



(10) **DE 11 2009 002 063 T5** 2012.01.12

(12)

Veröffentlichung

der internationalen Anmeldung mit der
(87) Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2010/022383**
in deutscher Übersetzung (Art. III § 8 Abs. 2 IntPatÜG)
(21) Deutsches Aktenzeichen: **11 2009 002 063.1**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US2009/054706**
(86) PCT-Anmeldetag: **22.08.2009**
(87) PCT-Veröffentlichungstag: **25.02.2010**
(43) Veröffentlichungstag der PCT Anmeldung
in deutscher Übersetzung: **12.01.2012**

(51) Int Cl.: **C08F 236/20** (2011.01)

(30) Unionspriorität:

61/091,110	22.08.2008	US
61/091,125	22.08.2008	US
61/091,097	22.08.2008	US
61/165,894	01.04.2009	US
61/165,899	01.04.2009	US
61/165,905	02.04.2009	US

(71) Anmelder:

Relypsa, Inc., Santa Clara, Calif., US

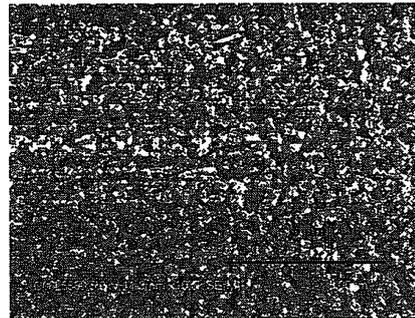
(74) Vertreter:

Eisenführ, Speiser & Partner, 28217, Bremen, DE

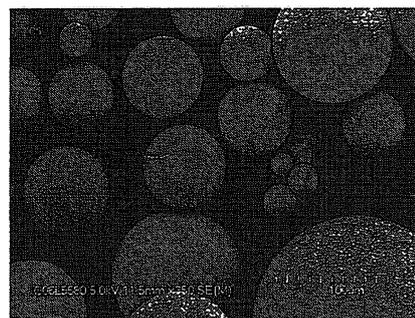
(72) Erfinder:

Mansky, Paul, San Francisco, Calif., US; Albrecht, Detlef, Saratoga, Calif., US; Burdick, Michael, Los Altos, Calif., US; Connor, Eric, Los Gatos, Calif., US; Halfon, Sherin, Palo Alto, Calif., US; Huang, I-Zu, Mountain View, Calif., US; Chidambaram, Ramakrishnan, Pleasanton, Calif., US; Mills, Jonathan, San Jose, Calif., US; Chang, Han Ting, Livermore, Calif., US; Charmot, Dominique, Campbell, Calif., US; Liu, Mingjun, Campbell, Calif., US; Strüver, Werner, 51375, Leverkusen, DE

(54) Bezeichnung: **Vernetzte Kationenaustauscher-Polymere, Zusammensetzungen und Verwendung zum Behandeln von Hyperkaliämie**



(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft vernetzte Kationenaustauscher-Polymere, die eine Fluorgruppe und eine Säuregruppe umfassen, pharmazeutische Zusammensetzungen dieser Polymere, Zusammensetzungen eines linearen Polyols und eines Salzes eines solchen Polymers. Vernetzte Kationenaustauscher-Polymere mit vorteilhaften physikalischen Eigenschaften, einschließlich Kombinationen von Partikelgröße, Partikelform, Partikelgrößenverteilung, Viskosität, Fließspannung, Kompressibilität, Oberflächenmorphologie und/oder Quellverhältnis werden ebenfalls beschrieben. Diese Polymere und Zusammensetzungen sind nützlich, um Kalium im Magen-Darm-Trakt zu binden.



Beschreibung

GEBIET DER ERFINDUNG

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zum Entfernen von Kalium aus dem Magen-Darm-Trakt, einschließlich Verfahren zum Behandeln von Hyperkaliämie durch Verabreichung von vernetzten Kationenaustauscher-Polymeren mit vorteilhaften physikalischen Eigenschaften, einschließlich Kombinationen von Partikelgröße, Partikelform, Partikelgrößenverteilung, Viskosität, Fließspannung, Kompressibilität, Oberflächenmorphologie und/oder Quellverhältnis; Verfahren zum Herstellen von vernetzten Kationenaustauscher-Polymeren, die eine Fluorgruppe und eine Säuregruppe umfassen, und das Produkt der Polymerisation von mindestens drei Monomereinheiten sind; und Zusammensetzungen aus einem stabilisierenden linearen Polyol und einem Salz eines vernetzten Kationenaustauscher-Polymers, das eine Fluorgruppe und eine Säuregruppe umfasst, das nützlich zum Binden von Kalium im Magen-Darm-Trakt ist.

STAND DER TECHNIK

[0002] Kalium (K^+) ist eines der am häufigsten vorkommenden intrazellulären Kationen. Kalium-Homöostase wird überwiegend durch die Regulation der renalen Ausscheidung aufrechterhalten. Verschiedene klinische Zustände, wie verminderte Nierenfunktion, urogenitale Erkrankungen, Krebs, schwerer Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz und/oder die Behandlung dieser Zustände kann zu Hyperkaliämie führen oder Patienten dafür prädisponieren. Hyperkaliämie kann mit verschiedenen Kationenaustauscher-Polymeren, einschließlich Polyfluoracrylsäure (polyFAA) behandelt werden, wie in WO 2005/097081 offenbart wird.

[0003] Verschiedene Polystyrolsulfonat-Kationenaustauscher-Polymere (z. B. Kayexalate[®], Argamat[®], Kionex[®]) wurden eingesetzt, um Hyperkaliämie von Patienten zu behandeln. Diese Polymere und Polymerzusammensetzungen stehen im Zusammenhang mit Problemen von Patienten-Compliance, einschließlich Dosierungsmenge und -Häufigkeit, Geschmack und/oder Beschaffenheit sowie Magenreizung. So entwickeln beispielsweise manche Patienten Verstopfung, und daher wird häufig Sorbit gleichzeitig verabreicht, um Verstopfung vorzubeugen, was allerdings zu Durchfall und anderen gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen führt. Es ist auch bekannt, dass eine Vielzahl von Zuckern in pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet werden können. Siehe beispielsweise EP 1785141.

[0004] Wie sich herausstellte, führen Methoden zur Reduzierung von Kalium- und/oder zur Behandlung von Hyperkaliämie zu Problemen mit Patienten-Compliance, insbesondere bei chronischen Situationen, die durch die vorliegende Erfindung gelöst werden. Solche Probleme umfassen Mangel an Verträglichkeit der therapeutisch wirksamen Dosis des polymeren Bindemittels (z. B. Appetitlosigkeit, Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen und Koprostase), Darreichungsform (z. B. Geschmack, Mundgefühl usw.) und Verabreichungshäufigkeit (z. B. drei mal täglich). Die vorliegende Erfindung löst diese Probleme durch Bereitstellen eines polymeren Bindemittels oder einer Zusammensetzung, die ein polymeres Bindemittel enthält, die einmal täglich oder zweimal täglich ohne wesentliche gastrointestinale unerwünschte Ereignisse verabreicht werden können, wobei im Wesentlichen eine ähnliche Wirksamkeit beibehalten wird. Die erfindungsgemäßen Methoden reduzieren Häufigkeit und Art der Verabreichung von Kalium-Bindemittel und erhöhen die Verträglichkeit, was Patienten-Compliance und Wirksamkeit der Kaliumbindung verbessern wird.

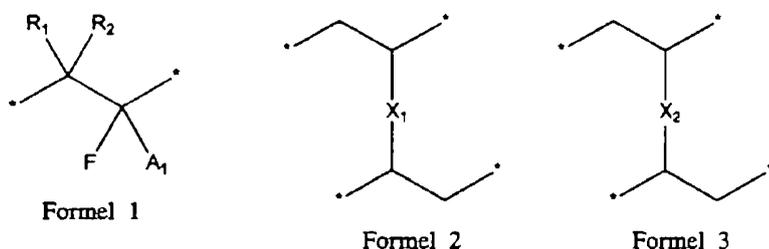
[0005] Auch hat sich gezeigt, dass insbesondere lineare Polyole während der Lagerung eine stabilisierende Wirkung auf vernetzte Poly-alpha-Fluoracrylsäure in ihrer Salzform haben. Es hat sich nun ebenfalls herausgestellt, dass die Herstellung von vernetzten Fluoracrylsäure-Polymeren durch die Zugabe eines zweiten Vernetzers mit einer langsameren Reaktionsgeschwindigkeit als DVB verbessert wird.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

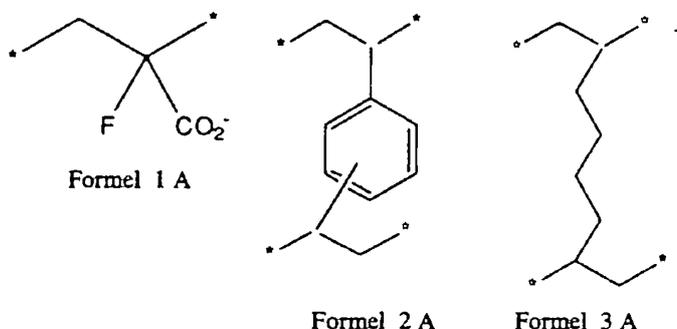
[0006] Die vorliegende Erfindung stellt eine pharmazeutische Zusammensetzung bereit, die ein Salz eines vernetzten Kationenaustauscher-Polymers und einen linearen Polyol-Stabilisator umfasst. Wahlweise kann der Zusammensetzung Feuchtigkeit zugegeben werden. Das Salz eines bevorzugten vernetzten Kationenaustauscher-Polymers ist das Produkt der Polymerisation von mindestens zwei und wahlweise drei verschiedenen Monomereinheiten und ist stabilisiert in Bezug auf Fluoridfreisetzung. Zu den verschiedenen Aspekten der Erfindung zählt eine Zusammensetzung, die ein lineares Polyol und ein Salz eines vernetzten Kationenaustauscher-Polymers mit einer Fluorgruppe und einer Säuregruppe, welches das Produkt der Polymerisation von mindestens zwei und wahlweise drei verschiedenen Monomereinheiten ist, umfasst. Typischerweise umfasst

ein Monomer eine Fluorgruppe und eine Säuregruppe und das andere Monomer ist ein difunktionelles Arylen-Monomer oder ein difunktionelles Alkylen-, Ether- oder Amid-Monomer oder eine Kombination davon.

[0007] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung, die ein Salz eines vernetzten Kationenaustauscher-Polymers und etwa 10 Gew.-Proz. bis etwa 40 Gew.-Proz., bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung eines linearen Polyols, umfasst. Das vernetzte Kationenaustauscher-Polymer umfasst Struktureinheiten, die den Formeln 1 und 2, den Formeln 1 und 3 oder den Formeln 1, 2 und 3 entsprechen, wobei Formel 1, Formel 2 und Formel 3 durch folgende Strukturen dargestellt werden:

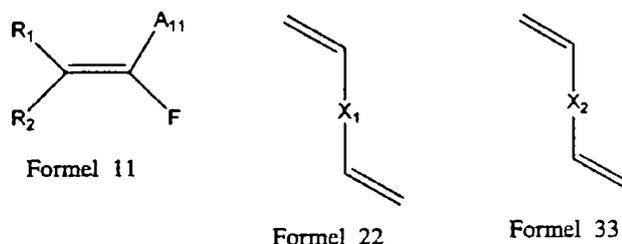


wobei R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl sind; A_1 Carboxylat, Phosphonat oder Phosphat ist; X_1 Arylen ist und X_2 Alkylen, eine Ethergruppe oder eine Amidgruppe ist. In einigen Fällen wird Formel 1, Formel 2 und Formel 3 durch folgende Strukturen dargestellt:

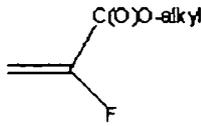


[0008] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung, die ein Salz eines vernetzten Kationenaustauscher-Polymers und eine wirksame Menge eines linearen Polyols, die ausreicht, um das Salz des Polymers zu stabilisieren, umfasst, wobei das Salz des vernetzten Kationenaustauscher-Polymers Struktureinheiten der Formeln 1 und 2, der Formeln 1 und 3 oder der Formeln 1, 2 und 3 umfasst. In einigen Fällen entsprechen die Struktureinheiten der Formel 1, Formel 2 und Formel 3 jeweils der Formel 1A, der Formel 2A bzw. der Formel 3A. Wahlweise kann die Zusammensetzung weiterhin Feuchtigkeit umfassen.

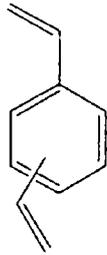
[0009] Ein weiterer Aspekt betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung, die ein Salz eines vernetzten Kationenaustauscher-Polymers und etwa 10 Gew.-Proz. bis etwa 40 Gew.-Proz., bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung eines linearen Polyols, umfasst, wobei das vernetzte Kationenaustauscher-Polymer ein Reaktionsprodukt einer Polymerisationsmischung, die Monomere entweder (i) der Formeln 11 und 22, (ii) der Formeln 11 und 33, oder (iii) der Formeln 11, 22 und 33 umfasst, ist. Formel 11, Formel 22 und Formel 33 werden durch folgende Strukturen dargestellt:



wobei R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl sind; A_{11} ein wahlweise geschütztes Carboxylat, Phosphonat oder Phosphat ist; X_1 Arylen ist und X_2 Alkylen, ein Ethergruppe oder eine Amidgruppe ist. In einigen Fällen werden Formel 11, Formel 22 und Formel 33 durch folgende Strukturen dargestellt:



Formel 11A



Formel 22A

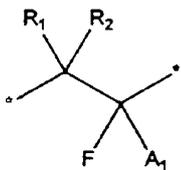


Formel 33A

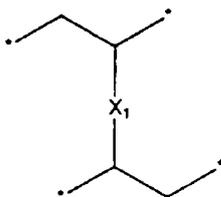
[0010] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung, die ein Salz eines vernetzten Kationenaustauscher-Polymers und eine wirksame Menge eines linearen Polyols, die ausreicht, um das Salz des Polymeres zu stabilisieren, umfasst, wobei das Salz des vernetzten Kationenaustauscher-Polymer ein Reaktionsprodukt einer Polymerisationsmischung, die Monomere der Formeln 11 und 22, der Formeln 11 und 33 oder Formeln 11, 22 und 33 umfasst, ist. In einigen Fällen entsprechen Formel 1, Formel 2 und Formel 3 jeweils der Formel 11A, der Formel 22A bzw. der Formel 33A. Wahlweise kann die Zusammensetzung weiterhin Feuchtigkeit umfassen.

[0011] Noch ein weiterer Aspekt betrifft ein Verfahren zum Entfernen von Kalium aus dem Magen-Darm-Trakt eines tierischen Probanden, der dessen bedarf. Das Verfahren umfasst Verabreichen an einen Probanden eines der hier beschriebenen vernetzten Kationenaustauscher-Polymere oder der pharmazeutischen Zusammensetzungen, wobei das Polymer oder die pharmazeutische Zusammensetzung den Magen-Darm-Trakt des Probanden durchläuft und eine therapeutisch wirksame Menge an Kalium-Ionen aus dem Magen-Darm-Trakt des Probanden entfernt. In einigen Ausführungsformen ist der Proband ein Säuger und bevorzugt ist er ein Mensch.

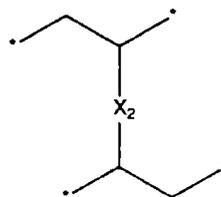
[0012] Ein weiterer Aspekt betrifft ein Verfahren zum Entfernen von Kalium aus dem Magen-Darm-Trakt eines tierischen Probanden, der dessen bedarf, das Verabreichen an den Probanden einer wirksamen Menge einmal täglich oder zweimal täglich eines vernetzten Kationenaustauscher-Polymers oder einer der hier beschriebenen pharmazeutischen Zusammensetzung umfasst, wobei das Polymer Struktureinheiten der Formeln 1 und 2, der Formeln 1 und 3 oder der Formeln 1, 2 und 3 umfasst, wobei Formel 1, Formel 2 und Formel 3 durch folgende Strukturen dargestellt werden:



Formel 1



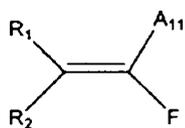
Formel 2



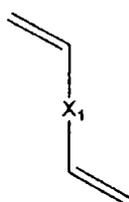
Formel 3

wobei R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl sind; A_1 Carboxylat, Phosphonat oder Phosphat ist; X_1 Arylen ist und X_2 Alkylen, eine Ethergruppe oder eine Amidgruppe ist, wobei eine Tagesdosis des Polymeres oder der Zusammensetzung eine Bindungskapazität für Kalium von mindestens 75% der Bindungskapazität des gleichen Polymeres oder Zusammensetzung, das bzw. die in der gleichen Menge dreimal täglich verabreicht wird, besitzt.

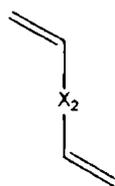
[0013] Die vorliegende Erfindung stellt auch ein Verfahren zum Entfernen von Kalium in einem tierischen Probanden, der dessen bedarf, bereit, wobei das Verfahren Verabreichen an den Probanden einer wirksamen Menge einmal täglich oder zweimal täglich eines vernetzten Kationenaustauscher-Polymers oder einer hier beschriebenen pharmazeutischen Zusammensetzung umfasst, wobei das Polymer das Reaktionsprodukt einer Polymerisationsmischung, die Monomere entweder (i) der Formeln 11 und 22, (ii) der Formeln 11 und 33 oder (iii) der Formeln 11, 22 und 33 umfasst, ist. Formel 11, Formel 22 und Formel 33 werden durch folgende Strukturen dargestellt:



Formel 11



Formel 22



Formel 33

wobei R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl sind; A_{11} ein wahlweise geschütztes Carboxylat, Phosphonat oder Phosphat ist; X_1 Arylen ist und X_2 Alkylen, eine Ethergruppe oder eine Amideinheit ist, wobei eine Tagesdosis des Polymers oder der Zusammensetzung eine Bindungskapazität für Kalium von mindestens 75% der Bindungskapazität des gleichen Polymers oder Zusammensetzung, das bzw. die in der gleichen Menge dreimal täglich verabreicht wird, besitzt.

[0014] In anderen Ausführungsformen stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zum Entfernen von Kalium aus dem Magen-Darm-Trakt eines tierischen Probanden bereit, der dessen bedarf, wobei das Verfahren Verabreichen an den Probanden einer wirksamen Menge einmal täglich oder zweimal täglich einer Tagesdosis eines vernetzten Kationenaustauscher-Polymers oder einer hier beschriebenen pharmazeutischen Zusammensetzung umfasst, wobei entweder (1) weniger als 25% der Probanden, die das Polymer oder die Zusammensetzung einmal täglich oder zweimal täglich einnehmen, leichte oder mäßige gastrointestinale unerwünschte Ereignisse verspüren oder (2) eine Tagesdosis des Polymers oder der Zusammensetzung eine Bindungskapazität für Kalium von mindestens 75% der gleichen Tagesdosis des gleichen Polymers, die dreimal täglich verabreicht wird, besitzt oder (3) beides.

[0015] Es wurde auch festgestellt, dass die Verwendung einer Zusammensetzung, die ein vernetztes aliphatisches Carbonsäurenpolymer und eine wirksame Menge, oder in einigen Fällen von etwa 10 Gew.-Proz. bis etwa 40 Gew.-Proz., eines linearen Polyols umfasst, die Wirksamkeit der Entfernung von Kalium im Vergleich zu einer Zusammensetzung ohne das lineare Polyol erhöht. In dieser Hinsicht wird erhöhte Wirksamkeit durch die Menge Kalium, die über den Stuhl ausgeschieden wird, bestimmt. Zu den Zusammensetzungen und/oder erfindungsgemäßen Verfahren zählt eine Zusammensetzung, die eine wirksame Menge, oder in einigen Fällen von etwa 10 Gew.-Proz. bis etwa 40 Gew.-Proz., eines linearen Polyols und ein vernetztes aliphatisches Carboxylat-Polymer umfasst, das von einem tierischen Probanden, der dessen bedarf, etwa 5% mehr Kalium extrahiert als die gleiche Dosis und gleiche Verabreichungshäufigkeit des gleichen Polymers ohne Stabilisierung durch ein lineares Polyol.

[0016] Verschiedene Aspekte der Erfindung betreffen vernetzte Kationenaustauscher-Polymere mit wünschenswerter Partikelgröße, Partikelform, Partikelgrößenverteilung, Fließspannung, Viskosität, Kompressibilität, Oberflächenmorphologie und/oder Quellungsverhältnis und Verfahren zum Entfernen von Kalium durch Verabreichen des Polymers oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die das Polymer enthält, an einen tierischen Probanden, der dessen bedarf.

[0017] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein Verfahren zum Entfernen von Kalium und/oder Behandeln von Hyperkaliämie eines tierischen Probanden, der dessen bedarf, das Verabreichen eines Kalium-bindenden Polymers an den tierischen Probanden umfasst. Das Kalium-bindende Polymer ist ein vernetztes Kationenaustauscher-Polymer, das Säuregruppen in ihrer Säure- oder Salzform und in Form von im Wesentlichen kugelförmigen Partikeln mit einem mittleren Durchmesser von etwa 20 μm bis etwa 200 μm umfasst, wobei weniger als 4 Volumenprozent der Partikel einen Durchmesser von weniger als etwa 10 μm besitzen. Die Polymerpartikel besitzen auch eine Sediment-Fließspannung von weniger als etwa 4000 Pa und ein Quellverhältnis von weniger als etwa 10 Gramm Wasser pro Gramm Polymer.

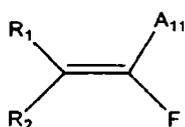
[0018] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein Verfahren zum Entfernen von Kalium und/oder Behandeln von Hyperkaliämie in einem tierischen Probanden, der dessen bedarf, das Verabreichen eines Kalium-bindenden Polymers an den tierischen Probanden umfasst. Das Kalium-bindende Polymer ist ein vernetztes Kationenaustauscher-Polymer, das Säuregruppen in ihrer Säure- oder Salzform umfasst, in Form von im Wesentlichen kugelförmigen Partikeln mit einem mittleren Durchmesser von weniger als etwa 250 μm , und weniger als 4 Volumenprozent der Partikel besitzen einen Durchmesser von weniger als etwa 10 μm . Die Polymerpartikel haben auch ein Quellverhältnis von weniger als etwa 10 Gramm Wasser pro Gramm Polymer, und eine hydratisierte und sedimentierte Masse der Polymerpartikel besitzt eine Viskosität von weniger als 1.000.000 Pascal Sekunden (Pas), wobei die Viskosität bei einer Scherrate von 0,01 s^{-1} gemessen wird.

[0019] Somit stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zum Entfernen von Kalium und/oder zum Behandeln von Hyperkaliämie in einem tierischen Probanden, der dessen bedarf, bereit, das Verabreichen einmal täglich oder zweimal täglich an den Probanden einer wirksamen Menge eines vernetzten Kationenaustauscher-Polymers in Form von im Wesentlichen kugelförmigen Partikeln mit einem mittleren Durchmesser von weniger als etwa 250 µm umfasst, wobei weniger als 4 Volumenprozent der Partikel einen Durchmesser von weniger als etwa 10 µm besitzen, wobei eine Tagesdosis des Polymers, das einmal täglich oder zweimal täglich verabreicht wird, eine Bindungskapazität für Kalium von mindestens 75% der Bindungskapazität des gleichen Polymers, das bei gleicher Tagesdosis dreimal täglich verabreicht wird, besitzt.

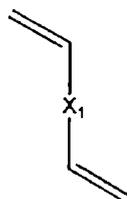
[0020] In anderen Ausführungsformen stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zum Entfernen von Kalium und/oder Behandeln von Hyperkaliämie in einem tierischen Probanden, der dessen bedarf, bereit, das Verabreichen einmal täglich oder zweimal einer wirksamen Menge einer Tagesdosis eines vernetzten Kationenaustauscher-Polymers in Form von im Wesentlichen kugelförmigen Partikeln mit einem mittleren Durchmesser von weniger als etwa 250 µm umfasst, wobei weniger als 4 Volumenprozent der Partikel einen Durchmesser von weniger als etwa 10 µm besitzen, wobei weniger als 25% der Probanden, die das Polymer einmal täglich oder zweimal täglich einnehmen, leichte oder mäßige gastrointestinale unerwünschte Ereignisse verspüren. Es ist auch ein Merkmal dieser Erfindung, dass die Kationenaustauscher-Polymere, die einmal täglich oder zweimal täglich verabreicht werden, im Wesentlichen die gleiche Verträglichkeit besitzen wie das gleiche Polymer, das in der gleichen Tagesdosis dreimal täglich verabreicht wird.

[0021] Die vorliegende Erfindung stellt ein vernetztes Polymer, das das Produkt der Polymerisation von mindestens drei verschiedenen Monomereinheiten ist, sowie Verfahren zum Herstellen dieser Polymere bereit. Verschiedene Aspekte der Erfindung betreffen vernetzte Kationenaustauscher-Polymere, die eine Fluorgruppe und eine Säuregruppe umfassen und die das Produkt der Polymerisation von mindestens drei verschiedenen Monomereinheiten sind, sowie Verfahren für deren Herstellung. Normalerweise umfasst ein Monomer eine Fluorgruppe und eine Säuregruppe, ein Monomer ist ein difunktionelles Arylen-Monomer und ein weiteres Monomer ist ein difunktionelles Alkylen-, Ether- oder Amid-Monomer.

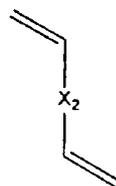
[0022] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein vernetztes Polymer, das ein Reaktionsprodukt einer Polymerisationsmischung, die drei oder mehr Monomere umfasst, umfasst. Die Monomere entsprechen der Formel 11, der Formel 22 und der Formel 33; wobei (i) die Monomere, die der Formel 11 entsprechen, mindestens etwa 85 Gew.-Proz. oder von etwa 80 Gew.-Proz. bis 95 Gew.-Proz., bezogen auf das Gesamtgewicht der Monomere der Formeln 11, 22 und 33 in der Polymerisationsmischung, darstellen, und das Gewichtsverhältnis des Monomers, das der Formel 22 entspricht, zu dem Monomer, das der Formel 33 entspricht, von etwa 4:1 bis etwa 1:4 ist, oder wobei (ii) der Molenbruch des Monomers der Formel 11 in der Polymerisationsmischung mindestens etwa 0,87 oder von etwa 0,87 bis etwa 0,94, bezogen auf die Gesamtanzahl der Monomere der Formeln 11, 22 und 33, ist, und das Molverhältnis des Monomers der Formel 22 zu dem Monomer der Formel 33 in der Polymerisationsmischung von etwa 0,2:1 bis etwa 7:1 ist. Formel 11, Formel 22 und Formel 33 entsprechen den folgenden Strukturen:



Formel 11



Formel 22

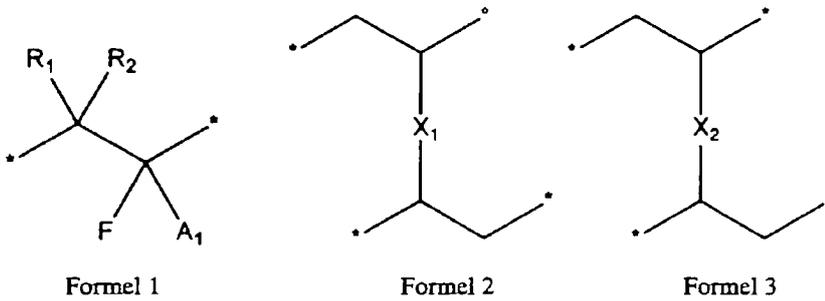


Formel 33

wobei R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl sind; A_{11} ein wahlweise geschütztes Carboxylat, Phosphonat oder Phosphat ist; X_1 Arylen ist und X_2 Alkylen, eine Ethergruppe oder eine Amidgruppe ist.

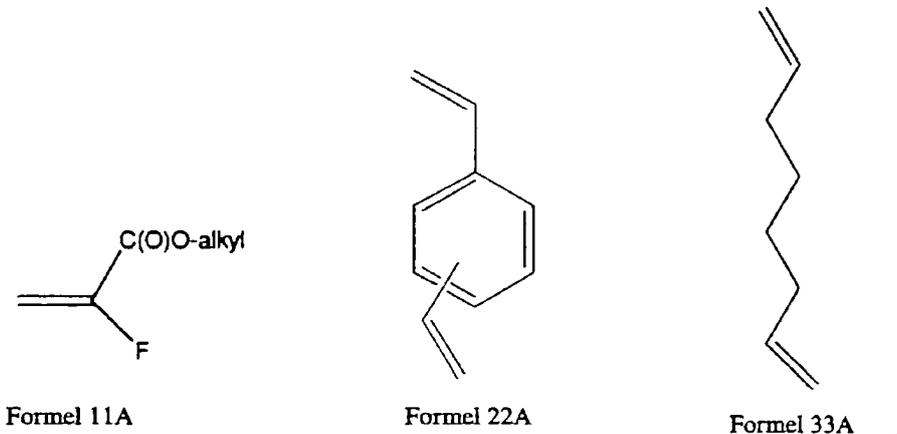
[0023] Ein weiterer Aspekt betrifft ein Kationenaustauscher-Polymer, das Struktureinheiten, die den Formeln 1, 2 und 3 entsprechen, umfasst, wobei (i) die Struktureinheiten, die der Formel 1 entsprechen, mindestens etwa 85 Gew.-Proz. oder von etwa 80 Gew.-Proz. bis etwa 95 Gew.-Proz., bezogen auf das Gesamtgewicht der Struktureinheiten der Formeln 1, 2 und 3 in dem Polymer, das aus den Mengen an Monomeren, die in der Polymerisationsreaktion verwendet werden, berechnet wird, darstellen, und das Gewichtsverhältnis der Struktureinheit, die der Formel 2 entspricht, zu der Struktureinheit, die der Formel 3 entspricht, von etwa 4:1 bis etwa 1:4 ist, oder (ii) der Molenbruch der Struktureinheit der Formel 1 in dem Polymer mindestens etwa 0,

87 oder von etwa 0,87 bis etwa 0,94, bezogen auf die Gesamtanzahl der Struktureinheiten der Formeln 1, 2 und 3, ist, und das Molverhältnis der Struktureinheit der Formel 2 zu der Struktureinheit der Formel 3 von etwa 0,2:1 bis etwa 7:1 ist (berechnet aus den Mengen von Monomeren, die in der Polymerisationsreaktion verwendet werden). Formel 1, Formel 2 und Formel 3 entsprechen den folgenden Strukturen:

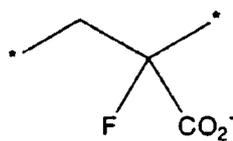


wobei R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl sind; A_1 Carboxylat, Phosphonat oder Phosphat in jeweiliger Salz- oder Säureform ist; X_1 Arylen ist und X_2 Alkylen, eine Ethergruppe oder eine Amidgruppe ist.

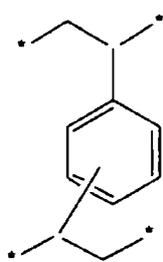
[0024] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein vernetztes Polymer, das ein Reaktionsprodukt einer Polymerisationsmischung, die drei oder mehr Monomeren umfasst, umfasst. Die Monomere entsprechen der Formel 11A, der Formel 22A und der Formel 33A; wobei (i) die Monomere, die der Formel 11A entsprechen, mindestens etwa 85 Gew.-Proz. oder von etwa 80 Gew.-Proz. bis etwa 95 Gew.-Proz., bezogen auf das Gesamtgewicht der Monomeren der Formeln 11A, 22A und 33A in der Polymerisationsmischung, darstellen und das Gewichtsverhältnis von Monomeren, die der Formel 22A entsprechen, zu Monomeren, die der Formel 33A entsprechen, von etwa 4:1 bis etwa 1:4 ist, oder wobei (ii) der Molenbruch des Monomers der Formel 11A in der Polymerisationsmischung mindestens etwa 0,87 oder von etwa 0,87 bis etwa 0,94, bezogen auf die Gesamtanzahl der Monomere der Formeln 11A, 22A, und 33A, ist, und das Molverhältnis des Monomers der Formel 22A zu dem Monomer der Formel 33A bei der Polymerisationsmischung von etwa 0,2:1 bis etwa 7:1 ist. Formel 11A, Formel 22A und Formel 33A entsprechen den folgenden Strukturen:



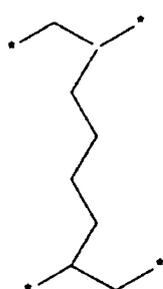
[0025] Ein weiterer Aspekt betrifft ein Kationenaustauscher-Polymer, das Struktureinheiten der Formeln 1A, 2A und 3A umfasst, wobei (i) die Struktureinheiten, die der Formel 1A entsprechen, mindestens etwa 85 Gew.-Proz. oder von etwa 80 Gew.-Proz. bis etwa 95 Gew.-Proz., bezogen auf das Gesamtgewicht der Struktureinheiten der Formeln 1A, 2A und 3A in dem Polymer, darstellen und das Gewichtsverhältnis der Struktureinheit, die der Formel 2a entspricht, zu der Struktureinheit, die der Formel 3a entspricht, von etwa 4:1 bis etwa 1:4 ist (berechnet aus den Mengen an Monomeren, die in der Polymerisation verwendet werden), oder wobei (ii) der Molenbruch der Struktureinheit der Formel 1A in dem Polymer mindestens etwa 0,87 oder von etwa 0,87 bis etwa 0,94, bezogen auf die Gesamtanzahl der Struktureinheiten der Formeln 1A, 2A und 3A, ist, und das Molverhältnis der Struktureinheit der Formel 2a zu der Struktureinheit der Formel 3A von etwa 0,2:1 bis etwa 7:1 ist (berechnet aus den Mengen an Monomeren, die in der Polymerisation verwendet werden). Formel 1A, Formel 2A und Formel 3A entsprechen den folgenden Strukturen:



Formel 1A



Formel 2A

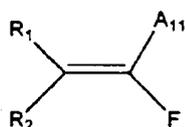


Formel 3A

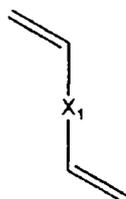
[0026] Ein weiterer Aspekt betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eines der hier beschriebenen vernetzten Kationenaustauscher-Polymere und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger umfasst.

[0027] Noch ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein Verfahren zum Entfernen von Kalium aus dem Magen-Darm-Trakt eines tierischen Probanden, wobei das Verfahren das Verabreichen einer pharmazeutischen Zusammensetzung an den Probanden umfasst, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung den Magen-Darm-Trakt des Probanden durchläuft und eine therapeutisch wirksame Menge von Kalium-Ionen aus dem Magen-Darm-Trakt des Probanden entfernt. In einigen Fällen ist der tierische Proband ein Säuger oder ein Mensch.

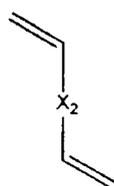
[0028] Ein weiterer Aspekt betrifft ein Verfahren zum Herstellen eines vernetzten Kationenaustauscher-Polymers, das Kontaktieren einer Mischung aus drei oder mehr Monomeren mit einem Polymerisationsinitiator, um ein vernetztes Polymer zu bilden, umfasst. Die Monomere entsprechen Formel 11, Formel 22 und Formel 33; wobei (i) die Monomere, die der Formel 11 entsprechen, mindestens etwa 85 Gew.-Proz. oder von etwa 80 Gew.-Proz. bis etwa 95 Gew.-Proz., bezogen auf das Gesamtgewicht von Monomeren der Formeln 11, 22 und 33 in der Polymerisationsmischung, darstellen und das Gewichtsverhältnis des Monomers, das der Formel 22 entspricht, zu dem Monomer, das der Formel 33 entspricht, von etwa 4:1 bis etwa 1:4 ist, oder wobei (ii) der Molenbruch des Monomers der Formel 11 in der Polymerisationsmischung mindestens etwa 0,87 oder von etwa 0,87 bis etwa 0,94, bezogen auf die Gesamtanzahl der Monomere der Formeln 11, 22 und 33, ist, und das Molverhältnis des Monomers der Formel 22 zu dem Monomer der Formel 33 in der Polymerisationsmischung von etwa 0,2:1 bis etwa 7:1 ist. Formel 11, Formel 22 und Formel 33 entsprechen folgenden Strukturen:



Formel 11



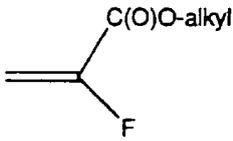
Formel 22



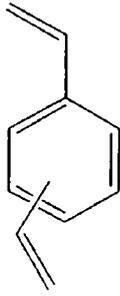
Formel 33

wobei R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl sind; A_{11} geschütztes Carboxylat, Phosphonat oder Phosphat ist; X_1 Arylen ist, und X_2 Alkylen, eine Ethergruppe oder eine Amidgruppe ist.

[0029] Ein weiterer Aspekt betrifft ein Verfahren zum Herstellen eines vernetzten Kationenaustauscher-Polymers, das Kontaktieren einer Mischung, die drei oder mehr Monomere umfasst, mit einem Polymerisationsinitiator umfasst, um ein vernetztes Polymer zu erzeugen. Die Monomere entsprechen der Formel 11A, der Formel 22A und der Formel 33A; wobei (i) die Monomere, die der Formel 11A entsprechen, mindestens etwa 85 Gew.-Proz. oder von etwa 80 Gew.-Proz. bis etwa 95 Gew.-Proz., bezogen auf das Gesamtgewicht von Monomeren der Formeln 11A, 22A, 33A in der Polymerisationsmischung, darstellen, und das Gewichtsverhältnis des Monomers, das der Formel 22 entspricht, zu dem Monomer, das der Formel 33A entspricht, von etwa 4:1 bis etwa 1:4 ist, oder wobei (ii) der Molenbruch des Monomers der Formel 11A in Polymerisationsmischung mindestens etwa 0,87 oder von etwa 0,87 bis etwa 0,94, bezogen auf die Gesamtanzahl der Monomere der Formeln 11A, 22A und 33A, ist, und das Molverhältnis des Monomers der Formel 22A zu dem Monomer der Formel 33A in der Polymerisationsmischung von etwa 0,2:1 bis etwa 7:1 ist. Formeln 11A, 22A und 33A entsprechen den folgenden Strukturen:



Formel 11A



Formel 22A



Formel 33A

Das oben beschriebene Verfahren zum Herstellen der vernetzten Kationenaustauscher-Polymere kann weiterhin die Hydrolyse des vernetzten Polymers mit einem Hydrolysemittel umfassen.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0030] [Fig. 1A](#) zeigt eine Rasterelektronenmikroskop(REM)-Aufnahme der Oberfläche eines Kügelchens, das wie in Beispiel 8A beschrieben hergestellt wurde. [Abb. 1B](#) zeigt im Querschnitt REM-Aufnahmen von Kügelchen aus Beispiel 8A, die durch Kryo-Zerkleinerung aufgebrochen wurden.

[0031] [Fig. 2A](#) und [Fig. 2B](#) zeigen Rasterkraftmikroskop(AFM)-Aufnahmen der Oberflächen von zwei Ca(polyfluoracrylat)-Proben, die nach dem Verfahren von Beispiel 8A hergestellt wurden und deren Messungen in Beispiel 9 beschrieben werden.

[0032] Figuren [Fig. 3-A1](#) bis [Fig. 3-A6](#) zeigen eine Reihe von REM-Aufnahmen von vernetzten Poly(FAA)-Kügelchen, die mit steigenden Mengen des als Lösungsmittel verwendeten Dichlorethans wie in Beispiel 11 beschrieben hergestellt wurden.

[0033] [Fig. 4-B1](#) bis [Fig. 4-B8](#) zeigen eine Reihe von REM-Aufnahmen von vernetzten Poly(FAA)-Kügelchen, die mit steigenden Mengen an Natriumchlorid wie in Beispiel 12 beschrieben hergestellt wurden.

[0034] [Fig. 5A](#) und [Fig. 5B](#) zeigen REM-Aufnahmen von vernetzten Poly(FAA)-Kügelchen, die durch Polymerisieren von t-Butylfluoracrylat-Monomer wie im Beispiel 8D beschrieben hergestellt wurden.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG

Mit linearem Polyol stabilisierte Zusammensetzungen

[0035] Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen, die ein Polyol und ein Salz eines vernetzten Kationenaustauscher-Polymers umfassen, wobei das Polyol in einer Menge vorhanden ist, die ausreicht, um die Freisetzung von Fluorid-Ionen aus dem Kationenaustauscher-Polymer während der Lagerung zu reduzieren. In einigen Ausführungsformen umfassen die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen zusätzlich Wasser, das auch in einer ausreichenden Menge vorhanden ist, um die Freisetzung von Fluorid-Ionen aus dem Kationenaustauscher-Polymer während der Lagerung zu reduzieren oder um die Reduzierung der Freisetzung zu unterstützen. Im Allgemeinen umfasst das Salz eines vernetzten Kationenaustauscher-Polymers eine Fluorgruppe und eine Säuregruppe und ist das Produkt der Polymerisation von mindestens zwei, wahlweise drei verschiedenen Monomereinheiten. Typischerweise umfasst ein Monomer eine Fluorgruppe und eine Säuregruppe, und das andere Monomer ist ein difunktionelles Arylen-Monomer oder ein difunktionelles Alkylen-, Ether- oder Amid-enthaltendes Monomer oder eine Kombination davon. Diese pharmazeutischen Zusammensetzungen sind nützlich, um Kalium im Magen-Darm-Trakt zu binden. In bevorzugten Ausführungsformen ist das lineare Polyol ein linearer Zuckeralkohol. Verglichen mit Zusammensetzungen, die das lineare Polyol nicht enthalten, wobei diese wahlweise Wasser enthalten können, findet man erhöhte Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit in verschiedenen Dosierungsschemata.

[0036] Ein lineares Polyol wird der Zusammensetzung, die das Salz eines vernetzten Kationenaustauscher-Polymers enthält, in einer Menge zugesetzt, die das Polymer-Salz wirksam stabilisiert, in der Regel von etwa 10 Gew.-Proz. bis etwa 40 Gew.-Proz. lineares Polyol, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.

Das lineare Polyol ist bevorzugt ein linearer Zucker (d. h. ein linearer Zuckeralkohol). Der lineare Zuckeralkohol wird vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus D-(+) Arabit, Erythrit, Glycerin, Maltit, D-Mannitol, Ribit, D-Sorbit, Xylit, Threit, Galaktitol, Isomalt, Idit, Lactit und Kombinationen davon ausgewählt, besonders bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus D-(+) Arabit, Erythrit, Glycerin, Maltit, D-Mannitol, Ribit, D-Sorbit, Xylit, und Kombinationen davon, und am meisten bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Xylit, Sorbit und einer Kombination davon. Bevorzugt enthält die pharmazeutische Zusammensetzung von etwa 15 Gew.-Proz. bis etwa 35 Gew.-Proz. stabilisierendes Polyol, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung. In verschiedenen Ausführungsformen ist diese lineare Polyol-Konzentration ausreichend, um die Freisetzung von Fluorid-Ionen aus dem Kationenaustauscher-Polymer während der Lagerung zu reduzieren, verglichen bei gleicher Temperatur und Lagerzeit mit einer ansonsten identischen Zusammensetzung, die kein stabilisierendes Polyol enthält.

[0037] Der Feuchtigkeitsgehalt der Zusammensetzung kann mit dem stabilisierenden linearen Polyol ausgeglichen werden, um ein stabilisiertes Polymer innerhalb der Zusammensetzung bereitzustellen. Im Allgemeinen kann die Konzentration des Polyols mit steigendem Feuchtigkeitsgehalt der Zusammensetzung herabgesenkt werden. Allerdings sollte der Feuchtigkeitsgehalt nicht so hoch steigen, dass dieser verhindern würde, dass die Zusammensetzung während der Herstellung oder Verpackung frei fließend sein würde. Im Allgemeinen kann der Feuchtigkeitsgehalt in einem Bereich von etwa 1 bis etwa 30 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, liegen. Genauer gesagt kann der Feuchtigkeitsgehalt von etwa 10 bis etwa 25 Gew.-Proz., bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung aus Polymer, linearem Polyol und Wasser, betragen. In einem konkreten Fall umfasst die pharmazeutische Zusammensetzung etwa 10–40 Gew.-Proz. lineares Polyol, etwa 1–30 Gew.-Proz. Wasser und als Rest das vernetzte Kationenaustauscher-Polymer, wobei die Gewichtsprozent auf das Gesamtgewicht von linearem Polyol, Wasser und Polymer bezogen sind. In einem bestimmten Fall umfasst weiterhin die pharmazeutische Zusammensetzung 15 Gew.-Proz. bis etwa 35 Gew.-Proz. lineares Polyol, etwa 10 Gew.-Proz. bis etwa 25 Gew.-Proz. Wasser und als Rest das vernetzte Kationenaustauscher-Polymer, wobei die Gewichtsprozent auf das Gesamtgewicht von linearem Polyol, Wasser und Polymer bezogen sind. In einem anderen konkreten Fall umfasst die pharmazeutische Zusammensetzung von etwa 10 Gew.-Proz. bis etwa 40 Gew.-Proz. lineares Polyol und als Rest das vernetzte Kationenaustauscher-Polymer, wobei die Gewichtsprozent auf das Gesamtgewicht von linearem Polyol und Polymer bezogen sind.

[0038] Der Feuchtegehalt kann in einer dem Fachmann bekannten Weise gemessen werden. Feuchtigkeitsgehalt in der Zusammensetzung kann durch zwei Methoden bestimmt werden: (a) thermogravimetrische Methode mit einem Feuchtigkeitsanalysator während In-Prozess-Fertigung oder (b) Messen des Verlusts beim Trocknen nach US-Pharmakopöe (USP) <731>. Die Analysebedingungen der thermogravimetrischen Methode mit einem Feuchtigkeitsanalysator umfassen 0,3 g Polymer-Zusammensetzung, die bei etwa 160°C für etwa 45 min erhitzt wird. Die Analysebedingungen der USP<731>-Methode umfassen 1,5–2 g Polymer-Zusammensetzung, die bis etwa 130°C für etwa 16 Stunden unter 25–35 mbar Vakuum erhitzt wird.

[0039] Unter dem Gesichtspunkt einer Stabilisierung beträgt die Konzentration von anorganischem Fluorid (z. B. von Fluorid-Ionen) in der pharmazeutischen Zusammensetzung unter typischen Lagerbedingungen weniger als etwa 1000 ppm, weniger als etwa 500 ppm oder weniger als etwa 300 ppm. Insbesondere beträgt die Konzentration von anorganischem Fluorid in der pharmazeutischen Zusammensetzung nach Lagerung unter beschleunigten Lagerbedingungen (etwa 40°C für etwa 6 Wochen) weniger als etwa 1000 ppm, nach Lagerung bei Raumtemperatur (etwa 25°C für etwa 6 Wochen) weniger als etwa 500 ppm oder nach Kühlagerung (etwa 5°C für etwa 6 Wochen) weniger als etwa 300 ppm. Darüber hinaus ist die Konzentration von anorganischem Fluorid in der pharmazeutischen Zusammensetzung bei der gleichen Temperatur und Lagerzeit in der Regel 50% niedriger und vorzugsweise 75% niedriger als die Konzentration von anorganischem Fluorid in der sonst gleichen Zusammensetzung, die kein stabilisierendes Polyol enthält.

Vernetzte Kationenaustauscher-Polymere mit verbesserten physikalische Eigenschaften

[0040] Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zum Entfernen von Kalium aus bzw. zum Behandeln von Hyperkaliämie in einem tierischen Probanden, der dessen bedarf, durch Verabreichen von vernetzten Kationenaustauscher-Polymeren, die Kombinationen von bestimmten Partikelgrößen und Partikelgrößenverteilungen, Partikelform, Fließspannung, Viskosität, Kompressibilität, Oberflächenmorphologie und/oder Quellverhältnissen besitzen. Die Polymere beinhalten Kationen, die in vivo mit Kalium ausgetauscht werden können, um Kalium aus dem Magen-Darm-Trakt eines Probanden, der dessen bedarf, zu entfernen, und daher sind es Kalium-bindende Polymere. Die Begriffe vernetztes Kationenaustauscher-Polymer und Kalium-bindendes Polymer werden hier synonym verwendet. Wie dem Fachmann auf dem Gebiet bewusst ist, ergeben sich be-

stimmte Eigenschaften der Polymere aus den physikalischen Eigenschaften der Polymerform und damit wird der Begriff Partikel in der Regel verwendet, um auf solche Eigenschaften zu verweisen.

[0041] Die in der Erfindung eingesetzten vernetzten Kationenaustauscher-Polymere nehmen die Form von im Wesentlichen kugelförmigen Partikeln an. Wie hier verwendet, bedeutet der Begriff "im Wesentlichen" in der Regel gerundete Partikel mit einem durchschnittlichen Seitenverhältnis von etwa 1,0 bis etwa 2,0. Das Seitenverhältnis ist das Verhältnis der größten linearen Ausdehnung eines Partikels zu der kleinsten linearen Ausdehnung des Partikels. Seitenverhältnisse können leicht von einem Fachmann auf dem Gebiet bestimmt werden. Diese Definition umfasst sphärische Partikel, die per Definition ein Seitenverhältnis von 1,0 besitzen. In einigen Ausführungsformen besitzen die Partikel ein durchschnittliches Seitenverhältnis von etwa 1,0, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8 oder 2,0. Die Partikel können rund oder elliptisch sein, wenn sie bei einer Vergrößerung beobachtet werden, wobei das Sichtfeld mindestens das Doppelte des Partikeldurchmessers beträgt. Siehe beispielsweise [Fig. 1A](#).

[0042] Vernetzte Kationenaustauscher-Polymerpartikel weisen einen mittleren Durchmesser von etwa 20 µm bis zu 200 µm auf. Bestimmte Bereiche sind jene, wo die vernetzten Kationenaustauscher-Partikel einen mittleren Durchmesser von etwa 20 µm bis 200 µm besitzen, von etwa 20 µm bis etwa 150 µm oder von etwa 20 µm bis etwa 125 µm. Andere Bereiche umfassen von etwa 35 µm bis etwa 150 µm, von etwa 35 µm bis etwa 125 µm oder von 50 µm bis etwa 125 µm. Partikelgrößen, darunter mittlere Durchmesser, Verteilungen usw. können mit Hilfe dem Fachmann bekannter Techniken bestimmt werden. Beispielsweise offenbart US-Pharmakopöe (USP) <429> Verfahren zur Bestimmung der Partikelgröße.

[0043] Verschiedene vernetzte Kationenaustauscher-Polymerpartikel umfassen auch weniger als 4 Volumenprozent von Partikeln, die einen Durchmesser von weniger als etwa 10 µm besitzen, insbesondere weniger als etwa 2 Volumenprozent der Partikel, die einen Durchmesser von weniger als etwa 10 µm besitzen; im ganz Besonderen weniger als etwa 1 Volumenprozent von Partikeln, die einen Durchmesser von weniger als etwa 10 µm besitzen, und auch insbesondere weniger als etwa 0,5 Volumenprozent von Partikeln, die einen Durchmesser von weniger als etwa 10 µm besitzen. In anderen Fällen umfassen bestimmte Bereiche weniger als 4 Volumenprozent von Partikeln, die einen Durchmesser von weniger als etwa 20 µm besitzen; weniger als etwa 2 Volumenprozent von Partikeln, die einen Durchmesser von weniger als etwa 20 µm besitzen; weniger als etwa 1 Volumenprozent von Partikeln, die einen Durchmesser von weniger als etwa 20 µm besitzen; weniger als 0,5 Volumenprozent von Partikeln, die einen Durchmesser von weniger als etwa 20 µm besitzen; weniger als etwa 2 Volumenprozent von Partikeln, die einen Durchmesser von weniger als etwa 30 µm besitzen, weniger als 1 Volumenprozent von Partikeln, die einen Durchmesser von weniger als etwa 30 µm besitzen; weniger als 1 Volumenprozent von Partikeln, die einen Durchmesser von weniger als etwa 30 µm besitzen; weniger als etwa 1 Volumenprozent von Partikeln, die einen Durchmesser von weniger als etwa 40 µm besitzen oder weniger als etwa 0,5 Volumenprozent von Partikeln, die einen Durchmesser von weniger als etwa 40 µm besitzen. In verschiedenen Ausführungsformen besitzt das vernetzte Kationenaustauscher-Polymer eine Partikelgrößenverteilung, wobei nicht mehr als etwa 5 Vol.-Proz. der Partikel einen Durchmesser von weniger als etwa 30 µm besitzen (d. h. $D(0,05) < 30 \mu\text{m}$), nicht mehr als etwa 5 Vol.-Proz. der Partikel einen Durchmesser von mehr als etwa 250 µm besitzen (d. h. $D(0,05) > 250 \mu\text{m}$) und mindestens etwa 50 Vol.-Proz. der Partikel einen Durchmesser im Bereich von etwa 70 bis etwa 150 µm besitzen.

[0044] Die Partikelverteilung des vernetzten Kationenaustauscher-Polymers kann als Spanne beschrieben werden. Die Spanne der Partikelverteilung wird definiert als $(D(0, 9) - D(0, 1))/D(0, 5)$, wobei $D(0, 9)$ der Wert ist, wobei 90% der Partikel einen Durchmesser unterhalb dieses Werts besitzen, $D(0, 1)$ der Wert ist, wobei 10% der Partikel einen Durchmesser unterhalb dieses Werts besitzen, und $D(0, 5)$ der Wert ist, wobei 50% der Partikel einen Durchmesser über diesem Wert besitzen und 50% der Partikel einen Durchmesser unterhalb dieses Werts besitzen, wie durch Laserbeugung gemessen wurde. Die Spanne der Partikelverteilung erstreckt sich typischerweise von etwa 0,5 bis etwa 1, von etwa 0,5 bis etwa 0,95, von etwa 0,5 bis etwa 0,90 oder von etwa 0,5 bis etwa 0,85. Partikelgrößenverteilungen können unter Verwendung der Niro-Methode Nr. A 8 d (überarbeitet im September 2005), erhältlich von GEA Niro, Dänemark, mit dem Malvern Mastersizer gemessen werden.

[0045] Eine weitere wünschenswerte Eigenschaft, die die vernetzten Kationenaustauscher-Polymere besitzen können, ist eine Viskosität nach Hydratisierung und Sedimentierung von etwa 10.000 Pa·s bis etwa 1.000.000 Pa·s, von etwa 10.000 Pa·s bis etwa 800.000 Pa·s, von etwa 10.000 Pa·s bis etwa 600.000 Pa·s, von etwa 10.000 Pa·s bis etwa 500.000 Pa·s, von etwa 10.000 Pa·s bis etwa 250.000 Pa·s oder von etwa 10.000 Pa·s bis etwa 150.000 Pa·s, von etwa 30.000 Pa·s bis etwa 1.000.000 Pa·s, von etwa 30.000 Pa·s bis 500.000 Pa·s oder von etwa 30.000 Pa·s bis etwa 150.000 Pa·s, wobei die Viskosität bei einer Scherrate von $0,01 \text{ sec}^{-1}$

gemessen wird. Diese Viskosität wird mit einem nassen Polymer gemessen, das durch gründliches Mischen des Polymers mit einem leichten Überschuss von künstlichem Darmsaft (gemäß USP <26>), Sedimentieren der Mischung für 3 Tage bei 37°C und Dekantieren der überstehenden Flüssigkeit von dem sedimentierten nassen Polymer hergestellt wird. Die Scherviskosität dieses nassen Polymers im stationären Zustand kann mit einem Bohlin VOR Rheometer (erhältlich von Malvern Instruments Ltd., Malvern, UK) oder einem gleichwertigen Gerät mit Parallelplattengeometrie (obere Platte hat einen Durchmesser von 15 mm und untere Platte hat einen Durchmesser von 30 mm und ein Spalt zwischen den Platten ist 1 mm weit) bestimmt werden, wobei die Temperatur bei 37°C gehalten wird.

[0046] Die vernetzten Kationenaustauscher-Polymere können weiterhin eine hydratisierte und sedimentierte Fließspannung von etwa 150 Pa bis etwa 4000 Pa, von etwa 150 Pa bis etwa 3000 Pa, von etwa 150 Pa bis etwa 2500 Pa, von etwa 150 Pa bis etwa 1500 Pa, von etwa 150 Pa bis etwa 1000 Pa, von etwa 150 Pa bis etwa 750 Pa oder von etwa 150 Pa bis etwa 500 Pa, von etwa 200 Pa bis etwa 4000 Pa, von etwa 200 Pa bis etwa 2500 Pa, von etwa 200 Pa bis etwa 1000 Pa oder von etwa 200 Pa bis etwa 750 Pa besitzen. Sweep-Messungen der dynamischen Beanspruchung (d. h. Fließspannung) können mit einem Reologica Stresstech Rheometer (erhältlich von Reologica Instruments AB, Lund, Schweden) oder einem gleichwertigen Gerät in einer dem Fachmann bekannten Weise durchgeführt werden. Dieses Rheometer hat auch eine Parallelplattengeometrie (obere Platte hat einen Durchmesser von 15 mm und untere Platte hat einen Durchmesser von 30 mm und ein Spalt zwischen den Platten ist 1 mm weit), wobei die Temperatur bei 37°C gehalten wird. Während die Scherspannung von 1 bis 10^4 Pa erhöht wird, kann eine konstante Frequenz von 1 Hz mit zwei Integrationszeiten verwendet werden.

[0047] Vernetzte Kationenaustauscher-Polymere, die in der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden, besitzen auch wünschenswerte Kompressibilität und Schüttdichte, wenn sie in Form eines trockenen Pulvers vorliegen. Einige der Partikel der vernetzten Kationenaustauscher-Polymere in trockener Form besitzen eine Schüttdichte von etwa $0,8 \text{ g/cm}^3$ bis etwa $1,5 \text{ g/cm}^3$, von etwa $0,82 \text{ g/cm}^3$ bis etwa $1,5 \text{ g/cm}^3$, von etwa $0,84 \text{ g/cm}^3$ bis etwa $1,5 \text{ g/cm}^3$, von etwa $0,86 \text{ g/cm}^3$ bis etwa $1,5 \text{ g/cm}^3$, von etwa $0,8 \text{ g/cm}^3$ bis etwa $1,2 \text{ g/cm}^3$ oder von etwa $0,86 \text{ g/cm}^3$ bis etwa $1,2 \text{ g/cm}^3$. Die Schüttdichte beeinflusst das Volumen des vernetzten Kationenaustauscher-Polymers, das zur Verabreichung an einen Patienten benötigt wird. Beispielsweise bedeutet eine höhere Schüttdichte, dass ein geringeres Volumen die gleiche Grammanzahl an vernetztem Kationenaustauscher-Polymer bereitstellen wird. Das geringere Volumen kann die Patienten-Compliance erhöhen, indem der Patient annimmt, dass er aufgrund des kleineren Volumens eine kleinere Menge einnimmt.

[0048] Ein Pulver, das aus den Partikeln des vernetzten Kationenaustauscher-Polymers in trockener Form zusammengesetzt ist, besitzt einen Kompressibilitätsindex von etwa 3 bis etwa 15, etwa 3 bis etwa 14, von etwa 3 bis etwa 13, etwa 3 bis etwa 12, von etwa 3 bis etwa 11, etwa 5 bis etwa 15, von etwa 5 bis etwa 13 oder von etwa 5 bis etwa 11. Der Kompressibilitätsindex wird definiert als $100 \cdot (TD - BD) / TD$, wobei BD und TD die Schüttdichte bzw. die Klopfdichte ist. Das Verfahren zur Messung der Rohdichte und der Klopfdichte wird unten in Beispiel 10 beschrieben. Außerdem nimmt die Pulverform der Kationenaustauscher-Polymere ihr kleinstes Volumen leichter als herkömmliche, zur Behandlung von Hyperkaliämie eingesetzte Polymere ein. Dies führt zu dem Unterschied zwischen der Schüttdichte und der Klopfdichte (gemessene Pulverdichte, nach dem eine festgelegte Anzahl von Malen geklopft wurde) von etwa 3% bis etwa 14%, von etwa 3% bis etwa 13%, von etwa 3% bis etwa 12%, von etwa 3% bis etwa 11%, von etwa 3% bis etwa 10%, von etwa 5% bis etwa 14%, von etwa 5% bis etwa 12% oder von etwa 5% bis etwa 10% der Schüttdichte.

[0049] Im Allgemeinen wird das Kalium-bindende Polymer in Partikelform nicht vom Magen-Darm-Trakt resorbiert. Der Begriff „nicht-resorbiert“ und sein grammatisches Äquivalent sollen nicht bedeuten, dass die gesamte Menge des verabreichten Polymer nicht resorbiert wird. Es wird erwartet, dass bestimmte Mengen des Polymers resorbiert werden können. Besonders werden etwa 90% oder mehr des Polymers nicht resorbiert, insbesondere werden etwa 95% oder mehr nicht resorbiert, ganz besonders werden etwa 97% oder mehr nicht resorbiert, und darüber hinaus werden insbesondere über 98% oder mehr des Polymers nicht resorbiert.

[0050] Das Quellverhältnis der Kalium-bindenden Polymere in physiologischem isotonischen Puffer, der repräsentativ für den Magen-Darm-Trakt ist, ist in der Regel von etwa 1 bis etwa 7, insbesondere von etwa 1 bis etwa 5, ganz besonders von etwa 1 bis 3, und noch genauer von etwa 1 bis etwa 2,5. In einigen Ausführungsformen besitzen erfindungsgemäße vernetzte Kationenaustauscher-Polymere ein Quellverhältnis von weniger als 5, weniger als etwa 4, weniger als etwa 3, weniger als etwa 2,5 oder weniger als etwa 2. Erfindungsgemäße Polymere sind vernetzte Materialien, so dass sie sich in der Regel nicht in Lösungsmitteln lösen und allenfalls in Lösungsmitteln quellen. Wie hier verwendet, bezieht sich „Quellverhältnis“ auf die Grammanzahl an Lösungsmittel, die von einem Gramm ansonsten nicht solvatisiertem vernetzten Polymer aufgenommen werden,

wenn dieses in einer wässrigen Umgebung ins Gleichgewicht gebracht wird. Wenn mehr als eine Messung der Quellung für ein bestimmtes Polymer durchgeführt wird, wird der Mittelwert der Messungen als Quellverhältnis angegeben. Polymerquellung kann auch durch die prozentuale Gewichtszunahme des ansonsten nicht solvatisierten Polymers nach Aufnahme von Lösungsmittel berechnet werden. Beispielsweise entspricht ein Quellverhältnis von 1 einer Polymerquellung von 100%.

[0051] Vernetzte Kationenaustauscher-Polymere mit vorteilhafter Oberflächenmorphologie sind Polymere in Form von im Wesentlichen kugelförmigen Partikel mit einer im Wesentlichen glatten Oberfläche. Eine im Wesentlichen glatte Oberfläche ist eine Oberfläche, wobei die mittlere Entfernung von der Spitze bis ins Tal eines Oberflächenmerkmals, die nach dem Zufallsprinzip über verschiedene Oberflächenmerkmale und über verschiedene Partikel bestimmt wird, kleiner als etwa 2 µm, kleiner als etwa 1 µm oder kleiner als etwa 0,5 µm ist. Typischerweise ist der durchschnittliche Abstand zwischen der Spitze und dem Tal eines Oberflächenmerkmals kleiner als etwa 1 µm.

[0052] Die Oberflächenmorphologie kann unter Verwendung verschiedener Techniken einschließlich derjenigen zum Messen der Rauheit gemessen werden. Rauheit ist ein Maß für die Beschaffenheit einer Oberfläche. Sie wird durch die vertikale Abweichungen einer realen Oberfläche von ihrer idealen Form quantifiziert. Wenn diese Abweichungen groß sind, ist die Oberfläche rau; wenn sie klein sind, ist die Oberfläche glatt. Rauigkeit ist in der Regel die hochfrequente, kurzweilige Komponente einer gemessenen Oberfläche. Rauheit kann beispielsweise mit Hilfe von Kontaktverfahren oder berührungslos gemessen werden. Kontaktverfahren beinhalten das Ziehen eines Messstifts über die Oberfläche; zu derartigen Instrumenten zählen Profilometer und Rasterkraftmikroskope (AFM). Berührungslose Verfahren umfassen Interferometrie, konfokale Mikroskopie, elektrische Kapazitäts- und Elektronenmikroskopie. Diese Methoden werden im Detail in Kapitel 4 Surface Roughness and Microtopography von L. Mattson in Surface Characterization, D. Brune, R. Hellborg, H. J. Whitlow, O. Hunderi, (Hrsg.) Wiley-VCH, 1997 beschrieben.

[0053] Für dreidimensionale Messungen muss die Sonde über eine zweidimensionale Fläche auf der Oberfläche scannen. Der Abstand zwischen Datenpunkten kann in den beiden Richtungen unterschiedlich sein. Eine weitere Möglichkeit, die Oberflächenrauigkeit zu messen, besteht darin, das Probepartikel aufzubrechen und eine REM-Aufnahme ähnlich wie in [Abb. 1B](#) zu generieren. Auf diese Weise kann eine Seitenansicht der Oberfläche erhalten werden, und das Relief der Oberfläche kann gemessen werden.

[0054] Die Oberflächenrauheit kann auf verschiedene Weisen gesteuert werden. Beispielsweise wurden drei Ansätze zur Herstellung von Poly(α -fluoracrylat)-Partikeln, die eine glattere Oberfläche aufweisen, ermittelt. Beim ersten Ansatz wird ein Lösungsmittel eingesetzt, welches ein angenehmes Lösungsmittel für die Monomere und das polymere Produkt ist. Beim zweiten Ansatz wird die Solvation der organischen Phase in der wässrigen Phase durch ein Aussalzverfahren verringert. Der dritte Ansatz war, die Hydrophobizität des als Ausgangsmaterial verwendeten Fluoracrylat-Monomers zu erhöhen. Diese Ansätze werden im Detail in Beispielen 11–13 beschrieben.

[0055] Dosierungsschemata zur chronischen Behandlung der Hyperkaliämie können Compliance von Patienten erhöhen, insbesondere für vernetzte Kationenaustauscher-Polymere, die in Gramm-Mengen eingenommen werden. Die vorliegende Erfindung betrifft auch Verfahren zum chronischen Entfernen von Kalium aus einem Säuger, der dessen bedarf, insbesondere zum chronischen Behandeln von Hyperkaliämie mit einem Kalium-Bindemittel, welches ein vernetztes aliphatisches Carbonsäure-Polymer, vorzugsweise ein Salz eines solchen Polymers, das mit einem linearen Polyol stabilisiert ist, ist, wobei das Polymer in Form eines im Wesentlichen sphärischen Partikels vorliegt.

[0056] Es wurde nun festgestellt, dass bei der Verwendung der Polymerpartikel die einmal tägliche Dosierung eines Kalium-Bindemittels im Wesentlichen gleichwertig zur zweimal täglichen Dosierung eines Kalium-Bindemittels ist, welche wiederum im Wesentlichen gleichwertig zur dreimal täglichen Dosierung ist. Wie in den Beispielen gezeigt wird, schieden Freiwillige, die ein Polyol-stabilisiertes Calcium-Salz eines vernetzten Poly-alpha-fluoracrylsäure-Polymerpartikel einmal täglich erhielten, 82,8% der Menge an Kalium im Stuhl aus, die Freiwillige ausschieden, die im Wesentlichen die gleiche Menge des gleichen bindenden Polymerpartikels dreimal täglich erhielten. Es wird auch gezeigt, dass Freiwillige, die ein Polyol-stabilisiertes Calcium-Salz eines vernetzten Poly-alpha-fluoracrylsäure-Polymerpartikels zweimal täglich erhielten, 91,5% der Menge an Kalium im Stuhl ausschieden wie Freiwillige, die im Wesentlichen die gleiche Menge des gleichen Polymerpartikels dreimal täglich erhielten. Ausscheidung aber den Stuhl ist eine In-vivo-Bestimmung der Wirksamkeit, die im Zusammenhang mit der Senkung des Serum-Kaliums bei Patienten, die deren bedürfen, steht.

[0057] Diese Ergebnisse sind unabhängig davon, ob die Verabreichung mit Mahlzeiten erfolgt, noch hängen sie davon ab, ob eine bestimmten Formulierung verwendet wird. Insbesondere sind die Kalium-bindenden Polymerpartikel, wie sie in dieser Erfindung verwendet werden, im Wesentlichen unreaktiv mit Lebensmitteln und können typischen Lebensmitteln (z. B. Wasser, Pudding, Apfelmus, Backwaren usw.) zugesetzt werden, was zur Erhöhung der Compliance beiträgt (vor allem bei Patienten, deren Diät Wassereinschränkung beinhaltet). Im Wesentlichen unreaktiv bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Polymerpartikel den Geschmack, die Konsistenz oder andere Eigenschaften der Lebensmittel, mit denen sie gemischt oder denen sie zugesetzt werden, nicht wirkungsvoll ändern. Weiterhin können die Polymerpartikel, wie sie in dieser Erfindung verwendet werden, unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Da das gebundene Kalium nicht nur aus Mahlzeiten stammt, sondern auch Kalium ist, das in den Magen-Darm-Trakt ausgeschieden wird, kann die Verabreichung zu jeder Zeit erfolgen. Dosierungsschemata berücksichtigen ebenfalls die anderen hier beschriebenen Ausführungsformen, einschließlich Kapazität, Menge und Partikelform.

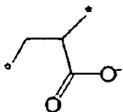
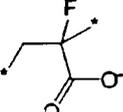
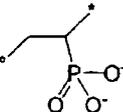
[0058] Es wurde auch festgestellt, dass die Polymerpartikel, wie sie in dieser Erfindung verwendet werden, gut vertragen werden, wenn sie einmal täglich oder zweimal täglich verabreicht werden, verglichen mit einer dreimal täglichen Verabreichung. Die Erfindung betrifft somit auch Verfahren zum Entfernen von Kalium aus einem tierischen Probanden durch einmal tägliches Verabreichen der Polymerpartikel oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die die Polymerpartikel und von etwa 10 Gew.-Proz. bis etwa 40 Gew.-Proz. eines linearen Polyols enthält, wobei weniger als 25% der Probanden, die die Polymerpartikel oder die Zusammensetzung einmal täglich einnehmen, leichte oder mäßige gastrointestinale unerwünschte Ereignisse verspüren. Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse können Blähungen, Durchfall, Bauchschmerzen, Verstopfung, Stomatitis, Übelkeit und/oder Erbrechen umfassen. In einigen Aspekten werden die Polymerpartikel oder die Zusammensetzung zweimal täglich verabreicht, wobei weniger als 25% der Probanden, die die Polymerpartikel oder die Zusammensetzung zweimal täglich einnehmen, leichte oder mäßige gastrointestinale unerwünschte Ereignisse verspüren. In einigen Fällen verspüren die Probanden, die die Polymerpartikel oder die Zusammensetzung einmal täglich oder zweimal täglich einnehmen, keine schweren gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse. Die Polymerpartikel oder die Zusammensetzungen, wie sie in der Erfindung verwendet werden, haben eine Verträglichkeit von etwa 50% oder mehr gegenüber den gleichen Polymerpartikeln oder Zusammensetzungen der gleichen Tagesdosis, wenn diese dreimal täglich verabreicht werden. Beispielsweise gibt es für jeweils zwei Patienten, die eine dreimal tägliche Verabreichung des Polymers gut vertragen, zumindest einen Patienten, der eine einmal tägliche oder zweimal tägliche Verabreichung des Polymers gut verträgt. In einigen Fällen haben die Polymerpartikel oder Zusammensetzungen eine Verträglichkeit von etwa 75% oder mehr gegenüber den gleichen Polymerpartikeln oder Zusammensetzungen der gleichen Tagesdosis, wenn diese dreimal täglich verabreicht wird. Ein weiteres Merkmal dieser Erfindung besteht darin, dass die Polymerpartikel oder Zusammensetzungen, die einmal täglich oder zweimal täglich verabreicht werden, eine Verträglichkeit von etwa 85% oder mehr gegenüber den gleichen Polymerpartikeln oder Zusammensetzungen der gleichen Tagesdosis haben, wenn diese dreimal täglich verabreicht wird. Ein weiteres Merkmal dieser Erfindung besteht darin, dass die Polymerpartikel oder Zusammensetzungen, die einmal täglich oder zweimal täglich verabreicht werden, eine Verträglichkeit von etwa 95% oder mehr gegenüber den gleichen Polymerpartikeln oder Zusammensetzungen der gleichen Tagesdosis haben, wenn diese dreimal täglich verabreicht wird. Ein weiteres Merkmal dieser Erfindung besteht darin, dass die Polymerpartikel oder Zusammensetzungen, die einmal täglich oder zweimal täglich verabreicht werden, im Wesentlichen die gleiche Verträglichkeit wie die gleichen Polymerpartikeln oder Zusammensetzungen der gleichen Tagesdosis haben, wenn diese dreimal täglich verabreicht wird.

[0059] Wenn die Verabreichung gut vertragen wird, sollte der Proband nur eine geringe oder keine wesentliche Dosisanpassung oder eine Absetzung vornehmen. In einigen Ausführungsformen bedeutet gut verträglich, dass es keine offensichtliche Dosis-Wirkungs-Beziehung für gastrointestinale unerwünschte Ereignisse gibt. In einigen dieser Ausführungsformen bedeutet gut verträglich auch, dass die folgenden gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse nicht von einer statistisch signifikanten Anzahl von Probanden berichtet werden, einschließlich der Wirkungen aus der Gruppe bestehend aus Blähungen, Durchfall, Bauchschmerzen, Verstopfung, Stomatitis, Übelkeit und Erbrechen. Insbesondere zeigen die Beispiele auch, dass bei Probanden keine schweren gastrointestinalen unerwünschte Ereignisse auftraten.

[0060] Nachdem bestimmte Eigenschaften der Kalium-bindenden Polymere beschrieben worden sind, werden nun die strukturellen und/oder chemischen Merkmale der verschiedenen Polymere in Partikelform, die zu diesen Eigenschaften führen, beschrieben. In einigen Ausführungsformen sind die Kalium-bindenden Polymere vernetzte Kationenaustauscher-Polymere, die von mindestens einem Vernetzer und mindestens einem Monomer, das Säuregruppen in deren protonierter oder ionisierter Form, wie Sulfonat, Sulfat, Carboxylat, Phosphonat, Phosphat oder Amidosulfonat oder Kombinationen davon enthält, abgeleitet werden. Im Allgemeinen ist der Ionisationsgrad der Säuregruppen der in dieser Erfindung verwendeten Polymere größer als etwa 75%

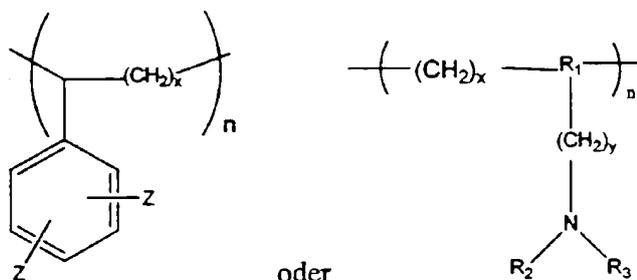
bei dem physiologischem pH-Wert (z. B. etwa pH 6,5) im Dickdarm, und die Bindungskapazität für Kalium in vivo ist größer als etwa 0,6 mÄq./Gramm, insbesondere größer als etwa 0,8 mÄq./Gramm und im ganz Besonderen größer als etwa 1,0 mÄq./Gramm. Im Allgemeinen ist die Ionisation der Säuregruppen größer als etwa 80%, insbesondere ist sie größer als etwa 90% und im ganz Besonderen ist sie etwa 100% bei dem physiologischen pH-Wert des Dickdarms (z. B. etwa pH 6,5). In bestimmten Ausführungsformen enthalten die Säure-haltigen Polymere mehr als eine Art von Säuregruppe. In anderen Fällen werden die Säure-haltigen Polymere in ihrer im Wesentlichen wasserfreien oder Salzform verabreicht und erzeugen die ionisierte Form, wenn sie mit physiologischen Flüssigkeiten in Kontakt gebracht werden. Repräsentative Struktureinheiten dieser Kalium-bindenden Polymere sind in Tabelle 1 dargestellt, wobei das Sternchen am Ende einer Bindung andeutet, daß die Bindung mit einer anderen Struktureinheit oder einer Vernetzungseinheit verbunden ist.

TABELLE 1: Beispiele von Struktureinheiten von Kationenaustauschern – Strukturen und theoretische Bindungskapazitäten

	Molmasse pro Ladung	Theoretische Kapazität	Anteil von titrierbarem H @ pH 3	Anteil von titrierbarem H @ pH 6	Erwartete Kapazität @ pH 3	Erwartete Kapazität @ pH 6
	71	14,1	0,05	0,35	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	0,1	0,6	1,14	6,89

[0061] Andere geeignete Kationenaustauscher-Polymere enthalten sich wiederholende Einheiten mit den folgenden Strukturen:



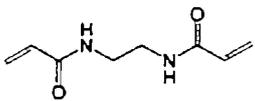
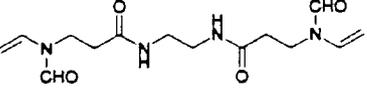
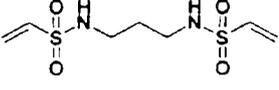
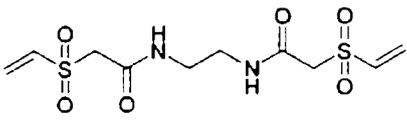
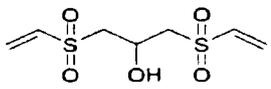
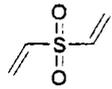
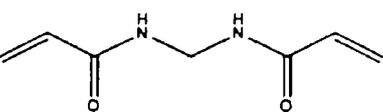
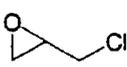
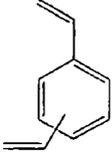
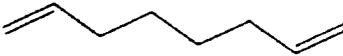
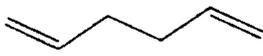
wobei R_1 eine Bindung oder Stickstoff ist, R_2 Wasserstoff oder Z ist, R_3 Z oder $-\text{CH}(\text{Z})_2$ ist, jedes Z jeweils unabhängig voneinander SO_3H oder PO_3H ist, x 2 oder 3 ist und y 0 oder 1 ist, n etwa 50 oder größer ist, besonders n etwa 100 oder größer ist, insbesondere n etwa 200 oder größer ist und ganz besonders n etwa 500 oder größer ist.

[0062] Sulfaminsäure- (d. h., wenn $Z = \text{SO}_3\text{H}$) oder Phosphoramidinsäure-abgeleitete (d. h., wenn $Z = \text{PO}_3\text{H}$) Polymere können aus Aminpolymeren oder Monomervorstufen, die mit einem Sulfonierungsmittel wie Schwefeltrioxid/Amin-Addukte bzw. einem Phosphonierungsmittel wie P_2O_5 behandelt wurden, hergestellt werden. Typischerweise lassen sich die sauren Protonen von Phosphongruppen mit Kationen wie Natrium oder Kalium bei einem pH von etwa 6 bis etwa 7 austauschen.

[0063] Geeignete Phosphonatmonomere umfassen Vinylphosphonat, Vinyl-1,1-bisphosphonat und Ethylen-derivate von Phosphonocarboxylatestern, Oligo(methylenphosphonaten) und Hydroxyethan-1,1-diphosphonsäure. Verfahren zur Synthese dieser Monomere sind auf diesem Gebiet gut bekannt.

[0064] Die Struktureinheiten der Kationenaustauscher und sich wiederholende Einheiten, die Säuregruppen enthalten, wie oben beschrieben, werden vernetzt, um erfindungsgemäße vernetzte Kationenaustauscher-Polymere zu erzeugen. Repräsentative vernetzende Monomere sind jene, die in Tabelle 2 dargestellt sind.

TABELLE 2: Abkürzungen und Strukturen von Vernetzern

<u>Abkürzung</u>	<u>Chemische Bezeichnung</u>	<u>Struktur</u>	<u>Molekulargewicht</u>
X-V-1	Ethylenbisacrylamid		168,2
X-V-2	N,N'-(Ethan-1,2-diy)bis(3-(N-vinylformamido)propanamid)		310,36
X-V-3	N,N'-(Propan-1,3-diy)diethansulfonamid		254,33
X-V-4	N,N'-Bis(vinylsulfonylacetyl)ethylendiamin		324,38
X-V-5	1,3-Bis(vinylsulfonyl)-2-propanol		240,3
X-V-6	Vinylsulfon		118,15
X-V-7	N,N'-Methylenbisacrylamid		154,17
ECH	Epichlorhydrin		92,52
DVB	Divinylbenzol		130,2
ODE	1,7-Octadien		110,2
HDE	1,5-Hexadien		82,15

Das Verhältnis von sich wiederholenden Einheiten zu Vernetzer kann vom Fachmann auf diesem Gebiet je nach den gewünschten physikalischen Eigenschaften der Polymerpartikel gewählt werden. Beispielsweise kann das Quellverhältnis verwendet werden, um den Grad der Vernetzung zu bestimmen, was darauf beruht, wie ein Fachmann auf diesem Gebiet weiss, dass bei Erhöhung der Vernetzung das Quellverhältnis im Allgemeinen abnimmt. In einer bestimmten Ausführungsform liegt die Menge an Vernetzer im Reaktionsgemisch der Polymerisierung im Bereich von 3 Gew.-Proz. bis 15 Gew.-Proz., insbesondere im Bereich von 5 Gew.-Proz. bis 15 Gew.-Proz. und ganz besonders im Bereich von 8 Gew.-Proz. bis 12 Gew.-Proz., bezogen auf das Gesamtgewicht der Monomere und Vernetzer, die der Polymerisationsreaktion zugesetzt wurden. Vernetzer können einen oder eine Mischung jener, die in Tabelle 2 dargestellt sind, umfassen.

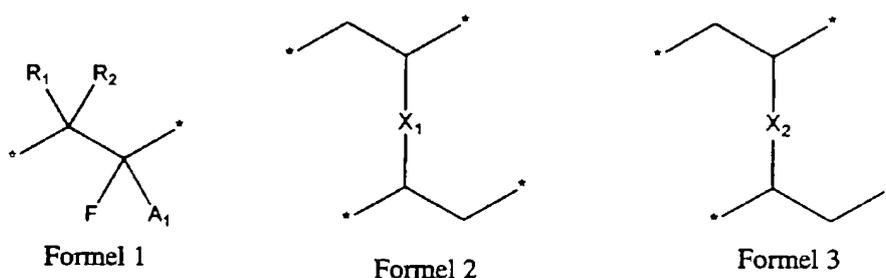
[0065] In einigen Ausführungsformen enthält das vernetzte Kationenaustauscher-Polymer eine pKa-senkende Gruppe, vorzugsweise einen elektronenziehenden Substituenten neben der Säuregruppe, vorzugsweise in der Alpha- oder Beta-Stellung zur Säuregruppe. Die bevorzugte Stellung für die elektronenziehende Gruppe ist

am Kohlenstoffatom in Alpha-Stellung zur Säuregruppe. Im Allgemeinen umfassen elektronenziehende Substituenten eine Hydroxylgruppe, eine Ethergruppe, eine Estergruppe, eine Säuregruppe oder ein Halogenatom. Besonders bevorzugt ist der elektronenziehende Substituent ein Halogenatom. Ganz besonders bevorzugt ist die elektronenziehende Gruppe Fluorid und ist an das Kohlenstoffatom in Alpha-Stellung zu der Säuregruppe gebunden. Säuregruppen sind Carboxylat, Phosphonat, Phosphat, oder Kombinationen davon.

[0066] Weitere besonders bevorzugte Polymere ergeben sich durch Polymerisation von alpha-Fluoracrylsäure, Difluormaleinsäure oder einem Anhydrid. Monomere zur Verwendung hierin umfassen α -Fluoracrylat und Difluormaleinsäure, wobei α -Fluoracrylat am meisten bevorzugt ist. Dieses Monomer kann über verschiedenste Synthesewege hergestellt werden, siehe beispielsweise Gassen et al., J. Fluorine Chemistry, 55, (1991) 149–162, K. F. Pittman, C. U., M. Ueda et al. (1980), Macromolecules 13 (5): 1031–1036. Difluormaleinsäure wird durch Oxidation von fluoraromatischen Verbindungen (Bogachev et al., Zhurnal Organisheskoi Khimii, 1986, 22 (12), 2578–83) oder fluorierten Furanderivaten (siehe US-Patent 5,112,993) hergestellt. Ein Synthesansatz zu α -Fluoracrylat wird in EP 415214 angegeben.

[0067] Im Allgemeinen umfasst das Salz eines vernetzten Kationenaustauscher-Polymers eine Fluorgruppe und eine Säuregruppe und ist das Produkt der Polymerisation von mindestens zwei, wahlweise drei verschiedenen Monomereinheiten. In einigen Fällen umfasst ein Monomer eine Fluorgruppe und eine Säuregruppe und das andere Monomer ist ein difunktionelles Arylen-Monomer oder ein difunktionelles Alkylen-, Ether- oder Amid-haltiges Monomer oder eine Kombination davon.

[0068] In einer besonderen Ausführungsform umfasst das vernetzte Kationenaustauscher-Polymer Einheiten mit den Formeln 1 und 2, den Formeln 1 und 3 oder den Formeln 1, 2 und 3, wobei Formel 1, Formel 2 und Formel 3 jeweils durch folgende Strukturen dargestellt werden:



wobei R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl ist; A_1 Carboxylat, Phosphonat oder Phosphat ist; X_1 Arylen ist und X_2 Alkylen, eine Ethergruppe oder eine Amidgruppe ist. Genauer gesagt sind R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl; A_1 ist Carboxylat, Phosphonat oder Phosphat; X_1 ist Arylen und X_2 ist Alkylen, eine Ethergruppe oder eine Amidgruppe.

[0069] Wenn X_2 eine Ethergruppe ist, kann die Ethergruppe $-(CH_2)_d-O-(CH_2)_e-$ oder $-(CH_2)_d-O-(CH_2)_e-O-(CH_2)_d-$ sein, wobei d und e unabhängig voneinander eine ganze Zahl von 1 bis 5 sind. In einigen Fällen ist d eine ganze Zahl von 1 bis 2 und e eine ganze Zahl von 1 bis 3. Wenn X_2 ein Amidgruppe ist, kann die Amidgruppe $-C(O)-NH-(CH_2)_p-NH-C(O)-$ sein, wobei p eine ganze Zahl von 1 bis 8 ist. In einigen Fällen ist p eine ganze Zahl von 4 bis 6.

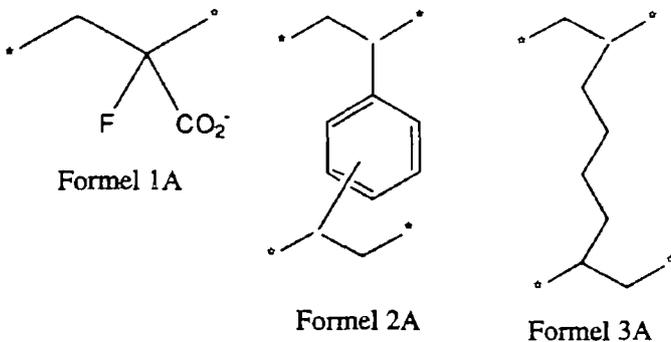
[0070] Die Einheit, die der Formel 2 entspricht, kann aus difunktionellen vernetzenden Monomeren mit der Formel $CH_2=CH-X_1-CH=CH_2$ abgeleitet werden, wobei X_1 wie im Zusammenhang mit der Formel 2 definiert ist. Weiterhin kann die Einheit, die der Formel 3 entspricht, aus einem difunktionellen vernetzenden Monomer mit der Formel $CH_2=CH-X_2-CH=CH_2$ abgeleitet werden, wobei X_2 wie im Zusammenhang mit der Formel 3 definiert ist.

[0071] Im Zusammenhang mit der Formel 1 sind in einer Ausführungsform R_1 und R_2 Wasserstoff und A_1 ist Carboxylat. Im Zusammenhang mit der Formel 2 ist in einer Ausführungsform X_1 ein wahlweise substituiertes Phenylen, vorzugsweise Phenylen. Im Zusammenhang mit der Formel 3 ist in einer Ausführungsform X_2 wahlweise substituiertes Ethylen, Propylen, Butylen, Pentylen oder Hexylen; genauer gesagt, X_2 ist Ethylen, Propylen, Butylen, Pentylen oder Hexylen und vorzugsweise X_2 ist Butylen. In einer bestimmten Ausführungsform sind R_1 und R_2 Wasserstoff, A_1 ist Carboxylat, X_1 ist Phenylen und X_2 ist Butylen.

[0072] Jede der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen kann ein hier beschriebenes vernetztes Carbonsäure-haltiges Kationenaustauscher-Polymer umfassen. Insbesondere können die Zusammensetzungen ein vernetztes Kationenaustauscher-Polymer, das Struktureinheiten, die den Formeln 1 und 2, den Formeln 1 und 3 oder den Formeln 1, 2 und 3 entsprechen, umfassen.

[0073] In einer Ausführungsform umfasst das vernetzte Kationenaustauscher-Polymer mindestens etwa 80 Gew.-Proz., insbesondere mindestens etwa 85 Gew.-Proz. und ganz besonders mindestens etwa 90 Gew.-Proz. oder von etwa 80 Gew.-Proz. bis etwa 95 Gew.-Proz., von etwa 85 Gew.-Proz. bis etwa 95 Gew.-Proz., von etwa 85 Gew.-Proz. bis etwa 93 Gew.-Proz. oder von etwa 88 Gew.-Proz. bis etwa 92 Gew.-Proz. der Struktureinheiten, die der Formel 1 entsprechen, bezogen auf das Gesamtgewicht der Struktureinheiten, die (i) den Formeln 1 und 2, (ii) den Formeln 1 und 3 oder (iii) den Formeln 1, 2 und 3 entsprechen, das in der Polymerisationsmischung eingesetzt wird. Außerdem kann das Polymer eine Einheit der Formel 1 mit einem Molenbruch von mindestens etwa 0,87 oder von etwa 0,87 bis etwa 0,94 oder von etwa 0,90 bis etwa 0,92, bezogen auf die Gesamtanzahl der Einheiten, die (i) den Formeln 1 und 2, (ii) den Formeln 1 und 3 oder (iii) den Formeln 1, 2 und 3 entsprechen, umfassen.

[0074] In einigen Aspekten umfasst das vernetzte Kationenaustauscher-Polymer Einheiten, die (i) den Formeln 1A und 2A, (ii) den Formeln 1A und 3A oder (iii) den Formeln 1A, 2A und 3A entsprechen, wobei Formeln 1A, 2A und 3A allgemein durch folgende Strukturen dargestellt werden.



[0075] In Formel 1 oder 1A liegt die Carbonsäure vorzugsweise in Salzform (d. h. mit einem Gegenion wie Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ , NH_4^+ und dergleichen) vor. Vorzugsweise liegt die Carbonsäure in der Salzform und mit Ca^{2+} als Gegenion vor. Wenn die Carbonsäure der vernetzten Kationenaustauscher-Form mit einem zweiwertigen Gegenion vorliegt, können zwei Carbonsäuregruppen einem zweiwertigen Kation zugeordnet werden.

[0076] Die hier beschriebenen Polymere sind in der Regel statistische Polymere, wobei die genaue Reihenfolge der Struktureinheiten der Formeln 1, 2 oder 3 (abgeleitet aus Monomeren der Formeln 11, 22 oder 33) oder 1A, 2A oder 3A (abgeleitet aus Monomeren der Formeln 11A, 22A oder 33A) nicht vorgegeben wird.

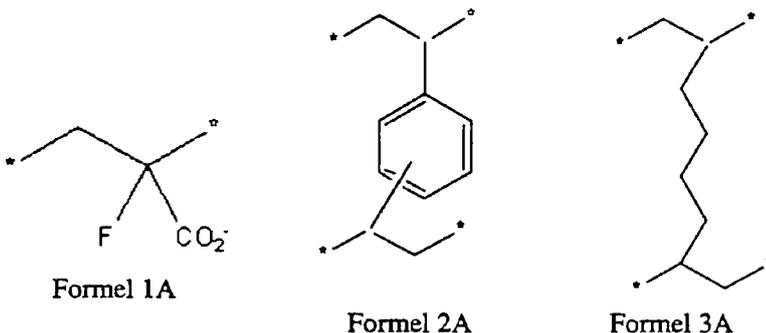
[0077] Die vorliegende Erfindung betrifft auch besonders bevorzugte vernetzte Kationenaustauscher-Polymere, die eine Fluorgruppe und eine Säuregruppe umfassen, die das Produkt der Polymerisation von mindestens drei Monomeren sind, und Verfahren zu deren Herstellung. Die Polymere oder pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Polymere sind nützlich, um Kalium im Magen-Darm-Trakt zu binden.

[0078] In der Regel sollten zwei der drei Monomere difunktionelle vernetzende Monomere mit unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten gegenüber dem Methylfluoracrylat (MEFA)-Monomer sein. Ohne an eine bestimmte Theorie gebunden zu sein, wird angenommen, dass während der Polymerisation die Verwendung von zwei verschiedenen vernetzenden Monomeren mit unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten des Monomers der Formel 11 (z. B. MEFA) ermöglicht, dass das vernetzende Monomer mit der schnelleren Reaktionsgeschwindigkeit vor den anderen Monomeren aufgebraucht wird, wodurch ein Zwischenprodukt gebildet wird, das mit dem schnelleren Monomer angereichert ist. Dies wiederum ermöglicht, dass die restlichen Monomeren aufgebraucht werden, so dass ein zweiter, Vernetzer mit einer langsameren Reaktivitätsgeschwindigkeit zusätzliche Vernetzung bietet. Ein Nachweis kann beispielsweise durch eine Analyse des Polymerprodukts erbracht werden, die eine Verteilung der vernetzenden Einheiten innerhalb der Struktur offenlegt, wobei die mit einer höheren Reaktionsgeschwindigkeit reagierenden Monomere in jenem(n) Bereich(en) des Polymers, der früh bei der Polymerisation gebildet wird, angereichert sind, während die Struktur des mit geringerer Reaktivitätsgeschwindigkeit reagierenden Monomers in einem Teil/in Teilen des Endprodukts angereichert ist, das/die später gebildet werden.

[0079] In einer Ausführungsform enthält das Polymer Struktureinheiten der Formeln 1, 2 und 3 und besitzt ein Gewichtsverhältnis der Struktureinheit, die der Formel 2 entspricht, zu der Struktureinheit, die der Formel 3 entspricht, von etwa 4:1 bis etwa 1:4, von etwa 2:1 bis 1:2 oder etwa 1:1. Darüber hinaus kann dieses Polymer ein Molverhältnis der Struktureinheit der Formel 2 zu der Struktureinheit der Formel 3 von etwa 0,2:1 bis etwa 7:1, von etwa 0,2:1 bis etwa 3,5:1, von etwa 0,5:1 bis etwa 1,3:1, von etwa 0,8 bis etwa 0,9 oder etwa 0,85:1 besitzen.

[0080] Im Allgemeinen besitzen die Struktureinheiten der Formeln 1, 2 und 3 des Terpolymers spezifische Verhältnisse, wobei beispielsweise die Struktureinheiten, die der Formel 1 entsprechen, mindestens etwa 85 Gew.-Proz. oder von etwa 80 bis etwa 95 Gew.-Proz., von etwa 85 Gew.-Proz. bis etwa 93 Gew.-Proz., oder von etwa 88 Gew.-Proz. bis etwa 92 Gew.-Proz., bezogen auf das Gesamtgewicht der Struktureinheiten der Formeln 1, 2 und 3 in dem Polymer, welches aus den Mengen der Monomeren und Vernetzer oder den Monomeren der Formeln 11, 22 und 33, die in der Polymerisationsreaktion verwendet werden, berechnet wird, darstellen, und wobei das Gewichtsverhältnis der Struktureinheit, die der Formel 2 entspricht, zu der Struktureinheit, die der Formel 3 entspricht, von etwa 4:1 bis etwa 1:4 oder etwa 1:1 ist. Weiterhin ist das Verhältnis von Struktureinheiten, wenn es als Molenbruch der Struktureinheit der Formel 1 in dem Polymer ausgedrückt wird, mindestens etwa 0,87 oder von etwa 0,87 bis etwa 0,94 oder von etwa 0,9 bis etwa 0,92, bezogen auf die Gesamtanzahl der Struktureinheiten der Formeln 1, 2 und 3, und das Molverhältnis der Struktureinheit der Formel 2 zu der Struktureinheit der Formel 3 ist von etwa 0,2:1 bis etwa 7:1, von etwa 0,2:1 bis etwa 3,5:1 oder von etwa 0,8 bis etwa 0,9 oder 0,85:1; wiederum werden diese Berechnungen unter Verwendung der Mengen an Monomeren und Vernetzer oder der Monomeren der Formeln 11, 22 und 33, die in der Polymerisationsreaktion verwendet werden, durchgeführt. Es ist nicht notwendig, den Umsatz zu berechnen.

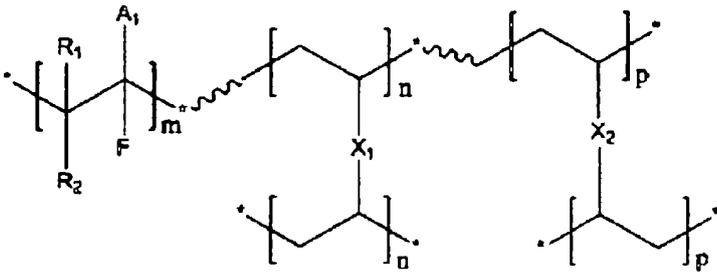
[0081] In einigen Aspekten umfasst das vernetzte Kationenaustauscher-Polymer Einheiten, die den Formeln 1A, 2A und 3A entsprechen, wobei Formel 1A, Formel 2A und Formel 3A den folgenden Strukturen entsprechen.



[0082] In der Formel 1 oder 1A kann die Carbonsäure in der Säureform (d. h. mit Wasserstoff ausgeglichen), in Salzform (d. h. mit einem Gegenion wie Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ , NH_4^+ und dergleichen ausgeglichen) oder in einer Esterform (d. h. mit einem Alkyl, wie Methyl, ausgeglichen) sein. Vorzugsweise liegt die Carbonsäure in der Salzform vor und ist mit einem Ca^{2+} -Gegenion ausgeglichen. Wenn die Carbonsäure der vernetzten Kationenaustauscherform mit einem zweiwertigen Gegenion ausgeglichen ist, können zwei Carbonsäuregruppen mit dem einen zweiwertigen Kation assoziiert sein.

[0083] Die Struktureinheiten des Terpolymers können bestimmte Verhältnisse besitzen, wobei beispielsweise die Struktureinheiten der Formel 1A mindestens etwa 85 Gew.-Proz. oder von etwa 80 bis etwa 95 Gew.-Proz., von etwa 85 Gew.-Proz. bis etwa 93 Gew.-Proz. oder von etwa 88 Gew.-Proz. bis etwa 92 Gew.-Proz., bezogen auf das Gesamtgewicht der Struktureinheiten der Formeln 1A, 2A und 3A, das aus den Mengen an Monomeren der Formeln 11A, 22A, und 33A, die in der Polymerisationsreaktion verwendet werden, berechnet wird, darstellen, und wobei das Gewichtsverhältnis der Struktureinheit, die der Formel 2A entspricht, zu der Struktureinheit, die der Formel 3A entspricht, von etwa 4:1 bis etwa 1:4 oder etwa 1:1 ist. Weiterhin ist das Verhältnis von Struktureinheiten, wenn es als Molenbruch der Struktureinheit der Formel 1A in dem Polymer ausgedrückt wird, mindestens etwa 0,87 oder von etwa 0,87 bis etwa 0,94 oder von etwa 0,9 bis etwa 0,92, bezogen auf die Gesamtanzahl der Struktureinheiten der Formeln 1A, 2A und 3A, die aus der Menge an Monomeren der Formeln 11A, 22A und 33A, die in der Polymerisationsreaktion verwendet werden, berechnet wird, und das Molverhältnis der Struktureinheit der Formel 2a zu der Struktureinheit der Formel 3a ist von etwa 0,2:1 bis etwa 7:1, von etwa 0,2:1 bis etwa 3,5:1 von etwa 0,5:1 bis 1,3:1, von etwa 0,8:1 bis 0,9:1 oder etwa 0,85:1.

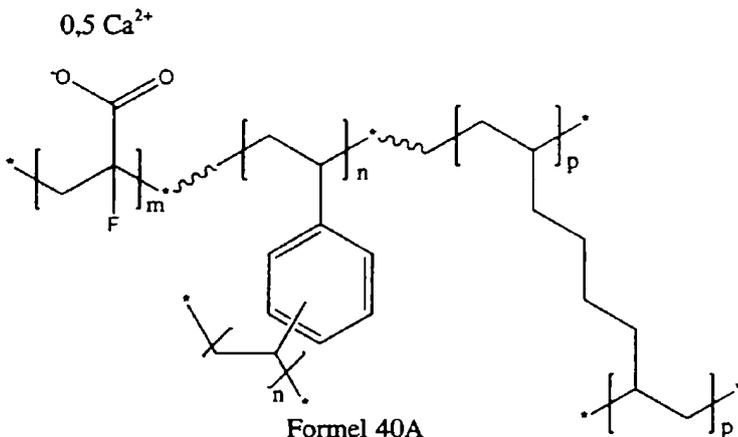
[0084] Ein Kationenaustauscher-Polymer, das von Monomeren der Formeln 11, 22 und 33 abgeleitet wird, kann nach Hydrolyse folgende Struktur besitzen:



Formel 40

wobei R_1 , R_2 , A_1 , X_1 , X_2 wie im Zusammenhang mit Formeln 1, 2 und 3 definiert sind, und m im Bereich von etwa 85 bis etwa 93 Mol-Proz. liegt, n im Bereich von etwa 1 bis etwa 10 Mol-Proz. liegt und p im Bereich von etwa 1 bis etwa 10 Mol-Proz. liegt, jeweils berechnet bezogen auf die Verhältnisse von Monomeren, die der Polymerisationsmischung zugegeben wurden. Die gewellten Bindungen in den Polymerstrukturen der Formel 40 sind enthalten, um die zufällige Bindung von Struktureinheiten miteinander anzudeuten, wobei die Struktureinheit der Formel 1 mit einer anderen Struktureinheit der Formel 1, mit einer Struktureinheit der Formel 2 oder mit einer Struktureinheit der Formel 3 gebunden sein kann; die Struktureinheiten der Formeln 2 und 3 besitzen die gleiche Palette an Bindungsmöglichkeiten.

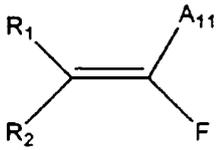
[0085] Unter Verwendung des hier beschriebenen Polymerisationsverfahrens, wobei Monomere in der Regel durch Formeln 11A, 22A und 33A dargestellt werden, gefolgt von Hydrolyse- und Calcium-Ionenaustausch, wird ein Polymer, das durch die folgende allgemeine Struktur dargestellt wird, erhalten:



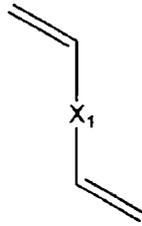
Formel 40A

wobei m im Bereich von etwa 85 bis etwa 93 Mol-Proz. liegt, n im Bereich von etwa 1 bis etwa 10 Mol-Proz. liegt und p im Bereich von etwa 1 bis etwa 10 Mol-Proz. liegt, jeweils berechnet bezogen auf die Verhältnisse von Monomeren, die der Polymerisationsmischung zugegeben wurden. Die gewellten Bindungen in den Polymerstrukturen der Formel 40A sind enthalten, um die zufällige Bindung von Struktureinheiten miteinander anzudeuten, wobei die Struktureinheit der Formel 1A mit einer anderen Struktureinheit der Formel 1A, mit einer Struktureinheit der Formel 2A oder mit einer Struktureinheit der Formel 3A gebunden sein kann; die Struktureinheiten der Formeln 2A und 3A besitzen die gleiche Palette an Bindungsmöglichkeiten.

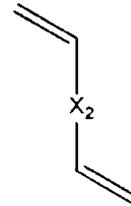
[0086] Das vernetzte Kationenaustauscher-Polymer ist in der Regel ein Reaktionsprodukt einer Polymerisationsmischung, die Polymerisationsbedingungen ausgesetzt wird. Die Polymerisationsmischung kann auch Komponenten enthalten, die nicht chemisch in das Polymer eingebaut werden. Das vernetzte Kationenaustauscher-Polymer umfasst typischerweise eine Fluorgruppe und eine Säuregruppe und ist das Produkt der Polymerisation von drei verschiedenen Monomereinheiten, wobei ein Monomer eine Fluorgruppe und eine Säuregruppe umfasst, ein weiteres Monomer ein difunktionelles Arylen-Monomer ist und ein drittes Monomer ein difunktionelles Alkylen-, Ether- oder Amid-enthaltendes Monomer ist. Genauer gesagt kann das vernetzte Kationenaustauscher-Polymer ein Reaktionsprodukt einer Polymerisationsmischung, die Monomere der Formeln 11, 22, 33 umfasst, sein. Das Monomer der Formel 11, das Monomer der Formel 22 und das Monomer der Formel 33 besitzen jeweils folgende allgemeine Formeln:



Formel 11



Formel 22



Formel 33

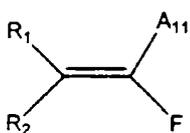
wobei R_1 und R_2 wie im Zusammenhang mit der Formel 1 definiert sind, X_1 wie im Zusammenhang mit der Formel 2 definiert ist, X_2 wie im Zusammenhang mit der Formel 3 definiert ist, und A_{11} ein wahlweise geschütztes Carboxylat, Phosphonat oder Phosphat ist. In einer bevorzugten Ausführungsform ist A_{11} ein geschütztes Carboxylat, Phosphonat oder Phosphat. Typischerweise umfasst die Polymerisationsmischung weiterhin einen Polymerisationsinitiator.

[0087] Das Reaktionsprodukt der Polymerisationsmischung, die Formeln 11, 22, 33 umfasst, umfasst ein Polymer mit geschützten Säuregruppen und umfasst Einheiten, die Formel 10 entsprechen, und Einheiten, die Formeln 2 und 3 entsprechen.

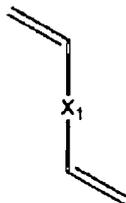
[0088] Im Allgemeinen enthält die Reaktionsmischung mindestens etwa 80 Gew.-Proz., insbesondere mindestens etwa 85 Gew.-Proz. und ganz besondere mindestens etwa 90 Gew.-Proz. oder von etwa 80 Gew.-Proz. bis etwa 95 Gew.-Proz., von etwa 85 Gew.-Proz. bis etwa 95 Gew.-Proz., von etwa 85 Gew.-Proz. bis etwa 93 Gew.-Proz. oder von etwa 88 Gew.-Proz. bis etwa 92 Gew.-Proz. Monomere, die der Formel 11 entsprechen, bezogen auf das Gesamtgewicht der Monomeren, die den Formeln 11, 22 und 33 entsprechen; und wobei die Mischung ein Gewichtsverhältnis des Monomers, das der Formel 22 entspricht, zu dem Monomer, das der Formel 33 entspricht, von etwa 4:1 bis etwa 1:4, von etwa 2:1 bis 1:2 oder etwa 1:1 besitzt. Zusätzlich kann das Reaktionsgemisch eine Einheit, die der Formel 11 entspricht, mit einem Molenbruch von mindestens etwa 0,87 oder von etwa 0,87 bis etwa 0,94, bezogen auf die Gesamtanzahl der Monomeren, die den Formeln 11, 22, und 33 entsprechen, umfassen, und die Mischung kann ein Molverhältnis des Monomers, das der Formel 22 entspricht, zu dem Monomer, das der Formel 33 entspricht, von etwa 0,2:1 bis etwa 7:1, von etwa 0,2:1 bis etwa 3,5:1; von etwa 0,5:1 bis etwa 1,3:1, von etwa 0,8 bis etwa 0,9 oder etwa 0,85:1 besitzen.

[0089] In einigen Ausführungsformen kann das Polymer, das nützlich zur Behandlung von Hyperkaliämie ist, ein Harz sein, das die hier erläuterten physikalischen Eigenschaften besitzt und mit Divinylbenzol vernetztes Polystyrolsulfonat umfasst. Verschiedene Harze mit dieser Struktur sind von The Dow Chemical Company unter dem Handelsnamen Dowex, wie beispielsweise Dowex 50WX2, 50WX4 oder 50WX8, erhältlich.

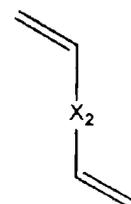
[0090] Das vernetzte Kationenaustauscher-Polymer ist in der Regel das Reaktionsprodukt einer Polymerisationsmischung, die Polymerisationsbedingungen ausgesetzt wird. Die Polymerisationsmischung kann auch Komponenten enthalten, die nicht chemisch in das Polymer eingebaut werden. Das vernetzte Kationenaustauscher-Polymer umfasst typischerweise eine Fluorgruppe und eine Säuregruppe und ist das Produkt der Polymerisation von mindestens zwei und wahlweise drei verschiedenen Monomereinheiten, wobei ein Monomer eine Fluorgruppe und eine Säuregruppe umfasst, ein weiteres Monomer ein difunktionelles Arylen-Monomer ist und ein drittes Monomer ein difunktionelles Alkylen-, Ether- oder Amid-enthaltendes Monomer ist. Genauer gesagt kann das vernetzte Kationenaustauscher-Polymer ein Reaktionsprodukt einer Polymerisationsmischung, die Monomere entweder (i) der Formeln 11 und 22, (ii) der Formeln 11 und 33 oder (iii) der Formeln 11, 22 und 33 umfasst, sein. Die Monomere der Formeln 11, 22 und 33 entsprechen im Allgemeinen



Formel 11



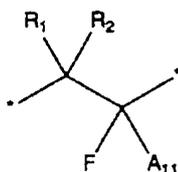
Formel 22



Formel 33

wobei R_1 und R_2 wie im Zusammenhang mit der Formel 1 definiert sind, X_1 wie im Zusammenhang mit der Formel 2 definiert ist, X_2 wie im Zusammenhang mit der Formel 3 definiert ist und A_{11} ein wahlweise geschütztes Carboxylat, Phosphonat oder Phosphat ist. In einer bevorzugten Ausführungsform ist A_{11} ein geschütztes Carboxylat, Phosphonat oder Phosphat.

[0091] Das Produkt einer Polymerisationsreaktion, die Monomere (i) der Formeln 11 und 22, (ii) der Formeln 11 und 33 oder (iii) der Formeln 11, 22 und 33 umfasst, umfasst ein Polymer mit wahlweise geschützten Säuregruppen und umfasst Einheiten, die der Formel 10 entsprechen, und Einheiten, die den Formeln 2 und 3 entsprechen. Polymerprodukte mit geschützten Säuregruppen können hydrolysiert werden, um ein Polymer mit ungeschützten Säuregruppen zu erzeugen, und Einheiten, die den Formeln 1, 2 und 3 entsprechen, umfassen. Die Struktureinheiten, die allgemein durch die Formel 10 dargestellt werden, haben die Struktur



Formel 10

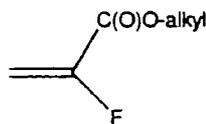
wobei R_1 , R_2 und A_{11} wie im Zusammenhang mit Formel 11 definiert sind.

[0092] In bevorzugten Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verfahren, wobei das vernetzte Kationenaustauscher-Polymer ein Reaktionsprodukt aus einer Polymerisationsmischung von Monomeren ist, ist A_{11} ein geschütztes Carboxylat, Phosphonat oder Phosphat. Das Polymer, das in der Polymerisationsreaktion gebildet wird, enthält geschützte Carboxylat-, Phosphonat- oder Phosphat-Gruppen. Dem Polymer, das in der Polymerisationsreaktion gebildet wurde, kann ein Hydrolysemittel zugesetzt werden, um diese geschützten Gruppen zu hydrolysieren, wobei diese in Carboxylat-, Phosphonat- oder Phosphat-Gruppen überführt werden, oder es können andere Methoden der Entschützung, die in der Technik wohl bekannt sind, verwendet werden. Das hydrolysierte Polymer wird vorzugsweise einem Ionenaustausch unterzogen, um ein bevorzugtes Polymersalz zur therapeutischen Verwendung zu erhalten.

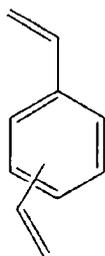
[0093] In einer Ausführungsform umfasst das Reaktionsgemisch mindestens etwa 80 Gew.-%, insbesondere mindestens etwa 85 Gew.-%, ganz besonders mindestens etwa 90 Gew.-%, oder von etwa 80 Gew.-% bis etwa 95 Gew.-%, von etwa 85 Gew.-% bis etwa 95 Gew.-%, von etwa 85 Gew.-% bis etwa 93 Gew.-% oder von etwa 88 Gew.-% bis etwa 92 Gew.-%. Monomere, die der Formel 11 entsprechen, bezogen auf das Gesamtgewicht der Monomeren, die (i) den Formeln 11 und 22, (ii) den Formeln 11 und 33 oder (iii) den Formeln 11, 22 und 33 entsprechen. Darüber hinaus kann das Reaktionsgemisch eine Einheit der Formel 11 mit einem Molenbruch von mindestens etwa 0,87 oder von etwa 0,87 bis etwa 0,94, bezogen auf die Gesamtanzahl der Monomeren, die (i) den Formeln 11 und 22, (ii) den Formeln 11 und 33 oder (iii) den Formeln 11, 22 und 33 entsprechen, umfassen.

[0094] In einer Ausführungsform enthält die Polymerisationsreaktionsmischung Monomere der Formeln 11, 22 und 33 und besitzt ein Gewichtsverhältnis des Monomers, das der Formel 22 entspricht, zu dem Monomer, das der Formel 33 entspricht, von etwa 4:1 bis etwa 1:4, von etwa 2:1 bis 1:2 oder etwa 1:1. Darüber hinaus kann diese Mischung ein Molverhältnis des Monomers der Formel 22 zu dem Monomer der Formel 33 von etwa 0,2:1 bis etwa 7:1, 0,2:1 bis 3,5:1, von etwa 0,5:1 bis etwa 1,3:1, von etwa 0,8:1 bis etwa 0,9:1 oder etwa 0,85:1 besitzen.

[0095] Besondere vernetzte Kationenaustauscher-Polymere sind das Reaktionsprodukt einer Polymerisationsmischung, die Monomere (i) der Formeln 11 und 22, (ii) der Formeln 11 und 33 oder (iii) der Formeln 11, 22 und 33 umfasst. Die Monomere werden in der Regel durch Formeln 11A, 22A, 33A dargestellt und besitzen folgende Strukturen:



Formel 11A



Formel 22A



Formel 33A

wobei Alkyl vorzugsweise aus Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl, Pentyl, iso-Pentyl, sec-Pentyl oder tert-Pentyl ausgewählt wird. Am meisten bevorzugt ist die Alkylgruppe Methyl oder tert-Butyl. Die-O-Alkylgruppe schützt die Carboxylgruppe vor Reaktionen mit anderen reaktiven Gruppen während der Polymerisationsreaktion und kann durch Hydrolyse oder andere Entschützungsverfahren, wie im Folgenden näher beschrieben wird, entfernt werden.

[0096] Weiterhin enthält die Polymerisationsreaktionsmischung mindestens etwa 80 Gew.-Proz., insbesondere mindestens etwa 85 Gew.-Proz. und ganz besondere mindestens etwa 90 Gew.-Proz., oder von etwa 80 Gew.-Proz. bis etwa 95 Gew.-Proz., von etwa 85 Gew.-Proz. bis etwa 95 Gew.-Proz., von etwa 85 Gew.-Proz. bis etwa 93 Gew.-Proz. oder von etwa 88 Gew.-Proz. bis etwa 92 Gew.-Proz. Monomere der Formel 11A, bezogen auf das Gesamtgewicht der Monomere, die im Allgemeinen durch (i) die Formeln 11A und 22A, (ii) die Formeln 11A und 33A oder (iii) die Formeln 11A, 22A, 33A dargestellt werden. Darüber hinaus kann das Reaktionsgemisch eine Einheit der Formel 11A mit einem Molenbruch von mindestens etwa 0,87 oder von etwa 0,87 bis etwa 0,94 oder von etwa 0,9 bis etwa 0,92 besitzen, bezogen auf die Gesamtmolzahl der Monomere im Polymer, die im Allgemeinen durch (i) die Formeln 11A und 22A, (ii) die Formeln 11A und 33A oder (iii) die Formeln 11A, 22A, 33A dargestellt werden.

[0097] In einigen Fällen enthält die Reaktionsmischung Monomere der Formeln 11, 22 und 33 und das Gewichtsverhältnis des Monomers, das allgemein durch die Formel 22A dargestellt wird, zu dem Monomer, das allgemein durch die Formel 33A dargestellt wird, ist von etwa 4:1 bis etwa 1:4 oder etwa 1:1. Diese Mischung besitzt weiterhin ein Molverhältnis des Monomers der Formel 22A zu dem Monomer der Formel 33A von etwa 0,2:1 bis etwa 7:1, von etwa 0,2:1 bis etwa 3,5:1, von etwa 0,5:1 bis etwa 1,3:1, von etwa 0,8:1 bis etwa 0,9:1 oder etwa 0,85:1.

[0098] In einer bevorzugten Ausführungsform wird eine initiierte Polymerisationsreaktion eingesetzt, wobei ein Polymerisationsinitiator in der Polymerisationsreaktionsmischung verwendet wird, um die Initiierung der Polymerisationsreaktion zu unterstützen. Bei der Herstellung von Poly(methylfluoracrylat) oder (polyMeFA) oder einem anderen vernetzten Kationenaustauscher-Polymer, das in der Erfindung in einer Suspensionspolymerisationsreaktion verwendet wird, spielt die Art des Radikalinitiators in Bezug auf die Qualität der Suspension im Hinblick auf die Polymerartikelstabilität, die Ausbeute an Polymerpartikeln und die Form der Polymerpartikel eine Rolle. Die Verwendung von wasserunlöslichen Radikalinitiatoren, wie beispielsweise Lauroylperoxid, kann Polymerpartikel in hoher Ausbeute liefern. Ohne an eine bestimmte Theorie gebunden zu sein, wird angenommen, dass ein wasserunlöslicher Radikalinitiator Polymerisation in erster Linie innerhalb der dispergierten Phase, die Monomere der Formeln 11 und 22, 11 und 33 oder 11, 22 und 33 enthält, initiiert. Ein solches Reaktionsschema liefert Polymerpartikel anstatt eines Bulk-Polymergels. Somit verwendet das Verfahren Radikalinitiatoren mit einer Wasserlöslichkeit von weniger als 0,1 g/l, insbesondere weniger als 0,01 g/l. In besonderen Ausführungsformen werden Polymethylfluoracrylat-Partikel durch eine Kombination von Radikalinitiator mit geringer Wasserlöslichkeit und in Gegenwart eines Salzes, wie beispielsweise Natriumchlorid, in der wässrigen Phase, hergestellt.

[0099] Der Polymerisationsinitiator kann aus einer Vielzahl von Initiatorklassen ausgewählt werden. Beispielsweise umfassen Initiatoren, die Polymer-initierende Radikale bei Einwirkung von Wärme erzeugen, Peroxide, Persulfate oder Initiatoren vom Azotyp (z. B. 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril), Lauroylperoxid (LPO), tert-Butylwasserstoffperoxid, Dimethyl-2,2'-azobis(2-methylpropionat), 2,2'-Azobis(2-methyl-N-(2-hydroxyethyl)propionamid), 2,2'-Azobis(2-(2-imidazolin-2-yl)propan), (2,2'-Azobis(2,4-dimethylvaleronitril), Azobisisobutyronitril (AIBN) oder eine Kombination davon. Eine weitere Klasse von Polymerisation-initiiierenden Radikalen umfasst Radikale, die durch Redox-Reaktionen erzeugt werden, wie beispielsweise Persulfate und

Amine. Radikale können auch durch Aussetzen bestimmter Initiatoren gegenüber UV-Licht oder durch Einwirkung von Luft erzeugt werden.

[0100] Bei denjenigen Polymerisationsreaktionen, die zusätzliche Komponenten in der Polymerisationsmischung enthalten, die nicht dazu bestimmt sind, in das Polymer eingebaut zu werden, umfassen solche zusätzliche Komponenten typischerweise Tenside, Lösungsmittel, Salze, Puffer, Polymerisationshemmer in der wässrigen Phase und/oder andere Komponenten, die einem Fachmann auf dem Gebiet bekannt sind. Wenn die Polymerisation in Suspension durchgeführt wird, können die zusätzlichen Komponenten in einer wässrigen Phase enthalten sein, während die Monomere und der Initiator in einer organischen Phase enthalten sein können. Wenn eine wässrige Phase vorhanden ist, kann die wässrige Phase Wasser, Tenside, Stabilisatoren, Puffer, Salze und Polymerisationshemmer umfassen. Ein Tensid kann aus der Gruppe bestehend aus anionischen, kationischen, nichtionischen, amphoteren, zwitterionischen Tensiden oder einer Kombination davon ausgewählt werden. Anionische Tenside beruhen in der Regel auf Sulfat, Sulfonat- oder Carboxylat-Anionen. Diese Tenside umfassen Natriumdodecylsulfat (SDS), Ammoniumlaurylsulfat, andere Alkylsulfat-Salze, Natriumlauretsulfat (oder Natriumlaurylethersulfat (SLES)), N-Lauroylsarcosin-Natriumsalz, Lauryldimethylaminoxid (LDAO), Ethyltrimethylammoniumbromid (CTAB), Bis(2-ethylhexyl)sulfosuccinat-Natriumsalz, Alkylbenzolsulfonat, Seifen, Fettsäuresalze oder eine Kombination davon. Kationische Tenside enthalten beispielsweise quartäre Ammonium-Kationen. Zu diesen Tensiden zählen Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB oder Hexadecyltrimethylammoniumbromid), Cetylpyridiniumchlorid (CPC), polyethoxyliertes Talgamin (POEA), Benzalkoniumchlorid (BAC), Benzethoniumchlorid (BZT) oder eine Kombination davon. Zwitterionische oder amphotere Tenside umfassen Dodecylbetain, Dodecyldimethylaminoxid, Cocamidopropylbetain, Cocoamphoglycinat oder eine Kombination davon. Nichtionische Tenside umfassen Alkylpoly(ethylenoxid), Copolymere aus Poly(ethylenoxid) und Poly(propylenoxid) (im Handel als Poloxamere oder Poloxamine bezeichnet), Alkylpolyglucoside (einschließlich Octylglucosid, Decylmaltosid, Fettalkoholen, Cetylalkohol, Oleylalkohol, Cocamid-MEA, Cocamide-DEA) oder eine Kombination davon. Andere pharmazeutisch annehmbare Tenside sind auf dem Gebiet wohl bekannt und in McCutcheon, Emulsifiers and Detergents, N. American Edition (2007) beschrieben.

[0101] Polymerisationsreaktionsstabilisatoren können aus der Gruppe bestehend aus organischen Polymeren und anorganischen Partikelstabilisatoren ausgewählt werden. Beispiele hierfür umfassen Polyvinylalkohol-co-vinylacetat und eine Reihe von Hydrolysaten, Polyvinylacetat, Polyvinylpyrolidinon, Salze von Polyacrylsäure, Celluloseether, natürliche Gummen oder eine Kombination davon.

[0102] Puffer können aus der Gruppe bestehend aus beispielsweise 4-2-Hydroxyethyl-1-piperazinethansulfonsäure, 2-[[Tris(hydroxymethyl)methyl]amino]ethansulfonsäure, 3-(N-Morpholino)propansulfonsäure, Piperazin-N,N'-bis(2-ethansulfonsäure), dibasischem Natriumphosphat-Heptahydrat, monobasischem Natriumphosphat-Monohydrat oder einer Kombination davon ausgewählt werden.

[0103] Polymerisationsreaktionssalze können aus der Gruppe bestehend aus Kaliumchlorid, Calciumchlorid, Kaliumbromid, Natriumbromid, Natriumbicarbonat, Ammoniumperoxodisulfat oder einer Kombination davon ausgewählt werden.

[0104] Auf dem Gebiet bekannte Polymerisationshemmer können verwendet werden, wie solche, die ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus 1,1,3-Tris(2-methyl-4-hydroxy-5-tert-butylphenyl)butan, 1,3,5-Trimethyl-2,4,6-tris(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)benzol, 1-Aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octan-5-methanol, 2,2'-Ethylidenbis(4,6-di-tert-butylphenol), 2,2'-Ethylidenbis(4,6-di-tert-butylphenyl)fluorophosphit, 2,2'-Methylenbis(6-tert-butyl-4-ethylphenol), 2,2'-Methylenbis(6-tert-butyl-4-methylphenol), 2,5-Di-tert-butyl-4-methoxyphenol, 2,6-Di-tert-butyl-4-(dimethylaminomethyl)phenol, 2-Heptanonoxim, 3,3',5,5'-Tetramethylbiphenyl-4,4'-diol, 3,9-Bis(2,4-dicumylphenoxy)-2,4,8,10-tetraoxa-3,9-diphosphaspiro[5.5]undecan, 4,4-Dimethyloxazolidin, 4-Methyl-2-pentanoxim, 5-Ethyl-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octan, 6,6'-Dihydroxy-5,5'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3,3'-dicarboxaldehyd, Distearyl-3,3'-thiodipropionat, Ditetradecyl-3,3'-thiodipropionat, Ditridecyl-3,3'-thiodipropionat, Octadecyl-3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionat, Pentaerythritetetrakis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyhydrocinnamat), Poly(1,2-dihydro-2,2,4-trimethylchinolin), Natrium-D-isoascorbat-Monohydrat, Tetrakis(2,4-di-tert-butylphenyl)-4,4'-biphenyldiphosphonit, Tris(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)isocyanurat, Tris(4-tert-butyl-3-hydroxy-2,6-dimethylbenzyl)isocyanurat, Natriumnitrit oder einer Kombination davon

[0105] Im Allgemeinen wird die Polymerisationsmischung Polymerisationsbedingungen ausgesetzt. Während wie hier bereits erläutert wurde, Suspensionspolymerisation bevorzugt wird, können die in dieser Erfindung verwendeten Polymere auch durch Masse-, Lösungs- oder Emulsionspolymerisation hergestellt werden. Die Einzelheiten dieser Verfahren sind dem Fachmann auf diesem Gebiet aufgrund der Offenbarung dieser Erfin-

derung offensichtlich. Die Polymerisationsbedingungen umfassen typischerweise Polymerisationsreaktionstemperaturen, Drücke, Misch- und Reaktorgeometrie, Reihenfolge und Geschwindigkeit der Zugabe von Polymerisationsmischungen und dergleichen. Polymerisationstemperaturen liegen typischerweise im Bereich von etwa 50 bis 100°C. Polymerisationsdrücke sind in der Regel Atmosphärendruck, jedoch können auch höhere Drücke (z. B. 130 PSI Stickstoff) angewendet werden. Das Mischen bei der Polymerisation hängt von der Ansatzgröße der Polymerisation und der verwendeten Anlage ab, und ist dem Fachmann auf dem Gebiet offensichtlich. Verschiedene alpha-Fluoracrylat-Polymere und die Synthese dieser Polymere sind in der US-Patentanmeldung Nr. 2005/0220752 beschrieben, die hier durch Bezugnahme aufgenommen wird.

[0106] Wie genauer im Zusammenhang mit den hier enthaltenen Beispielen erläutert wird, kann in verschiedenen besonderen Ausführungsformen das vernetzte Kationenaustauscher-Polymer durch Herstellen einer organischen Phase und einer wässrigen Phase synthetisiert werden. Die organische Phase enthält typischerweise einen Polymerisationsinitiator und (i) ein Monomer der Formel 11 und ein Monomer der Formel 22, (ii) ein Monomer der Formel 11 und ein Monomer der Formel 33 oder (iii) Monomere der Formeln 11, 22, und 33. Die wässrige Phase enthält in der Regel ein Polymerisationsuspensionsstabilisierungsmittel, ein wasserlösliches Salz, Wasser und wahlweise einen Puffer. Die organische Phase und die wässrige Phase werden dann vereint und unter Stickstoff gerührt. Die Mischung wird in der Regel auf etwa 60°C bis etwa 80°C für etwa 2,5 bis etwa 3,5 Stunden erhitzt, nach der Polymerisationsinitiierung darf die Temperatur dann bis auf zu 95°C steigen und schließlich wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach dem Abkühlen wird die wässrige Phase entfernt. Wasser wird zu der Mischung hinzugegeben, die Mischung wird gerührt und der entstandene Feststoff wird abfiltriert. Der Feststoff wird mit Wasser, Alkohol oder Alkohol/Wasser-Gemischen gewaschen.

[0107] Wie bereits erläutert wurde, werden Polymerisationssuspensionsstabilisatoren, wie beispielsweise Polyvinylalkohol verwendet, um Koaleszenz der Partikel während des Polymerisationsvorgangs zu verhindern. Weiterhin wurde beobachtet, dass die Zugabe von Natriumchlorid in die wässrige Phase Koaleszenz und Aggregation der Partikel verringert. Andere für diesen Zweck geeignete Salze umfassen Salze, die in der wässrigen Phase löslich sind. In dieser Ausführungsform werden wasserlösliche Salze in einer Konzentration von etwa 0,1 Gew.-Proz. bis etwa 10 Gew.-Proz., insbesondere von etwa 2 Gew.-Proz. bis 5 Gew.-Proz., und ganz besonders von etwa 3 Gew.-Proz. bis etwa 4 Gew.-Proz. zugegeben.

[0108] Vorzugsweise wird eine organische Phase aus Methyl-2-fluoracrylat (90 Gew.-Proz.), 1,7-Octadien (5 Gew.-Proz.) und Divinylbenzol (5 Gew.-Proz.) hergestellt und 0,5 Gew.-Proz. Lauroylperoxid wird zugegeben, um die Polymerisationsreaktion zu initiieren. Darüber hinaus wird eine wässrige Phase aus Wasser, Polyvinylalkohol, Phosphaten, Natriumchlorid und Natriumnitrit hergestellt. Unter Stickstoff und während die Temperatur unterhalb von etwa 30°C gehalten wird, werden die wässrigen und organischen Phasen miteinander gemischt. Nach vollständigem Mischen wird die Reaktionsmischung langsam unter ständigem Rühren erhitzt. Nach der Initiierung der Polymerisationsreaktion darf die Temperatur der Reaktionsmischung bis auf etwa 95°C steigen. Nachdem die Polymerisationsreaktion vollständig abgelaufen ist, wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt und die wässrige Phase wird entfernt. Der Feststoff kann durch Filtration isoliert werden, nachdem Wasser zu der Mischung gegeben wurde. Das abfiltrierte Feststoff wird mit Wasser und anschließend mit einem Methanol-Wasser-Gemisch gewaschen. Das erhaltene Produkt ist ein vernetztes (Methyl-2-fluoracrylat)-Divinylbenzol-1,7-Octadien-Terpolymer.

[0109] Wie hier erläutert kann nach der Polymerisation das Produkt hydrolysiert oder anderweitig durch auf diesem Gebiet bekannte Methoden entschützt werden. Zur Hydrolyse des Polymers, das Estergruppen besitzt, um ein Polymer mit Carbonsäuregruppen zu erzeugen, wird das Polymer vorzugsweise mit einer starken Base hydrolysiert (z. B. NaOH, KOH, Mg(OH)₂ oder Ca(OH)₂), um die Alkylgruppe (z. B. Methyl) zu entfernen und das Carboxylatsalz zu bilden. Alternativ kann das Polymer mit einer starken Säure (z. B. HCl) hydrolysiert werden, um das Carboxylatsalz zu bilden. Vorzugsweise wird das (Methyl-2-fluoracrylat)-Divinylbenzol-1,7-Octadien-Terpolymer mit einem Überschuss an Natronlauge bei einer Temperatur von etwa 30°C bis etwa 100°C hydrolysiert, um (Natrium-2-fluoracrylat)-Divinylbenzol-1,7-Octadien-Terpolymer zu erhalten. Typischerweise läuft die Hydrolysereaktion für etwa 15 bis 25 Stunden. Nach der Hydrolyse wird der Feststoff abfiltriert und mit Wasser und/oder Alkohol gewaschen.

[0110] Das Kation des Polymerssalzes, das in der Hydrolysereaktion oder in einem andere Entschützungsschritt gebildet wird, hängt von der Base, die in diesem Schritt eingesetzt wird, ab. Wenn beispielsweise Natriumhydroxid als Base verwendet wird, wird das Natriumsalz des Polymers gebildet. Das Natrium-Ion kann für ein anderes Kation durch Kontaktieren des Natriumsalzes mit einem Überschuss eines wässrigen Metallsalzes unter Bildung eines unlöslichen Feststoffs des gewünschten Polymersalzes ausgetauscht werden. Nach dem gewünschten Ionenaustausch wird das Produkt mit einem Alkohol und/oder Wasser gewaschen und entweder

unmittelbar oder nach einer dehydratisierenden Behandlung mit denaturiertem Alkohol getrocknet; vorzugsweise wird das Produkt mit Wasser gewaschen und unmittelbar getrocknet. Beispielsweise wird das Natriumsalz des Kationenaustauscher-Polymers in das Calciumsalz durch Waschen mit einer Lösung, die Natrium mit Calcium ersetzt, umgewandelt, beispielsweise unter Verwendung von Calciumchlorid, Calciumacetat, Calciumlactatgluconat oder einer Kombination davon. Und genauer gesagt wird zum Austauschen von Natrium-Ionen für Calcium-Ionen das (Natrium-2-fluoracrylat)-Divinylbenzol-1,7-Octadien-Terpolymer mit einem Überschuss an wässrigem Calciumchlorid kontaktiert, um einen unlöslichen Feststoff von vernetztem (Calcium-2-fluoracrylat)-Divinylbenzol-1,7-Octadien-Terpolymer zu erhalten.

[0111] Mit diesem Suspensionspolymerisationsverfahren wird vernetztes polyMeFA-Polymer in guter Ausbeute isoliert, in der Regel über etwa 85%, insbesondere über etwa 90% und ganz besonders über etwa 93%. Die Ausbeute der zweiten Stufe (d. h. Hydrolyse) beträgt vorzugsweise 100% und führt zu einer Gesamtausbeute über etwa 85%, insbesondere über etwa 90% und ganz besonders über etwa 93%.

[0112] Um ein lineares Polyol den mit einem linearen Polyol stabilisierten Zusammensetzungen der Erfindung hinzuzufügen, wird das Salz des Polymers mit einer wässrigen Lösung von Polyol (z. B. Sorbit) aufgeschlämmt, wobei in der Regel die Aufschlammung einen Überschuss an Polyol, bezogen auf das Polymergewicht, enthält. Das Durchführen dieses Schritts kann anorganisches Fluorid in der Zusammensetzung reduzieren. Die Aufschlammung wird unter dem Fachmann bekannten Bedingungen gehalten, wie beispielsweise für mindestens 3 Stunden und Umgebungstemperatur und -druck. Die Feststoffe werden abfiltriert und bis zum gewünschten Feuchtigkeitsgehalt getrocknet.

[0113] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen werden mit einer Vielzahl von etablierten Testverfahren bezüglich ihrer Merkmale und Eigenschaften untersucht. Beispielsweise wird der prozentuale anorganische Fluoridanteil in der Zusammensetzung bestimmt, indem eine getrocknete Probe der Zusammensetzung mit C-Wax in einem definierten Verhältnis gemischt wird, und diese Mischung in einem Aluminiumbecher mit einer Kraft von etwa 40 kN in ein Pellet gepresst wird. Prozentualer Fluorgehalt wird durch Röntgenfluoreszenzanalyse in dem Fachmann auf diesem Gebiet bekannter Weise bestimmt, beispielsweise mit einem Bruker AXS SRS 3400 (Bruker AXS, Wisconsin). Im Allgemeinen ist die Menge an organischem Fluor in der Zusammensetzung weniger als 25 Gew.-Proz., vorzugsweise weniger als 20 Gew.-Proz., besonders bevorzugt 7 Gew.-Proz. bis 25 Gew.-Proz. und ganz besonders bevorzugt 7 Gew.-Proz. bis 20 Gew.-Proz., bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung. Der prozentuale Calcium-Gehalt im Polymer oder in der Zusammensetzung wird nach Extraktion mit einer geeigneten Säure (z. B. 3 M Salzsäure) mit induktiv gekoppelter Plasma-optischer Emissionsspektroskopie (ICP-OES-Analyse) auf eine dem Fachmann bekannte Weise bestimmt, beispielsweise mit einem Thermo IRIS Intrepid II XSP (Thermo Scientific, Waltham, MA). In der Regel liegt die Menge an Calcium im Polymer im Bereich von etwa 8 Gew.-Proz. bis etwa 25 Gew.-Proz. und vorzugsweise von etwa 10 Gew.-Proz. bis etwa 20 Gew.-Proz., bezogen auf das Gesamtgewicht des Polymers.

[0114] Die Bindungskapazität für Kalium kann beispielsweise zur Charakterisierung von Polymeren oder Zusammensetzungen verwendet werden. In diesem Beispiel wird die Bindungskapazität für Kalium in vitro bestimmt, indem etwa 300 mg einer getrockneten Probe des Polymers oder der Zusammensetzung gewogen werden und in ein 40 ml-Schraubverschlussfläschchen überführt wird und dann ein berechnetes Volumen von 200 mM KCl-Lösung zugegeben wird, um eine Konzentration von 20 mg/ml Testsubstanz zu erreichen. Das Fläschchen wird zwei Stunden energisch geschüttelt, und der Überstand wird über einen 0,45 µm Filter filtriert und dann mit Wasser 1:20 verdünnt. Der Überstand wird auf Kalium-Konzentration mittels ICP-OES analysiert, und die Kalium-Bindung wird mit Hilfe der folgenden Formel berechnet.

$$\text{Kalium-Bindung} = \frac{20 \text{ (Verdünnungsfaktor)}}{20 \text{ mg/ml (Probenkonz.)}} \times ([K]_{\text{Bindp.}} - [K]_{\text{Probe}}) \frac{\text{mmol K}}{\text{g Polymer}}$$

[0115] Ein Aspekt der Erfindung betrifft ein Verfahren zum Entfernen von Kalium-Ionen aus dem Magen-Darm-Trakt eines tierischen Probanden, der dessen bedarf, mit einem vernetzten Kationenaustauscher-Polymer oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung der Erfindung. Das vernetzte Kationenaustauscher-Polymer hat in der Regel eine hohe Gesamtaustauschkapazität. Die Gesamtaustauschkapazität ist die maximale Menge an Kationen, gemessen in mÄq/g, die von dem Kationenaustauscher-Polymer gebunden werden. Eine höhere Austauschkapazität ist wünschenswert, da diese ein Maß für die Dichte der Säuregruppen im Polymer ist, und je mehr Säuregruppen pro Gewichtseinheit vorhanden sind, desto größer ist die Gesamtaustauschkapazität des Polymers.

[0116] Die vernetzten Kationenaustauscher-Polymere und die Zusammensetzungen, die lineares Polyol und vernetztes Kationenaustauscher-Polymer umfassen, besitzen in der Regel auch eine hohe Bindungskapazität für Kalium. Insbesondere ist die In-vivo-Bindungskapazität relevant in Bezug auf therapeutischen Nutzen bei einem Patienten. In der Regel führt eine höhere In-vivo-Bindungskapazität zu einer stärkeren therapeutischen Wirkung. Da jedoch Patienten ein breites Spektrum von Reaktionen auf die Verabreichung von Kationenaustauscher-Polymere zeigen können, ist ein Maß für die In-vivo-Bindungskapazität für Kalium die durchschnittliche In-vivo-Bindungskapazität innerhalb einer Stichprobe. Der Begriff „hohe Kapazität“, wie hier verwendet, umfasst eine durchschnittliche In-vivo-Bindung von etwa 1,0 mÄq oder mehr Kalium pro Gramm Polymer.

[0117] Ein Maß für die In-vivo-Bindungskapazität ist die Verwendung von menschlichen Ex-vivo-Aspiraten. Bei diesem Verfahren erhalten gesunde Patienten eine Mahlzeit zur Nachahmung der Verdauung und aliquote Mengen von Chymus werden dann mittels eines Schlauches entnommen, der in das Lumen des Dünndarms und andere Teile des Darms eingeführt worden ist. Beispielsweise werden gesunden Probanden mit einem Doppellumen-Polyvinylchlorid-Schlauch intubiert, wobei ein mit Quecksilber gewichteter Beutel am Ende des Schlauches angebracht ist, um die Bewegung des Schlauches in den Dünndarm zu erleichtern. Eine Aspirationsöffnung des Doppellumenschlauchs befindet sich im Magen und die andere Öffnung befindet sich am Treitz-Band (im oberen Jejunum). Das Einsetzen erfolgt unter Verwendung von Fluoroskopie. Nachdem der Schlauch eingesetzt worden ist, werden 550 ml einer flüssigen Standard-Testmahlzeit (ergänzt mit einem Marker, Polyethylenglykol (PEG) – 2 g/550 mL) durch die Magenöffnung mit einer Rate von 22 ml pro Minute in den Magen infundiert. Es dauert etwa 25 Minuten, bis die gesamte Mahlzeit in den Magen gelangt ist. Diese Aufnahmezeit simuliert die Zeitdauer, die benötigt wird, um normale Mahlzeiten zu sich zu nehmen. Jejunaler Chymus wird aus dem Rohr abgesaugt, dessen Lumen sich am Treitz-Band befindet. Diese Flüssigkeit wird kontinuierlich über 30-minütige Intervalle hinweg für 2,5 Stunden gesammelt. Mit diesem Verfahren werden fünf Proben erhalten, die gemischt werden, deren Volumen bestimmt wird, und die lyophilisiert werden.

[0118] Die Vorgehensweise bei der Untersuchung der Kalium-Bindung entspricht derjenigen, die bei dem nachfolgend beschriebenen Versuch mit dem nicht-störenden Puffer verwendet wurde, abgesehen davon, dass Ex-vivo-Aspirat verwendet wird (nach Auflösen der entsprechenden Menge des gefriergetrockneten Materials in entionisiertem Wasser). Die Bindungskapazität in dem Ex-vivo-Aspirat (VA) wird aus der Konzentration von Kalium in dem Aspirat mit und ohne Polymer berechnet. In einigen Ausführungsformen kann die durchschnittliche Ex-vivo-Bindungskapazität eines menschlichen gastrointestinalen Aspirats für Kalium gleich oder größer als etwa 0,7 mÄq pro Gramm Polymer sein. Genauer gesagt, beträgt die Ex-vivo-Bindungskapazität eines menschlichen gastrointestinalen Aspirats für Kalium etwa 0,8 mÄq oder mehr pro Gramm, im Besonderen etwa 1,0 mÄq oder mehr pro Gramm, insbesondere etwa 1,2 mÄq oder mehr pro Gramm und ganz besonders etwa 1,5 mÄq oder mehr pro Gramm.

[0119] Ein weiteres Maß für die In-vivo-Bindungskapazität für Kalium ist die In-vitro-Bindungskapazität für Kalium in einer nicht-störenden Umgebung oder in einer störenden Umgebung bei einem bestimmten pH-Wert. Bei einer nicht-störenden Umgebung wird das vernetzte Kationenaustauscher-Polymer in eine Lösung gegeben, die lediglich Kalium-Ionen als einziges Kation enthält. Diese Lösung besitzt bevorzugt einen entsprechenden, dem GI-Trakt entsprechenden physiologischen pH-Wert (z. B. etwa 6,5). Die In-vitro-Bindungskapazität für Kalium in einer nicht-störenden Umgebung ist ein Maß für die Gesamtbindungskapazität für Kationen.

[0120] In einer störenden Umgebung enthält die Umgebung darüber hinaus Kationen in Konzentrationen, die den typischen Konzentrationen, wie sie im Magen-Darm-Trakt vorherrschen, entsprechen, und besitzt einen pH-Wert, der dem physiologischen pH-Wert entspricht (z. B. etwa 6,5). In der störenden Umgebung, ist es bevorzugt, dass das Polymer oder die pharmazeutische Zusammensetzung eine selektive Bindung für Kalium-Ionen zeigt.

[0121] In einigen Ausführungsformen wird die In-vitro-Bindungskapazität für Kalium in Lösungen mit einem pH-Wert von etwa 5,5 oder höher bestimmt. In verschiedenen Ausführungsformen ist die In-vitro-Bindungskapazität für Kalium bei einem pH-Wert von etwa 5,5 oder höher gleich oder größer 6 mÄq pro Gramm Polymer. Ein besonderer Bereich der In-vitro-Bindungskapazität für Kalium bei einem pH-Wert von etwa 5,5 oder höher beträgt etwa 6 mÄq bis etwa 12 mÄq pro Gramm Polymer. Vorzugsweise beträgt die In-vitro-Bindungskapazität für Kalium bei einem pH-Wert von etwa 5,5 oder höher etwa 6 mÄq oder mehr pro Gramm, insbesondere etwa 7 mÄq oder mehr pro Gramm und ganz besonders etwa 8 mÄq oder mehr pro Gramm.

[0122] Die höhere Kapazität des Polymers kann die Verabreichung einer niedrigeren Dosis der pharmazeutischen Zusammensetzung ermöglichen. Typischerweise beträgt die Dosis des Polymers, die eingesetzt wird, um die gewünschte therapeutische und/oder prophylaktische Wirkung zu erhalten, etwa 0,5 Gramm/Tag bis

etwa 60 Gramm/Tag. Ein besonderer Dosisbereich umfasst etwa 5 Gramm/Tag bis etwa 60 Gramm/Tag, und insbesondere etwa 5 Gramm/Tag bis etwa 30 Gramm/Tag. In verschiedenen Verabreichungsschemata wird die Dosis etwa dreimal täglich verabreicht, beispielsweise mit den Mahlzeiten. In anderen Schemata wird die Dosis einmal täglich oder zweimal täglich verabreicht. Diese Dosen können für chronische oder akute Verabreichung sein.

[0123] Im Allgemeinen halten die hier beschriebenen Polymere, Polymerpartikel und pharmazeutische Zusammensetzungen eine erhebliche Menge des gebundenen Kaliums fest, und insbesondere wird das Polymergebundene Kalium nicht vor der Ausscheidung des Polymers im Stuhl freigesetzt. Der Begriff „erhebliche Menge“, wie hier verwendet, ist nicht so zu verstehen, dass die gesamte Menge des gebundenen Kaliums vor der Ausscheidung festgehalten wird. Es wird eine ausreichende Menge des gebundenen Kaliums festgehalten, so dass ein therapeutischer und/oder prophylaktischer Nutzen erzielt wird. Besondere Mengen an gebundenem Kalium, die festgehalten werden können, liegen in einem Bereich von etwa 5% bis etwa 100%. Das Polymer oder die pharmazeutische Zusammensetzung sollte etwa 25% des gebundenen Kaliums, besonders etwa 50%, insbesondere etwa 75% und ganz besonders etwa 100% des gebundenen Kaliums festhalten. Die Dauer dieses Festhaltens umfasst in der Regel den Zeitraum, in dem das Polymer oder die Zusammensetzung therapeutisch eingesetzt wird. In der Ausführungsform, bei der das Polymer oder die Zusammensetzung eingesetzt wird, um Kalium im Magen-Darm-Trakt zu binden und dieses aus diesem zu entfernen, entspricht diese Festhaltungsdauer der Zeit des Verweilens des Polymers oder der Zusammensetzung im Magen-Darm-Trakt und insbesondere der mittleren Verweilzeit im Dickdarm.

[0124] In der Regel werden die Kationenaustauscher-Polymere und Polymerpartikel nicht wesentlich aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Je nach der Größenverteilung der Kationenaustauscher-Polymerpartikel können klinisch unbedeutende Mengen der Polymere resorbiert werden. Genauer gesagt werden über etwa 90% oder mehr des Polymers nicht resorbiert, etwa 95% oder mehr werden nicht resorbiert, noch genauer gesagt werden etwa 97% oder mehr nicht resorbiert und ganz genau gesagt werden über 98% oder mehr des Polymers nicht resorbiert.

[0125] In einigen erfindungsgemäßen Ausführungsformen werden die Polymere und Polymerpartikel, die in der Erfindung eingesetzt werden, unformuliert verabreicht werden (d. h., sie enthalten keine zusätzlichen Träger oder andere Komponenten). In anderen Fällen wird eine pharmazeutische Zusammensetzung, die ein Polymer, ein stabilisierendes lineares Polyol und wahlweise Wasser enthält, wie hier beschrieben, verabreicht werden.

[0126] Die hier beschriebenen Verfahren, Polymere, Polymerpartikel und Zusammensetzungen sind zur Entfernung von Kalium aus einem Patienten geeignet, wobei ein Patient einer solchen Entfernung von Kalium bedarf. So profitieren beispielsweise Patienten, die Hyperkaliämie verspüren, die durch Krankheit und/oder Einnahme bestimmter Medikamente verursacht wird, von einer solchen Entfernung von Kalium. Weiterhin könnten Patienten, die aufgrund der Verwendung von Mitteln, die Kalium-Retention verursachen, einem Risiko für die Entwicklung hoher Serum-Kalium-Spiegel ausgesetzt sind, der Entfernung von Kalium bedürfen. Die hier beschriebenen Verfahren können bei diesen Patienten unabhängig von dem zugrundeliegenden Leiden, das die hohen Serum-Kalium-Spiegel verursacht, angewendet werden.

[0127] Dosierungsschemata für chronische Behandlung der Hyperkaliämie kann Compliance von Patienten erhöhen, insbesondere für erfindungsgemäße vernetzte Kationenaustauscher-Polymere, Polymerpartikel oder Zusammensetzungen, die in Grammengen eingenommen werden. Die vorliegende Erfindung betrifft auch Verfahren zum chronischen Entfernen von Kalium aus einem tierischen Probanden, der dessen bedarf, insbesondere zum chronischen Behandeln von Hyperkaliämie mit einem Kalium-bindenden Mittel, das ein vernetztes aliphatisches Carboxylat-Polymer ist, und das vorzugsweise, wie hier beschrieben, eine pharmazeutische Zusammensetzung, die ein vernetztes Kationenaustauscher-Polymer und ein lineares Polyol umfasst, ist.

[0128] Es wurde nun festgestellt, dass bei der Verwendung der erfindungsgemäßen vernetzten Kationenaustauscher-Polymere, Polymerpartikel und Zusammensetzungen eine einmal tägliche Dosis im Wesentlichen gleichwertig zu einer zweimal täglichen Dosis ist, die wiederum im Wesentlichen gleichwertig zu einer dreimal täglichen Dosis ist. In der Regel besitzt die einmal tägliche oder zweimal tägliche Verabreichung einer Tagesdosis des Polymers oder der Zusammensetzung eine Bindungskapazität für Kalium von mindestens 75% der Bindungskapazität des gleichen Polymers oder der gleichen Zusammensetzung, die in der gleichen Tagesdosis dreimal täglich verabreicht wird. Genauer gesagt besitzt die einmal tägliche oder zweimal tägliche Verabreichung einer Tagesdosis des Polymers oder der Zusammensetzung eine Bindungskapazität für Kalium von mindestens 80, 85, 90 oder 95% der Bindungskapazität des gleichen Polymers oder der gleichen Zusam-

mensetzung, die in der gleichen Tagesdosis dreimal täglich verabreicht wird. Noch genauer besitzt die einmal tägliche oder zweimal tägliche Verabreichung einer Tagesdosis des Polymers oder der Zusammensetzung eine Bindungskapazität für Kalium von mindestens 80% der Bindungskapazität des gleichen Polymers oder der gleichen Zusammensetzung, die in der gleichen Tagesdosis dreimal täglich verabreicht wird. Und noch genauer besitzt die einmal tägliche oder zweimal tägliche Verabreichung einer Tagesdosis des Polymers oder der Zusammensetzung eine Bindungskapazität für Kalium von mindestens 90% der Bindungskapazität des gleichen Polymer oder der gleichen Zusammensetzung, die in der gleichen Tagesdosis dreimal täglich verabreicht wird. Ganz bevorzugt besitzt die einmal tägliche oder zweimal tägliche Verabreichung einer Tagesdosis des Polymers oder der Zusammensetzung eine Bindungskapazität für Kalium, die nicht statistisch signifikant verschieden von der Bindungskapazität des gleichen Polymers oder der gleichen Zusammensetzung ist, die in der gleichen Tagesdosis dreimal täglich verabreicht wird.

[0129] Darüber hinaus betrifft die Erfindung Verfahren zum Entfernen von Kalium aus einem tierischen Probanden durch Verabreichen eines vernetzten Kationenaustauscher-Polymers oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung, das bzw. die ein vernetztes Kationenaustauscher-Polymer und eine wirksame Menge oder von etwa 10 Gew.-Proz. bis etwa 40 Gew.-Proz. eines linearen Polyols umfasst, an den Probanden einmal täglich, wobei weniger als 25% der Probanden, die das Polymer oder die Zusammensetzung einmal täglich einnehmen, leichte oder mäßige gastrointestinale unerwünschte Ereignisse verspüren. Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse können Blähungen, Durchfall, Bauchschmerzen, Verstopfung, Stomatitis, Übelkeit und/oder Erbrechen umfassen. In einigen Aspekten wird das Polymer oder die Zusammensetzung zweimal täglich verabreicht und weniger als 25% der Probanden, die das Polymer oder die Zusammensetzung zweimal täglich einnehmen, verspüren leichte oder mäßige gastrointestinale unerwünschte Ereignisse. In einigen Fällen verspüren die Probanden, die das Polymer oder die Zusammensetzung einmal täglich oder zweimal täglich einnehmen, keine schweren gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse. Erfindungsgemäße vernetzte Kationenaustauscher-Polymere, Polymerpartikel oder pharmazeutischen Zusammensetzungen haben eine Verträglichkeit von etwa 50% oder mehr gegenüber dem gleichen Polymer oder der gleichen Zusammensetzung der gleichen Tagesdosis, das bzw. die dreimal täglich verabreicht wird. Beispielsweise gibt es auf jeweils zwei Patienten, die eine dreimal tägliche Verabreichung des Polymers gut vertragen, mindestens einen Patienten, der eine einmal tägliche oder zweimal tägliche Verabreichung des Polymers gut verträgt. Die vernetzten Kationenaustauscher-Polymere, Polymerpartikel oder pharmazeutischen Zusammensetzungen haben eine Verträglichkeit von etwa 75% oder mehr gegenüber dem gleichen Polymer oder der gleichen Zusammensetzung, das bzw. die in der gleichen Tagesdosis dreimal täglich verabreicht wird. Es ist auch ein Merkmal dieser Erfindung, dass die Kationenaustauscher-Polymere, Polymerpartikel oder Zusammensetzungen, die einmal täglich oder zweimal täglich verabreicht werden, eine Verträglichkeit von über 85% oder mehr gegenüber dem gleichen Polymer oder der gleichen Zusammensetzung haben, das bzw. die in der gleichen Tagesdosis dreimal täglich verabreicht wird. Es ist ebenfalls ein Merkmal dieser Erfindung, dass die Kationenaustauscher-Polymere, Polymerpartikel oder Zusammensetzungen, das bzw. die einmal täglich oder zweimal täglich verabreicht werden, eine Verträglichkeit von über 95% oder mehr gegenüber dem gleichen Polymer oder der gleichen Zusammensetzung haben, das bzw. die in der gleichen Tagesdosis dreimal täglich verabreicht wird. Es ist auch ein Merkmal dieser Erfindung, dass die Kationenaustauscher-Polymere, Polymerpartikel oder Zusammensetzungen, die einmal täglich oder zweimal täglich verabreicht werden, im Wesentlichen etwa die gleiche Verträglichkeit wie das gleiche Polymer oder die gleiche Zusammensetzung haben, das bzw. die in der gleichen Tagesdosis dreimal täglich verabreicht wird.

[0130] In anderen Ausführungsformen stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zum Entfernen von Kalium aus dem Magen-Darm-Trakt eines tierischen Probanden, der dessen bedarf, bereit, das Verabreichen einer wirksamen Menge eines vernetzten Kationenaustauscher-Polymers, Polymerpartikel, pharmazeutischer Zusammensetzung oder einer Zusammensetzung, die wie hier beschrieben ein vernetztes Kationenaustauscher-Polymer und ein lineares Polyol umfasst, einmal täglich oder zweimal täglich an einen Probanden umfasst, wobei das Polymer, die Polymerpartikel oder die Zusammensetzung genauso gut vertragen werden, wie die im Wesentlichen gleiche Menge des gleichen Polymers oder der gleichen Zusammensetzung, die dreimal täglich verabreicht wird. In einigen Fällen verspürt der Proband Hyperkaliämie und somit dient das Verfahren zur Behandlung von Hyperkaliämie. In anderen Fällen senkt das Verfahren Serum-Kalium. In bestimmten Ausführungsformen ist das Kalium-Polymer ein vernetztes aliphatisches Carboxylat-Polymer.

[0131] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen und/oder Verfahren umfassen eine Zusammensetzung, die ein vernetztes Kationenaustauscher-Polymer und eine wirksame Menge oder von etwa 10 Gew.-Proz. bis etwa 40 Gew.-Proz. lineares Polyol umfasst, die aus einem tierischen Probanden, der dessen bedarf, etwa 5% mehr Kalium extrahiert als die gleiche Dosis und die gleiche Verabreichungshäufigkeit der gleichen Zusammensetzung, die kein lineares Polyol enthält. Genauer gesagt umfassen die Zusammensetzungen und/

oder Verfahren eine erfindungsgemäße Zusammensetzung, die von einem tierischen Probanden, der dessen bedarf, etwa 10% mehr Kalium extrahiert als die gleiche Dosis und die gleiche Verabreichungshäufigkeit der gleichen Zusammensetzung, die kein lineares Polyol enthält. Und noch genauer gesagt umfassen die Zusammensetzungen und/oder Verfahren eine erfindungsgemäße Zusammensetzung, die von einem tierischen Probanden, der dessen bedarf, etwa 15% oder etwa 20% mehr Kalium extrahiert als die gleiche Dosis und die gleiche Verabreichungshäufigkeit der ansonsten gleichen Zusammensetzung, die kein lineares Polyol enthält.

[0132] Falls erforderlich können die vernetzten Kationenaustauscher-Polymere, Polymerpartikel, pharmazeutischen Zusammensetzungen oder Zusammensetzungen, die ein vernetztes Kationenaustauscher-Polymer und ein lineares Polyol umfassen, in Kombination mit anderen therapeutischen Mitteln verabreicht werden. Die Wahl der therapeutischen Mittel, die zusammen mit den erfindungsgemäßen Verbindungen verabreicht werden können, wird zum Teil davon abhängen, welches Leiden behandelt wird.

[0133] Weiterhin können Patienten, die an chronischer Nierenerkrankung und/oder Herzinsuffizienz leiden, der Entfernung von Kalium besonders bedürfen, da die Mittel, die verwendet werden, um diese Leiden zu behandeln, in einer bedeutenden Population dieser Patienten Kalium-Retention verursachen können. Bei diesen Patienten wird die verminderte renale Kalium-Ausscheidung durch Nierenversagen verursacht (vor allem mit einer verminderten glomerulären Filtrationsrate) und ist oftmals mit der Einnahme von Medikamenten verbunden, die die Kalium-Ausscheidung stören, wie beispielsweise Kalium-sparende Diuretika, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE), Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB), Beta-Blocker, Renin-Hemmer, Aldosterosynthase-Hemmer, nicht-steroidale Entzündungshemmer, Heparin oder Trimethoprim. Patienten, die an chronischer Nierenerkrankung leiden, können beispielsweise verschiedene Mittel, die das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen, verordnet werden; in der Regel werden Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE), Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) und Aldosteron-Antagonisten verschrieben. In diesen Behandlungsschemata ist der Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer Captopril, Zofenopril, Enalapril, Ramipril, Quinapril, Perindopril, Lisinopril, Benazipril, Fosinopril oder Kombinationen davon, und der Angiotensin-Rezeptor-Blocker ist Candesartan, Eprosartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan, Telmisartan, Valsartan oder Kombinationen davon, und der Renin-Hemmer ist Aliskiren. Die Aldosteron-Antagonisten können auch Kalium-Retention verursachen. Somit kann es für Patienten, die dieser Behandlungen bedürfen, vorteilhaft sein, ebenfalls mit einem Mittel behandelt zu werden, das Kalium aus dem Körper entfernt. Die in der Regel verordneten Aldosteron-Antagonisten sind Spironolacton, Eplerenon und dergleichen.

[0134] In bestimmten besonderen Ausführungsformen können die hier beschriebenen vernetzten Kationenaustauscher-Polymere, Polymerpartikel oder Zusammensetzungen in regelmäßigen Abständen verabreicht werden, um eine chronische Erkrankung zu behandeln. Typischerweise werden es solche Behandlungen einem Patienten ermöglichen, die Behandlung mit Medikamenten fortzusetzen, die Hyperkaliämie verursachen, wie beispielsweise Kalium-sparende Diuretika, ACE, ARB, Aldosteron-Antagonisten, β -Blocker, Renin-Hemmer, nicht-steroidale Entzündungshemmer, Heparin, Trimethoprim oder Kombinationen davon. Weiterhin wird die Verwendung der hier beschriebenen polymeren Zusammensetzungen es ermöglichen, dass bestimmte Patientenpopulationen, die bestimmte der oben beschriebenen Medikamente nicht nehmen konnten, solche Medikamente nehmen können.

[0135] In bestimmten Anwendungssituationen sind die verwendeten vernetzten Kationenaustauscher-Polymere, Polymerpartikel diejenigen, die in der Lage sind, weniger als etwa 5 mÄq Kalium täglich oder im Bereich von etwa 5 mÄq bis etwa 60 mÄq Kalium täglich zu entfernen.

[0136] In bestimmten anderen Ausführungsformen werden die hier beschriebenen Zusammensetzungen und Verfahren zur Behandlung von Hyperkaliämie von Patienten, die derer bedürfen, verwendet, beispielsweise wenn sie durch eine übermäßige Kaliumaufnahme verursacht wird. Übermäßige Kaliumaufnahme allein ist eine seltene Ursache von Hyperkaliämie. Häufiger wird Hyperkaliämie durch wahllose Kaliumaufnahme bei einem Patienten mit eingeschränkten Mechanismen zur intrazellulären Verschiebung von Kalium oder renaler Kalium-Ausscheidung verursacht.

[0137] In der vorliegenden Erfindung können die vernetzten Kationenaustauscher-Polymere, Polymerpartikel oder Zusammensetzungen, die ein vernetztes Kationenaustauscher-Polymer und ein lineares Polyol umfassen, gemeinsam mit anderen aktiven pharmazeutischen Wirkstoffen verabreicht werden. Dieses gemeinsame Verabreichen kann die gleichzeitige Verabreichung der beiden Wirkstoffe in der gleichen Darreichungsform, gleichzeitige Verabreichung in getrennten Darreichungsformen und separate Verabreichung umfassen. Zur Behandlung von Hyperkaliämie kann das erfindungsgemäße vernetzte Kationenaustauscher-Polymer oder die erfindungsgemäße Zusammensetzung beispielsweise zusammen mit Medikamenten verabreicht werden, die

Hyperkaliämie verursachen, wie Kalium-sparende Diuretika, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE), Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB), Beta-Blocker, Renin-Hemmer, nicht-steroidalen Entzündungshemmer, Heparin oder Trimethoprim. Insbesondere kann das vernetzte Kationenaustauscher-Polymer oder die Zusammensetzung zusammen mit ACE (z. B. Captopril, Zofenopril, Enalapril, Ramipril, Quinapril, Perindopril, Lisinopril, Benazipril und Fosinopril), ARB (z. B. Candesartan, Eprosartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan, Telmisartan und Valsartan) und Renin-Hemmern (z. B. Aliskiren) verabreicht werden. In besonderen Ausführungsformen werden die Mittel gleichzeitig verabreicht, wobei die Mittel in getrennten Zusammensetzungen vorhanden sind. In anderen Ausführungsformen werden die Mittel zeitversetzt verabreicht (d. h. nacheinander).

[0138] Der Begriff „Behandeln“, wie hier verwendet, umfasst das Erreichen eines therapeutischen Nutzens. Therapeutischer Nutzen bedeutet hier Heilung, Besserung oder Verhütung der behandelten Grunderkrankung. Bei einem Hyperkaliämie-Patienten umfasst therapeutischer Nutzen Heilung oder Besserung der zugrunde liegenden Hyperkaliämie. Weiterhin wird ein therapeutischer Nutzen auch durch Heilung, Besserung oder Verhütung eines oder mehrerer der physiologischen Symptome, die mit der Grunderkrankung in Zusammenhang stehen, erreicht, wobei eine Besserung des Patienten beobachtet wird ungeachtet dessen, dass der Patient nach wie vor an der Grunderkrankung leidet. Die Verabreichung eines Kalium-bindenden Polymers an einen Patienten, der Hyperkaliämie verspürt, bietet therapeutischen Nutzen nicht nur, wenn der Serum-Kalium-Spiegel des Patienten gesenkt wird, sondern auch wenn bei dem Patienten eine Besserung bezüglich anderer Erkrankungen, die mit Hyperkaliämie einhergehen, beobachtet wird, wie beispielsweise Nierenversagen. In einigen Behandlungsschemata können das vernetzte Kationenaustauscher-Polymer, die Polymerpartikel oder die Zusammensetzung der Erfindung an einen Patienten mit erhöhtem Risiko, eine Hyperkaliämie zu entwickeln, verabreicht werden oder an einen Patienten, der über eines oder mehrere der physiologischen Symptome von Hyperkaliämie berichtet, obwohl die Diagnose einer Hyperkaliämie möglicherweise noch nicht erstellt worden ist.

[0139] Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen umfassen Zusammensetzungen, wobei die vernetzten Kationenaustauscher-Polymere oder Polymerpartikel in einer wirksamen Menge vorhanden ist, d. h. in einer Menge, die wirksam therapeutischen oder prophylaktischen Nutzen erzielt. Die tatsächliche Menge, die bei einer bestimmten Anwendung wirksam ist, wird vom Patienten (z. B. Alter, Gewicht usw.), dem zu behandelnden Leiden und der Art der Verabreichung abhängen. Ein Fachmann auf diesem Gebiet wird sehr wohl in der Lage sein, eine wirksame Menge zu ermitteln, insbesondere angesichts der vorliegenden Offenbarung. Die wirksame Menge zur Verwendung beim Menschen kann aus Tiermodellen abgeleitet werden. Beispielsweise kann eine Dosis für den Menschen so formuliert werden, dass gastrointestinale Konzentrationen erreicht werden, die sich in Tieren als wirksam erwiesen haben.

[0140] Die hier beschriebenen Polymere, Polymerpartikel und Zusammensetzungen können als Lebensmittel und/oder -Zusatzstoffe verwendet werden. Sie können Lebensmitteln vor dem Verzehr oder während der Verpackung zugesetzt werden. Die Polymere, Polymerpartikel und Zusammensetzungen können auch in Futtermitteln für die Tiere zum Senken von Kalium-Spiegeln verwendet werden, was in Futtermitteln für Schweine und Geflügel wünschenswert ist, um die Wasserausscheidung zu senken.

[0141] Das vernetzte Kationenaustauscher-Polymer, Polymerpartikel oder pharmazeutisch annehmbare Salze oder hier beschriebene Zusammensetzungen können einem Patient auf einer Vielzahl von Verabreichungswegen oder -arten gegeben werden. Die am meisten bevorzugten Verabreichungswege umfassen oral, intestinal oder rektal. Rektale Verabreichungswege sind dem Fachmann auf diesem Gebiet bekannt. Intestinale Verabreichungswege beziehen sich im Allgemeinen auf die direkte Verabreichung in ein Segment des Magen-Darm-Trakts, z. B. durch eine Magen-Darm-Röhre oder durch ein Stoma. Der am meisten bevorzugte Verabreichungsweg ist oral.

[0142] Die Polymere, Polymerpartikel (oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon) können per se oder in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung verabreicht werden, wobei der Wirkstoff/die Wirkstoffe als Beimischung oder als Gemisch mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen vorliegt. Pharmazeutische Zusammensetzungen zur Verwendung in Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung können in üblicher Weise mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen, wie Träger, Verdünnungsmittel und Hilfsstoffe, die die Verarbeitung der Wirkstoffe in Zubereitungen, die physiologisch genutzt werden können, erleichtern, formuliert werden. Die richtige Zusammensetzung hängt vom gewählten Verabreichungsweg ab.

[0143] Zur oralen Verabreichung können die erfindungsgemäßen Polymere, Polymerpartikel oder Zusammensetzungen in einfacher Weise durch Vereinen des Polymers oder der Zusammensetzung mit auf dem Gebiet

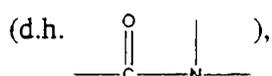
wohl bekannten pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen formuliert werden. Solche Hilfsstoffe ermöglichen es, dass die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen als Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Flüssigkeiten, Gels, Sirups, Aufschlämungen, Suspensionen, Wafer und dergleichen für die orale Einnahme von einem zu behandelnden Patienten formuliert werden können. In einer Ausführungsform besitzt die orale Zusammensetzung keinen magensaftresistenten Überzug. Pharmazeutische Zubereitungen zur oralen Anwendung können als fester Hilfsstoff erhalten werden, wahlweise durch Mahlen einer erhaltenen Mischung und Verarbeiten der Granulatmischung, falls gewünscht, nach Zugabe geeigneter Hilfsstoffe zu Tabletten oder Dragee-Kerne. Geeignete Trägerstoffe sind insbesondere Füllstoffe, wie Zucker, einschließlich Lactose oder Saccharose; Cellulose-Zubereitungen, wie beispielsweise Maisstärke, Weizenstärke, Reisstärke, Kartoffelstärke, Gelatine, Tragant, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon (PVP) und verschiedene auf dem Gebiet bekannte Aromastoffe. Falls gewünscht, können Sprengmittel, wie vernetztes Polyvinylpyrrolidon, Agar oder Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat, zugegeben werden.

[0144] In verschiedenen Ausführungsformen stellt der Wirkstoff (z. B. Polymer) über etwa 20%, besonders über etwa 40%, insbesondere über etwa 50% und ganz besonders mehr als etwa 60 Gew.-Proz. der oralen Darreichungsform dar, wobei der Rest einen geeigneten Hilfsstoff bzw. geeignete Hilfsstoffe umfasst. In Zusammensetzungen mit Wasser und linearem Polyol stellt das Polymer vorzugsweise über etwa 20%, insbesondere über etwa 40% und ganz besonders über etwa 50 Gew.-Proz. der oralen Darreichungsform dar.

[0145] In einigen Ausführungsformen liegen pharmazeutische Zusammensetzungen in Form von flüssigen Zusammensetzungen vor. In verschiedenen Ausführungsformen umfasst die pharmazeutische Zusammensetzung ein vernetztes Kationenaustauscher-Polymer, das in einem geeigneten flüssigen Hilfsstoff dispergiert ist. Geeignete flüssige Hilfsstoffe sind dem Fachmann auf diesem Gebiet bekannt, siehe z. B. Remington's Pharmaceutical Sciences.

[0146] Wenn nicht anders angegeben, ist eine Alkylgruppe, wie hier beschrieben, ob allein oder als Teil einer anderen Gruppe, ein wahlweise substituierter linearer gesättigter einwertiger Kohlenwasserstoffrest mit einem bis zwanzig Kohlenstoffatomen und vorzugsweise einem bis acht Kohlenstoffatomen oder ein wahlweise substituierter, verzweigter, gesättigter, einwertiger Kohlenwasserstoffrest mit drei bis zwanzig Kohlenstoffatomen und vorzugsweise drei bis acht Kohlenstoffatomen. Beispiele unsubstituierter Alkylgruppen sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl, i-Pentyl, s-Pentyl, t-Pentyl und dergleichen.

[0147] Der Begriff „Amidgruppe“ wie hier verwendet, entspricht einer zweiwertigen (d. h., difunktionellen) Gruppe mit mindestens einer Amid-Bindung



wie beispielsweise $\text{-C(O)-NR}_A\text{-R}_C\text{-NR}_B\text{-C(O)-}$, wobei R_A und R_B unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl sind und R_C Alkylen ist. Beispielsweise kann eine Amidgruppe $\text{-C(O)-NH-(CH}_2\text{)}_p\text{-NH-C(O)-}$ sein, wobei p eine ganze Zahl von 1 bis 8 ist.

[0148] Der Begriff „Aryl“ bezeichnet, wie hier verwendet, allein oder als Teil einer anderen Gruppe einen wahlweise substituierten einwertigen aromatischen Kohlenwasserstoffrest, bevorzugt eine einwertige monocyclische oder bicyclische Gruppe mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen im Ringteil, wie beispielsweise Phenyl, Biphenyl, Naphthyl, substituiertes Phenyl, substituiertes Biphenyl oder substituiertes Naphthyl. Phenyl und substituiertes Phenyl sind insbesondere bevorzugt Arylgruppen. Der Begriff „Aryl“ umfasst auch Heteroaryl.

[0149] Die Begriffe „Carbonsäuregruppe“, „Carboxylat“ oder „Carboxyl“ bezeichnen den einwertigen Rest-C(O)OH. Je nach pH-Bedingungen kann der einwertige Rest in der Form -C(O)O^-Q^+ vorliegen, wobei Q^+ ein Kation (z. B. Natrium) ist, oder es können zwei der einwertigen Reste, die nahe beisammen sind, mit einem zweiwertigen Kation Q^{2+} (z. B. Calcium, Magnesium) koordinieren, oder es liegt eine Kombination dieser einwertigen Reste und- C(O)OH vor.

[0150] Der Begriff „Cycloalkyl“, wie hier verwendet, bezeichnet wahlweise einen wahlweise substituierten cyclischen, gesättigten, monovalenten, verbrückten oder nicht verbrückten Kohlenwasserstoffrest mit drei bis acht Kohlenstoffatomen in einem Ring und bis zu 20 Kohlenstoffatomen in einer aus mehreren Ringen bestehenden Gruppe. Beispielhafte unsubstituierte Cycloalkylgruppen umfassen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Adamantyl, Norbornyl und dergleichen.

[0151] Der Begriff „-en“, wie als Suffix als Teil einer anderen Gruppe verwendet, bezeichnet einen zweiwertigen Rest, in dem ein Wasserstoffatom von jedem der beiden terminalen Kohlenstoffatome der Gruppe entfernt worden ist, oder im Falle einer zyklischen Gruppe, von zwei verschiedenen Kohlenstoffatomen im Ring entfernt wurde. Beispielsweise bezeichnet Alkylen eine zweiwertige Alkylgruppe, wie Methylen (-CH₂-) oder Ethylen (-CH₂CH₂-), und Arylen bezeichnet eine zweiwertige Arylgruppe wie o-Phenylen, m-Phenylen oder p-Phenylen.

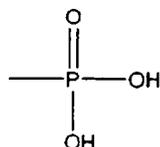
[0152] Der Begriff „Ethergruppe“, wie hier verwendet, entspricht einer zweiwertigen (d. h. difunktionellen) Gruppe mit mindestens einer Etherbindung (d. h. -O-). Beispielsweise kann in den Formeln 3 oder 33, wie hier definiert, der Etherteil R_AOR_B oder R_AOR_COR_B sein, wobei R_A, R_B und R_C unabhängig voneinander Alkylen sind.

[0153] Der Begriff „Heteroaryl“ bezeichnet, wie hier verwendet, allein oder als Teil einer anderen Gruppe, einen wahlweise substituierten einwertigen monocyclischen oder bicyclischen aromatischen Rest mit 5 bis 10 Ringatomen, wobei ein oder mehrere, bevorzugt ein, zwei oder drei, Ringatome Heteroatome sind, die unabhängig voneinander von N, O und S ausgewählt werden, und wobei die restlichen Ringatome Kohlenstoff sind. Beispielhafte Heteroarylgruppen umfassen Benzofuranyl, Benzo[d]thiazolyl, Isochinolinyl, Chinolinyl, Thiophenyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Chinolinyl, Furanyl, Thazolyl, Pyridinyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Oxazolyl, Pyrrolyl, Indolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl und dergleichen.

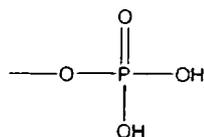
[0154] Der Begriff „Heterocyclo“ bezeichnet, wie hier verwendet, allein oder als Teil einer anderen Gruppe, eine gesättigte oder ungesättigte einwertige, monocyclische Gruppe von 4 bis 8 Ringatomen, wobei ein oder zwei Ringatome Heteroatom(e) sind, die unabhängig voneinander von N, O und S ausgewählt werden, und die restlichen Ringatome Kohlenstoffatome sind. Darüber hinaus kann der Heterocyclo an einen Phenyl- oder Heteroarylring annelliert sein, mit der Maßgabe, dass der gesamte heterocyclische Ring nicht vollständig aromatisch ist. Beispielhafte Heterocyclogruppen umfassen die oben beschriebenen Heteroarylgruppen, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Piperazin und dergleichen.

[0155] Der Begriff „Kohlenwasserstoff“, wie hier verwendet, beschreibt eine Verbindung oder einen Rest, der ausschließlich aus den Elementen Kohlenstoff und Wasserstoff besteht.

[0156] Der Begriff „Phosphonat“ oder „Phosphonyl“ bezeichnet den einwertigen Rest



[0157] Der Begriff „Phosphat“ oder „Phosphoryl“ bezeichnet den einwertigen Rest



[0158] Der Begriff „geschützt“ bezeichnet, wie hier verwendet, als Teil einer anderen Gruppe eine Gruppe, die Reaktionen am geschützten Teil einer Verbindung verhindert, wobei sie leicht unter Bedingungen entfernt werden kann, die ausreichend mild sind, um andere Substituenten der Verbindung nicht zu stören. Beispielsweise besitzen eine geschützte Carbonsäuregruppe -C(O)OP_g oder eine geschützte Phosphorsäuregruppe -OP(O)(OH)OP_g oder eine geschützte Phosphonsäuregruppe

[0159] -P(O)(OH)OP_g jeweils eine Schutzgruppe P_g am Sauerstoff der Säuregruppe, wobei P_g Alkyl (z. B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl, i-Pentyl, s-Pentyl, t-Pentyl und dergleichen), Benzyl, Silyl (z. B. Trimethylsilyl (TMS), Triethylsilyl (TES), Triisopropylsilyl (TIPS), Triphenylsilyl (TPS), t-Butyldimethylsilyl (TBDMS), t-Butyldiphenylsilyl (TBDPS) und dergleichen) sein kann. Eine Vielzahl von Schutzgruppen und deren Synthese kann in „Protective Groups in Organic Synthesis“ von T. W. Greene und P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999 gefunden werden. Wenn mit dem Begriff „geschützt“ eine Reihe von möglichen geschützten Gruppen gemeint ist, ist es beabsichtigt, dass der Begriff für alle Mitglieder dieser Gruppe gilt. Das heißt, der Begriff „geschütztes Carboxylat, Phosphonat oder Phosphat“ ist als „geschütztes Carboxylat, geschütztes Phosphonat oder geschütztes Phosphat“ zu verstehen. Auch die Formulierung „wahl-

weise geschütztes Carboxylat, Phosphat oder Phosphonat" ist als „wahlweise geschütztes Carboxylat, wahlweise geschütztes Phosphonat oder wahlweise geschütztes Phosphat" zu verstehen.

[0160] Der Begriff „substituiert" wie in „substituiertes Aryl", „substituiertes Alkyl" und dergleichen, bedeutet, dass in der fraglichen Gruppe (d. h. der Alkyl-, Aryl- oder anderen Gruppe, die dem Begriff folgt) mindestens ein Wasserstoffatom, das an ein Kohlenstoffatom gebunden ist, durch einen oder mehrere Substituenten wie Hydroxy (-OH), Alkylthio, Phosphano, Amido

[0161] (-CON(R_A)(R_B), wobei R_A und R_B unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl oder Aryl sind), Amino (-N(R_A)(R_B), wobei R_A und R_B unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl oder Aryl sind), Halogen (Fluor, Chlor, Brom oder Iod), Silyl, Nitro (-NO₂), einen Ether (-OR_A, wobei R_A Alkyl oder Aryl ist), einen Ester (-OC(O)R_A, wobei R_A Alkyl oder Aryl ist), Keto (-C(O)R_A, wobei R_A Alkyl oder Aryl ist), Heterocyclo und dergleichen ersetzt wird. Wenn mit dem Begriff „substituiert" eine Reihe von möglichen substituierten Gruppen gemeint ist, ist es beabsichtigt, dass der Begriff für alle Mitglieder dieser Gruppe gilt. Das heißt, die Formulierung „wahlweise substituiertes Alkyl oder Aryl" ist als „wahlweise substituiertes Alkyl oder wahlweise substituiertes Aryl" zu verstehen.

[0162] Nachdem die Erfindung nun im Detail beschrieben worden ist, ist es offensichtlich, dass Modifikationen und Variationen möglich sind, ohne vom Umfang der Erfindung, wie er in den beigefügten Ansprüchen definiert ist abzuweichen.

BEISPIELE

[0163] Die folgenden, nicht einschränkenden Beispiele dienen zur weiteren Erläuterung der vorliegenden Erfindung.

[0164] Materialien für die Beispiele 1–5. Methyl-2-fluoracrylat (MeFA; SynQuest Labs) enthielt 0,2 Gew.-Proz. Hydrochinon und wurde vor der Verwendung im Vakuum destilliert. Divinylbenzol (DVB, Aldrich) hatte technische Qualität, 80%, Isomergemisch. 1,7-Octadien (ODE 98%; Aldrich), Lauroylperoxid (LPO 99%; Acros Organics), Polyvinylalkohol (PVA typisches Molekulargewicht 85.000–146.000, 87–89% hydrolysiert; Aldrich), Natriumchlorid (NaCl; Aldrich), Dinatriumhydrogenphosphat-Heptahydrat (Na₂HPO₄·7H₂O; Aldrich) und Natriumphosphat, monobasisches Monohydrat (NaH₂PO₄·H₂O, Aldrich) wurden eingesetzt wie erhalten.

Beispiel 1: DVB als Vernetzungsmonomer

[0165] Die Polymerisation wurde in einem 1 l-Dreihals-Rundkolben vom Morton-Typ, ausgestattet mit einem mechanischen Rührer mit Teflon-Rührblatt und einem Wasserkühler, durchgeführt. Eine organische Phase wurde durch Mischen von MEFA (54 g), DVB (6 g) und LPO (0,6 g) hergestellt, und eine wässrige Phase wurde durch Auflösen von PVA (3 g) und NaCl (11,25 g) in Wasser (285,75 g) hergestellt. Die organischen und wässrigen Phasen wurden dann in dem Kolben gemischt und unter Stickstoff mit 300 U/min gerührt. Der Kolben wurde 3 Stunden in ein 70°C warmes Ölbad eingetaucht und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Innentemperatur während der Reaktion betrug etwa 65°C. Das feste Produkt wurde mit Wasser gewaschen und durch Dekantieren der überstehenden Lösung isoliert. Der weiße Feststoff wurde gefriergetrocknet und ergab trockene, feste PolyMeFA-Partikel (oder Kügelchen) (56,15 g, 94%).

[0166] Die Hydrolyse wurde mit dem gleichen Aufbau wie für die Polymerisation beschrieben durchgeführt. PolyMeFA-Partikel (48,93 g) von oben wurden in KOH-Lösung suspendiert (500 g, 10 Gew.-Proz.) und mit 300 U/min gerührt. Die Mischung wurde 20 Stunden in einem 95°C warmen Ölbad erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Das feste Produkt wurde mit Wasser gewaschen und durch Dekantieren der überstehenden Lösung isoliert. Nach Gefrieretrocknung wurden Poly-Fluoracrylsäure(polyFAA)-Partikel (48,54 g, 82%) erhalten. Diese Partikel lagen in Form von Kügelchen vor.

Beispiel 2: Polymer-Synthese mit Hilfe von zwei Vernetzungsmonomeren

[0167] Es wurden mehrere Suspensionspolymerisationen in einer Art und Weise durchgeführt, die im Wesentlichen derjenigen in Beispiel 1 ähnlich war, durchgeführt. Die Synthesebedingungen und Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Im Vergleich zu Beispiel 1 erhöhte die Zugabe von ODE als zweiten Vernetzer in allen getesteten Verhältnissen die Ausbeute nach dem Hydrolyseschritt. Somit wurde die Gesamtausbeute der Synthese von polyFAA-Kügelchen auf größer 90% verbessert.

TABELLE 3. Synthesebedingungen und ausgewählte Eigenschaften

Exp. #	Wässrige Phase			Organische Phase				Ausbeute			Quell-Verhältnis	BK mmol/g
	Puffer	NaCl	pH vor Polym.	H nach Polym.	MeFA Gew.-Proz	DVB Gew.-Proz	ODE Gew.-Proz	Susp.	Hydro.	Gesamt		
Ver-gleich 1	keiner	3,75 %	nb	4,00	95	5	0	98 %	64 %	63 %	2,66	9,59
Ver-gleich 2	keiner	3,75 %	nb	3,90	90	10	0	94 %	82 %	77 %	1,52	8,72
Ver-gleich 3	keiner	3,75 %	nb	3,50	80	20	0	89 %	90 %	80 %	1,01	5,96
Ex 789	keiner	3,75	5,10	3,50				95 %	100 %	95 %	1,58	8,70
Ex 792	0,25 %	3,50 %	8,30	3,95				94 %	100 %	94 %	1,49	8,76
Ex 793	0,50 %	3,25 %	8,45	5,28				94 %	95 %	89 %	1,44	8,62
Ex 808	0,50 %	3,25 %	nb	nb	90	8	2	nb	nb	92 %	nb	8,76
Ex 811	0,50 %	3,25 %	7,25	5,05				nb	nb	93 %	nb	nb
Ex 815	0,75 %	2,50 %	7,24	5,26				nb	nb	88 %	nb	nb
Ex 816	0,75 %	2,50 %	7,16	4,62				87 %	94 %	82 %	nb	nb
Ex 814	1,00 %	0,00 %	7,66	5,51				Aggregate			nb	nb
Ex 794	keiner	3,75 %	5,78	nb				95 %	100 %	95 %	1,57	9,26
Ex 803	keiner	3,75 %	5,17	3,94	90	5	5	nb	nb	95 %	1,44	8,70
Ex 805	0,50 %	3,25 %	7,00	5,23				nb	nb	95 %	1,51	8,70
Ex 812	0,50 %	3,25 %	7,29	5,21				nb	nb	95 %	nb	nb
Ex 801	keiner	3,75 %	5,18	3,11	90	2	8	93 %	100 %	93 %	1,80	9,05
Ex 806	0,50 %	3,25 %	7,00	5,44				nb	nb	94 %	1,67	8,21
Ex 796	keiner	3,75 %	nb	nb	90	0	10	87 %	98 %	85 %	2,34	9,87
Ex 800	0,50 %	3,25 %	8,24	4,93	90	0	10	92 %	95 %	87 %	2,51	9,46
Ex 802	0,50 %	3,25 %	8,27	5,44	85	0	15	88 %	95 %	84 %	2,33	8,98

Anmerkung: (1) Puffer, $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$, (2) Quellverhältnis, mit Salzform gemessen, (3) BK, Bindungskapazität, mit H-Form in 100 mM KOH-Lösung gemessen, (4) Bei Ex 816 wurde 200 ppm NaNO_2 in die wässrige Phase gegeben, (5) nb, bedeutet nicht bestimmt, (6) Polym. bedeutet Polymerisation, (7) Susp. bedeutet Suspension; (8) Hydro. bedeutet Hydrolyse.

Beispiele 3–5: Synthese von FAA-Kügelchen mit DVB/ODE

[0168] Die Polymere der Beispiele 3–5 wurden wie folgt hergestellt. Polymerisation wurde in einem 1 l-Dreihals-Rundkolben vom Morton-Typ ausgestattet mit einem mechanischen Rührer mit Teflon-Rührblatt und einem Wasserkühler durchgeführt. Eine organische Phase wurde durch Mischen von MEFA, DVB, ODE und LPO (0,6 g) hergestellt, und eine wässrige Phase wurde durch Auflösen von PVA (3 g) und NaCl (11,25 g) in Wasser (285,75 g) hergestellt. Die organischen und wässrigen Phasen wurden dann in dem Kolben gemischt und unter Stickstoff mit 300 U/min gerührt. Der Kolben wurde 5 Stunden in ein 70°C warmes Ölbad eingetaucht und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Innentemperatur während der Reaktion betrug etwa 65°C. Das feste

Produkt wurde mit Wasser gewaschen und durch Filtration isoliert. Der weiße Feststoff wurde gefriergetrocknet und ergab trockene feste PolyMeFA-Kügelchen.

[0169] Die Hydrolyse wurde mit dem gleichen Aufbau wie für die Polymerisation beschrieben durchgeführt. PolyMeFA-Kügelchen aus der Polymerisationsreaktion wurden in einer NaOH-Lösung (400 g, 10 Gew.-Proz.) suspendiert und bei 200 U/min gerührt. Die Mischung wurde 20 Stunden in einem 95°C warmen Ölbad erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Das feste Produkt wurde mit Wasser gewaschen und durch Filtration isoliert. Nach Gefrier Trocknung wurden PolyFAA-Kügelchen erhalten. Die Synthesebedingungen und ausgewählte Eigenschaften sind im Folgenden zusammengefasst:

Exp #	Organische Phase						Hydrolyse	Ausbeute	
	MeF A (g)	DVB (g)	ODE (g)	MeFA Gew.-Proz	DVB Gew.	ODE Gew.		polyMeFA (g)	Susp. (g), %
3	54	4,8	1,2	90	8	2	40,26	56,74, 95%	43,16, 100%
4	54	3	3	90	5	5	39,17	56,91, 95%	42,31, 100%
5	54	1,2	4,8	90	2	8	38,23	55,94, 93%	41,62, 100%

[0170] Die Calcium-Form der PolyFAA-Kügelchen von Beispiel 4 wurde durch Behandeln des (Natrium-2-fluoracrylat)-Divinylbenzol-1,7-Octadien-Copolymers mit einem Überschuß an wässriger Calciumchloridlösung hergestellt und ergab unlösliches vernetztes (Calcium-2-fluoracrylat)-Divinylbenzol-1,7-Octadien-Copolymer. Nach dem Austausch der Calcium-Ionen wurde das Endprodukt, Ca(polyFAA), mit Ethanol und Wasser gewaschen.

Beispiel 6: Herstellung von Zusammensetzungen mit Ca(polyFAA) und stabilisierendem Polyol und Stabilitätsuntersuchungen solcher Zusammensetzungen während der Lagerung

[0171] Herstellung der Zusammensetzung: In einen 500 ml Dreihals-Rundkolben, ausgestattet mit Magnetrührer und Stickstoffeinlass-Adapter, wurde D-Sorbit (60 g; 0,3 Mol) und anschließend Wasser (240 g) gegeben. Die Mischung wurde gerührt, bis eine klare Lösung erhalten wurde. Ca(polyFAA) (30 g), das nach dem in Beispiel 4 beschriebenen Verfahren hergestellt wurde, wurde in einer Portion in die Sorbit-Lösung gegeben und die resultierende Aufschlämmung wurde drei Stunden bei Raumtemperatur (20–25°C) gerührt. Die Feststoffe wurden abfiltriert und im Vakuum bis zum gewünschten Wassergehalt getrocknet. Die Feststoffe (35,1 g) wurden auf Zuckeralkoholgehalt, Verlust beim Trocknen (LOD) und Calcium-Gehalt analysiert. Für die anderen Zusammensetzungen wurde die gleiche Technik zur Probenaufbereitung verwendet, wobei die spezifischen Details bezüglich der verschiedenen D-Sorbit-Konzentrationen, Mischzeiten und Trocknungszeiten in Tabelle 4 aufgeführt sind.

[0172] Die wie oben erläutert hergestellten Proben wurden gemäß den in den Tabellen 5–14 angegebenen Temperaturen und Zeiten gelagert. Proben, die bei 5°C und Raumtemperatur gelagert wurden, wurden in ein Fläschchen überführt, das in einen Sure-Seal-Beutel gegeben wurde, der verschlossen wurde, und welcher dann in einen zweiten Sure-Seal Beutel, wobei der zweite Beutel ein Trockenmittel (Calciumsulfat) enthielt, gegeben wurde, der auch verschlossen wurde. Proben bei höheren Temperaturen wurden in Fläschchen gegeben und bei den angegebenen Temperaturen gelagert. Zum angegebenen Zeitpunkt (1 Woche, 3 Wochen, 5 Wochen, 7 Wochen usw.) wurden aliquote Mengen der Proben ausgelagert und auf Gewicht, Feuchtigkeitsgehalt, LOD und freies anorganisches Fluorid analysiert. Diese Tests wurden, wie in der Beschreibung oben detailliert ausgeführt wurde, durchgeführt. Fluoridkonzentrationen in den nachfolgenden Tabellen 5–14 wurden für Wasser- und Polyol-Gewicht korrigiert.

TABELLE 4.

Proben-Nr.	SORBIT-KONZENTRATION BEI DER BELADUNG (GEW./GEW.-PROZ.)	SORBIT-BELADUNG (GEW./GEW.-PROZ.)	MISCH-ZEIT	TROCKNUNGSVERFAHREN
6A	2	3,1	1,5 h	Lyophilisierung
6B	5	7,3	3 h	Lyophilisierung
6C	10	12,3	3 h	Lyophilisierung
6D	20	17,2	3 h	Lyophilisierung
6E	20	18,3	3 h	Lufttrocknung im Vakuum
6F	20	18,3	3 h	Lyophilisierung
6G	30	22,5	1,5 h	Lufttrocknung im Vakuum
6H	30	22,5	3 h	Lyophilisierung
6I	45	24,9	3 h	Lufttrocknung im Vakuum
6J	45	24,9	1,5 h	Lyophilisierung

TABELLE 5. Probe 6A

ZEITPUNKT	LAGERBEDINGUNGEN	Probengewicht (g)	Feuchtigkeitsgehalt (%)	Trockengewicht der Probe (g)	Fluoridwert (ppm)	Fluorid-Konz. (µg/g)
T = 0	5–8°C	0,498	4,80	0,474	2,79	607
	20–25°C					
	40°C					
T = 1 WOCHEN	5–8°C	0,496	5,72	0,468	3,04	671
	20–25°C	0,504	6,00	0,474	4,53	987
	40°C	0,545	5,48	0,515	9,79	1961
T = 3 WOCHEN	5–8°C	0,508	4,99	0,483	3,53	754
	20–25°C	0,505	4,97	0,480	6,28	1351
	40°C	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
T = 5 WOCHEN	5–8°C	0,315	8,06	0,290	4,69	1003
	20–25°C	0,317	6,03	0,298	7,33	1523
	40°C	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
T = 7 WOCHEN	5–8°C	0,513	8,06	0,472	4,6	1006
	20–25°C	0,513	6,03	0,482	7,63	607
	40°C	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt

TABELLE 6, Probe 6B

ZEITPUNKT	LAGERBEDINGUNGEN	Probengewicht (g)	Feuchtigkeitsgehalt (%)	Trockengewicht der Probe (g)	Fluoridwert (ppm)	Fluorid-Konz. (µg/g)
T = 0	5–8°C	0,514	5,34	0,487	1,74	385

	20-25°C					
	40°C					
T = 1 WO- CHE	5-8°C	0,537	6,31	0,503	1,99	427
	20-25°C	0,518	6,57	0,484	3,08	686
	40°C	0,52	7,03	0,483	7,03	1569
T = 3 WO- CHEN	5-8°C	0,513	5,21	0,486	2,15	477
	20-25°C	0,501	6,07	0,471	4,3	986
	40°C	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
T = 5 WO- CHEN	5-8°C	0,5031	5,97	0,473	2,77	632
	20-25°C	0,5092	6,79	0,475	5,17	1175
	40°C	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
T = 7 WO- CHEN	5-8°C	0,507	5,97	0,477	2,76	625
	20-25°C	0,508	6,79	0,474	5,67	1291
	40°C	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
T = 9 WO- CHEN	5-8°C	0,504	5,97	0,474	2,81	640
	20-25°C	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
	40°C	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt

TABELLE 7, Probe 6C

ZEITPUNKT	LAGERBE- DINGUN- GEN	Probenge- wicht (g)	Feuchtig- keitsgehalt (%)	Trockenge- wicht der Probe (g)	Fluoridwert (ppm)	Fluorid- Konz. (µg/g)
T = 0	5-8°C	0,512	5,98	0,481	1,1	228,7
	20-25°C					
	40°C					
T = 1 WO- CHE	5-8°C	0,576	5,98	0,542	1,28	269
	20-25°C	0,506	5,71	0,477	1,88	449
	40°C	0,52	5,63	0,491	4,61	1071
T = 3 WO- CHEN	5-8°C	0,527	6,86	0,491	1,3	302
	20-25°C	0,512	6,56	0,478	2,46	586
	40°C	0,506	6,74	0,472	6,44	1556
T = 5 WO- CHEN	5-8°C	0,5104	7,19	0,474	1,80	433
	20-25°C	0,5118	6,95	0,476	3,29	788
	40°C	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
T = 7 WO- CHEN	5-8°C	0,513	7,19	0,476	1,75	420
	20-25°C	0,521	6,95	0,485	3,4	799
	40°C	0,508	6,74	0,474	7,84	1887
T = 9 WO- CHEN	5-8°C	0,527	7,19	0,489	1,81	422
	20-25°C	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
	40°C	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt

TABELLE 8, Probe 6D

ZEITPUNKT	LAGERBE- DINGUN- GEN	Probenge- wicht (g)	Feuchtig- keitsgehalt (%)	Trockenge- wicht der Probe (g)	Fluoridwert (ppm)	Fluorid- Konz. (µg/g)
T = 0	5-8°C	0,517	7,41	0,479	0,5	126
	20-25°C					
	40°C					
T = 1 WO- CHE	5-8°C	0,503	7,52	0,465	0,649	169
	20-25°C	0,534	8,2	0,490	1,03	254
	40°C	0,562	6,95	0,523	2,55	589
T = 3 WO- CHEN	5-8°C	0,525	6,73	0,490	0,659	163
	20-25°C	0,524	6,91	0,488	1,2	297
	40°C	0,514	6,63	0,480	2,75	692
T = 5 WO- CHEN	5-8°C	0,5157	7,08	0,479	0,819	207
	20-25°C	0,5062	7,56	0,468	1,47	379
	40°C	0,5416	8,8	0,494	4,15	1014
T = 7 WO- CHEN	5-8°C	0,525	7,08	0,488	0,809	200
	20-25°C	0,519	7,56	0,480	1,65	415
	40°C	0,524	8,8	0,478	4,56	1152
T = 9 WO- CHEN	5-8°C	0,513	7,56	0,474	0,734	187
	20-25°C	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
	40°C	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt

TABELLE 9, Probe 6E

ZEITPUNKT	LAGERBE- DINGUN- GEN	Probenge- wicht (g)	Feuchtig- keitsgehalt (%)	Trockenge- wicht (g)	Fluoridwert (ppm)	Fluorid- Konz. (µg/g)
T = 0	5-8°C	0,55	17,00	0,457	0,05	13
	20-25°C					
	40°C					
T = 2 WO- CHEN	5-8°C	0,504	16,53	0,421	0,04	12
	20-25°C	0,507	16,30	0,424	0,08	23
	40°C	0,507	16,20	0,425	0,75	217
T = 4 WO- CHEN	5-8°C	0,519	16,60	0,433	0,04	11
	20-25°C	0,508	15,60	0,429	0,09	26
	40°C	0,513	13,50	0,444	0,95	262
T = 6 WO- CHEN	5-8°C	0,506	15,34	0,428	0,03	9
	20-25°C	0,511	15,57	0,431	0,05	15
	40°C	0,507	14,72	0,432	1,35	382
T = 8 WO- CHEN	5-8°C	0,514	16,81	0,428	0,04	11
	20-25°C	0,5	16,09	0,420	0,06	17
	40°C	0,511	14,28	0,438	1,36	379

T = 9 WO- CHEN	5–8°C	0,509	17,11	0,422	0,05	15
	20–25°C	0,502	16,00	0,422	0,28	81
	40°C	0,525	15,60	0,443	2,03	561
T = 10 WO- CHEN	5–8°C	0,514	17,19	0,426	0,05	15
	20–25°C	0,524	15,56	0,442	0,31	86
	40°C	0,502	15,10	0,426	2,2	632
T = 12 WO- CHEN	5–8°C	0,503	17,20	0,416	0,26	7
	20–25°C	0,505	15,60	0,426	6,3	181
	40°C	0,514	15,10	0,436	2,46	690

TABELLE 10, Probe 6F

ZEITPUNKT	LAGERBE- DINGUN- GEN	Probenge- wicht (g)	Feuchtig- keitsgehalt (%)	Trockenge- wicht der Probe (g)	Fluoridwert (ppm)	Fluorid- Konz. (µg/g)
T = 0	5–8°C	0,519	6,85	0,483	0,16	39
	20–25°C					
	40°C					
T = 2 WO- CHEN	5–8°C	0,504	8,08	0,463	0,15	39
	20–25°C	0,557	7,78	0,514	0,58	138
	40°C	0,516	9,55	0,467	1,40	367
T = 4 WO- CHEN	5–8°C	0,533	8,33	0,489	0,16	40
	20–25°C	0,540	7,40	0,500	0,56	137
	40°C	0,510	7,50	0,472	2,25	584
T = 6 WO- CHEN	5–8°C	0,507	7,74	0,468	0,09	23
	20–25°C	0,501	7,14	0,465	0,55	144
	40°C	0,504	7,59	0,466	2,39	628
T = 8 WO- CHEN	5–8°C	0,503	7,88	0,463	0,08	21
	20–25°C	0,502	7,54	0,464	0,53	140
	40°C	0,510	8,59	0,466	2,36	619
T = 9 WO- CHEN	5–8°C	0,509	7,49	0,471	0,33	86
	20–25°C	0,509	7,57	0,470	1,05	273
	40°C	0,492	8,04	0,452	2,61	706
T = 10 WO- CHEN	5–8°C	0,503	7,49	0,465	0,33	87
	20–25°C	0,52	7,57	0,481	1,12	285
	40°C	0,504	8,04	0,463	3,03	800
T = 12 WO- CHEN	5–8°C	0,502	7,49	0,464	2,48	65
	20–25°C	0,504	7,57	0,466	6,82	179
	40°C	0,498	8,04	0,458	4,02	1075

TABELLE 11, Probe 6G

ZEITPUNKT	LAGERBE- DINGUN- GEN	Probenge- wicht (g)	Feuchtig- keitsgehalt (%)	Trockenge- wicht der Probe (g)	Fluoridwert (ppm)	Fluorid- Konz. (µg/g)
T = 0	5-8°C	0,588	17,5	0,485	0,06	15
	20-25°C					
	40°C					
T = 2 WO- CHEN	5-8°C	0,501	16,7	0,417	0,05	15
	20-25°C	0,532	16,6	0,444	0,07	21
	40°C	0,509	15,8	0,429	0,54	161
T = 4 WO- CHEN	5-8°C	0,506	16,1	0,425	0,02	6
	20-25°C	0,505	15,2	0,428	0,03	9
	40°C	0,523	15,1	0,444	0,613	178
T = 6 WO- CHEN	5-8°C	0,502	15,62	0,424	0,02	6
	20-25°C	0,501	14,39	0,429	0,04	12
	40°C	0,517	14,28	0,443	1,11	323
T = 8 WO- CHEN	5-8°C	0,515	16,32	0,431	0,04	12
	20-25°C	0,512	15,95	0,430	0,04	12
	40°C	0,508	14,46	0,435	1,09	324
T = 9 WO- CHEN	5-8°C	0,5	16,83	0,416	0,03	9
	20-25°C	0,51	15,41	0,431	0,206	62
	40°C	0,503	15,34	0,426	1,43	434
T = 10 WO- CHEN	5-8°C	0,506	16,36	0,423	0,04	12
	20-25°C	0,508	15,82	0,428	0,22	66
	40°C	0,507	15,2	0,430	1,67	501
T = 12 WO- CHEN	5-8°C	0,504	16,36	0,422	0,26	8
	20-25°C	0,501	15,82	0,422	1,8	55
	40°C	0,508	15,2	0,431	1,94	581

TABELLE 12, Probe 6H

ZEITPUNKT	LAGERBE- DINGUN- GEN	Probenge- wicht (g)	Feuchtig- keitsgehalt (%)	Trockenge- wicht der Probe (g)	Fluoridwert (ppm)	Fluorid- Konz. (µg/g)
T = 0	5-8°C	0,511	7,82	0,471	0,19	50
	20-25°C					
	40°C					
T = 2 WO- CHEN	5-8°C	0,510	7,07	0,474	0,17	46
	20-25°C	0,544	7,18	0,505	0,40	102
	40°C	0,502	8,16	0,461	1,10	308
T = 4 WO- CHEN	5-8°C	0,538	7,2	0,499	0,20	52
	20-25°C	0,508	6,21	0,476	0,38	103
	40°C	0,501	7,47	0,464	2,03	565

T = 6 WO- CHEN	5-8°C	0,509	6,38	0,477	0,16	44
	20-25°C	0,521	6,91	0,485	0,39	103
	40°C	0,500	7,08	0,465	2,04	566
T = 8 WO- CHEN	5-8°C	0,523	7,16	0,486	0,14	37
	20-25°C	0,530	7,31	0,491	0,31	81
	40°C	0,500	7,67	0,462	1,89	528
T = 9 WO- CHEN	5-8°C	0,531	7,89	0,489	0,35	92
	20-25°C	0,501	7,8	0,462	0,79	221
	40°C	0,518	8,19	0,476	2,41	654
T = 10 WO- CHEN	5-8°C	0,510	7,89	0,470	0,33	90
	20-25°C	0,516	7,80	0,476	0,88	239
	40°C	0,501	8,19	0,460	2,58	724
T = 12 WO- CHEN	5-8°C	0,504	7,89	0,464	2,03	57
	20-25°C	0,502	7,80	0,463	5,75	160
	40°C	0,495	8,19	0,454	3,20	908

TABELLE 13, Probe 6I

ZEITPUNKT	LAGERBE- DINGUN- GEN	Probenge- wicht (g)	Feuchtig- keitsgehalt (%)	Trockenge- wicht der Probe (g)	Fluoridwert (ppm)	Fluorid- Konz. (µg/g)
T = 0	5-8°C	0,502	16,1	0,421	< 0,07	< 15
	20-25°C					
	40°C					
T = 2 WO- CHEN	5-8°C	0,520	16,9	0,432	0,03	9
	20-25°C	0,510	15,8	0,429	0,06	19
	40°C	0,510	14,5	0,436	0,70	214
T = 4 WO- CHEN	5-8°C	0,505	16,2	0,423	0,04	12
	20-25°C	0,519	14,7	0,443	0,03	9
	40°C	0,507	14,5	0,433	0,91	280
T = 6 WO- CHEN	5-8°C	0,513	16,8	0,427	0,02	7
	20-25°C	0,504	14,8	0,429	0,03	9
	40°C	0,554	14,1	0,476	1,09	305
T = 8 WO- CHEN	5-8°C	0,511	16,09	0,429	0,03	9
	20-25°C	0,505	15,58	0,426	0,03	9
	40°C	0,554	14,46	0,474	1,13	317
T = 9 WO- CHEN	5-8°C	0,506	16,69	0,422	0,04	12
	20-25°C	0,516	15,49	0,436	0,22	67
	40°C	0,526	15,07	0,447	1,75	522
T = 10 WO- CHEN	5-8°C	0,509	16,69	0,424	0,04	12
	20-25°C	0,505	15,49	0,427	0,23	72
	40°C	0,517	15,07	0,439	1,74	527

T = 12 WO- CHEN	5–8°C	0,503	16,69	0,419	0,314	9
	20–25°C	0,501	15,49	0,423	1,76	56
	40°C	0,517	15,07	0,439	2,22	674

TABELLE 14, Probe 6J

ZEITPUNKT	LAGERBE- DINGUN- GEN	Probenge- wicht (g)	Feuchtig- keitsgehalt (%)	Trockenge- wicht der Probe (g)	Fluoridwert (ppm)	Fluorid- Konz. (µg/g)
T = 0	5–8°C	0,563	8,59	0,515	0,13	33
	20–25°C					
	40°C					
T = 2 WO- CHEN	5–8°C	0,545	7,60	0,504	0,12	32
	20–25°C	0,520	7,35	0,482	0,25	69
	40°C	0,501	8,21	0,460	0,66	192
T = 4 WO- CHEN	5–8°C	0,513	7,22	0,476	0,11	31
	20–25°C	0,526	7,83	0,485	0,22	60
	40°C	0,516	7,83	0,476	0,91	254
T = 6 WO- CHEN	5–8°C	0,519	7,93	0,478	0,09	25
	20–25°C	0,503	8,00	0,463	0,21	60
	40°C	0,511	7,80	0,471	0,94	266
T = 8 WO- CHEN	5–8°C	0,518	8,16	0,476	0,11	31
	20–25°C	0,532	7,91	0,490	0,22	60
	40°C	0,509	8,11	0,468	0,97	276
T = 9 WO- CHEN	5–8°C	0,510	9,19	0,463	0,19	55
	20–25°C	0,535	8,44	0,490	0,62	168
	40°C	0,511	8,07	0,470	1,86	527
T = 10 WO- CHEN	5–8°C	0,503	9,19	0,457	0,18	52
	20–25°C	0,511	8,44	0,468	0,61	174
	40°C	0,509	8,07	0,468	1,87	533
T = 12 WO- CHEN	5–8°C	0,500	9,19	0,454	1,45	43
	20–25°C	0,510	8,44	0,467	4,57	130
	40°C	0,518	8,07	0,476	2,36	660

Beispiel 7: Bindungskapazität für Kalium von Polyol-stabilisierter FAA

[0173] Materialien. Die verwendeten Materialien umfassten Kaliumchlorid (Gütegrad Reagenz Plus, $\geq 99\%$, Sigma # P4504 oder gleichwertig); entionisiertes Wasser mit mehr als 18 MOhm Widerstand; IC Kalium-Standard (1.000 ppm, Alltech Cat # 37025 oder gleichwertig); Ionenchromatographie (IC) Kalium-Standard, 1.000 ppm von einer zweiten Quelle (z. B. Fisher Scientific # CS-K2-2Y) und Methansulfonsäure (MSA, 99,5%; Aldrich # 471356). Die MSA wurde zur Herstellung der mobilen Phase für IC verwendet, wenn das verwendete Gerät nicht in der Lage war, die mobile Phase elektrolytisch zu erzeugen.

[0174] Herstellung von 200 mM KCl-Lösung. Kaliumchlorid (14,91 g) wurde in 800 ml Wasser gelöst. Es wurde ein Messzylinder verwendet und Wasser wurde zugegeben, bis 1 L Lösung erhalten wurde. Diese Lösung war die 200 mM Kaliumchlorid-Lösung für den Bindungs-Assay.

[0175] QC und Erzeugung einer linearen Kennlinie für die IC-Analyse. Kalium-Standardlösungen (100, 250, 500 ppm) für IC wurden durch Verdünnen einer 1000 ppm Stammlösung mit destilliertem Wasser (DI) hergestellt. Der QC-Kontrollstandard wurde durch Verdünnen eines zertifizierten 1000 ppm Kalium-Standards, der von einer zweiten Quelle erhalten wurde, mit DI-Wasser auf eine Konzentration von 250 ppm erhalten.

[0176] Herstellung der Probenlösung. Zwei Proben von Ca(polyFAA) (500 mg), die gemäß dem Verfahren von Beispiel 4 hergestellt wurden, wurden in getrennte Fläschchen mit Schraubverschluss gegeben. Die dem Fläschchen zuzugebende Menge an 200 mM KCl-Lösung wurde mit der folgenden Gleichung berechnet:

$$i. \quad \frac{M}{100} \times \frac{\left[100 - S \times \left(1 - \frac{W}{100} \right) - W \right]}{20} \quad (\text{mL})$$

wobei M die Einwaage (mg) an Ca(polyFAA) ist, S der Sorbit-Gehalt bezogen auf das Trockengewicht von Ca (polyFAA) ist, und W der Verlust beim Trocknen (%) ist. Das berechnete Volumen von 200 mM KCl-Lösung wurde in jedes Fläschchen mit einer 10 ml Pipette gegeben. Die Fläschchen wurden fest verschlossen. Zwei Blindproben mit 15 ml 200 mM KCl-Lösung wurden hergestellt. Die Fläschchen wurden auf einem Taumelmischer zwei Stunden mit etwa 35 U/min getaumelt. Nach zwei Stunden wurden die Fläschchen von dem Taumelmischer entnommen. Die Inhalte wurden 5 Minuten lang ruhen lassen. Jede Probe (2–10 ml) und eine Blindprobe wurden durch einen 0,45-Mikron-Filter filtriert. Die filtrierten Proben wurden durch Zugabe von 500 µl der einzelnen Proben oder der Blindprobe zu 9500 µl Wasser 1:20 verdünnt. Das verdünnte Filtrat wurde bezüglich des Kalium-Gehalts mittels IC analysiert.

[0177] Probenanalyse mit IC. Wenn eine mobile Phase bestehend aus 20 mM MSA nicht elektrolytisch erzeugt werden konnte, wurde die Stammlösung der mobilen Phase, bestehend aus 20 mM MSA, durch Verdünnen von MSA in Wasser hergestellt. IC wurde mit folgenden Einstellungen durchgeführt: Injektionsvolumen: 5 µl; Flussrate: 1 ml/min; Säulentemperatur: 35°C; Probenkammertemperatur: Umgebungstemperatur, Laufzeit: 20 min; und CD25-Einstellungen: Strom 88 mA, Zelltemperatur 35°C, Autorange. Proben und Blindproben wurden jeweils zweimal eingespritzt.

[0178] Das verwendete IC-System war ein Dionex IC-System 2000, ausgestattet mit einem AS50 Autosampler, Leitfähigkeitsdetektor CD25 und DS3 Messzelle. Die verwendete Säule war eine CS12A 250 × 4 mm ID analytische Trennsäule, Dionex # 016181, in Verbindung mit einer CG12A 50 × 4 mm ID Vorsäule (wahlweise), Dionex # 046074. Der Suppressor war ein Dionex CSRS-Ultra II (4 mm) Suppressor, Dionex # 061563. Die verwendete Software für die Datenerfassung war Dionex Chromeleon Chromatographie-Software. Die Elutionsmittelkartusche war eine Dionex # 058902 zur elektrolytischen Erzeugung von der aus Methansulfonsäure (MSA) bestehenden mobilen Phase.

[0179] Datenanalyse. Die Konzentration von Kalium wurde in mM angegeben. Die folgende Gleichung wurde benutzt, um die Bindungskapazität der Proben zu berechnen:

$$\text{Bindungskapazität (mmol/g)} = (c_{\text{Blindprobe}} - c_{\text{Probe}})$$

wobei $c_{\text{Blindprobe}}$ die durchschnittliche Konzentration von Kalium in der 20-fach verdünnten Blindprobe gemäß IC-Analyse (mM) ist, und c_{Probe} die durchschnittliche Konzentration von Kalium in der 20-fach verdünnten Probe-Lösung gemäß IC-Analyse (mM) ist. Es wird der Mittelwert der Doppelanalysen angegeben. Die Abweichung der einzelnen Werte vom Mittelwert betrug maximal 10%. Bei einer größeren Abweichung wurde der Assay wiederholt.

[0180] Ergebnisse. Eine Ca(polyFAA)-Probe, die gemäß dem in Beispiel 4 beschriebenen Verfahren hergestellt wurde, hatte eine Bindungskapazität für Kalium von 1,60 mmol/g. Eine ähnliche Ca(polyFAA) Probe wurde mit einer Lösung, die 20 Gew.-Proz., 25 Gew.-Proz., 30 Gew.-Proz. und 45 Gew.-Proz. D-Sorbit enthält, gemäß dem in Beispiel 6 beschriebenen Verfahren aufgeschlämmt. Die Bindungskapazitäten für Kalium dieser stabilisierten Ca(polyFAA)-Proben sind in Tabelle 15 beschrieben.

TABELLE 15.

Ca(polyFAA) aufgeschlämmt mit	Bindungskapazität für Kalium (mmol/g)
20 Gew.-Proz. Sorbit	1,62
25 Gew.-Proz. Sorbit	1,67
30 Gew.-Proz. Sorbit	1,61
45 Gew.-Proz. Sorbit	1,63

Beispiel 8: Polymersynthese

[0181] Materialien. Methyl-2-fluoracrylat (MeFA; SynQuest Labs) enthielt 0,2 Gew.-Proz. Hydrochinon und wurde vor der Verwendung im Vakuum destilliert. Divinylbenzol (DVB, Aldrich) war technische Qualität, 80%, Isomerengemisch. 1,7-Octadien (ODE 98%; Aldrich), Lauroylperoxid (LPO 99%; Acros Organics), Polyvinylalkohol (PVA typisches Molekulargewicht 85.000–146.000, 87–89% hydrolysiert; Aldrich), Natriumchlorid (NaCl; Aldrich), Dinatriumhydrogenphosphat-Heptahydrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$; Aldrich) und Natriumphosphat, monobasisches Monohydrat ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$; Aldrich) wurden eingesetzt wie erhalten.

Beispiel 8A:

[0182] In einem 25 L-Reaktor mit geeignetem Rührer und anderen Ausstattungen wurde eine Mischung aus organischen Phasen der Monomere im Gewichtsverhältnis 180:10:10 durch Mischen von Methyl-2-fluoracrylat (~3 kg), 1,7-Octadien (~0,16 kg) und Divinylbenzol (~0,16 kg) hergestellt. Als Polymerisationsinitiator wurde ein Teil Lauroylperoxid (~0,016 kg) zugegeben. Eine stabilisierende wässrige Phase wurde aus Wasser, Polyvinylalkohol, Phosphaten, Natriumchlorid und Natriumnitrit hergestellt. Die wässrige Phase und die Phasen, die die Monomeren enthielten, wurden unter Stickstoff bei Atmosphärendruck gemischt, wobei die Temperatur unter 30°C gehalten wurde. Die Reaktionsmischung wurde langsam unter ständigem Rühren erhitzt. Nach Einsetzen der Polymerisation ließ man die Temperatur der Reaktionsmischung bis maximal 95°C ansteigen. Nach Beendigung der Polymerisation wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt und die wässrige Phase wurde entfernt. Wasser wurde zugegeben, die Mischung wurde gerührt, und der Feststoff wurde durch Filtration isoliert. Der Feststoff wurde dann mit Wasser gewaschen, und ergab etwa 2,1 kg eines vernetzten (Methyl-2-fluoracrylat)-Divinylbenzol-1,7-Octadien-Polymers.

[0183] Das (Methyl-2-fluoracrylat)-Divinylbenzol-1,7-Octadien-Copolymer wurde mit einem Überschuß an Natronlauge 24 Stunden bei 90°C hydrolysiert und ergab (Natrium-2-fluoracrylat)-Divinylbenzol-1,7-Octadien-Polymer. Nach der Hydrolyse wurde der Feststoff abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das (Natrium-2-fluoracrylat)-Divinylbenzol-1,7-Octadien-Polymer wurde bei Raumtemperatur mit einem Überschuß an wässriger Calciumchlorid-Lösung behandelt und ergab unlösliches vernetztes (Calcium-2-fluoracrylat)-Divinylbenzol-1,7-Octadien-Polymer. Nach dem Austausch mit Calcium-Ionen wurde das Produkt mit Wasser gewaschen und getrocknet.

[0184] Kügelchen, die durch das Verfahren von Beispiel 8A hergestellt wurden, sind in den [Fig. 1A](#) und [Fig. 1B](#) dargestellt, wobei ersichtlich wird, dass die Kügelchen in der Regel eine gröbere und porösere Oberfläche besitzen als Kügelchen, die durch das in Beispielen 11–13 beschriebene Verfahren hergestellt wurden.

Beispiel 8B:

[0185] In einem 2 L-Reaktor mit geeignetem Rührer und anderen Ausstattungen wurde eine Mischung aus organischen Phasen der Monomere im Gewichtsverhältnis 180:10:10 durch Mischen von Methyl-2-fluoracrylat (~0,24 kg), 1,7-Octadien (~0,0124 kg) und Divinylbenzol (~0,0124 kg) hergestellt. Als Polymerisationsinitiator wurde ein Teil Lauroylperoxid (~0,0012 kg) zugegeben. Eine stabilisierende wässrige Phase wurde aus Wasser, Polyvinylalkohol, Phosphaten, Natriumchlorid und Natriumnitrit hergestellt. Die wässrige Phase und die Phasen, die die Monomeren enthielten, wurden unter Stickstoff bei Atmosphärendruck gemischt, wobei die Temperatur unter 30°C gehalten wurde. Die Reaktionsmischung wurde langsam unter ständigem Rühren erhitzt. Nach Einsetzen der Polymerisation ließ man die Temperatur der Reaktionsmischung bis maximal 95°C ansteigen. Nach Beendigung der Polymerisation wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt, und die wässrige Phase wurde entfernt. Wasser wurde zugegeben, die Mischung wurde gerührt, und der Feststoff wurde durch Filtration isoliert und mit Wasser gewaschen.

[0186] Die Polymerisationsreaktion wurde noch 5 mal wiederholt, und die Polymere aus den Chargen wurden vereint und ergaben etwa 1,7 kg eines vernetzten (Methyl-2-fluoracrylat)-Divinylbenzol-1,7-Octadien-Polymers. Das (Methyl-2-fluoracrylat)-Divinylbenzol-1,7-Octadien-Polymer wurde mit einem Überschuss an Natronlauge und Isopropanol-Lösung 24 Stunden bei 65°C hydrolysiert und ergab (Natrium-2-fluoracrylat)-Divinylbenzol-1,7-Octadien-Polymer. Nach der Hydrolyse wurde der Feststoff filtriert und mit Wasser gewaschen. Das (Natrium-2-fluoracrylat)-Divinylbenzol-1,7-Octadien-Polymer wurde bei Raumtemperatur mit einem Überschuss an wässriger Calciumchloridlösung behandelt und ergab unlösliches vernetztes (Calcium-2-fluoracrylat)-Divinylbenzol-1,7-Octadien-Polymer. Nach dem Austausch mit Calcium-Ionen wurde das Produkt mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Beispiel 8C:

[0187] In einem 20 L-Reaktor mit geeignetem Rühren und anderen Ausstattungen wurde eine Mischung aus organischen Phasen der Monomere im Gewichtsverhältniss 180:10:10 durch Mischen von Methyl-2-fluoracrylat (~2,4 kg), 1,7-Octadien (~0,124 kg) und Divinylbenzol (~0,124 kg) hergestellt. Als Polymerisationsinitiator wurde ein Teil Lauroylperoxid (~0,01246 kg) zugegeben. Eine stabilisierende wässrige Phase wurde aus Wasser, Polyvinylalkohol, Phosphaten, Natriumchlorid und Natriumnitrit hergestellt. Die wässrige Phase und die Phasen, die die Monomeren enthielten, wurden unter Stickstoff bei einem Druck von 1,5 bar gemischt, wobei die Temperatur unter 30°C gehalten wurde. Die Reaktionsmischung wurde langsam unter ständigem Rühren erhitzt. Nach Einsetzen der Polymerisation ließ man die Temperatur der Reaktionsmischung bis maximal 95°C ansteigen. Nach Beendigung der Polymerisation wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt und die wässrige Phase wurde entfernt. Wasser wurde zugegeben, die Mischung wurde gerührt und der Feststoff wurde durch Filtration isoliert. Der Feststoff wurde dann mit Wasser gewaschen, und ergab etwa 1,7 kg eines vernetzten (Methyl-2-fluoracrylat)-Divinylbenzol-1,7-Octadien-Polymers.

[0188] Das (Methyl-2-fluoracrylat)-Divinylbenzol-1,7-Octadien-Copolymer wurde mit einem Überschuss an Natronlauge 24 Stunden bei 85°C hydrolysiert und ergab (Natrium-2-fluoracrylat)-Divinylbenzol-1,7 Octadien-Polymer. Nach der Hydrolyse wurde der Feststoff filtriert und mit Wasser gewaschen. Das (Natrium-2-fluoracrylat)-Divinylbenzol-1,7-Octadien-Polymer wurde bei Raumtemperatur mit einem Überschuss an wässriger Calciumchloridlösung behandelt und ergab unlösliches vernetztes (Calcium-2-fluoracrylat)-Divinylbenzol-1,7-Octadien-Polymer. Nach dem Austausch mit Calcium-Ionen wurde das Produkt mit Toluol gewaschen und durch azeotrope Destillation getrocknet.

Beispiel 8D:

[0189] Eine wässrige Stammlösung bestehend aus Natriumchlorid (NaCl, 4,95 g), Wasser (157,08 g), Polyvinylalkohol (1,65 g), Na₂HPO₄·7H₂O (1,40 g), NaH₂PO₄·H₂O (0,09 g) und NaNO₂ (0,02 g) wurde hergestellt. Eine Stammlösung der organischen Komponenten, die aus t-Butylfluoracrylat (30,00 g), Divinylbenzol (1,19 g), Octadien (1,19 g) und Lauroylperoxid (0,24 g) bestand, wurde hergestellt. Die Komponenten wurden von Hand in einen 500 ml Dreihalskolben mit Leitwänden eingewogen, wobei das Gewicht (g) jeder Komponente den oben angegebenen Werten entsprach. Der Kolben wurde mit einem Rührwerk und einem Rückflusskühler ausgestattet. Stickstoff wurde für 10 Minuten über die Reaktionsmischung geblasen, und die Reaktion wurde unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Die Rührgeschwindigkeit wurde auf 180 U/min eingestellt. Die Badtemperatur wurde auf 70°C eingestellt. Nach 12 Stunden wurde die Temperatur für 2 Stunden auf 85°C erhöht und man ließ die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abkühlen. Die Kügelchen wurden aus dem Reaktionskolben isoliert und mit Isopropanol, Ethanol und Wasser gewaschen. Die Poly(α-fluoracrylat-t-butylester)-Kügelchen wurden bei Raumtemperatur unter Vakuum getrocknet.

[0190] 28,02 g Poly(α-fluoracrylat-t-butylester), 84 g konzentrierte Salzsäure (dreifaches Gewicht der Kügelchen, 3 Mol Salzsäure pro 1 t-Butylester) und 84 g Wasser (dreimal so viel wie Kügelchen) wurden in einen 500 ml-Dreihalskolben mit Leitwänden eingewogen. Der Kolben wurde mit einem Rührwerk und einem Rückflusskühler ausgestattet. Stickstoff wurde für 10 Minuten über die Reaktionsmischung geblasen, und die Reaktion wurde unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Die Rührgeschwindigkeit wurde auf 180 U/min eingestellt. Die Badtemperatur wurde auf 75°C eingestellt. Nach 12 Stunden wurde die Heizung abgestellt und man ließ die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abkühlen. Die Kügelchen wurden aus dem Reaktionskolben isoliert und mit Isopropanol, Ethanol und Wasser gewaschen. Die in der Protonform vorliegenden Kügelchen wurden bei Raumtemperatur unter Vakuum getrocknet

[0191] Die in der Protonform vorliegenden Kügelchen wurden dann in eine Glassäule gegeben und mit 1 N NaOH gewaschen, bis der pH der eluierenden Flüssigkeit stark alkalisch war und die Kügelchen in der Säule ein

einheitliches Aussehen zeigten. Dann wurden die Kügelchen wieder mit entionisiertem Wasser gewaschen, bis der pH-Wert der eluierenden Flüssigkeit wieder neutral war. Die gereinigten und Natrium-beladenen Kügelchen wurden anschließend auf eine Fritte, die an eine Vakuumleitung angeschlossen war, überführt, wo sie erneut mit entionisiertem Wasser gespült wurden und das überschüssige Wasser unter Vakuum abgesaugt wurde. Das resultierende Material wurde dann bei 60°C in einem Ofen getrocknet.

[0192] Nach der Isolierung der Kügelchen und anschließender Prüfung durch Rasterelektronenmikroskopie wurde festgestellt, dass die Kügelchen eine glatte Oberflächenmorphologie besitzen (siehe **Fig. 5**).

Beispiel 9: Bestimmung der Eigenschaften

Beispiel 9A: Probenvorbereitung

[0193] Ionenaustausch von Poly(α -fluoracrylsäure) von der Calcium-Form in die Natrium-Form. Proben der Materialien aus den Beispielen 8A, 8B und 8C wurden wie folgt in die Natrium-Form ausgetauscht. Zehn Gramm Harz wurde in eine 250 ml-Flasche gegeben, 200 ml 1 N Salzsäure (HCl) wurde zugegeben und das Gemisch wurde durch Schwenken für etwa 10 Minuten durcheinander gemischt. Nachdem sich die Kügelchen abgesetzt hatten, wurde der Überstand dekantiert und der Vorgang wurde wiederholt. Nach dem Dekantieren der Säure wurden die Kügelchen einmal mit etwa 200 ml Wasser, dann zweimal mit je 200 ml 1 M Natronlauge (NaOH) für etwa 10 Minuten gewaschen. Die Kügelchen wurden dann noch einmal mit 200 ml Wasser gewaschen und wurden schließlich auf eine Fritte überführt und mit 1 l entionisiertem Wasser gewaschen (mit Absaugung). Der so erhaltene Kuchen wurde über Nacht bei 60°C getrocknet. Die so erhaltenen Materialien werden als Ex. 8A-Na, Ex. 8B-Na, und Ex. 8C-Na bezeichnet.

[0194] Ionenaustausch von der Natrium-Form in die Calcium-Form von Beispiel 8D. Aliquote Mengen von Beispiel 8D (in Natrium-Form) wurden wie folgt in die Calcium-Form ausgetauscht. Zehn Gramm Harz wurden in eine 200 ml-Flasche gegeben und dreimal mit 150 ml 0,5 M Calciumchlorid (CaCl_2) gewaschen. Die Dauer der ersten Wäsche betrug ungefähr einen Tag, gefolgt von einer Spülung mit Wasser vor der zweiten Wäsche (über Nacht). Nach dem Dekantieren der zweiten Calciumchlorid(CaCl_2)-Waschlösung wurde die dritte Calciumchlorid-Waschlösung zugegeben (ohne dazwischen mit Wasser zu spülen). Die Dauer der letzten Calciumchloridwäsche betrug 2 Stunden. Die Kügelchen wurden dann mit 1 l entionisiertem Wasser auf einer Fritte mit Absaugung gewaschen und bei 60°C über Nacht getrocknet. Das Material wurde als Ex. 8D-Ca bezeichnet.

[0195] Ionenaustausch von der Natrium-Form in die Calcium-Form in Kayexalate und Kionex. Kayexalate (von Sanofi-Aventis) und Kionex (von Paddock Laboratories, Inc.) wurden gekauft. Die Polymere wurden verwendet wie gekauft und wie folgt in die Calcium-Form umgewandelt. Zehn Gramm des Harzes (als Natrium-Form gekauft) wurden in eine 200 ml-Flasche gegeben und mit 100 ml 0,5 M Calciumchlorid über Nacht gewaschen. Am nächsten Tag wurde die Suspension vom Schüttler entfernt, und es wurde über Nacht sedimentieren lassen. Der Überstand wurde dekantiert, 150 ml 0,5 M Calciumchlorid wurde zugegeben und die Suspension wurde für zwei Stunden geschüttelt. Die Suspension wurde dann auf eine Fritte überführt und mit 150 ml 0,5 M Calciumchlorid, gefolgt von 1 l entionisiertem Wasser, mit Absaugung gewaschen. Die erhaltenen Kügelchen wurden über Nacht bei 60°C getrocknet. Diese Materialien wurden als Kayexalate-Ca und Kionex-Ca bezeichnet.

Beispiel 9B: Viskosität, Fließspannung und Feuchtigkeitsgehalt

[0196] Herstellung von hydratisierten Harz-Proben für Rheologiemessungen. Puffer, die zur Hydratisierung von Harzen verwendet wurden. Für alle Versuche wurde künstlicher Darmsaft nach USP (USP 30 – NF25) als Puffer zur Quellung des Harzes verwendet. Einbasisches Kaliumphosphat (27,2 Gramm, KH_2PO_4) wurde in 2 Liter entionisiertem Wasser gelöst, und 123,2 ml 0,5 N Natronlauge wurde zugegeben. Die resultierende Lösung wurde gemischt, und der pH-Wert wurde auf $6,8 \pm 0,1$ durch Zugabe von 0,5 N Natriumhydroxid eingestellt. Zusätzliches entionisiertes Wasser wurde zugegeben, um das Volumen auf 4 Liter zu bringen.

[0197] Das folgende Verfahren wurde zur Hydratisierung von Harz verwendet: Jedes Harz (3 Gramm \pm 0,1 Gramm) wurde in ein 20 ml-Szintillationsfläschchen gegeben. Puffer wurde in aliquoten Mengen von jeweils 1 ml zugegeben, bis die Harze fast gesättigt waren. Die Mischung wurde dann mit einem Spatel homogenisiert, und es wurde noch weiterer Puffer zugegeben, bis das Harz vollständig gesättigt war und eine freie Suspension beim Rühren bildete. Die Suspension wurde dann kräftig gerührt, und die Fläschchen wurden fest verschlossen und aufrecht drei Tage in einen 37°C warmen Inkubator gestellt. Die Fläschchen wurden dann vorsichtig dem Inkubator entnommen. In allen Fällen hatten sich die Harze auf dem Boden der Fläschchen niedergeschlagen und bildeten eine Masse mit 1–2 ml klarem Überstand darüber. Der Überstand wurde durch Absaugen mit

einer Pipettenspitze, die an eine Vakuumflasche angeschlossen war, dekantiert, so dass nur die gesättigte/sedimentierte Paste im jeweiligen Behälter zurückblieb, welcher vor der Prüfung fest verschlossen wurde.

[0198] Die Scherviskosität der hydratisierten Polymere im stationären Zustand wurde mit einem Bohlin VOR Rheometer mit Parallelplattengeometrie (obere Platte hat einen Durchmesser von 15 mm und untere Platte hat einen Durchmesser von 30 mm) ermittelt. Der Spalt zwischen den Platten war 1 mm weit, und eine Temperatur von 37°C wurde aufrechterhalten. Die Viskosität wurde als Funktion der Scherrate von 0,0083 bis 1,32 s⁻¹ erhalten. In sämtlichen Proben folgte die Strukturviskosität einem Potenzgesetz. Siehe Barnes et al. „An Introduction to Rheology“, 1989, Seite 19.

[0199] Die Fließspannung wurde mit einem Reologica Stresstech Rheometer gemessen. Dieses Rheometer hatte auch Parallelplattengeometrie (obere Platte hat einen Durchmesser von 15 mm und untere Platte hat einen Durchmesser von 30 mm). Der Spalt zwischen den Platten war 1 mm, und eine Temperatur von 37°C wurde aufrechterhalten. Während die Scherspannung von 1 bis 10⁴ Pa erhöht wurde, wurde eine konstante Frequenz von 1 Hz mit zwei Integrationszeiten verwendet.

[0200] Nachdem die Proben geladen und sanft geklopft worden waren, wurde sowohl für Viskosität und Fließspannung die obere Platte langsam bis zum Erreichen der für die Prüfung erforderlichen Spalte gesenkt. Beim Stresstech Rheometer wurde dieser Vorgang automatisch geregelt, wobei die Ladekraft niemals größer als 20 N war. Beim Bohlin VOR Rheometer wurde dies von Hand erreicht. Nach Abschneiden von Material, das bei einer Spalte von 1,1 mm von den Rändern hervorquoll, bewegte sich die obere Platte weiter nach unten, bis die gewünschte Spalte von 1 mm erreicht wurde. Die Zeit zur Gleichgewichtseinstellung betrug 300 s, während der sich die Probe vom Beladungsstress erholen und ein thermisches Gleichgewicht erreicht werden konnte.

[0201] Feuchtigkeitsgehalt. Der Feuchtigkeitsgehalt der hydratisierten Proben wurde durch thermogravimetrische Analyse (TGA) bestimmt. Da die Proben durch Sedimentation und Dekantieren hergestellt worden waren, umfasste der gemessene Feuchtigkeitsgehalt sowohl Feuchtigkeit innerhalb der Kügelchen als auch Porenwasser zwischen den Kügelchen.

[0202] Proben mit einem Gewicht von etwa 20 mg wurden in tarierte Aluminiumschiffchen mit Deckel geladen und durch Bördeln dicht verschlossen (um Feuchtigkeitsverlust zu verhindern). Die Proben wurden auf das Autosampler-Karussell des TA Instruments Q5000-IR TGA geladen. Der Deckel wurde durch den automatisierten Durchstechmechanismus vor der Analyse der einzelnen Proben durchstoßen, und das durchstochene Schiffchen wurde dann in den Ofen geladen. Gewicht und Temperatur wurden kontinuierlich beobachtet, während die Temperatur von Raumtemperatur auf 300°C mit einer Rate von 20°C pro Minute hochgefahren wurde. Der Feuchtigkeitsgehalt wurde als prozentualer Gewichtsverlust von Raumtemperatur bis 250°C definiert. Polystyrolsulfonat-Harze ergaben keinen signifikanten Gewichtsverlust zwischen 225°C und 300°C (obere Ende des Scans), was zeigte, dass es sich um eine zutreffende Definition handelte. Poly(α-fluoracrylat)-Harze zeigten teilweise Zersetzung des Materials im Temperaturbereich von 200–300°C, selbst nachdem das gesamte Wasser verdunstet war, wodurch die Feuchtigkeitsgehaltsmessung an Genauigkeit verlor und wahrscheinlich zu einer Überschätzung führte.

[0203] Die Ergebnisse sind in den Tabellen 16 und 17 dargestellt, wobei STABW Standardabweichung bedeutet.

TABELLE 16. Fließspannung und Viskosität für Kationenaustauscher-Polymere in Natrium-Form.

Materialbezeichnung	Anzahl getesteter Proben	Durchschnittl. Feuchtigkeitsgehalt (Gew.-Proz.)	Feuchtigkeitsgehalt, STABW	Durchschnittl. Fließspannung, Pa	Fließspannung, Pa, STABW	Durchschnittl. Viskosität (Pa·s), Schergeschw. = 0,01 sec ⁻¹	Viskosität (Pa·s), Schergeschw. = 0,01 sec ⁻¹ , STABW
Kayexalate®	3	62,9	2,7	2515	516	5,3E+05	2,4E+05
Kionex®	3	58,6	3,3	3773	646	9,4E+05	1,8E+05
Ex. 8D	2	78,3	0,9	67	25	6,0E+04	5,7E+02
Ex. 8A-Na	1	76,7	-	816	-	1,2E+05	-
Ex. 8B-Na	1	73,1	-	1231	-	1,7E+05	-
Ex. 8C-Na	2	72,5	1,0	1335	147	1,5E+05	3,5E+03

TABELLE 17. Fließspannung und Viskosität für Kationenaustauscher-Polymer in Calcium-Form.

Materialbezeichnung	Anzahl getesteter Proben	Durchschnittl. Feuchtigkeitsgehalt (Gew.-Proz.)	Feuchtigkeitsgehalt, STABW	Durchschnittl. Fließspannung, Pa	Fließspannung, Pa, STABW	Durchschnittl. Viskosität (Pa·s), Schergeschw. = 0,01 sec ⁻¹	Viskosität (Pa·s), Schergeschw. = 0,01 sec ⁻¹ , STABW
Kayexalate-Ca	1	67,7	-	3720	-	1,2E+06	-
Kionex-Ca	1	56,7	-	4389	-	1,1E+06	-
Ex. 8D-Ca	2	80,1	1,3	177	150	4,8E+05	8,9E+04
Ex. 8 ^a	2	69,0	2,0	2555	757	1,3E+06	4,0E+05
Ex. 8B	2	66,7	2,1	2212	1454	7,1E+05	3,3E+05
Ex. 8C	4	64,5	4,4	3420	421	9,5E+05	1,6E+05

Beispiel 9C: Partikelgröße und Oberflächenrauigkeit

[0204] Die Partikelgrößenmessungen der Proben, die wie in Beispiel 9A beschrieben hergestellt wurden, gekauft oder synthetisiert wurden, wurden mit einem Malvern Mastersizer 2000 Partikelgrößenanalysator mit Hydro 2000 µP Dispergiereinheit durchgeführt. Das Verfahren zur Messung der Partikelgrößen umfasste (1) Befüllen der Probenzelle mit künstlichem Darmsaft (SIF, pH = 6,2) mit einer Spritze, (2) Durchführung einer anaeroben Befüllung zur Entfernung von Blasen vor Messung des Hintergrunds, (3) Zugabe einer pulverförmigen Probe in die Zelle, die SIF enthielt, bis eine Transmissionsänderung von 15–20% erreicht wurde und Zugabe von ein paar Tropfen Methanol in den Probenbehälter, um die Dispersion im SIF-Medium zu unterstützen, und (4) Durchführung der Probenmessung und nachfolgendes, mindestens viermal durchgeführtes Spülen des Systems mit destilliertem, entionisiertem Wasser und Isopropanol.

[0205] Die Instrumenteinstellungen waren wie folgt: Messzeit: 12 Sekunden; Hintergrundmesszeit: 12 Sekunden; Messungen: 12.000; Hintergrundmessungen: 12.000; Pumpendrehzahl 2.000; Ultraschall: 50%; Wiederholungsmessungen: 1 pro Aliquot; Brechungsindex des Dispergiemittels: 1,33 (Wasser); Brechungsindex von Partikel: 1,481; und Bereich der Transmissionsänderung: von 15% bis 20%. Die Ergebnisse sind in Tabelle 18 gezeigt.

TABELLE 18.

Probenbezeichnung	D(0,1), µm	D(0,5), µm	D(0,9), µm	Spanne (D(0,9)- D(0,1))/D(0,5)	% Partikel mit einem Durchmesser <10 µm
Ex. 8A-Na	94	143	219	0,88	Durchschnitt 0,00 STABW 0,00
Ex. 8B-Na	86	128	188	0,79	Durchschnitt 0,00 STABW 0,00
Ex. 8D	202	295	431	0,78	Durchschnitt 0,00 STABW 0,00
Kayexalate-Na	17	56	102	1,52	Durchschnitt 6,70 STABW 0,26
Kionex-Na	15	31	49	1,14	Durchschnitt 6,60 STABW 0,23

[0206] Rasterkraftmikroskop(AFM)-Aufnahmen von Proben, die durch die Verfahren, die im Wesentlichen in den Beispielen 8A–8C beschrieben werden, hergestellt wurden, wurden erhalten. Die AFM-Aufnahmen wurden mit NanoScope III Dimension 5000 (Digital Instruments, Santa Barbara, CA) aufgenommen. Das Instrument wurde mit einem auf NIST rückführbaren Standard mit einer Genauigkeit von besser als 2% kalibriert. Es wurden NanoProbe Siliziumspitzen verwendet sowie Bildverarbeitungsverfahren mit Auto-Abflachung, Ebenenanpassung oder Faltung. Von jeder Probe wurde ein 10 µm × 10 µm großer Bereich in der Nähe der Spitze eines Kügelchens abgebildet. [Fig. 2A](#) und [Fig. 2B](#) zeigen perspektivische Ansichten der Oberfläche der Kügelchen mit Überhöhung, wobei die z-Achse in 200 nm-Schritten gekennzeichnet wurde. Rauigkeitsanalysen wurden durchgeführt und als RMS-Rauigkeit, mittlere Rauigkeit (R_a) und als maximale Rauhtiefe (R_{max}) ausgedrückt. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 19 aufgeführt.

TABELLE 19.

Probe	RMS (Å)	R _a (Å)	R _{max} (Å)
1	458,6	356,7	4312,3
2	756,1	599,7	5742,2

Beispiel 10: Kompressibilitätsindex (Schütt- und Klopfdichte)

[0207] Schüttdichte (BD) und Klopfdichte (TD) werden verwendet, um einen Kompressibilitätsindex (CI) zu berechnen. Standardisierte Verfahren zur Durchführung dieser Messung sind als USP <616> angegeben. Eine Menge des Pulvers wird in einen Messzylinder eingewogen. Die Masse M und das ursprüngliche (lose gepackte) Volumen V_o werden notiert. Der Zylinder wird dann auf eine Vorrichtung gestellt, die den Zylinder mit einer Rate von 250 mal (Taps) pro Minute auf eine Höhe von 3 mm ± 10% anhebt und dann herunterfallen lässt. Das Volumen wird nach 500 Taps gemessen und dann noch einmal nach weiteren 750 Taps (1250 insgesamt). Wenn die Differenz der Volumina nach 500 und 1250 Taps weniger als 2% ist, dann wird das endgültige Volumen als V_f aufgezeichnet und der Versuch ist beendet. Ansonsten wird das Klopfen (Tapping) in Schritten von jeweils 1250 Taps wiederholt, bis die Volumenänderung vor und nach dem Klopfen weniger als 2% ist. Die folgenden Mengen werden aus den Daten berechnet:

$$\text{Schüttdichte (BD)} = M/V_o$$

$$\text{Klopfdichte (TD)} = M/V_f$$

$$\text{Kompressibilitätsindex (CI, auch Carr-Index genannt)} = 100 \cdot (TD - BD)/TD$$

[0208] Kayexalate und Kionex wurden verwendet wie gekauft. Proben von Poly(α-fluoracrylat)-Harzen wurden im Wesentlichen wie in Beispiel 8 beschrieben synthetisiert. CI der Proben wurde in der oben erläuterten Weise ermittelt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 20 gezeigt. Die Ergebnisse zeigen, dass CI-Werte von über 15% charakteristisch für fein gemahlene Kationenaustauscher-Harze (Kayexalate und Kionex) sind, während im Wesentlichen kugelförmige Harze CI-Werte von unter 15% besitzen (Probenvorbereitung im Wesentlichen wie in Beispiel 8). Es wurde beobachtet, dass nach Beendigung der Bestimmung die kugelförmigen Kügelchen leicht durch Kippen aus dem Zylinder gegossen werden konnten, während für die fein gemahlene Harze Inversion des Zylinders und wiederholtes festes Klopfen mit einem harten Gegenstand (wie ein Spatel oder ein Schraubenzieher) gegen den Zylinder, um das Pulver loszulösen, erforderlich waren. Die Daten bezüglich des Kompressibilitätsindex und Beobachtungen bezüglich des Fließens der gepackten Pulver sind stimmig mit schlechteren Fließeigenschaften der gemahlene Harze in trockener Form im Vergleich zu kugelförmigen Kügelchen und sind auch stimmig mit den schlechteren Fließeigenschaften der gemahlene Harze in nasser Form.

TABELLE 20.

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

^aCa(FAA) hergestellt im Wesentlichen wie in Beispiel 8 beschrieben.

Beispiel 11: Poly(α -fluoracrylat)-Kügelchen in Gegenwart unterschiedlicher Mengen an Lösungsmittel

[0209] Die folgenden Reagenzien wurden in den Beispielen 11–12 verwendet: Methyl-2-fluoracrylat (MEFA); Divinylbenzol (DVB), techn., 80%, Isomergemisch; 1,7-Octadien (ODE), 98%; Lauroylperoxid (LPO), 99%, Poly(vinylalkohol) (PVA): 87–89% hydrolysiert; NaCl: Natriumchlorid; $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$: Dinatriumhydrogenphosphat-Heptahydrat und entionisiertem Wasser (DI). Die Reagenzien waren im Handel erhältlich (siehe Beispiel 8) und wurden in Übereinstimmung mit für den Fachmann üblicher Praxis eingesetzt.

[0210] Eine Reihe von Polymerisationsreaktionen mit unterschiedlichen Mengen an Dichlorethan wurden durchgeführt, wobei die Menge des Lösungsmittels Dichlorethan von Probe 11A1 bis Probe 11A6 anstieg. Der Bereich der der Synthese zugegebenen Menge Dichlorethan erstreckte sich von 0 auf 1 g Dichlorethan für jedes 1 g Methylfluoracrylat plus Divinylbenzol plus Octadien.

[0211] Reaktionsmischungen wurden mit einem Flüssigkeit-abgebenden Roboter und der dazugehörigen Software (erhältlich von Symyx Technologies, Inc., Sunnyvale, CA) hergestellt. Eine wässrige Stammlösung von NaCl, Wasser, Polyvinylalkohol (PVA 87%), $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (Na_2HPO_4), $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (NaH_2PO_4) und NaNO_2 wurde hergestellt. Diese wurde anschließend mit dem Flüssigkeit-abgebenden Roboter in Reaktionsgefäße gegeben, so dass die Gewichte (g) in jedem Gefäß denjenigen in Tabelle 21 entsprachen. Eine Stammlösung der organischen Komponenten, die aus Methylfluoracrylat (MEFA), Divinylbenzol (DVB), Octadien (ODE) und Lauroylperoxid (LPO) bestand, wurde hergestellt und mit dem Flüssigkeit-abgebenden Roboter zugegeben. Den Röhrrchen wurde ebenfalls Dichlorethan (DiCl Et) zugegeben, so dass das Gewicht (g) jeder Komponente den Werten in Tabelle 21 entsprach, bei denen das Gewicht in der Einheit Gramm (g) angegeben ist.

TABELLE 21.

Muldennummer	NaCl	Wasser	PVA	Na_2HPO_4	MeFA	DVB	ODE	LPO	DiCl Et
11A1	0,13	4,19	0,04	0,04	0,80	0,04	0,04	0,01	0,00
11A2	0,13	4,19	0,04	0,04	0,80	0,04	0,04	0,01	0,18
11A3	0,13	4,19	0,04	0,04	0,80	0,04	0,04	0,01	0,36
11A4	0,13	4,19	0,04	0,04	0,80	0,04	0,04	0,01	0,53
11A5	0,13	4,19	0,04	0,04	0,80	0,04	0,04	0,01	0,71
11A6	0,13	4,19	0,04	0,04	0,80	0,04	0,04	0,01	0,89

[0212] Die Reaktionen wurden in einer Art Suspensionsformat parallel, in dicht geschlossenen, erhitzten Reaktoren, die mit Rührwerken ausgestattet waren, durchgeführt. Die Parallelreaktorvorrichtung ist im Detail in US-Patent Nr. 6,994,827 beschrieben. In der Regel wurde die Stöchiometrie der Reaktion in allen Mulden gleich gehalten, das Lösungsmittel jedoch wurde den Mulden mit unterschiedlichen Konzentrationen zugegeben. Röhrrchen, die sämtliche Reaktionskomponenten enthielten, wurden in den Parallelreaktor geladen und mit 300 U/min gerührt. Stickstoff wurde für 10 Minuten über die Reaktionsmischung geblasen, und die Reaktion wurde unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Die folgenden Heizprofil wurde verwendet: Raumtemperatur bis 55°C über 1 Stunde; 4 Stunden bei 55°C halten, 55°C bis 80°C über 1 Stunde; 2 Stunden bei 80°C halten, 80°C bis Raumtemperatur innerhalb von 2 Stunden. Die Polymerkügelchen wurden aus den Röhrrchen isoliert und mit Isopropanol, Ethanol und Wasser gewaschen. Die Kügelchen wurden bei Raumtemperatur unter Vakuum getrocknet.

[0213] **Fig. 3** zeigt die Kügelchen aus den Reaktionen, wobei Aufnahme A1 eine gröbere Oberflächenstruktur als die Kügelchen, die unter anderen Bedingungen hergestellt wurden, zeigt. In Aufnahmen A2 bis A6 wurde bei dem Verfahren zur Herstellung die Konzentration von Dichlorethan erhöht. Eine Betrachtung der Rasterelektronenmikroskop(REM)-Ergebnisse in **Fig. 3** von A2 bis A6 ergibt, dass sich die Oberfläche von rau in Richtung glatt entwickelt. Außerdem hatte die Reaktionen, die Dichlorethan enthielten, eine klarere wässrige Phase, verglichen mit derjenigen Reaktion, die kein Dichlorethan enthielt (Probe 11A1). Nach Reinigung und anschließender Isolierung der Kügelchen, die in Gegenwart von einem Lösungsmittel hergestellt wurden, erschienen die Kügelchen transparent und ihre Oberflächen reflektierten Licht (glänzendes Aussehen). Dies stand im Gegensatz zu den Kügelchen, die ohne Lösungsmittel hergestellt wurden, wobei die Kügelchen weiß aussahen und eine matte (nicht reflektierende) Oberfläche aufwiesen.

Beispiel 12: Verwendung eines Aussalz-Prozesses zur
Beeinflussung der Oberflächenrauigkeit der Kügelchen.

[0214] Eine Reihe von parallelen Polymerisationsversuchen wurden mit MEFA-Monomer durchgeführt, wobei ein Salzgradient über die Reaktionen verwendet wurde, um die Löslichkeit von MEFA in der wässrigen Phase der Suspensionspolymerisation zu erniedrigen. Wie in Beispiel 11 wurden Polymerisationsmischungen unter Verwendung eines Flüssigkeit-abgebenden Roboters hergestellt. Eine wässrige Stammlösung von Natriumchlorid (NaCl), Wasser, Methylhydroxyethylcellulose (MWn 723000), $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ und NaNO_2 wurde hergestellt. Diese wurde mit einem Flüssigkeits-abgebenden Roboter in Reagenzgläser gegeben, so dass jedes Röhrchen die in der Tabelle 20 angegebenen Mengen an Reaktanten enthielt. Eine Stammlösung der organischen Komponenten, die aus Methylfluoracrylat, Divinylbenzol, Octadien und Lauroylperoxid bestand, wurde hergestellt und mit dem Flüssigkeit-abgebenden Roboter zugegeben. Walocel® ist eine gereinigte Natriumcarboxymethylcellulose, die gekauft wurde und wie erhalten als Tensid verwendet wurde. Den Röhrchen wurde ebenfalls Dichlorethan zugegeben, so dass das Gewicht (g) jeder Komponente den Werten in Tabelle 22 entsprach, bei denen das Gewicht in der Einheit Gramm (g) angegeben ist.

TABELLE 22.

Röhrchen	NaCl	Wasser	Walocel®	Na_2HPO_4	MeFA	DVB	ODE	LPO
B1	0,13	4,19	0,04	0,02	0,80	0,04	0,04	0,01
B2	0,20	4,19	0,04	0,02	0,80	0,04	0,04	0,01
B3	0,26	4,19	0,04	0,02	0,80	0,04	0,04	0,01
B4	0,33	4,19	0,04	0,02	0,80	0,04	0,04	0,01
B5	0,41	4,19	0,04	0,02	0,80	0,04	0,04	0,01
B6	0,47	4,19	0,04	0,02	0,80	0,04	0,04	0,01
B7	0,53	4,19	0,04	0,02	0,80	0,04	0,04	0,01
B8	0,64	4,19	0,04	0,02	0,80	0,04	0,04	0,01

[0215] Röhrchen, die sämtliche Reaktanten enthielten, wurden in einen in US-Patent 6,994,827 beschriebenen Parallelreaktor, der mit Rührwerk ausgestattet war, geladen. Die Rührgeschwindigkeit wurde auf 300 U/min eingestellt. Stickstoff wurde für 10 Minuten über die Reaktionsmischung geblasen, und die Reaktion wurde unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Das folgende Heizprofil wurde verwendet: Raumtemperatur bis 55°C über 1 Stunde; 4 Stunden bei 55°C gehalten, 55°C bis 80°C über 1 Stunde; 2 Stunden bei 80°C gehalten, 80°C bis Raumtemperatur innerhalb von 2 Stunden. Die Kügelchen wurden aus den Röhrchen isoliert und mit Isopropanol, Ethanol und Wasser gewaschen. Die Kügelchen wurden bei Raumtemperatur unter Vakuum getrocknet.

[0216] Nach der Reinigung der Kügelchen aus der Reaktion wurde die Oberflächenmorphologie der Kügelchen mit SEM untersucht. Wie [Fig. 4](#) zeigt, hatten Kügelchen aus Reaktion B1 eine grobe Oberflächenstruktur. Von B1 bis B8 stieg die Konzentration an Natriumchlorid in der wässrigen Phase von 3 Gew.-Proz. bis 13 Gew.-Proz.. Oberflächen von Kügelchen, die bei höherer Natriumchloridkonzentration (z. B. SEMs B7 und B8) erzeugt wurden, hatten eine homogenere Oberflächenstruktur.

Beispiel 13: Klinische Studie an Menschen

Teil A:

[0217] Methyl-2-fluoracrylat (MEFA) wurde gekauft und wurde vor der Verwendung unter Vakuum destilliert. Divinylbenzol (DVB) wurde von Aldrich gekauft, technische Qualität, 80%, Isomerenmisch und wurde verwendet wie erhalten. 1,7-Octadien (ODE), Lauroylperoxid (LPO), Polyvinylalkohol (PVA) (typisches Molekulargewicht 85.000–146.000, 87–89% hydrolysiert), Natriumchlorid (NaCl), Dinatriumhydrogenphosphat-Heptahydrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) und Natriumphosphat monobasisches Monohydrat ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) waren im Handel erhältlich und wurden eingesetzt wie erhalten.

[0218] In einem geeignet dimensionierten Reaktor mit geeignetem Rührer und anderen Ausstattungen wurde eine Mischung aus organischen Phasen der Monomere im Gewichtsverhältniss 90:5:5 durch Mischen von Methyl-2-fluoracrylat, 1,7-Octadien und Divinylbenzol hergestellt. Als Polymerisationsinitiator wurde ein halber Teil Lauroylperoxid zugegeben. Eine stabilisierende wässrige Phase wurde aus Wasser, Polyvinylalkohol, Phosphaten, Natriumchlorid und Natriumnitrit hergestellt. Die wässrige Phase und die Phasen, die die Monomeren enthielten, wurden unter Stickstoff bei Atmosphärendruck gemischt, wobei die Temperatur unter 30°C gehalten wurde. Die Reaktionsmischung wurde langsam unter ständigem Rühren erhitzt. Nach Einsetzen der Polymerisation ließ man die Temperatur der Reaktionsmischung bis maximal 95°C ansteigen.

[0219] Nach Beendigung der Polymerisation wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt, und die wässrige Phase wurde entfernt. Wasser wurde zugegeben, die Mischung wurde gerührt, und der Feststoff wurde durch Filtration isoliert. Der Feststoff wurde dann mit Wasser gewaschen und ergab ein vernetztes (Methyl-2-fluoracrylat)-Divinylbenzol-1,7-Octadien-Polymer. Das (Methyl-2-fluoracrylat)-Divinylbenzol-1,7-Octadien-Copolymer wurde mit einem Überschuß an Natronlauge 24 Stunden bei 90°C hydrolysiert und ergab (Natrium-2-fluoracrylat)-Divinylbenzol-1,7-Octadien-Polymer. Nach der Hydrolyse wurde der Feststoff filtriert und mit Wasser gewaschen. Das (Natrium-2-fluoracrylat)-Divinylbenzol-1,7-Octadien-Polymer wurde bei Raumtemperatur mit einem Überschuß an wässriger Calciumchloridlösung behandelt und ergab unlösliches vernetztes (Calcium-2-fluoracrylat)-Divinylbenzol-1,7-Octadien-Polymer.

[0220] Nach dem Austausch mit Calcium-Ionen wird das nasse Polymer mit 25–30 Gew./Gew. einer wässrigen Sorbit-Lösung bei Raumtemperatur aufgeschlämmt und ergibt Sorbit-geladenes Polymer. Überschüssiges Sorbit wird durch Filtration entfernt. Das erhaltene Polymer wird bei 20–30°C getrocknet, bis der gewünschte Feuchtigkeitsgehalt (10–25 Gew./Gew./Proz.) erreicht ist. Dies führt zu einen Sorbit-geladenen, vernetzten (Calcium-2-fluoracrylat)-Divinylbenzol-1,7-Octadien-Polymer.

Teil B:

[0221] Zielsetzung der Studie war die Untersuchung der Äquivalenz von Dosierungen des Polymers aus Teil A dieses Beispiels, die einmal täglich, zweimal täglich bzw. dreimal täglich verabreicht wurden. Nach vier Tagen zur Regelung der Ernährung wurden 12 gesunde Probanden in einer offenen Crossover-Studie mit Mehrfachdosierung randomisiert. Das Polymer wurde oral als wässrige Suspension von 30 Gramm (g) einmal täglich für sechs Tage, 15 g zweimal täglich für sechs Tage und 10 g dreimal täglich für 6 Tage in einer randomisiert zugeordneten Reihenfolge, bezogen auf 1 von 6 Dosierungssequenzen, verabreicht. Zur Überwachung von Sicherheit und Verträglichkeit wurden Laboruntersuchungen und Beurteilungen des Profils von unerwünschten Ereignissen während der gesamten Studie durchgeführt. Die Probanden mussten für die Dauer der Studie eine kontrollierte Diät zu sich nehmen. Zur Beurteilung der Kalium-Ausscheidung wurden Stuhl und Urin über 24-Stunden-Intervalle an bestimmten Tagen der Studie gesammelt.

[0222] Die Probanden waren gesunde erwachsene Männer oder Frauen ohne eine Vorgeschichte von bedeutenden medizinischen Erkrankungen, 18 bis 55 Jahre alt, mit einem Body Mass Index zwischen 19 und 29 kg/m² bei der Screening-Visite, Serum-Kalium-Spiegel > 4,0 und ≤ 5,0 mÄq/l und Serum-Magnesium-, -Calcium- und -Natrium-Spiegel im normalen Bereich. Frauen im gebärfähigen Alter durften nicht schwanger sein und durften nicht stillen und mussten eine hochwirksame Form der Empfängnisverhütung vor, während und nach der Studie verwenden.

[0223] Die wiederholte Gabe von 30 g Polymer für jeweils 6 Tage entweder 30 g einmal täglich, 15 g zweimal täglich bzw. 10 g dreimal täglich, war jeweils gut verträglich. Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet, und alle unerwünschten Ereignisse waren leichten oder mittelschweren Schweregrads. Eine Wirkung auf die Kalium-Ausscheidung über den Stuhl oder den Urin war offensichtlich.

[0224] Bei der Kalium-Ausscheidung über den Stuhl zeigten alle drei Dosierungsschemata eine signifikante Erhöhung bei Tagesmittelwerten und bei der Veränderung vom Ausgangswert. Die Freiwilligen, die Polymer einmal täglich erhielten, schieden 82,8% der Menge an Kalium über den Stuhl aus, die diejenigen Freiwilligen ausschieden, die im Wesentlichen die gleiche Menge des gleichen Polymers dreimal täglich erhielten. Es wird auch gezeigt, dass die Freiwilligen, die das Polymer zweimal täglich erhielten, 91,5% der Menge an Kalium über den Stuhl ausschieden, die diejenigen Freiwilligen ausschieden, die im Wesentlichen die gleiche Menge des gleichen Polymers dreimal täglich erhielten. Was die Kalium-Ausscheidung über den Urin betrifft, zeigten alle drei Dosierungsschemata eine signifikante Erniedrigung der Tagesmittelwerte und der Veränderung vom Ausgangswert. Überraschenderweise gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den drei Dosierungsschemata.

[0225] In Bezug auf Verträglichkeit berichteten 2 der 12 Probanden, die einmal tägliche Dosierung oder zweimal tägliche Dosierung erhielten, über leichte oder mäßige gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (einschließlich Blähungen, Durchfall, Bauchschmerzen, Verstopfung, Stomatitis, Übelkeit und/oder Erbrechen). 2 von 12 Patienten, die die Kontrolldiät erhielten, berichteten ebenfalls über leichte oder mäßige gastrointestinale unerwünschte Ereignisse. So berichteten weniger als 16,7% dieser Patienten leichte oder mäßige gastrointestinale unerwünschte Ereignisse, ein Indiz dafür, wie hier verwendet, dass einmal tägliche bzw. zweimal tägliche Dosierungen gut vertragen wurden. Keiner der Probanden berichtete über schwere gastrointestinale unerwünschte Ereignisse für die Dosierungsschemata oder bei Studienbeginn.

Teil C:

[0226] Eine weitere Studie wurde durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit eines bindlichen Polymers zu untersuchen, das das gleiche wie oben in Teil A dieses Beispiels beschriebene Polymer war, allerdings ohne die Sorbit-Beladung. In einer doppelblinden, randomisierten Parallelgruppen-Studie wurde dreiunddreißig gesunden Probanden (26 männliche und 7 weibliche) im Alter zwischen 18 und 55 Jahren Polymer oder Placebo einmal oder mehrmals verabreicht. Acht Probanden wurden jeweils nach dem Zufallsprinzip einer von vier Behandlungsgruppen zugeordnet, die entweder Polymer oder entsprechendes Placebo erhielten. Die Probanden erhielten 1, 5, 10 oder 20 g Polymer oder Placebo als Einzeldosis am Studientag 1, gefolgt von dreimal täglicher Gabe für acht Tage nach sieben Tagen Diätkontrolle. Die Probanden mussten für die Dauer der Studie eine kontrollierte Diät zu sich nehmen.

[0227] Das Polymer wurde von allen Probanden gut vertragen. Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Die berichteten gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse bei einem Probanden waren leicht bis mäßig. Es gab keine offensichtliche Dosis-Wirkungs-Beziehung bei gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen oder bei unerwünschten Ereignissen insgesamt und keine Zunahme von Berichten über unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu Placebo.

[0228] Nach Ablauf der Mehrfachdosis-Studie war eine Dosis-Wirkungs-Beziehung für die Kalium-Ausscheidung über den Stuhl oder über den Urin offensichtlich. In Bezug auf Kalium-Ausscheidung über den Stuhl zeigten die Tagesmittelwerte und die Veränderung vom Ausgangswert eine signifikante, dosisabhängige Erhöhung. In Bezug auf Kalium-Ausscheidung über den Urin zeigten die Tagesmittelwerte und die Veränderung vom Ausgangswert eine signifikante, dosisabhängige Erniedrigung.

[0229] Ein Vergleich von Teil C mit Teil B zeigt, dass diejenigen Probanden, die die gleiche Menge an Polymer, das mit Sorbit beladen war (Teil B), erhielten, etwa 20% mehr Kalium über den Stuhl ausschieden als diejenigen Probanden, die Polymer ohne Sorbit-Beladung erhielten (Teil C).

Beispiel 14: Herstellung von Probe A

[0230] In einem 2 L-Reaktor mit geeignetem Rührer und anderen Ausstattungen wurde eine Mischung aus organischen Phasen der Monomere im Gewichtsverhältniss 180:10:10 durch Mischen von Methyl-2-fluoracrylat (~0,24 kg), 1,7-Octadien (~0,0124 kg) und Divinylbenzol (~0,0124 kg) hergestellt. Als Polymerisationsinitiator wurde ein Teil Lauroylperoxid (~0,0012 kg) zugegeben. Eine stabilisierende wässrige Phase wurde aus Wasser, Polyvinylalkohol, Phosphaten, Natriumchlorid und Natriumnitrit hergestellt. Die wässrige Phase und die Phasen, die die Monomeren enthielten, wurden unter Stickstoff bei Atmosphärendruck gemischt, wobei die Temperatur unter 30°C gehalten wurde. Die Reaktionsmischung wurde langsam unter ständigem Rühren erhitzt. Nach Einsetzen der Polymerisation ließ man die Temperatur der Reaktionsmischung bis maximal 95°C ansteigen. Nach Beendigung der Polymerisation wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt, und die wässrige Phase wurde entfernt. Wasser wurde zugegeben, die Mischung wurde gerührt und der Feststoff wurde durch Filtration isoliert und mit Wasser gewaschen.

[0231] Die Polymerisationsreaktion wurde noch 5 mal wiederholt, und das Polymer aus den Chargen wurden vereint und ergab etwa 1,7 kg eines vernetzten (Methyl-2-fluoracrylat)-Divinylbenzol-1,7-Octadien-Polymers. Das (Methyl-2-fluoracrylat)-Divinylbenzol-1,7-Octadien-Polymer wurde mit einem Überschuß an Natronlauge und Isopropanol-Lösung 24 Stunden bei 65°C hydrolysiert und ergab (Natrium-2-fluoracrylat)-Divinylbenzol-1,7-Octadien-Polymer. Nach der Hydrolyse wurde der Feststoff filtriert und mit Wasser gewaschen. Das (Natrium-2-fluoracrylat)-Divinylbenzol-1,7-Octadien-Polymer wurde bei Raumtemperatur mit einem Überschuß an wässriger Calciumchloridlösung behandelt und ergab unlösliches vernetztes (Calcium-2-fluoracrylat)-Divinylbenzol-1,7-Octadien-Polymer. Nach dem Austausch mit Calcium-Ionen wurde das Produkt mit Wasser gewaschen und getrocknet.

[0232] Zur Herstellung der Natrium-Form des Polymers wurden zehn Gramm des obigen Harzes in eine 250 ml-Flasche gegeben, 200 ml 1 N Salzsäure (HCl) wurde zugegeben und das Gemisch wurde durch Schwenken für etwa 10 Minuten durcheinander gemischt. Nachdem sich die Kügelchen abgesetzt hatten, wurde der Überstand dekantiert und der Vorgang wurde wiederholt. Nach dem Dekantieren der Säure wurden die Kügelchen einmal mit etwa 200 ml Wasser, dann zweimal mit je 200 ml 1 M Natronlauge (NaOH) für etwa 10 Minuten gewaschen. Die Kügelchen wurden dann noch einmal mit 200 ml Wasser gewaschen und wurden schließlich auf eine Fritte überführt und mit 1 l entionisiertem Wasser gewaschen (mit Absaugung). Der so erhaltene Kuchen wurde über Nacht bei 60°C getrocknet und ergab Probe A-Na.

Beispiel 15: Ex-vivo-Kalium-Bindungsstudien

[0233] Die Kalium-Bindung von Probe A-Na- und Probe A-Ca aus Beispiel 14 wurde ex vivo in menschlichen Stuhl- und Dickdarmextrakten untersucht. Zwei Stuhlproben und eine Dickdarmprobe, die durch die Verwendung eines Kolostomiebeutels erhalten wurde, wurden von drei Probanden zur Verfügung gestellt. Die Proben wurden zentrifugiert und der so erhaltene Überstand wurde zur Verwendung als Prüfmedium in der Bindungsstudie isoliert. Probe A, sowohl in Natrium- als auch Calcium-Form, wurde in die Extraktproben in einer Konzentration von 20 mg/ml gegeben, und es wurde 24 Stunden bei 37°C inkubiert. Die Bindung von Kalium, sowie anderer Kationen in den Extrakten pro Gramm Probe A wurde bestimmt.

[0234] Vor Gebrauch wurden beide Testmittel durch Lyophilisierung getrocknet. Aus den drei Extrakten band und entfernte die Natrium-Form (Probe A-Na) durchschnittlich 1,54 Milliäquivalente (mÄq) Kalium pro Gramm, während die Calcium-Form (Probe A-Ca) durchschnittlich 0,85 mÄq Kalium pro Gramm band.

[0235] Stuhlproben wurden von zwei gesunden männlichen Probanden (Probanden # 1 und # 2) im Alter von 36 bzw. 33 Jahren von kaukasischer bzw. asiatischer Abstammung zur Verfügung gestellt. Stuhlproben wurden in einem 4 L Ziploc-Beutel gesammelt und sofort gemischt und in Zentrifugenröhrchen überführt. Die Dickdarmprobe wurde von einer 81-jährigen Spenderin kaukasischer Abstammung (Proband # 3) durch Verwendung eines Kolostomiebeutels zur Verfügung gestellt. Der Kolostomiebeutel samt Inhalt wurde auf Trockeneis verschickt, aufgetaut, gemischt und in Zentrifugenröhrchen überführt. Die Stuhl- und Dickdarmproben wurden 20 Stunden mit 21.000 U/min bei 4°C zentrifugiert (Beckman JS-25.50 Rotor Beckman-Coulter Avanti JE Zentrifuge). Der so erhaltene Überstand eines jeden Probanden wurde vereinigt und durch eine 0,2 µm Nalgene Einwegfiltereinheit filtriert. Die Stuhl- und Dickdarmextrakte wurden dann entweder frisch verwendet oder bei -20°C eingefroren, bis sie benötigt wurden.

[0236] Verfahren zur Bestimmung der Kationenbindung der Probe A i Stuhl und Dickdarmextrakten. Stuhl- und Dickdarmextrakte wurden in einem auf Raumtemperatur temperierten Wasserbad aufgetaut und auf einer Magnetrührplatte gerührt. Penicillin G/Streptomycin (Gibco, 15140-122) (1/100 Volumen einer 100 × Stamm-lösung) und Natriumazid (1/1000 Volumen einer 10% Stammlösung) wurden in jede Extraktprobe gegeben, um das Wachstum von Bakterien oder Pilzen während des Assays zu verhindern. Probe A-Na und Probe A-Ca wurden in zweifacher Ausfertigung in 16 × 100 mm Glasröhrchen gegeben, wobei jedes Röhrchen 140 bis 170 mg getrocknete, genau abgewogene Probe enthielt. Unter Rühren wurde Stuhl oder Dickdarmextrakt bis zu einer Endkonzentration von 20 mg Probe pro ml Extrakt gegeben. Jeder Extrakt wurde zusätzlich in zweifacher Ausführung in Röhrchen gegeben Rohre, die keine Probe enthielten. Alle Röhrchen wurden fest verschlossen und 24 Stunden bei 37°C unter Drehen auf einem Rotationsmischer inkubiert. Nach der Inkubation wurden 25 µl jeder Probe mit 475 µl Milli-Q-gereinigtem Wasser (1:20 Verdünnung) verdünnt. Die verdünnten Proben wurden dann 1 Stunde durch Zentrifugation bei 13.200 U/min durch Microcon YM-3-Filtereinheiten (3000 MWCO) filtriert. Filtrate wurden auf 1 ml 96-Mulden-Platte übertragen und zur Analyse der Kationenkonzentrationen durch Ionenchromatographie eingereicht.

[0237] Ionenchromatographisches Verfahren zur Messung von Kationenkonzentrationen in Stuhl- und Dickdarmextrakten. Kationenkonzentrationen in den Stuhl- und Dickdarmextraktproben wurden mit einem starken Kationenaustauschersäulen-Set (Dionex CG16 50 × 5 mm ID und CS16 250 × 5 mm ID) auf einem Dionex ICS 2000 System ausgestattet mit einem Dionex WPS3000 Autosampler, DS3 Leitfähigkeismesszelle und CSRS-Ultra II 4 mm Suppressor bestimmt. Die ionenchromatographische Nachweismethode umfasste isokratische Elution mit 30 mM Methansulfonsäure bei einer Flussrate von 1 ml/Minute und die gesamte Laufzeit betrug 30 Minuten pro Probe.

[0238] Datenanalyse. Kationenbindung wurde als $(C_{\text{start}} - C_{\text{Äq}})/20$ -Wertigkeit des Ions berechnet, wobei C_{start} die Ausgangskonzentration von Kationen im Stuhl- oder Dickdarmextrakt (in mM) ist, $C_{\text{Äq}}$ die Gleichgewichtskonzentration der in der Probe verbleibenden Kationen nach Exposition gegenüber dem Testmittel (in mM) und

20 entspricht der Konzentration des Testmittels (in mg/ml). Durch Multiplikation mit der Wertigkeit des Ions (1 für Kalium, Ammonium und Natrium, 2 für Calcium und Magnesium) ergibt sich ein Bindungswert ausgedrückt in Milliäquivalente (mÄq) Ionen pro Gramm Testmittel. Alle Proben wurden in zweifacher Ausfertigung getestet, wobei Werte als Durchschnittswert (Durchschn.), +/- Standardabweichung (STABW) angegeben werden.

TABELLE 23.

Nr.	Extrakt-Probe	C _{start} (mM)	C _{Äq} (mM)	K ⁺ -Bindung (mÄq/g)	K ⁺ -Bindung in einzelnen Extrakten		Alle Extrakt-Proben Durchschnitt. ± STABW
					Durchschn.	STABW	
Pro- be A- Na	Stuhl, Proband #1	92,7	65,3	1,37	1,33	0,06	1,54 ± 0,18
			67,0	1,29			
	Stuhl, Proband #2	106,6	73,9	1,64	1,63	0,01	
			74,3	1,62			
	Dickdarm, Proband #3	128,8	93,9	1,74	1,67	0,10	
			96,6	1,61			
Pro- be A- Ca	Stuhl, Proband #1	92,7	77,8	0,75	0,77	0,03	0,85 ± 0,10
			76,9	0,79			
	Stuhl, Proband #2	106,6	90,2	0,82	0,82	0,00	
			90,2	0,82			
	Dickdarm, Proband #3	128,8	109,0	0,99	0,97	0,02	
			109,7	0,96			

[0239] Kalium-Bindung, ausgedrückt in mÄq/g wurde für Calcium- und Natrium-beladene Probe A nach einer 24-stündigen Inkubation in zwei menschlichen Stuhlextrakten und einem Dickdarmextrakt ermittelt. Die ursprünglichen Kalium-Spiegel in den drei Extraktproben lagen zwischen 92,7 mM und 128,8 mM. Zugabe von 20 mg/ml Natrium-beladener Probe A-Na führte zu einer Erniedrigung der Kalium-Konzentration in den Extrakten von etwa 28%. Das pro Gramm Polymer gebundene Kalium betrug durchschnittlich 1,54 mÄq/g. Die Calcium-beladene Probe A-Ca hat im Durchschnitt 0,85 mÄq/g gebunden.

Beispiel 16: Kation-Bindungsstudien im Schweinmodell

[0240] Schweine mit normaler Nierenfunktion wurden als Modell zur Beurteilung der pharmakologischen Wirkungen von Ca(polyFAA) bei der Bindung und Entfernung von Kalium aus dem Magen-Darm-Trakt verwendet. Ein Schweinmodell wird verwendet aufgrund der wohl bekannten Ähnlichkeiten des Magen-Darm-Trakts von Schwein und Mensch. Die Schweine erhielten Futter, das mit Ca(polyFAA) in einer Konzentration von 1 Gramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag ergänzt wurde. Als Kontrolle erhielten Schweine das gleiche Futter, allerdings ohne Ca(polyFAA).

[0241] Materialien. Ca(polyFAA) wurde unter Verwendung einer Methode ähnlich derjenigen, die in Beispiel 14 beschrieben wird, synthetisiert und in der Calcium-Form eingesetzt. Eisen(III)-oxid (gekauft von Fisher Scientific), Chargen-Nummer 046168, wurde als unverdauliches Markierungsmittel zugegeben. Das Eisen(III)-oxid wurde als täglich sichtbares Markierungsmittel zugegeben, um die Durchgangsrate der Verdauungsprodukte durch den Magen-Darm-Trakt jedes Tieres zu bestimmen.

[0242] Tiere. Vierzehn etwa neun Wochen alte Zuchteber (Camborough 15 oder 22 Muttertiere x Endstufeneber, PIC Canada Inc.) mit einem Gewicht von etwa 25 kg wurden in dieser Studie verwendet. Zu Beginn des Versuchs wurden vierzehn Schweine gewogen und nach Gewicht in Kontroll- bzw. Behandlungsgruppen randomisiert. Der Versuch wurde in zwei Fütterungsphasen unterteilt. Die erste Periode war die Akklimatisierungsphase, Tage (D(-7) bis D(-1)), und die zweite war die Testphase (D(1) bis D(9)).

[0243] Vor der Akklimatisierungsphase erhielten die Schweine Standardzuchtfutter. Während der Akklimatisierungsphase wurde den Schweinen schrittweise im Verhältnis zu dem Standardzuchtfutter zunehmende Mengen des Kontrollfutters angeboten.

[0244] Am selben Tag, an dem den Schweinen das Eisenoxid gefüttert wurde, wurden die sieben Testschweine auf das Testfutter umgestellt. Die Kontrollschweine erhielten weiterhin das Kontrollfutter (Akklimatisierung). Das Testfutter wurde zehn Tage lang gefüttert (D(1) bis D(10)). Während der gesamten Studie wurde das tägliche Futter für einzelne Schweine in zwei gleichen Mengen aufgeteilt und um etwa 08:30 und 15:30 Uhr angeboten. Die Schweine waren gewöhnt, die täglich angebotene Futtermenge aufzufressen, Futter, das nicht gefressen wurde, wurde gewogen und vor der nächsten Fütterung entfernt.

[0245] Urinsammlung. Urinsammlung begann mit dem Angebot des Eisenoxid-Bolus an D(1). Tägliche Proben wurden für jedes Schwein getrennt aufbewahrt. Nach dem Abschluss der Urinsammlung wurden die täglichen Proben von jedem Schwein aufgetaut, gut gemischt und es wurde eine Teilprobe entnommen. Die Teilprobe von mindestens 10 ml von der 24-Stunden-Probe eines jeden Schweins wurde auf Elektrolytkonzentrationen wie unten beschrieben analysiert.

[0246] Stuhlsammlungen. Stuhlsammlung begann mit dem Angebot des Eisenoxid-Bolus an D(1). Tägliche Proben wurden für jedes Schwein getrennt aufbewahrt.

[0247] Elektrolyte im Urin. Urinproben wurden aufgetaut, 30-fach in 50 mM Salzsäure verdünnt und anschließend filtriert (Whatman 0,45 Mikrometer PP Filterplatte, 1000 × g für 10 Minuten). Die Kationkonzentrationen in diesen Urinproben wurden mit einer starken Kationenaustauschersäule (Dionex CG16 50 × 5 mm ID und CS16 250 × 5 mm ID) auf einem Dionex ICS2000 System, ausgestattet mit einem Dionex AS50 Autosampler, DS3 Leitfähigkeitsmesszelle und CSRS-Ultra II 4 mm Suppressor, bestimmt. Die ionenchromatographische Nachweismethode umfasste isokratische Elution mit 31 mM Methansulfonsäure bei einer Flussrate von 1 ml/Minute, und die gesamte Laufzeit betrug 33 Minuten pro Probe.

[0248] Elektrolyte im Stuhl. 200 mg Stuhl und 10 ml 1 M Salzsäure wurden in 15 mL konisches Röhrchen gegeben. Die Stuhlmischung wurde etwa 40 Stunden auf einem Rotationsmischer bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Zentrifugieren (2000 × g, 15 Minuten) wurde eine Probe des Überstands der Stuhlprobe isoliert und anschließend filtriert (Whatman 0,45 Mikrometer PP Filterplatte, 1000 × g für 10 Minuten). Das Filtrat wurde 2-fach mit Milli-Q-Wasser verdünnt.

[0249] Der Kationengehalt des verdünnten Filtrats wurde durch induktiv gekoppelte Plasma-Emissionsspektrometrie (ICP-OES) mit einem Thermo Intrepid II XSP Radial View bestimmt. Die Proben wurden mit einer Schlauchpumpe und einem CETAC ASX-510 Autosampler in die Sprühkammer infundiert. Als interner Standard wurde Yttrium (10 ppm in 1 M Salzsäure) verwendet, um für Variation des Probenflusses sowie der Plasmapbedingungen zu korrigieren. Die Linie bei 7664 nm (interner Standard 437,4 nm) war die Emissionslinie, die für die Quantifizierung von Kalium verwendet wurde.

[0250] Datenanalyse. Elektrolyte im Stuhl wurden als Milliäquivalente pro Tag (mÄq/Tag) mit Hilfe der folgenden Gleichung berechnet:

$$\text{mÄq/Tag} = \left[\frac{(\text{mÄq/l Elektrolyt} \times \text{Assayvolumen (l)})}{(\text{Gramm Stuhl in Assay})} \right] \times \left[\frac{\text{Gesamtstuhl (Gramm)}}{\text{Tag}} \right]$$

In der obigen Gleichung war mÄq/l Elektrolyt die Konzentration eines durch ICP-Spektrometrie ermittelten Elektrolyten, korrigiert für Verdünnungsfaktor und Valenz, und Gesamtstuhl pro Tag war die nach Lyophilisierung in Gramm angegebene Menge Stuhl, die in einem Zeitraum von 24 Stunden gesammelt wurde.

[0251] Elektrolyte im Urin wurden als pro Tag ausgeschiedene mÄq Elektrolyt (mÄq/Tag) anhand folgender Gleichung berechnet: (MÄq Elektrolyt pro L) · (24-Stunden Urinvolumen). Daten wurden als Mittel ± Standardabweichung und/oder als Streudiagramm angegeben. Die statistische Analyse wurde in GraphPad Prism, Version 4.03 durchgeführt. Für Urin- und Stuhlanalysen wurden Wahrscheinlichkeit(p)-Werte mit Hilfe eines zweiseitigen t-Tests berechnet, um die mit Ca(polyFAA) behandelte Gruppe mit der nicht behandelten Kontrollgruppe zu vergleichen. Statistische Signifikanz ist angezeigt, wenn der berechnete p-Wert kleiner als 0,05 ist.

[0252] Zur Analyse der Stuhlproben wurde der Durchschnitt aus jeder Gruppe bestimmt, in dem der Durchschnitt der vereinten mÄq/Tag Elektrolytwerte aus den Behandlungstagen drei bis acht für jedes Tier ermittelt wurde und dann der Durchschnitt dieses Ergebnisses für jede Behandlungsgruppe ermittelt wurde. Diese Methode wurde auch für Elektrolyte im Urin eingesetzt, der Durchschnitt für jedes Tier wurde jedoch aus der Behandlung von Tag (1) bis Tag (8) ermittelt.

[0253] GI-Durchgangszeit. Die Durchgangszeit des Eisenoxid-Markers, der am Tag (1) der Studie verabreicht wurde, aufgrund des Auftretens einer Rotfärbung im Stuhl ist in Tabelle 24 dargestellt. In keinem Schwein war die Durchgangszeit größer als 60 Stunden. Daher wurde Stuhl ab Tag 3 auf Kationengehalt untersucht.

TABELLE 24. Durchgangszeit von Eisen(III)-oxid

Durchgangszeit von Eisen(III)-oxid	Durchschnitt (Stunden)	Standardabweichung
Stunden bis zum ersten Erscheinen	23,9	11,3
Stunden bis zum letzten Erscheinen	54,6	5,2

[0254] Elektrolyte in Stuhl. Am Tag 1 wurden die Ausgangswerte für Kationen im Stuhl in Proben vor dem Auftreten von Eisenoxid im Stuhl bestimmt. Ausgangswerte von Kalium im Stuhl sind in Tabelle 25 zusammengefasst. Kalium-Werte in Stuhl für die Behandlungstage 3–8 sind in Tabelle 26 zusammengefasst. Die mit Ca (polyFAA) behandelten Schweine wiesen signifikant höhere Kalium-Ausscheidung über Stuhl auf als die nicht behandelte Gruppe ($p < 0,05$).

TABELLE 25. Elektrolyte im Stuhl, Ausanswert (Tag 1)

	Kalium mÄq/Tag
Ohne Behandlung	31,2 ± 5,5
Ca(polyFAA)	27,0 ± 7,2
p*	ns

*p-Werte wurden mit einem zweiseitigen t-Test berechnet
ns = statistisch nicht signifikant

TABELLE 26. Elektrolyte im Stuhl, Durchschnitt (Tage 3–8)

	Kalium mÄq/day
Ohne Behandlung	37,4 ± 7,8
Ca(polyFAA)	45,3 ± 5,3
p*	$p < 0.05$

*p-Werte wurden mit einem zweiseitigen t-Test berechnet

[0255] Elektrolyte im Urin. Ausgangswerte für Elektrolyte im Urin wurden nicht bestimmt. Elektrolytwerte für Urin für die Behandlungstage 1–8 sind in Tabelle 27 zusammengefasst.

TABELLE 27. Elektrolyte im Urin, Durchschnitt (Tage 1–8)

	Kalium mÄq/Tag
Ohne Behandlung	88,9 ± 15,5
Ca(polyFAA)	71,8 ± 9,7
p*	$p < 0.05$

*p-Werte wurden mit einem zweiseitigen t-Test berechnet

[0256] Bei der Einführung von Elementen der vorliegenden Erfindung oder der(den) Ausführungsform(en) davon sollen die der Artikel „ein“, „eine“, „der“, „die“, „das“ und „dieser“, „diese“, „dieses“ bedeuten, dass es ein oder mehrere Elemente gibt. Die Begriffe „umfassen“, „beinhalten“ und „besitzen“ sollen einschließlich aufgefasst werden, was bedeutet, dass es möglicherweise Elemente zusätzlich zu den aufgeführten Elementen gibt.

[0257] In Anbetracht der obigen Ausführungen ist ersichtlich, dass die verschiedenen Ziele der Erfindung erreicht werden und andere vorteilhafte Ergebnisse erzielt werden.

[0258] Da verschiedene Änderungen in den oben genannten Zusammensetzungen und Verfahren gemacht werden können, ohne den Geltungsbereich der Erfindung zu verlassen, ist vorgesehen, dass alle Gegenstände in der vorstehenden Beschreibung als veranschaulichende Darstellung und nicht in einem einschränkenden Sinn ausgelegt werden.

ZITATE ENHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

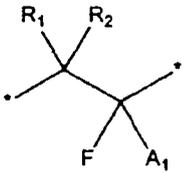
- WO 2005/097081 [0002]
- EP 1785141 [0003]
- US 5112993 [0066]
- EP 415214 [0066]
- US 6994827 [0212, 0215]

Zitierte Nicht-Patentliteratur

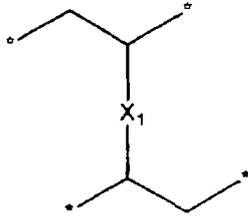
- Kapitel 4 Surface Roughness and Microtopography von L. Mattson in Surface Characterization, D. Brune, R. Hellborg, H. J. Whitlow, O. Hunderi, (Hrsg.) Wiley-VCH, 1997 [0052]
- Gassen et al., J. Fluorine Chemistry, 55, (1991) 149–162 [0066]
- K. F. Pittman, C. U., M. Ueda et al. (1980), Macromolecules 13 (5): 1031–1036 [0066]
- Bogachev et al., Zhurnal Organicheskoi Khimii, 1986, 22 (12), 2578–83 [0066]
- McCutcheon, Emulsifiers and Detergents, N. American Edition (2007) [0100]
- „Protective Groups in Organic Synthesis“ von T. W. Greene und P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999 [0159]
- Barnes et al. „An Introduction to Rheology“, 1989, Seite 19 [0198]

Patentansprüche

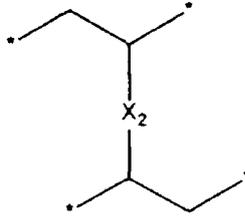
1. Pharmazeutische Zusammensetzung, die ein Salz eines vernetzten Kationenaustauscher-Polymers und etwa 10 Gew.-Proz. bis etwa 40 Gew.-Proz. eines linearen Polyols, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, umfasst, wobei das vernetzte Kationenaustauscher-Polymer Struktureinheiten, die den Formeln 1 und 2, den Formeln 1 und 3 oder den Formeln 1, 2 und 3 entsprechen, umfasst, wobei Formel 1, Formel 2 und Formel 3 durch folgende Strukturen dargestellt werden:



Formel 1



Formel 2



Formel 3

wobei

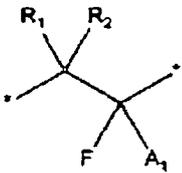
R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl sind;

A_1 Carboxylat, Phosphonat oder Phosphat ist;

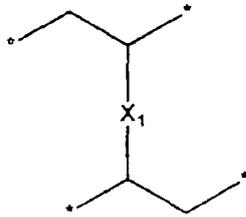
X_1 Arylen ist; und

X_2 Alkylen, eine Ethergruppe oder eine Amidgruppe ist.

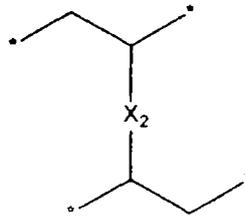
2. Pharmazeutische Zusammensetzung, die ein Salz eines vernetzten Kationenaustauscher-Polymers und ein lineares Polyol umfasst, wobei das vernetzte Kationenaustauscher-Polymer Struktureinheiten umfasst, die den Formeln 1 und 2, den Formeln 1 und 3 oder den Formeln 1, 2 und 3 entsprechen, wobei Formel 1, Formel 2 und Formel 3 durch folgende Strukturen dargestellt werden:



Formel 1



Formel 2



Formel 3

wobei

R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl sind;

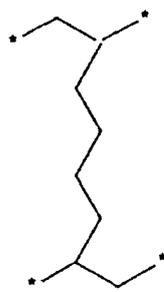
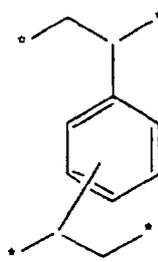
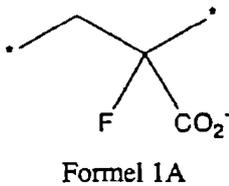
A_1 Carboxylat, Phosphonat oder Phosphat ist;

X_1 Arylen ist; und

X_2 Alkylen, eine Ethergruppe oder eine Amidgruppe ist, und

das lineare Polyol in der Zusammensetzung in einer Menge vorhanden ist, die ausreicht, um die Freisetzung von Fluorid-Ionen aus dem Kationenaustauscher-Polymer während der Lagerung zu reduzieren, verglichen bei gleicher Temperatur und Lagerzeit mit einer ansonsten identischen Zusammensetzung, die kein lineares Polyol enthält, und wobei nach Lagerung nicht mehr als 1000 ppm anorganisches Fluorid in der Zusammensetzung ist.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Struktureinheiten, die durch die Formeln 1, 2 und 3 dargestellt werden, durch folgende Strukturen dargestellt werden:



4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei das Polymer Struktureinheiten, die den Formeln 1, 2 und 3 entsprechen, umfasst.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei entweder:

(i) die Struktureinheiten, die der Formel 1 entsprechen, mindestens etwa 85 Gew.-Proz., bezogen auf das Gesamtgewicht der Struktureinheiten der Formeln 1, 2 und 3, das aus den Mengen an Monomeren, die in der Polymerisationsreaktion eingesetzt werden, berechnet wird, in dem Polymer darstellen, und das Gewichtsverhältnis der Struktureinheit, die der Formel 2 entspricht, zu der Struktureinheit, die der Formel 3 entspricht, von etwa 4:1 bis etwa 1:4 ist, oder

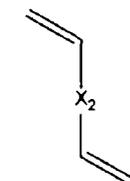
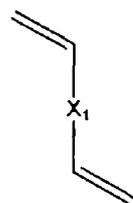
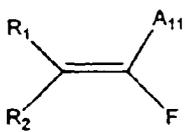
(ii) der Molenbruch der Struktureinheit der Formel 1 mindestens etwa 0,87, bezogen auf die Gesamtanzahl der Struktureinheiten der Formeln 1, 2 und 3, die aus den Mengen an Monomeren, die in der Polymerisationsreaktion eingesetzt werden, berechnet wird, in dem Polymer ist, und das Molverhältnis der Struktureinheit der Formel 2 zu der Struktureinheit der Formel 3 von etwa 0,2:1 bis etwa 7:1 ist.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei das Polymer Struktureinheiten der Formeln 1 und 2 umfasst.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei das Polymer Struktureinheiten der Formeln 1 und 3 umfasst.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung, die ein Salz eines vernetzten Kationenaustauscher-Polymers und etwa 10 Gew.-Proz. bis etwa 40 Gew.-Proz. eines linearen Polyols, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, umfasst, wobei das vernetzte Kationenaustauscher-Polymer ein Reaktionsprodukt aus einer Polymerisationsmischung, die Monomere entweder (i) der Formeln 11 und 22, (ii) der Formeln 11 und 33 oder (iii) der Formeln 11, 22 und 33 umfasst, ist, wobei

Formel 11, Formel 22 und Formel 33 durch folgende Strukturen dargestellt werden:



und wobei

R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl sind;

A_{11} ein wahlweise geschütztes Carboxylat, Phosphonat oder Phosphat ist;

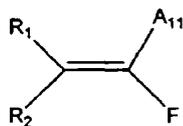
X_1 Arylen ist; und

X_2 Alkylen, eine Ethergruppe oder eine Amidgruppe ist.

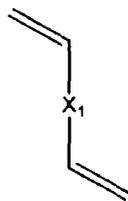
9. Pharmazeutische Zusammensetzung, die ein Salz eines vernetzten Kationenaustauscher-Polymers und ein lineares Polyol umfasst, wobei das vernetzte Kationenaustauscher-Polymer ein Reaktionsprodukt aus einer Polymerisationsmischung, die Monomere entweder (i) der Formeln 11 und 22, (ii) der Formeln 11 und 33 oder (iii) der Formeln 11, 22 und 33 umfasst, ist;

das lineare Polyol in der Zusammensetzung in einer Menge vorhanden ist, die ausreicht, um die Freisetzung von Fluorid-Ionen aus dem Polymer während der Lagerung zu reduzieren, verglichen bei gleicher Temperatur

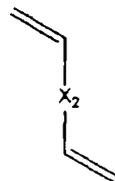
und Lagerzeit mit einer ansonsten identischen Zusammensetzung, die kein lineares Polyol enthält, und wobei nach Lagerung nicht mehr als 1000 ppm anorganisches Fluorid in der Zusammensetzung ist, und Formel 11, Formel 22 und Formel 33 durch folgende Strukturen dargestellt werden:



Formel 11



Formel 22



Formel 33

wobei

R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl sind;

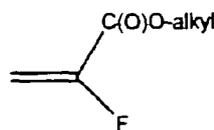
A_{11} ein wahlweise geschütztes Carboxylat, Phosphonat oder Phosphat ist;

X_1 Arylen ist; und

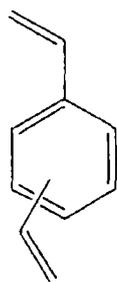
X_2 Alkylen, eine Ethergruppe oder eine Amidgruppe ist.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8 oder 9, wobei A_{11} ein geschütztes Carboxylat, Phosphonat oder Phosphat ist.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 8 bis 10, wobei die Formeln 11, 22 und 33 durch folgende Strukturen dargestellt werden:



Formel 11A



Formel 22A



Formel 33A

12. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 8 bis 11, wobei das Polymer Struktureinheiten der Formeln 11, 22 und 33 umfasst.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 12, wobei entweder

(i) die Monomere, die der Formel 11 entsprechen, mindestens etwa 85 Gew.-Proz. bezogen auf das Gesamtgewicht der Monomeren der Formeln 11, 22 und 33 in der Polymerisationsmischung darstellen, und das Gewichtsverhältnis der Monomeren, die der Formel 22 entsprechen, zu Monomeren, die der Formel 33 entsprechen, von etwa 4:1 bis etwa 1:4 ist, oder

(ii) der Molenbruch des Monomers der Formel 11 in der Polymerisationsmischung mindestens etwa 0,87 bezogen auf die Gesamtanzahl der Monomeren der Formeln 11, 22 und 33 ist, und das Molverhältnis des Monomers der Formel 22 zu dem Monomer der Formel 33 in der Polymerisationsmischung von etwa 0,2:1 bis etwa 7:1 ist.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 8 bis 11, wobei das Polymer Struktureinheiten, die den Formeln 11 und 22 entsprechen, umfasst.

15. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 8 bis 11, wobei das Polymer Struktureinheiten, die den Formeln 11 und 33 entsprechen, umfasst.

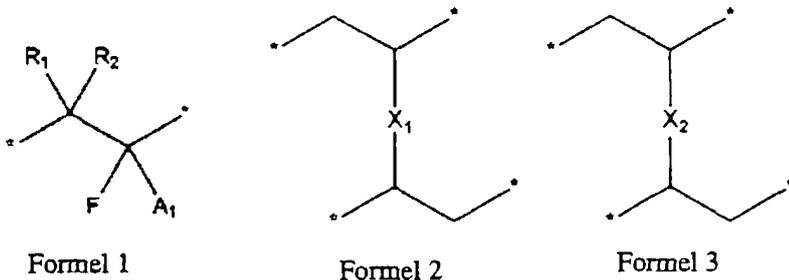
16. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 8 bis 15, wobei das Kationenaustauscher-Polymer einer Hydrolyse, einem Ionenaustausch oder einer Hydrolyse und einem Ionenaustausch unterzogen wird.

17. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 8 bis 16, wobei die Polymerisationsmischung weiterhin einen Polymerisationsinitiator umfasst.
18. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 8 bis 17, wobei das vernetzte Kationenaustauscher-Polymer das Produkt einer Reaktion von (1) einem Polymerisationsinitiator und den Monomeren entweder (i) der Formeln 11 und 22, (ii) der Formeln 11 und 33 oder (iii) der Formeln 11, 22 und 33 und (2) einem Hydrolysemittel ist.
19. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 18, wobei die Ethergruppe $-(\text{CH}_2)_d\text{-O-(CH}_2)_e\text{-}$ oder $-(\text{CH}_2)_d\text{-O-(CH}_2)_e\text{-O-(CH}_2)_d\text{-}$ ist, wobei d und e unabhängig voneinander eine ganze Zahl von 1 bis 5 sind, oder die Amidgruppe $-\text{C(O)-NH-(CH}_2)_p\text{-NH-C(O)-}$ ist, wobei p eine ganze Zahl von 1 bis 8 ist.
20. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 8 bis 19, wobei A_{11} Carboxylat, Phosphonat oder Phosphat ist.
21. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 8 bis 20, wobei die Polymerisationsmischung keinen Polymerisationsinitiator umfasst.
22. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 18 bis 21, wobei das Hydrolysemittel eine starke Base ist.
23. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 22, wobei das Kation des Salzes Calcium, Natrium oder eine Kombination davon ist.
24. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 23, wobei das Kation des Salzes Calcium ist.
25. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 24, wobei die Zusammensetzung von etwa 15 Gew.-Proz. bis etwa 35 Gew.-Proz. lineares Polyol bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung umfasst.
26. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 25, wobei das lineare Polyol aus der Gruppe bestehend aus Arabit, Erythrit, Glycerin, Maltit, Mannit, Ribit, Sorbit, Xylit, Threit, Galaktit, Isomalt, Idit, Lactit und Kombinationen davon ausgewählt wird.
27. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 25, wobei das lineare Polyol aus der Gruppe bestehend aus Arabit, Erythrit, Glycerin, Maltit, Mannit, Ribit, Sorbit, Xylit und Kombinationen davon ausgewählt wird.
28. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 25, wobei das lineare Polyol Sorbit, Xylit oder eine Kombination davon ist.
29. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 28, die weiterhin von 10 Gew.-Proz. bis 25 Gew.-Proz. Feuchtigkeit oder Wasser, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung von linearem Polyol, Polymer und Feuchtigkeit oder Wasser, umfasst.
30. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1, 3 bis 8 und 10 bis 29, wobei nach der Lagerung nicht mehr als 1000 ppm anorganisches Fluorid in der Zusammensetzung vorhanden ist.
31. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 29, wobei nach Lagerung bei ca. 40°C für ca. 6 Wochen die Konzentration von anorganischem Fluorid weniger als etwa 1000 ppm ist.
32. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 29, wobei nach Lagerung bei ca. 25°C für ca. 6 Wochen die Konzentration von anorganischem Fluorid weniger als etwa 500 ppm ist.
33. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 29, wobei nach Lagerung bei ca. 5°C für ca. 6 Wochen die Konzentration von anorganischem Fluorid weniger als etwa 300 ppm ist.
34. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 33, wobei R_1 , R_2 , X_1 , und X_2 unsubstituiert sind.

35. Pharmazeutische Zusammensetzung zum Entfernen von Kalium aus dem Magen-Darm-Trakt, wobei die Behandlung Verabreichen einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 34 an einen tierischen Probanden, der dessen bedarf, umfasst, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung den Magen-Darm-Trakt des Probanden durchläuft und eine therapeutisch wirksame Menge an Kalium-Ionen aus dem Magen-Darm-Trakt des Probanden entfernt.

36. Vernetztes Kationenaustauscher-Polymer oder pharmazeutische Zusammensetzung zum Entfernen von Kalium aus dem Magen-Darm-Trakt, wobei die Behandlung Verabreichen einmal täglich an einen tierischen Probanden, der dessen bedarf, eines vernetzten Kationenaustauscher-Polymers oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 34 umfasst, wobei eine Tagesdosis des Polymers eine Bindungskapazität für Kalium von mindestens 75% der gleichen täglichen Menge des gleichen Polymers, das dreimal täglich verabreicht wird, besitzt.

37. Polymer oder Zusammensetzung nach Anspruch 36, wobei das Polymer Struktureinheiten, die den Formeln 1 und 2, den Formeln 1 und 3 oder den Formeln 1, 2 und 3 entsprechen, umfasst, wobei Formel 1, Formel 2 und Formel 3 durch folgende Strukturen dargestellt werden:



wobei

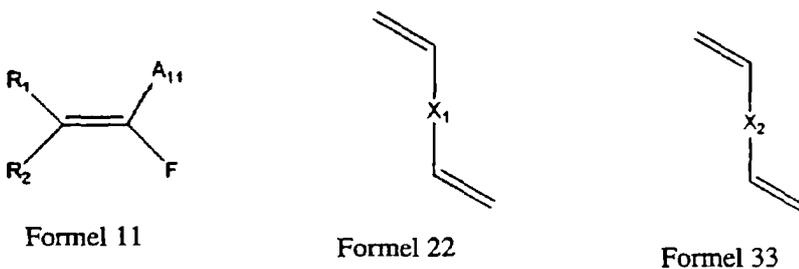
R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl sind;

A_1 Carboxylat, Phosphonat oder Phosphat ist;

X_1 Arylen ist; und

X_2 Alkylen, eine Ethergruppe oder eine Amidgruppe ist.

38. Polymer oder Zusammensetzung nach Anspruch 36, wobei das Polymer ein Reaktionsprodukt einer Polymerisationsmischung ist, die Monomere entweder (i) der Formeln 11 und 22, (ii) der Formeln 11 und 33 oder (iii) der Formeln 11, 22 und 33 umfasst, wobei Formel 11, Formel 22 und Formel 33 durch folgende Strukturen dargestellt werden:



wobei

R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl sind;

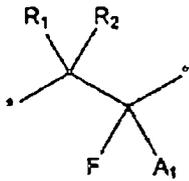
A_{11} ein wahlweise geschütztes Carboxylat, Phosphonat oder Phosphat ist;

X_1 Arylen ist; und

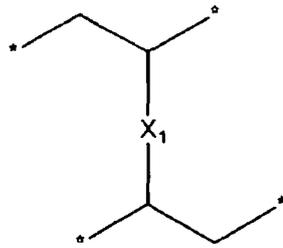
X_2 Alkylen, eine Ethergruppe oder eine Amidgruppe ist.

39. Vernetztes Kationenaustauscher-Polymer oder pharmazeutische Zusammensetzung zum Entfernen von Kalium aus dem Magen-Darm-Trakt, wobei die Behandlung Verabreichen einmal täglich an einen tierischen Probanden, der dessen bedarf, einer wirksamen Menge eines vernetzten Kationenaustauscher-Polymers oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 und 23–34 umfasst, wobei weniger als 25% der Probanden, die das Polymer oder die Zusammensetzung einmal täglich einnehmen, leichte oder mäßige gastrointestinale unerwünschte Ereignisse verspüren, wobei das Polymer Struktureinheiten, die

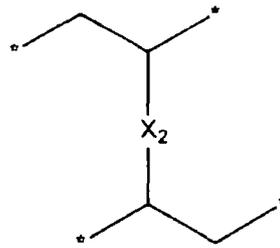
den Formeln 1 und 2, den Formeln 1 und 3 oder den Formeln 1, 2 und 3 entsprechen, umfasst, wobei Formel 1, Formel 2 und Formel 3 durch folgende Strukturen dargestellt werden:



Formel 1



Formel 2



Formel 3

wobei

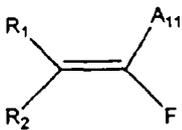
R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl sind;

A_1 Carboxylat, Phosphonat oder Phosphat ist;

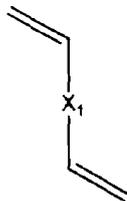
X_1 Arylen ist; und

X_2 Alkylen, eine Ethergruppe oder eine Amidgruppe ist.

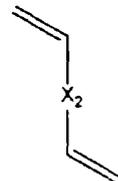
40. Vernetztes Kationenaustauscher-Polymer oder pharmazeutische Zusammensetzung zum Entfernen von Kalium aus dem Magen-Darm-Trakt, wobei die Behandlung Verabreichen einmal täglich an einen tierischen Probanden, der dessen bedarf, einer wirksamen Menge eines vernetzten Kationenaustauscher-Polymers oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 8 bis 34 umfasst, wobei weniger als 25% der Probanden, die das Polymer oder die Zusammensetzung einmal täglich einnehmen, leichte oder mäßige gastrointestinale unerwünschte Ereignisse verspüren, wobei das Polymer ein Reaktionsprodukt einer Polymerisationsmischung, die Monomere von entweder (i) den Formeln 11 und 22, (ii) den Formeln 11 und 33 oder (iii) den Formeln 11, 22 und 33 umfasst, ist, wobei Formel 11, Formel 22 und Formel 33 durch folgende Strukturen dargestellt werden:



Formel 11



Formel 22



Formel 33

wobei

R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl sind;

A_{11} ein wahlweise geschütztes Carboxylat, Phosphonat oder Phosphat ist;

X_1 Arylen ist; und

X_2 Alkylen, eine Ethergruppe oder eine Amidgruppe ist.

41. Polymer oder Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 36 bis 40, wobei das Polymer oder die Zusammensetzung zweimal täglich verabreicht wird.

42. Polymer oder Zusammensetzung nach Anspruch 39 oder 40, wobei das Polymer oder die Zusammensetzung zweimal täglich verabreicht wird und weniger als 25% der Probanden, die das Polymer oder die Zusammensetzung zweimal täglich einnehmen, leichte oder mäßige gastrointestinale unerwünschte Ereignisse verspüren.

43. Polymer oder Zusammensetzung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die Tagesdosis des Polymers oder der Zusammensetzung, die zweimal täglich verabreicht wird, eine Bindungskapazität für Kalium von mindestens 85% der gleichen Tagesdosis des gleichen Polymers oder der gleichen Zusammensetzung, die dreimal täglich verabreicht wird, besitzt.

44. Polymer oder Zusammensetzung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die Tagesdosis des Polymers oder der Zusammensetzung, die zweimal täglich verabreicht wird, eine Bindungskapazität für Kalium von mindes-

tens 95% der gleichen Tagesdosis des gleichen Polymers oder der gleichen Zusammensetzung, die dreimal täglich verabreicht wird, besitzt.

45. Polymer oder Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 39 bis 44, wobei weniger als 17% der Probanden, die das Polymer oder Zusammensetzung einmal täglich oder zweimal täglich einnehmen, leichte oder mittelschwere gastrointestinale unerwünschte Ereignisse verspüren.

46. Polymer oder Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 39 bis 44, wobei der tierische Proband, der das Polymer oder die Zusammensetzung einmal täglich oder zweimal täglich einnimmt, keine schweren gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse verspürt.

47. Polymer oder Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 39 bis 46, wobei das Polymer oder die Zusammensetzung, das bzw. die einmal täglich oder zweimal täglich verabreicht wird, im Wesentlichen die gleiche Verträglichkeit wie das gleiche Polymer oder die gleiche Zusammensetzung der gleichen Tagesdosis, die dreimal täglich verabreicht wird, besitzt.

48. Polymer oder Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 38 und 40 bis 47, wobei A_{11} ein geschütztes Carboxylat, Phosphonat oder Phosphat ist.

49. Polymer oder Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 35 bis 48, wobei die Tagesdosis des Polymers oder der Zusammensetzung, die einmal täglich verabreicht wird, eine Bindungskapazität für Kalium von mindestens 85% der gleichen Tagesdosis des gleichen Polymers oder der gleichen Zusammensetzung, die dreimal täglich verabreicht wird, besitzt.

50. Polymer oder Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 35 bis 48, wobei die Tagesdosis des Polymers oder der Zusammensetzung, die einmal täglich verabreicht wird, eine Bindungskapazität für Kalium von mindestens 95% der gleichen Tagesdosis des gleichen Polymers oder der gleichen Zusammensetzung, die dreimal täglich verabreicht wird, besitzt.

51. Polymer oder Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 38 und 40 bis 50, wobei die Polymerisationsmischung weiterhin einen Polymerisationsinitiator umfasst.

52. Polymer oder Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 38 und 40 bis 51, wobei das vernetzte Kationenaustauscher-Polymer das Produkt einer Reaktion von (1) einem Polymerisationsinitiator und den Monomeren entweder (i) der Formeln 11 und 22, (ii) der Formeln 11 und 33 oder (iii) der Formeln 11, 22 und 33 und (2) einem Hydrolysemittel ist.

53. Polymer oder Zusammensetzung nach Anspruch 52, wobei die Ethergruppe $-(CH_2)_d-O-(CH_2)_e-$ oder $-(CH_2)_d-O-(CH_2)_e-O-(CH_2)_d-$ ist, wobei d und e unabhängig voneinander eine ganze Zahl von 1 bis 5 sind, oder die Amidgruppe $-C(O)-NH-(CH_2)_p-NH-C(O)-$ ist, wobei p eine ganze Zahl von 1 bis 8 ist.

54. Polymer oder Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 38 und 40 bis 53, wobei A_{11} Carboxylat, Phosphonat oder Phosphat ist.

55. Polymer oder Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 38 und 40 bis 54, wobei die Polymerisationsmischung keinen Polymerisationsinitiator umfasst.

56. Mit linearem Polyol stabilisiertes vernetztes aliphatisches Carboxylat-Polymer zum Entfernen von Kalium aus dem Magen-Darm-Trakt, wobei die Behandlung Verabreichen einer wirksamen Menge eines mit linearem Polyol stabilisierten vernetzten aliphatischen Carboxylat-Polymers, welches etwa 5% mehr Kalium extrahiert, verglichen mit der gleichen Dosis und der gleichen Verabreichungshäufigkeit des gleichen Polymers ohne Stabilisierung durch eine lineares Polyol, umfasst.

57. Polymer nach Anspruch 56, wobei das stabilisierte Polymer von einem Probanden etwa 10% mehr Kalium extrahiert, verglichen mit der gleichen Dosis und der gleichen Verabreichungshäufigkeit des gleichen Polymers ohne Stabilisierung durch ein lineares Polyol.

58. Polymer nach Anspruch 56, wobei das stabilisierte Polymer von einem Probanden etwa 15% mehr Kalium extrahiert, verglichen mit der gleichen Dosis und der gleichen Verabreichungshäufigkeit des gleichen Polymers ohne Stabilisierung durch ein lineares Polyol.

59. Polymer nach Anspruch 56, wobei das stabilisierte Polymer von einem Probanden etwa 20% mehr Kalium extrahiert, verglichen mit der gleichen Dosis und der gleichen Verabreichungshäufigkeit des gleichen Polymers ohne Stabilisierung durch ein lineares Polyol.

60. Polymer oder Zusammensetzung nach Ansprüchen 35 bis 59, wobei der Serum-Kalium-Spiegel des Probanden erniedrigt wird.

61. Polymer oder Zusammensetzung nach Ansprüchen 35 bis 59, wobei der Proband Hyperkaliämie verspürt.

62. Polymer oder Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 34 bis 61, wobei das Kationenaustauscher-Polymer in einer Dosis von etwa 10 g/Tag bis etwa 30 g/Tag verabreicht wird.

63. Polymer oder Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 34 bis 61, wobei der Proband an einer chronischen Nierenerkrankung leidet.

64. Polymer oder Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 34 bis 63, wobei der Proband an Herzinsuffizienz leidet.

65. Polymer oder Zusammensetzung nach Anspruch 63 oder 64, wobei sich der Proband einer Dialysebehandlung unterzieht.

66. Polymer oder Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 34 bis 65, wobei der Proband ein Mensch ist.

67. Polymer oder Zusammensetzung von Anspruch 66, wobei der Menschen mit einem Mittel behandelt wird, das Kalium-Retention verursacht.

68. Polymer oder Zusammensetzung nach Anspruch 67, wobei das Kationenaustauscher-Polymer und das Mittel, das Kalium-Retention bewirkt, gleichzeitig verabreicht werden.

69. Polymer oder Zusammensetzung nach Anspruch 67 oder 68, wobei das Mittel, das Kalium-Retention verursacht, ein Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer ist.

70. Polymer oder Zusammensetzung nach Anspruch 69, wobei der Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer Captopril, Zofenopril, Enalapril, Ramipril, Quinapril, Perindopril, Lisinopril, Benazipril, Fosinopril oder eine Kombination davon ist.

71. Polymer oder Zusammensetzung nach Anspruch 67 oder 68, wobei das Mittel, das Kalium-Retention verursacht, ein Angiotensin-Rezeptor-Blocker ist.

72. Polymer oder Zusammensetzung nach Anspruch 71, wobei der Angiotensin-Rezeptor-Blocker Candesartan, Eprosartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan, Telmisartan, Valsartan oder eine Kombination davon ist.

73. Polymer oder Zusammensetzung nach Anspruch 67 oder 68, wobei das Mittel, das Kalium-Retention verursacht, ein Aldosteron-Antagonist ist.

74. Polymer oder Zusammensetzung nach Anspruch 73, wobei der Aldosteron-Antagonist Spironolacton, Eplerenon oder eine Kombination davon ist.

75. Polymer oder Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 35 bis 74, wobei die Tagesdosis mindestens 5 Gramm Kationenaustauscher-Polymer beträgt.

76. Polymer oder Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 35 bis 74, wobei die Tagesdosis mindestens 7,5 Gramm Kationenaustauscher-Polymer beträgt.

77. Polymer oder Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 35 bis 74, wobei die Tagesdosis mindestens 10 Gramm Kationenaustauscher-Polymer beträgt.

78. Polymer oder Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 35 bis 74, wobei die Tagesdosis mindestens 15 Gramm Kationenaustauscher-Polymer beträgt.

79. Polymer oder Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 35 bis 78, wobei das Kationenaustauscher-Polymer ansonsten unformuliert ist.

80. Polymer oder Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 35 bis 79, wobei das Kationenaustauscher-Polymer gegenüber Lebensmitteln im Wesentlichen unreaktiv ist.

81. Polymer oder Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 35 bis 80, wobei das Kationenaustauscher-Polymer ein Sorbit-geladenes, vernetztes (Calcium-2-fluoracrylat)-Divinylbenzol-1,7-Octadien-Polymer ist.

82. Polymer oder Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 35 bis 81, wobei R_1 , R_2 , X_1 , X_2 oder eine Kombination davon unsubstituiert sind.

83. Vernetztes Kationenaustauscher-Polymer zum Entfernen von Kalium aus dem Magen-Darm-Trakt, wobei die Behandlung Verabreichen eines Kalium-bindenden Polymers an einen tierischen Probanden, der dessen bedarf, umfasst, wobei das Kalium-bindende Polymer ein vernetztes Kationenaustauscher-Polymer ist, das Säuregruppen in Säure- oder Salzform umfasst, wobei das Kalium-bindende Polymer in Form von im Wesentlichen kugelförmigen Partikeln mit einem mittleren Durchmesser von etwa 20 μm bis etwa 200 μm vorliegt und weniger als 4 Volumenprozent der Partikel einen Durchmesser von weniger als etwa 10 μm besitzen, und das Kalium-bindende Polymer eine Sediment-Fließspannung von weniger als etwa 4000 Pa und ein Quellverhältnis von weniger als 10 Gramm Wasser pro Gramm Polymer besitzt.

84. Vernetztes Kationenaustauscher Polymer zum Entfernen von Kalium aus dem Magen-Darm-Trakt, wobei die Behandlung Verabreichen eines Kalium-bindenden Polymers an einen tierischen Probanden, der dessen bedarf, umfasst, wobei das Kalium-bindende Polymer ein vernetztes Kationenaustauscher-Polymer ist, das Säuregruppen in Säure- oder Salzform umfasst, wobei das Kalium-bindende Polymer in Form von im Wesentlichen kugelförmigen Partikeln mit einem mittleren Durchmesser von weniger als etwa 250 μm vorliegt und weniger als 4 Volumenprozent der Partikel einen Durchmesser von weniger als etwa 10 μm besitzen, und das Kalium-bindende Polymer ein Quellverhältnis von weniger als 10 Gramm Wasser pro Gramm Polymer besitzt, und eine hydratisierte und sedimentierte Masse der Polymerpartikel eine Viskosität von weniger als etwa 1.000.000 Pa·s besitzt, wobei die Viskosität bei einer Scherrate von $0,01 \text{ sec}^{-1}$ gemessen wird.

85. Polymer nach Anspruch 83 oder 84, wobei der Serum-Kalium-Spiegel in dem Probanden erniedrigt wird.

86. Polymer nach Anspruch 83, 84 oder 85, wobei der Proband Hyperkaliämie verspürt.

87. Polymer nach einem der Ansprüche 83 bis 86, wobei der mittlere Durchmesser von etwa 25 μm bis 150 μm ist.

88. Polymer nach einem der Ansprüche 83 bis 86, wobei der mittlere Durchmesser von etwa 50 μm bis 125 μm ist.

89. Polymer nach einem der Ansprüche 83 bis 88, wobei weniger als etwa 0,5 Volumenprozent der Partikel einen Durchmesser von weniger als etwa 10 μm besitzen.

90. Polymer nach einem der Ansprüche 83 bis 88, wobei weniger als etwa 4 Volumenprozent der Partikel einen Durchmesser von weniger als etwa 20 μm besitzen.

91. Polymer nach einem der Ansprüche 83 bis 88, wobei weniger als etwa 0,5 Volumenprozent der Partikel einen Durchmesser von weniger als etwa 20 μm besitzen.

92. Polymer nach einem der Ansprüche 83 bis 88, wobei weniger als etwa 4 Volumenprozent der Partikel einen Durchmesser von weniger als etwa 30 μm besitzen.

93. Polymer nach einem der Ansprüche 83 bis 92, wobei das Polymer ein Quellverhältnis von etwa 1 bis etwa 5 besitzt.

94. Polymer nach einem der Ansprüche 83 bis 92, wobei das Polymer ein Quellverhältnis von etwa 1 bis etwa 3 besitzt.
95. Polymer nach einem der Ansprüche 84 bis 94, wobei die Sediment-Fließspannung niedriger als 4000 Pa ist.
96. Polymer nach einem der Ansprüche 83 bis 94, wobei die Sediment-Fließspannung niedriger als 3000 Pa ist.
97. Polymer nach einem der Ansprüche 83 bis 94, wobei die Sediment-Fließspannung niedriger als 2500 Pa ist.
98. Polymer einem der Ansprüche 83 und 85 bis 97, wobei eine Masse aus Polymerpartikeln, die durch Hydratation und Sedimentation des Polymers erzeugt wurde, eine Viskosität von weniger als etwa 1.000.000 Pa·s besitzt, wobei die Viskosität bei einer Scherrate von $0,01 \text{ s}^{-1}$ gemessen wird.
99. Polymer nach Anspruch 98, wobei die sedimentierte Masse von Partikeln eine Viskosität von weniger als 800.000 Pa·s besitzt.
100. Polymer nach Anspruch 98, wobei die sedimentierte Masse von Partikeln eine Viskosität von weniger als 500.000 Pa·s besitzt.
101. Polymer nach einem der Ansprüche 83 bis 100, wobei die Polymerpartikel in trockener Form einen Kompressibilitätsindex von weniger als etwa 14 besitzen, wobei der Kompressibilitätsindex als $100 \cdot (TD - BD) / TD$ definiert wird und BD und TD die Schüttdichte bzw. die Klopfdichte sind.
102. Polymer nach Anspruch 101, wobei der Kompressibilitätsindex kleiner als etwa 10 ist.
103. Polymer nach einem der Ansprüche 83 bis 102, wobei die Partikel bei einem Oberflächenmerkmal einen mittleren Abstand von Berg zu Tal von weniger als etwa $2 \mu\text{m}$ besitzen.
104. Polymer nach einem der Ansprüche 83 bis 103, wobei die Partikel nach der Polymerisation nicht gemahlen oder zerkleinert werden.
105. Polymer nach einem der Ansprüche 83 bis 104, wobei das Kationenaustauscher-Polymer ansonsten unformuliert ist.
106. Polymer nach einem der Ansprüche 83 bis 105, wobei das Kationenaustauscher-Polymer gegenüber Lebensmitteln im Wesentlichen unreaktiv ist.
107. Polymer nach einem der Ansprüche 83 bis 106, wobei die Säuregruppen Sulfonat, Sulfat, Carboxylat, Phosphonat, Phosphat, Amidosulfonat oder eine Kombination davon sind.
108. Polymer nach einem der Ansprüche 83 bis 107, wobei das Polymer einmal täglich an den Probanden verabreicht wird und weniger als 25% der Probanden, die das Polymer einmal täglich einnehmen, leichte oder mäßige gastrointestinale unerwünschte Ereignisse verspüren.
109. Polymer nach einem der Ansprüche 83 bis 107, wobei das Polymer zweimal täglich an den Probanden verabreicht wird und weniger als 25% der Probanden, die das Polymer zweimal täglich einnehmen, leichte oder mäßige gastrointestinale unerwünschte Ereignisse verspüren.
110. Polymer nach Anspruch 108 oder 109, wobei weniger als 17% der Probanden, die das Polymer einmal täglich oder zweimal täglich einnehmen, leichte oder mäßige gastrointestinale unerwünschte Ereignisse verspüren.
111. Polymer nach Anspruch 110, wobei ein Proband, der das Polymer einmal täglich oder zweimal täglich einnimmt, keine schweren gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse verspürt.

112. Polymer nach einem der Ansprüche 108 bis 111, wobei das Polymer, das einmal täglich oder zweimal täglich verabreicht wird, im Wesentlichen in etwa die gleiche Verträglichkeit besitzt wie das gleiche Polymer, das in der gleichen Tagesdosis dreimal täglich verabreicht wird.

113. Polymer nach einem der Ansprüche 83 bis 112, wobei das Polymer einmal täglich an den Probanden verabreicht wird, und wobei eine Tagesdosis des Polymers eine Bindungskapazität für Kalium von mindestens 75% der gleichen Tagesdosis des gleichen Polymers, die dreimal täglich verabreicht wird, besitzt.

114. Polymer nach einem der Ansprüche 83 bis 112, wobei das Polymer zweimal täglich an den Probanden verabreicht wird, und wobei eine Tagesdosis des Polymers eine Bindungskapazität für Kalium von mindestens 75% der gleichen Tagesdosis des gleichen Polymers, die dreimal täglich verabreicht wird, besitzt.

115. Polymer nach Anspruch 113 oder 114, wobei die Menge an Polymer, die einmal oder zweimal täglich verabreicht wird, eine Bindungskapazität für Kalium von mindestens 85% der gleichen Menge des gleichen Polymers, die dreimal täglich verabreicht wird, besitzt.

116. Polymer nach Anspruch 113 oder 114, wobei die Menge an Polymer, die einmal oder zweimal täglich verabreicht wird, eine Bindungskapazität für Kalium von mindestens 95% der gleichen Menge des gleichen Polymers, die dreimal täglich verabreicht wird, besitzt.

117. Polymer nach einem der Ansprüche 108 bis 116, wobei die Tagesdosis mindestens 5 Gramm Kationenaustauscher-Polymer beträgt.

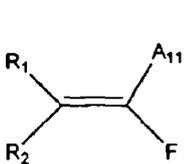
118. Polymer nach einem der Ansprüche 108 bis 116, wobei die Tagesdosis mindestens 7,5 Gramm Kationenaustauscher-Polymer beträgt.

119. Polymer nach einem der Ansprüche 108 bis 116, wobei die Tagesdosis mindestens 10 Gramm Kaliumbindendes Polymer beträgt.

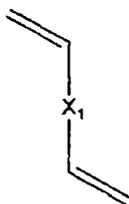
120. Polymer nach einem der Ansprüche 108 bis 116, wobei die Tagesdosis mindestens 15 Gramm Kaliumbindendes Polymer beträgt.

121. Polymer nach einem der Ansprüche 83 bis 120, wobei das Kationenaustauscher-Polymer von mindestens einem Vernetzer und mindestens einem Monomer, das Säuregruppen in deren protonierter oder ionisierter Form enthält, abgeleitet wird, wobei die Säuregruppen aus der Gruppe bestehend aus Sulfonat, Sulfat, Carboxylat, Phosphonat, Phosphat, Amidosulfonat und Kombinationen davon ausgewählt wird, wobei der Ionisationsgrad der Säuregruppen bei dem physiologischen pH-Wert im Dickdarm größer als etwa 75% ist.

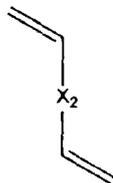
122. Polymer nach einem der Ansprüche 83 bis 120, wobei das Kationenaustauscher-Polymer in seiner Salz- oder Säureform vorliegt und ein Reaktionsprodukt aus einer Polymerisationsmischung, die Monomere von entweder (i) den Formeln 11 und 22, (ii) den Formeln 11 und 33 oder (iii) den Formeln 11, 22 und 33 umfasst, ist, wobei Formel 11, Formel 22 und Formel 33 durch folgende Strukturen dargestellt werden:



Formel 11



Formel 22



Formel 33

und wobei

R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl sind;

A_{11} ein wahlweise geschütztes Carboxylat, Phosphonat oder Phosphat ist;

X_1 Arylen ist; und

X_2 Alkylen, eine Ethergruppe oder eine Amidgruppe ist.

123. Polymer nach Anspruch 122, wobei A_{11} ein geschütztes Carboxylat, Phosphonat oder Phosphat ist.

124. Polymer nach Anspruch 122 oder 123, wobei die Polymerisationsmischung weiterhin einen Polymerisationsinitiator umfasst.
125. Polymer nach einem der Ansprüche 83 bis 120, wobei das Kationenaustauscher-Polymer ein vernetztes aliphatisches Carboxylat-Polymer ist.
126. Polymer nach einem der Ansprüche 83 bis 120, wobei das Kationenaustauscher-Polymer ein vernetztes (Calcium-2-fluoracrylat)Divinylbenzol-1,7-Octadien-Polymer ist.
127. Polymer nach einem der Ansprüche 83 bis 126, wobei der Proband ein Mensch ist.
128. Vernetztes Kationenaustauscher-Polymer zum Entfernen von Kalium aus dem Magen-Darm-Trakt, wobei die Behandlung Verabreichen einmal täglich oder zweimal täglich an einen tierischen Probanden, der dessen bedarf, eines vernetzten Kationenaustauscher-Polymers umfasst, das in Form von im Wesentlichen kugelförmigen Partikeln mit einem mittleren Durchmesser von etwa 20 µm bis etwa 200 µm vorliegt und weniger als 4 Volumenprozent der Partikel einen Durchmesser von weniger als etwa 10 µm besitzen, wobei eine Tagesdosis des Polymers, die einmal täglich oder zweimal täglich verabreicht wird, eine Bindungskapazität für Kalium von mindestens 75% der gleichen Tagesdosis des gleichen Polymers, die dreimal täglich verabreicht wird, besitzt.
129. Vernetztes Kationenaustauscher-Polymer zum Entfernen von Kalium aus dem Magen-Darm-Trakt, wobei die Behandlung Verabreichen einmal täglich oder zweimal täglich an einen tierischen Probanden, der dessen bedarf, eines vernetzten Kationenaustauscher-Polymers umfasst, das in Form von im Wesentlichen kugelförmigen Partikeln mit einem mittleren Durchmesser von weniger als etwa 250 µm vorliegt und wobei weniger als 4 Volumenprozent der Partikel einen Durchmesser von weniger als etwa 10 µm besitzen, und das Kalium-bindende Polymer ein Quellverhältnis von weniger als 10 Gramm Wasser pro Gramm Polymer besitzt, wobei eine Tagesdosis des Polymers, die einmal täglich oder zweimal täglich verabreicht wird, eine Bindungskapazität für Kalium von mindestens 75% der gleichen Tagesdosis des gleichen Polymers, die dreimal täglich verabreicht wird, besitzt.
130. Vernetztes Kationenaustauscher-Polymer zum Entfernen von Kalium aus dem Magen-Darm-Trakt, wobei die Behandlung Verabreichen einmal täglich oder zweimal täglich an einen tierischen Probanden, der dessen bedarf, einer wirksamen Menge eines vernetzten Kationenaustauscher-Polymers umfasst, das in Form von im Wesentlichen kugelförmigen Partikeln mit einem mittleren Durchmesser von weniger als etwa 250 µm vorliegt und wobei weniger als 4 Volumenprozent der Partikel einen Durchmesser von weniger als etwa 10 µm besitzen, wobei weniger als 25% der Probanden, die das Polymer einmal täglich oder zweimal täglich einnehmen, leichte oder mäßige gastrointestinalen unerwünschte Ereignisse verspüren.
131. Polymer nach einem der Ansprüche 128 bis 130, wobei der Serum-Kalium-Spiegel in dem Probanden erniedrigt wird.
132. Polymer nach einem der Ansprüche 128 bis 131, wobei der Proband Hyperkaliämie verspürt.
133. Polymer nach einem der Ansprüche 128 bis 132, wobei der mittlere Durchmesser von etwa 25 µm bis 150 µm beträgt.
134. Polymer nach einem der Ansprüche 128 bis 132, wobei der mittlere Durchmesser von etwa 50 µm bis 125 µm beträgt.
135. Polymer nach einem der Ansprüche 128 bis 134, wobei weniger als etwa 0,5 Volumenprozent der Partikel einen Durchmesser von weniger als etwa 10 µm besitzen.
136. Polymer nach einem der Ansprüche 128 bis 134, wobei weniger als etwa 4 Volumenprozent der Partikel einen Durchmesser von weniger als etwa 20 µm besitzen.
137. Polymer nach einem der Ansprüche 128 bis 134, wobei weniger als etwa 0,5 Volumenprozent der Partikel einen Durchmesser von weniger als etwa 20 µm besitzen.
138. Polymer nach einem der Ansprüche 128 bis 134, wobei weniger als etwa 4 Volumenprozent der Partikel einen Durchmesser von weniger als etwa 30 µm besitzen.

139. Polymer nach einem der Ansprüche 128 bis 138, wobei die Menge des Polymers, die einmal täglich oder zweimal täglich verabreicht wird, eine Bindungskapazität für Kalium von mindestens 80% der gleichen Menge des gleichen Polymers, die dreimal täglich verabreicht wird, besitzt.

140. Polymer nach einem der Ansprüche 128 bis 138, wobei die Menge des Polymers, die einmal täglich oder zweimal täglich verabreicht wird, eine Bindungskapazität für Kalium von mindestens 90% der gleichen Menge des gleichen Polymers, die dreimal täglich verabreicht wird, besitzt.

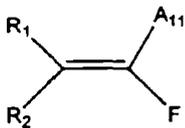
141. Vernetztes Kationenaustauscher-Polymer, das ein Reaktionsprodukt von einer Polymerisationsmischung, die drei oder mehr Monomere umfasst, umfasst, wobei die Monomere Formel 11, Formel 22 und Formel 33 entsprechen;

wobei

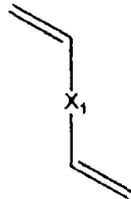
(i) die Monomere, die Formel 11 entsprechen, mindestens etwa 85 Gew.-Proz., bezogen auf das Gesamtgewicht der Monomere der Formeln 11, 22 und 33 in der Polymerisationsmischung, darstellen, und das Gewichtsverhältnis des Monomers, das Formel 22 entspricht, zu dem Monomer, das Formel 33 entspricht, von etwa 4:1 bis etwa 1:4 ist, oder

(ii) der Molenbruch des Monomers der Formel 11 in der Polymerisationsmischung mindestens etwa 0,87, bezogen auf die Gesamtanzahl der Monomere der Formeln 11, 22 und 33 ist, und das Molverhältnis des Monomers der Formel 22 zu dem Monomer der Formel 33 in der Polymerisationsmischung von etwa 0,2:1 bis etwa 7:1 ist, und

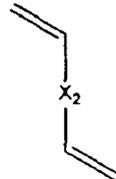
Formel 11, Formel 22 und Formel 33 den folgenden Strukturen entsprechen:



Formel 11



Formel 22



Formel 33

wobei

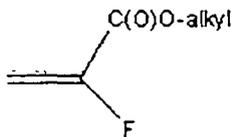
R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl sind;

A_{11} ein wahlweise geschütztes Carboxylat, Phosphonat oder Phosphat ist;

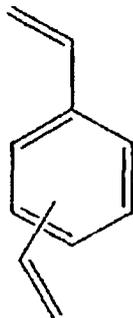
X_1 Arylen ist; und

X_2 Alkylen, eine Ethergruppe oder eine Amidgruppe ist.

142. Polymer nach Anspruch 141, wobei Formel 11, Formel 22 und Formel 33 den folgenden Strukturen entsprechen:



Formel 11A



Formel 22A



Formel 33A

143. Polymer nach Anspruch 141 wobei A_{11} geschütztes Carboxylat, Phosphonat oder Phosphat ist.

144. Polymer nach einem der Ansprüche 141 bis 143, wobei die Polymerisationsmischung weiterhin einen Polymerisationsinitiator umfasst.

145. Vernetztes Kationenaustauscher-Polymer in einer Säure- oder Salzform, wobei das Kationenaustauscher-Polymer ein Reaktionsprodukt aus einem vernetzten Polymer nach einem der Ansprüche 141 bis 144 und einem Hydrolysemittel umfasst.

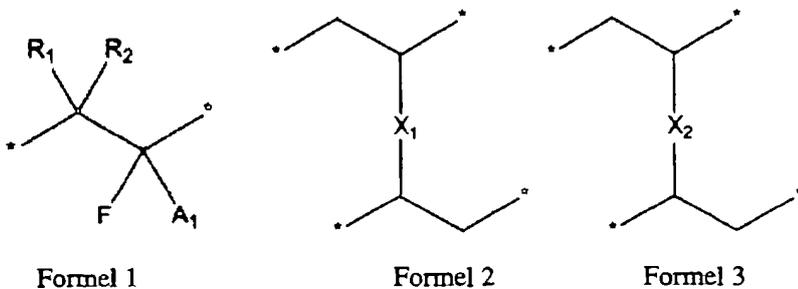
146. Polymer nach einem der Ansprüche 141 bis 145, wobei A_{11} Carboxylat, Phosphonat oder Phosphat ist.

147. Polymer nach einem der Ansprüche 141 bis 146, wobei die Polymerisationsmischung keinen Polymerisationsinitiator umfasst.

148. Vernetztes Kationenaustauscher-Polymer, das Struktureinheiten, die den Formeln 1, 2 und 3 entsprechen, umfasst, wobei

(i) die Struktureinheiten, die Formel 1 entsprechen, mindestens etwa 85 Gew.-Proz., bezogen auf das Gesamtgewicht der Struktureinheiten der Formeln 1, 2 und 3, das von den Mengen der Monomere, die in der Polymerisationsreaktion eingesetzt werden, berechnet wird, in dem Polymer darstellen, und das Gewichtsverhältnis der Struktureinheit, die der Formel 2 entspricht, zu der Struktureinheit, die der Formel 3 entspricht, von etwa 4:1 bis etwa 1:4 ist, oder

(ii) der Molenbruch der Struktureinheit der Formel 1 in der Polymerisationsmischung mindestens etwa 0,87, bezogen auf die Gesamtanzahl der Struktureinheiten der Formeln 1, 2 und 3, der von den Mengen an Monomeren, die in der Reaktionsmischung eingesetzt werden, berechnet wird, und das Molverhältnis der Struktureinheit der Formel 2 zu der Struktureinheit der Formel 3 von etwa 0,2:1 bis etwa 7:1 ist, und Formel 1, Formel 2 und Formel 3 den folgenden Strukturen entsprechen:



wobei

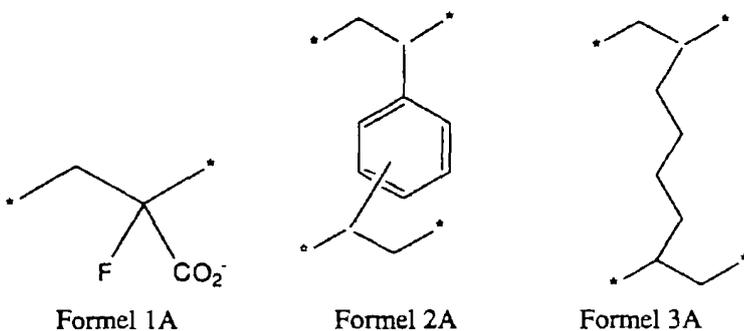
R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl sind;

A_1 Carboxylat, Phosphonat oder Phosphat in Salz- oder Säureform ist;

X_1 Arylen ist;

X_2 Alkylen, eine Ethergruppe oder eine Amidgruppe ist.

149. Polymer nach Anspruch 143, wobei Formel 1, Formel 2 und Formel 3 den folgenden Strukturen entsprechen:



150. Polymer nach einem der Ansprüche 141 und 143 bis 148, wobei X_2 der Formeln 3 oder 33 entweder (a) eine Ethergruppe ausgewählt aus $-(CH_2)_d-O-(CH_2)_e-$ oder $-(CH_2)_d-O-(CH_2)_e-O-(CH_2)_d-$ ist, wobei d und e unabhängig voneinander eine ganze Zahl von 1 bis 5 sind, oder (b) eine Amidgruppe der Formel $-C(O)-NH-(CH_2)_p-NH-C(O)-$ ist, wobei p eine ganze Zahl von 1 bis 8 ist, oder (c) Formel 3 oder 33 eine Mischung aus Struktureinheiten, die die Ethergruppe und die Amidgruppe besitzen, ist.

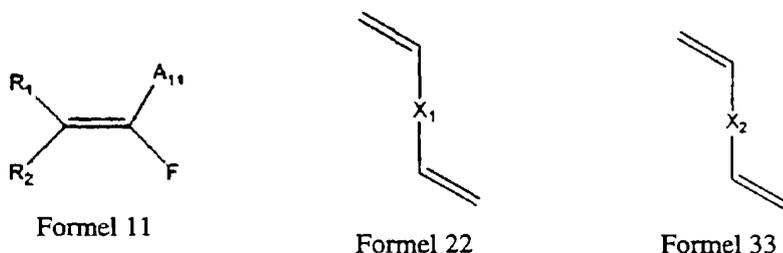
151. Polymer nach Anspruch 150, wobei X_2 die Ethergruppe ist, d eine ganze Zahl von 1 bis 2 ist, und e eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist.

152. Polymer nach Anspruch 150, wobei X_2 die Amidgruppe ist und p eine ganze Zahl von 4 bis 6 ist.
153. Polymer nach einem der Ansprüche 141 und 143 bis 148, wobei X_2 Alkylen ist.
154. Polymer nach Anspruch 153, wobei X_2 Ethylen, Propylen, Butylen, Pentylen oder Hexylen ist.
155. Polymer nach Anspruch 153, wobei X_2 Butylen ist.
156. Polymer nach einem der Ansprüche 141, 143 bis 148 und 150 bis 155, wobei X_1 Phenylen ist.
157. Polymer nach einem der Ansprüche 141, 143 bis 148 und 150 bis 156, wobei R_1 und R_2 Wasserstoff sind.
158. Polymer nach einem der Ansprüche 141, 143 bis 148 und 150 bis 157, wobei A_{11} geschütztes Carboxylat ist.
159. Polymer nach Anspruch 158, wobei geschütztes Carboxylat $-C(O)O$ -Alkyl ist.
160. Polymer nach einem der Ansprüche 145 und 150 bis 159, wobei das Hydrolysemittel eine starke Base ist.
161. Polymer nach Anspruch 160, wobei die starke Base Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Magnesiumhydroxid, Calciumhydroxid oder eine Kombination davon ist.
162. Polymer nach einem der Ansprüche 141 bis 145 und 150 bis 161, wobei das Gewichtsverhältnis des Monomers der Formel 22 zu dem Monomer der Formel 33 in dem vernetzten Kationenaustauscher-Polymer von etwa 2:1 bis 1:2 ist.
163. Polymer nach einem der Ansprüche 141 bis 145 und 150 bis 161, wobei das Gewichtsverhältnis des Monomers der Formel 22 zu dem Monomer der Formel 33 in dem vernetzten Kationenaustauscher-Polymer etwa 1:1 ist.
164. Polymer nach einem der Ansprüche 141 bis 145 und 150 bis 161, wobei das Molverhältnis des Monomers der Formel 22 zu dem Monomer der Formel 33 in dem vernetzten Kationenaustauscher-Polymer von 0, 2:1 bis 3,5:1 ist.
165. Polymer nach einem der Ansprüche 141 bis 145 und 150 bis 161, wobei das Molverhältnis des Monomers der Formel 22 zu dem Monomer der Formel 33 in dem vernetzten Kationenaustauscher-Polymer von etwa 0,5:1 bis 1,3:1 ist.
166. Polymer nach einem der Ansprüche 148 bis 161, wobei das Molverhältnis der Struktureinheit der Formel 2 zu der Struktureinheit der Formel 3 in dem vernetzten Kationenaustauscher-Polymer von 0,2:1 bis 3,5:1 ist.
167. Polymer nach einem der Ansprüche 148 bis 161, wobei das Molverhältnis der Struktureinheit der Formel 2 zu der Struktureinheit der Formel 3 in dem vernetzten Kationenaustauscher-Polymer von etwa 0,5:1 bis etwa 1,3:1 ist.
168. Polymer nach einem der Ansprüche 141 bis 167, wobei das Kation des Salzes Calcium, Natrium oder eine Kombination davon ist.
169. Polymer nach Anspruch 168, wobei das Kation des Salzes Calcium ist.
170. Pharmazeutische Zusammensetzung, die ein vernetztes Kationenaustauscher-Polymer nach einem der Ansprüche 141 bis 169 und einen pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff umfasst.
171. Verfahren zum Herstellen eines vernetzten Kationenaustauscher-Polymers, das Kontaktieren einer Mischung, die drei oder mehr Monomere umfasst, um das vernetzte Kationenaustauscher-Polymer zu erzeugen, umfasst, wobei die Monomere der Formel 11, der Formel 22 und der Formel 33 entsprechen; wobei

(i) die Monomere, die Formel 11 entsprechen, mindestens etwa 85 Gew.-Proz., bezogen auf das Gesamtgewicht der Monomere der Formeln 11, 22 und 33 in der Polymerisationsmischung, darstellen, und das Gewichtsverhältnis des Monomers, das der Formel 22 entspricht, zu dem Monomer, das der Formel 33 entspricht, von etwa 4:1 bis etwa 1:4 ist, oder

(ii) der Molenbruch des Monomers der Formel 11 in der Polymerisationsmischung mindestens etwa 0,87, bezogen auf die Gesamtanzahl der Monomere der Formeln 11, 22 und 33, ist, und das Molverhältnis des Monomers der Formel 22 zu dem Monomer der Formel 33 in der Polymerisationsmischung von etwa 0,2:1 bis etwa 7:1 ist, und

Formel 11, Formel 22 und Formel 33 den folgenden Strukturen entsprechen:



wobei

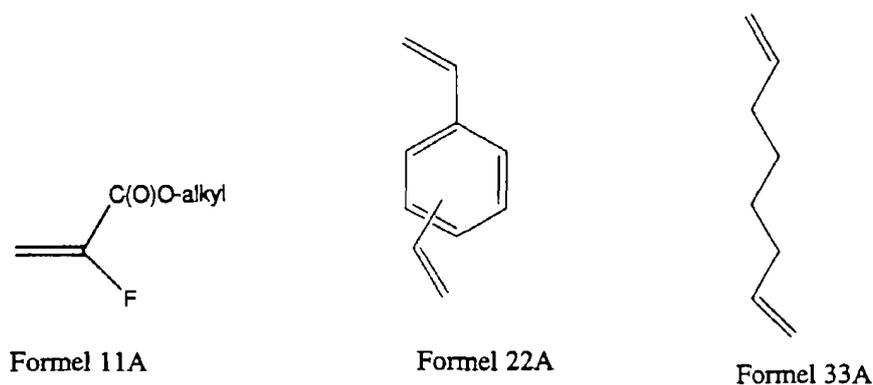
R₁ und R₂ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl sind;

A₁₁ ein wahlweise geschütztes Carboxylat, Phosphonat oder Phosphat ist;

X₁ Arylen ist; und

X₂ Alkylen, eine Ethergruppe oder eine Amidgruppe ist.

172. Verfahren nach Anspruch 171, wobei Formeln 11, 22 und 33 den folgenden Strukturen entsprechen:



173. Verfahren nach Anspruch 171 oder 172, das weiterhin Hydrolysieren des vernetzten Kationenaustauscher-Polymers mit einem Hydrolysemittel umfasst.

174. Verfahren nach Anspruch 171 oder 172, wobei die Polymerisationsausbeute mindestens etwa 85% beträgt.

175. Verfahren nach Anspruch 173, wobei die Ausbeute nach einer Hydrolyse mindestens etwa 85% beträgt.

176. Verfahren nach einem der Ansprüche 171 bis 175, wobei A₁₁ Carboxylat, Phosphonat oder Phosphat ist.

177. Verfahren nach einem der Ansprüche 171 bis 176, wobei die Polymerisationsmischung keinen Polymerisationsinitiator umfasst.

178. Vernetztes Kationenaustauscher-Polymer oder pharmazeutische Zusammensetzung zum Entfernen von Kalium aus dem Magen-Darm-Trakt, wobei die Behandlung Verabreichen an einen tierischen Probanden, der dessen bedarf, einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 170 oder eines Polymers nach einem der Ansprüche 141 bis 169 umfasst, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung oder das Polymer den Magen-Darm-Trakt des Probanden durchläuft und eine therapeutisch wirksame Menge an Kalium-Ionen aus dem Magen-Darm-Trakt des Probanden entfernt.

179. Polymer oder Zusammensetzung nach Anspruch 178, wobei der tierische Proband ein Säuger ist und das Polymer nach einem der Ansprüche 141 bis 169 an den Probanden verabreicht wird.

180. Polymer oder Zusammensetzung nach Anspruch 178 oder 179, wobei der Proband an einer chronischen Nierenerkrankung leidet.

181. Polymer oder Zusammensetzung nach Anspruch 178 oder 179, wobei der Proband an Herzinsuffizienz leidet.

182. Polymer oder Zusammensetzung nach Anspruch 180 oder 181, wobei der Proband sich einer Dialysebehandlung unterzieht.

183. Polymer oder Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 178 bis 182, wobei der Proband Hyperkaliämie verspürt.

184. Polymer oder Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 178 bis 183, wobei der Proband ein Mensch ist.

185. Polymer oder Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 178 bis 184, wobei das Kalium-bindende Polymer in einer Dosis von etwa 10 Gramm/Tag bis etwa 30 g/Tag verabreicht wird.

186. Polymer oder Zusammensetzung nach Anspruch 184 oder 185, wobei der Mensch mit einem Mittel, das Kalium-Retention verursacht, behandelt wird.

187. Polymer oder Zusammensetzung nach Anspruch 186, wobei das Kalium-bindende Polymer und das Mittel, das Kalium-Retention verursacht, gleichzeitig verabreicht werden.

188. Polymer oder Zusammensetzung nach Anspruch 186 oder 187, wobei das Mittel, das Kalium-Retention verursacht, ein Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer ist.

189. Polymer oder Zusammensetzung nach Anspruch 188, wobei der Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer Captopril, Zofenopril, Enalapril, Ramipril, Quinapril, Perindopril, Lisinopril, Benazipril, Fosinopril oder eine Kombination davon ist.

190. Polymer oder Zusammensetzung nach Anspruch 186 oder 187, wobei das Mittel, das Kalium-Retention verursacht, ein Angiotensin-Rezeptor-Blocker ist.

191. Polymer oder Zusammensetzung nach Anspruch 189, wobei der Angiotensin-Rezeptorblocker Candesartan, Eprosartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan, Telmisartan, Valsartan oder eine Kombination davon ist.

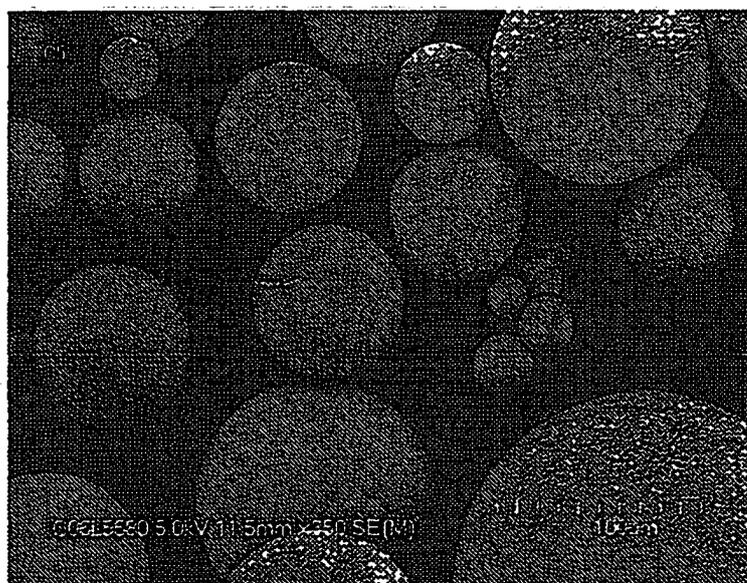
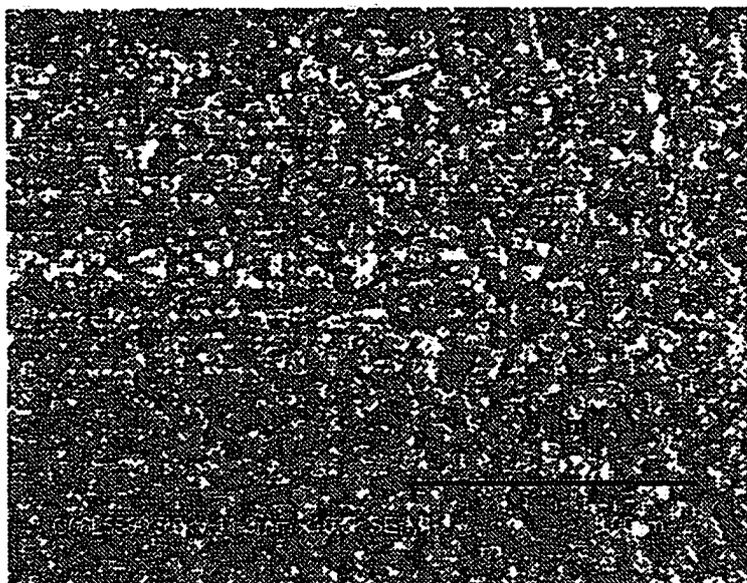
192. Polymer oder Zusammensetzung nach Anspruch 186 oder 187, wobei das Mittel, das Kalium-Retention verursacht, ein Aldosteron-Antagonist ist.

193. Polymer oder Zusammensetzung nach Anspruch 192, wobei der Aldosteron-Antagonist Spironolacton, Eplerenon oder eine Kombination davon ist.

Es folgen 7 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

FIG. 1A



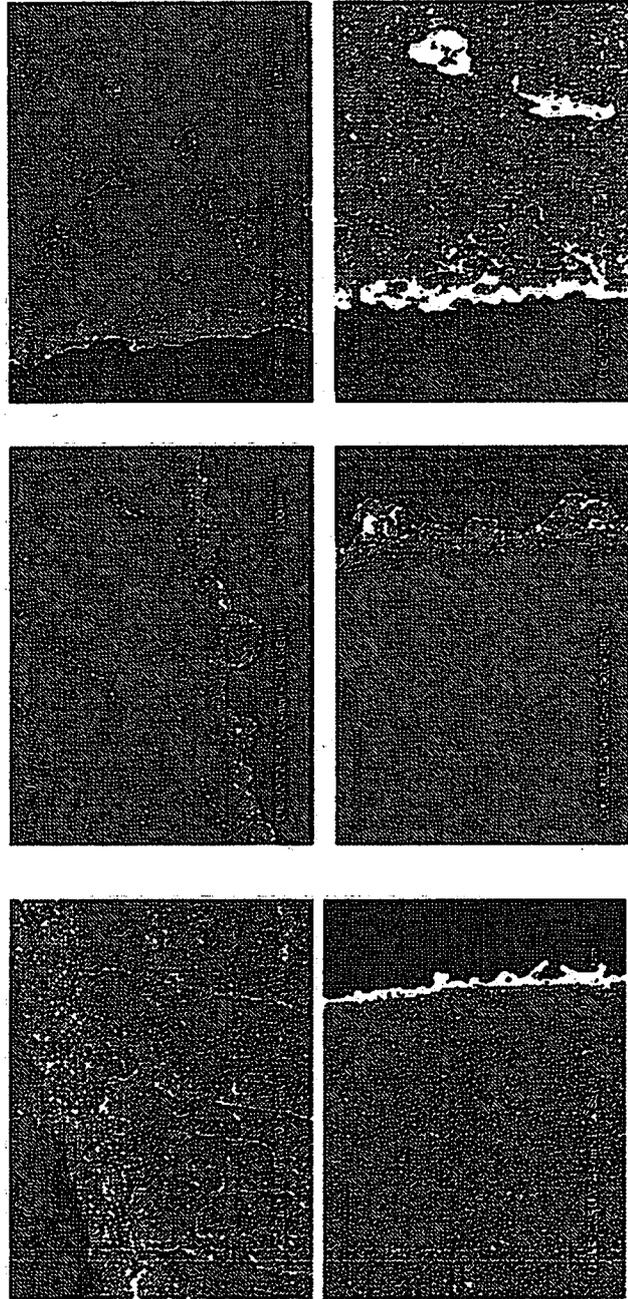


FIG. 1B

FIG. 2A

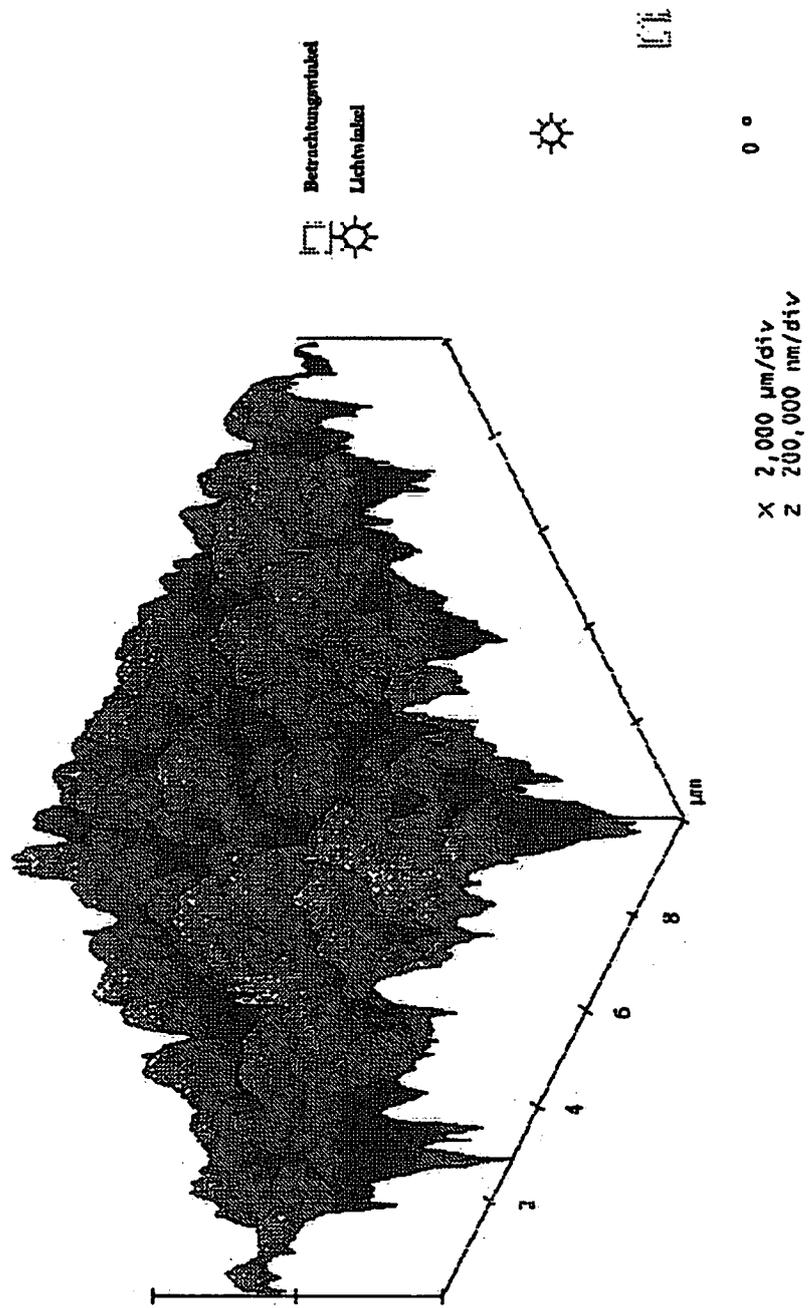


FIG. 2B

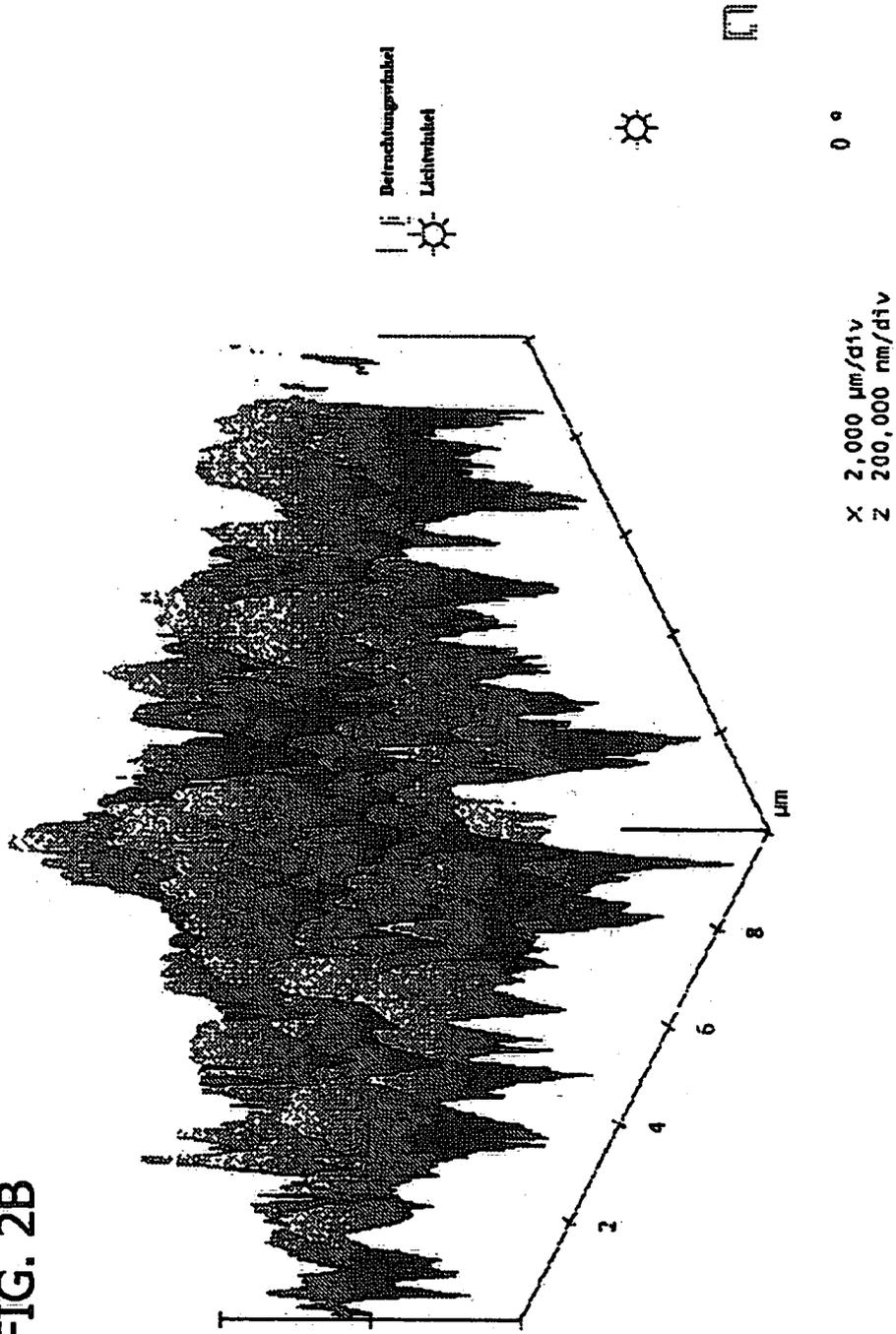
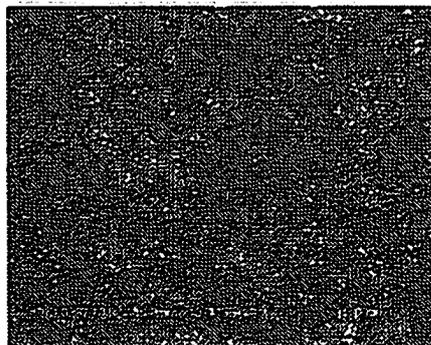


FIG. 3



A1



A2



A3



A4

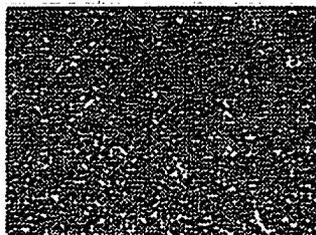


A5

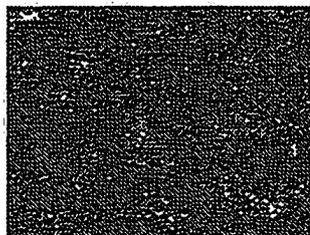


A6

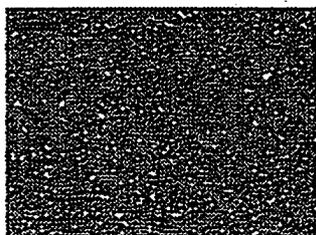
FIG. 4



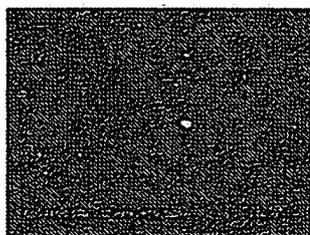
B1



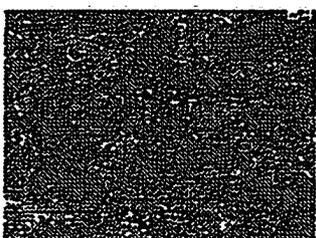
B2



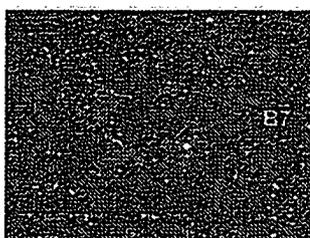
B3



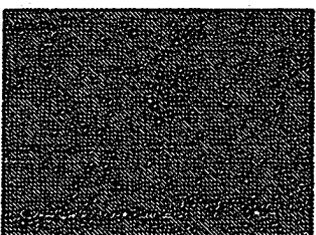
B4



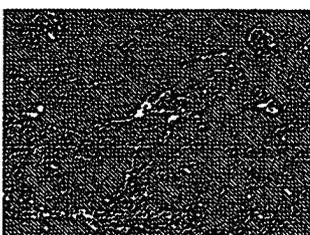
B5



B6



B7



B8

FIG. 5A

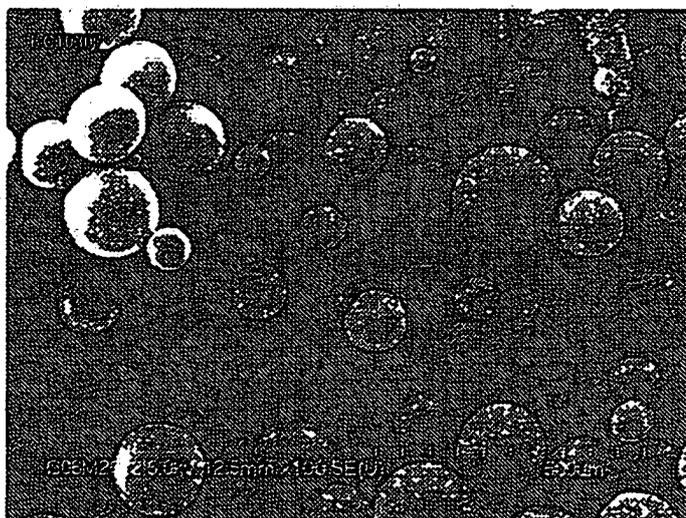


FIG. 5B

