispersão pode ser uniforme ou não-uniforme. Em algumas formas de realização, as partículas de núcleo-envoltório podem ser formuladas como fibras ocas, como vesículas, como cápsulas, como tablete ou como uma película.

Se necessário, os polímeros e as composições de núcleo-envoltório podem ser administrados em combinação com outros agentes terapêuticos. A escolha dos agentes terapêuticos que podem ser co-administrados com os compostos da invenção dependerá, em parte, da condição sendo tratada. 20

Os polímeros (ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis) 25 podem ser administrados por si ou na forma de uma composição em que o(s) composto(s) ativo(s) é/são uma mistura com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis, excipientes ou diluentes. As composições farmacêuticas para uso de acordo com a presente invenção, podem ser formuladas de maneira convencional, usando-se um ou mais portadores

fisiologicamente aceitáveis, transigindo excipientes e auxiliares que facilitam o processamento dos compostos ativos em preparações que podem ser farmaceuticamente usadas. A própria formulação é dependente da rota de administração escolhida.

5 Para administração oral, os compostos podem ser formulados prontamente combinando-se o(s) composto(s) ativo(s) com veículos farmaceuticamente aceitáveis bem conhecidos na arte. Tais veículos permitem aos compostos da invenção serem formulados como tabletes, pílulas, drágeas, cápsulas, líquidos, géis, xaropes, lamas, suspensões, pastilhas, e similares,

10 para ingestão oral do paciente a ser tratado. Em uma forma de realização, a formulação oral não tem um revestimento entérico. As preparações farmacêuticas para uso oral podem ser obtidas como um excipiente sólido, opcionalmente moendo-se uma mistura resultante e processando-se a mistura de grânulos, após adicionar auxiliares adequados, se desejado, para obterem-
15 se tabletes ou drágeas de núcleos. Excipientes adequados são, particularmente, cargas, tais como açúcares, incluindo lactose, sucrose, manitol, ou sorbitol; preparações de celulose, tais como, por exemplo, celulose microcristalina, amido de milho, amido de trigo, amido de arroz, amido de batata, gelatina, goma de tragacanto, celulose de metila, celulose de
20 hidroxipropilmetila, carboximetilcelulose de sódio, e/ou polivinil pirrolidona (PVP). Se desejado, agentes desintegrantes podem ser adicionados, tais como polivinil pirrolidona reticulada, ágar, ou ácido algínico ou um seu sal, tal como alginato de sódio.

Núcleos de drágeas podem ser fornecidos com revestimentos adequados. Para este propósito, soluções concentradas de açúcar podem ser usadas, que pode opcionalmente conter goma arábica, talco, polivinil pirrolidona, gel de carbopol, polietileno glicol, e/ou dióxido de titânio, soluções de laca, e solventes orgânicos adequados ou misturas de solventes. Corantes ou pigmentos podem ser adicionados aos revestimentos de tabletes

ou drágeas para identificação ou para caracterizar diferentes combinações de doses de composto ativo.

Para administrar oralmente, os compostos podem ser formulados como uma preparação de liberação sustentada. Numerosas 5 técnicas para formular preparações de liberação sustentada são conhecidas na arte.

As preparações farmacêuticas que podem ser usadas oralmente, incluem cápsulas de empurrar e ajustar feitas de gelatina, assim como, cápsulas seladas, moles, feitas de gelatina e um plastificante, tais como 10 glicerol ou sorbitol. As cápsulas de empurrar e ajustar podem conter ingredientes ativos na mistura com carga, tal como a lactose, aglutinantes, tais como amidos, e/ou lubrificantes, tais como talco ou estearato de magnésio, e opcionalmente, estabilizantes. Nas cápsulas moles, os compostos ativos 15 podem ser dissolvidos ou suspensos em líquidos adequados, tais como óleos graxos, parafina líquida ou polietilenos glicóis líquidos. Além disso, estabilizantes podem ser adicionados. Todas as formulações para administração oral devem ser em dosagens adequadas para administração.

Em algumas formas de realização, os polímeros da invenção 20 são fornecidos como composições farmacêuticas na forma de tabletes mastigáveis. Além do ingrediente ativo, os seguintes tipos de excipientes são comumente usados: um agente adoçante para fornecer a palatabilidade necessária, mais um aglutinante, em que o primeiro é inadequado para fornecer suficiente dureza de tablete; um lubrificante para minimizar os efeitos de fricção na parede da matriz e facilitar a ejeção do tablete; e, em 25 algumas formulações, uma quantidade pequena de um desintegrante é adicionada para facilitar a mastigação. Em geral, os níveis de excipiente em tabletes mastigáveis atualmente disponíveis são da ordem de 3-5 vezes de ingrediente(s) ativo(s), enquanto os agentes adoçantes compõem a carga dos ingredientes inativos.

A presente invenção fornece tabletes mastigáveis que contêm um polímero ou polímeros da invenção e um ou mais excipientes farmacêuticos adequados para formulação de um tablete mastigável. O polímero usado em tabletes mastigáveis da invenção preferivelmente tem uma 5 relação de dilatação, enquanto transitando na cavidade oral e no esôfago de menos do que (cerca de) 5, preferivelmente menos do que (cerca de) 4, mais preferivelmente menos do que (cerca de) 3, mais preferivelmente menos do que 2,5, e mais preferivelmente menos do que (cerca de) 2. O tablete compreendendo o polímero, combinado com excipientes adequados, fornece 10 propriedades organolépticas aceitáveis, tais como textura de boca, gosto e compressão de dente, e ao mesmo tempo não apresenta o risco de obstrução do esôfago após mastigação e contato com a saliva.

Em alguns aspectos da invenção, o(s) polímero(s) fornece(m) 15 propriedades mecânicas e térmicas que são geralmente realizadas por excipientes, diminuindo assim a quantidade de tais excipientes requeridos para a formulação. Em algumas formas de realização, o ingrediente ativo (por exemplo, polímero) constitui acima de (cerca de) 30 %, mais preferivelmente acima de (cerca de) 40 %, mesmo mais preferivelmente acima de (cerca de) 50 %, e muitíssimo preferivelmente mais do que (cerca de) 60 % em peso do 20 tablete mastigável, o resíduo compreende exciente(s) adequado(s). Em algumas formas de realização, o polímero compreende (cerca de) 0,6 g a (cerca de) 2,0 g do peso total do tablete, preferivelmente (cerca de) 0,8 g a (cerca de) 1,6 g. Em algumas formas de realização, o polímero compreende 25 mais do que (cerca de) 0,8 g do tablete, preferivelmente mais do que (cerca de) 1,2 g do tablete, e muitíssimo preferivelmente mais do que (cerca de) 1,6 g do tablete. O polímero é produzido para ter resistência/friabilidade e tamanho de partícula apropriados, para fornecer as mesmas qualidades para cujos excipientes são freqüentemente usados, por exemplo, dureza própria, boa textura de boca, compressibilidade e similares. O tamanho de partícula

não dilatada para polímeros usados em tabletes mastigáveis da invenção é menor do que (cerca de) 80, 70, 60, 50, 40, 30 ou 20 micrões de diâmetro médio. Na forma preferida de realização, o tamanho de partícula não dilatada é menor do que (cerca de) 80, mais preferivelmente menor do que (cerca de) 5 60, e muitíssimo preferivelmente menor do que (cerca de) 40 micrões.

Os excipientes farmacêuticos úteis nos tabletes mastigáveis da invenção incluem um aglutinante, tais como celulose microcristalina, sílica coloidal e suas combinações (Prosolv 90), carbopol, providona e goma xantana; um agente aromatizante, tais como sucrose, manitol, xilitol, 10 maltodextrina, frutose ou sorbitol; um lubrificante, tais como estearato de magnésio, ácido esteárico, estearil fumarato de sódio e ácidos graxos baseados em vegetais; e, opcionalmente, um desintegrante, tais como croscarmelose sódio, goma gelana, hidroxipropil éter de celulose de baixa substituição, glicolato de amido sódico. Outros aditivos podem incluir 15 plastificantes, pigmentos, talco e similares. Tais aditivos e outros ingredientes adequados são bem conhecidos na arte; vide, p. ex., Gennaro AR (ed), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20a. Edição.

Em algumas formas de realização, a invenção fornece uma composição farmacêutica formulada como um tablete mastigável, 20 compreendendo um polímero aqui descrito e um excipiente adequado. Em algumas formas de realização, a invenção fornece uma composição farmacêutica formulada como um tablete mastigável, compreendendo um polímero aqui descrito, uma carga e um lubrificante. Em algumas formas de realização, a invenção fornece uma composição farmacêutica formulada como 25 um tablete mastigável, compreendendo um polímero aqui descrito, uma carga e um lubrificante, em que a carga é escolhida do grupo consistindo de sacarose, manitol, xilitol, maltodextrina, frutose e sorbitol e em que o lubrificante é um sal de ácido graxo de magnésio, tal como estearato de magnésio.

O tablete pode ser de qualquer tamanho e formato, compatível com a mastigabilidade e desintegração bucal, preferivelmente de um formato cilíndrico, com um diâmetro de (cerca) de 10 mm a (cerca de) 40 mm e uma altura de (cerca de) 2 mm a (cerca de) 10 mm, muitíssimo preferivelmente um diâmetro de (cerca de) 22 mm e uma altura de (cerca de) 6 mm.

Em uma forma de realização, o polímero é pré-formulado com um excipiente de baixo peso molecular, alta Tg/elevado ponto de fusão, tal como manitol, sorbose, sacarose, a fim de formar uma solução sólida, em que o polímero e o excipiente são intimamente misturados. Método de mistura, tal como extrusão, secagem por pulverização, secagem por esfriamento, liofilização ou granulação úmida são utilizáveis. Indicação do nível de mistura é dada por métodos físicos conhecidos, tais como calorimetria de varredura diferencial ou análise mecânica dinâmica.

Métodos de produzir tablets mastigáveis, contendo ingredientes farmacêuticos, incluindo polímeros, são conhecidos na arte. Vide, p. ex., Pedido de Patente Europeu No. EP373852A2 e Patente U.S. No. 6.475.510, e Remington's Pharmaceutical Sciences, que são por este meio incorporados por referência em sua totalidade.

Em algumas formas de realização, os polímeros são fornecidos como pós secos na forma de um sachê ou pacote, que podem ser misturados com água ou outra bebida de escolha do paciente. Opcionalmente, o pó pode ser formulado com agentes para prover atributos sensoriais aperfeiçoados, tais como viscosidade, aroma, odor, cor e textura de boca, quando o pó é misturado com água.

Em algumas formas de realização, os polímeros da invenção são fornecidos como composições farmacêuticas na forma de formulações líquidas. Em algumas formas de realização, a composição farmacêutica contém um polímero de ligação de íon disperso em um excipiente líquido adequado. Excipientes líquidos adequados são conhecidos na arte; vide, p.ex.,

Remington's Pharmaceutical Sciences.

Neste relatório, os termos “cerca de” e “em torno de” são para significar que em uma forma de realização o respectivo valor exato é designado, enquanto em outra forma de realização o valor aproximado é 5 designado. Assim, por exemplo, “pelo menos cerca de 1000”, em uma forma de realização, será interpretado como significando “pelo menos 1000” e, em outra forma de realização, será interpretado como significando “pelo menos aproximadamente 1000”.

Definições

10 O termo “acila” como aqui usado sozinho ou como parte de outro grupo, indica o componente formado pela remoção do grupo hidroxila do grupo $-COOH$ de um ácido carboxílico orgânico, p. ex., $RC(O)-$, em que R é R^1 , R^1O- , R^1R^2N- ou R^1S- , R^1 é hidrocarbila, hidrocarbila heterossubstituída ou heterociclo e R^2 é hidrogênio, hidrocarbila ou hidrocarbila substituída.

15 A menos que de outro modo indicado, os grupos alquila descritos aqui são preferivelmente alquila inferior contendo de um a oito átomos de carbono na cadeia principal e até 20 átomos de carbono. Eles podem ser substituídos ou não substituídos e de cadeia reta ou ramificada ou cíclica e incluem metila, etila, propila, butila, pentila, hexila e similares.

20 A menos que de outro modo indicado, os grupos alquenila descritos aqui são preferivelmente alquenila inferior, contendo de dois a oito átomos de carbono na cadeia principal e até 20 átomos de carbono. Eles podem ser substituídos ou não substituídos e de cadeia reta ou ramificada ou cíclica e incluem etenila, propenila, butenila, pentenila, hexenila e similares.

25 A menos que de outro modo indicado, os grupos alquinila descritos aqui são preferivelmente alquinila inferior contendo de dois a oito átomos de carbono na cadeia principal e até 20 átomos de carbono. Eles podem ser substituídos ou não substituídos e de cadeia reta ou ramificada e incluem etinila, propinila, butinila, pentinila, hexinila e similares.

Os termos "arila" ou "ar" como aqui usados sozinhos ou como parte de outro grupo indicam grupos aromáticos homocíclicos opcionalmente substituídos, preferivelmente grupos monocíclicos ou bicíclicos contendo de 6 a 12 carbonos na parte de anel, tais como fenila, fenila, naftila, fenila substituída, bifenila substituída ou naftila substituída. Fenila e fenila substituída são componentes arila preferidos.

O termo "alcarila" como aqui usado indica grupos alquila opcionalmente substituídos, substituídos por um grupo arila. Grupos aralquila exemplificativos são substituídas ou não substituídas benzila, etilfenila, propilfenila e similares.

A expressão "ácido carboxílico" refere-se a um composto RC(O)OH , em que R pode ser hidrogênio ou alquila substituída ou não substituída, alquenila, alquinila, arila, arila substituída.

O termo "heteroátomo" significará outros átomos que não carbono e hidrogênio.

Os termos "heterociclo" ou "heterocíclico" como aqui usados sozinhos ou como parte de outro grupo indicam grupos opcionalmente substituídos, totalmente saturados ou não insaturados, monocíclicos ou bicíclicos, aromáticos ou não aromáticos, tendo pelo menos um heteroátomo em pelo menos um anel. Preferivelmente, o heterociclo ou componentes heterocíclicos têm 5 ou 6 átomos em cada anel, pelo menos um dos quais sendo um heteroátomo. O grupo heterociclo preferivelmente tem 1 ou 2 átomo de oxigênio e/ou 1 a 4 átomos de nitrogênio no anel e é ligado ao resto da molécula através de um carbono ou heteroátomo. Grupos heterociclos exemplificativos incluem heteroaromáticos como descrito abaixo. Substituintes exemplificativos incluem um ou mais dos seguintes grupos: hidrocarbila, hidrocarbila substituída, hidróxi, hidróxi protegido, acila, acilóxi, alcóxi, alquenóxi, alquinóxi, arilóxi, halogênio, amido, amino, ciano, cetais, ésteres e éteres.

O termo “heteroarila” como aqui usado sozinho ou como parte de outro grupo indica grupos aromáticos opcionalmente substituídos, tendo pelo menos um heteroátomo em pelo menos um anel. Preferivelmente, os componentes heteroarila têm 5 ou 6 átomos em cada anel, pelo menos um dos quais é um heteroátomo. O grupo heteroarila preferivelmente tem 1 ou 2 átomos de oxigênio e/ou 1 a 4 átomos de nitrogênio e/ou 1 ou 2 átomos de enxofre no anel e é ligado ao resto da molécula através de um carbono. Heteroarilas exemplificativas incluem furila, tienila, piridila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, pirrolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, imidazolila, pirazinila, pirimidila, piridazinila, tiazolila, tiadiazolila, bifenila, naftila, indolila, isoindolila, indazolila, quinolinila, isoquinolinila, benzimidazolila, benzotriazolila, imidazopiridinila, benzotiazolila, benzotiadiazolila, benzoxazolila, benzoxadiazolila, benzotienila, benzofurila e similares. Substituintes exemplificativos incluem um ou mais dos seguintes grupos: hidrocarboneto, hidrocarbila substituída, hidróxi, hidróxi protegido, acila, acilóxi, alcóxi, alquenóxi, alquinóxi, arilóxi, halogênio, amido, amino, ciano, cetais, acetais, ésteres e éteres.

Os termos “hidrocarboneto” e “hidrocarbila” como aqui usados descrevem compostos ou radicais orgânicos consistindo exclusivamente dos elementos carbono e hidrogênio. Estes componentes incluem componentes alquila, alquenila, alquinila e arila. Estes componentes também incluem componentes alquila, alquenila, alquinila e arila substituídos por outros grupos hidrocarboneto alifáticos ou cílicos, tais como alcarila, alquenarila e alquinarila. A menos que de outro modo indicado, estes componentes preferivelmente compreendem 1 a 20 átomos de carbono.

A expressão “amônio quaternário” como aqui usada descreve um componente nitrogênio orgânico em que um átomo de nitrogênio central é covalentemente ligado a quatro grupos orgânicos.

Os componentes “hidrocarbila substituída” descritos aqui são

componentes hidrocarbila que são substituídos por pelo menos um átomo que não carbono, incluindo componentes em que um átomo de cadeia de carbono é substituído por um heteroátomo tal como nitrogênio, oxigênio, silício, fósforo, boro, enxofre ou átomo de halogênio. Estes substituintes incluem 5 halogênio, heterociclo, alcóxi, alquenóxi, alquinóxi, arilóxi, hidróxi, protegido, acila, acilóxi, nitro, amino, amido, nitro ciano, cetais, acetais, ésteres e éteres.

EXEMPLOS

Os seguintes exemplos são destinados a ilustrar certas formas 10 de realização dentro do escopo da invenção. Estes exemplos não são destinados a ser limitantes em qualquer aspecto do assunto definido pelas reivindicações.

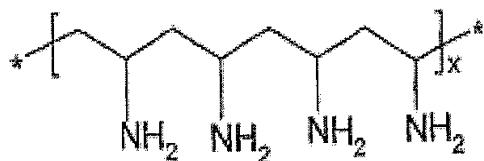
Exemplo 1

Preparação de Partículas de Núcleo-envoltório Tendo 15 Envoltório de Polivinilamina Reticulada (proporção de 2 g/100 ml) (Referência ID #253)

Este exemplo ilustra a preparação de uma partícula de núcleo-envoltório compreendendo um componente de núcleo, compreendendo poliestirenossulfonato e um componente do envoltório, compreendendo uma 20 polivinilamina reticulada, empregando-se um processo de reticulação *in situ* de multifases com 2 g de polímero de núcleo e reticulador de epicloroidrina em um reator de escala de 100 ml.

Polímero de Envoltório. Polivinilamina (PM, 340.000; >90 % hidrolisada) foi fornecida pela BASF sob nome comercial lupamin5095 25 (20~22 % em peso de solução aquosa). Como descrito ali, mais do que 90 % da polivinilformamida foram hidrolisados (ou desprotegidos), para produzir polivinilamina, porém o equilíbrio do polímero continha grupos formamida, assim, um copolímero de polivinilamina e polivinilamida foi usado. Em cada exemplo onde o polímero foi descrito como 90 % hidrolisado, este

copolímero foi geralmente o material de partida. A solução foi diluída com água nanopura a 2,5 % em peso. O pH da solução foi ajustado a pH 8,5, usando-se 33,3 % em peso de NaOH antes do revestimento.



- Polivinilamina, PVAm: um polímero solúvel em água e de
5 elevado peso molecular linear.

Polímero de núcleo. Um material de poliestirenossulfonato, Dowex 50WX4-200, foi fornecido pela Aldrich. Foi lavado extensivamente em HCl 1M para convertê-lo à forma-H. Foi em seguida lavado extensivamente em NaOH 1 M. O excesso de NaOH foi removido por 10 lavagem em H₂O. As resinas foram liofilizadas e estocadas em um secador.

Agente de Reticulação. Epicloroidrina (ECH) foi comprada da Aldrich e usada como recebida.



FW92,53, densidade: 1,183

- Reator.* Frasco de fundo redondo de 100 ml.
15 *Reticulação in situ de Multifases.* Em um frasco de fundo redondo de 100 ml, foram carregados 2 g de contas Dowex(Na) (polímero de núcleo) e 6 ml de 2,5 % em peso de solução aquosa de lupamim9095 (pH 8,5) (polímero do envoltório), formando-se uma primeira mistura. A primeira mistura foi suavemente agitada por 10 minutos. Em seguida, uma segunda mistura compreendendo 6 ml de tolueno e 0,584 ml de ECH foi adicionada à 20 primeira mistura. A mistura de reação heterogênea de multifases foi agitada vigorosamente a 85°C em banho de óleo por 24 horas, e esfriada à temperatura ambiente.

Elaboração. O solvente foi decantado para recuperar as contas revestidas. As contas foram lavadas com 10 ml de metanol por ~10 minutos, em seguida lavadas com 10 ml de água por 3 vezes. As contas foram isoladas por filtração, e em seguida, secadas em freezer durante 3 dias.

5 *Produção.* Cerca de 1,8 g de partículas de núcleo-envoltório foram obtidas.

Exemplo 2

Preparação de Partículas de Núcleo-envoltório Tendo Envoltório de Polivinilamina Reticulada (proporção de 100 g/1 litro)
10 (Referência ID #293)

Este exemplo ilustra a preparação de partícula de núcleo-envoltório compreendendo um componente de núcleo, compreendendo poliestirenossulfonato e um componente de envoltório, compreendendo uma polivinilamina reticulada, empregando-se um processo de reticulação *in situ* de multifases com 100 g de polímero de núcleo e reticulador de epicloroidrina em um reator de escala de 1 litro.
15

20 *Polímero do Envoltório.* Uma solução de polivinilamina (PM, 45.000; >90% hidrolisada) foi fornecida pela BASF sob nome comercial, lupamin5095 (20~22 % em peso de solução aquosa). A solução foi diluída com água nanopura a 2,5 % em peso. O pH da solução foi ajustado a pH 8,5, usando-se 33,3 % em peso de NaOH antes do revestimento.

Polímero de núcleo. O polímero de núcleo foi um material poliestirenossulfonato, Dowex 50WX4-200, como descrito em relação com o Exemplo 1.

25 *Agente de Reticulação.* O agente de reticulação foi epicloroidrina (ECH). A ECH foi fornecida em uma solução de tolueno (8,9 % em v/v), misturando-se 29,2 ml de ECH com 300 ml de tolueno.

Reator. Um reator ChemGlass encamisado de 1L foi equipado com um agitador e um vaso de reação. A este reator foi conectado uma sonda

de temperatura interna, uma entrada de nitrogênio, uma bomba de seringa e um coletor de destilação Dean-Stark com condensador e um borbulhador anexado. A temperatura foi controlada por um circulador FP40-ME Julabo com Solvay Solexis H-Galden ZT180 Heat Transfer Fluid (um hidrofluoropolíéter). Uma diferença máxima de 20°C foi permitida entre as temperaturas interna e da camisa.

Reticulação in situ de Multifases. No reator de 1L descrito acima foram carregados 100 g de contas Dowex(Na) secas (polímero de núcleo) e 300 ml de 2,5 % em peso de solução aquosa de lupamin5095 (polímero do envoltório) como uma primeira mistura. A primeira mistura foi agitada pelo agitador mecânico a 200 rpm e aquecida da temperatura ambiente até 50°C em 0,5 hora. A temperatura da primeira mistura foi mantida a 50°C, e em seguida, 330 ml de uma segunda mistura compreendendo a solução de tolueno em 8,9 % de ECH, foi adicionada em gotas à primeira mistura em uma hora, enquanto agitando em uma velocidade de agitação de 400 rpm, formando-se uma mistura heterogênea de multifases. A temperatura de reação foi aumentada para 85°C e mantida a esta temperatura por 3 horas. Subseqüentemente, água foi removida da mistura de reação heterogênea de multifases por destilação azeotrópica, sob temperatura interna de 110°C, por um período de 2 horas, para permitir desidratação concorrente da mistura de multifases e outra reticulação. Cerca de 110 ml de água foram removidos do reator sob este procedimento. Segundo a reação de reticulação, a mistura de reação foi esfriada a 25°C durante 2 horas.

Elaboração. As contas resultantes foram purificadas e isoladas como a seguir. Tolueno foi decantado da mistura esfriada, para recuperar a partícula de núcleo-envoltório resultante (alguma partícula de núcleo-envoltório foi perdida enquanto o solvente decantava). Em seguida, 500 ml de metanol foram adicionados à mistura sob agitação por 30 min. A agitação foi parada para permitir as contas precipitarem para

baixo no fundo. Novamente a fase líquida, metanol, foi decantada. Em seguida, 800 ml de água foram adicionados às contas e misturados sob agitação por 30 minutos. Posteriormente, água foi decantada. A seqüência de lavagem de água foi realizada 3 vezes. A lama compreendendo as 5 contas foi vertida dentro de um funil fritado de 600 ml, e água em excesso foi removida sob pressão reduzida. As contas úmidas foram congeladas a 80°C e secadas em freezer.

Produção. Cerca de 98 g de partículas de núcleo-envoltório foram obtidos.

● 10 Exemplo 3

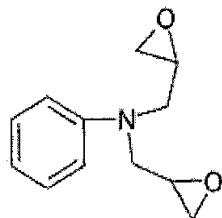
Preparação de Partículas de Núcleo Envoltório Tendo Envoltório de Polivinilamina Reticulada (proporção de 4 g/100 ml)
(Referência ID #291)

Este exemplo ilustra a preparação de uma partícula de núcleo-envoltório compreendendo um componente de núcleo compreendendo poliestirenossulfonato e um componente envoltório, compreendendo uma 15 polivinilamina reticulada, empregando-se um processo de reticulação *in situ* de multifases com 4 g de polímero de núcleo e reticulador N,N-diglicidilanilina em um reator de escala de 100 ml.

● 20 *Polímero do envoltório.* Uma solução de polivinilamina (PM, 45.000; >90 % hidrolisada) foi fornecida pela BASF sob nome comercial lupamin5095 (20~22 % em peso de solução aquosa). A solução foi diluída com água nanopura a 2,5 % em peso. O pH da solução foi ajustado a pH 8,5, usando-se 33,3 % em peso de NaOH antes do revestimento.

25 *Polímero de núcleo.* O polímero de núcleo foi um material de poliestirenossulfonato, Dowex 50WX4-200, como descrito em relação como o Exemplo 1.

Agente de reticulação. N,N-diglicidilanilina (N,N-DGA) foi usado como recebido de Aldrich.



FW: 205,26; densidade, 1,153

Reator. Frasco de fundo redondo de 100 ml, equipado com um coletor de destilação.

Reticulação in situ de Multifases. Em um frasco de fundo redondo de 100 ml foram carregadas 4 g de contas Dowex(Na) (polímero de núcleo) e 12 ml de solução 2,5 % em peso de Lupamin5095 (pH 8,5) (polímero do envoltório), para formar uma primeira mistura. A primeira mistura foi suavemente agitada por 10 minutos. Em seguida, uma segunda mistura, compreendendo 12 ml de tolueno e 1,32 ml de N,N'-DGA, foi adicionada à primeira mistura, formando uma mistura de reação heterogênea de multifases. A mistura de reação de multifases foi agitada vigorosamente em banho de óleo a 85°C por 3 horas, seguida de remoção de água por destilação azeotrópica a 120°C por 40 minutos. Depois, um quarto da água foi removido do frasco de reação, a reação foi parada. A mistura de reação de multifases foi permitida esfriar abaixo da temperatura ambiente.

Elaboração. As contas resultantes foram purificadas e isoladas como a seguir. O solvente foi decantado. As contas foram lavadas com 20 ml de metanol por ~10 minutos, em seguida lavado com 20 ml de água. Esta seqüência de lavagem de água foi realizada 3 vezes. As contas foram isoladas por filtração, e em seguida, secadas em freezer por 3 dias.

Produção. A produção não foi determinada.

Exemplo 4

Desempenho da Ligação de Partículas de Núcleo-Envoltório Tendo Envoltório de Polivinilamina Reticulada

25 Este exemplo ilustra a capacidade de ligação das partículas de

núcleo-envoltório preparadas no Exemplo 1, Exemplo 2 e Exemplo 3 para ligação de íon de potássio na presença de íon de magnésio, como determinado pelos ensaios *in vitro* representativos do trato gastrointestinal. Amostras de controle foram comercialmente disponíveis em contas 100 um (Dowex 5 50WX-4-200(Na) de resina de cátion de poliestirenossulfonato – sem um componente envoltório).

Os ensaios e resultados são descritos abaixo. A seguinte Tabela 4 identifica, na forma de resumo, as amostras avaliadas neste Exemplo 4, suas origens, seus números de referência de amostra interna, e as várias figuras relatando os resultados para as várias amostras.

Tabela 4	Origem	No. de Ref. da Amostra	Ensaio No. 1 (NI)	Ensaio No. 2 (KSPIF)	Ensaio No. 3 (FW)
Controle (Dowex(Na))	comercial	controle	FIG. 1	FIG.5	FIG.9
[xPVA/ Dowex(Na)]	Exemplo 1	#253 (FL253)	FIG.2	FIG.6	FIG.10
[xPVA/ Dowex(Na)]	Exemplo 2	#293 (FL293)	FIG.3	FIG.7	FIG.11
[xPVA/ Dowex(Na)]	Exemplo 3	#291 (FL291)	FIG.4	FIG.8	FIG.12

Exemplo 4A: Desempenho da ligação como Determinado Empregando-se o Ensaio No.I

Neste exemplo, as características de ligação das partículas de núcleo-envoltório dos Exemplos 1 a 3 foram determinadas empregando-se o ensaio *in vitro*, substancialmente o mesmo como aquele designado como Ensaio GI No. I como descrito acima. Este ensaio foi um ensaio competitivo, envolvendo íon de potássio e íon de magnésio em iguais concentrações, selecionados para serem geralmente típicos e representativos da concentração vista em várias regiões do trato intestinal. Uma conta Dowex(Na) sem o polímero do envoltório foi usada como um controle.

Resumidamente, neste ensaio, partículas de núcleo-envoltório foram incubadas em uma concentração de 4 mg/ml em uma solução de ensaio (50mM KCl, 50mM MgCl₂ e um tampão, 50mM ácido 2-morfolinoetanossulfônico monoidratado) em um pH de 6,5 e uma temperatura

de 37°C por 48 horas com agitação. Os cátions ligados à composição foram determinados sobre tempo, em intervalos de 2 horas, 6 horas, 24 horas e 48 horas.

Os resultados são mostrados nas Figuras 1 a 4. Como referenciado nas figuras, este Ensaio GI No. I está alternativamente referindo-se a como um ensaio NI (ensaio não-interferente) e/ou como sendo realizado sob condições NI.

Os dados de ligação deste ensaio para o controle de núcleo Dowex(Na) sozinho, sem um polímero de envoltório, são apresentados na Figura 1. Como demonstrado ali, o núcleo Dowex(Na), sem polímero de envoltório, ligação K^+ em uma quantidade de cerca de 0,5 meq/g, e ligação Mg^{++} em uma quantidade de mais do que 3,5 meq/g aproximadamente, sob as condições deste ensaio. Estes valores foram substancialmente inalterados durante a duração de tempo de 2 a 48 horas. Nesta Figura 1 (e geralmente em cada uma das Figuras 2 a 12), uma capacidade de ligação negativa para sódio (apresentada como um número negativo para ligação de íons em mEq/g) representa a troca de sódio fora do polímero. Esta fornece um controle interno para capacidade de ligação total e taxa de troca.

A Figura 2 apresenta o perfil de ligação deste ensaio para partículas de núcleo-envoltório, compreendendo o polímero de envoltório de polivinilamina reticulada em um polímero de núcleo Dowex(Na) (por exemplo, referido aqui usando-se a notação taquigráfica [xPVAm/Dowex(Na)], como preparado no Exemplo 1 (Ref. #253). Em uma duração de 2 horas, uma ligação K^+ de 3,3 meq/g e uma ligação Mg^{2+} , cerca de 0,5 meq/g foram observados para estas partículas de núcleo-envoltório. Mudanças relativamente menores foram observadas durante 6 horas. Durante um período de tempo de mais do que cerca de seis horas ao final do estudo, a ligação de Mg^{2+} aumentou gradualmente, e a ligação de K^+ diminuiu. Notavelmente, entretanto, a ligação de K^+ foi >2 meq/g a uma duração de 6

horas e a uma duração de 24 horas. Durante 24 horas a ligação de Mg^{2+} de cerca de 1,5 meq/g foi observada. Em 48 horas, um valor de ligação de K^+ de 1,6 meq/g foi observado. Em comparação com o valor de ligação para o controle de contas [Dowex(Na)] (0,5 meq/g), estes dados representam um valor de ligação K^+ cerca de 3vezes melhorado do que na duração de 48 horas.

A Figura 3 apresenta o perfil de ligação deste ensaio para a partícula de núcleo-envoltório [xPVAm/Dowex (Na)] preparada no Exemplo 2 (Ref. #293). O perfil evidencia aproximadamente a mesma seletividade e desempenho de persistência (se não ligeiramente melhoradas), como apresentado na Figura 2, para o núcleo-envoltório, como preparado no Exemplo 1. Os dados demonstram a reproduzibilidade e a escalabilidade do método de reticulação *in situ* de multifases, uma vez que os resultados substancialmente similares foram obtidos, empregando-se a partícula de núcleo-envoltório preparada no Exemplo 1 (2 g de polímero de núcleo/reactor de 100 ml) e no Exemplo 2 (100 g de polímero de núcleo/reactor de 1 L).

A Figura 4 apresenta o perfil de ligação resultante deste ensaio para partículas de núcleo-envoltório [xPVAm/Dowex(Na)] preparadas no Exemplo 3 (Ref. #291), empregando-se reticulador N,N-DGA. Esta partícula de núcleo-envoltório demonstrou uma extensão substancial de ligação K^+ sob estas condições de ensaio durante todo o período de 48 horas de medição. Significativamente, estas partículas de núcleo-envoltório com polímero de envoltório xPVAm, têm uma perm-seletividade notavelmente persistente para ligação de íon de potássio através de ligação de íon de magnésio, sob as condições deste ensaio.

Exemplo 4B: Desempenho de Ligação como Determinado Empregando-se o Ensaio No. II

Neste exemplo, as características de ligação das partículas de núcleo-envoltório dos Exemplos 1 a 3 foram determinadas empregando-se o

ensaio *in vitro* determinado como Ensaio GI No. II. Este ensaio foi um ensaio competitivo envolvendo íon de potássio e íon de magnésio e certos ânions adicionais, típicos do meio-ambiente gastrintestinal superior. Um núcleo Dowex(Na) sem o polímero de envoltório foi usado como um controle.

5

Neste ensaio, partículas de núcleo-envoltório foram incubadas em concentração de 4 mg/ml em uma solução de ensaio (50mM KCl, 50mM MgCl₂, 5mM taurocolato de sódio, 30mM oleato, 1,5mM citrato e um tampão, 50mM ácido 2-morfolinoetanossulfônico monoidratado) em um pH de 6,5 e uma temperatura de 37°C por 48 horas, com agitação. Os cátions ligados à composição foram determinados durante o tempo, em intervalos de 2 horas, 6 horas, 24 horas e 48 horas.

15

Os resultados são mostrados nas Figuras 5 a 8. Como referenciado nas figuras, este Ensaio GI No. II é alternativamente referindo como um ensaio K-SPIF (ensaio interferente específico de potássio) e/ou como sendo realizado sob condições K-SPIF.

20

Os dados de ligação para este ensaio do núcleo de Dowex(Na) de controle – sem um polímero de envoltório, são apresentados na Figura 5. Como demonstrado ali, o íon de potássio ligou-se ao núcleo Dowex(Na) em uma quantidade de cerca de 0,8 meq/g, porém ligou-se a quase 4 meq/g de íon de magnésio sob as condições do ensaio. A capacidade de ligação destas contas de controle foi substancialmente inalterada durante a duração do estudo de 48 h.

25

A Figura 6 mostra o perfil de ligação deste ensaio para partículas de núcleo-envoltório [xPVA/Dowex(Na)] preparadas no exemplo 1 (Ref. #253). Estas partículas de núcleo-envoltório ligaram-se a K⁺ em uma quantidade de ~3,0 meq/g durante as primeiras 6 horas. Em 24 e 48 horas, as partículas de núcleo-envoltório ligaram-se a K⁺ em uma quantidade de cerca de ~2,5 meq/g (ponto do tempo de 24 horas) e em uma quantidade ligeiramente >2,0 meq/g (ponto do tempo de 48 horas). As partículas de

núcleo-envoltório ligaram-se em uma quantidade menor de Mg^{2+} , particularmente durante as 2 horas, 6 horas e 24 horas de duração, cada uma das quais era ≤ 2 meq/g sob as condições deste ensaio. Nas 48 horas de duração, a quantidade de Mg^{2+} ligado foi ligeiramente $< 2,0$ meq/g, sob as condições do ensaio. Estes dados são geralmente consistentes com os, se não ligeiramente melhorados em relação aos, correspondentes dados do Ensaio GI No. I (vide Fig. 2), demonstrando características de desempenho desejáveis, em um ensaio relativamente mais complexo.

A Figura 7 apresenta o perfil de ligação deste ensaio da partícula de núcleo-envoltório [xPVAm/Dowex(Na)] preparada no Exemplo 2 (Ref. #293). Estes dados mostram a ligação de K^+ de $\sim 3,0$ meq/g para esta partícula de núcleo-envoltório para cada uma das 2 horas, 6 horas e 24 horas de pontos do tempo. Estes dados também demonstram perm-selitividade persistente para íon de potássio através do íon de magnésio, para bem além de 24 horas. Por exemplo, mesmo a 48 horas, o íon de magnésio é ligado em uma quantidade ligeiramente $< 2,0$. Estes dados também demonstram a reprodutibilidade e a escalabilidade do método de reticulação *in situ* de multifases (compara resultados da Fig. 6, com base em composições de núcleo-envoltório do Exemplo 1 (2 g de polímero de núcleo/reactor de 100 ml) com os resultados da Fig. 7 baseados em composições de núcleo-envoltório do Exemplo 2 (100 g de polímero de núcleo/reactor de 1 L)).

A Figura 8 mostra o perfil de ligação resultante deste ensaio para partículas de núcleo-envoltório [xPVAm/Dowex(Na)], preparadas no Exemplo 3 (Ref. #291), empregando-se o reticulador de N,N-DGA. A partícula de núcleo-envoltório demonstrou uma extensão substancial de ligação de K^+ sob estas condições de ensaio, durante todo o período de 48 horas de medição. Significativamente, estas partículas de núcleo-envoltório reticuladas com polímero do envoltório xPVAm têm uma perm-seletividade notavelmente persistente para ligação de íon de potássio através de ligação de

ion de magnésio, sob as condições deste ensaio.

Exemplo 4C: Desempenho da Ligação como Determinado Empregando-se o Ensaio No. III

Neste exemplo, as características da ligação das partículas de núcleo envoltório dos Exemplos 1 a 3 foram determinadas usando-se o ensaio *in vitro*, designado como Ensaio GI No. III. Este ensaio foi um ensaio *ex vivo* envolvendo íons presentes em extratos de água fecal humana, geralmente típico das concentrações e teores de íons vistos no cólon inferior. Um núcleo Dowex(Na), sem o polímero do envoltório, foi usado como um controle.

● 10 Neste ensaio de água fecal, partículas de núcleo-envoltório em uma concentração de 4 mg/ml, foram incubadas em uma solução de água fecal a uma temperatura de 37°C por 48 horas, com agitação. A solução de água fecal foi obtida centrifugando-se fezes humanas por 16 horas a 50.000g a 4°C, e em seguida, filtrando-se o sobrenadante resultante através de um filtro de 0,2um. Os cátions ligados à composição foram determinados durante 15 o tempo.

● 20 Os resultados são mostrados nas Figuras 9 a 12. Como referenciado nas figuras, este Ensaio GI No. III é alternativamente referindo-se como um ensaio FW (ensaio de água fecal) e/ou como sendo realizado sob condições FW.

Os dados de ligação deste ensaio para o controle de núcleo Dowex(Na), sem um polímero de envoltório, são apresentados na Figura 9. Como demonstrado ali, o íon de potássio ligou-se ao núcleo Dowex(Na) em uma quantidade entre cerca de 0,5 a cerca de 0,8 meq/g, porém ligou-se tanto 25 ao íon de cálcio como ao íon de magnésio, considerados coletivamente, em uma quantidade de cerca de ~3,5 meq/g, sob as condições do ensaio de água fecal. As capacidades de ligação destas contas de controle foram substancialmente inalteradas durante a duração do estudo.

A Figura 10 mostra o perfil de ligação deste ensaio para

partículas de núcleo-envoltório [xPVAm/Dowex(Na)] preparadas no Exemplo 1 (Ref. #253). Estas partículas de núcleo [xPVAm/Dowex(Na)] ligaram-se ao íon de potássio em uma quantidade de mais do que cerca de 2,0 através das 48 horas de estudo, representando uma melhoria de 2,5 vezes em capacidade de ligação de potássio, sob estas condições, em comparação com apenas o núcleo (Fig. 9). Estas partículas de núcleo-envoltório também minimizaram eficazmente a ligação tanto do íon de cálcio como do íon de magnésio, cada um sendo ligado em uma quantidade de menos do que 0,5 meq/g, em cada caso sob as condições deste ensaio de água fecal. As capacidades de ligação destas partículas de núcleo-envoltório variaram apenas moderadamente durante a duração do estudo, exemplificando a perm-seletividade persistente das partículas de núcleo-envoltório.

A Figura 11 mostra o perfil de ligação deste ensaio para a partícula de núcleo-envoltório [xPVAm/Dowex(Na)] preparada no Exemplo 2 (Ref. #293). Estas partículas de núcleo [xPVAm/Dowex(Na)] ligadas por íon de potássio em uma quantidade de mais do que cerca de 2,0 através de cerca de 40 horas, e em uma quantidade ligeiramente menor em 48 horas, representando uma melhoria de 2 a 2,5 vezes em capacidade de ligação do potássio sob estas condições, em comparação com o núcleo apenas (fig. 9). Estas partículas de núcleo-envoltório também minimizaram eficazmente a ligação tanto do íon de cálcio, como do íon de magnésio, cada um sendo ligado em uma quantidade de menos do que 0,5 meq/g em cada caso, sob as condições deste ensaio de água fecal. As capacidades de ligação destas partículas de núcleo-envoltório variaram apenas moderadamente durante a duração do estudo, exemplificando a perm-seletividade persistente das partículas de núcleo-envoltório.

A Figura 12 mostra o perfil de ligação resultante deste ensaio para partículas de núcleo-envoltório [xPVAm/Dowex(Na)] preparadas no Exemplo 3 (Ref. #291). As partículas de núcleo [xPVAm/Dowex(Na)]

ligaram-se ao íon de potássio em uma quantidade de cerca de 2,0, representando uma melhoria maior do que 2 vezes em capacidade de ligação de potássio sob estas condições, em comparação com o núcleo apenas (Fig. 9), e eficazmente impediu a ligação tanto do íon de cálcio quanto do íon de magnésio, cada um sendo ligado em um modo desprezível, em cada caso sob as condições deste ensaio de água fecal. As capacidades de ligação destas partículas foram virtualmente inalteradas durante a duração do estudo, demonstrando pem-seletividade persistente das partículas de núcleo-envoltório através das 48 horas de estudo.

● 10

Exemplo 5

Imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura (SEM) de Partículas de Núcleo-Envoltório, tendo Envoltório de Polivinilamina Reticulado

As imagens de microscopia eletrônica de varredura (SEM) foram feitas das partículas de núcleo-envoltório [xPVAm/Dowex(Na)] preparadas nos Exemplos 1 a 3. Estas imagens ilustram superfícies envoltórias relativamente uniformes.

● 20

As figuras 13A e 13B apresentam imagens SEM da partícula de núcleo-envoltório [xPVAm/Dowex(Na)] preparadas no Exemplo 1 (Ref.#253), em relativamente baixa ampliação (Fig. 13A) e em relativamente alta ampliação (Fig. 13 B).

25

As figuras 14A e 14B apresentam imagens SEM da partícula de núcleo-envoltório [xPVAm/Dowex(Na)] preparadas no Exemplo 2 (Ref.#293), em relativamente baixa ampliação (Fig. 14A) e em relativamente alta ampliação (Fig. 14 B).

As figuras 15A e 15B apresentam imagens SEM da partícula de núcleo-envoltório [xPVAm/Dowex(Na)] preparadas no Exemplo 3 (Ref.#291), em relativamente baixa ampliação (Fig. 15A) e em relativamente alta ampliação (Fig. 15 B).

As figuras 16A e 16B apresentam imagens SEM de uma partícula [Dowex (Na)] – sem um componente envoltório (usada como um controle nos experimentos do Exemplo 4), em relativamente baixa ampliação (Fig. 16A) e em relativamente alta ampliação (Fig. 16 B).

5

Exemplo 6

Imagens Confocais de Partículas de Núcleo-envoltório, tendo Envoltório de Polivinilamina Reticulada

As imagens confocais foram feitas de partículas de núcleo envoltório [xPVAm/Dowex(Na)] preparadas no Exemplo 1 e Exemplo 2.

Uma imagem confocal foi também feita de uma conta de resina de cátion de poliestirenossulfonato Dowex(Na) – sem polímero envoltório.

Resumidamente, as partículas poliméricas de núcleo-envoltório foram tingidas com AlexaFluor 488 (Molecular Probes, OR Cat# A10436), 1 mg em 200 ml de tampão. Elas foram em seguida brevemente lavadas, para remover fluoróforo não ligado. As partículas preparadas foram convertidas em imagem usando-se um Microscópio Confocal Meta 510 UV/Vis Zeiss.

Figuras 17A a 17B mostram imagens confocais da partícula de núcleo apenas – sem envoltório [Dowex(Na)] (Fig. 17A), e da partícula de núcleo-envoltório [xPVAm/Dowex(Na)], preparada no Exemplo 2 (Ref. #293) (Fig. 17B), e da partícula de núcleo-envoltório [xPVAm/Dowex(Na)] preparada no Exemplo 1 (Ref. #253) (Fig. 17C). Barras dimensionais de 50 um e 2 um são indicadas nas Figuras 17A a 17C.

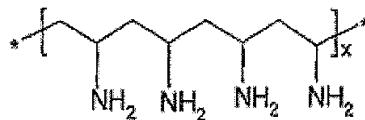
Estas imagens demonstram um componente envoltório uniforme compreendendo um polímero de envoltório formado como uma película relativamente fina (tendo um filme de cerca de 2 um de espessura) sobre um componente de núcleo polimérico (Fig. 17B e Fig. 17C), tendo um tamanho de cerca de ~120 um.

Exemplo 7: Exemplo para preparação de partículas de núcleo-

envoltório, revestindo-se poliestireno sulfonado (PSS ou Dowex(Na)) com polivinilamina reticulada (PVAm) em escala de 500 mg em reator de 5L (revestimento ID: #340)

Este exemplo ilustra a preparação de partículas de núcleo-envoltório (ou contas), compreendendo um componente de núcleo, compreendendo poliestirenossulfonato e um componente de envoltório, compreendendo uma polivinilamina reticulada, empregando-se um processo de reticulação *in situ* de multifases com 500 gramas de polímero de núcleo e reticulador de epicloroidrina em um reator de escala de 5 litros.

10 *Materiais de envoltório:* Solução de polivinilamina (PM, 45.000; >90 % hidrolisada) foi fornecida pela BASF sob nome comercial lupamin5095 (20~22 % em peso de solução aquosa). A solução foi diluída com água nanopura a 2,5 % em peso. O pH da solução foi ajustado a pH 8,5, usando-se 33,3 % em peso de hidróxido de sódio (NaOH) antes do **15** revestimento.



● Polivinilamina, PVAm: um polímero solúvel em água de elevado peso molecular

20 *Materiais de núcleo.* Dowex 50WX4-200 foi fornecido pela Aldrich. Foi lavado extensamente em HCl 1M, para convertê-lo à forma H⁺. Foi em seguida lavado extensamente em NaOH 1M, para convertê-lo à forma Na⁺. O excesso de NaOH foi removido lavando-se em H₂O. As resinas foram liofilizadas e estocadas em um dessecador.

Reticulador. Epicloroidrina (ECH) e outros produtos químicos foram comprados da Aldrich e usados como recebidos.



Solução de ECH em tolueno (22,6 % em v/v) foi preparada misturando-se 146 ml de ECH com 500 ml de tolueno.

Reator: O revestimento e reticulação de Dowex(Na) com polivinilamina foram realizados em um reator Buchi modificado e encamisado de 5 L. O reator foi equipado com uma sonda de temperatura interna, uma entrada de nitrogênio, uma bomba de seringa, um coletor Dean Stark de 1000 mL com condensador e um borbulhador anexado, um agitador mecânico, e uma saída de válvula de esfera de aço. A temperatura foi controlada por um circulador FP40-ME Julabo com Solvay Solexis H-Galden ZT180 Heat Transfer Fluid (um hidrofluoropolíéter). Uma diferença máxima de 20°C foi permitida entre as temperaturas internas e da camisa.

Procedimento de revestimento/reticulação. Contas Dowex(Na) (500 gramas) secas e 1500 ml de 2,5 % em peso de solução aquosa de lupamin5095 foram carregadas em um reator de 5L. A mistura foi agitada por um agitador mecânico a 200 rpm por 30 minutos e 500 ml de tolueno foram adicionados. A temperatura de reação foi aumentada para 85°C e 646 ml de 22,6 % de ECH em tolueno foram adicionados em gotas à mistura de contas, durante uma hora, com agitação de 600 rpm. A temperatura interna do óleo foi aumentada para 110°C, para remover água por destilação azeotrópica durante 6 horas. A mistura de reação foi em seguida esfriada a 25°C durante 2 horas e cerca de 700 ml de água foram removidos sob este procedimento

Purificação e Isolamento. Tolueno foi decantado da mistura esfriada e 3L de metanol foram adicionados à mistura sob agitação por 30 minutos. A agitação foi parada, para permitir as contas precipitarem-se e novamente a fase líquida de metanol ser decantada. Este procedimento foi repetido duas vezes. Água (3L) foi adicionada às contas e misturada sob agitação por 30 minutos, em seguida, a água foi decantada, seguida por lavagem de água (3 x 3L). As contas de lama foram vertidas dentro de funil fritado de 3000 mL e água em excesso foi removida sob pressão reduzida. As

contas úmidas foram congeladas e secadas.

Produção. Cerca de 480 gramas de contas revestidas secas foram obtidas.

Caracterização de contas revestidas. As partículas de núcleo-envoltório preparadas sob as condições descritas neste exemplo foram testadas pelo Ensaio No. I (como descrito acima no Exemplo 4A e referidas como condições não-interferentes (NI)) e pelo Ensaio No. II (como descrito acima no Exemplo 4B e referidas como condições de ensaio interferente específico de potássio (K-SPIF). Os gráficos apresentando os perfis de ligação para contas preparadas pelo método descrito neste exemplo e testados sob condições NI e K-SPIF são apresentados nas Figuras 18(a) e 18(b), respectivamente.

Sob cada conjunto de condições, as contas de polivinilamina reticulada/Dowex(Na) mostraram ligação do íon de potássio persistente e seletiva acima de e incluindo 72 horas.

As contas revestidas preparadas de acordo com este método foram também caracterizadas por espectroscopia fotoeletrônica de raio-X (XPS). Os dados da XPS geralmente indicam a composição das partículas de núcleo-envoltório testadas e diferenciam os átomos de nitrogênio primário, secundário, terciário e quaternário do envoltório de polivinilamina. As amostras FL337 foram preparadas de acordo com o processo acima, em que a relação do agente de reticulação (ECH) para o número de nitrogênios da polivinilamina foi de 1:1. A amostra EC64028 foram preparadas de acordo com o processo acima, exceto que o ECH:N (em PVAm) foi de 4:1. Os dados da XPS estão resumidos na Tabela 5.

Tabela 5. Resultados da XPS para o núcleo de PSS com envoltório de PVAm.

Amostra		C-N#1	C-N#2	NR_4^+Cl^- (R=H ou alquila)	total
EC64028 (ECH/PVAm:4/1) (tratada com NaOH 0,2 N)	% N atômico %	44 5	46 5	10 1	100 11
FL337(ECH/PVAm: 1:1) (tratada com NaOH 0,2 N)	% N atômico %	47 6	44 6	10 1	~100 ^a 13
EC64028(ECH/PVAm:1/1) (sem tratar com base)	% N atômico %	32 4	55 6	13 1	100 11
FL337 (ECH/PVAm:1/1) (sem tratar com base)	% N atômico %	33 5	61 8	6 1	100 14

^aaproximado devido a erros arredondados.

Exemplo 8: Perfis de ligação de partículas de núcleo-envoltório compreendendo um núcleo de PSS e um envoltório de PVAm reticulada em um ensaio de extrato fecal.

Coleção e preparação de extratos fecais. As amostras fecais foram fornecidas de um voluntário macho saudável de descendência Caucasiana. As amostras fecais foram coletadas em sacos Ziploc de 1 galão e imediatamente misturadas e transferidas para tubos de centrífuga PPCO Oak Ridge (Nalgene/Nunc 3319-0050). As amostras fecais (representando a coleta de vários dias) foram centrifugadas a 21.000 rpm por 20 horas a 4°C (rotor Beckman JS-25,50 em centrífuga Beckman-Coulter Avanti J-E). O sobrenadante resultante foi vertido e filtrado, usando-se uma unidade de filtro Nalgene de 0,2 um disponível. Os extratos fecais foram congelados a -20°C até necessários.

Método para determinar ligação catiônica de contas de núcleo-envoltório em extratos fecais e colônicos.

O extrato fecal foi descongelado em um banho de água à temperatura ambiente e agitado em uma placa agitadora magnética. Penicilina G/Estreptomicina (Gibco, 15140-122) foram adicionadas em uma

concentração final de 100 Unidades/ml de Penicilina G e 100 ug/ml de estreptomicina. Azida de sódio foi adicionada em uma concentração final de 100 ug/ml. A adição de antibióticos e azida de sódio impediu o crescimento bacterial e/ou fúngico durante o ensaio.

5 Amostras de polímero particulares de núcleo-envoltório foram adicionadas a tubos de vidro de 16 x 100 mm em duplicata, com cada tubo recebendo cerca de 50 mg de amostra precisamente pesada e secada. Enquanto agitando, o extrato fecal foi distribuído em tubos, para produzir uma concentração final de 10 mg de amostra de teste por mL de extrato. O
10 extrato foi adicionalmente distribuído dentro de tubos duplicados não contendo amostra de teste. Todos os tubos foram incubados por 72 horas a 37°C, girando-se em um misturador de *rôtisserie*. Em 6 horas, 24 horas, 48 horas e 72 horas, 25 uL de cada amostra foram diluídos em 475uL de água purificada Milli-Q (diluição 1:20). As amostras diluídas foram em seguida
15 filtradas por centrifugação a 13.200 rpm através de unidades de filtro Microcon YM-3 (3000 MWCO) por 1 hora. Os filtrados foram transferidos para uma placa de 96-poços de 1 mL e submetidos a análise de concentrações de cátion por cromatografia iônica. As contas de Dowex foram revestidas por vários polímeros de envoltório de polivinilamina reticulada (PVAm). O
20 envoltório de PVAm FL293 foi preparado pelo processo descrito no exemplo 2, em que a relação ECH:N era de 4:1; o envoltório de PVAm FL294 foi preparado pelo processo descrito no exemplo 2, em que uma relação ECH:N em PVAm de 5:1 foi usada, e o envoltório de PVAm FL298 foi preparado pelo processo descrito no exemplo 2, em que uma relação ECH:N em PVAm
25 de 3:1 foi empregada.

Método de cromatografia iônica para medição de concentrações de cátion em extratos fecais e colônicos.

As concentrações de cátion nas amostras de extrato fecal e colônico foram analisadas empregando-se um conjunto de coluna de forte troca

de cátions (Dionex CG16 50X5mm ID e CS16 250X5mm ID), em um sistema Dionex ICS2000 equipado com um auto-amostrador Dionex WPS3000, uma célula de fluxo de condutividade DS3 e um Supressor Ultra-CSRS II de 4 mm. O método de detecção de cromatografia iônica incluiu uma eluição isocrática, usando-se 30 mM de ácido metanossulfônico em uma taxa de fluxo de 1 mL/minuto, e o tempo total decorrido foi de 30 minutos por amostra.

Análise de dados. A ligação de cátion foi calculada como $(C_{\text{inicial}} - C_{\text{eq}}) / (C_{\text{contas}} * \text{valência do íon})$, onde C_{inicial} é a concentração de partida de cátion no extrato fecal ou colônico (em milimolar), C_{eq} é a concentração de cátion restante na amostra em equilíbrio após exposição ao agente de teste (em milimolar), e C_{contas} corresponde à concentração do agente de teste no extrato (em mg/mL). As valências de potássio e amônio foram consideradas serem 1 (isto é, 1 equivalente por mole) e as valências de cálcio e magnésio foram consideradas serem 2 (isto é, 2 equivalentes por mole). Todas as amostras foram testadas em duplicata com valores relatados como uma média ($\text{Avg} \pm \text{a raiz quadrada da variação reunida em } C_{\text{inicial}} \text{ e } C_{\text{eq}}$ (Tabela 6, Figura 19). A variação reunida é calculada usando-se a seguinte equação

$$s_p^2 = \frac{(n_1-1)s_1^2 + (n_2-1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

em que s_p^2 é a variação reunida, s^1 e s^2 representam as variações da primeira e segunda amostras, respectivamente, e n_1 e n_2 representam o número de dados da primeira e segunda amostras.

Resultados. A presença de envoltórios de polivinilamina reticulada em um núcleo Dowex 50WX4-200 aumentou a quantidade de ligações de potássio e amônio do material, medida em mEq de ligação de cátion por grama de material de ligação, em pontos do tempo medidos de 6 horas a 72 horas (Tabela 6, Figura 19). A quantidade de ligações de cátions divalentes (magnésio e cálcio) foi correspondentemente reduzida pela presença destes envoltórios.

Tabela 6. Capacidade de Ligação Média quando mEq ligado/g conta (contas testadas a 10mg/ml):

Amostra	Tempo (h)	Potássio	Amônio	Magnésio	Cálcio	Erro = SQRT da variação reunida	
						Potássio Erro	Amônio Erro
Na-Dowex 50w X4-200 Núcleo	6	0,98	0,14	1,74	0,97	0,132	0,049
	24	0,92	0,13	1,89	1,03	0,090	0,216
	48	1,12	0,21	2,01	1,04	0,058	0,252
	72	1,19	0,24	1,96	1,04	0,140	0,018
	FL293	6	2,18	0,41	0,01	0,13	0,033
	24	2,10	0,42	1,05	0,47	0,087	0,010
FL294	48	1,41	0,31	1,18	0,52	0,054	0,019
	72	1,45	0,31	1,54	0,65	0,267	0,055
	6	2,20	0,44	0,35	0,19	0,042	0,007
	24	1,67	0,33	0,96	0,39	0,070	0,037
	48	1,50	0,34	1,35	0,57	0,034	0,016
	72	1,44	0,33	1,55	0,62	0,074	0,020
FL298	6	2,12	0,42	0,40	0,18	0,072	0,022
	24	1,60	0,32	1,10	0,45	0,127	0,047
	48	1,26	0,25	1,40	0,54	0,086	0,032
	72	1,37	0,31	1,76	0,69	0,025	0,015

Exemplo 9: Perfis de ligação de partículas de núcleo-envoltório (contas) compreendendo um núcleo de PSS e um envoltório de PVAm reticulada em um ensaio de extrato fecal

Numerosos experimentos de ligação fecal foram realizados essencialmente como descrito no Exemplo 8, com duas diferenças como a seguir. Primeira, a ligação foi medida em uma concentração polimérica de 4 mg por ml de extrato fecal, em vez de 10 mg por ml de extrato fecal. Segunda, os pontos do tempo foram realizados a 2, 6, 24 e 48 horas. Os resultados são apresentados na Tabela 7. As contas Dowex foram revestidas por vários polímeros de envoltório de polivinilamina reticulada (PVAm). O envoltório de PVAm FL253 foi preparado pelo processo descrito no exemplo 1; o envoltório de PVAm FL275 foi preparado pelo processo descrito no exemplo 1, a não ser que uma escala de 5 g fosse usada, e o envoltório de PVAm FL291 foi preparado pelo processo descrito no exemplo 3.

Tabela 7. Capacidade de Ligação Média quando mEq ligado/g de contas (contas testadas a 4 mg/ml):

Amostra	Tempo (h)	Potássio	Amônio	Magnésio	Cálcio	Erro = SQRT da variação reunida		
						Erro	Amônio Erro	Magnésio Erro
FL253	2	2,70	0,28	0,02	0,16	0,35	0,06	0,27
	6	2,06	0,06	-0,30	0,07	0,12	0,05	0,35
	24	2,47	0,08	0,05	0,30	0,08	0,03	0,08
	48	1,94	0,07	0,52	0,30	0,23	0,03	0,04
FL275	2	2,03	0,19	-0,05	0,03	0,62	0,08	0,13
	6	1,18	-0,18	-0,45	0,00	0,24	0,08	0,48
	24	1,79	-0,06	0,28	0,25	0,09	0,03	0,41
	48	1,27	-0,01	0,76	0,20	0,51	0,09	0,17
FL291	2	2,86	0,30	0,19	0,11	0,35	0,06	0,44
	6	1,96	-0,10	-0,68	0,02	0,13	0,02	0,20
	24	1,97	-0,07	-0,47	0,10	0,09	0,04	0,07
	48	1,78	0,00	0,13	0,14	0,23	0,03	0,18
FL293	2	2,86	0,22	-0,49	-0,09	0,38	0,06	0,19
	6	2,22	-0,03	-0,74	0,00	0,16	0,02	0,01
	24	2,77	-0,02	-0,13	0,24	0,48	0,04	0,03
	48	1,64	-0,07	0,50	0,27	0,36	0,05	0,36

Exemplo 10: Perfis de ligação de contas, compreendendo um núcleo de PSS e um envoltório de PVAm reticulada em um ensaio de extrato colônico

Um experimento de ligação foi realizado essencialmente como
5 descrito no Exemplo 8, com uma diferença. Em lugar de uma amostra fecal, a amostra usada foi fluido colônico fornecido por um voluntário mulher, que tinha sofrido recentemente uma colostomia, que removeu parte de seu cólon terminal, através do uso de um saco de colostomia. Os resultados deste estudo
são apresentados na Tabela 8. Os envoltórios de PVAm FL293, FL294 e
● 10 FL298 são descritos acima no exemplo 8.

364

Tabela 8. Capacidade de Ligação Média quando mEq ligado/g de conta (contas testadas a 10>Error = SQRT da variância agrupada
mg/ml):

Amostra	Tempo (h)	Potássio	Amônio	Magnésio	Cálcio	Potássio Erro	Amônio Erro	Magnésio Erro	Cálcio Erro
Na-Dowex 50w X4- 200 núcleo	6	1,54	0,42	0,89	1,07	0,120	0,026	0,092	0,147
	24	1,39	0,33	0,92	1,11	0,156	0,053	0,167	0,247
	48	1,41	0,34	0,95	1,14	0,072	0,034	0,179	0,210
	72	1,65	0,38	0,97	1,16	0,058	0,005	0,079	0,168
	6	2,32	0,58	0,15	0,25	0,047	0,014	0,055	0,094
	24	2,00	0,50	0,40	0,60	0,127	0,055	0,180	0,240
FL293	48	1,62	0,41	0,52	0,75	0,130	0,047	0,183	0,216
	72	1,51	0,39	0,64	0,84	0,120	0,040	0,090	0,169
	6	2,24	0,55	0,25	0,32	0,042	0,007	0,025	0,095
	24	1,55	0,41	0,43	0,58	0,162	0,049	0,174	0,241
FL294	48	1,89	0,48	0,69	0,84	0,096	0,041	0,180	0,210
	72	1,77	0,47	0,74	0,90	0,133	0,029	0,125	0,169
	6	2,16	0,59	0,30	0,35	0,272	0,045	0,118	0,134
	24	1,99	0,45	0,57	0,67	0,119	0,046	0,168	0,257
FL298	48	1,50	0,40	0,66	0,80	0,078	0,031	0,187	0,227
	72	2,06	0,52	0,81	0,89	0,379	0,053	0,154	0,177

Exemplo 11: Efeito das partículas de núcleo-envoltório (compreendendo envoltório de polivinilamina reticulada em um núcleo de poliestireno sulfonato) na excreção de cátion em suíno

Artigos de teste. Sulfonato de poliestireno em forma de sódio 5 (Caiexalato; Newton Pharmacy, Canadá) e Y5017N6 (uma mistura de contas de sulfonato de poliestireno em forma de sódio, revestidas de polivinil amina reticulada) (Dowex 50WX4-200); bateladas de contas FL332, FL336 e FL327). Bateladas FL332 e FL335 foram preparadas pelo processo descrito no exemplo 7 e FL327 foi preparada por um processo similar (como no exemplo 7), a não ser que o agente de reticulação (ECH) fosse adicionado em uma temperatura de 50°C.

Projeto de Estudo. O projeto total de estudo é mostrado na Figura 20. Dezoito porcos foram colocados em gaiolas metabólicas, que permitem separação e coleta de produção total fecal e de urina. Eles foram 15 aclimatados por um período de sete dias com comida de crescimento de suíno normal, com sódio adicional acrescentado como responsável pelo sódio presente como o contra-íon de Y5017N6. Sete animais foram em seguida continuados com comida de crescimento de ajustada em sódio, enquanto quatro animais foram trocados para comida de crescimento normal suplementada com Y5017N6, para fornecer uma dose diária de 1g/kg/d, e outros sete animais foram mudados para comida de crescimento normal suplementada com Caiexalato (sulfonato de poliestireno em forma de sódio), para fornecer uma dose diária de 1g/kg/d. Um bolo de óxido férreo foi fornecido junto com a primeira refeição do dia D(1) e do dia D(9) como um 20 indicador de tempo de trânsito. Urina e fezes foram coletadas e reunidas por dia, iniciando-se no dia D(1) e sucessivamente até o final do estudo. O teor de cátion na urina e fezes foi medido nos dias D(3) a D(8) e o efeito do tratamento Y5017N6 contra o grupo de controle de excreção de cátion fecal e urinário foi determinado.

Indicações de animais. Dezoito suínos castrados de crescimento intacto com a idade de aproximadamente 9 semanas (15 ou 22 fêmeas Camborough x Varrões Antepassados terminais, PIC Canadá Inc.), pesando aproximadamente 25 kg, foram usados neste estudo. Animais que 5 tinham problemas óbvios de saúde (por exemplo, fraco, coxo, hérnia, diarréia) ou testículos não descendentes foram excluídos do estudo. Sete porcos foram aleatoriamente distribuídos para tratamentos de controle e de Caiexalato. Quatro porcos foram aleatoriamente designados para o tratamento Y5017N6. Os porcos foram alojados em gaiolas metabólicas durante a duração do 10 estudo, o que permitiu a separação e coleta de toda a urina e fezes excretadas pelos animais. Três tratamentos dietéticos (uma dieta de controle, e duas dietas de teste) foram oferecidos durante um período de tratamento neste estudo. Durante o período de tratamento, os grupos de tratamento foram alimentados com uma dieta de crescimento suplementada com 1 grama de 15 Caiexalato ou de Y5017N6 por quilograma de peso corporal. O grupo de controle foi alimentado com uma dieta de crescimento padrão suplementada com a quantidade apropriada de bicarbonato de sódio, para suprir a mesma quantidade de sódio por kg de dieta, como aquela fornecida pelo Caiexalato e Y5017N6.

20 *Período de aclimatização.* Antes do período de aclimatização, os porcos foram alimentados com uma dieta de produção padrão. No princípio do período de aclimatização, os 18 porcos foram pesados, selecionados e enfileirados por peso. Durante o período de aclimatização, os porcos foram treinados para consumir toda a comida oferecida. Três dias antes do Período 25 de Dieta de Teste, as quantidades de fato alimentadas a cada porco foram ajustadas de acordo com seus pesos corporais no princípio do período de aclimatização, de modo que dada a taxa de inclusão fixa, cada porco de cada dieta de tratamento recebeu 1 g de Caiexalato ou Y5017N6/kg de peso corporal/dia. A quantidade de alimento para os porcos na dieta de controle foi

ajustada da mesma maneira. Esta quantidade de alimento, em seguida, manteve-se constante para cada porco durante o resto do estudo. Por todo o estudo completo, a porção de alimento diário para porcos individuais foi dividida em duas medidas iguais e oferecidas aproximadamente às 8:30 e 5 15:30.

● 10 *Período de Dieta de Teste.* Após aclimatização, os onze porcos de teste foram trocados para uma dieta contendo um grama de Caiexalato ou Y5017N6 por quilograma de peso corporal. Os sete porcos de controle permaneceram na dieta de controle (aclimatização). Estas dietas foram por dez dias.

● 15 *Período de Coleta.* As fezes e a urina foram coletadas e reunidas por animal e por dia. Um saco de plástico preso no lugar em volta do ânus do porco por anéis ligados a pele, coletou as fezes. Cada saco de amostra fecal foi individualmente pesado antes de ser congelado a aproximadamente – 20°C. As fezes foram coletadas continuamente até o final do período de tratamento. Para cada porco individual, o aparecimento das primeiras fezes vermelhas, devido ao segundo bolo de óxido férrico, concluiu a coleta fecal. A urina foi coletada via uma bandeja de coleta localizada debaixo da gaiola metabólica de cada porco. Um funil preso sob cada bandeja drenou para dentro de frascos de plástico contendo aproximadamente 20 mL de HCl. A urina foi coletada continuamente até o oferecimento do segundo bolo de óxido férrico. O peso da urina coletada foi registrado duas vezes a cada dia do período de coleta. Cada amostra fecal e urinária diária (24 h) de cada porco foi mantida separada do resto das amostras daquele porco.

● 20 25 Uma vez o Período de Coleta estar completo, as espécimes fecais congeladas foram descongeladas, cuidadosamente misturadas (por exemplo, cada amostra de 24-horas foi misturada, porém mantida separada de outras amostras de 24-horas) e secadas por congelamento. As amostras fecais secadas por congelamento foram moídas através de uma peneira, para atingir

a homogeneidade para análise.

Análise de teor de cátion na urina e fezes. As amostras fecais liofilizadas foram extraídas por 48 horas em HCl 1M. As amostras foram classificadas por centrifugações e o sobrenadante foi analisado por 5 espectroscopia de chama para teor de cátion. As amostras de urina foram descongeladas, cuidadosamente misturadas e diluídas 1/30 dentro de 50mM HCl. As amostras misturadas e diluídas foram filtradas e analisadas para teor de cátion por cromatografia iônica. O efeito de Artigos de Teste na excreção de cátion foi calculado comparando-se a média de cátions excretados do grupo de controle com cátions excretados dos grupos de teste durante os dias D(3) a D(8) para fezes e D(1) a D(8) para urina. O período de análise fecal abrangeu os dias após o último aparecimento do primeiro bolo de óxido férrico nas fezes e antes de cessado o tratamento, no final do período de tratamento.

15 *Resultados.* A dosagem de cerca de 1g/kg/d de Caiexalato resultou em uma excreção fecal aumentada de sódio, potássio, magnésio e cálcio dentro das fezes do suíno, e uma redução na excreção destes cátions dentro da urina do suíno (Figura 21(a) e Figura 21(b)). Y5017N6 também resultou em uma aumentada secreção média de sódio e potássio dentro das fezes, e uma diminuída excreção média de sódio, potássio e magnésio na urina, comparada à fezes e urina de controle

20 Quando comparado ao grupo tratado por Caiexalato, o grupo Y5017N6 mostrou aumentada secreção de sódio nas fezes e diminuída excreção de cátion divalente. Esta alteração na excreção fecal foi compensada 25 pelo efeito inverso esperado na excreção urinária (isto é, diminuída excreção de sódio e aumentada excreção de cátion divalente). O grupo tratado Y5017N6 apresentou diminuída excreção de potássio na urina, em comparação com Caiexalato, porém isto não foi refletido aumentando-se a excreção de potássio nas fezes.

362
Q

Exemplo 12: Efeito de partículas de núcleo-envoltório (compreendendo envoltório de polivinilamina reticulada) na excreção de cátion em ratos.

Artigos de Teste. Contas de sulfonato de poliestireno em forma de sódio (Dowex 50WX4-200; Sigma Aldrich, Inc, St. Louis, MO) e contas de sulfonato de poliestireno revestidas de polivinil amina reticulada em forma de sódio da batelada FL293 (preparada pelo processo descrito no exemplo 2, em que a relação ECH:N foi 4:1).

Projeto de estudo. O projeto total de estudo é apresentado na Figura 22. Quarenta e dois ratos foram colocados na comida de roedor normal (HD2018; Harlan Teklad Inc., Madison, WI). Após três dias, eles foram mudados para uma baixa dieta de cálcio, destinada a resultar em uma produção de cálcio fecal em rato, similar àquela em humanos (TD04498, Harlan Teklad Inc., Madison, WI). Após tres dias de aclimatização desta dieta, os ratos foram pesados, aleatoriamente designados para sete grupos de seis animais cada, e movidos para gaiolas metabólicas, que permitem separação e coleta total fecal e de urinária. Eles foram aclimatados por mais 24 horas. Em seguida, no dia D(1) do estudo, seis grupos foram mudados para TD04498 que tinha sido suplementado com Artigos de Teste como descrito na Figura 22 e Tabela 9. Um grupo (grupo 1) permaneceu em TD04498. Urina e fezes foram coletadas e reunidas por dia no dia D(-1) e nos dias D(3), D(4), D(5) e D(6). O teor de cátion em urina e fezes foi medido nos dias D(3) a D(6) e o efeito do tratamento do Artigo de Teste versus o grupo de controle na excreção de cátion fecal e urinário foi determinado.

Dietas. A dieta de base usada no dia D(-4) ao dia D(7) deste estudo foi TD04498. Os artigos foram misturados diretamente na forma de pó de TD04498 em 0,5 gramas por 100 g de dieta (0,5 %), 1 grama por 100 g de dieta (1%), ou em 2 gramas por 100 g de dieta (2%). A dieta suplementada pelo Artigo de Teste foi alimentada aos ratos, utilizando-se os procedimentos

padrões de gaiola metabólica. A dose real do Artigo de Teste consumida no dia D(3) por cada grupo está resumida na tabela 9.

Tabela 9: Resumo do Grupo de Estudo

Número do Grupo	Número de animais	Grupos de Tratamento	Dose atual consumida (dia 3) g/kg/d
1	6	Controle de não-treatmento	-
2	6	Dowex 0,5%	0,38
3	6	Dowex 1,0%	0,82
4	6	Dowex 2,0%	1,51
5	6	FL293 0,5%	0,34
6	6	FL293 1,0%	0,79
7	6	FL293 2,0%	1,62

animais. Os animais empregados no estudo foram ratos CD®[Crl: CD® (SD)IGS BR] (Charles River, Wilmington, MA), 8 semanas de idade e aproximadamente 250 g por dia D(-1) do estudo. Comida e água foram fornecidos *ad libitum*.

Métodos e Medidas. Eletrólitos de urina: As amostras de urina foram diluídas 30 vezes em 50mM de ácido clorídrico e, em seguida, filtradas (placa de filtro PP de 0,45 micrôn Whatman, 1000xg por 10 minutos). As concentrações de cátion destas amostras de urina foram analisadas empregando-se um conjunto de coluna de forte troca de cátion (Dionex CG16 50X5mm ID e CS16 250X5mm ID), em um sistema Dionex ICS2000 equipado com um auto-amostrador AS50, uma célula de fluxo de condutividade DS3 e um Supressor Ultra-CSRS II de 4mm. O método de detecção por cromatografia iônica incluiu uma eluição isocrática, usando-se ácido metanossulfônico de 31mM em uma taxa de fluxo de 1 mL/minuto, e o tempo decorrido total foi de 33 minutos por amostra.

Eletrólitos Fecais: Após coleta das gaiolas metabólicas, as fezes foram congeladas a menos de 20°C. As fezes congeladas foram liofilizadas e o peso seco foi medido. A amostra fecal inteira, secada vinte e quatro horas, foi homogeneizada com um almofariz e pilão e estocada à

temperatura ambiente.

Em um tubo cônico de 15 mL, 200 mg de fezes homogeneizadas e 10 mL de HCl 1N foram adicionados. A mistura fecal foi incubada por aproximadamente 40 horas em um misturador *rotisserie* à temperatura ambiente. Uma amostra de sobrenadante fecal foi isolada após centrifugação (2000xg, 15 minutos) e em seguida filtrada (placa de filtro PP de 0,45 micrôn Whatman, 1000xg por 10 minutos). O filtrado foi diluído 2 vezes com Milli-Q H₂O.

O teor de cátion filtrado foi medido por espectrometria de emissão óptica de plasma indutivamente acoplada (ICP-OES), empregando-se uma Thermo Intrepid II XSP Radial View. As amostras foram introduzidas dentro de câmaras de pulverização usando-se uma bomba peristáltica e auto-amostrador CETAC ASX-510. Um padrão interno, ítrio (ácido clorídrico 1M em 10 ppm), foi empregado para corrigir a variação de fluxo de amostra, assim como as condições do plasma. As linhas de emissão que foram usadas para quantificar diferentes cátions são listadas na Tabela 10.

Tabela 10: Linhas de emissão para quantificar cátions por ICP-OES

	Comprimento de Onda, Elemento (Padrão Interno)
Cálcio	184,0nm (224,3nm)
Magnésio	285,2nm (224,3nm)
Sódio	589,5nm (437,4nm)
Potássio	766,4nm (437,4nm)

Análise de Dados. Os eletrólitos fecais foram calculados em miliequivalentes por dia (mEq/dia) usando-se a seguinte equação.

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

Na equação acima, mEq/L eletrólito, foi a concentração relatada de um eletrólito pelo ICP, após ajustar quanto ao fator de diluição e valência, e fezes totais em g por dia, foi a quantidade de fezes coletada em um período de 24 horas após liofilização.

Os eletrólitos urinários foram calculados em mEq de

eletrólitos excretados por dia (mEq/dia), usando-se a seguinte equação: (mEq eletrólito por L) * (volume de urina em 24 horas). O efeito do tratamento foi calculado subtraindo-se os valores médios do grupo de controle dos valores dos grupos de tratamento.

5 Os dados são apresentados usando-se desvio padrão ± médio e/ou gráficos de barras dos valores médios com desvios padrão representados pelas barras de erros. O resultado médio de cada grupo foi determinado calculando-se a média dos valores de mEq/dia de eletrólito combinados do dia de tratamento D(3) ao dia D(6) para cada animal e, em seguida, calculando-se a média deste resultado médio para cada grupo de tratamento.

10 Análises estatísticas foram realizadas empregando-se GraphPad Prism v4,03 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Os valores de probabilidade (p) foram calculados empregando-se ANOVA de um só sentido com pós teste de Tukey para comparar os grupos.

15 Os resultados para cátions de sódio e potássio em urina de rato são apresentados na Tabela 11A e na Figura 23(a).

Tabela 11A.

	Sódio		Potássio	
	Média	Desv. Pad.	Média	Desv. Pad.
Dowex 0,5%	0,37	0,21	-0,04	0,16
Dowex 1,0%	1,11	0,30	0,31	0,29
Dowex 2,0%	1,33	0,33	-0,08	0,24
FL293 0,5%	0,21	0,48	-0,27	0,45
FL293 1,0%	0,17	0,42	-0,47	0,31
FL293 2,0%	1,28	0,63	0,02	0,50

Os resultados para cátions de sódio e potássio nas fezes são apresentados na Tabela 11B e na Figura 23(b).

	Sódio		Potássio	
	Média	Desv. Pad.	Média	Desv. Pad.
Dowex 0,5%	0,22	0,11	0,07	0,11
Dowex 1,0%	0,23	0,08	0,07	0,08
Dowex 2,0%	0,69	0,14	0,17	0,06
FL293 0,5%	0,31	0,12	0,08	0,12
FL293 1,0%	0,48	0,17	0,15	0,14
FL293 2,0%	0,79	0,18	0,16	0,04

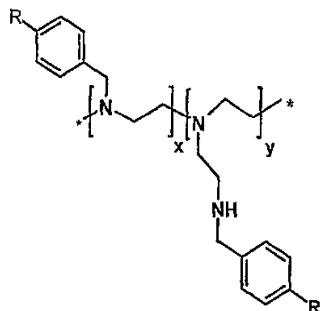
Conclusões. FL293 dosado a 1% resultou na maior redução de excreção de potássio urinário de todos os grupos. O tratamento com Dowex ou FL293 resultou em um aumento de sódio na excreção urinária, devido ao aumentado sódio dosado como um contra-íon nos Artigos de Teste.

5 Na média, FL293 dosado a 1% resultou em 112% mais excreção de potássio e 111 % mais excreção de sódio nas fezes por grama de polímero dosado, quando comparado a Dowex dosado no mesmo nível. Isto representa uma diferença significante estatisticamente com respeito ao sódio ($p<0,05$).

10 **Exemplo 13:** Partículas de núcleo-envoltório tendo um núcleo de PSS e um envoltório de polietilenoimina-benzilada reticulada (Ben-PEI), preparado pelo processo de multifases com reticulação *in situ*.

15 *Polímero de núcleo.* O polímero de núcleo foi PSS na forma de Dowex(Na). Dowex (H) 500Wx4-200 foi suprido por Aldrich e foi convertido a Dowex(Na) antes de ser revestido com polímero do envoltório.

20 *Polímero de envoltório.* O polímero do envoltório foi Ben-PEI com graus de benzilação de 35 a 80 % por mole. Estes polímeros de envoltório foram sintetizados e nomeados como Ben(35)-PEI, Ben(50)-PEI, Ben(65)-PEI, e Ben(84)-PEI, para representar correspondentemente o polímero de polietilenoimina benzilada em cerca de 35 % em mol (Ben(35)-PEI), a cerca de 50 % em mol, (Ben(50)-PEI), a cerca de 65 % em mol (Ben(65)-PEI), e a cerca de 84 % em mol de Ben(84)-PEI, respectivamente. A solubilidade de um polímero vinil benzilado PEI (R-vinil na estrutura acima) foi também testada e é rotulada v-Ben(40)-PEI.



Geralmente, estes polímeros de envoltório são preparados pesando-se PEI-10K (27,83 g, Polysciences) dentro de um frasco de 3 gargalos de 250 mL, seguido pela adição de 23,77 g de NaHCO₃, 71,31 g de etanol e 0,02 g de catecol t-butila ao frasco. O frasco foi colocado na coifa e equipado com um condensador de refluxo, um borbulhador e um agitador aéreo. O frasco foi aquecido a 70°C e cloreto de benzila ou cloreto de vinil-benzila foi adicionado na quantidade apropriada durante um período de 2 horas. A reação foi permitida aquecer a esta temperatura por 24 horas e, em seguida, a mistura de reação foi permitida esfriar por 6 horas. Cloreto de metileno foi adicionado à mistura de reação com agitação e, em seguida, a mistura foi permitida precipitar-se por 12 horas. Os sais de sódio sólidos foram removidos por filtração através de papel de filtro grosso, de rápida taxa de fluxo, acanelado. A solução resultante foi centrifugada a 1000 rpm por 1 hora. A solução transparente foi decantada e adicionada a hexanos, para precipitar o polímero funcionalizado. O polímero foi lavado diversas vezes com hexanos, secado sobre sob pressão reduzida a 26°C por 24 horas, e usado como é. 51,0 g de polímero foi isolado.

Agente de reticulação. Epicloroidrina (ECH) foi usada; ela e outros produtos químicos foram comprados de Aldrich e usados como recebidos.

Propriedades de solubilidade do envoltório. Uma investigação da solubilidade do envoltório foi conduzida para avaliar os materiais de envoltório para uso em um processo de revestimento de multifases com reticulação *in situ*. Preferivelmente para tais processos, o envoltório pode ser substancialmente solúvel na fase aquosa e substancialmente insolúvel na fase orgânica. O pH da solução do envoltório afeta a solubilidade da água nos polímeros de envoltório. Os dados da solubilidade para Ben-PEI com diferentes graus de benzilação são listados na Tabela 9.

Como apresentado na Tabela 12, Ben-PEI tendo baixos graus

de benzilação era solúvel em água e insolúvel em solventes orgânicos, tais como tolueno, hexanos e dodecano. Com aumentado grau de benzilação, a solubilidade em água para Ben-PEI diminuiu. Entretanto, a solubilidade em água para Ben-PEI pôde ser alterada abaixando-se o pH da solução. Por exemplo, Ben(65)-PEI é solúvel em água quando o pH da solução do envoltório é inferior a 6,5. Por meio de outro exemplo, Ben(80)-PEI é moderadamente solúvel em água, independente do pH. Como descrito abaixo, Ben(35)-PEI e Ben(50)-PEI foram selecionados para explorar o processo de revestimento de multifases com reticulação *in situ*.

10

Tabela 12: Perfil da solubilidade de PEI benzilado

Ben-PEI (grau de benzilação)	Solubilidade			
	H2O	Tolueno	Hexano	Dodecano
35	sim até pH 9	não	não	não
45	até pH 8,5	não	não	não
50	até pH 8,0	Dilatado	não	não
65	até pH 6,5	Dilatado	não	não
80	Dilatado	sim	Dilatado	Dilatado
V-Ben(40)- PEI	Dilatado	Dilatado	não	não

15

Variações para o processo de revestimento de multifases com reticulação *in situ*. Os experimentos investigando o revestimento com reticulação foram conduzidos em um formato de biblioteca em 4 x 6 reatores, onde a relação do agente de reticulação/polímero de envoltório e o pH da solução do envoltório variaram de poço para poço. A relação do agente de reticulação/polímero de envoltório é baseada no número de equivalentes de agente de reticulação por átomo de nitrogênio no polímero de envoltório. Cada poço continha cerca de 300 mg de contas de Dowex(Na), que foram pré-misturadas com 2,5 % em peso de Ben(35)-PEI ou Ben(50)-PEI. A 20 quantidade de envoltório foi 7,5 % em peso comparado ao peso das contas de Dowex(Na). Uma solução de ECH em um solvente orgânico, tal como hexanos, foi adicionada. Cada poço foi aquecido a 85°C e reagiu a esta

temperatura por 10 horas. As contas revestidas foram lavadas com metanol três vezes e lavadas com água duas vezes. As contas foram secadas por congelamento para seleção em solução tampão MES não-interferente de 50 mM KCl e 50 mM MgCl₂. A qualidade do revestimento foi avaliada 5 determinando-se o seu grau de ligação persistente seletiva do íon de potássio sobre o íon de magnésio. Estes resultados são apresentados nas Figuras 24(a) a 24(d).

Outros experimentos de revestimento foram realizados para avaliar o efeito da espessura do revestimento no desempenho da ligação do 10 envoltório. Estes experimentos foram também realizados em um formato de biblioteca de 4 x 6 reatores. A solução do envoltório contendo 10 % em peso de Ben(50)-PEI e as contas Dowex(Na) foram pré-misturadas com uma quantidade pré-determinada de solução de envoltório. Para estas misturas, uma solução de hexanos de ECH foi adicionada. Este procedimento de 15 revestimento foi similar ao procedimento antes descrito neste exemplo. Os resultados da ligação são apresentados nas Figuras 25(a) a 25(c).

A Figura 24(a) representa o efeito da relação ECH/Ben(50)-PEI no desempenho da ligação das contas de núcleo-envoltório reticulado. Em uma baixa relação ECH/Ben(50)-PEI, as contas revestidas não 20 apresentam ligação seletiva do íon de potássio; Elas têm um melhor desempenho como contas de núcleo não tendo polímero de envoltório. Com a relação ECH/Ben(50)-PEI aumentando, as contas revestidas apresentam ligação seletiva do íon de potássio sobre o íon de magnésio de 2 e 24 horas de duração. As curvas de ligação também mostram que as contas revestidas 25 ligam o íon de potássio persistentemente, o que reflete num revestimento de boa qualidade e numa boa composição de envoltório. Com a relação ECH/Ben(50)-PEI mais aumentada, a seletividade de ligação do envoltório para o íon de potássio sobre o íon de magnésio diminui com o tempo. Uma relação ECH/Ben(50)-PEI adequada, variando cerca de 3,6 a cerca de 8,4,

geralmente fornece um envoltório que tem a desejada seletividade para os íons monovalentes.

A Figura 24(b) e a Figura 24(c) apresentam mais dados de ligação para núcleos de Dowex(Na) tendo envoltório de Ben(50)-PEI reticulado, que foram preparados das soluções de envoltório de pH 7 e 7,4, respectivamente. Estas figuras mostram que a qualidade do revestimento é sensível ao pH da solução do envoltório. Sob estas condições, a qualidade do revestimento de Ben(50)-PEI desejável é obtida em uma solução do envoltório de pH entre 6,5 e 7,0. Se o pH da solução do envoltório for muito alto, a interação da interface entre o envoltório e o núcleo será enfraquecida, devido à desprotonação do envoltório. Entretanto, se o pH da solução do envoltório for muito baixo, a reticulação não será tão eficaz, devido à forte interação da interface entre o núcleo e o envoltório. Portanto, neste sistema, as variações particulares de pH fornecem a desejada propriedade da cobertura de revestimento e aceitável grau de reticulação.

A Figura 24(d) apresenta o efeito da relação ECH/Ben(35)-PEI no desempenho da ligação das contas de núcleo-envoltório reticulado. Uma variação similar das relação ECH/Ben(35)-PEI foi observada quando comparada com as variações de relação ECH/Ben(50)-PEI descritas acima. Entretanto, Ben(35)-PEI pode ser aceitavelmente revestido e reticulado em um pH mais elevado do que Ben(50)-PEI.

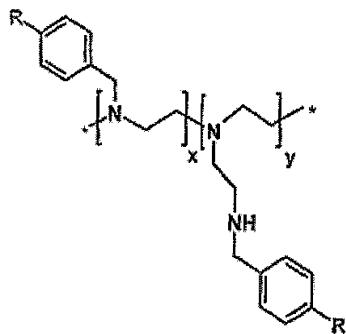
As Figuras 25(a) a 25(c) apresentam o desempenho da ligação das partículas de Ben(50)-PEI/Dowex(Na) reticuladas com a quantidade de revestimento de envoltório de 20 % em peso, 15 % em peso e 10 % em peso, respectivamente. Um envoltório mais espesso com 20 % em peso de polímero envoltório nas contas Dowex(Na), apresentou desejável seletividade de ligação do íon de potássio e persistência de ligação até 24 horas (Figura 25(a)). Quando há 15 % em peso de polímero de envoltório em um núcleo Dowex(Na), a seletividade da ligação é mais desejável em 2 horas, com

seletividade diminuída por íons monovalentes em relação aos íons divalentes em 24 horas. O uso de um polímero envoltório de 10 % em peso em um núcleo Dowex(Na) não mostrou ligação seletiva de íons monovalentes sobre os íons divalentes até em 2 horas. Estes resultados mostram que a espessura 5 do revestimento do envoltório é um fator para preparar uma composição que fornece seletiva e persistente ligação de íons monovalentes sobre íons divalentes.

Exemplo 14: Revestimento de PEI benzilado por coacervação do solvente

● 10 *Polímero de núcleo.* Dowex(Na): Dowex (H) 50WX4-200 foi suprido pela Aldrich e foi convertido em Dowex(Na) ou Dowex(K) antes de revestir o envoltório.

● 15 *Polímero de envoltório.* Envoltórios PEI (Ben-PEI) benzilados tendo variados graus de benzilação de 20 a 84, foram preparados e nomeados Ben(35)-PEI, Ben(50)-PEI, Ben(65)-PEI e Ben(84)-PEI.



● 20 *Revestimento Ben-PEI em Dowex(K).* Muitos experimentos foram conduzidos empregando-se um núcleo Dowex(K) para explorar métodos de revestimento. A qualidade do revestimento foi avaliada ligando-se experimentos a uma solução doadora de 50mM KCl e 50 mM MgCl₂ em uma concentração de conta de 4 mg/ml.

Experimentos investigando dois métodos de coacervação foram realizados para produzir contas Dowex revestidas com Ben-PEI. O primeiro foi a precipitação controlada de materiais de envoltório em contas

que foi acionada por uma mudança na composição do solvente, chamada “coacervação de solvente”. O segundo foi a precipitação controlada de materiais de envoltório em contas pela mudança do pH.

Revestimento Dowex(K) com Ben(84)-PEI pela coacervação do solvente. A solução do envoltório foi preparada como a seguir: 5 gramas de Ben(84)-PEI foram dissolvidos em 178 ml de metanol, em seguida 59,3 ml de água foram adicionados. A mistura foi ajustada a pH 3 adicionando-se HCl 6 M. A concentração final do polímero foi 2,5 % em peso. Para experimentos de revestimento, 1 g de Dowex(Na) foi misturado com 3 g de 2,5 % em peso de solução de Ben(84)-PEI. O envoltório e o núcleo foram misturados por 5 minutos e metanol foi removido por evaporação rotativa. As contas revestidas foram isoladas, lavadas e secadas. Os resultados das medições das ligações, empregando-se estas partículas de núcleo-envoltório, são apresentados na Figura 26(a). A boa qualidade do revestimento foi observada por menos íon de magnésio, em comparação com as contas de núcleo apenas.

A Figura 26(b) representa a estabilidade das contas Dowex(K) revestidas com Ben(84)-PEI sob condições ácidas representativas das condições ácidas no estômago. As contas de núcleo-envoltório foram expostas a HCl aquoso com pH 2 por 6 horas e em seguida isoladas e secadas. A seletividade da ligação foi testada para contas pós-tratadas nas mesmas condições descritas acima. O revestimento do envoltório era estável e a ligação do íon de magnésio foi suprimida em 6 horas e 24 horas.

Revestimento Dowex(K) com PEI benzilado por precipitação controlada induzida pela mudança de pH. 5,0 gramas de envoltório Ben-PEI, tendo cerca de 20 % e cerca de 40 % de benzilação, foram dissolvidos em 195 gramas de água neutra, para obter uma solução 2,5 % em peso. Para experimentos de revestimento, 1 g de Dowex(Na) foi misturado com 4 gramas de 2,5 % em peso de solução Ben-PEI. Uma solução aquosa de NaOH (0,1 M) foi adicionada em gotas à mistura de contas Dowex(K) e solução do

envoltório, até a solução do envoltório tornar-se turva. As contas foram isoladas, lavadas com água neutra e secadas. A ligação foi medida em 50 mM KCl e 50 mM MgCl₂. A Figura 27(a) apresenta os resultados dos experimentos de ligação. Este método controlado de precipitação, para 40 % de PEI benzilado, apresentou melhor qualidade de envoltório.

Revestimento Dowex(K) com Ben(40)-PEI por este método controlado de precipitação foi ainda conduzido em proporções de 0,5 gramas e 10 gramas. Dados da ligação da Figura 27(b) mostraram que este método de revestir pode prover partículas de núcleo-envoltório tendo propriedades aceitáveis nesta escala maior.

Revestimento Dowex(Na) com Ben-PEI: O procedimento do revestimento foi similar ao revestimento de Dowex(K). O estudo da ligação foi conduzido em 50 mM KCl e 50 mM MgCl₂. O uso de contas Dowex(Na) carregadas de Na⁺ refletiria melhor a natureza seletiva e permeável do íon do envoltório, por que o potássio poderia trocar através do envoltório para interagir com o polímero de núcleo.

As Figuras 28(a) e 28(b) apresentam dados da ligação de contas Dowex(Na) revestidas com Ben(84)-PEI, tendo diferentes espessuras de envoltório. O procedimento para o revestimento é similar aquele descrito na seção Revestimento Dowex(K) com Ben(84)-PEI com o solvente de coacervação acima. A amostra da Figura 27(a) tem 10 % em peso de Ben(84)-PEI em comparação com o núcleo. A amostra da Figura 28(b) tem 2 % em peso de Ben(84)-PEI em comparação com o núcleo Dowex(Na). Um revestimento 10 % em peso de Ben(84)-PEI em Dowex(Na) apresenta relativamente lenta ligação cinética para íon de potássio, com boa seletividade de ligação de íon de potássio sobre o íon de magnésio. Diminuindo-se a espessura do envoltório para 2 % em peso de Ben(84)-PEI a ligação cinética aumentou (ou a permeabilidade ao íon) para íons potássio e uma ligação máxima de íons potássio foi observada em uma ligação de 48 horas de

duração.

A Figura 28(c) apresenta os dados da ligação para contas Dowex(Na) revestidas com Ben(65)-PEI. Persistente seletividade da ligação para íons potássio sobre íons magnésio foi observada.

5 **Exemplo 15:** Quaternização de Polietilenoimina funcionalizada de Benzila, que tem um teor de benzila de 84 % em mole (Bz-PEI-84) com iodeto de metila

Um sistema de diferentes níveis de aminas quaternizadas de metila iônicas de um polímero de envoltório Ben(84)-PEI. O procedimento para preparar um sistema de polietilenoimina-benzila quaternizado de metila foi implementado em um reator de oito poços, onde a quantidade dos reagentes variou de poço para poço como indicado na Tabela 13. Entradas na tabela correspondem ao peso dos produtos químicos que foram usados na reação do poço. Ben-PEI corresponde a polietilenoimina funcionalizada por benzila que tem um teor de benzila de 84 % em mole de peso molecular 10K (de Polysciences) e preparada usando-se o seguinte procedimento: PEI-10K (27,83 g; Polysciences) e 23,77 g de NaHCO₃ foram pesados dentro de um frasco de 3 gargalos de 250 ml e 71,31 g de etanol foram colocados dentro do frasco. O frasco foi, em seguida, colocado na coifa e equipado com um condensador de refluxo, um borbulhador e um agitador aéreo. O frasco foi aquecido a 70°C. Cloreto de benzila (59,58 mL) foi adicionado durante um período de 2 horas. A mistura de reação foi permitida aquecer a esta temperatura por 24 horas e, em seguida, a mistura de reação foi permitida esfriar por 6 horas. Cloreto de metileno foi adicionado ao frasco e a mistura de reação foi cuidadosamente agitada e, em seguida, permitida precipitar-se por 12 horas. Os sais de sódio foram removidos por filtração através de papel de filtro grosseiro, de rápida taxa de fluxo, acanelado. A solução resultante foi centrifugada a 1000 rpm por 1 hora. A solução transparente foi decantada e adicionada a hexanos, para precipitar o polímero funcionalizado. O polímero

foi secado sob pressão reduzida a 26°C por 24 horas e foi usado como é. 51,0 g de polímeros foram isolados.

Iodeto de metila foi usado como o reagente na concentração apropriada de Ben-PEI. A reação foi conduzida em um formato de massa (isto é, todos os reagentes foram adicionados dentro do mesmo frasco), em um frasco de 14 mL, com um agitador aéreo e a temperatura foi controlada. O reator foi aquecido a 70°C, em ar por 20 horas. O polímero do produto foi isolado, adicionando-se cloreto de metileno aos frascos. A solução transparente foi adicionada a hexanos, para precipitar o polímero quaternizado. O polímero foi secado sob pressão reduzida a 26°C por 24 horas. O polímero foi em seguida lavado três vezes em uma solução saturada de cloreto de sódio, para trocar o iodeto do polímero por cloreto. Os polímeros foram em seguida lavados mais três vezes em água deionizada, para remover excesso de cloreto de sódio. As amostras foram em seguida secadas sob pressão reduzida por 24 horas.

A relação de dilatação de um polímero foi medida, colocando-se um polímero dentro de um frasco previamente pesado. Água foi adicionada a este frasco e o polímero foi permitido encharcar por 6 horas. O excesso de água foi removido e o frasco foi pesado e o peso foi registrado. O polímero úmido no frasco foi colocado dentro de um liofilizador por 24 horas para secar o polímero. O peso do polímero seco foi obtido. O valor da dilatação registrado foi obtido, subtraindo-se o peso do polímero seco do peso do polímero dilatado na água e dividindo-se este valor resultante pelo peso do polímero seco. A temperatura de transição do vidro (T_g) foi medida usando-se calorimetria de varredura diferencial (DSC). Estas relações de dilatação do polímero e as temperaturas de transição do vidro são apresentadas na Tabela 14.

Tabela 13. As unidades estão em gramas.

Col	Ben- PEI(84)	MeOH	MeI
1	1,032	3,096	0,127
2	0,702	2,106	0,260
3	0,803	2,409	0,496
4	0,687	2,060	0,593
5	0,528	1,585	0,587
6	0,620	1,859	0,841
7	0,947	2,840	1,519
8	0,728	2,184	1,348

Tabela 14

Número de amostras	Moles de MeI para N em PEI	Dilatação em g de água/g de gel	Tg Início	Tg(1/2)
1	0,100	1,491	19,390	24,080
2	0,242	1,092	35,060	39,300
3	0,384	1,000	38,000	40,000
4	0,526	1,533	51,700	52,540
5	0,668	1,426	55,200	57,200
6	0,810	1,345	45,900	54,300
7	0,952	1,080	43,000	45,030
8	1,100	1,400	43,300	42,300

Revestimento de Dowex com polietilenoinima-benzila quaternizada. O polímero do revestimento, Ben(84)-PEI, foi dissolvido em uma mistura de metanol e água (3:1). HCl concentrado (0,22 g) foi adicionado por grama de polímero de envoltório. Para este processo, 10 % em peso de polímero de envoltório, com relação ao núcleo, foi usado no experimento. O envoltório e o núcleo foram misturados por 5 minutos. Água e metanol foram removidos, empregando-se um evaporador rotativo (temperatura do banho ajustada a 60°C). Neste exemplo, 4 % em peso de polímero de envoltório foi colocado no núcleo. As contas de Dowex revestidas foram usadas “como são.” A Figura 29 apresenta uma ligação isotérmica para duas amostras Dowex, que contêm envoltórios de diferentes graus de quaternização. O

envoltório é descrito na figura como EC24159-8: Amostra 8 tabela 13, Ben(84)-PEI com elevado grau de quaternização e EC24159-2: Amostra 2 tabela 13, Ben(84)-PEI com baixo grau de quaternização. Observa-se na figura que uma quaternização mais elevada forneceu trocas cinéticas mais rápidas com sustentada seletividade em relação ao material quaternizado mais inferior.

Exemplo 16: Preparação de um sistema de polietilenoimina funcionalizada por vinil-benzila (v-Ben-PEI)

O procedimento para preparar um sistema de polietilenoimina funcionalizada foi implementado em um reator de oito poços, onde a natureza dos reagentes foi variando de poço para poço, como indicado na Tabela 15. Entradas na tabela correspondem ao peso dos produtos químicos que foram usados na reação do poço. PEI corresponde a polietilenoimina de peso molecular 10K (de Polysciences). A reação foi conduzida em um formato de massa (isto é, todos os reagentes foram adicionados no mesmo frasco), em um frasco de 14 ml, com um agitador aéreo e a temperatura foi controlada. O reator foi aquecido a 70°C, em ar por 20 horas. O polímero do produto foi isolado, adicionando-se cloreto de metileno aos frascos. O NaHCO₃ foi removido, passando-se a solução reagente através de papel de filtro grosso, de rápida taxa de fluxo, acanelado. A solução resultante foi centrifugada a 1000 rpm por 1 hora. A solução transparente foi decantada e adicionada a hexanos, para precipitar o polímero funcionalizado. O polímero foi secado sob pressão reduzida a 26°C por 24 horas.

A análise NMR foi obtida dissolvendo-se o polímero resultante de um elemento de reação, como descrito acima, em uma solução de peso 50/50 de clorofórmio e metanol deuterado. Os resultados para os picos de integração medidos de cada região espectral são fornecidos. O valor da dilatação de um polímero foi medido, colocando-se dentro de um frasco pré-pesado. Água foi adicionada a este frasco e o polímero foi permitido

encharcar por 6 horas. O excesso de água foi removido e o frasco foi pesado e o peso foi registrado. O polímero úmido no frasco foi colocado dentro de um liofilizador por 24 horas para secar o polímero. O peso do polímero seco foi obtido. O valor da dilatação registrado foi obtido subtraindo-se o peso do polímero seco, do peso do polímero dilatado na água e dividindo-se este valor resultante pelo peso do polímero seco.

5

Tabela 15. Componentes empregados para preparar v-Ben-PEI

Suporte de biblioteca: Unidade: g	Col	PEI	EtOH	NaHCO ₃	cloreto de vinil-benzila.
	1,00	1,37	3,03	2,02	0,49
	2,00	1,07	3,23	2,15	0,86
	3,00	1,22	3,33	2,22	1,53
	4,00	1,07	3,18	2,12	1,82
	5,00	0,90	3,38	2,25	1,95
	6,00	1,06	3,53	2,35	2,77
	7,00	0,81	3,14	2,09	2,50
	8,00	0,62	3,21	2,14	2,19

Tabela 16: Análise NMR e resultados da solubilidade/dilatação

de v-Ben-PEI.

Número de amostras (Col)	Moles de BzCl para N em PEI	solvente	7 ppm	4-3 ppm	3-2 ppm	Dilatação: g de água por g de polímero.
1	0,1	CDC ₁₃ /MeOD	4	1,5	18,9	
2	0,226	CDC ₁₃ /MeOD	4	1	5,8	
3	0,352	CDC ₁₃ /MeOD	4	1,8	7,9	1,90
4	0,478	CDC ₁₃ /MeOD	4	0,57	1,65	1,00
5	0,61	CDC ₁₃ /MeOD	4	1,1	1,64	0,85
6	0,74	CDC ₁₃ /MeOD	4	1,42	2,57	0,15
7	0,87	CDC ₁₃ /MeOD	4	1,59	2,28	0,20
8	1	CDC ₁₃ /MeOD	4	1,4	1,51	0,25

10

Exemplo 17: Cálculo do exemplo de v-Ben-PEI, entre 3 e 4 amostras do exemplo 16, contendo um teor de vinil benzila de 40 % em mole.

PEI-10K (27,83 g, Polysciences) foi pesado dentro de um

frasco de 3 gargalos de 250 mL, seguido por adição de 23,77 g de NaHCO₃, 71,31 g de etanol e 0,02 g de catecol t-butila ao frasco. O frasco foi colocado na coifa e equipado com um condensador de refluxo, um borbulhador e um agitador aéreo. O frasco foi aquecido a 70°C e cloreto de vinil-benzila foi adicionado durante um período de 2 horas. A reação foi permitida aquecer a esta temperatura por 24 horas e, em seguida, a mistura de reação foi permitida esfriar por 6 horas. Cloreto de metileno foi adicionado à mistura de reação com agitação e em seguida a mistura foi permitida precipitar-se por 12 horas. Os sais de sódio foram removidos por filtração através de papel de filtro grosso, de rápida taxa de fluxo, acanelado. A solução resultante foi centrifugada a 1000 rpm por 1 hora. A solução transparente foi decantada e adicionada a hexanos, para precipitar o polímero funcionalizado. O polímero foi lavado diversas vezes com hexanos. O polímero foi secado sob pressão reduzida a 26°C por 24 horas e foi usado como é. 51,0 g de polímero foi isolado.

Exemplo 18: Revestimento de partículas de núcleo-envoltório compreendendo núcleo Dowex com um v-Ben-PEI tendo um teor de vinil benzila de 40 % em mol.

O envoltório, v-Ben-PEI foi dissolvido em uma mistura de metanol e água (3:1). HCl concentrado (0,22 g) foi adicionado por grama de envoltório. O polímero de envoltório (10 % em peso), com relação ao polímero de núcleo, foi usado no experimento. O envoltório e núcleo foram misturados por 5 minutos. Água e metanol foram removidos, usando-se um evaporador rotativo (temperatura de banho ajustada a 60°C) e as contas secadas foram usadas como são.

Exemplo 19: Reticulação de envoltórios v-Ben-PEI em núcleos Dowex

Variação do teor de reticulador de epicloroidrina. O envoltório foi estabilizado no núcleo usando-se um processo de

cristalização para polietilenoimina funcionalizada de vinil-benzila (v-Ben-PEI) revestida em Dowex. Uma batelada de contas Dowex foi revestida (procedimento do revestimento da solução descrito no Exemplo 18) com polietilenoimina funcionalizada com 40 % em mol de cloreto de vinil-benzila, de modo que o envoltório compusesse 10 % do peso final do núcleo-envoltório, descrito na Tabela 17 como EC64010A. As contas revestidas foram colocadas dentro de um reator de oito poços, onde a natureza dos reagentes variou de poço para poço, como indicado na Tabela 17. Entradas na tabela correspondem ao peso dos produtos químicos que foram usados na reação do poço. Um robô ministrador de líquido foi usado para adicionar as soluções e os componentes líquidos da reação. Uma solução de cloreto de sódio 0,2 M (NaCl_s) foi usada junto com epicloroidrina pura (X-EP-1). Os tubos contendo as contas Dowex revestidas, mais os reagentes, foram em seguida colocados dentro de um reator paralelo de oito poços. O reator foi inundado com nitrogênio e selado. O reator foi aquecido a 80°C por 12 horas com agitação (250 rpm). Os tubos foram retirados do reator e colocados em um suporte de biblioteca. A solução reagente foi removida e os produtos resultantes foram lavados com água (2 x 10 mL) e metanol (2 x 10 mL). O suporte de biblioteca foi em seguida secado durante a noite sob pressão reduzida. As amostras foram em seguida selecionadas a 10 mg de contas/mL de solução de ensaio do Ensaio No. I (descrito com mais detalhes no Exemplo 4A). A capacidade de ligação do íon de potássio e íon de magnésio nas amostras são apresentadas na Tabela 18. Os valores que são mais elevados do que o controle Dowex(0,70 para K) indicam que o envoltório sobreviveu ao processo de lavagem e foi reticulado. Quando o envoltório tem um desempenho desejável, a alta capacidade de ligação do potássio é acompanhada por mais baixa ligação de magnésio.

Tabela 17. Componentes usados para preparar v-Ben-PEI reticulado.

Biblioteca: ec64010							
Poço No.	NaCl_s (g)	X-EP-1 (g)	Dowex+en voltório (g)	Envoltório a 10 % (g)	Moles X-EP-1	N em mole no envoltório	Relação molar de X-EP-1 para N.
1	2,10	0,042	0,42	0,042	0,00045	0,00037	1,243
2	2,50	0,088	0,5	0,05	0,00095	0,00043	2,175
3	2,45	0,123	0,49	0,049	0,00132	0,00043	3,107
4	2,15	0,140	0,43	0,043	0,00151	0,00037	4,039
5	1,90	0,152	0,38	0,038	0,00164	0,00033	4,971
6	2,20	0,209	0,44	0,044	0,00226	0,00038	5,903
7	1,95	0,215	0,39	0,039	0,00232	0,00034	6,836
8	2,00	0,250	0,4	0,04	0,00270	0,00035	7,768

Tabela 18. Resultados da ligação Iônica

Número de poços	1	2	3	4	5	6	7	8
[Mg ²⁺] mmol/g								
Tempo	EC 64010#A1	EC 64010#A2	EC 64010#A3	EC 64010#A4	EC 64010#A5	EC 64010#A6	EC 64010#B1	EC 64010#B2
3	2,254	2,232	1,323	0,626	0,031	-0,034	0,001	0,021
6	2,321	2,282	1,620	0,879	0,170	-0,108	0,000	0,071
24	2,393	2,441	1,949	1,186	0,329	-0,008	-0,031	0,161
[K ⁺] mmol/g								
Tempo	EC 64010#A1	EC 64010#A2	EC 64010#A3	EC 64010#A4	EC 64010#A5	EC 64010#A6	EC 64010#B1	EC 64010#B2
3	0,455	0,441	0,453	0,534	0,653	0,963	1,438	2,285
6	0,494	0,465	0,501	0,697	1,024	1,389	1,844	2,648
24	0,428	0,467	0,620	1,074	1,949	2,366	2,533	2,893
[Na ⁺] mmol/g								
Tempo	EC 64010#A1	EC 64010#A2	EC 64010#A3	EC 64010#A4	EC 64010#A5	EC 64010#A6	EC 64010#B1	EC 64010#B2
3	-2,673	-2,598	-1,877	-1,253	-0,813	-1,045	-1,484	-2,354
6	-2,786	-2,670	-2,044	-1,492	-1,178	-1,478	-1,893	-2,688
24	-3,026	-2,842	-2,398	-2,086	-2,203	-2,401	-2,607	-2,876

Exemplo 20: Escala acima, de partícula de núcleo-envoltório, compreendendo envoltório reticulado e núcleo Dowex.

5 O teor reticulador de epicloroidrina foi equivalente a 7,76 molar por cada nitrogênio em v-Ben-PEI. O polímero de envoltório foi estabilizado no núcleo, usando-se um processo de cristalização para

polietilenoimina funcionalizada de vinil-benzila (v-Ben-PEI) revestida de Dowex. Dentro de um frasco de fundo redondo de 3 gargalos, de 0,5 L, foram pesados 50,4 gramas de contas Dowex, que são revestidas com 10 % em peso de um envoltório v-Ben-PEI (usando-se o procedimento de revestimento descrito no exemplo 3). O frasco foi equipado com um agitador aéreo, um condensador, um borbulhador e uma sonda de temperatura. Em seguida, 251 gramas de solução de NaCl e água 0,2 molar e 31,44 g de epicloroidrina pura foram adicionados ao frasco. A reação foi permitida agitar a 100 RPM por 10 minutos à temperatura ambiente com uma purga de nitrogênio. A reação foi em seguida permitida aquecer até 85°C e mantida a esta temperatura por 12 horas. A reação foi permitida esfriar e o líquido sobrenadante foi removido. As contas são lavadas com água, metanol, cloreto de metileno, etanol e finalmente 3 vezes com água. As contas foram secadas, usando-se pressão reduzida. O peso da conta do envoltório do núcleo isolada seca é de 54,3 gramas. Dados da ligação de um tampão NI são fornecidos na tabela 19.

Tabela 19. Capacidade de ligação para contas de núcleo-envoltório.

Capacidade de Ligação (BC) (mEq/ g conta): (contas testadas a 10 mg/ml)

Descrição da amostra	Nad BC (mEq/g) at		K+ BC • (mEq/g) at		Mg2+ BC (mEq/g) at	
	em ponto do tempo		em ponto do tempo		em ponto do tempo	
	(h):	(h):	(h):	(h):	(h):	(h):
EC85081-1	-2,092	-2,388	1,998	1,787	0,148	0,871
EC85081-2	-2,110	-2,421	1,974	1,759	0,065	0,766

Exemplo 21: Revestimento de uma conta baseado em fluoroacrilato com polietilenoimina vinil-benzila.

Uma solução de polietilenoimina vinil-benzila (preparação descrita no Exemplo 17) foi dissolvida em uma solução aquosa de metanol, a fim de fornecer um teor de polímero final de 2,5 % em peso. A composição final foi de 6 gramas v-Ben-PEI, 1,42 gramas de HCl e 234 gramas de

metanol/água (3:1 % em massa). Usando-se um aparelho de revestir Wurster (leito fluidizado), 40 gramas de contas baseadas em fluoroacrilato foram revestidas com polietilenoimina vinil-benzila. Amostras foram retiradas durante o processo de revestimento e as contas WO90805A continham um revestimento de 20 % em peso de v-Ben-PEI; as contas WO90805B continham um revestimento de 30 % em peso de v-Ben-PEI; as contas WO90805C continham um revestimento de 37 % em peso de v-Ben-PEI; e as contas WO90805D continham um revestimento de 40 % em peso de v-Ben-PEI. Perfis de ligação do Ensaio No. I (NI) são apresentados na tabela 20.

10

Tabela 20. Perfis de ligação Iônica para vários envoltórios v-Ben-PEI em um núcleo FAA

K^+ mmol/g de conta	W090805A	W090805B	W090805C	W090805D	Conta padrão não revestida
Tempo	W090805A	W090805B	W090805C	W090805D	Conta padrão não revestida
2	5,505	5,193	4,470	4,495	6,533
6	5,234	4,759	4,404	4,669	6,869
Mg^{2+} mmol/g de conta					
Tempo	W090805A	W090805B	W090805C	W090805D	Conta padrão não revestida
2	1,323	1,496	1,280	1,269	0,819
6	0,979	1,010	0,988	1,086	0,950
K^+ mmol/g de conta					
Tempo	W090805A	W090805B	W090805C	W090805D	Conta padrão não revestida
2	5,336	4,838	4,591	4,675	7,219
6	5,396	4,979	4,686	4,706	7,121

Exemplo 22: Alquilação de envoltório de polietilenoimina reticulado de uma partícula de núcleo-envoltório com iodeto de metila.

15

A presença de aminas permanentemente quaternizadas no polímero de envoltório de uma partícula de núcleo-envoltório foi demonstrada ter um efeito benéfico na permeabilidade do íon monovalente, embora mantendo perm-seletividade através dos íons divalentes. A quaternização

pode ser obtida por reticulação (por exemplo, vide Exemplo 19) ou por alquilação ou por uma combinação delas, incluindo por exemplo, um processo de alquilação exaustiva (*Langmuir* 1996, 12, 6304-6308). Iodeto de metila foi usado para alquilar a funcionalidade amina de um envoltório de polietilenoimina reticulado por epicloroidrina de uma partícula de núcleo-envoltório. Iodeto de metila é sabido formar estruturas quaternizadas com amina alquila (*J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 4651). Neste experimento, partículas de núcleo-envoltório foram preparadas da maneira descrita para a amostra 5 do Exemplo 19.

0 O seguinte procedimento foi implementado em um reator de quatro poços que foi equipado com capacidades controladas de dispersão de líquido. A natureza dos reagentes foi variada de poço para poço, como indicado na Tabela 21. As “contas Dowex + vBzPEI” é uma conta Dowex que foi revestida com 10 % em peso de v-Ben-PEI (síntese de envoltório do Exemplo 17), usando-se a solução do processo de revestimento, como descrito no Exemplo 18. As contas revestidas foram colocadas dentro de frascos de reação. Em seguida, solução de cloreto de sódio e água 0,2 molar e epicloroidrina foram adicionados ao frasco. Os frascos foram colocados dentro do reator. O reator foi programado para aquecer a 80°C por 12 horas.

15 20 Após 6 horas, toda a quantidade de iodeto de metila (MeI) foi adicionada ao frasco de reação nas quantidades descritas na Tabela 21. A reação foi realizada sob uma atmosfera de nitrogênio. Após a totalidade do tempo de reação, o reator foi permitido esfriar, e as amostras foram retiradas dos frascos e colocadas dentro de tubos de centrífuga rotulados. Os produtos de conta foram lavados com água (45 mL), metanol (45 mL), água (45 mL), 0,2 M NaCl (45 mL) (para trocar o iodeto por cloreto) e água (45 mL) duas vezes. O excesso de água foi decantado e os produtos de conta foram secados sob pressão reduzida. As contas foram selecionadas no Ensaio No. I (NI) “como são” após 24 horas de secagem. Os resultados selecionados são resumidos na

Tabela 22.

Tabela 21

Biblioteca: ec10324		Envoltório a 10 % em peso (g)	NaCl_s (g)	X-EP-1 (g)	Moles de N no envoltório	Moles de Mel (g)	Moles de X-EP-1 para N no envoltório	Moles de Mel para N no envoltório
1	0,770	0,077	3,850	0,308	0,00067	0,000	4,970	0,000
2	0,650	0,065	3,250	0,260	0,00057	0,172	4,970	2,143
3	0,720	0,072	3,600	0,288	0,00063	0,381	4,970	4,286
4	0,750	0,075	3,750	0,300	0,00065	0,595	4,970	6,428

Tabela 22

Poço no.	Capacidade de ligação (mEq/ g conta): (contas testadas a 10 mg/ml)					
	Na BC (mEq/g) em ponto do tempo (h.):		K BC (mEq/g) em ponto do tempo (h.):		Mg BC (mEq/g) em ponto do tempo (h.):	
	2	24	2	24	2	24
1	-1,14	-2,00	0,42	1,22	0,69	0,77
2	-1,51	-2,26	1,57	2,34	-0,09	0,10
3	-1,99	-2,35	2,15	2,29	0,03	0,21
4	-2,11	-2,33	2,31	2,20	-0,06	0,27

Os dados da Tabela 22 são apresentados na Figura 30.

5 Exemplo 23: Análise de espectroscopia fotoeletrônica de raio-X (XPS)

As partículas de núcleo-envoltório identificadas abaixo na Tabela 23, foram também caracterizadas por espectroscopia fotoeletrônica de raio-X (XPS).

Amostra ID	Equivalentes molares de X-EP-1 adicionado	Descrição da Preparação da amostra
EC64005C3	4,9	Exemplo 19; Tabela 17 poço 5
EC85002C	7,76	Exemplo 20
EC85075	0	Exemplo 17

Dados de XPS geralmente indicam a composição das 10 partículas de núcleo-envoltório testadas e diferenciam os átomos de nitrogênio primário, secundário, terciário e quaternário no envoltório de polietilenoimina. As amostras de partículas de núcleo-envoltório foram lavadas com hidróxido de sódio 1,0 Molar (para remover qualquer sal de cloridreto das partículas das contas). A seqüência de lavagem foi 0,3 g com 5

mL de NaOH 1,0M, 5 mL de água e 5 mL de metanol. Em seguida, as partículas de núcleo-envoltório foram secadas sob pressão reduzida.

A amostra EC64005C3 foi de uma conta Dowex revestida com um v-Bz-PEI e reticulada com epicloroidrina, preparada de acordo com o processo em que a relação do agente de reticulação (epicloroidrina, (X-EP-1)) para o número de nitrogênios na polietilenoimina era de 1:4:9. A amostra EC85002c foi de uma conta Dowex revestida com um v-Bz-PEI e reticulada com epicloroidrina, de acordo com o processo onde o X-EP-1:N era 7,76:1. A amostra EC85075 foi do revestimento de v-Bz-PEI sozinho. Os dados da XPS que são apresentados na Figura 31 estão resumidos na Tabela 24.

Tabela 24. Resultados da XPS para núcleo PSS com envoltório v-Bz-PEI

Amostra		C-N #1 (399,1 – 399,2eV)	C-N #2 (400,0ev- 400,2ev)	NR4+ #1 (401,5eV)	NR4+ #2 (402,2ev)	Total
EC64005C3	% N	68	24	-	8	100
	At% ^b	7	3	-	1	11
EC85002C	% N	82	10	-	8	100
	At%	7	1	-	1	9
EC85075 VBzPEI	% N	76	9	15	-	100
	At%	11	1	2	-	~15a

De uma base de dados XPS, NR4#1 corresponde a amina protonada. Também de uma base de dados de XPS NR4#2 corresponde a aminas quaternizadas. C-NR4#1 e C-NR4 #2 correspondem a aminas primárias, di-substituídas, e tri-substituídas. Pela tabela 24, pode ser deduzido que, estruturas quaternárias estão presentes nas partículas de núcleo-envoltório tendo um núcleo Dowex revestido com v-Bz-PEI e, em seguida reticuladas com epicloroidrina, em comparação com o revestimento de poliamina de partida que não foi exposto a epicloroidrina (EC85075 v-Bz-PEI).

Os exemplos demonstram a invenção e alguns de seus vários objetivos e vantagens. Os exemplos são ilustrativos e não-limitativos. Uma pessoa de habilidade comum na arte observará outras alternativas dentro do escopo da invenção, como definido em suas reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para remover íon de potássio do trato gastrintestinal de um mamífero, caracterizado pelo fato de compreender

5 administrar uma partícula de núcleo-envoltório ao mamífero, a partícula de núcleo-envoltório compreendendo um componente de núcleo e um componente de envoltório, o componente de núcleo sendo um polímero tendo uma capacidade para ligar-se ao íon de potássio, o componente de núcleo sendo um polímero perm-seletivo para íon de potássio através do íon de magnésio,

10 passar a partícula de núcleo-envoltório através do trato gastrintestinal do mamífero, a perm-seletividade da partícula de núcleo-envoltório para íon de potássio através do íon de magnésio persistindo durante o trânsito da partícula de núcleo-envoltório através do intestino delgado e do cólon, a partícula de núcleo-envoltório preferencialmente ligando-se ao e retendo o íon de potássio através do íon de sódio em um cólon inferior do trato gastrintestinal e

15 remover uma quantidade terapeuticamente eficaz de íon de potássio do trato gastrintestinal do mamífero.

20 2. Método para remover íon de potássio do trato gastrintestinal de um mamífero, caracterizado pelo fato de compreender:

 administrar uma composição farmacêutica ao mamífero, a composição farmacêutica compreendendo um polímero tendo uma capacidade para ligar-se ao íon de potássio, a composição farmacêutica tendo uma seletividade persistente para íon de potássio através de íon de magnésio, e

25 passar a composição farmacêutica através do trato gastrintestinal do mamífero para remover dele íon de potássio,

 a composição farmacêutica sendo distinguida por um ou mais de:

 (a) a composição farmacêutica tendo uma ligação específica

para íon de potássio de pelo menos cerca de 1,5 mmol/g, obtida dentro de um período de ligação de potássio menor do que cerca de 18 horas e a composição farmacêutica tendo uma ligação específica para íon de magnésio de não mais do que cerca de 1,0 mmol/g, mantida durante um período de ligaçāo de magnésio de mais do que cerca de 18 horas,

(b) composição farmacêutica tendo uma ligação relativa para íon de potássio de pelo menos cerca de 40% por mole do cátion ligado total, obtida dentro de um período de ligação de potássio menor do que cerca de 18 horas e a composição farmacêutica tendo uma ligação relativa para íon de magnésio de não mais do que cerca de 40% em mol do cátion ligado total, mantida durante um período de ligação de magnésio de mais do que cerca de 18 horas, ou

(c) composição farmacêutica tendo uma persistência de tempo para íon de potássio definida como o tempo necessário para alcançar cerca de 80% da ligação de equilíbrio, t_{80} , de não mais do que cerca de 18 horas, e a composição farmacêutica tendo uma persistência de tempo para íon de magnésio definida como o tempo necessário para alcançar cerca de 80% da ligação de equilíbrio, t_{80} , de mais do que cerca de 18 horas.

em cada caso (a), (b) ou (c), como determinado in vitro em um ensaio selecionado do grupo consistindo de

(i) um primeiro ensaio consistindo essencialmente de incubação da composição farmacêutica em uma concentração de 4 mg/ml em uma solução consistindo essencialmente de 55 mM KCl, 55 mM MgCl₂ e 50 mM monoidrato do ácido 2-morfolinoetanossulfônico, em um pH de 6,5 e uma temperatura de 37°C por 48 h com agitação e direta ou indiretamente medindo-se os cátions ligados à composição farmacêutica durante o tempo,

(ii) um segundo ensaio consistindo essencialmente da incubação da composição farmacêutica em uma concentração de 4 mg/ml em uma solução consistindo essencialmente de 50 mM KCl, 50 mM MgCl₂, 50

mM monoidrato do ácido 2-morfolinoetanossulfônico, 5 mM taurocolato de sódio, 30 mM oleato e 1,5 mM citrato, em um pH de 6,5 e uma temperatura de 37°C por 48 h com agitação e direta ou indiretamente medindo-se os cátions ligados à composição farmacêutica durante o tempo, e

15 3. Método para seletivamente remover íon de potássio de um meio-ambiente compreendendo íon de potássio e íon de magnésio, caracterizado pelo fato de compreender:

20 administrar uma partícula de núcleo-envoltório ao meio-ambiente, a partícula de núcleo-envoltório compreendendo um componente de núcleo e um componente de envoltório, o componente de núcleo sendo um polímero tendo uma capacidade para ligar-se ao íon de potássio, o componente de envoltório sendo um polímero perm-seletivo para íon de potássio através de íon de magnésio, a partícula de núcleo-envoltório tendo uma seletividade persistente para íon de potássio através do íon de magnésio,

25 e

separar a partícula de núcleo-envoltório do meio-ambiente, por meio do que o íon de potássio ligado à partícula de núcleo-envoltório é seletivamente removida do meio-ambiente,

a partícula de núcleo-envoltório sendo distinguida por um ou

mais de

- (a) a partícula de núcleo-envoltório tendo uma ligação específica para íon de potássio de pelo menos cerca de 1,5 mmol/g, obtida dentro de um período de ligação de potássio menor do que cerca de 18 horas e
- 5 a partícula de núcleo-envoltório tendo uma ligação específica para íon de magnésio de não mais do que cerca de 1,0 mmol/g, mantida durante um período de ligação de magnésio de mais do que cerca de 18 horas,

● 10

- (b) a partícula de núcleo-envoltório tendo uma ligação relativa para íon de potássio de pelo menos cerca de 40% em mol do cátion ligado total, obtida dentro de um período de ligação de potássio menor do que cerca de 18 horas e a partícula de núcleo-envoltório tendo uma ligação relativa para íon de magnésio de não mais do que cerca de 40% em mol do cátion ligado total, mantida durante um período de ligação de magnésio de mais do que 18 horas, ou

15

- (c) a partícula de núcleo-envoltório tendo uma persistência de tempo para íon de potássio definida como o tempo necessário para alcançar cerca de 80% da ligação de equilíbrio, t_{80} , de não mais do que 18 horas e a partícula de núcleo-envoltório tendo uma persistência de tempo para íon de magnésio definida como o tempo necessário para alcançar 80% da ligação de equilíbrio, t_{80} , de mais do que cerca de 18 horas,

● 20

em cada caso (a), (b) ou (c), como determinado in vitro em um ensaio selecionado do grupo consistindo de

- 25 (i) um primeiro ensaio consistindo essencialmente da incubação da partícula de núcleo-envoltório em uma concentração de 4 mg/ml em uma solução consistindo essencialmente de 55 mM KCl, 55 mM MgCl₂ e 50 mM monoidrato do ácido 2-morfolinoetanossulfônico, em um pH de 6,5 e uma temperatura de 37°C por 48 horas com agitação e direta ou indiretamente medindo-se os cátions ligados à partícula de núcleo-envoltório durante o tempo,

- (ii) um segundo ensaio consistindo essencialmente da incubação da partícula de núcleo-envoltório em uma concentração de 4 mg/ml em uma solução consistindo essencialmente de 50 mM KCl, 50 mM MgCl₂ e 50 mM monoidrato do ácido 2-morfolinoetanossulfônico, 5 mM de taurocolato de sódio, 30 mM de oleato e 1,5 mM de citrato, em um pH de 6,5 e uma temperatura de 37°C por 48 horas com agitação e direta ou indiretamente medindo-se os cátions ligados à partícula de núcleo-envoltório durante o tempo,
- (iii) um terceiro ensaio consistindo essencialmente da incubação da partícula de núcleo-envoltório em uma concentração de 4 mg/ml em uma solução de água fecal, a solução de água fecal sendo um sobrenadante centrífugo filtrado, derivado por centrifugação de fezes humanas por 16 horas a 50.000g a 4°C e então filtrando-se o sobrenadante através de um filtro de 0,2 µm, a partícula de núcleo-envoltório sendo incubada na solução de água fecal em uma temperatura de 37°C por 48 h com agitação e direta ou indiretamente medindo-se os cátions ligados à partícula de núcleo-envoltório durante o tempo, e

combinações de um ou mais dos primeiro, segundo e terceiro ensaios.

4. Composição farmacêutica para remover íon de potássio do trato gastrintestinal de um mamífero, a composição farmacêutica compreendendo um polímero tendo a capacidade para ligar-se ao íon de potássio, a composição farmacêutica tendo uma seletividade persistente para íon de potássio através do íon de magnésio, a composição farmacêutica sendo caracterizada por uma ou mais de:

(a) composição farmacêutica tendo uma ligação específica para íon de potássio de pelo menos cerca de 1,5 mmol/g, obtida dentro de um período de ligação de potássio menor do que cerca de 18 horas e a composição farmacêutica tendo uma ligação específica para íon de magnésio

de não mais do que cerca de 1,0 mmol/g, mantida através de um período de ligação de magnésio de mais do que 18 horas,

(b) composição farmacêutica tendo uma ligação relativa para íon de potássio de pelo menos cerca de 50% em mol do cátion ligado total,
5 obtida dentro de um período de ligação de potássio menor do que cerca de 18 horas e uma composição farmacêutica tendo uma ligação relativa para íon de magnésio de não mais do que cerca de 40% em mol da cátion ligado total, mantida através de um período de ligação de magnésio de mais do que cerca de 18 horas, ou

10 (c) composição farmacêutica tendo uma persistência de tempo para íon de potássio definida como o tempo necessário para alcançar cerca de 80% da ligação de equilíbrio, t_{80} , de não mais do que 18 horas, e a composição farmacêutica tendo uma persistência de tempo para íon de magnésio definida como o tempo necessário para alcançar cerca de 80% da ligação de equilíbrio, t_{80} , de mais do que cerca de 18 horas,

15 em cada caso (a), (b) ou (c), como determinado in vitro em um ensaio selecionado do grupo consistindo de

20 (i) um primeiro ensaio consistindo essencialmente da incubação da composição farmacêutica em uma concentração de 4 mg/ml em uma solução consistindo essencialmente de 55 mM KCl, 55 mM MgCl₂ e 50 mM monoidrato de ácido 2-morfolinoetanossulfônico, em um pH de 6,5 e uma temperatura de 37°C por 48 horas com agitação e direta ou indiretamente medindo-se os cátions ligados à composição farmacêutica durante o tempo,

25 (ii) um segundo ensaio consistindo essencialmente da incubação da composição farmacêutica em uma concentração de 4 mg/ml em uma solução consistindo essencialmente de 50 mM KCl, 50 mM MgCl₂ e 50 mM monoidrato de ácido 2-morfolinoetanossulfônico, 5 mM taurocolato de sódio, 30 mM oleato e 1,5 mM citrato, em um pH de 6,5 e uma temperatura de 37°C por 48 horas com agitação e direta ou indiretamente medindo-se os

cátions ligados à composição farmacêutica durante o tempo, e

(iii) um terceiro ensaio consistindo essencialmente da incubação da composição farmacêutica em uma concentração de 4 mg/ml em solução de água fecal, a solução de água fecal sendo um sobrenadante centrífugo filtrado, derivado por centrifugação de fezes humanas por 16 horas a 50.000g a 4°C e então filtrando-se o sobrenadante através de um filtro de 0,2 µm, a composição farmacêutica sendo incubada na solução de água fecal em uma temperatura de 37°C por 48 horas com agitação e direta ou indiretamente medindo-se os cátions ligados à composição farmacêutica durante o tempo e

combinações de um ou mais dos primeiro, segundo e terceiro ensaios.

5. Composição para seletivamente remover íon de potássio de um meio-ambiente compreendendo íon de potássio e íon de magnésio, a 15 composição compreendendo uma partícula de núcleo-envoltório, a partícula de núcleo-envoltório compreendendo um componente de núcleo e um componente de envoltório, o componente de núcleo compreendendo um polímero tendo uma capacidade para ligação ao íon de potássio, o componente de envoltório sendo uma polímero perm-seletivo para íon de potássio através de íon de magnésio, a partícula de núcleo-envoltório tendo uma seletividade persistente para íon de potássio através de íon de magnésio, caracterizada pelo fato de ser um ou mais de:

(a) a composição tendo uma ligação específica para íon de potássio de pelo menos cerca de 1,5 mmol/g, obtida dentro de um período de 25 ligação de potássio menor do que cerca de 18 horas e a composição tendo uma ligação específica para íon de magnésio de não mais do que cerca de 1,0 mmol/g, mantida durante um período de ligação de magnésio de mais do que 18 horas,

(b) composição tendo uma ligação relativa para íon de potássio

de pelo menos cerca de 40% em mol do cátion ligado total, obtida dentro de um período de ligação de potássio de menos do que cerca de 18 h, e a composição tendo uma ligação relativa para íon de magnésio de não mais do que cerca de 40% em mol do cátion ligado total, mantida através de um período de ligação de magnésio de mais do que 18 horas, ou

(c) composição tendo uma persistência de tempo para íon de potássio definida como o tempo necessário para alcançar cerca de 80% da ligação de equilíbrio, t_{80} , de não mais do que cerca de 18 horas e a composição tendo uma persistência de tempo para íon de magnésio definida como o tempo necessário para alcançar cerca de 80% da ligação de equilíbrio, t_{80} , de mais do que cerca de 18 horas,

em cada caso (a), (b) ou (c), como determinado in vitro em um ensaio selecionado do grupo consistindo de

(i) um primeiro ensaio consistindo essencialmente da incubação da composição em uma concentração de 4 mg/ml em uma solução consistindo essencialmente de 55 mM KCl, 55 mM MgCl₂ e 50 mM monoidrato de ácido 2-morfolinoetanossulfônico, em um pH de 6,5 e uma temperatura de 37°C por 48 horas com agitação e direta ou indiretamente medindo-se os cátions ligados à composição farmacêutica durante o tempo,

(ii) um segundo ensaio consistindo essencialmente da incubação da composição em uma concentração de 4 mg/ml em uma solução consistindo essencialmente de 50 mM KCl, 50 mM MgCl₂, 50 mM monoidrato de ácido 2-morfolinoetanossulfônico, 5 mM taurocolato de sódio, 30 mM oleato e 1,5 mM citrato, em um pH de 6,5 e uma temperatura de 37°C por 48 horas com agitação e direta ou indiretamente medindo-se os cátions ligados à composição farmacêutica durante o tempo, e

(iii) um terceiro ensaio consistindo essencialmente da incubação da composição em uma concentração de 4 mg/ml em solução de água fecal, a solução de água fecal sendo um sobrenadante centrífugo filtrado,

5 derivado por centrifugação de fezes humanas por 16 horas a 50.000g a 4°C e
então filtrando-se o sobrenadante através de um filtro de 0,2 µm, a
composição sendo incubada na solução de água fecal em uma temperatura de
37°C por 48 horas com agitação e direta ou indiretamente medindo-se os
cátions ligados à composição durante o tempo e

combinações de um ou mais dos primeiro, segundo e terceiro ensaios.

6. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de o período de ligação de potássio ser menor do que cerca de 12 horas.

7. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de o período de ligação de potássio ser menor do que cerca de 6 horas.

8. Composição de acordo com qualquer uma das
15 reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de o período de ligação de
potássio ser menor do que cerca de 4 horas.

9. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de o período de ligação de potássio ser menor do que cerca de 2 horas.

10. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de o período de ligação de potássio ser menor do que cerca de 1 hora.

11. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de o período de ligação de magnésio ser menor do que cerca de 20 horas.

12. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de o período de ligação de magnésio ser menor do que cerca de 22 horas.

13. Composição de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de o período de ligação de magnésio ser menor do que cerca de 24 horas.

14. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de o período de ligação de magnésio ser menor do que cerca de 30 horas.

15. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de o período de ligação de magnésio ser menor do que cerca de 36 horas.

10 16. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de o período de ligação de magnésio ser menor do que cerca de 40 horas.

17. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de o período de ligação de magnésio ser menor do que cerca de 42 horas.

15 18. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de o período de ligação de magnésio ser menor do que cerca de 48 horas.

19. Partícula de núcleo-envoltório, caracterizada pelo fato de compreender

20 um componente de núcleo interno, compreendendo um polímero de troca de cátion e

um componente de envoltório encapsulando o componente de núcleo, o componente de envoltório compreendendo um polímero de amina reticulado líquido positivamente carregado, compreendendo componentes de amina, pelo menos 2% dos componentes de amina sendo amônio quaternário;

25 a partícula de núcleo-envoltório tendo um tamanho de 1 µm a 500 µm e uma capacidade de ligação para potássio de pelo menos 1,5 mmol/g em um pH maior do que 5,5.

20. Partícula de núcleo-envoltório, caracterizada pelo fato de

compreender:

um componente de núcleo interno compreendendo um polímero de troca de cátion e

- um componente de envoltório encapsulando o componente de núcleo, o componente de envoltório compreendendo um polímero de amina reticulado líquido carregado positivamente, o polímero de amina reticulado compreendendo componentes de amina substituídos por um componente (alc)heterocíclico, tendo a fórmula $-(CH_2)_m-HET-(R_x)_t$ ou um componente (alc)arila tendo a fórmula $-(CH_2)_m-Ar-(R_x)_t$, em que m é 0 – 10, t é 0 – 5, HET é um componente heterocíclico, Ar é um componente arila e R_x é hidrocarbila ou hidrocarbila substituída e $-(CH_2)_m-Ar-(R_x)_t$ é outro exceto benzila.

21. Partícula de núcleo-envoltório de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo fato de a partícula de núcleo-envoltório ter um tamanho de 1 μm a 500 μm e uma capacidade de ligação para potássio de pelo menos 1,5 mmol/g em um pH maior do que 5,5.

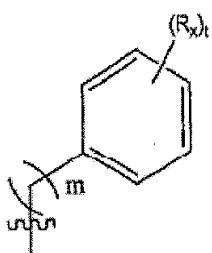
22. Partícula de núcleo-envoltório de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 21, caracterizada pelo fato de o polímero de amina reticulado compreender unidades repetidoras de etilenoimina.

23. Partícula de núcleo-envoltório de acordo com a reivindicação 22, caracterizada pelo fato de as unidades repetidoras de etilenoimina serem substituídas pelo componente (alc)heterocíclico ou o componente (alc)arila.

24. Partícula de núcleo-envoltório de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 23, caracterizada pelo fato de os componentes de amina serem substituídos por um componente (alc)heterocíclico, tendo a fórmula $-(CH_2)_m-HET-(R_x)_t$.

25. Partícula de núcleo-envoltório de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 23, caracterizada pelo fato de os componentes de amina serem substituídos por um componente (alc)arila tendo a fórmula -

$(CH_2)_m-Ar-(R_x)_t$ e t ser 1 - 5.

26. Partícula de núcleo-envoltório de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 25, caracterizada pelo fato de R_x ser $C_1 - C_{18}$ alquila.
- 5 27. Partícula de núcleo-envoltório de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 23, caracterizada pelo fato de o componente (alc)arila ter a fórmula:
- 

 Fórmula IV
- em que
- m é 0 a 10;
- 10 R_x é linear ou ramificada $C_1 - C_{18}$ alquila, $C_1 - C_{18}$ alquenila, $C_1 - C_{18}$ alquinila ou $C_1 - C_{20}$ arila; e t é 0 a 5.
28. Partícula de núcleo-envoltório de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 26, caracterizada pelo fato de HET ser um componente heterocíclico, selecionado do grupo consistindo de furila, tienila, pirodila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, pirrolila, pirazolila, triazolila, tetraxolila, imidazolila, pirazinila, pirimidila, piridazinila, tiazolila, tiadiazolila, bifenila, naftila, indolila, isoindolila, indazolila, quinolinila, isoquinolinila, benzimidazolila, benzotriazolila, imidazopiridinila, benzotiazolila, benzotiadiazolila, benzoxazolila, benzoxadiazolila,
- 15 20 benzotienila, benzofurila e suas combinações.
29. Partícula de núcleo-envoltório de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 28, caracterizada pelo fato de m ser 1 - 3.
30. Partícula de núcleo-envoltório de acordo com qualquer

uma das reivindicações 20 a 28, caracterizada pelo fato de m ser 1 – 3 e t ser 1.

31. Método para remover íon de potássio do trato gastrintestinal de um mamífero, caracterizado pelo fato de compreender 5 administrar partículas de núcleo-envoltório ao mamífero, para passagem através do trato gastrintestinal do mamífero, as partícula de núcleo-envoltório compreendendo um componente de núcleo interno, compreendendo um polímero de troca de cátion e um componente de envoltório encapsulando o componente de núcleo, o componente de núcleo compreendendo um polímero de amina reticulado líquido positivamente carregado, compreendendo componentes de amina, pelo menos 2% dos componentes de amina sendo amônio quaternário.

32. Método para remover íon de potássio do trato gastrintestinal de um mamífero, caracterizado pelo fato de compreender 15 administrar partículas de núcleo-envoltório ao mamífero, para passagem através do trato gastrintestinal do mamífero, as partículas de núcleo-envoltório compreendendo um componente de núcleo interno compreendendo um polímero de troca de cátion e um componente de envoltório encapsulando o componente de núcleo, o componente de envoltório compreendendo um polímero de amina reticulado líquido carregado positivamente, polímero de 20 amina reticulado compreendendo componentes de amina substituídos por um componente de (alc)heterocíclico, tendo a fórmula $-(CH_2)_m\text{-HET-}(R_x)_t$ ou um componente (alc)arila tendo a fórmula $-(CH_2)_m\text{-Ar-}(R_x)_t$, em que m é 0 – 10, t é 0 – 5, HET é um componente heterocíclico, Ar é um componente arila e R_x é hidrocarbila ou hidrocarbila substituída e $-(CH_2)_m\text{-Ar-}(R_x)_t$ é outro exceto benzila.

33. Método de acordo com as reivindicações 31 ou 32, caracterizado pelo fato de a partícula de núcleo-envoltório ser selecionada de qualquer uma das reivindicações 17 a 28.

34. Partícula de núcleo-envoltório de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 30, caracterizada pelo fato de ser para uso como uma substância farmacêutica ativa.

5 35. Partícula de núcleo-envoltório de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 30, caracterizada pelo fato de ser para uso como um medicamento humano.

10 36. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender uma partícula de núcleo-envoltório como definido em qualquer uma das reivindicações 19 a 30 e, opcionalmente, um veículo e/ou diluente farmaceuticamente aceitável

37. Uso de uma partícula de núcleo-envoltório como definida em qualquer uma das reivindicações 19 a 30, dito uso caracterizado pelo fato de ser para a manufatura de um medicamento para tratamento de hipercalemia.

15 38. Uso de uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 35, caracterizado pelo fato de ser para o tratamento de hipercalemia.

433
Q

FIG. 1

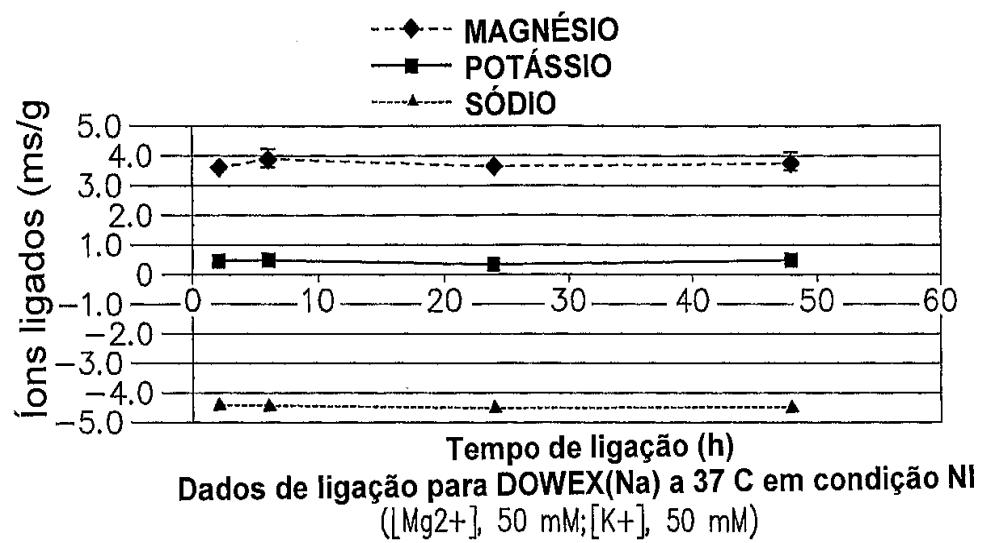


FIG. 2

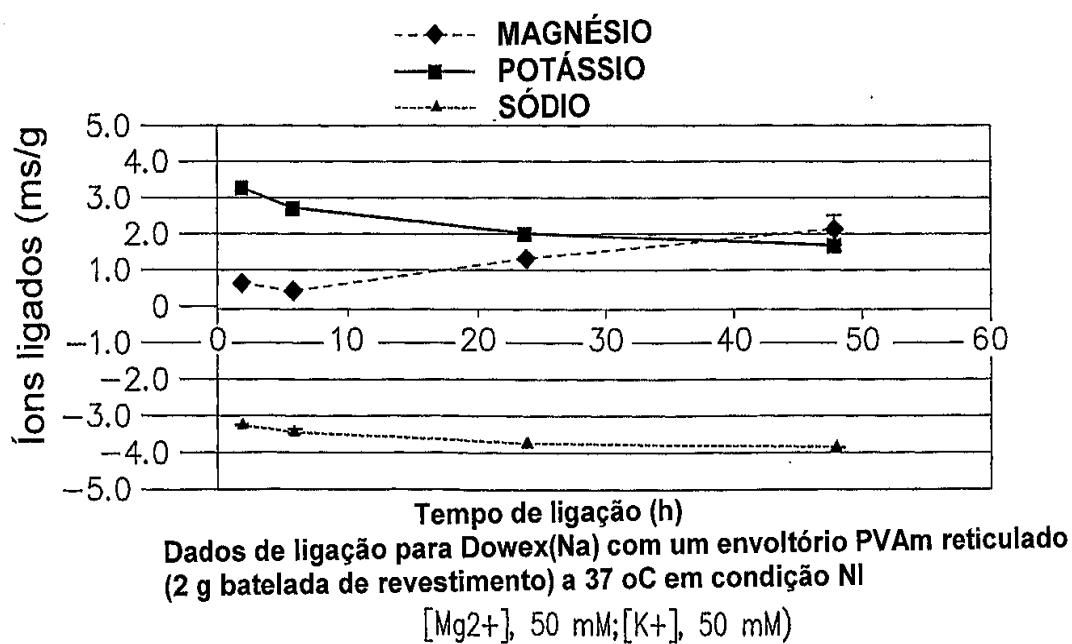


FIG. 3

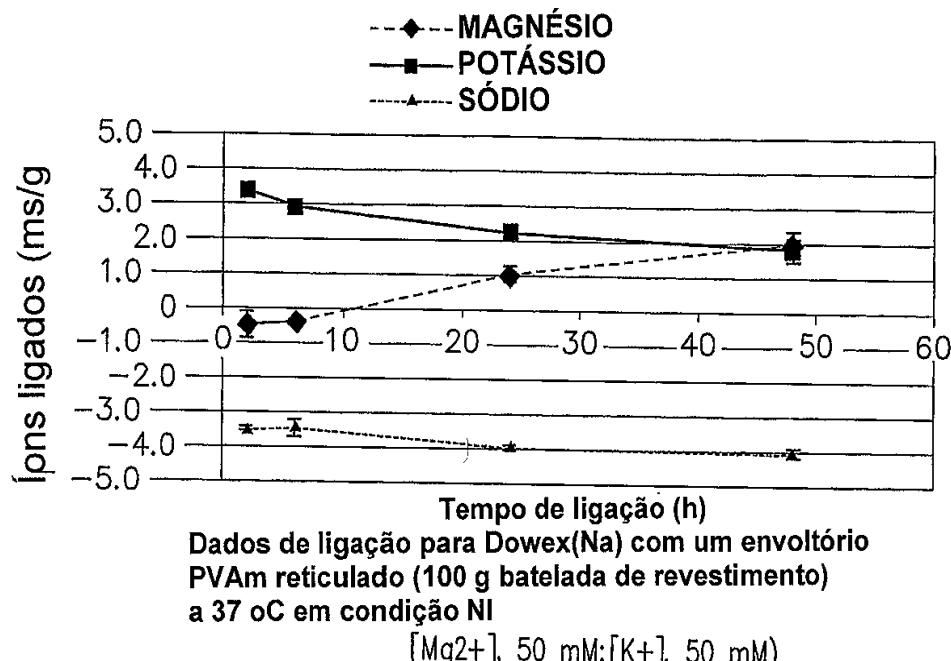


FIG. 4

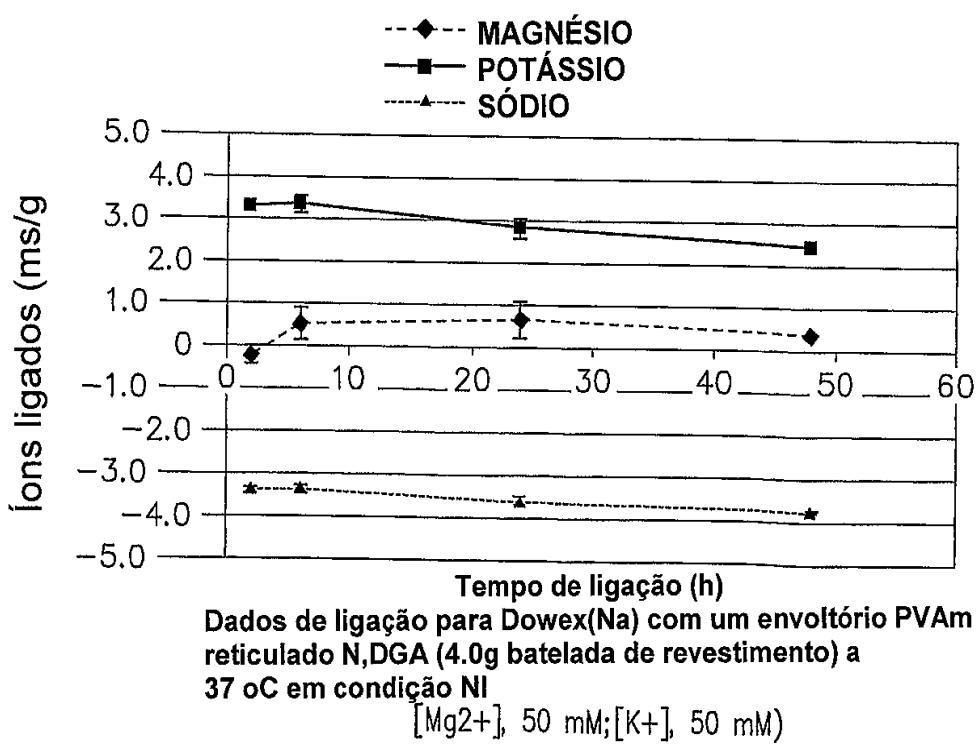


FIG. 5

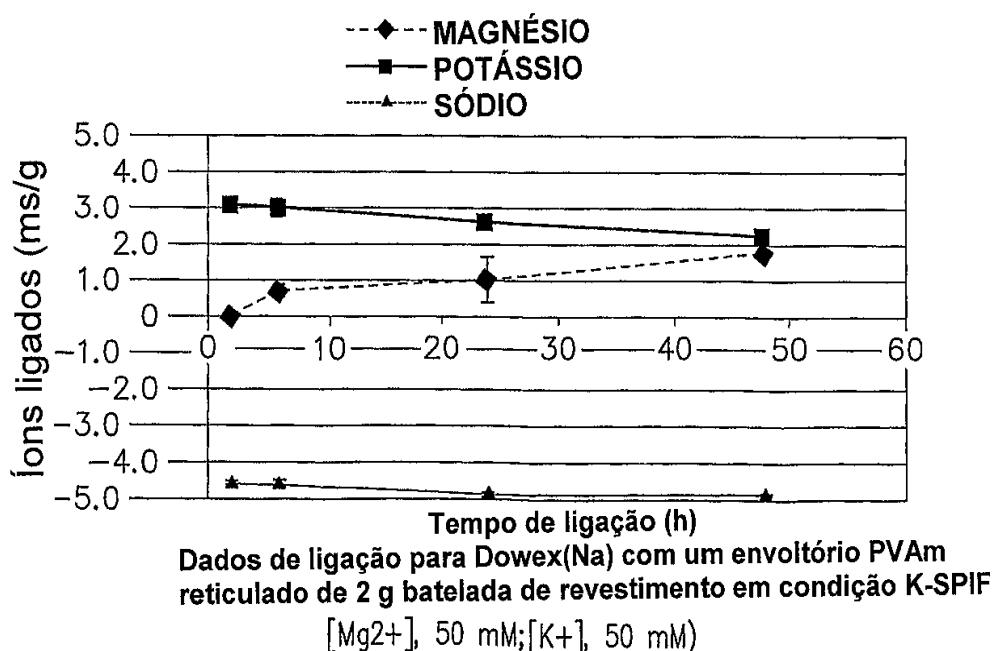
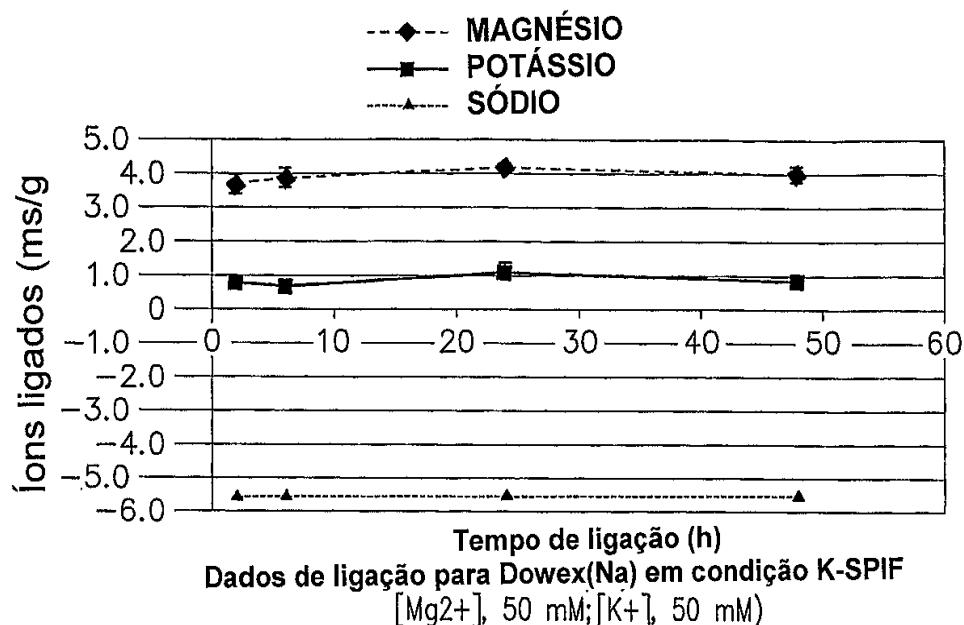


FIG. 6

FIG. 7

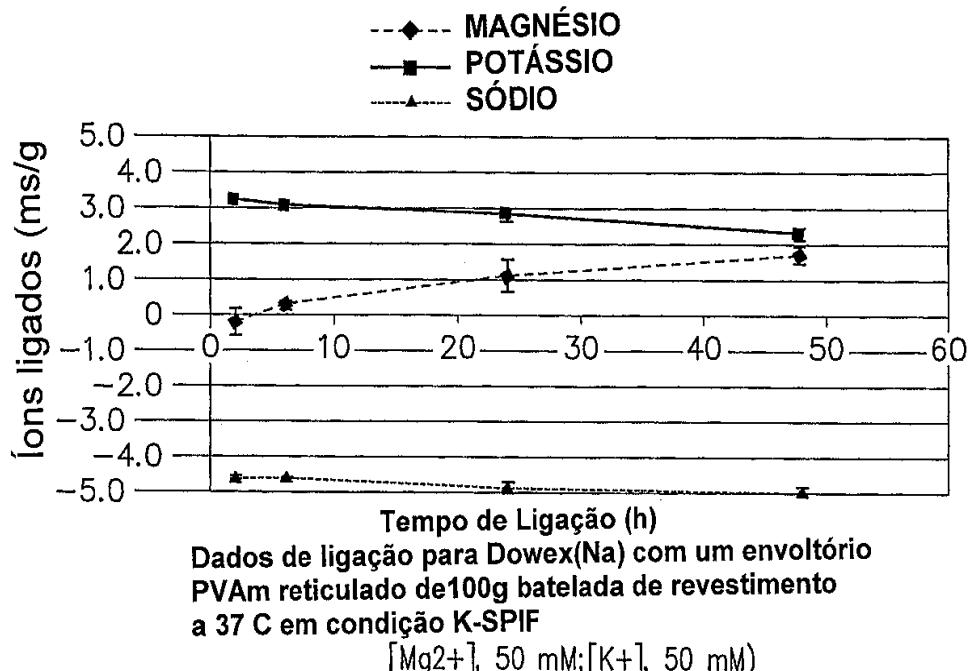


FIG. 8

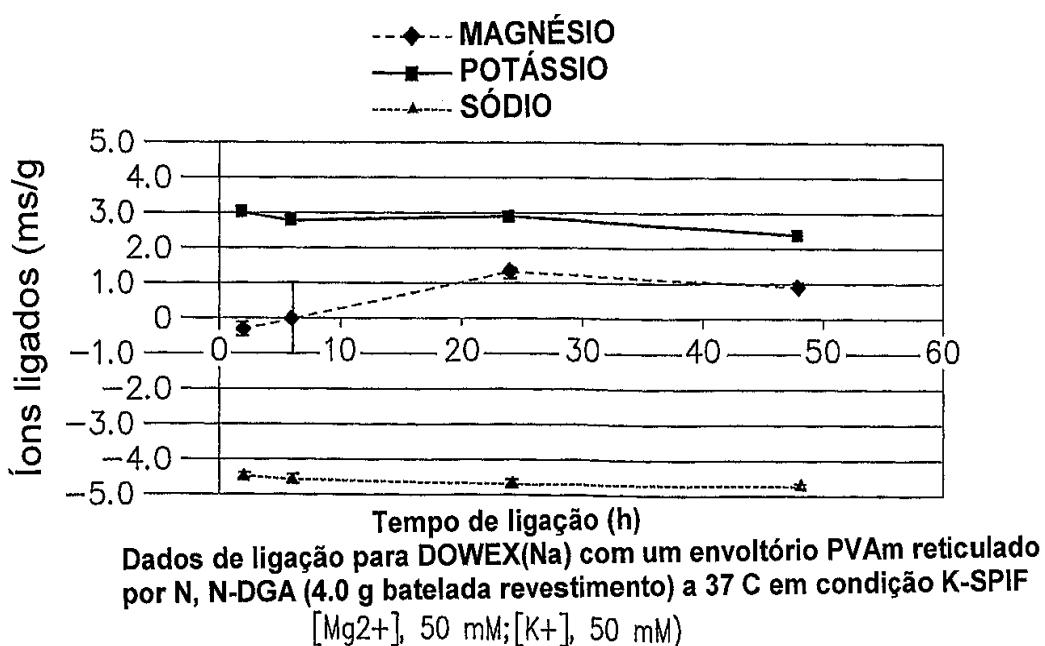


FIG. 9

Núcleo 100 mm PSF(Na) em água fecal a 37 oC

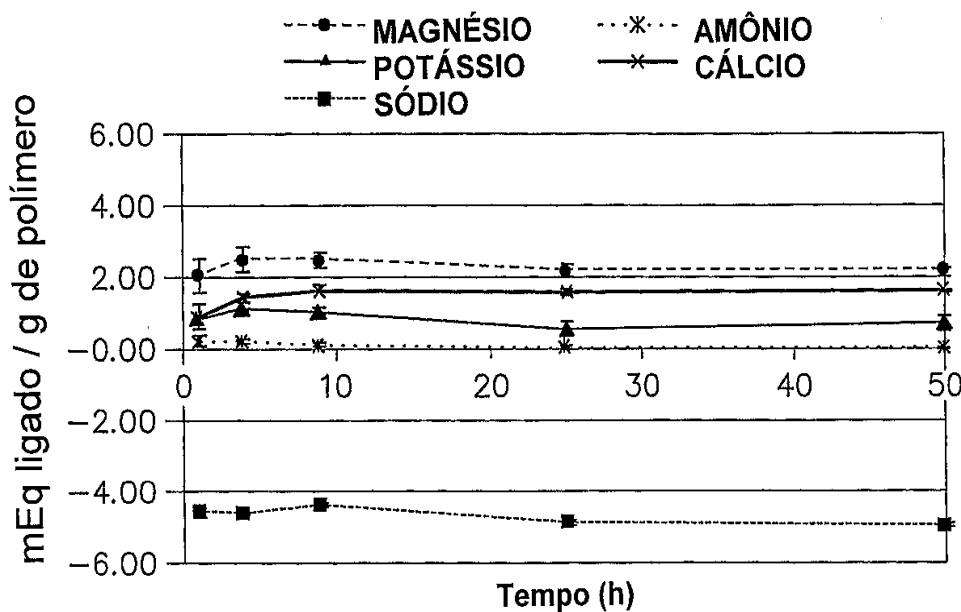


FIG. 10

FL 253 em água fecal a 37 oC

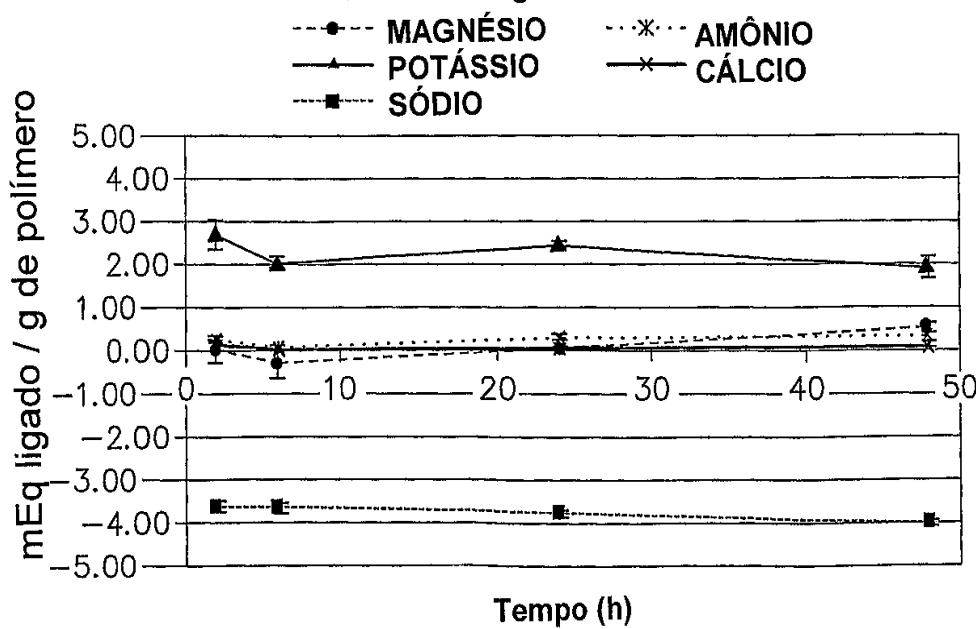


FIG. 11

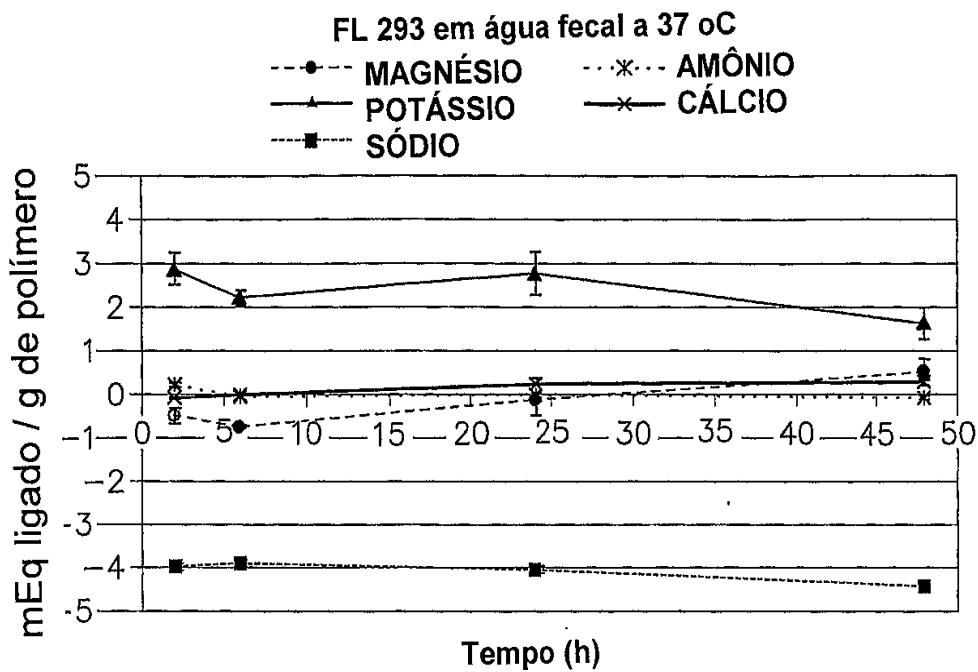
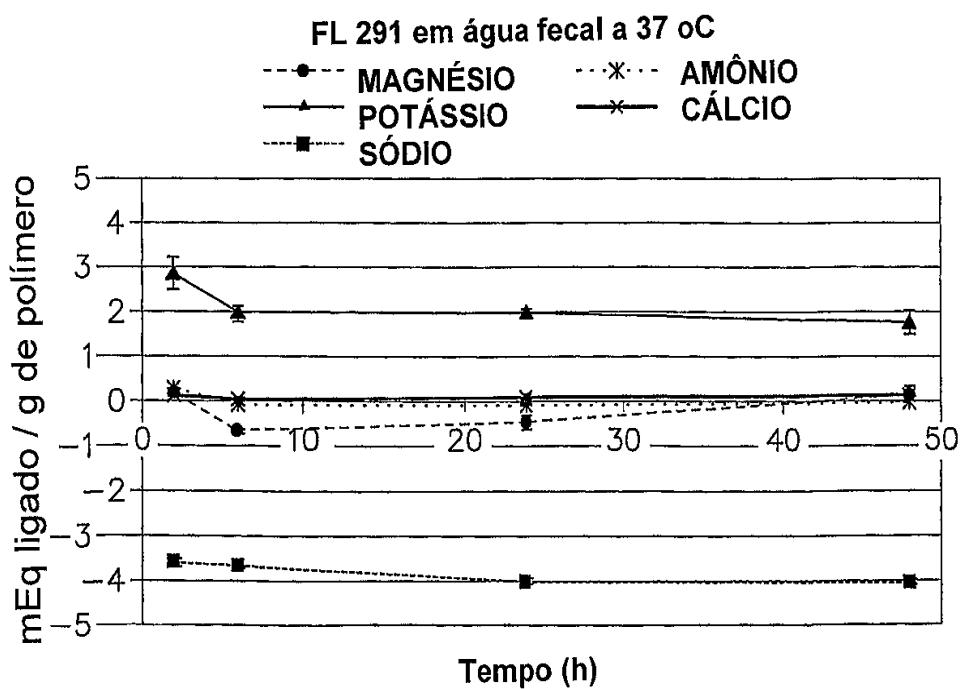


FIG. 12



45#
Q

7/25

FIG. 13A

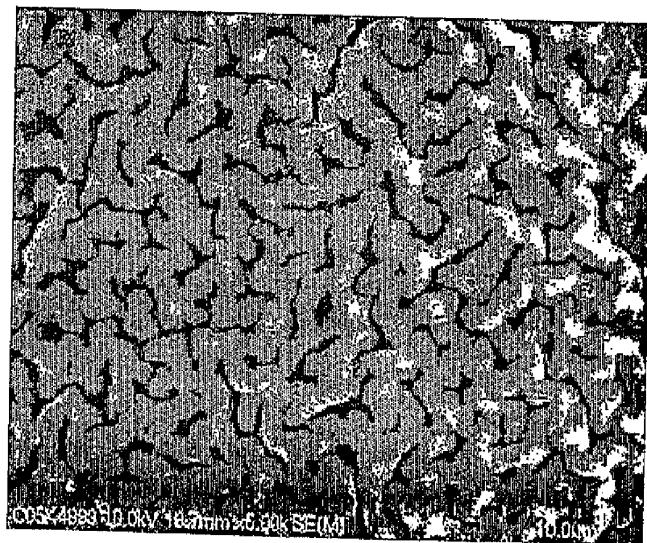
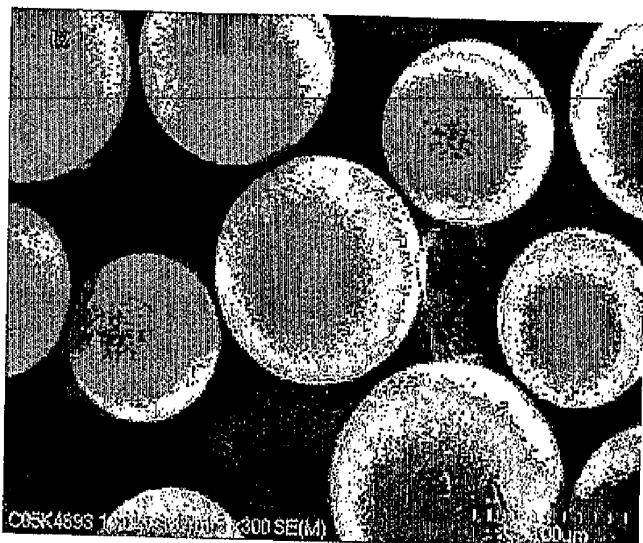


FIG. 13B

458

8

8/25

FIG. 14A

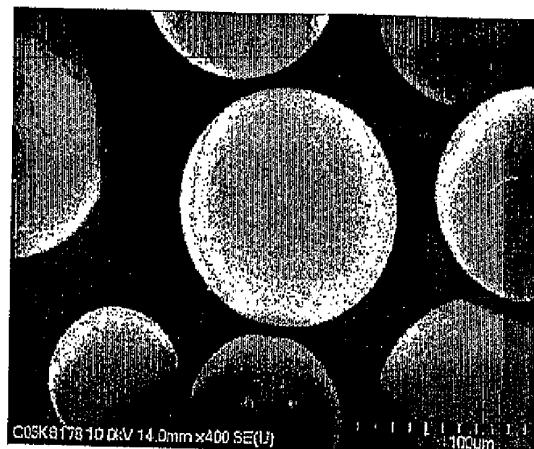
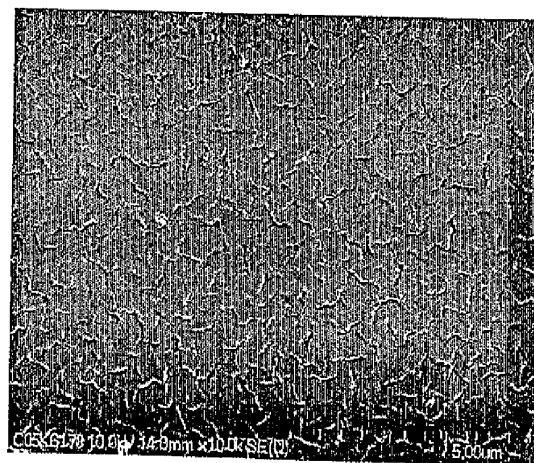


FIG. 14B



419

Q

9/25

FIG. 15A

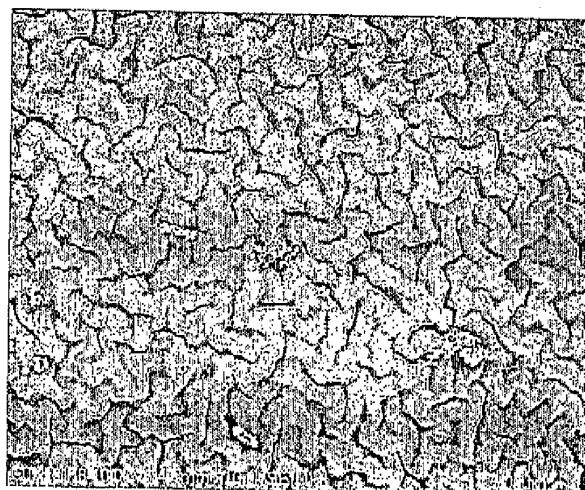
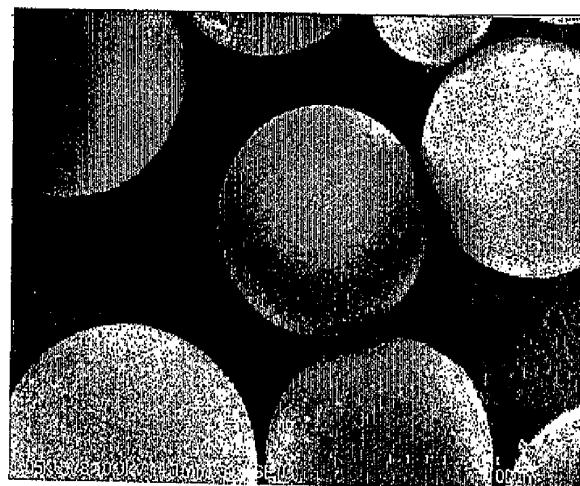


FIG. 15B

420
QY

10/25

FIG. 16A

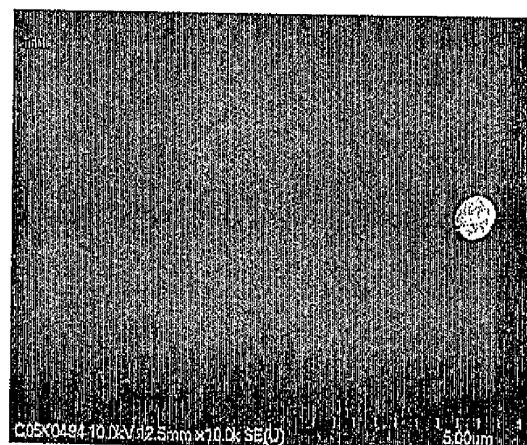
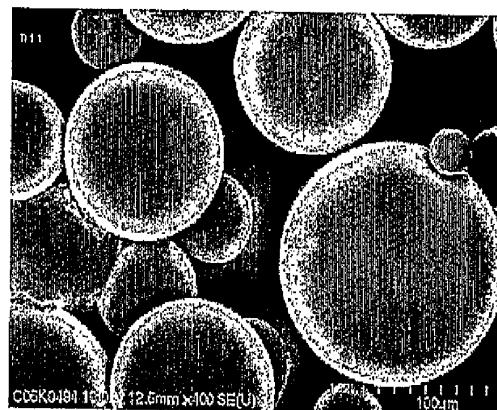


FIG. 16B

423

g

11/25

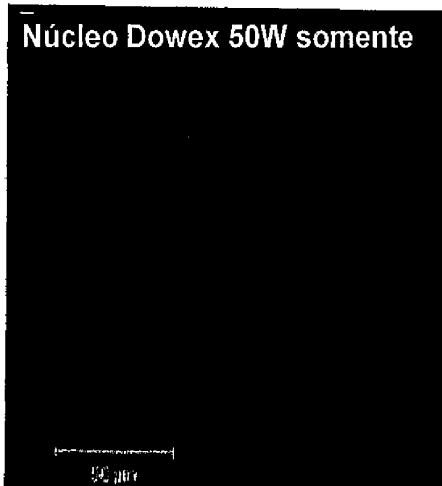


FIG. 17A

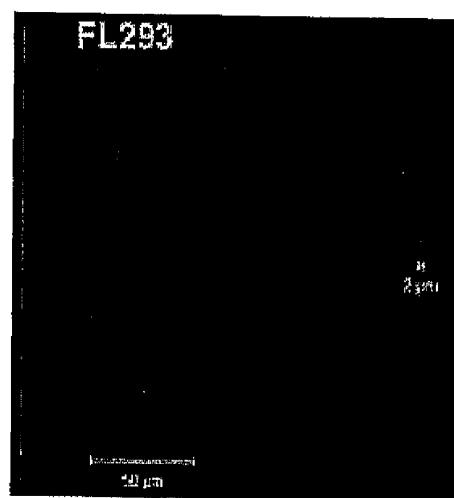


FIG. 17B

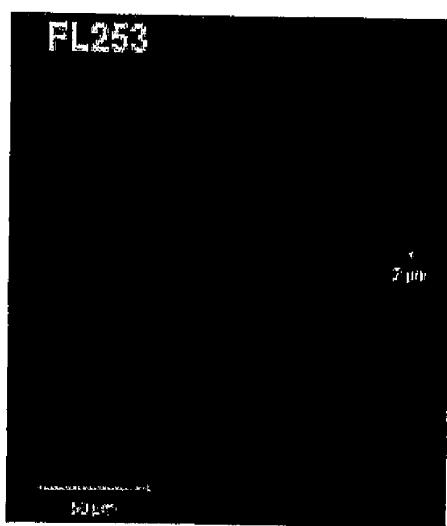


FIG. 17C

FIG. 18A

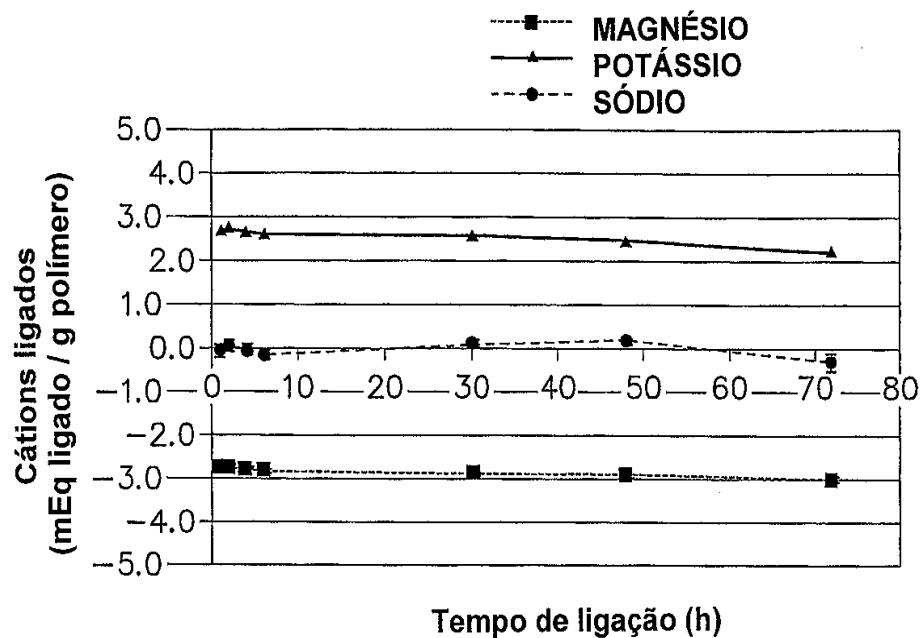


FIG. 18B

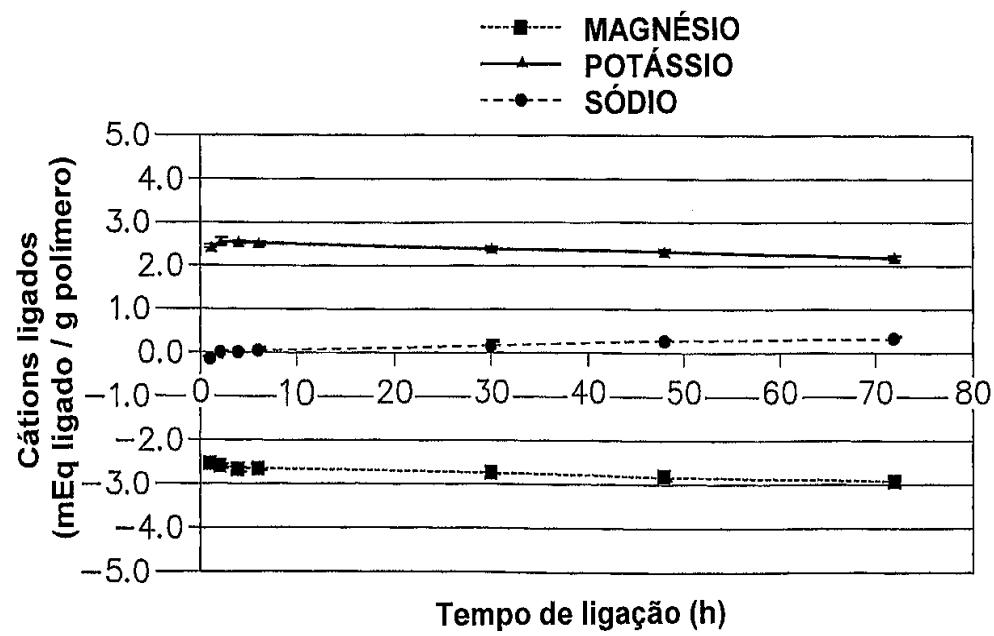


FIG. 19

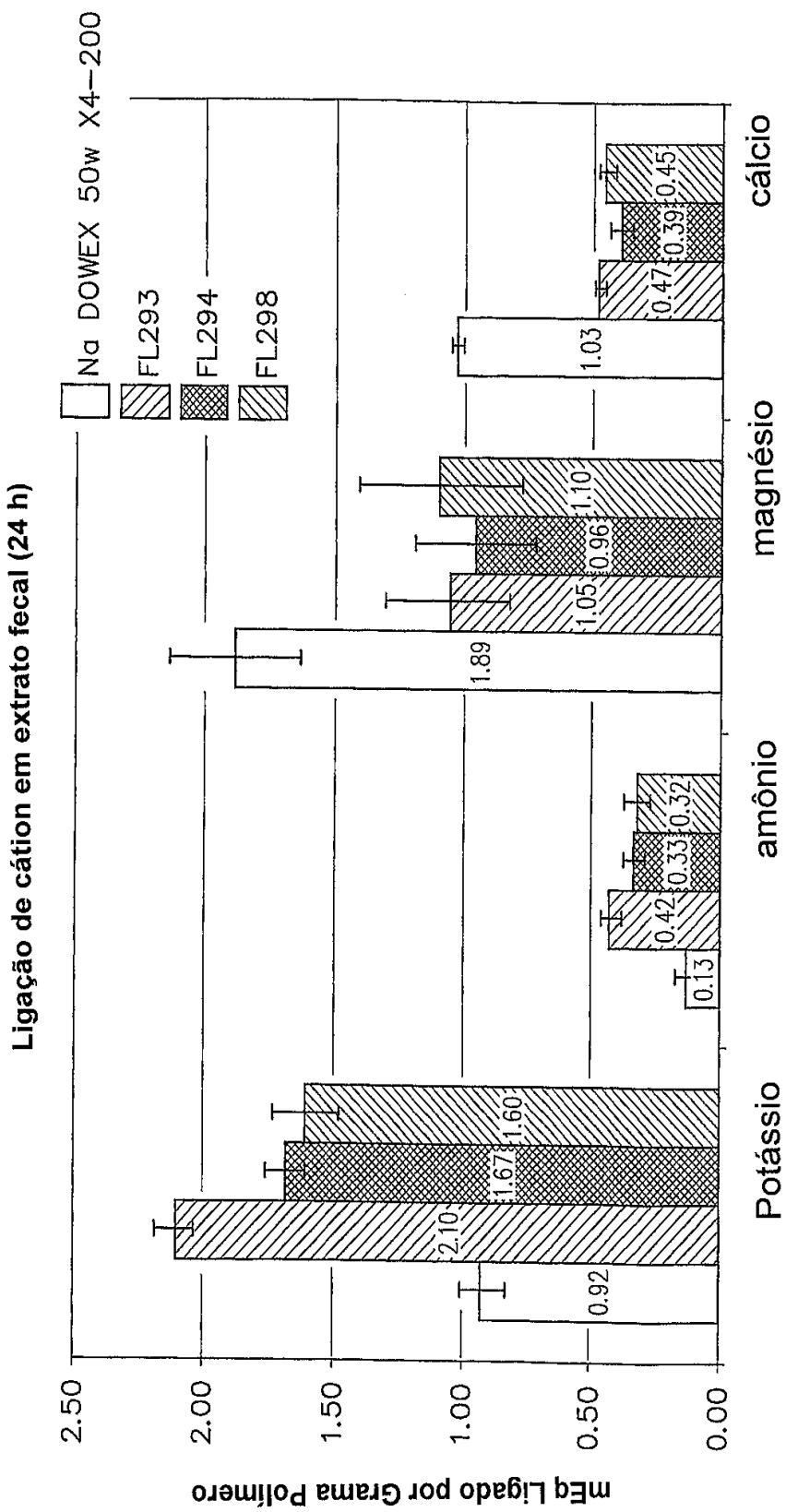


FIG. 20

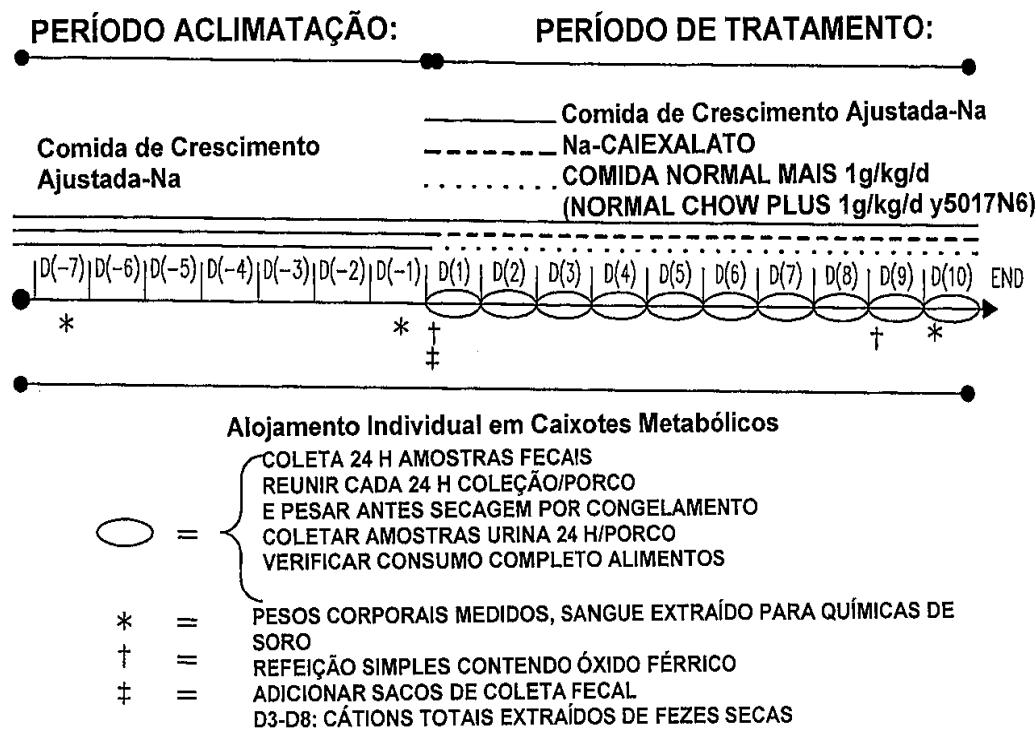
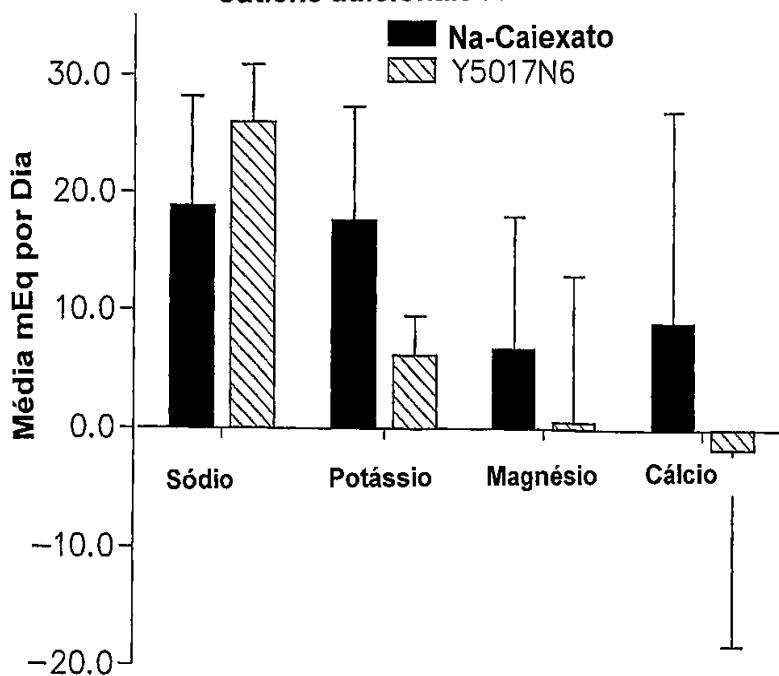


FIG. 21A

Cátions adicionais removidos de dentro das fezes



425

9

FIG. 21B

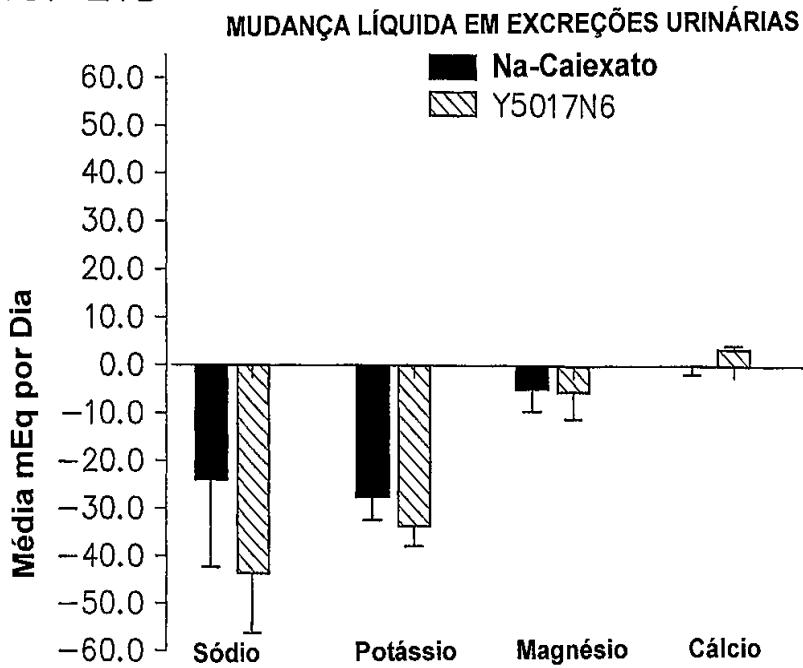


FIG. 22

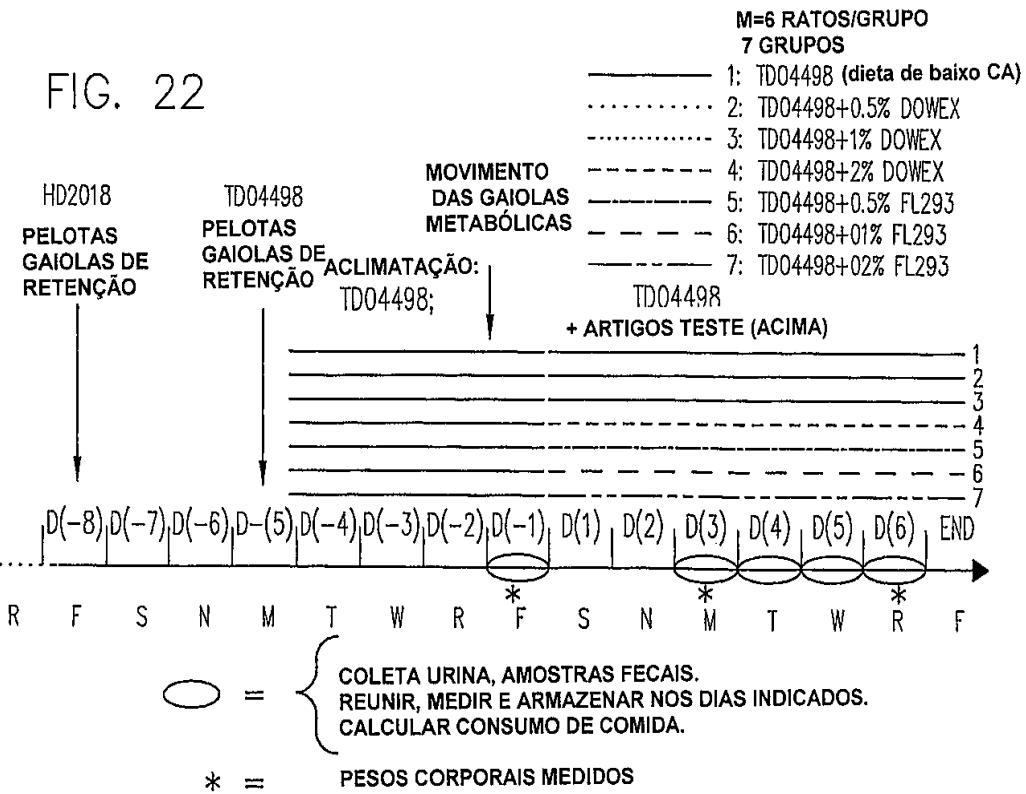


FIG. 23A

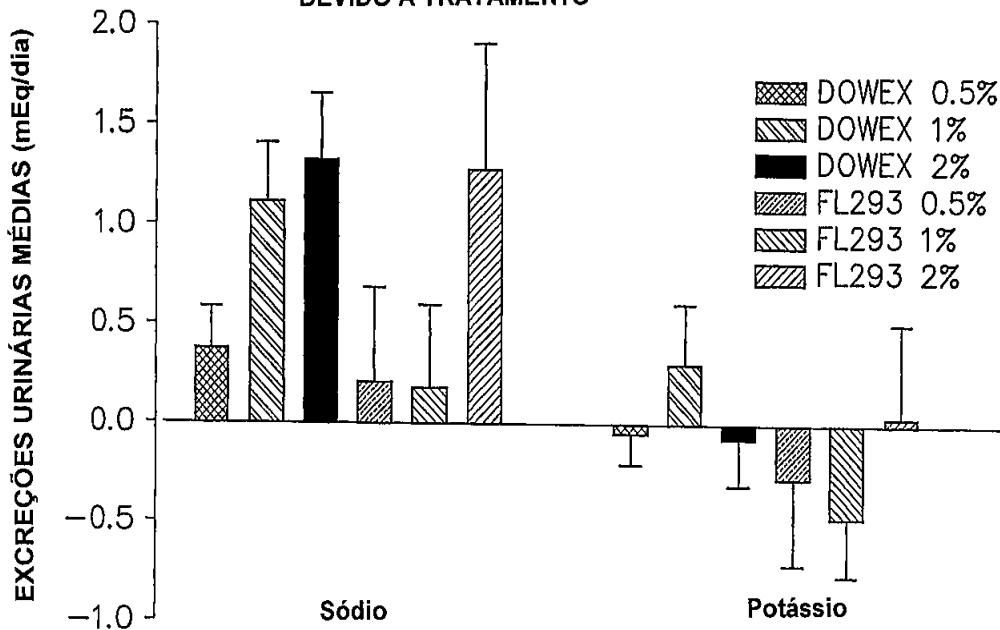
MUDANÇA MÉDIA DAS EXCREÇÕES URINÁRIAS,
DEVIDO A TRATAMENTO

FIG. 23B

CÁTIONS FECAIS MÉDIOS POR GRAMA DE POLÍMERO

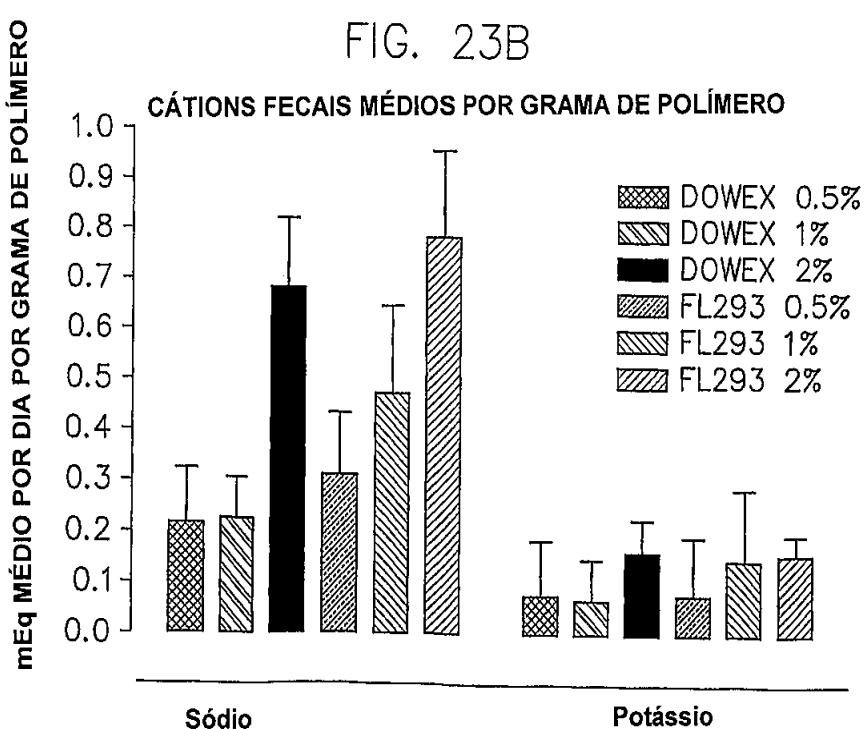


FIG. 24A

SOLUÇÃO ENVOLTÓRIO pH 6,5

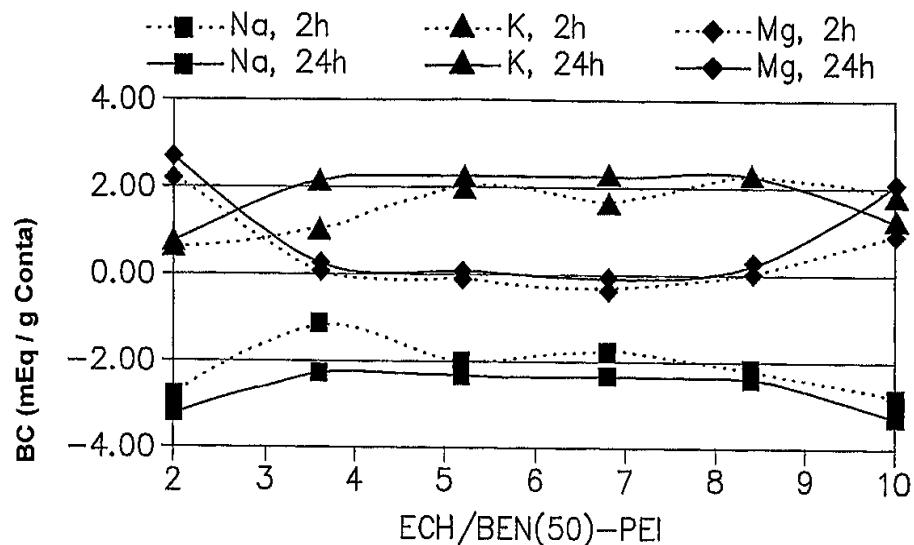


FIG. 24B

SOLUÇÃO ENVOLTÓRIO pH 7,00

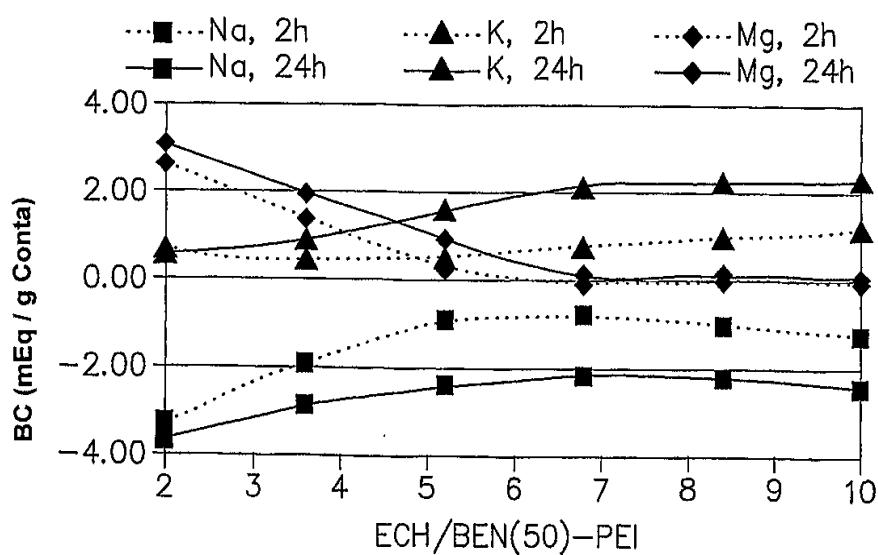


FIG. 24C

SOLUÇÃO ENVOLTÓRIO pH 7,4

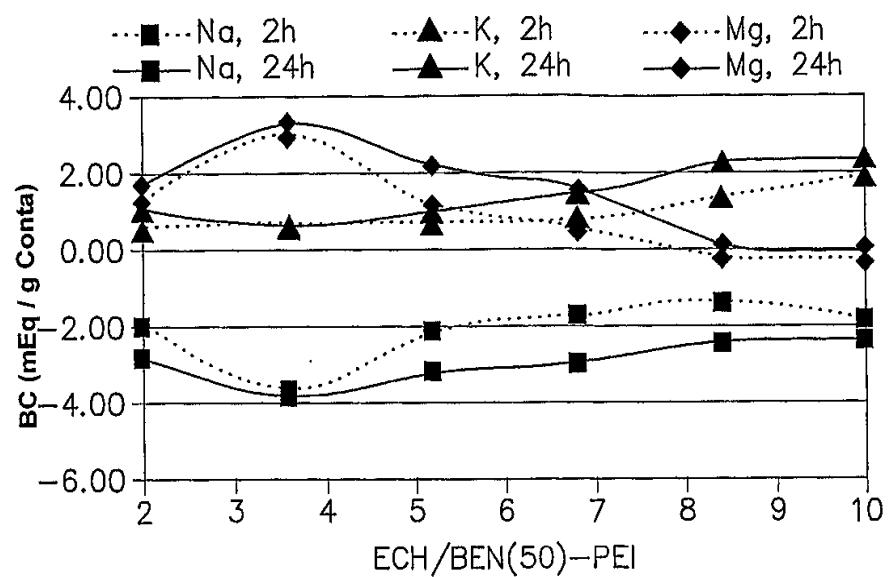


FIG. 24D

SOLUÇÃO ENVOLTÓRIO pH 7,6

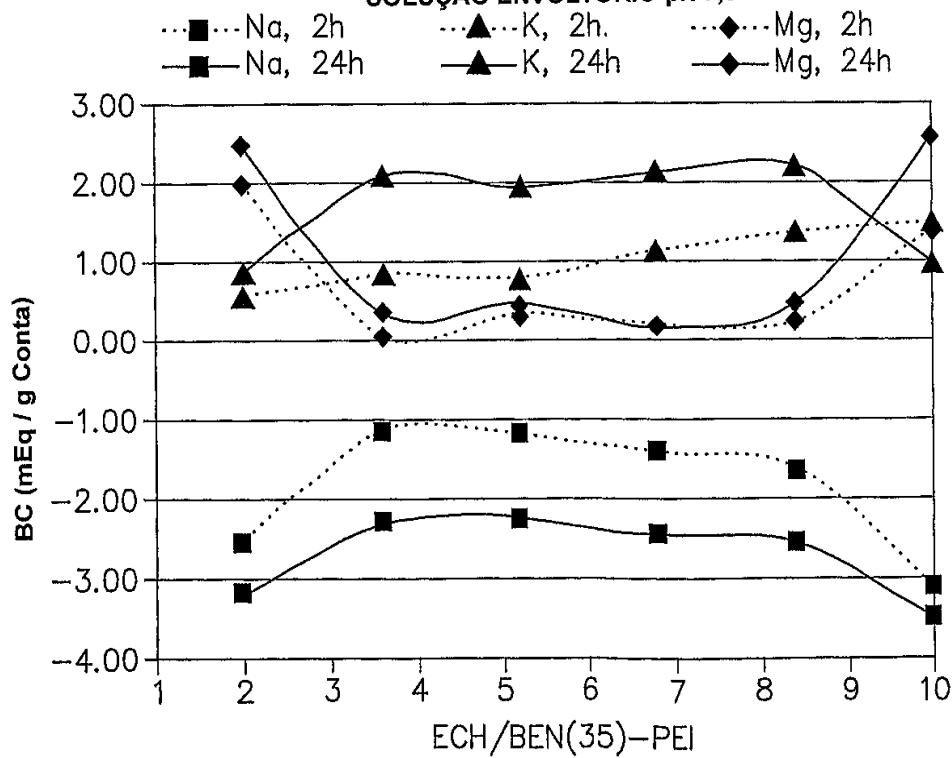


FIG. 25A

BEN(50)-PEI/DOWEX(Na): 20 % em peso

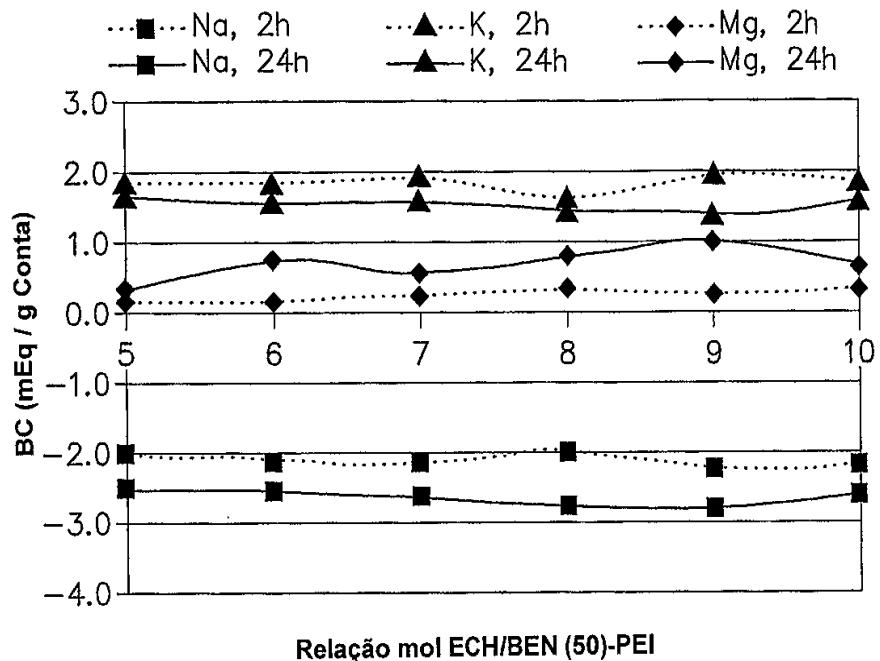


FIG. 25B

BEN(50)-PEI/DOWEX(Na): 15 % em peso

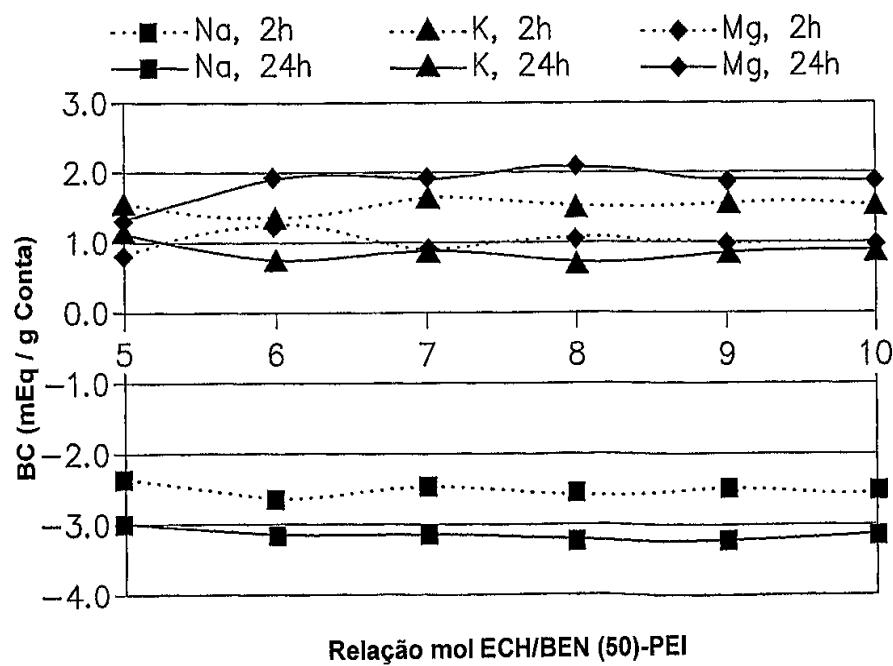


FIG. 25C

BEN(50)-PEI/DOWEX(Na): 10 % em peso

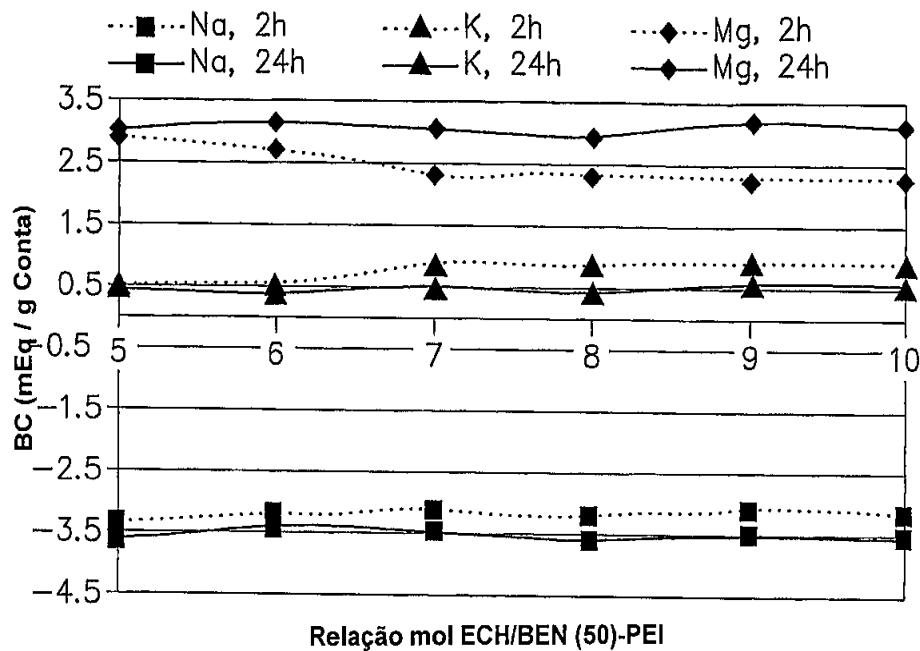


FIG. 26A

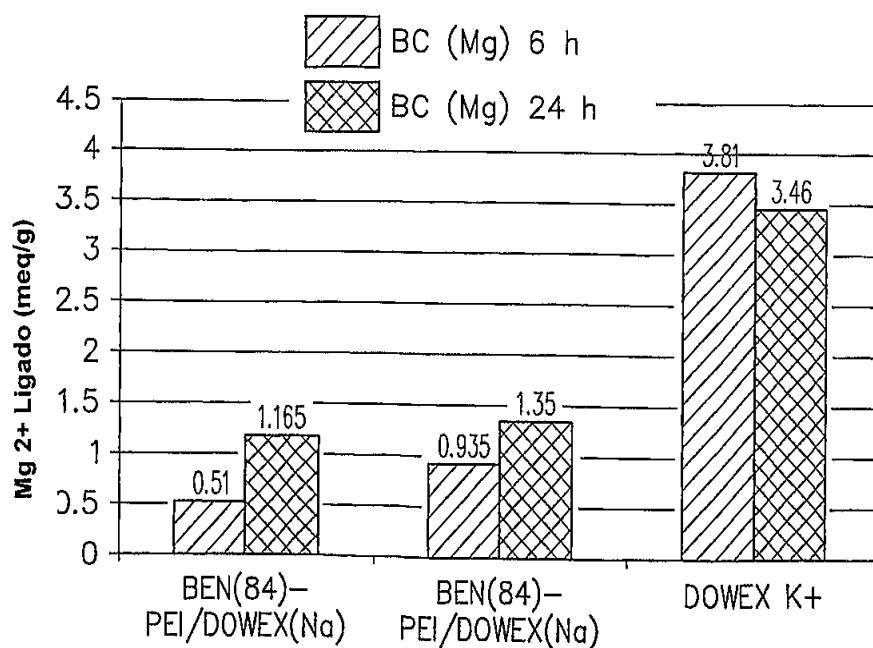


FIG. 26B

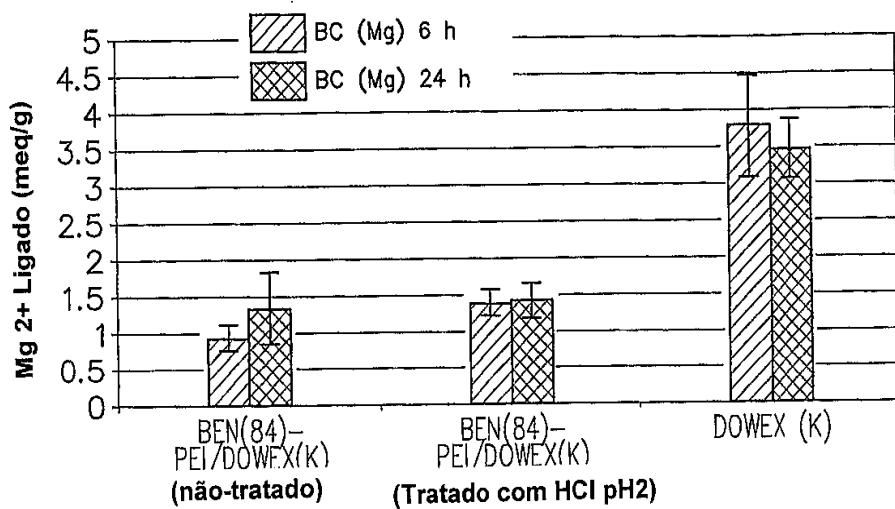


FIG. 27A

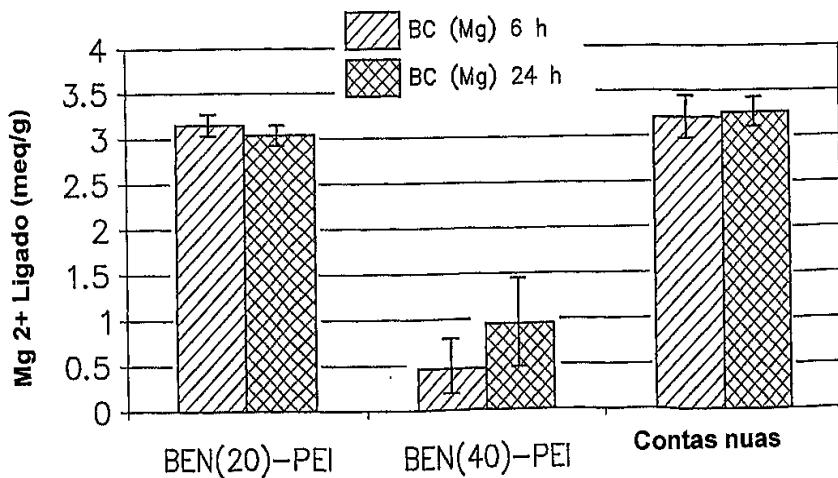


FIG. 27B

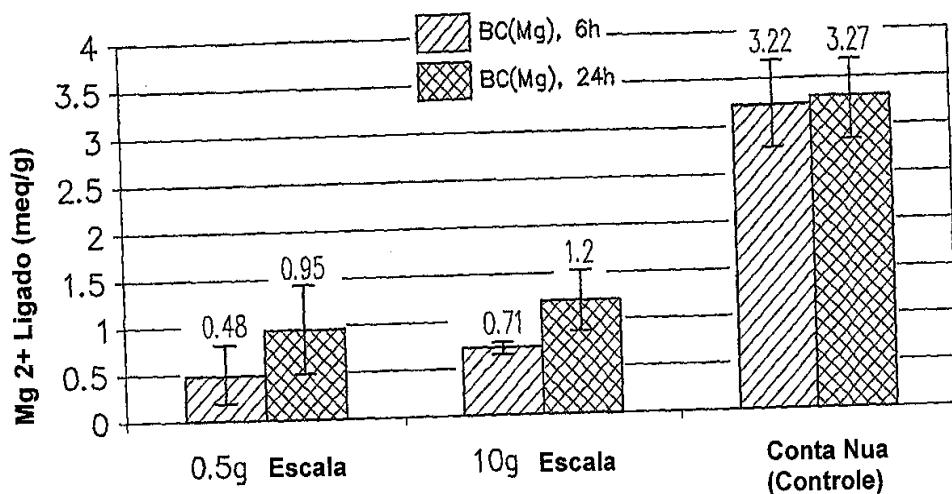


FIG. 28A

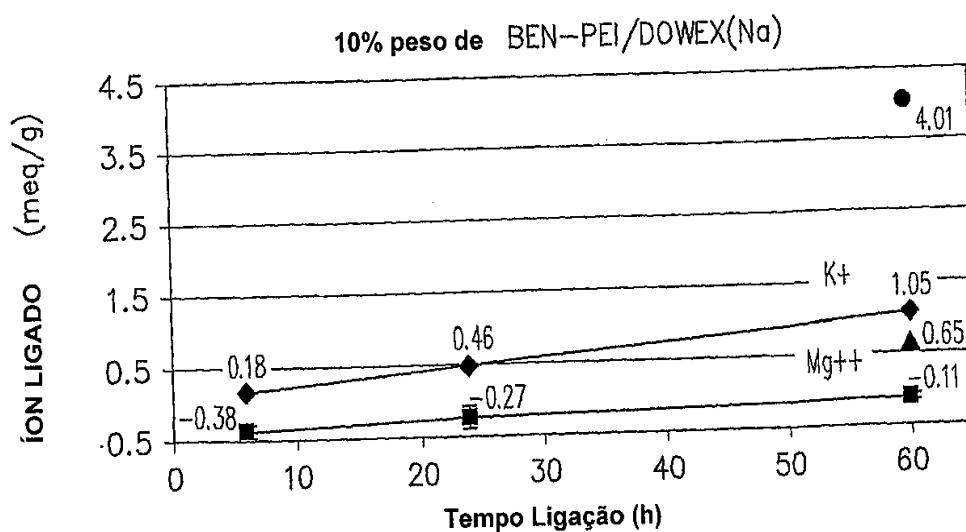


FIG. 28B

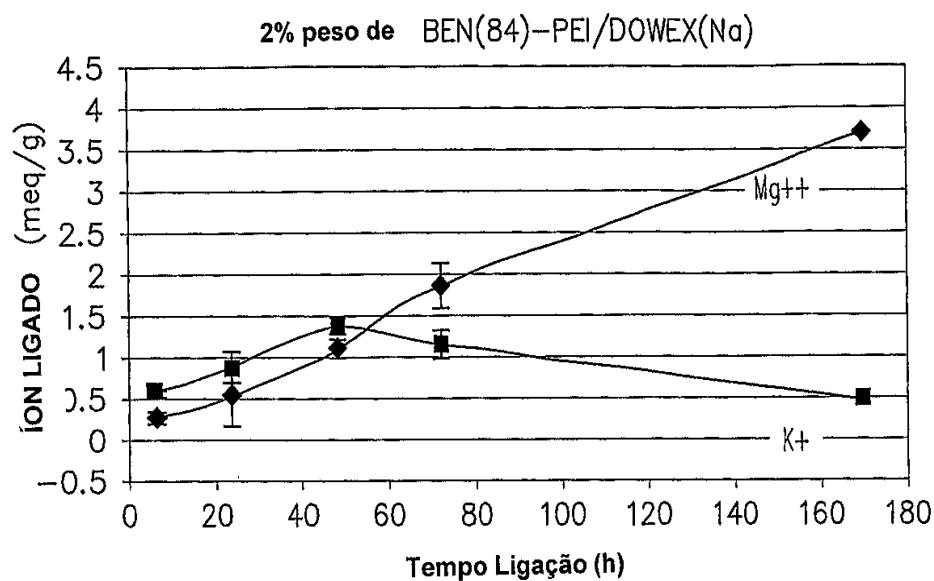


FIG. 28C

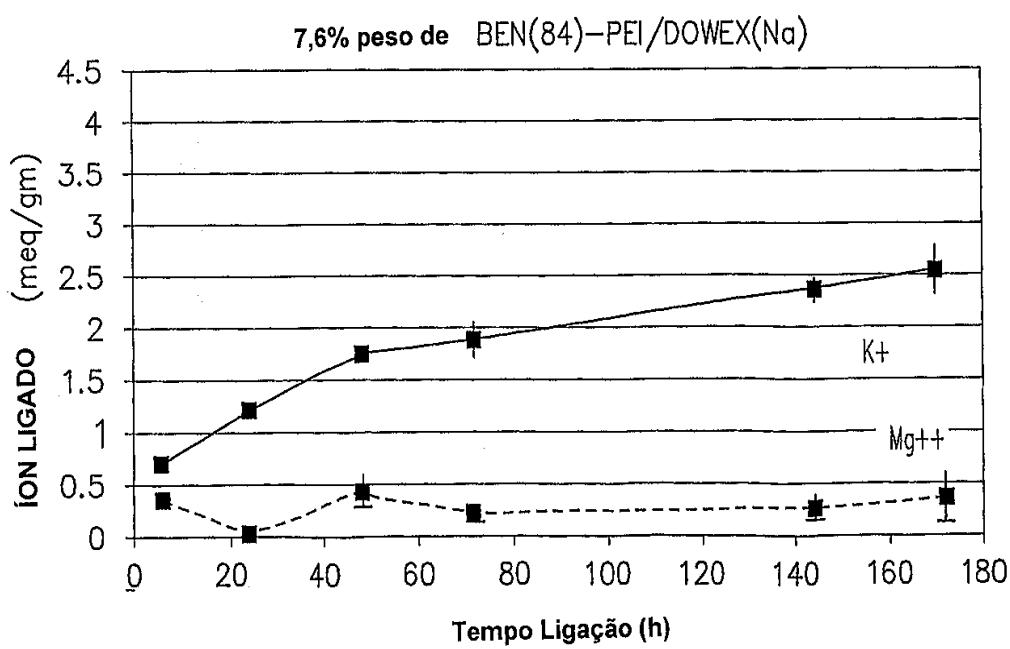


FIG. 29

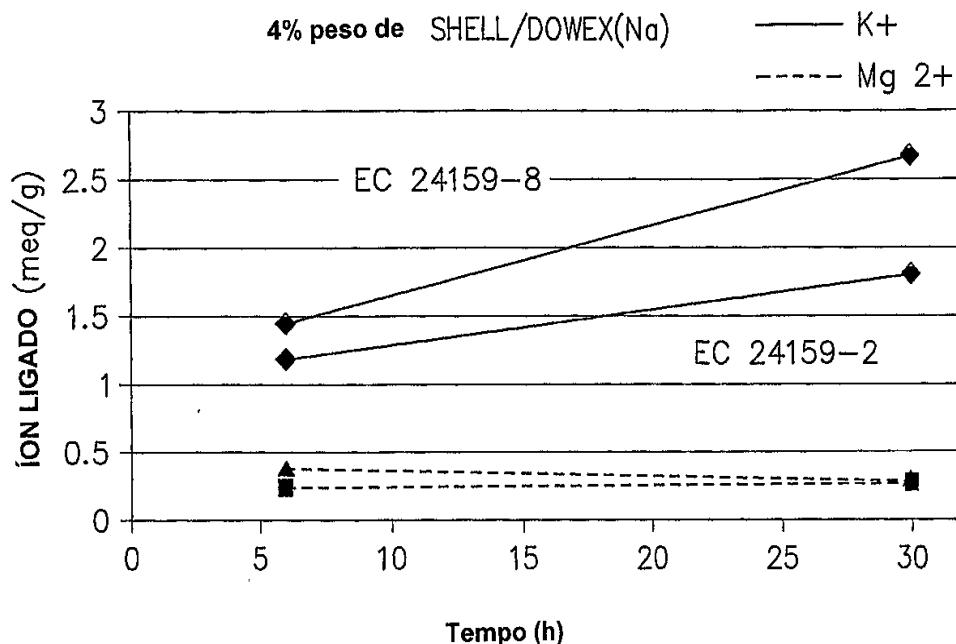


FIG. 30

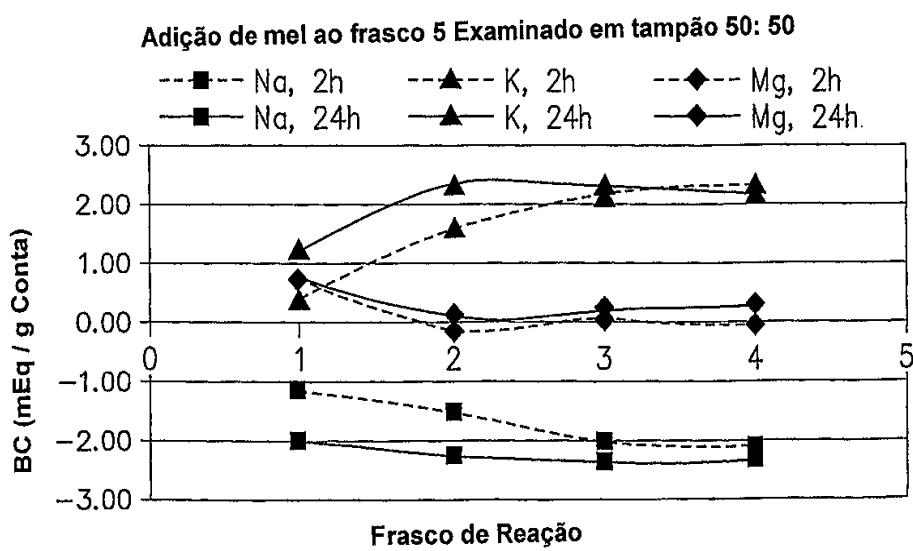
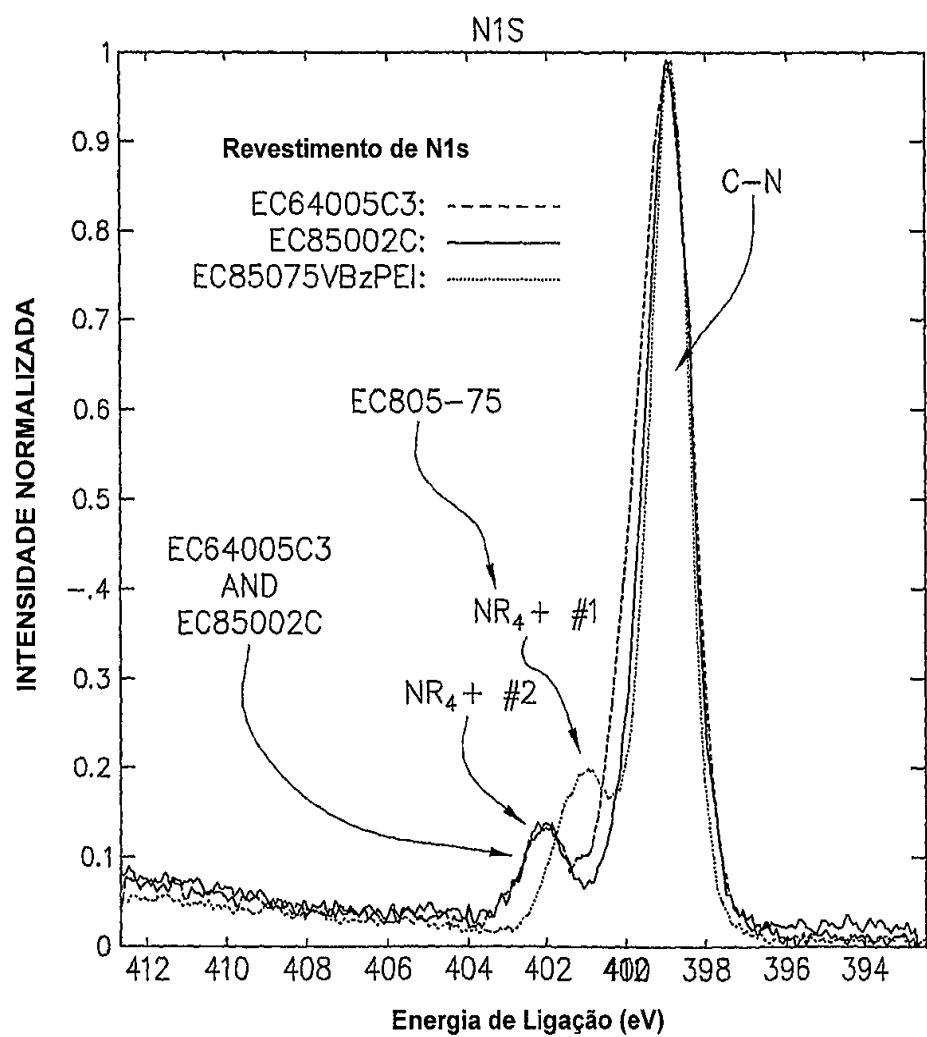
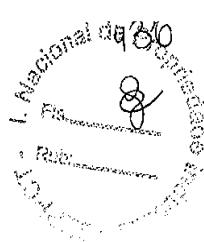


FIG. 31





RESUMO

“MÉTODO PARA REMOVER E COMPOSIÇÃO PARA SELETIVAMENTE REMOVER ÍON DE POTÁSSIO DO TRATO GASTRINTESTINAL DE UM MAMÍFERO, MÉTODO PARA SELETIVAMENTE REMOVER ÍON DE POTÁSSIO DE UM MEIO-AMBIENTE, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PARTÍCULA DE NÚCLEO-ENVOLTÓRIO, E, USOS DE UMA PARTÍCULA DE NÚCLEO-ENVOLTÓRIO E DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

A presente invenção fornece métodos e composições para o tratamento de desequilíbrios iônicos, empregando compósitos e composições de núcleo-envoltório compreendendo tais compósitos de núcleo-envoltório e composições compreendendo polímeros de ligação de sódio e, em cada caso, suas composições farmacêuticas. São também descritos métodos de uso das composições poliméricas e farmacêuticas para benefícios terapêuticos e/ou profiláticos. As composições e métodos da invenção oferecem melhoradas abordagens para tratamento de hipercalemia e outras indicações relacionadas com a homeostase do íon de potássio e para tratamento da hipertensão e outras indicações relacionadas com a homeostase do íon de sódio.