

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 493**

51 Int. Cl.:

A61K 31/785 (2006.01)

A61P 3/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2014 E 17177221 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2019 EP 3287133**

54 Título: **Polímeros de unión a protones para la administración oral**

30 Prioridad:

05.06.2013 US 201361831445 P

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

29.11.2019

73 Titular/es:

**TRICIDA INC. (100.0%)
7000 Shoreline Court, Suite 201
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**KLAERNER, GERRIT;
CONNOR, ERIC F.;
GBUR, RANDI K.;
KADE, MATTHEW J.;
KIERSTEAD, PAUL H.;
BUYSSE, JERRY M.;
COPE, MICHAEL J.;
BIYANI, KALPESH N.;
NGUYEN, SON H. y
TABAKMAN, SCOTT M.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 733 493 T3

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

DESCRIPCIÓN

Polímeros de unión a protones para la administración oral

5 La presente invención se refiere en general a polímeros de unión de protones para la administración oral que pueden ser utilizados en el tratamiento de la acidosis metabólica.

10 La acidosis metabólica es el resultado de procesos metabólicos y dietéticos que en diversos estados de enfermedad crean una condición, en los que los ácidos no volátiles se acumulan en el cuerpo, causando una adición neta de protones (H⁺) o la pérdida de bicarbonato (HCO₃⁻). La acidosis metabólica se produce cuando el cuerpo acumula ácido a partir de los procesos metabólicos y dietéticos y el exceso de ácido no se elimina completamente del cuerpo por los riñones. La enfermedad renal crónica es a menudo acompañada por acidosis metabólica debido a la reducción de la capacidad del riñón para excretar los iones de hidrógeno secundarios a una incapacidad para recuperar bicarbonato filtrado (HCO₃⁻), sintetizar amoníaco (amoniogénesis), y excretar ácidos valorables. Las directrices prácticas clínicas recomiendan inicio de la terapia alcalino en pacientes con enfermedad no dependientes de diálisis crónica del riñón (ERC) cuando el nivel de bicarbonato sérico es <22 mEq/L para evitar o tratar complicaciones de acidosis metabólica. (Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure, K/DOQI, National Kidney Foundation, Am. J. Kidney Dis 2000; 35: S1-140, Raphael, KL, Zhang, Y, Wei, G, et al, 2013, Serum bicarbonate and mortality in adults in NHANES III, Nephrol. Dial. Transplant 28: 1207-1213). Estas complicaciones incluyen la desnutrición y retraso del crecimiento en niños, exacerbación de la enfermedad buena, el aumento de la degradación muscular, la síntesis de albúmina reducida, y el aumento de la inflamación. (Leman, J, Litzow, J.R., Lennon, E.J. 1966. The effects of chronic acid loads in normal man: further evidence for the participation of bone mineral in the defense against chronic metabolic acidosis, J. Clin Invest. 45: 1608-1614; Franch HA, Mitch WE, 1998, Catabolism in uremia: the impact of metabolic acidosis, J. Am. Soc. Nephrol. 9: S78-81; Ballmer, PE, McNurlan, MA, Hulter, HN, et al., 1995, Chronic metabolic acidosis decreases albumin synthesis and induces negative nitrogen balance in humans, J. Clin. Invest. 95: 39-45; Farwell, WR, Taylor, EN, 2010, Serum anion gap, bicarbonate and biomarkers of inflammation in healthy individuals in a national survey, CMAJ 182:137-141). La acidosis metabólica abierta está presente en una gran proporción de los pacientes cuando la tasa de filtración glomerular estimada está por debajo de 30 ml/min/1,73m². (KDOQI bone guidelines: American Journal of Kidney Diseases (2003) 42: S1-S201 (Suppl): Widmer B, Gerhardt R.E., Harrington J.T., Cohen JJ, Serum electrolyte and acid base composition: The influence of graded degrees of chronic renal failure, Arch Intern Med 139: 1099-1102, 1979; Dobre M, Yang, W, Chen J, et al, Association of serum bicarbonate with risk of renal and cardiovascular outcomes in ERC: a report from the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study. Am. J. Kidney Dis 62: 670-678, 2013; Yaqoob, Mum. Acidosis and progression of chronic kidney disease. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 19: 489-492, 2010.

35 La acidosis metabólica, independientemente de la etiología, disminuye bicarbonato de líquido extracelular y, por tanto, disminuye el pH extracelular. La relación entre el pH del suero y bicarbonato sérico es descrita por la ecuación de Henderson-Hasselbalch

$$40 \quad \text{pH} = \text{pK}' + \log \left[\frac{[\text{HCO}_3^-]}{(0.03 \times \text{Paco}_2)} \right]$$

45 donde 0,03 es el coeficiente de solubilidad física para CO₂, [HCO₃⁻] y PaCO₂ son las concentraciones de bicarbonato y presión parcial de dióxido de carbono, respectivamente.

50 Hay varias pruebas de laboratorio que se pueden utilizar para definir acidosis metabólica. Las pruebas miden fundamentalmente ya sea bicarbonato (HCO₃⁻) o una concentración de protones (H⁺) en diversas muestras biológicas, incluyendo la venosa o arterial.

55 Las mediciones más útiles para la determinación de la acidosis se basan en una medición del bicarbonato de plasma venoso (o dióxido de carbono en total [tCO₂]), los electrolitos séricos Cl⁻, K⁺, y Na⁺, y una determinación de la brecha de aniones. En el laboratorio clínico, la medición de electrolitos de plasma o suero venosos incluye una estimación de la tCO₂. Esta medida refleja la suma de CO₂ que circula [es decir, el CO₂ total representado por bicarbonato (HCO₃⁻), ácido carbónico, (H₂CO₃) y CO₂ disuelto (0,03 X PCO₂)]. tCO₂ también puede estar relacionado con HCO₃⁻ mediante el uso de una forma simplificada y estandarizada de la ecuación de Henderson-Hasselbalch: tCO₂ = HCO₃⁻ + 0,03 PCO₂, donde PO₂ es la presión parcial medida de CO₂. Ya que la concentración de HCO₃⁻ es mayor de 90% de la tCO₂, y hay pequeñas cantidades de H₂CO₃, entonces tCO₂ venosa se utiliza a menudo como una aproximación razonable de la concentración de HCO₃⁻ venosa en la sangre. Especialmente durante la enfermedad renal crónica, un valor de HCO₃⁻ de plasma anormal <24-26 mEq/L indica generalmente acidosis metabólica.

65 Los cambios en la concentración de suero Cl⁻ pueden proporcionar información adicional sobre posibles trastornos a base de ácido, en particular cuando están desproporcionados con respecto a los cambios en la concentración sérica de Na⁺. Cuando esto ocurre, los cambios en la concentración de suero Cl⁻ están típicamente

asociados con cambios recíprocos en bicarbonato sérico. Por lo tanto, en la acidosis metabólica con hueco de anión normal, suero Cl^- aumenta >105 mEq/L cuando bicarbonato sérico se disminuye $<24-26$ mEq/L.

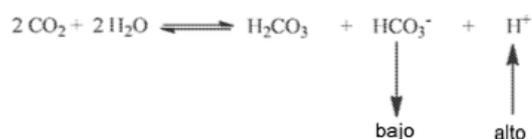
Cálculo del hueco de anión [definido como el suero $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$] es un aspecto importante del diagnóstico de la acidosis metabólica. la acidosis metabólica puede estar presente con un hueco de anión normal o elevado. Sin embargo, un hueco de anión elevado significa comúnmente la presencia de acidosis metabólica, independientemente del cambio en suero HCO_3^- . Un hueco de anión mayor que 20 mEq/L (hueco de anión normal es de 8 a 12 mEq/L) es una característica típica de acidosis metabólica.

Gases en sangre arterial se utilizan para identificar el tipo de un trastorno a base de ácido y para determinar si hay perturbaciones mixtas. En general, el resultado de las medidas de gases en sangre arterial debe coordinarse con la historia, examen físico y los datos de rutina de laboratorio mencionados anteriormente. Un gas de sangre arterial mide la tensión arterial de dióxido de carbono (PaCO_2), la acidez (pH), y la tensión de oxígeno (PaO_2). La concentración de HCO_3^- se calcula a partir del pH y de la PaCO_2 . Los sellos de acidosis metabólica son un pH $<7,35$, $\text{PaCO}_2 <35$ mm Hg y $\text{HCO}_3^- <22$ mEq/L. El valor de PaO_2 (80-95 mmHg normal) no se utiliza para hacer el diagnóstico de acidosis metabólica, pero puede ser útil en la determinación de la causa. La perturbación a base de ácido se clasifica primero como respiratoria o metabólica. Trastornos respiratorios son los causados por eliminación pulmonar anormal de CO_2 que produce un exceso (acidosis) o déficit (alcalosis) de CO_2 (dióxido de carbono) en el fluido extracelular. En los trastornos a base de ácido respiratorios, los cambios en bicarbonato sérico (HCO_3^-) son inicialmente una consecuencia directa del cambio en PcO_2 con un aumento mayor en PcO_2 resulta en un aumento en HCO_3^- . (Adrogué HJ, Madias NE, 2003, Respiratory acidosis, respiratory alkalosis, and mixed disorders, in Johnson RJ, Feehally J (eds.): Comprehensive Clinical Nephrology Londres, CV Mosby, pp 167-182.). Las alteraciones metabólicas son aquellas causadas por la ingesta excesiva de, o la producción metabólica o pérdidas de, ácidos o bases no volátiles en el líquido extracelular. Estos cambios se reflejan por los cambios en la concentración de anión de bicarbonato (HCO_3^-) en la sangre; la adaptación en este caso implica mecanismos de búferes (inmediata), respiratorios (horas o días) y renales (días). (DuBose TD, MacDonald GA: renal tubular acidosis, 2002, en DuBose TD, Hamm LL (eds): Acid-base and electrolyte disorders: A companion to Brenners and Rector's the Kidney, Philadelphia, WB Saunders, pp 189-206).

La concentración total de iones de hidrógeno en la sangre se define por el cociente de dos cantidades, el contenido de suero HCO_3^- (regulada por los riñones) y el contenido de PCO_2 (regulada por los pulmones) y se expresa del siguiente modo:

$$[\text{H}^+] \propto (\text{P}_{\text{CO}_2} / [\text{HCO}_3^-])$$

La consecuencia de un aumento en la concentración total de iones de hidrógeno es una disminución en el mayor tampón extracelular, bicarbonato. pH de sangre normal está entre 7,38 y 7,42, correspondiente a una concentración de ión de hidrógeno (H^+) de 42 a 38 nmol/L (Goldberg M: Approach to Acid-Base Disorders. 2005. In Greenberg A, Cheung AK (eds) Primer on Kidney Diseases, National Kidney Foundation, Philadelphia, Elsevier-Saunders, pp. 104-109.). Bicarbonato (HCO_3^-) es un anión que actúa para tamponar contra las perturbaciones de pH en el cuerpo, y los niveles normales de bicarbonato de plasma están entre 22-26 mEq/L (Szerlip HM: Metabolic Acidosis, 2005, en Greenberg A, Cheung AK (eds) en primer lugar en Primer on Kidney Diseases, National Kidney Foundation, Philadelphia, Elsevier-Saunders, pp. 74-89.). Acidosis es el proceso que causa una reducción en el pH de la sangre (acidemia) y refleja la acumulación de iones de hidrógeno (H^+) y su amortiguación consiguiente por el ion bicarbonato (HCO_3^-), resultando en una disminución en el bicarbonato sérico. La acidosis metabólica se puede representar del siguiente modo:



(Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. Am. J. Kidney Dis. 2000; 35: S1-140). Usando esta ecuación de balance, la pérdida de un HCO_3^- es equivalente a la adición de un H^+ y por el contrario, la ganancia de un HCO_3^- es equivalente a la pérdida de un H^+ . Así, los cambios en el pH de sangre, particularmente aumentos en H^+ (pH inferior, acidosis) puede ser corregido mediante el aumento de suero HCO_3^- o, de forma equivalente, por la disminución de suero H^+ .

Con el fin de mantener el pH extracelular dentro del rango normal, la producción diaria de ácido debe ser excretada del cuerpo. La producción de ácido en el cuerpo resulta del metabolismo de carbohidratos de la dieta, las grasas y los aminoácidos. La oxidación completa de estos sustratos metabólicos produce agua y CO_2 . El dióxido de carbono generado por esta oxidación (~ 20.000 mmol/día) se exhala de manera eficiente por los pulmones, y representa el componente ácido volátil del equilibrio a base de ácido.

En contraste, los ácidos no volátiles (-50-100 mEq/día) son producidos por el metabolismo de aminoácidos que contienen sulfato y fosfato los y ácidos nucleicos. Ácidos adicionales no volátiles (ácido láctico, ácido butírico, ácido acético, otros ácidos orgánicos) surgen de la oxidación incompleta de grasas y carbohidratos, y de metabolismo de los carbohidratos en el colon, donde las bacterias que residen en el lumen del colon convierten los sustratos en ácidos orgánicos pequeños que luego son absorbidos en el torrente sanguíneo. El impacto de ácidos grasos de cadena corta en la acidosis se minimiza en alguna medida por el anabolismo, por ejemplo en ácidos grasos de cadena larga, o catabolismo al agua y CO₂.

Los riñones mantienen el equilibrio del pH en la sangre a través de dos mecanismos: recuperación de HCO₃⁻ filtrado a la depleción de bicarbonato general preventiva y la eliminación de ácidos no volátiles en la orina. Ambos mecanismos son necesarios para prevenir el agotamiento de bicarbonato y acidosis.

En el primer mecanismo, los riñones recuperan HCO₃⁻ que se filtra por el glomérulo. Esta recuperación se produce en el túbulo proximal y representa ~4500 mEq/día de HCO₃⁻ recuperada. Este mecanismo evita que se pierdan HCO₃⁻ en la orina, evitando así la acidosis metabólica. En el segundo mecanismo, los riñones eliminan suficiente H⁺ para igualar la producción de ácido no volátil diario a través del metabolismo y la oxidación de proteínas, grasas y carbohidratos. La eliminación de esta carga de ácido se lleva a cabo por dos rutas distintas en el riñón, que comprende la secreción activa de iones H⁺ y amoniogénesis. El resultado neto de estos dos procesos interconectados es la eliminación de la 50-100 mEq/día de ácido no volátil generado por el metabolismo normal.

Por lo tanto, se necesita una función renal normal para mantener el equilibrio a base de ácido. Durante la enfermedad renal crónica, la filtración y recuperación de HCO₃⁻ se deteriora como en la generación y la secreción de amoníaco. Estos déficits conducen rápidamente a la acidosis metabólica crónica que es, en sí, un potente antecedente para poner fin a la enfermedad renal. Con la producción de ácido continuo a partir del metabolismo, una reducción de la eliminación de ácido perturbará el equilibrio H⁺/HCO₃⁻ tal que el pH de la sangre cae por debajo del valor normal de pH = 7,38 -7,42.

El tratamiento de la acidosis metabólica por la terapia alcalina se indica generalmente para elevar y mantener el pH del plasma a más de 7,20. El bicarbonato de sodio (NaHCO₃) es del agente más comúnmente utilizado para corregir la acidosis metabólica. NaHCO₃ se puede administrar por vía intravenosa para elevar el nivel de suero HCO₃⁻ adecuadamente para aumentar el pH hasta más de 7,20. Corrección adicional depende de la situación individual y no se puede indicar si el proceso subyacente es tratable o el paciente es sintomático. Esto es especialmente cierto en ciertas formas de acidosis metabólica. Por ejemplo, en acidosis de brecha alta de aniones (AG) metabólica secundaria a la acumulación de ácidos orgánicos, ácido láctico, y las cetonas, los aniones afines son eventualmente metabolizados a HCO₃⁻. Cuando se trata el trastorno subyacente, se corrige el pH del suero; por lo tanto, se debe tener precaución en estos pacientes al proporcionar alcalino para elevar el pH mucho mayor que 7,20, para evitar un aumento en bicarbonato por encima del rango normal (> 26 mEq/L).

El citrato es un tratamiento alcalino apropiado para administrar por vía oral o IV, ya sea como la sal de potasio o de sodio, ya que se metaboliza por el hígado y los resultados en la formación de tres moles de bicarbonato de distancia cada mol de citrato. El citrato de potasio administrado que debe utilizarse con precaución en presencia de insuficiencia renal y de cerca para evitar la hiperpotasamia.

La solución intravenosa de bicarbonato sódico (NaHCO₃) se puede administrar si la acidosis metabólica es severa o si la corrección es poco probable que se produzca sin la administración alcalina exógena. La administración alcalina oral es la ruta preferida de terapia en personas con acidosis metabólica crónica. Las formas alcalinas más comunes para la terapia oral incluyen comprimidos NaHCO₃ cuando 1 g de NaHCO₃ es igual a 11,9 mEq de HCO₃⁻. Sin embargo, la forma oral de NaHCO₃ no está aprobada para uso médico y el prospecto del envase de la solución de bicarbonato de sodio intravenoso incluye las siguientes contraindicaciones, advertencias y precauciones (etiqueta Hospira para NDC 0409-3486-16):

Contraindicaciones: inyección de bicarbonato de sodio, USP está contraindicado en pacientes que están perdiendo cloruro por vómitos o de succión continua gastrointestinal, y en pacientes que reciben diuréticos conocidos para producir una alcalosis hipoclorémica.

Advertencias: Las soluciones que contienen iones de sodio deben usarse con mucho cuidado, en todo caso, en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal grave y en estados clínicos, en los que existe un edema con retención de sodio. En pacientes con función renal disminuida, la administración de las soluciones que contienen iones de sodio puede resultar en la retención de sodio. la administración intravenosa de estas soluciones puede causar sobrecarga de líquidos y/o soluto resulta en dilución de las concentraciones séricas de electrolitos, la sobrehidratación, estados congestionados o edema pulmonar.

Precauciones: [...] las posibles grandes cargas de sodio con bicarbonato dadas requieren tener precaución en el ejercicio en el uso de bicarbonato de sodio en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva u otros estados

edematosos o retiene sodio, así como en pacientes con oliguria o anuria.

Trastornos a base de ácido son comunes en pacientes con insuficiencia renal y enfermedad cardíaca crónica. la enfermedad renal crónica (ERC) deteriora progresivamente la excreción renal del peso corporal de aproximadamente 1 mmol/kg de iones de hidrógeno generados en adultos sanos (Yaqoob, MM., 2010, Acidosis and progression of chronic kidney disease, Curr. Opin. Nephrol. Hyperten. 19:489-492.). La acidosis metabólica, que resulta de la acumulación de ácido (H⁺) o el agotamiento de base (HCO₃⁻) en el cuerpo, es una complicación común de pacientes con enfermedad renal crónica, en particular cuando la tasa de filtración glomerular (TFG, una medida de la función renal) cae por debajo de 30 ml/min/1,73m². La acidosis metabólica tiene efectos profundos a largo plazo en proteínas y metabolismo muscular, recambio óseo y el desarrollo de la osteodistrofia renal. Además, acidosis metabólica influye en una variedad de funciones paracrinas y endocrinas, de nuevo con consecuencias a largo plazo, tales como el aumento de mediadores inflamatorios, la leptina reducida, resistencia a la insulina, y el aumento de corticosteroide y la producción de la hormona paratiroidea (Mitch WE, 1997, Influence of metabolic acidosis on nutrition, Am. J. Kidney Dis. 29: 46-48.). El efecto neto de la acidosis metabólica sostenida en el paciente ERC es la pérdida de masa ósea y muscular, un balance negativo de nitrógeno, y la aceleración de la insuficiencia renal crónica debido a anomalías hormonales y celulares (De Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery MJ, et al, 2009, Bicarbonate supplementation slows progression of ERC and improves nutritional status, J. Am. Soc. Nephrol. 20: 2075-2084). A la inversa, las preocupaciones potenciales con la terapia de álcali en pacientes de ERC incluyen la expansión del volumen de fluido extracelular asociado con la ingestión de sodio, lo que resulta en el desarrollo o agravamiento de la hipertensión, facilitación de la calcificación vascular, y la descompensación de la insuficiencia cardíaca existente. Pacientes de ERC de grado moderado (TFG a 20-25% de lo normal) primero desarrollan acidosis hiperclorémica con un hueco de anión normal debido a la incapacidad para recuperar bicarbonato filtrado y excretar cationes de protones y amonio. A medida que progresan hacia los estadios avanzados de ERC, se aumenta el hueco de anión, reflectante de la degradación continua de la capacidad del riñón para excretar los aniones que se asociaron con los protones no excretadas. El bicarbonato sérico en estos pacientes rara vez desciende por debajo de 15 mmol/L con un hueco de anión máximo elevado de aproximadamente 20 mmol/L. Los aniones no metabolizables que se acumulan en ERC se almacenan temporalmente por las sales alcalinas de hueso (Lemann J Jr, Bushinsky DA, Hamm LL Bone buffering of acid and base in humans. Am. J. Physiol Renal Physiol. 2003 Nov 285 (5): F811-32).

La mayoría de los pacientes con enfermedad renal crónica tienen diabetes subyacente (nefropatía diabética) e hipertensión, lo que lleva a un deterioro de la función renal. En casi todos los pacientes con hipertensión, una alta ingesta de sodio va a empeorar la hipertensión. En consecuencia, renal, insuficiencia cardíaca, diabetes y directrices hipertensas limitan estrictamente la ingesta de sodio en estos pacientes a menos de 1,5 g o 65 mEq por día (HFSA 2010 guidelines, Lindenfeld 2010, J Cardiac Failure V16 No 6 P475). Terapias antihipertensivas crónicas a menudo inducen la excreción de sodio (diuréticos) o modifican la capacidad del riñón para excretar sodio y agua (tal como, por ejemplo, la renina angiotensina aldosterona que inhiben drogas "RAASi"). Sin embargo, a medida que se deteriora la función del riñón, diuréticos se hicieron menos eficaces debido a una incapacidad para responder del túbulo. Los fármacos RAASi inducen hiperpotasamia en peligro la vida, ya que inhiben la excreción renal de potasio. Teniendo en cuenta la carga adicional de sodio, mediante el tratamiento de pacientes con acidosis metabólica crónica con cantidades de base que contiene sodio que a menudo exceden la ingesta diaria recomendada de sodio total no es una práctica razonable. Como consecuencia, el bicarbonato de sodio oral no se prescribe comúnmente crónicamente en estos pacientes de nefropatía diabética. El bicarbonato de potasio tampoco es aceptable ya que pacientes con enfermedad renal crónica son incapaces de excretar fácilmente potasio, dando lugar a la hiperpotasamia grave.

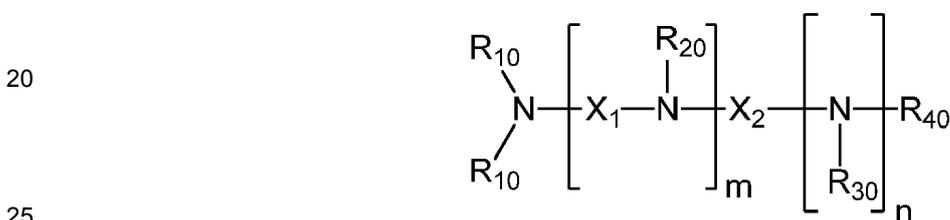
A pesar de estos defectos, el papel de bicarbonato de sodio oral, se ha estudiado en la pequeña subpoblación de pacientes con ERC no hipertensos. Como parte del Diálogo Nacional de Investigación del Riñón, la terapia con álcali fue identificada por tener el potencial para disminuir la progresión de la ERC, así como para corregir la acidosis metabólica. Los descensos anuales relacionados con la edad en la tasa de filtración glomerular (TFG) después de la edad de 40 es 0,75-1,0 ml/min/1,73m² en individuos normales. En pacientes con ERC con progresión rápida, se puede observar una disminución más pronunciada de >4 ml/min/1,73m² anualmente.

En un estudio de resultados, De Brito-Ashurst et al demostraron que la suplementación con bicarbonato preserva la función renal en la enfermedad renal crónica (De Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery MJ, et al, 2009, Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status, J. Am. Soc. Nephrol. 20: 2075-2084). El estudio asignó al azar a 134 pacientes adultos con enfermedad renal crónica (aclaramiento de creatinina [CrCl] de 15 a 30 ml/min con 1,73 m²) y bicarbonato de suero 16 a 20 mmol/L a suplementación con bicarbonato de sodio oral o nivel de atención durante 2 años. La dosis media de bicarbonato en este estudio fue 1,82 g/día, que proporciona 22 mEq de bicarbonato por día. Los puntos finales primarios fueron la tasa de reducción de CrCl, la proporción de pacientes con disminuciones rápidas de CrCl (> 3 ml/min con 1,73 m²/año), y la etapa final de la enfermedad renal ("ESRD")(CrCl <10 ml/min). En comparación con el grupo de control, la disminución de CrCl fue más lenta con suplementación de bicarbonato (disminución de 1,88 ml/min con 1,73 m² para pacientes que reciben bicarbonato versus una disminución de 5,93 ml/min con 1,73 m² para el grupo de control; P <0,0001). Los pacientes suplementados con bicarbonato fueron significativamente menos propensos a experimentar una progresión rápida

(9% frente al 45%; relativamente arriesgan 0,15; 95% intervalo de confianza 0,06 a 0,40; P <0,0001). Del mismo modo, menos pacientes suplementados con bicarbonato desarrollaron ESRD (6,5% frente a 33%; riesgo relativo de 0,13; 95% intervalo de confianza 0,04-0,40; P <0.001).

5 La hiperfosfatemia es una comorbilidad frecuente en pacientes con enfermedad renal crónica, especialmente en aquellos con enfermedad renal avanzada o en fase terminal. Clorhidrato de Sevelámero es una resina de intercambio iónico usado comúnmente que reduce la concentración de fosfato en suero. Sin embargo, inconvenientes reportados de este agente incluyen acidosis metabólica, aparentemente debido a la absorción neta de HCl en el proceso de unión a fosfato en el intestino delgado. Varios estudios realizados en pacientes con enfermedad renal crónica y hiperfosfatemia quienes recibieron hemodiálisis o diálisis peritoneal encontraron disminuciones en concentraciones de bicarbonato en suero con el uso de clorhidrato de sevelámero (Brezina, 2004 Kidney Int. V66 S90 (2004) S39-S45; Fan, 2009 Nephrol Dial Transplant (2009) 24: 3794).

15 La presente invención expuesta en las reivindicaciones adjuntas se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un polímero de amina reticulado que se une a protones que comprende el residuo de una amina correspondiente a la Fórmula 2:



Formula 2

en donde dicho polímero de amina reticulado se reticula con un agente de reticulación que se puede usar en reacciones de polimerización de sustitución y reacciones de reticulación post-polimerización, en donde el agente de reticulación es uno o más de: dihaloalcano, di(haloalquil)amina, tri(haloalquil)amina, bis(halometil)bencenos, tri(halometil)benceno, tetra(halometil)benceno, 1,2-dibromoetano, 1,3-dicloropropano, 1,2-dicloroetano, 1-bromo-2-cloroetano, 1,3-dibromopropano, bis(2-cloroetil)amina, tris(2-cloroetil)amina, bis(2-cloroetil)metilamina, bis(halometil)benceno, bis(halometil)bifenilo, bis(halometil)naftaleno, 1,2-bis(3-cloropropilamino)etano, bis(3-cloropropil)amina o 1,3-dicloropropano, y en donde

35 m y n son independientemente números enteros no negativos;
 R₁₀, R₂₀, R₃₀ y R₄₀ son independientemente hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;
 X₁ es



45 X₂ es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;
 cada X₁₁ es independientemente hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidroxilo, o amino; y
 z es un número no negativo,
 el polímero de amina reticulado tiene (i) una capacidad de unión a protones en equilibrio de por lo menos 5 mmol/g y una capacidad de unión a iones de cloruro de por lo menos 5 mmol/g en un tampón de fluido gástrico simulado ("SGF") acuoso que contiene NaCl 35 mM y HCl 63 mM a pH 1,2 y 37° C, (ii) una relación de hinchamiento de equilibrio en agua desionizada de aproximadamente 2 o menos, y (iii) una relación molar de iones de cloruro a iones de fosfato de por lo menos 1:1, respectivamente, en un tampón inorgánico de intestino delgado simulado ("SIB") acuoso que contiene NaCl 36 mM, NaH₂PO₄ 20 mM y ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico (MES) 50 mM tamponado a pH 5,5 y a 37° C.

60 Entre los varios aspectos de la presente invención, por lo tanto, pueden observarse composiciones para tratar un animal, incluyendo un humano, y métodos para preparar tales composiciones. Las composiciones comprenden polímeros de amina reticulados y pueden usarse, por ejemplo, para tratar enfermedades u otras afecciones metabólicas en las que la eliminación de protones y/o iones de cloruro del tracto gastrointestinal proporcionaría beneficios fisiológicos. Por ejemplo, los polímeros descritos en la presente pueden usarse para regular enfermedades relacionadas con ácido-base en un animal, incluido un humano. En una de tales realizaciones, los polímeros descritos en la presente pueden usarse para normalizar las concentraciones de bicarbonato en suero

y el pH de la sangre en un animal, incluido un humano. A modo de ejemplo adicional, los polímeros descritos en la presente pueden usarse en el tratamiento de la acidosis. Hay varias afecciones fisiológicas distintas que describen este desequilibrio, cada una de las cuales puede tratarse con un polímero que se une y elimina HCL.

5 La acidosis metabólica resultante de una ganancia neta de ácido incluye procesos que aumentan la producción iónica de hidrógeno endógeno, como cetoacidosis, acidosis L-láctica, acidosis D-láctica e intoxicación de salicilato. El metabolismo de las toxinas ingeridas tales como metanol, etilenglicol y paraldehído puede también
10 aumentar la concentración de ion hidrógeno. La disminución de la excreción renal de iones de hidrógeno como acidosis tubular renal en la acidosis urémica y distal (tipo I) es otra causa de la ganancia neta de ácido en el cuerpo como consecuencia de acidosis metabólica. La acidosis metabólica resultante de una pérdida de bicarbonato es un sello de acidosis tubular renal proximal (tipo II). Además, la pérdida gastrointestinal de bicarbonato en la diarrea aguda o crónica también resulta en acidosis metabólica. Hipoaldosteronismo primario o secundario son trastornos comunes que causan la hiperpotasamia y acidosis metabólica y subyacen a la clasificación de acidosis tubular renal de tipo IV. Hipoaldosteronismo hiporreninémico es la variedad más frecuente de este trastorno.

15 Otra forma de describir acidosis metabólica es en términos de la brecha de aniones. Las causas de la acidosis de brecha de alta anión incluyen cetoacidosis diabética, acidosis L-láctica, acidosis D-láctica, cetoacidosis alcohólica, cetoacidosis por inanición, acidosis urémica asociada con insuficiencia renal avanzada (etapas ERC 4 - 5), Intoxicación por salicilato, y exposición a la toxina seleccionada debido a ingestión incluyendo metanol, etilenglicol, propilenglicol y paraldehído. Las causas de acidosis normal de hueco de anión incluyen insuficiencia renal en fase temprana (etapas ERC 1 - 3), la pérdida gastrointestinal de bicarbonato debido a la diarrea aguda o crónica, acidosis tubular renal distal (tipo I), acidosis tubular renal proximal (tipo II), acidosis tubular renal de tipo IV, acidosis dilucional asociada con gran volumen de administración de fluido intravenoso, y el tratamiento de la cetoacidosis diabética resultante de cetonas perdidas en la orina.

20 Con respecto a la acidosis láctica, acidosis láctica hipóxica resulta de un desequilibrio entre el balance de oxígeno y el suministro de oxígeno y está asociada con isquemia tisular, convulsiones, la práctica de ejercicio, shock, paro cardíaco, gasto cardíaco bajo e insuficiencia cardíaca congestiva, anemia grave, hipoxemia severa e intoxicación con monóxido de carbono, deficiencia de vitamina y sepsis. En otros tipos de acidosis láctica, el suministro de oxígeno es normal, pero la fosforilación oxidativa se ve afectada, a menudo el resultado de defectos mitocondriales celulares. Esto es visto comúnmente en los errores innatos del metabolismo o de la ingestión de drogas o toxinas. Los azúcares alternativos utilizados para la alimentación por sonda o como irrigantes durante la cirugía (por ejemplo, fructosa, sorbitol) también puede resultar en el metabolismo que desencadena acidosis láctica.

25 Hay tres clasificaciones principales de acidosis tubular renal, cada una con etiologías distintivas con varios subtipos. Acidosis tubular renal distal (tipo I) puede ser causada por cambios hereditarios y genómicos, en particular mutación en el intercambiador $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ (AE1) o H^+/ATPasa . Ejemplos de acidosis tubular renal distal adquirida (tipo I) incluyen hiperparatiroidismo, síndrome de Sjogren, espongiosis medular renal, crioglobulinemia, lupus eritematoso sistémico, rechazo de trasplante renal, enfermedad tubulointersticial crónica y la exposición a diversos fármacos incluyendo anfotericina B, litio, ifosfamida, foscarnet, tolueno y vanadio. Una clasificación especial de acidosis tubular renal distal (tipo IV) con hiperpotasamia se encuentra en la nefritis lúpica, nefropatía obstructiva, células falciformes anémicas, y los defectos de tensión. Ejemplos hereditarios incluyen acidosis tubular renal con pseudohipoaldosteronismo de tipo I y pseudohipoaldosteronismo de tipo II (enfermedad de Gordon) y exposición a ciertos medicamentos (amilorida, triamtereno, trimetoprima, y pentamidina) puede también resultar en acidosis tubular renal distal (tipo IV) con hiperpotasamia. Acidosis tubular renal proximal (tipo II) puede ser causada por causas hereditarias o adquiridas. Causas hereditarias incluyen la enfermedad de Wilson y el síndrome de Lowe. Las causas adquiridas incluyen la cistinosis, galactosemia, mieloma múltiple, enfermedad de cadena ligera, amiloidosis, la deficiencia de vitamina D, el plomo y la ingestión de mercurio, y la exposición a ciertos fármacos, incluyendo ifosfamida, cidofovir, aminoglucósidos, y acetazolamida. defectos aislados en la reabsorción de bicarbonato puede ser una causa de acidosis tubular renal proximal (tipo II); ejemplos de tales defectos incluyen la exposición a los inhibidores de la anhidrasa carbónica, acetazolamida, topiramato, sulfamilon y la deficiencia de la anhidrasa carbónica. Acidosis tubular renal combinada proximal y distal (tipo III) es poco común y los resultados de defectos tanto en la reabsorción de bicarbonato proximal como la secreción de protones distal. Las mutaciones en el gen de la anhidrasa carbónica sistólica puede causar el defecto, así como ciertos medicamentos incluyendo ifosfamida.
35 Acidosis tubular renal de tipo IV con hiperpotasamia es una causa de acidosis metabólica. La etiología principal detrás de este tipo de acidosis es la deficiencia de aldosterona; hipoaldosteronismo resulta de insuficiencia adrenal primaria, el síndrome de hipoaldosteronismo hiporreninémico (RTA de Tipo IV) comúnmente observado en personas de edad avanzada, la enfermedad de Addison, y el pseudohipoaldosteronismo de tipo I debido a la resistencia de mineralocorticoides. Nefritis intersticial crónica debido a nefropatía analgésica, pielonefritis crónica, nefropatía obstructiva y enfermedad de células falciformes puede también crear una acidosis con hiperpotasamia. Por último, los fármacos tales como amilorida, espironolactona, triamtereno, trimetoprim, la terapia de heparina, los AINE, los bloqueadores del receptor de angiotensina e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden inducir acidosis metabólica acompañada de hiperpotasamia.

65 Todas las causas y etiologías de la acidosis metabólica anteriores son tratables con un polímero diseñado

para unirse y eliminar el HCl en el tracto gastrointestinal.

El método de tratamiento generalmente implica la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un polímero de amina reticulado que tiene la capacidad para eliminar los protones y los iones de cloruro desde el tracto gastrointestinal de un animal, tal como un humano. En general, dichos polímeros de amina reticulados tienen dos o más de las características de relativamente baja hinchazón, relativamente alta de protones y iones de cloruro de unión, y/o relativamente baja unión de interferir aniones tales como fosfato, citrato, de cadena corta, los ácidos grasos y los ácidos biliares. En los siguientes ejemplos y formas de realización, a menos que se indique lo contrario, los polímeros de amina reticulados se utilizan en la forma de amina libre, y a fin de obligar aniones requieren la protonación de las aminas. Como tal, muchos de los ensayos indicante enlace de aniones, y en segundo lugar, el requisito de bajo grado de cuaternización de amina, la unión se presume para aproximar la cantidad de protones de unión a aniones. Por ejemplo, en una realización, el polímero de amina reticulado posee al menos dos de las siguientes características: (i) una capacidad de unión de protones y una capacidad de unión de cloruro de al menos 5 mmol/g en fluido gástrico simulado ("SGF"); (ii) una relación de hinchamiento de menos de 5; (iii) una relación de unión de iones de cloruro al fosfato de al menos 0,35: 1, respectivamente, en tampón inorgánico de intestino delgado simulado ("SIB"), (iv) una selectividad para el cloruro sobre otros aniones en tampón orgánico e inorgánico del intestino pequeño simulado ("SOB"), (v) un tamaño medio de partícula de 80-120 micras, (vi) retención de más de 50% del HCl unido cuando se somete a un ensayo de cloruro de retención ("CRA", que se define más adelante), (vii) no más de 40% de grupos de amina cuaternizado antes de la administración a un animal, incluyendo un humano, según se mide en el ensayo de amina cuaternizada ("QAA") a fin de asegurar la unión que constituye la principal acción terapéutica del polímero de protones, (viii) una relación de unión de cloruro a unión de anión interfiriente de al menos 0,35:1, respectivamente, en "SOB", (ix) un peso molecular con un nitrógeno de entre 50 y 170 Daltons, y/o (x) un agente de reticulación por ciento en peso intervalo de 25 a 90%; siempre que al menos opciones (i) y (iii) se cumplen. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones el polímero de amina reticulado posee al menos tres características de características "(i)" a "(x)" identificadas en este párrafo. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones el polímero de amina reticulado posee al menos cuatro características de características "(i)" a "(x)" identificadas en este párrafo. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones el polímero de amina reticulado posee al menos cinco características de características "(i)" a "(x)" identificadas en este párrafo. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones el polímero de amina reticulado posee al menos seis características de características "(i)" a "(x)" identificadas en este párrafo. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones el polímero de amina reticulado posee al menos siete características de características "(i)" a "(x)" identificadas en este párrafo. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones el polímero de amina reticulado posee al menos ocho características de características "(i)" a "(x)" identificadas en este párrafo.

En una realización, el polímero de amina reticulado se administra como una composición farmacéutica que comprende el polímero de amina reticulado y, opcionalmente, un vehículo farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente, o combinación de los mismos que no interfieren significativamente con el protón y/o características de unión de cloruro del polímero de amina reticulado *in vivo*. Opcionalmente, la composición farmacéutica también puede comprender un agente terapéutico adicional.

La composición farmacéutica de la invención comprende un polímero de amina reticulado que tiene (i) un cloruro a la proporción de unión iónica de fosfato de al menos 0,35: 1, respectivamente, en tampón inorgánico de intestino pequeño simulado ("SIB"), y (ii) una relación de hinchamiento de aproximadamente 2 o menos.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un polímero de amina reticulado que tiene (i) una selectividad para el cloruro sobre otros aniones en tampón orgánico e inorgánico del intestino pequeño simulado ("SOB"), y (ii) una relación de hinchamiento de aproximadamente 2 o menos.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un polímero de amina reticulado que tiene (i) una capacidad de unión de protones y una capacidad de unión de cloruro de al menos 5 mmol/g en fluido gástrico simulado; y (ii) una relación de hinchamiento no en exceso de 2.

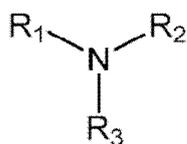
En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un polímero de amina reticulado que tiene (i) una capacidad de unión de protones y una capacidad de unión de cloruro de al menos 5 mmol/g en fluido gástrico simulado; (ii) una relación de dilatación menor que 2, y (iii) una proporción de unión iónica de cloruro a fosfato de al menos 0,35: 1, respectivamente, en tampón inorgánico de intestino pequeño simulado ("SIB").

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un polímero de amina reticulado que tiene (i) una capacidad de unión de protones y una capacidad de unión de cloruro de al menos 5 mmol/g en fluido gástrico simulado; (ii) una relación de dilatación menor que 5, y (iii) una selectividad para el cloruro sobre otros aniones en tampón orgánico e inorgánico del intestino pequeño simulado ("SOB").

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un polímero de amina reticulado que tiene i) una capacidad de unión de cloruro de >2 mmol/g en tampón orgánico/inorgánico simulado (SOB) y ii) >50% de retención del cloruro enlazado cuando se evaluó en el ensayo de retención de cloruro (CRA).

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un polímero de amina reticulado que tiene i) una capacidad de unión de cloruro de >5 mmol/g en fluido gástrico simulado (SGF) y ii) no tiene más de 40% de grupos amino cuaternizados como se mide en el ensayo de amina cuaternizada (QAA).

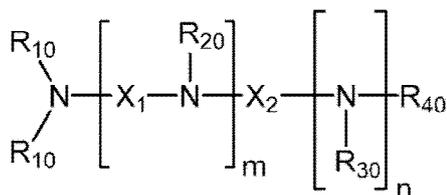
En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un polímero de amina reticulado que comprende el residuo de una amina correspondiente a la Fórmula 1



Formula 1

en la que R₁, R₂ y R₃ son independientemente hidrógeno, hidrocarbilo, o hidrocarbilo sustituido siempre que, sin embargo, al menos uno de R₁, R₂ y R₃ es distinto de hidrógeno, y el polímero de amina reticulado tiene (i) una capacidad de unión a protones de equilibrio de al menos 5 mmol/g y una capacidad de unión de iones de cloruro de al menos 5 mmol/g en un tampón acuoso fluido gástrico simulado ("SGF") que contiene 35 mM NaCl y 63 mM HCl a pH 1,2 y 37°C, y (ii) una relación de hinchamiento de equilibrio en agua desionizada de 2 o menos.

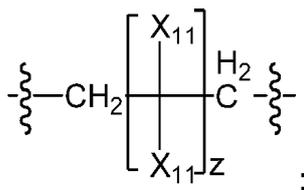
En algunas realizaciones, el polímero de amina reticulado se deriva de la polimerización de una amina correspondiente a la Fórmula 2



Formula 2

en donde dicho polímero de amina reticulado se reticula con un agente de reticulación que puede usarse en reacciones de polimerización de sustitución y reacciones de reticulación post-polimerización, en donde el agente de reticulación es uno o más de: dihaloalcano, di(haloalquil)amina, tri(haloalquil)amina, bis(halometil)bencenos, tri(halometil)benceno, tetra(halometil)benceno, 1,2-dibromoetano, 1,3-dicloropropano, 1,2-dicloroetano, 1-bromo-2-cloroetano, 1,3-dibromopropano, bis(2-cloroetil)amina, tris(2-cloroetil)amina, bis(2-cloroetil)metilamina, bis(halometil)benceno, bis(halometil)bifenilo, bis(halometil)naftaleno, 1,2-bis(3-cloropropilamino)etano, bis(3-cloropropil)amina o 1,3-dicloropropano, y en donde

m y n son independientemente números enteros no negativos;
R₁₀, R₂₀, R₃₀ y R₄₀ son independientemente hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;
X₁ es



X₂ es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;
cada X₁₁ es independientemente hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidroxilo, o amino; y
z es un número no negativo,
el polímero de amina reticulado tiene (i) una capacidad de unión a protones en equilibrio de por lo menos 5 mmol/g y una capacidad de unión a iones de cloruro de por lo menos 5 mmol/g en un tampón de fluido

gástrico simulado ("SGF") acuoso que contiene NaCl 35 mM y HCl 63 mM a pH 1,2 y 37° C, (ii) una relación de hinchamiento de equilibrio en agua desionizada de aproximadamente 2 o menos, y (iii) una relación molar de iones de cloruro a iones de fosfato de por lo menos 1:1, respectivamente, en un tampón inorgánico de intestino delgado simulado ("SIB") acuoso que contiene NaCl 36 mM, NaH₂PO₄ 20 mM y ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico (MES) 50 mM tamponado a pH 5,5 y a 37° C.

Un aspecto adicional de la presente descripción es un método de reticulación de un intermedio de unión a protones con un agente de reticulación polifuncional para proporcionar una o más de las características de hinchazón relativamente baja, unión relativamente alta de protones y iones de cloruro, y/o interferencia relativamente baja de iones interferentes. El intermedio de unión de protones puede ser, por ejemplo, un oligómero o polímero que contiene restos de amina preparados por (i) polimerización de sustitución, (ii) polimerización de adición, o (iii) la reticulación posterior a la polimerización de un intermedio.

Otros aspectos y características serán en parte evidentes y en parte indicadas más adelante.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

FIG. 1A-1C es un diagrama de flujo que representa esquemáticamente el mecanismo de acción del polímero al pasar a través del tracto gastrointestinal de un individuo a partir de la ingestión oral/estómago (FIG. 1A), al tracto superior GI (FIG. 1B) al tracto/colon de GI inferior (FIG. 1C).

FIG. 2 es un gráfico de la relación entre las proporciones de hinchamiento de los polímeros de la divulgación actual versus la proporción de unión cloruro:fosfato en SIB.

ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

Las definiciones y métodos siguientes se proporcionan para definir mejor la presente invención y para guiar a aquellos de habilidad ordinaria en la técnica en la práctica de la presente invención. A menos que se indique lo contrario, los términos se deben entender de acuerdo con el uso convencional por los de experiencia ordinaria en la técnica relevante.

El término "acrilamida" indica un resto que tiene la fórmula estructural H₂C=CH-C(O)NR^{*}, donde ^{*} indica el punto de unión del resto al remanente de la molécula y R es hidrógeno, hidrocarbilo, o hidrocarbilo sustituido.

El término "acrílico" indica un resto que tiene la fórmula estructural H₂C = CH-C(O)O^{*}, donde ^{*} indica el punto de unión del resto al remanente de la molécula.

El término "alicíclico", "alíciclo" o "alícicilo" se refiere a un grupo monocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono e incluye ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares.

El término "alifático" denota restos de hidrocarbilo saturados y no aromáticos insaturados que tienen, por ejemplo, de uno a veinte átomos de carbono o, en realizaciones específicas, de uno a doce átomos de carbono, de uno a diez átomos de carbono, de uno a ocho átomos de carbono, o incluso uno a cuatro átomos de carbono. Los grupos alifáticos incluyen, por ejemplo, restos de alquilo tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, iso-amilo, hexilo y similares, y restos de alqueno de longitud de cadena comparable.

El término "alcohol" indica un resto alquilo que ha sido sustituido con al menos un grupo hidroxilo. En algunas realizaciones, grupos de alcohol son grupos de "alcohol inferior" que comprende de uno a seis átomos de carbono, uno de los cuales está unido a un átomo de oxígeno. En otras realizaciones, los grupos de alcohol inferior comprenden de uno a tres átomos de carbono.

El término "grupo alqueno" abarca radicales de carbono lineales o ramificados que tienen al menos un enlace carbono-carbono. El término "grupo alqueno" puede abarcar dobles enlaces conjugados y no conjugados carbono-carbono o combinaciones de los mismos. Un grupo alqueno, por ejemplo y sin limitarse a los mismos, pueden abarcar dos a veinte átomos de carbono o, en una realización particular, de dos a doce átomos de carbono. En ciertas realizaciones, los grupos alqueno son grupos de "alqueno inferior" que tienen de dos a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen, pero no se limitan a los mismos, etenilo, propenilo, alilo, vinilo, butenilo y 4- metilbutenilo. Los términos "grupo alqueno" y "grupo alqueno inferior", abarcan grupos que tienen orientaciones "cis" o "trans", o alternativamente, orientaciones "E" o "Z".

El término "grupo alquilo" tal como se utiliza, ya sea solo o dentro de otros términos tales como "grupo haloalquilo", "grupo aminoalquilo" y "grupo alquilamino", abarca radicales de carbono saturados lineales o ramificados que tienen, por ejemplo, uno a veinte átomos de carbono o, en realizaciones específicas, uno a doce átomos de carbono. En otras realizaciones, los grupos alquilo son grupos "alquilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a los mismos, metilo, etilo, n-propilo,

isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, iso-amilo, hexilo y similares. En realizaciones más específicas, los grupos alquilo inferiores tienen de uno a cuatro átomos de carbono.

El término "grupo alquilamino" se refiere a grupos amino directamente unidos al resto de la molécula que el átomo de nitrógeno del grupo amino y en el que el átomo de nitrógeno del grupo alquilamino está sustituido con uno o dos grupos alquilo. En algunas realizaciones, los grupos alquilamino son grupos "alquilamino inferior" que tienen uno o dos grupos alquilo de uno a seis átomos de carbono, unidos a un átomo de nitrógeno. En otras formas de realización, grupos de alquilamino inferior tienen de uno a tres átomos de carbono. Grupos de "alquilamino" adecuados pueden ser mono o dialquilamino tal como N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, pentametileneamina y similares.

El término "alilo" se refiere a un resto que tiene la fórmula estructural $H_2C = CH-CH_2-$ *, donde * indica el punto de unión del resto al remanente de la molécula y el punto de unión es un heteroátomo o un resto aromático.

El término "alilamina" indica un resto que tiene la fórmula H_2C estructural = $CH-CH_2N(X_8)(X_9)$, en el que X_8 y X_9 son independientemente hidrógeno, hidrocarbilo, o hidrocarbilo sustituido, o X_8 y X_9 tomados juntos forman un alicíclico sustituido o no sustituido, arilo, o heterocíclico, cada uno como se define en relación con dicho término, que tiene típicamente de 3 a 8 átomos en el anillo.

El término "amina" o "amino" como se usa solo o como parte de otro grupo, representa un grupo de fórmula $-N(X_8)(X_9)$, en el que X_8 y X_9 son independientemente hidrógeno, hidrocarbilo, o hidrocarbilo sustituido, heteroarilo, o heterocíclico, o X_8 y X_9 tomados juntos forman un alicíclico sustituido o no sustituido, arilo, o heterocíclico, cada uno como se define en relación con dicho término, que tiene típicamente de 3 a 8 átomos en el anillo.

El término "grupo aminoalquilo" abarca grupos alquilo ramificados que tienen de uno a diez átomos de carbono, lineal o, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más grupos amino, unido directamente al resto de la molécula que un átomo distinto de un átomo de nitrógeno del grupo amina. En algunas realizaciones, los grupos de aminoalquilo son grupos de "aminoalquilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono y uno o más grupos amino. Ejemplos de tales grupos incluyen aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo y aminohexilo.

El término "grupo aromático" o "grupo arilo" significa un grupo aromático que tiene uno o más anillos en el que tales anillos pueden estar unidos juntos de una manera colgante o pueden estar condensados. En realizaciones particulares, un grupo aromático es uno, dos o tres anillos. Grupos aromáticos monocíclicos pueden contener de 5 a 10 átomos de carbono, típicamente de 5 a 7 átomos de carbono, y más típicamente de 5 a 6 átomos de carbono en el anillo. Los grupos aromáticos policíclicos típicos tienen dos o tres anillos. Los grupos aromáticos policíclicos que tienen dos anillos típicamente tienen de 8 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 8 a 10 átomos de carbono en los anillos. Ejemplos de grupos aromáticos incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, bifenilo, fenantrilo, antrilo o acenafilo.

El término "perla" se utiliza para un polímero reticulado que es sustancialmente de forma esférica.

El término "enlaza" como se usa aquí en relación con un polímero y uno o más iones, es decir, un catión (por ejemplo, polímero "unión de protones") y un anión, es un "ion vinculante" polímero y/o cuando se asocia con el ión, general aunque no necesariamente de una manera no covalente, con suficiente intensidad de asociación que al menos una parte del ion permanece unido bajo las condiciones *in vitro* o *in vivo*, en las que se utiliza el polímero durante un tiempo suficiente para efectuar una eliminación del ion de la solución o desde el cuerpo.

El término "ensayo retención de cloruro" o "CRA" indica un ensayo en el que la retención de cloruro y otros aniones por los polímeros de ensayo de amina libre, así como los de polímeros de control de sevelámero y bixalómero de amina libre, se evalúa al exponerlos a concentraciones de aniones en competencia típica de el lumen del colon. Se miden los aniones liberados de los polímeros y aniones retenidos por los polímeros en estas condiciones. El primer paso en el ensayo de retención es para llevar a cabo un ensayo de tampón orgánico/inorgánico (pantalla SOB) específico como se describe en este documento. Tubos en blanco que no contienen polímero están incluidos y procesados de una manera idéntica a lo largo del cribado de retención. En vez de desechar el polímero y la matriz SOB de los tubos de ensayo, los contenidos se transfirieron a tubos de extracción en fase sólida (SPE), equipados con frutas de tamaño de poro de 20 micrómetros. La matriz de SOB en exceso se elimina, ya sea mediante la aplicación de presión negativa a la parte inferior de los tubos de SPE, o presión positiva a las partes superiores. Los tubos de ensayo SOB se enjuagan dos veces con agua desionizada y los contenidos se transfieren a los tubos de SPE para asegurar que se recupere la mayor cantidad de polímero posible. A continuación se añade la matriz de ensayo de retención a los tubos de SPE. La matriz de ensayo de retención comprende 50 mM de 2-(N-morfolino)ácido etanosulfónico (MES), 100 mM de acetato de sodio, 5 mM de fosfato de sodio, 15 mM de sulfato, se ajustó a pH 6,2. Las concentraciones de posibles aniones que compiten reflejan las concentraciones típicas de lumen de colon tardío (Wrong, O et al. [1965] Clinical Science, 28, 357-375). El cloruro se omite, dado que el objetivo consiste en medir el cloruro de retención y se omite bicarbonato, dado que

es inestable debido a la conversión de agua y CO₂. Se añadió tampón de retención para conseguir una concentración final de polímero de 2,5 mg/ml (suponiendo que no hay pérdida de polímero desde el pesaje original en los tubos de ensayo SOB). Los tubos de SPE se tapan y se sellan y se incuban a 37°C durante aproximadamente 40 horas. Una muestra de 600 microlitros se retira, se filtra, se diluye, si es necesario, y se ensaya para el contenido de aniones como se describe anteriormente para SOB. Para cada polímero ensayado, cloruro, citrato y taurocolato liberado del polímero en la matriz de retención se calcula utilizando el siguiente cálculo

$$\text{mmol de ion liberó polímero g}^{-1} = \frac{([\text{ion}]_{\text{ret}} - [\text{ion}]_{\text{retblank}} \times \text{factor de dilución})}{2,5}$$

donde [ion] ret corresponde a la concentración de un ion en la matriz de retención al final de la incubación de 48 horas, [ion] retblank corresponde al valor de ese ion en particular en la matriz de retención de los tubos de SPE en blanco, el factor de dilución es el factor de dilución si es necesario, y 2,5 es la concentración de polímero en mg/ml. El exceso de matriz de retención se elimina, ya sea mediante la aplicación de presión negativa a la parte inferior de los tubos de SPE, o presión positiva a las partes superiores. Las columnas SPE se lavan brevemente con 10 ml de agua desionizada y se elimina el exceso de agua. Iones que permanecen unidos a los polímeros se eluyen mediante la adición de 0,2 M de NaOH a los tubos de SPE para lograr una concentración final de polímero de 2,5 mg/ml (suponiendo que no hay pérdida de polímero desde el pesaje en los tubos de ensayo SOB original) y la incubación durante 16-20 horas a 37°C. Una muestra de 600 microlitros se retira, se filtra, se diluye, si es necesario, y se ensaya para el contenido de aniones como se describe anteriormente para SOB. Para cada polímero ensayado, cloruro, fosfato, citrato y taurocolato liberado del polímero en la matriz de retención se calcula utilizando el siguiente cálculo

$$\text{mmol de ion liberó polímero g}^{-1} = \frac{([\text{ion}]_{\text{elu}} - [\text{ion}]_{\text{elublack}} \times \text{factor de dilución})}{2,5}$$

donde [ion] elu corresponde a la concentración de un ion en la matriz de elución de 0,2 M de NaOH al final de la incubación de 16-20 horas, [ion] elublack corresponde al valor de ese ion en particular en la matriz de elución a partir de la pieza en tubos SPE brutos, factor de dilución es el factor de dilución si es necesario, y 2,5 es la concentración de polímero en mg/ml.

El término "densidad de reticulación" denota el número promedio de conexiones de la amina que contiene unidad de repetición con el resto del polímero. El número de conexiones puede ser 2, 3, 4 y superior. Unidades de repetición en polímeros lineales, no reticulados se incorporan a través de 2 conexiones. Con el fin de formar un gel insoluble, el número de conexiones debe ser mayor que 2. Los materiales de densidad de reticulación baja tal como sevelámero tienen en promedio 2,1 conexiones entre unidades de repetición. Los sistemas más reticulados tales como bixalómero tienen en promedio 4,6 conexiones entre las unidades de repetición que contienen amina. "Densidad de reticulación" representa una medida semi-cuantitativa basada en las proporciones de los materiales de partida utilizados. Las limitaciones incluyen el hecho de que no tiene en cuenta diferentes métodos de reticulación y polimerización. Por ejemplo, los sistemas de amina de moléculas pequeñas requieren mayores cantidades de agente de reticulación como el agente de reticulación también sirve como el monómero para formar la cadena principal del polímero, mientras que para las polimerizaciones radicales formadas independientemente de la cadena de polímero a partir de la reacción de reticulación. Esto puede conducir a densidades de reticulación inherentemente más altas en esta definición para las aminas de sustitución de polimerización/moléculas pequeñas en comparación con materiales reticulados de polimerización radical.

El término "agente de reticulación" tal como se utiliza, ya sea solo o dentro de otros términos, abarca hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido, moléculas lineales o ramificadas capaces de reaccionar con cualquiera de los monómeros descritos, o la red de polímero infinito, como se describe en la Fórmula 1, más de una vez. El grupo reactivo en el agente de reticulación puede incluir, pero no se limita a alquilo haluro, epóxido, fosgeno, anhídrido, carbamato, carbonato, isocianato, tioisocianato, ésteres, ésteres activados, ácidos carboxílicos y derivados, sulfonatos, haluros de acilo, aziridinas, carbonilos no saturados alfa, beta, cetonas, aldehídos, grupos de pentafluoroarilo, vinilo, alilo, acrilato, metacrilato, acrilamida, metacrilamida, estirénico, acrilonitrilos y sus combinaciones. En una realización ejemplar, el grupo reactivo del agente de reticulación incluirá alquilo, haluro, epóxido, anhídridos, isocianatos, alilo, vinilo, acrilamida, y sus combinaciones. En una de tales realizaciones, el grupo reactivo del agente de reticulación será haluro de alquilo, epóxido, o alilo.

El término "dialilamina" indica un resto amino que tiene dos grupos alilo.

El término "etéreo," indica un resto que tiene un oxígeno unido a dos átomos de carbono separados tal como se representa en la fórmula estructural * -HxC-O- CHx- *, donde * indica el punto de unión al resto de la

fracción y x independientemente es igual a 0, 1, 2, o 3.

El término "gel" se utiliza para describir un polímero reticulado que tiene una forma irregular.

5 El término "halo" significa halógenos tales como flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "grupo haloalquilo" abarca grupos en los que uno cualquiera o más de los átomos de carbono alquilo está sustituido con halo como se ha definido anteriormente. Específicamente abarcados son grupos monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo incluyendo perhaloalquilo. Un grupo monohaloalquilo, por ejemplo, puede tener un yodo, bromo, cloro o átomo de flúor dentro del grupo. Grupos dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halo o una combinación de diferentes grupos halo. "Haloalquilo inferior, grupo" abarca grupos que tienen 1-6 átomos de carbono, en algunas realizaciones, los grupos haloalquilo inferiores tienen uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo.

El término "heteroalifático" describe una cadena de 1 a 25 átomos de carbono, típicamente de 1 a 12 átomos de carbono, más típicamente 1 a 10 átomos de carbono, y lo más típicamente de 1 a 8 átomos de carbono, y en algunas formas de realización 1 a 4 átomos de carbono que pueden ser saturados o insaturados (pero no aromáticos), que contiene uno o más heteroátomos, tales como halógeno, oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo o boro. Un átomo de heteroátomo puede ser una parte de un grupo pendiente (o lateral) unido a una cadena de átomos (por ejemplo, CH(OH)-CH(NH₂)- donde el átomo de carbono es un miembro de una cadena de átomos) o puede ser uno de los átomos de la cadena (por ejemplo, -ROR- o -RNHR- donde cada R es alifático). Heteroalifático abarca heteroalquilo y heterociclo pero no abarca heteroarilo.

25 El término "heteroalquilo", describe un resto heteroalifático totalmente saturado.

El término "heteroarilo" significa un radical aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 átomos de anillo, a menos que se indique lo contrario, si uno o más, (en una realización, uno, dos, o tres), átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de N, O, o S, siendo los restantes átomos del anillo carbono. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, indolilo, isoindolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo, tetrazolilo, y similares. Tal como se define en el presente documento, los términos "heteroarilo" y "arilo", son mutuamente excluyentes. "Heteroarileno" significa un radical heteroarilo divalente.

35 El término "heteroátomo" significa un átomo distinto de carbono e hidrógeno. Típicamente, pero no exclusivamente, heteroátomos se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, azufre, fósforo, nitrógeno, boro y oxígeno. Los grupos que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos.

40 El término "heterociclo", "heterocíclico", o heterociclilo "significa un grupo saturado o insaturado de 4 a 8 átomos de anillo en el que uno o dos átomos del anillo son heteroátomos tales como N, O, B, P y S(O)_n, donde n es un número entero de 0 a 2, siendo los restantes átomos del anillo carbono. Adicionalmente, uno o dos átomos de carbono del anillo en el anillo de heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por un grupo -C(O)-. Más específicamente el término heterociclilo incluye, pero no se limita a, pirrolidino, piperidino, homopiperidino, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, morfolino, piperazino, tetrahidropiranilo, tiomorfolino, y similares. Cuando el anillo de heterociclilo es insaturado que puede contener enlaces dobles de uno o dos anillos siempre que el anillo no es aromático. Cuando el grupo heterociclilo contiene al menos un átomo de nitrógeno, que también se denomina en el presente documento como heterocicloamino y es un subconjunto del grupo heterociclilo.

50 El término "grupo hidrocarbonado" o "grupo hidrocarbilo" significa una cadena de 1 a 25 átomos de carbono, típicamente de 1 a 12 átomos de carbono, más típicamente 1 a 10 átomos de carbono, y lo más típicamente de 1 a 8 átomos de carbono. Grupos hidrocarburo pueden tener una estructura de cadena lineal o ramificada. Grupos de hidrocarburos típicos tienen una o dos ramas, típicamente una rama. Típicamente, los grupos de hidrocarburos son saturados. Grupos de hidrocarburo insaturado pueden tener uno o más dobles enlaces, uno o más triples enlaces, o combinaciones de los mismos. Grupos de hidrocarburo insaturado típicos tienen uno o dos dobles enlaces o un triple enlace; más típicamente grupos de hidrocarburo insaturado tienen un doble enlace.

"Iniciador" es un término usado para describir un reactivo que inicia una polimerización.

60 El término "peso molecular con un nitrógeno" o "MW/N" representa el peso molecular calculado en el polímero por átomo de nitrógeno. Representa el peso molecular medio para presentar una función amina en el polímero reticulado. Se calcula dividiendo la masa de una muestra de polímero por las masas de nitrógeno presentes en las muestras. "MW/N" es el inverso de la capacidad teórica, y los cálculos se basan sobre la relación de alimentación, suponiendo la reacción completa de agente de reticulación y monómero. Cuanto menor sea el peso molecular por medio de nitrógeno más alta es la capacidad teórica del polímero reticulado.

65

"Opcional" u "opcionalmente" significa que puede pero no necesita ocurrir el evento o circunstancia descrita a continuación, y que la descripción incluye casos donde se produce el suceso o circunstancia y casos en los que no. Por ejemplo, "grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo" significa que el alquilo puede pero no necesita estar presente, y la descripción incluye realizaciones en las que el grupo heterociclilo está sustituido con un grupo alquilo y realizaciones en las que el grupo heterociclilo no está sustituido con alquilo.

"Farmacéuticamente aceptable" como se usa en relación con un vehículo, diluyente o excipiente significa un portador, diluyente o un excipiente, respectivamente, que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otro modo indeseable para uso veterinario y/o uso farmacéutico humano.

El término "reticulación de polimerización pot" es un término que describe una reacción a una perla o gel ya formado, donde más reticulación se introduce a la perla o gel ya formado para crear una perla o gel que tiene una mayor cantidad de reticulación.

El término "modificación de polimerización posterior" es un término que describe una modificación a una perla o gel ya formado, donde una reacción o un tratamiento introduce una funcionalidad adicional. Esta funcionalidad se puede ligar covalentemente o no covalentemente a la perla ya formada.

El término "ensayo de amina cuaternizada" ("QAA") describe un método para estimar la cantidad de aminas cuaternarias presentes en una muestra de polímero reticulado dada. Este ensayo mide la unión de cloruro de un polímero de amina reticulado a un pH de 11,5. A este pH, aminas primarias, secundarias y terciarias no son sustancialmente protonadas y no contribuyen sustancialmente a la unión de cloruro. Por lo tanto, cualquier unión observada en estas condiciones se pueden atribuir a la presencia de aminas cuaternarias permanentemente cargadas. La solución de ensayo usada para el ensayo QAA hasta 100 mM de cloruro de sodio a un pH de 11,5. La concentración de iones de cloruro es similar a la que en el ensayo de SGF que se utiliza para evaluar la capacidad de unión total de polímeros de amina reticulados. El contenido de amina cuaternaria como un porcentaje de aminas totales presentes se calcula del siguiente modo:

$$\% \text{ Aminas cuaternarias} = \frac{\text{Cloruro enlazado (mmol/g) en QAA}}{\text{Cloruro enlazado (mmol/g) en SGF}} \times 100$$

Para realizar el ensayo QAA, el polímero libre de amina que se está ensayando se prepara a una concentración de 2,5 mg/ml (por ejemplo, 25 mg de masa seca) en 10 ml de tampón QAA. La mezcla se incuba a 37°C durante ~16 horas con agitación en un mezclador asador. Después de la incubación y de mezcla, 600 microlitros de sobrenadante se retira y se filtra utilizando un tamaño de poro de 800 microlitros, 0,45 micrómetros, 96 pocillos de placa de filtro de polipropileno. Con las muestras dispuestas en la placa de filtro y la placa de captación instaladas en la parte inferior, la unidad se centrifugó a 1000xg durante 1 minuto para filtrar las muestras. Después de la filtración en la placa de recogida, los filtrados debido se diluyen apropiadamente antes de medir por el contenido en cloruro. El método Cl (por ejemplo ICS-2100 Ion Chromatography, Thermo Fisher Scientific) utilizado para el análisis de contenido en cloruro en los filtrados se compone de una fase móvil KOH 15 mM, un volumen de inyección de 5 microlitros, con un tiempo de ejecución de tres minutos, un volumen de lavado/enjuague de 1.000 microlitros, y la velocidad de flujo de 1,25 ml/min. Para determinar el cloruro unido al polímero, se realiza el siguiente cálculo:

$$\text{Capacidad de enlace expresada como polímero seco mmol cloruro/g} = \frac{(\text{Cl inicio} - \text{Cl ec})}{2,5}$$

cuando Cl inicio corresponde a la concentración de partida de cloruro en el tampón de QAA, Cl ec corresponde al valor de equilibrio de cloruro en los filtrados medidos después de la exposición al polímero de ensayo, y 2,5 es la concentración de polímero en mg/ml.

"Fluido gástrico simulado" o ensayo "SGF" describe un ensayo para determinar la capacidad de unión a cloruro total para un polímero de ensayo usando un tampón definido que simula el contenido del fluido gástrico de la siguiente manera: El fluido gástrico simulado (SGF) se compone de 35 mM NaCl, 63 mM HCl, pH 1,2. Para realizar el ensayo, el polímero libre de amina que se está probando se prepara a una concentración de 2,5 mg/ml (25 mg de masa seca) en 10 ml de tampón de SGF. La mezcla se incuba a 37°C durante la noche de distancia ~12-16 horas con agitación en un mezclador asador. Después de la incubación y mezcla, los tubos que contienen el polímero se centrifugan durante 2 minutos a 500-1000Xg para sedimentar las muestras de ensayo. Aproximadamente 750 microlitros de sobrenadante se retiran y se filtran usando un filtro apropiado, por ejemplo un tamaño de poro de filtro de jeringa de 0,45 micrómetros o una placa de filtro de vidrio de 800 microlitros, 1 micrómetro de tamaño de poro, de 96 pocillos, que ha sido equipado en una placa de recogida de 96-pocillos de 2 mL. Con la última disposición,

múltiples muestras ensayadas en tampón de SGF pueden ser preparadas para el análisis, incluyendo los controles estándar de sevelámero de amina libre, bixalómero de amina libre y un tubo de control que contenía tampón de espacio en blanco que se procesa a través de todos los pasos del ensayo. Con las muestras dispuestas en la placa de filtro y la placa de captación instaladas en la parte inferior, la unidad se centrifugó a 1000xg durante 1 minuto para filtrar las muestras, en casos de pequeños conjuntos de la muestra, un filtro de jeringa se puede usar en lugar de la placa de filtro, para recuperar -2-4 ml de filtrado en un recipiente de 15 ml. Después de la filtración, los filtrados se diluyen 4X con agua y el contenido de cloruro del filtrado se mide por cromatografía de ion (CI). El método CI (por ejemplo Dionex ICS-2100, Thermo Scientific) se compone de una columna de AS11, y una fase móvil de 15 mM de KOH, un volumen de inyección de 5 microlitros, con un tiempo de ejecución de 3 minutos, un volumen de lavado/enjuague de 1000 microlitros y la velocidad de 1,25 ml/min de caudal. Para determinar el cloruro unido al polímero, se realiza el siguiente cálculo:

$$\frac{(CI \text{ inicio} - CI \text{ ec}) \times 4}{2,5}$$

Capacidad de unión expresada como polímero de mmol cloruro/g: donde CI inicio corresponde a la concentración de partida de cloruro en el tampón de SGF, CI eq corresponde al valor de equilibrio de cloruro en los filtrados medidos diluidos después de la exposición al polímero de prueba, 4 es el factor de dilución y 2,5 es la concentración de polímero en mg/ml.

"Tampón inorgánico de intestino pequeño simulado" o "SIB" es una prueba para determinar la capacidad de unión de cloruro y fosfato de los polímeros de prueba de amina libre, en un ensayo de tampón interferente específico selectivo (SIB). La capacidad de unión de cloruro y fosfato de los polímeros de prueba de amina libre, junto con la capacidad de unión de cloruro y fosfato de sevelámero de amina libre y polímeros de control bixalómero, se determinó utilizando el específico selectivo tampón de ensayo interferente (SIB) de la siguiente manera: El tampón usado para el ensayo SIB comprende 36 mM de NaCl, 20 mM de NaH₂PO₄, 50 mM de 2-(N-morfolino)ácido etanosulfónico (MeSH) tamponado a pH 5,5. El tampón de SIB contiene concentraciones de cloruro, fosfato y pH que están presentes en el duodeno humano y el tracto gastrointestinal superior (Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G, Van Lente F, Khandwala F, Purich E, et al. Electrolyte composition of endoscopically collected duodenal drainage fluid after synthetic porcine secretin stimulation in healthy subjects. *Gastrointestinal endoscopy* 2004; 60 (3): 351-5, Fordtran J, Locklear T. Ionic constituents and osmolality of gastric and small-intestinal fluids after eating. *Digest Dis Sci.* 1966; 11 (7): 503-21) y es una medida del efecto de la selectividad de cloruro de unión en comparación con unión a fosfato por un polímero. Para realizar el ensayo, el polímero de amina libre que se está ensayando se prepara a una concentración de 2,5 mg/ml (25 mg de masa seca) en 10 ml de tampón de SIB. La mezcla se incuba a 37°C durante 1 hora con agitación en un mezclador asador. Después de la incubación y mezcla, los tubos que contienen el polímero se centrifugan durante 2 minutos a 1000 xg para sedimentar las muestras de ensayo. 750 microlitros de sobrenadante se retiran y se filtran utilizando una placa de filtro de vidrio de 800 microlitros, de 1 micrómetro de tamaño de poro, de 96 pocillos, que ha sido equipada sobre una placa de colección de 2 ml de 96 pocillos; con esta disposición múltiples muestras sometidas a prueba en tampón de SIB pueden prepararse para el análisis, incluyendo los controles estándar de sevelámero de amina libre, bixalómero de amina libre y un tubo de control que contenía tampón de espacio en blanco que se procesa a través de todos los pasos del ensayo. Con las muestras dispuestas en la placa de filtro y la placa de captación instaladas en la parte inferior, la unidad se centrifugó a 1000xg durante 1 minuto para filtrar las muestras. En casos de pequeños conjuntos de la muestra, un filtro de jeringa (0,45 micrómetros) se puede utilizar en lugar de la placa de filtro, para recuperar ~2-4 ml del filtrado en un vial de 15 mL. Después de la filtración en la placa de recogida, los filtrados respectivos se diluyen antes de la medición para el cloruro o el contenido de fosfato. Para la medición de cloruro y fosfato, los filtrados bajo análisis se diluyen 4X con agua. El contenido de cloruro y fosfato del filtrado se mide a través de cromatografía iónica (CI). El método CI (por ejemplo Dionex ICS-2100, Thermo Scientific) se compone de una columna AS24A, una fase móvil 45 mM de KOH, un volumen de inyección de 5 microlitros, con un tiempo de ejecución de 10 minutos, un volumen de lavado/enjuague de 1.000 microlitro, y la velocidad de flujo de 0,3 ml/min. Para determinar el cloruro unido al polímero, se realiza el siguiente cálculo:

$$\text{Capacidad de enlace expresada como polímero mmol cloruro/g} = \frac{(C_{\text{inicio}} - C_{\text{final}}) \times 4}{2,5}$$

donde C_{inicio} corresponde a la concentración de partida de cloruro en el tampón de SIB, C_{final} corresponde al valor final de cloruro en los filtrados diluidos medidos después de la exposición al polímero de prueba, 4 es el factor de dilución y 2,5 es la concentración de polímero en mg/ml. Para determinar el fosfato ligado al polímero, se realiza el siguiente cálculo:

$$\text{Capacidad de enlace expresada como polímero mmol fosfato/g} = \frac{(P_{\text{inicio}} - P_{\text{final}}) \times 4}{2,5}$$

donde P_{inicio} corresponde a la concentración inicial de fosfato en el tampón de SIB, Final corresponde al valor final de fosfato en los filtrados diluidos medidos después de la exposición al polímero de prueba, 4 es el factor de dilución y 2,5 es la concentración de polímero en mg/ml.

"Tampón orgánico e inorgánico del intestino pequeño simulado" o "SOB" es una prueba para determinar la capacidad de unión de cloruro, medida en presencia de interferentes orgánicos e inorgánicos específicos que se encuentran comúnmente en el tracto gastrointestinal. La capacidad de cloruro de unión, así como la capacidad de unión para otros aniones, de polímeros de ensayo de amina libre y de sevelámero de amina libre y polímeros de control bixalómero, se midió en presencia de interferentes orgánicos específicos que se encuentran comúnmente en el tracto gastrointestinal como sigue: Para imitar las condiciones de lumen GI, el cribado SOB se utiliza para determinar la capacidad de unión de cloruro de polímeros de amina libre cuando se exponen a cloruro en la presencia de otros aniones potenciales que compiten tales como ácido biliar, ácido graso, fosfato, acetato y citrato. El tampón de ensayo utilizado para el ensayo SOB comprende 50 mM de 2-(N-morfolino) ácido etanosulfónico (MES), 50 mM de acetato de sodio, 36 mM de cloruro de sodio, 7 mM de fosfato de sodio, 1,5 mM de citrato de sodio, 30 mM de ácido oleico y 5 mM de taurocolato de sodio, tamponado a pH 6,2. Las concentraciones de posibles aniones que compiten reflejan concentraciones de lumen gastrointestinal típicas que se encuentran en varios puntos del tracto gastrointestinal y el pH es un valor medio representativo de valores de pH encontrados tanto en el duodeno como en el intestino grueso. La concentración de cloruro utilizado es el mismo que el utilizado en el cribado de la SIB. Para realizar el ensayo, el polímero de amina libre a ensayar se pesa con precisión en un tubo de vidrio 16x100 mm con un tapón de rosca hermética a los líquidos. Se añade una cantidad apropiada de tampón SOB al tubo de ensayo para conseguir una concentración final de polímero de 2,5 mg/ml. La mezcla se incubó a 37°C durante 2 horas con agitación en un mezclador asador. Después de la incubación y mezcla, 600 microlitros de sobrenadante se retira y se filtra usando una placa de filtro de vidrio de 96 pocillos. Con las muestras dispuestas en la placa de filtro y la placa de captación instaladas en la parte inferior, la unidad se centrifugó a 1000xg durante 1 minuto para filtrar las muestras. En casos de pequeños conjuntos de la muestra, un filtro de jeringa se puede usar en lugar de la placa de filtro, para recuperar ~2-4 ml del filtrado en un vial de 15 mL. Después de la filtración en la placa de recogida, los filtrados debido se diluyen apropiadamente antes de medir el contenido de aniones. El método Cl (por ejemplo Dionex ICS-2100, Thermo Scientific) se compone de una columna AS24A, una gradiente KOH de 20 mm a 100 mm, un volumen de inyección de 5 microlitros, con un tiempo de ejecución de 30 minutos, un volumen de lavado/enjuague de 1000 microlitros, y la velocidad de flujo de 0,3 ml/min. Este método es adecuado para cuantificar cloruro, fosfato, y taurocolato. Otros métodos apropiados pueden ser sustituidos. Para determinar los iones unidos al polímero, se realiza el siguiente cálculo:

$$\text{Capacidad de enlace expresada como mmol de polímero de ion/g} = \frac{([\text{Ion}]_{\text{inicio}} - [\text{Ion}]_{\text{final}}) \times (\text{factor de dilución})}{2,5}$$

donde $[\text{Ion}]_{\text{inicio}}$ corresponde a la concentración de partida de un ion en el tampón de SOB, $[\text{Ion}]_{\text{final}}$ corresponde al valor final de ese ion particular en los filtrados medidos después de la exposición al polímero de prueba, factor de dilución es el factor de dilución y 2,5 es la concentración de polímero en mg/ml.

El término "hidrocarbilo sustituido", "alquilo sustituido", "alqueno sustituido", "arilo sustituido", "heterociclo sustituido", o "heteroarilo sustituido" tal como se utiliza aquí denota hidrocarbilo, alquilo, alqueno, arilo, heterociclo, o restos heteroarilo que están sustituidos con al menos un átomo distinto de carbono e hidrógeno, incluyendo restos en los que un átomo de cadena de carbono está sustituido con un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro, azufre, o un átomo de halógeno. Estos sustituyentes incluyen halógeno, heterociclo, alcoxi, alquenoxi, alquinoxi, ariloxi, hidroxi, ceto, acilo, aciloxi, nitro, amino, amido, nitro, ciano, tiol, cetales, acetales, ésteres y éteres.

"Relación de hinchamiento" o simplemente "hinchazón" describe la cantidad de agua absorbida por una cantidad dada de polímero dividido por el peso de la parte alícuota del polímero. La relación de hinchamiento se expresa como: hinchazón = (g polímero hinchado - g polímero seco)/g polímero seco. El método utilizado para determinar la relación de hinchamiento para cualquier polímero dado compuesto por lo siguiente:

a. Se coloca 50-100 mg de polímero seco (menos de 5 % en peso de contenido de agua) en un tubo de ensayo sellable de 11 ml (con tapón de rosca) de peso conocido (peso del tubo = Peso A).

b. Se añadió agua desionizada (10 ml) al tubo que contiene el polímero. El tubo se cierra herméticamente y se voltea durante 16 horas (durante la noche) a temperatura ambiente. Después de la incubación, el tubo se

centrifuga a 3000 xg durante 3 minutos y el sobrenadante se retira cuidadosamente por aspiración de vacío. Para polímeros que forman un sedimento muy suelto, se realiza otra etapa de centrifugación.

c. Después de la etapa (b), se apunta el peso de polímero hinchado más tubo (Peso B).

d. Se congela a -40°C durante 30 minutos. Se liofiliza durante 48 h. Se pesa polímero seco y tubo de ensayo (registrado como Peso C).

e. Se calcula agua g absorbida por g de polímero, que se define como: $[(\text{Peso B}-\text{Peso A})-(\text{Peso C}-\text{Peso A})]/(\text{Peso C}-\text{Peso A})$.

Un "ión objetivo" es un ión al que se une el polímero y usualmente se refiere a los principales iones vinculados por el polímero, o los iones cuya unión al polímero se cree que produce el efecto terapéutico del polímero (por ejemplo protón y cloruro de unión lo que nos lleva a la eliminación neta de HCl).

El término "capacidad teórica" representa la unión calculada esperada de ácido clorhídrico en un ensayo "SGF", expresada en mmol/g. La capacidad teórica se basa en la suposición de que el 100% de las aminas a partir del monómero y el reticulante, se incorporan en el polímero reticulado en base a sus relaciones de alimentación respectivas. La capacidad teórica es por lo tanto igual a la concentración de funcionalidades de amina en el polímero (mmol/g). La capacidad teórica asume que cada amina está disponible para unirse a los aniones y cationes respectivos y no se ajusta para el tipo de amina formada (por ejemplo, no resta capacidad de aminas cuaternarias que no están disponibles para unirse de protones).

"Cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad de un polímero de amina reticulado de unión de protones que, cuando se administra a un paciente para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento para la enfermedad. La cantidad que constituye una "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del polímero, de la gravedad de la enfermedad y la edad, peso, etc., del mamífero a ser tratado.

"Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad incluye (i) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos; o (ii) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos. La inhibición de la enfermedad, por ejemplo, incluiría la profilaxis.

El término "trialilamina" indica un resto amino que tiene tres grupos alilo.

El término "vinilo" indica un resto que tiene la fórmula estructural $\text{R}_x\text{H}_y\text{C}=\text{CH}^*$, donde * indica el punto de unión del resto al remanente de la molécula en el que el punto de unión es un heteroátomo o arilo, X e Y son independientemente 0, 1 o 2, tal que $x + y = 2$, y R es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido.

El término "reticulante de por ciento en peso" representa el porcentaje calculado, en masa, de una muestra de polímero que se deriva del reticulante. El porcentaje en peso de reticulante se calcula utilizando la relación de alimentación de la polimerización, y asume la plena conversión del monómero y reticulante. La masa atribuida al agente de reticulación es igual al aumento esperado de peso molecular en la red de polímero infinito después de la reacción (por ejemplo, 1,3,-dicloropropano es 113 amu, pero sólo 42 amu se añaden a una red de polímero después de la reticulación con DCP debido a que los átomos de cloro, como grupos salientes, no se incorporan en la red de polímero).

Cuando se introducen elementos de la presente invención o las realizaciones preferidas (S) de la misma, los artículos "un", "una", "el" y "dicho" pretenden significar que hay uno o más de los elementos. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" pretenden ser inclusivos y no exclusivos (es decir, puede haber otros elementos además de los elementos mencionados).

REALIZACIONES

Como se señaló anteriormente, entre los diversos aspectos de la presente descripción se pueden notar composiciones que comprenden un polímero no absorbido, reticulado que contiene restos de amina libre. En una realización, los polímeros de amina reticulados tienen la capacidad de eliminar cantidades clínicamente significativas de los protones y los iones de cloruro desde el tracto gastrointestinal de un animal, incluyendo por ejemplo seres humanos, tras la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz (es decir, una dosis de efecto) del polímero de amina reticulada para lograr un beneficio terapéutico o profiláctico en el tratamiento de acidosis metabólica.

Una dosis terapéuticamente eficaz de los polímeros de amina reticulados descritos en este documento dependerá, al menos en parte, de la enfermedad a tratar, la capacidad del polímero de amina libre reticulada, y el efecto deseado. En una realización, la dosis diaria del polímero de amina libre reticulado es suficiente para retardar la tasa de reducción de los niveles de bicarbonato en suero durante un período prolongado. En otra realización, la dosis diaria del polímero reticulado de amina libre es suficiente para mantener los niveles de bicarbonato en suero

durante un período prolongado. En otra realización, la dosis diaria del polímero reticulado de amina libre es suficiente para aumentar los niveles de bicarbonato en suero durante un período prolongado. Por ejemplo, en una realización, la dosis diaria es suficiente para lograr o mantener un nivel de bicarbonato en suero de al menos 20 mEq/L durante un período prolongado. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones, la dosis diaria es suficiente para lograr o mantener un nivel de bicarbonato en suero de al menos 21 mEq/L durante un período prolongado. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones, la dosis diaria es suficiente para lograr o mantener un nivel de bicarbonato en suero de al menos 22 mEq/L durante un período prolongado. En aún otra realización, la dosis diaria es suficiente para lograr o mantener un nivel de bicarbonato en suero de al menos 24 mEq/L durante un período prolongado. En cada una de las realizaciones anteriores, un período prolongado es un período de al menos un mes; por ejemplo, al menos dos meses, al menos tres meses, o incluso al menos varios meses.

En general, los niveles de dosificación de los polímeros de amina reticulados para usos terapéuticos y/o profilácticos pueden variar desde 0,5 g/día a 20 g/día. Para facilitar el cumplimiento del paciente, generalmente se prefiere que la dosis esté en el intervalo de 1 g/día a 10 g/día. Por ejemplo, en una de tales realizaciones, la dosis será de 2 g/día a 7 g/día. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones, la dosis será de 3 g/día a 6 g/día. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones, la dosis será de 4 g/día a 5 g/día. Opcionalmente, la dosis diaria puede administrarse como una dosis única (es decir, una vez al día), o dividida en dosis múltiples (por ejemplo, dos, tres o más dosis) en el transcurso de un día. En general, los polímeros de amina reticulados para usos terapéuticos y/o profilácticos se pueden administrar como una dosis diaria fija o valorados basándose en los valores de bicarbonato en suero del paciente en necesidad de tratamiento u otros indicadores de acidosis. La titulación se puede producir en el inicio del tratamiento o en todo, como se requiere, y inicial y niveles de dosificación de mantenimiento puede variar de paciente a paciente en base a la gravedad de la enfermedad subyacente.

Como se representa esquemáticamente en FIGS. 1A-1C y de acuerdo con una realización, un polímero no absorbido, de amina libre de la presente descripción se ingiere y se utiliza para tratar la acidosis metabólica (incluyendo mediante el aumento de bicarbonato en suero y normalización del pH de la sangre) en un mamífero mediante la unión de HCl en el tracto gastrointestinal ("GI") y retirada de HCl a través de las heces. El polímero libre de amina se toma por vía oral (FIG. 1A) en dosis potenciadora de cumplimiento dirigida a unir crónicamente cantidades suficientes de HCl para permitir aumentos clínicamente significativos de bicarbonato sérico de 3 mEq/L. En el estómago (FIG. 1 B), amina libre se convierte en protonado mediante la unión de H^+ . La carga positiva en polímero es entonces disponible para unirse a Cl^- ; al controlar el acceso de sitios de unión a través de propiedades de hidrofiliidad/hidrofobicidad de reticulación y otros aniones más grandes orgánicos (por ejemplo, acetato, propionato, butirato, etc., representado como X e Y) están unidos en menor grado, en todo caso. Por tanto, el efecto neto es vinculante de HCl. En la parte inferior del tracto GI/colon (FIG. 1C), Cl^- no se libera y HCl se elimina del cuerpo a través del movimiento intestinal regular y la excreción fecal, lo que resulta en la alcalinización neta en el suero. Cl^- atado de este modo no está disponible para el intercambio de su sistema antiportador Cl^-/HCO_3^- .

En una realización, el polímero está diseñado para maximizar simultáneamente la eficacia (HCl neto de unión y excreción) y minimizar los efectos secundarios de GI (a través de diseño de partículas de hinchazón baja y la distribución de tamaño de partícula). HCl optimizada de unión puede lograrse a través de un cuidadoso equilibrio de capacidad (número de sitios de unión de amina), la selectividad (se prefiere la unión de cloruro versus otros aniones, en aniones orgánicos particulares en el colon) y de retención (no liberar cantidades significativas de cloruro en el tracto de GI inferior para evitar la actividad del intercambiador Cl^-/HCO_3^- [antiportador] en el colon y el intestino; si el cloruro no está estrechamente ligado al polímero, el intercambiador de Cl^-/HCO_3^- puede mediar la captación de ion de cloruro del lumen intestinal y el intercambio recíproco de bicarbonato a partir del suero, reduciendo de este modo eficazmente bicarbonato sérico.

Aniones en competencia que desplazan cloruro llevan a una disminución de bicarbonato neto a través de los mecanismos siguientes. En primer lugar, el desplazamiento de cloruro a partir del polímero en el lumen GI, en particular el lumen del colon, permite un intercambio fácil con bicarbonato en el suero. El colon tiene un intercambiador de aniones (antiportador de cloruro/bicarbonato) que mueve cloruro desde el lado luminal a cambio de bicarbonato secretado. Cuando el cloruro libre se libera a partir del polímero en el tracto gastrointestinal se intercambiará por bicarbonato, que luego se pierde en las heces y causa una reducción en bicarbonato extracelular total (Davis, 1983; D'Agostino, 1953). La unión de ácidos grasos de cadena corta (SCFA) a cambio de cloruro unido sobre el polímero, tendrá como resultado la depleción de las reservas de HCO_3^- extracelulares. Ácidos grasos de cadena corta son el producto de metabolismo bacteriano de hidratos de carbono complejos que no se catabolizan por procesos digestivos normales (Chemlarova, 2007). Ácidos grasos de cadena corta que alcanzan el colon se absorben y se distribuyen a los diversos tejidos, siendo el destino metabólico común la generación de H_2O y CO_2 , que se convierte a equivalentes de bicarbonato. Por lo tanto, la unión de SCFA al polímero para neutralizar la carga de protón sería perjudicial para depósitos de bicarbonato generales y capacidad de amortiguación, lo que exige el diseño de características químicas y físicas en el polímero que limitan el intercambio de SCFA. Por último, la unión al polímero de fosfato debe limitarse así, ya que el fosfato representa una fuente adicional de capacidad de tamponamiento en la situación en la que la secreción de amoniogénesis y/o ion de hidrógeno se ve comprometida en la enfermedad renal crónica.

Para cada unión de protón, un anión está unido preferiblemente cuando la carga positiva busca dejar el cuerpo humano como un polímero neutro. La "unión" de un ion, es más que una unión mínima, es decir, al menos 0,2 mmol de ión/g de polímero, al menos 1 mmol de ión/gm de polímero en algunas realizaciones, al menos 1,5 mmol de ión/gm de polímero en algunas formas de realización, y al menos 3 mmol de ión/gm de polímero en algunas realizaciones. En una realización, los polímeros se caracterizan por su alta capacidad de unión de protones mientras que al mismo tiempo proporcionan selectividad para aniones; selectividad para el cloruro se lleva a cabo mediante la reducción de la unión de aniones interferentes que incluyen pero no se limitan a fosfato, citrato, acetato, ácidos biliares y ácidos grasos. Por ejemplo, en algunas formas de realización, los polímeros de la presente divulgación unen el fosfato con una capacidad de unión de menos de 5 mmol/g, menos de 4 mmol/g, menos de 3 mmol/g, menos de 2 mmol/g o incluso menos de 1 mmol/g. En algunas realizaciones, los polímeros de la invención unen bilis y ácidos grasos con una capacidad de unión de menos de 5 mmol/g, menos de 4 mmol/g, menos de 3 mmol/g, menos de 2 mmol/gm, menos de 1 mmol/gm en algunas realizaciones, menos de 0,5 mmol/gm en algunas realizaciones, menos de 0,3 mmol/gm en algunas realizaciones, y menos de 0,1 mmol/gm en algunas realizaciones.

La eficacia del polímero puede ser establecida en modelos animales, o en voluntarios humanos y pacientes. Además, enfoques *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* son útiles para establecer HCl vinculante. Soluciones de enlace *in vitro* se pueden utilizar para medir la capacidad de unión para protón, cloruro y otros iones a diferentes pH. Extractos de *ex vivo*, tales como los contenidos de lumen gastrointestinal de voluntarios humanos o de los animales de modelo se pueden utilizar para propósitos similares. La selectividad de unión y/o retención de ciertos iones preferentemente sobre otros también se puede demostrar en tales soluciones *in vitro* y *ex vivo*. En los modelos *in vivo* de acidosis metabólica se puede utilizar para probar la eficacia del polímero en la normalización de equilibrio ácido/base - por ejemplo 5/6 ratas nefrectomizadas alimentadas con pienso que contiene caseína (como se describe en Phisitkul S, Hacker C, Simoni J, Tran RM., Wesson DE. Proteínas de la dieta causan una disminución en la tasa de filtración glomerular del riñón remanente mediada por los receptores de la acidosis metabólica y de la endotelina. *Kidney International* 2008; 73 (2): 192-9).

En una realización, los polímeros descritos en la presente descripción se proporcionan a un animal, incluyendo un humano, en una vez, dos veces o tres veces al día de dosificación más preferiblemente no superior a una dosis diaria de 5 g o menos con un día) para tratar la acidosis metabólica y lograr un aumento clínicamente significativo y sostenido de bicarbonato sérico de aproximadamente 3 mEq/L a estas dosis diarias. La cantidad de unión HCl lograda mediante la administración oral del polímero se determina por la capacidad de unión de polímero, que está generalmente en el rango de 5 - 25 mEq de HCl por 1 g de polímero. Además, el polímero es preferiblemente selectivo en términos del anión que está obligado a contrarrestar la unión de protones, con cloruro siendo el anión preferido. Los aniones distintos de cloruro, unidos para neutralizar la carga positiva del protón, incluyen fosfato, ácidos grasos de cadena corta, de cadena larga de ácidos grasos, ácidos biliares u otros aniones orgánicos o inorgánicos. La unión de estos aniones, que no sean de cloruro, influencia depósitos generales de bicarbonato en compartimientos intracelular y extracelular.

En una realización, el mecanismo de acción para el aglutinante polimérico HCl comprende lo siguiente. En el estómago o en otra parte en el tracto gastrointestinal, el polímero de amina libre se convierte en protonado mediante la unión de protones (H^+). La carga positiva formada como resultado de esta unión está entonces disponible para la unión de anión de cloruro. Después de salir del estómago, el polímero encuentra secuencialmente diversos entornos del tracto gastrointestinal en el orden duodeno, yeyuno, ileon y colon, cada uno con un complemento de aniones orgánicos e inorgánicos distintos. Las propiedades físicas y químicas del polímero están diseñadas para controlar el acceso de los sitios de unión protonados a esta colección de aniones. Las barreras físicas incluyen reticulación (tamaño de exclusión a anión preventiva de unión) y restos químicos (para repeler iones orgánicos más grandes, tales como acetato, propionato, butirato u otros ácidos grasos de cadena corta comúnmente presentes en el colon), y combinaciones de las dos propiedades para limitar fosfato, ácido biliar y unión a ácidos grasos. Al adaptar la reticulación del perla y la naturaleza química de los sitios de unión de amina, cloruro puede ser unido firmemente de manera que a cambio de otros aniones y la liberación en la parte baja del tracto GI inferior se reduce o elimina. Sin estar ligado por la teoría, aniones con un radio iónico y/o hidratación más grande que el cloruro se pueden excluir, o su unión se puede reducir, por la incorporación de estas propiedades en el polímero de unión HCl. Por ejemplo, el radio iónico de cloruro, ya sea en la forma hidratada o no hidratada es más pequeño que los valores correspondientes para el fosfato y otros aniones comúnmente encontradas en el lumen del tracto GI (*Supramolecular Chemistry*, Steed, JW (2009) John Wiley and Sons, página 226; Kielland, J (1937), *J. Am. Chem. Soc.* 59: 1675-1678). Para unir selectivamente iones más pequeños, los polímeros presentan típicamente altas densidades de reticulación con el fin de crear un acceso preferencial a los sitios de unión de polímero. Materiales de densidad alta de reticulación, sin embargo, se caracterizan típicamente por las bajas relaciones de hinchamiento. La relación de hinchamiento, puede ser afectada por la composición siguiente y variables de proceso: 1) la relación molar de monómero de amina (o polímero) y agente de reticulación, 2) el monómero + reticulante a relación de disolvente en la reacción de reticulación, 3) la carga neta del polímero (en el pH fisiológico y tonicidad del medio, en el que se va a utilizar), 4) el equilibrio hidrófilo/hidrófobo del polímero de cadena principal y/o 5) post-reticulación de un material existente.

En general, un polímero de amina reticulado de la presente descripción se caracteriza típicamente por una baja relación de hinchazón. En una realización, la unión de cloruro relativa a la proporción de unión a fosfato en SIB es un indicador de la selectividad de los polímeros reticulados de la divulgación actual para cloruro versus aniones más grandes. Un gráfico de la relación entre relaciones de hinchamiento para ciertos polímeros de la divulgación actual versus relación de unión de cloruro:fosfato en SIB se siembra en la FIG. 2. Por ejemplo, en una realización, un polímero de la divulgación actual tiene una proporción de unión de cloruro a fosfato en SIB de $\geq 0,35$ y una relación de hinchamiento de ≤ 2 g de agua por g de polímero seco. A modo de otro ejemplo, en una realización, un polímero de la divulgación actual tiene un cloruro de relación de unión a fosfato en SIB de $\geq 0,5$ y una relación de hinchamiento de ≤ 2 g de agua por g de polímero seco. A modo de otro ejemplo, en una realización, un polímero de la divulgación actual tiene un cloruro de relación de unión a fosfato en SIB de ≥ 1 y una relación de hinchamiento de ≤ 2 g de agua por g de polímero seco. A modo de otro ejemplo, en una realización, un polímero de la divulgación actual tiene un cloruro de relación de unión a fosfato en SIB de ≥ 2 y una relación de hinchamiento de ≤ 2 g de agua por g de polímero seco. A modo de otro ejemplo, en una realización, un polímero de la divulgación actual tiene un cloruro de relación de unión a fosfato en SIB de $\geq 0,35$ y una relación de hinchamiento de ≤ 1 g de agua por g de polímero seco. A modo de otro ejemplo, en una realización, un polímero de la divulgación actual tiene un cloruro de relación de unión a fosfato en SIB de $\geq 0,5$ y una relación de hinchamiento de ≤ 1 g de agua por g de polímero seco. A modo de otro ejemplo, en una realización, un polímero de la divulgación actual tiene un cloruro de relación de unión a fosfato en SIB de ≥ 1 y una relación de hinchamiento de ≤ 1 g de agua por g de polímero seco. A modo de otro ejemplo, en una realización, un polímero de la divulgación actual tiene un cloruro de relación de unión a fosfato en SIB de ≥ 2 y una relación de hinchamiento de ≤ 1 g de agua por g de polímero seco.

En algunas realizaciones, un polímero de amina reticulado de la divulgación actual versus relación de unión de cloruro:fosfato en SIB se siembra en la FIG. 2. Por ejemplo, en una realización, un polímero de la divulgación actual tiene una capacidad de unión de cloruro en SGF de ≥ 10 mmol/g y una relación de hinchamiento de ≤ 2 g de agua por g de polímero seco. A modo de otro ejemplo, en una realización, un polímero de la divulgación actual tiene una capacidad de unión de cloruro en SGF de ≥ 12 mmol/g y una relación de hinchamiento de ≤ 2 g de agua por g de polímero seco. A modo de otro ejemplo, en una realización, un polímero de la divulgación actual tiene una capacidad de unión de cloruro en SGF de ≥ 14 mmol/g y una relación de hinchamiento de ≤ 2 g de agua por g de polímero seco. A modo de otro ejemplo, en una realización, un polímero de la divulgación actual tiene una capacidad de unión de cloruro en SGF de ≥ 10 mmol/g y una relación de hinchamiento de \leq agua 1,5 g por g de polímero seco. A modo de otro ejemplo, en una realización, un polímero de la divulgación actual tiene una capacidad de unión de cloruro en SGF de ≥ 12 mmol/g y una relación de hinchamiento de $\leq 1,5$ g agua por g de polímero seco. A modo de otro ejemplo, en una realización, un polímero de la divulgación actual tiene una capacidad de unión de cloruro en SGF de ≥ 14 mmol/g y una relación de hinchamiento de $\leq 1,5$ g de agua por g de polímero seco.

En algunas realizaciones, la capacidad de unión de cloruro teórico de los polímeros de la presente descripción puede variar de 1 mmol/g a 25 mmol/g. En una realización, la capacidad de unión de cloruro teórico del polímero es 3 mmol/g a 25 mmol/g. En otra realización, la capacidad de unión de cloruro teórico del polímero hasta 6 mmol/g a 20 mmol/g. En otra realización, la capacidad de unión de cloruro teórico del polímero 9 mmol/g a 17 mmol/g.

En algunas realizaciones, el peso molecular por medio de nitrógeno de los polímeros de la presente descripción puede variar de 40 a 1000 Daltons. En una realización, el peso molecular por medio de nitrógeno del polímero es de 40 a 500 Daltons. En otra realización, el peso molecular por medio de nitrógeno del polímero es de 50 a 170 Daltons. En otra realización, el peso molecular por medio de nitrógeno del polímero es de 60 a 110 Daltons.

En algunas realizaciones, el % de peso reticulante será de 10 a 90% en peso del polímero de amina reticulado. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el rango de % en peso de reticulante será del 15 al 90% en peso del polímero de amina reticulado o incluso 25 a 90% en peso del polímero de amina reticulado.

Los polímeros de amina reticulados se pueden preparar usando una gama de químicas, incluyendo, por ejemplo, (i) sustitución de polimerización de los reactivos polifuncionales al menos uno de los cuales comprende restos de amina, (2) polimerización radical de un monómero que comprende al menos un resto de amina o nitrógeno que contiene un resto, y (3) reticulación de restos de amina intermedia con un agente de reticulación polifuncional, que contiene opcionalmente amina. Los polímeros reticulados resultantes pueden así, por ejemplo, ser homopolímeros reticulados o copolímeros reticulados. A modo de ejemplo adicional, los polímeros reticulados resultantes poseen típicamente unidades de repetición que comprenden restos de amina libre, separados por las mismas o diferentes longitudes de repetición de unidades enlazadoras (o intervinientes). En algunas realizaciones, los polímeros comprenden unidades de repetición que comprenden un resto de amina y una unidad de engarce intermedio. En otras realizaciones, múltiples unidades de repetición que contienen aminas están separadas por una o más unidades enlazadoras. Además, los agentes de reticulación polifuncionales pueden comprender grupos de HCl de unión funcional, por ejemplo, aminas, ("agentes de reticulación activos") o pueden carecer de grupos funcionales de unión HCl tales como aminas ("reticulantes pasivos").

En algunas realizaciones, un monómero que contiene amina es polimerizada y el polímero es reticulado simultáneamente en una reacción de polimerización de sustitución. El reactivo de amina (monómero) en la reacción de polimerización y la reticulación concurrente puede reaccionar más de una vez para la polimerización de sustitución. En una de tales realizaciones, el monómero de amina es una amina lineal que posee al menos dos restos de amina reactivos para participar en la reacción de polimerización de sustitución. En otra realización, el monómero de amina es una amina ramificada que posee al menos dos restos de amina reactivos para participar en la reacción de polimerización de sustitución. Reticulantes para la polimerización concurrente y reticulación típicamente tienen al menos dos restos de amina reactivos, tales como alquilo-cloruros, y alquilo-epóxidos. Con el fin de ser incorporado en el polímero, aminas primarias reaccionan al menos una vez y, potencialmente, pueden reaccionar hasta tres veces con el agente de reticulación, las aminas secundarias pueden reaccionar hasta dos veces con los reticulantes, y aminas terciarias sólo pueden reaccionar una vez con el agente de reticulación. En general, sin embargo, y de acuerdo con un aspecto de la presente descripción, la formación de un número significativo de nitrógenos cuaternarios/aminas generalmente no se prefiere debido a que aminas cuaternarias no pueden unir protones.

Aminas ejemplares que se pueden usar en reacciones de polimerización de sustitución descritas en este documento incluyen 1,3-bis[bis(2-aminoetilo)amino]propano, 3-amino-1-[[2-(bis{2-[bis(3-aminopropilo)amino]etilo}amino)etilo] (3-aminopropilo)amino]propano, 2-[bis(2-aminoetilo)amino] etanamina, tris (3-aminopropilo)amina, 1,4-bis[bis(3 aminopropilo)amino] butano, 1,2-etanodiamina, 2-amino-1-(2-aminoetilamino)etano, 1,2-bis(2-aminoetilamino)etano, 1,3-propanodiamina, 3,3'-diaminodipropilamina, 2,2-dimetilo-1,3-propanodiamina, 2-metilo-1,3-propanodiamina, N,N'-dimetilo-1,3-propanodiamina, N-metilo-1,3-diaminopropano, 3,3-diamino-N-metildipropilamina, 1,3-diaminopentano, 1,2-diamino-2-metilpropano, 2-metilo-1,5-diaminopentano, 1,2-diaminopropano, 1,10-diaminododecano, 1,8-diaminooctano, 1,9-diaminooctano, 1,7-diaminoheptano, 1,6-diaminohexano, 1,5-diaminopentano, 3-bromopropilamina hidrobromuro, N,2-dimetilo-1,3-propanodiamina, N-isopropilo-1,3-diaminopropano, N,N'-bis(2-aminoetilo)-1,3-propano-diamina, N,N'-bis(3-aminopropilo)etilendiamina, N,N'-bis(3-aminopropilo)-1,4-butanodiamina tetraclorhidrato, 1,3-diamino-2-propanol, N-etiletilendiamina, 2,2'-diamino-N-metildietilamina, N,N'-di-etiletilendiamina, N-isopropiletilendiamina, N-metiletilendiamina, N,N'-di-terc-butiletilendiamina, N,N'-diisopropiletilendiamina, N,N'-dimetiletilendiamina, N-butiletilendiamina, 2-(2-aminoetilamino)etanol, 1,4,7,10,13,16-hexaazaciclooctadecano, 1,4,7,10-tetraazaciclododecano, 1,4,7-triazaciclononano, N,N'-bis(2-hidroxi-etilo)etilendiamina, piperazina, bis(hexametileno)triamina, N-(3-hidroxi-propilo)etilendiamina, N-(2-aminoetilo)piperazina, 2-metilo-piperazina, homopiperazina, 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano, 1,4,8,12-tetraazaciclopentadecano, 2-(Aminometilo)piperidina, 3-(metilamino)pirrolidina

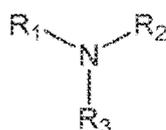
Agentes reticulantes ejemplares que se pueden usar en reacciones de polimerización de sustitución y reacciones de reticulación posterior a la polimerización incluyen, pero no se limitan a, uno o más agentes de reticulación multifuncionales tales como: dihaloalcanos, haloalquiloalcanos, sulfonatos de alquiloalcanos, di(haloalquilo)aminas, tri(haloalquilo)aminas, diepóxidos, triepóxidos, tetraepóxidos, bis(halometilo)bencenos, tri(halometilo)bencenos, tetra(halometilo)bencenos, epihalohidrinas tales como epiclorhidrina y epibromhidrina poli(epiclorhidrina), (yodometilo)oxirano, glicidilo tosilato, glicidilo 3-nitrobencenosulfonato, 4-tosiloxi-1,2-epoxibutano, bromo-1,2-epoxibutano, 1,2-dibromoetano, 1,3-dicloropropano, 1,2-dicloroetano, 1-bromo-2-cloroetano, 1,3-dibromopropano, bis(2-cloroetilo)amina, tris(2-cloroetilo)amina, y bis(2-cloroetilo)metilamina, diepóxido de 1,3-butadieno, diepóxido de 1,5-hexadieno, éter de diglicidilo, 1,2,7,8-diepoxioctano, 1,2,9,10-diepoxidecano, etilenglicol diglicidilo éter, propilenglicol diglicidilo éter, 1,4-butanodiol diglicidilo éter, 1,2 éter etanodiol, glicerol diglicidilo éter, éter de glicerilo 1,3-diglicidilo, N,N-diglicidililanilina, neopentilglicol diglicidilo éter, dietilenglicol diglicidilo éter, 1,4-bis(glicidiloxi)benceno, resorcinol éter diglicidilo, el éter diglicidílico de 1,6-hexanodiol, trimetilolpropano diglicidilo éter, 1,4-ciclohexanodimetanol diglicidilo éter, 1,3-bis-(2,3-epoxipropiloxi)-2-(2,3-dihidroxi-propiloxi)propano, 1,2-ciclohexanodicarboxílico-éster diglicidílico del ácido, 2,2'-bis(glicidiloxi) difenilmetano, bisfenol F diglicidilo-éter, 1,4-bis(2',3'epoxipropilo)perfluoro n-butano, 2,6-di(oxiran-2-ilmetil)-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrol[3,4-f]isoindol-1,3,5,7-tetraona, bisfenol A diglicidilo éter, 5-hidroxi-6,8-di(oxiran-2-ilmetilo)-4-oxo-4-h-cromeno-2-carboxilato de metilo, bis[4-(2,3-epoxi-propil)fenilo]-sulfuro, 1,3-bis(3-glicidioxipropilo)tetrametildisiloxano, 9,9-bis[4-(glicidiloxi)fenilo] flúor, en tercer lugar poxiisocianurato, éter de glicerol triglicidilo, N,N-diglicidilo-4-glicidiloxianilina, ácido isocianúrico (S,S,S)-éster de triglicidilo, ácido isocianúrico (R,R,R)-triglicidilo éter, isocianurato de triglicidilo, trimetilolpropano triglicidilo éter, glicerol éter propoxilato triglicidilo, trifetilolmetano triglicidilo éter, 3,7,14-tris[[3-(epoxipropoxi)propilo]dimetilsililoxi]-1,3,5,7,9,11,14-heptaciclopentiltríciclo[7,3,3,15, 11]heptasiloxano, 4,4'metilenebis(N,N-diglicidililanilina), bis(halometilo)benceno, bis(halometilo)bifenilo y bis(halometilo)naftaleno, diisocianato de tolueno, acrilol de cloruro, acrilato de metilo, bisacrilamida de etileno, dianhídrido pirometálico, dicloruro de succinilo, succinato de dimetilo, 3-cloro-1-(3-cloropropilamino)-2-propanol, 1,2-bis(3-cloropropilamino)etano, bis(3-cloropropil)amina, 1,3-dicloro-2-propanol, 1,3-dicloropropano, epoxipropano 1-cloro-2,3-, tris[(2-oxiranilo)metilo] amina.

Para la polimerización radical, el monómero de amina será típicamente un vinilo mono-funcional, alilo, o acrilamida (por ejemplo, alilamina) y agentes de reticulación tendrán dos o más funcionalidades de vinilo, alilo o acrilamida (por ejemplo, dialilamina). Polimerización concurrente y la reticulación se produce a través de polimerización iniciada por radicales de una mezcla de alilaminas mono y multifuncionales. La red de polímero resultante se reticula de este modo a través de la cadena principal de carbono. Cada reacción de reticulación forma

un enlace carbono-carbono (en oposición a la sustitución de reacciones en las que se forma un enlace de carbono-heteroátomo durante la reticulación). Durante la polimerización concurrente y la reticulación, las funcionalidades de amina de los monómeros no se someten a reacciones de reticulación y se conservan en el polímero final (es decir, aminas primarias permanecen, aminas secundarias primarias son secundarias, y aminas terciarias permanecen terciarias).

En aquellas realizaciones en las que la preparación de los polímeros comprende la polimerización radical, una amplia gama de iniciadores puede ser utilizada incluyendo iniciadores catiónicos y de radicales. Algunos ejemplos de iniciadores adecuados que pueden usarse incluyen: el peroxi de radicales libres y compuestos de tipo azo, tales como azodiisobutironitrilo, azodiisovaleronitrilo, dimetilazodiisobutirato, 2,2'-azo bis(isobutironitrilo), 2,2'-azobis(N,N'-dimetil-1-eneisobutiramidina)dihidrocloruro, dihidrocloruro de 2,2'-azobis(2-amidinopropano), 2,2'-azobis(N,N'-dimetilenisobutiramidina), 1,1'-azo bis(1-ciclohexanocarbo-nitrilo), 4,4'-azobis(ácido 4-cianopentanoico), 2,2'-azobis(isobutiramida)dihidrato, 2,2'-azobis(2-metilpropano), 2,2'-azobis(2-metilbutironitrilo), un recipiente 67, ácido cianopentanoico, los peroxipivalatos, peróxido de dodecibenceno, peróxido de benzoilo, hidroperóxido de di-t-butilo, peracetato de t-butilo, peróxido de acetilo, peróxido de dicumilo, cumilhidroperóxido, dimetilo bis(butilperoxi)hexano.

En algunas realizaciones, el polímero de amina reticulado comprende el residuo de una amina correspondiente a la Fórmula 1:



Fórmula 1

en la que R₁, R₂ y R₃ son independientemente hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido siempre que, sin embargo, al menos uno de R₁, R₂ y R₃ es distinto de hidrógeno. Dicho de otra manera, al menos uno de R₁, R₂ y R₃ es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido, y los otros de R₁, R₂ y R₃ son independientemente hidrógeno, hidrocarbilo, o hidrocarbilo sustituido. En una realización, por ejemplo, R₁, R₂ y R₃ son independientemente hidrógeno, arilo, alifático, heteroarilo, o heteroalifático siempre que, sin embargo, cada uno de R₁, R₂ y R₃ no son hidrógeno. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones R₁, R₂ y R₃ son independientemente hidrógeno, hidrocarburos saturados, alifático insaturado, heteroalifático insaturado, heteroalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo, siempre que, sin embargo, cada uno de R₁, R₂ y R₃ no son hidrógeno. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones R₁, R₂ y R₃ son independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alilo, vinilo, arilo, aminoalquilo, alcanol, haloalquilo, hidroxialquilo, etéreo, heteroarilo o heterocíclico siempre que, sin embargo, cada uno de R₁, R₂ y R₃ no son hidrógeno. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones R₁, R₂ y R₃ son independientemente hidrógeno, alquilo, aminoalquilo, alcanol, arilo, haloalquilo, hidroxialquilo, etéreo, heteroarilo o heterocíclico condición, sin embargo, cada uno de R₁, R₂ y R₃ no son hidrógeno. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones R₁ y R₂ (en combinación con el átomo de nitrógeno al que están unidos) juntos constituyen parte de una estructura de anillo, de modo que el monómero representado por la fórmula 1 es un heterociclo que contiene nitrógeno (por ejemplo, piperidina) y R₃ es hidrógeno, o heteroalifático. A modo de ejemplo adicional, en una realización R₁, R₂ y R₃ son independientemente hidrógeno, alifático o heteroalifático siempre que, sin embargo, al menos uno de R₁, R₂ y R₃ es distinto de hidrógeno. A modo de ejemplo adicional, en una realización R₁, R₂ y R₃ son independientemente hidrógeno, alilo, o aminoalquilo.

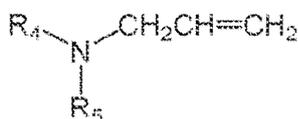
En una realización, el polímero de amina reticulado comprende el residuo de una amina correspondiente a la fórmula 1 en la que R₁, R₂, y R₃ son independientemente hidrógeno, heteroarilo, arilo, alifático o heteroalifático siempre que, sin embargo, al menos uno de R₁, R₂, y R₃ es arilo o heteroarilo. Por ejemplo, en esta forma de realización R₁ y R₂, en combinación con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno saturado o insaturado. A modo de ejemplo adicional, R₁ y R₂, en combinación con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden constituir parte de un pirrolidino, pirrol, pirazolidina, pirazol, imidazolidina, imidazol, piperidina, piridina, piperazina, diazina, o estructura de anillo de triazina. A modo de ejemplo adicional, R₁ y R₂, en combinación con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden constituir parte de una estructura de anillo de piperidina.

En una realización, el polímero de amina reticulado comprende el residuo de una amina correspondiente a la fórmula 1 en la que R₁, R₂, y R₃ son independientemente hidrógeno, alifático, o heteroalifático siempre que, sin embargo, al menos uno de R₁, R₂, y R₃ es distinto de hidrógeno. Por ejemplo, en esta forma de realización R₁, R₂, y R₃ pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alilo, vinilo, aminoalquilo, alcanol, haloalquilo, hidroxialquilo, etéreo, o heterocíclico siempre que, sin embargo, al menos uno de R₁, R₂, y R₃ es distinto de

hidrógeno. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones R_1 y R_2 , en combinación con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno saturado o insaturado. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones R_1 y R_2 , en combinación con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden constituir parte de un pirrolidino, pirrol, pirazolidina, pirazol, imidazolidina, imidazol, piperidina, piperazina, o estructura de anillo de diazina. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones R_1 y R_2 , en combinación con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden constituir parte de una estructura de anillo de piperidina. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones la amina correspondiente a la Fórmula 1 es acíclica y al menos uno de R_1 , R_2 , y R_3 es un grupo alifático o heteroalifático. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones R_1 , R_2 , y R_3 son independientemente hidrógeno, alquilo, alilo, vinilo, alicíclico, aminoalquilo, alcohol, o heterocíclico, siempre que al menos uno de R_1 , R_2 , y R_3 es distinto de hidrógeno.

En una realización, el polímero de amina reticulado comprende el residuo de una amina correspondiente a la Fórmula 1 y el polímero de amina reticulado se prepara por polimerización de sustitución de la amina correspondiente a la fórmula 1 con un agente de reticulación polifuncional (opcionalmente también comprende restos de amina) en los que R_1 , R_2 , y R_3 son independientemente hidrógeno, alquilo, aminoalquilo, o alcohol, siempre que al menos uno de R_1 , R_2 , y R_3 es distinto de hidrógeno.

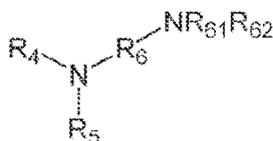
En algunas realizaciones, el polímero de amina reticulado comprende el residuo de una amina correspondiente a la fórmula 1 y el polímero de amina reticulado se prepara por polimerización radical de una amina correspondiente a la Fórmula 1 a:



Fórmula 1a

donde R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno, hidrocarbilo, o hidrocarbilo sustituido. En una realización, por ejemplo, R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno, hidrocarburo saturado, alifático insaturado, arilo, heteroarilo, heteroalifático insaturado, heterocíclico, o heteroalquilo. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones R_4 y R_5 son de forma independiente hidrógeno, alifático, heteroalifático, arilo, o heteroarilo. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones, R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alilo, vinilo, arilo, aminoalquilo, alcohol, haloalquilo, hidroxialquilo, etéreo, heteroarilo o heterocíclico. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno, alquilo, alilo, aminoalquilo, alcohol, arilo, haloalquilo, hidroxialquilo, etéreo, o heterocíclico. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones R_4 y R_5 (en combinación con el átomo de nitrógeno al que están unidos) juntos constituyen parte de una estructura de anillo, de modo que el monómero representado por la fórmula 1 es una que contiene nitrógeno heterociclo (por ejemplo, piperidina). A modo de ejemplo adicional, en una realización R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno, alifático o heteroalifático. A modo de ejemplo adicional, en una realización R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno, alilo, o aminoalquilo.

En algunas realizaciones, el polímero de amina reticulado comprende el residuo de una amina correspondiente a la fórmula 1b y el polímero de amina reticulado se prepara por polimerización la sustitución de la amina correspondiente a la fórmula 1b con un agente de reticulación polifuncional (opcionalmente también comprende restos de amina):

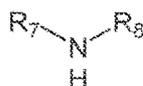


Fórmula 1b

donde R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno, hidrocarbilo, o hidrocarbilo sustituido, R_6 es alifático y R_{61} y R_{62} son independientemente hidrógeno, alifático, o heteroalifático. En una realización, por ejemplo, R_4 y R_5 son hidrógeno independientemente, hidrocarburo saturado, alifático insaturado, arilo, heteroarilo, heteroalquilo, o heteroalifático insaturado. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones, R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno, alifático, heteroalifático, arilo, o heteroarilo. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones, R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alilo, vinilo, arilo, aminoalquilo, alcohol, haloalquilo, hidroxialquilo, etéreo, heteroarilo o heterocíclico. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones, R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenoilo, aminoalquilo, alcohol, arilo, haloalquilo, hidroxialquilo, etéreo,

heteroarilo o heterocíclico. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones R₄ y R₅ (en combinación con el átomo de nitrógeno al que están unidos) juntos constituyen parte de una estructura de anillo, de modo que el monómero representado por la fórmula 1 es un heterociclo que contiene nitrógeno (por ejemplo, piperidina). Como ejemplo adicional, en una realización R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno, alifático o heteroalifático. A modo de ejemplo adicional, en una realización R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno, alilo, o aminoalquilo. A modo de ejemplo adicional, En cada una de las formas de realización enumeradas en este párrafo, R₆ puede ser metileno, etileno o propileno, y R₆₁ y R₆₂ pueden ser independientemente hidrógeno, alilo o aminoalquilo.

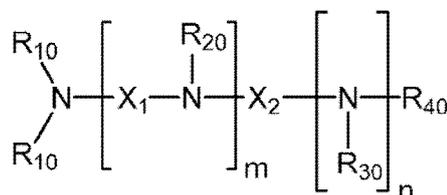
En algunas realizaciones, el polímero de amina reticulado comprende el residuo de una amina correspondiente a la fórmula 1c:



Formula 1c

en la que R₇ es hidrógeno, alifático o heteroalifático y R₈ es un grupo alifático o heteroalifático. Por ejemplo, en una de tales realizaciones, por ejemplo, R₇ es hidrógeno y R₈ es un grupo alifático o heteroalifático. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones R₇ y R₈ son independientemente alifático o heteroalifático. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones, al menos uno de R₇ y R₈ comprende un resto alilo. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones, al menos uno de R₇ y R₈ comprende un resto aminoalquilo. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones R₇ y R₈ comprenden cada uno un resto alilo. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones R₇ y R₈ comprenden cada uno un resto aminoalquilo. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones R₇ comprende un resto alilo y R₈ comprende un resto aminoalquilo.

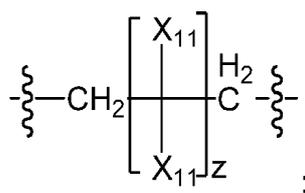
En algunas realizaciones, el polímero de amina reticulado comprende el residuo de una amina correspondiente a la fórmula 2:



Formula 2

en donde dicho polímero de amina reticulado se reticula con un agente de reticulación que puede usarse en reacciones de polimerización de sustitución y reacciones de reticulación post-polimerización, en donde el agente de reticulación es uno o más de: dihaloalcano, di(haloalquil)amina, tri(haloalquil)amina, bis(halometil)bencenos, tri(halometil)benceno, tetra(halometil)benceno, 1,2-dibromoetano, 1,3-dicloropropano, 1,2-dicloroetano, 1-bromo-2-cloroetano, 1,3-dibromopropano, bis(2-cloroetil)amina, tris(2-cloroetil)amina, bis(2-cloroetil)metilamina, bis(halometil)benceno, bis(halometil)bifenilo, bis(halometil)naftaleno, 1,2-bis(3-cloropropilamino)etano, bis(3-cloropropil)amina o 1,3-dicloropropano, y en donde

m y n son independientemente números enteros no negativos;
R₁₀, R₂₀, R₃₀ y R₄₀ son independientemente hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;
X₁ es



X₂ es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;
cada X₁₁ es independientemente hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidroxilo, o amino; y

z es un número no negativo,

el polímero de amina reticulado tiene (i) una capacidad de unión a protones en equilibrio de por lo menos 5 mmol/g y una capacidad de unión a iones de cloruro de por lo menos 5 mmol/g en un tampón de fluido gástrico simulado ("SGF") acuoso que contiene NaCl 35 mM y HCl 63 mM a pH 1,2 y 37° C, (ii) una relación de hinchamiento de equilibrio en agua desionizada de aproximadamente 2 o menos, y (iii) una relación molar de iones de cloruro a iones de fosfato de por lo menos 1:1, respectivamente, en un tampón inorgánico de intestino delgado simulado ("SIB") acuoso que contiene NaCl 36 mM, NaH₂PO₄ 20 mM y ácido 2-(N-morfolino)jetanosulfónico (MES) 50 mM tamponado a pH 5,5 y a 37° C.

En una realización, el polímero de amina reticulado comprende el residuo de una amina correspondiente a la fórmula 2, el polímero de amina reticulado se prepara mediante (i) polimerización la sustitución de la amina de la fórmula 2 con un agente de reticulación polifuncional (opcionalmente también comprende restos de amina) o (2) polimerización radical de una amina correspondiente a la fórmula 2, y m y n son independientemente 0, 1, 2 o 3 y n es 0 o 1.

En una realización, el polímero de amina reticulado comprende el residuo de una amina correspondiente a la fórmula 2, el polímero de amina reticulado se prepara mediante (i) polimerización de sustitución de la amina de la fórmula 2 con un agente de reticulación polifuncional (opcionalmente también comprende restos de amina) o (2) polimerización radical de una amina correspondiente a la fórmula 2, y R₁₀, R₂₀, R₃₀, y R₄₀ son independientemente hidrógeno, alifático, arilo, heteroalifático, o heteroarilo. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones R₁₀, R₂₀, R₃₀, y R₄₀ son independientemente hidrógeno, alifático, o heteroalifático. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones R₁₀, R₂₀, R₃₀, y R₄₀ son independientemente hidrógeno, alquilo, alilo, vinilo, o aminoalquilo. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones R₁₀, R₂₀, R₃₀, y R₄₀ son independientemente hidrógeno, alquilo, alilo, vinilo, -(CH₂)_dNH₂, -(CH₂)_dN[(CH₂)_eNH₂]₂ donde d y e son independientemente 2-4. En cada uno de los ejemplos de realización precedentes de este párrafo, m y z pueden ser independientemente 0, 1, 2 o 3 y n es 0 o 1.

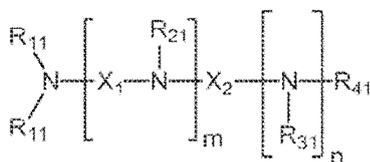
En una realización, el polímero de amina reticulado comprende el residuo de una amina correspondiente a la fórmula 2, el polímero de amina reticulado se prepara mediante (i) polimerización de sustitución de la amina de la fórmula 2 con un agente de reticulación polifuncional (opcionalmente también comprende restos de amina) o (2) polimerización radical de una amina correspondiente a la fórmula 2, y X₂ es un grupo alifático o heteroalifático. Por ejemplo, en una de tales realizaciones X₂ es alifático o heteroalifático y R₁₀, R₂₀, R₃₀, y R₄₀ son independientemente hidrógeno, alifático, heteroalifático. A modo de otro ejemplo, en uno de tales realizaciones X₂ es alquilo o aminoalquilo y R₁₀, R₂₀, R₃₀, y R₄₀ son independientemente hidrógeno, alifático, o heteroalifático. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones X₂ es alquilo o aminoalquilo y R₁₀, R₂₀, R₃₀, y R₄₀ son independientemente hidrógeno, alquilo, alilo, vinilo, o aminoalquilo. En cada una de las formas de realización ejemplares precedentes de este párrafo, m y z pueden ser independientemente 0, 1, 2 o 3 y n es 0 o 1.

En una realización, el polímero de amina reticulado comprende el residuo de una amina correspondiente a la fórmula 2, el polímero de amina reticulado se prepara mediante (i) polimerización de sustitución de la amina de la fórmula 2 con un agente de reticulación polifuncional (opcionalmente también comprende restos de amina) o (2) polimerización radical de una amina correspondiente a la fórmula 2, y m es un entero positivo. Por ejemplo, en una realización tal m es un entero positivo, z es cero y R₂₀ es hidrógeno, alifático o heteroalifático. A modo de ejemplo adicional, en una realización tal m es un número entero positivo (por ejemplo, 1 a 3), z es un número entero positivo (por ejemplo, 1 a 2), X₁₁ es hidrógeno, alifático o heteroalifático, y R₂₀ es hidrógeno, alifático o heteroalifático. A modo de ejemplo adicional, en una realización tal m es un entero positivo, z es cero, uno o dos, X₁₁ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, o aminoalquilo, y R₂₀ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, o aminoalquilo.

En una realización, el polímero de amina reticulado comprende el residuo de una amina correspondiente a la fórmula 2, el polímero de amina reticulado se prepara mediante (i) polimerización de sustitución de la amina de la fórmula 2 con un agente de reticulación polifuncional (opcionalmente también comprende restos de amina) o (2) polimerización radical de una amina correspondiente a la fórmula 2, y n es un entero positivo y R₃₀ es hidrógeno, alifático o heteroalifático. A modo de ejemplo adicional, en una realización tal n es 0 o 1, y R₃₀ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, o aminoalquilo.

En una realización, el polímero de amina reticulado comprende el residuo de una amina correspondiente a la fórmula 2, el polímero de amina reticulado se prepara mediante (i) polimerización de sustitución de la amina de la fórmula 2 con un agente de reticulación polifuncional (opcionalmente también comprende restos de amina) o (2) polimerización radical de una amina correspondiente a la fórmula 2, y m y n son independientemente números enteros no negativos y X₂ es un grupo alifático o heteroalifático. Por ejemplo, en una realización tal m es 0 a 2, n es 0 ó 1, X₂ es un grupo alifático o heteroalifático, y R₁₀, R₂₀, R₃₀, y R₄₀ son independientemente hidrógeno, alifático, o heteroalifático. A modo de ejemplo adicional, en una realización tal m es 0 a 2, n es 0 ó 1, X₂ es alquilo o aminoalquilo, y R₁₀, R₂₀, R₃₀, y R₄₀ son independientemente hidrógeno, alifático, o heteroalifático. A modo de ejemplo adicional, en una realización tal m es 0 a 2, n es 0 ó 1, X₂ es alquilo o aminoalquilo, y R₁₀, R₂₀, R₃₀, y R₄₀ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, o aminoalquilo.

En algunas realizaciones, el polímero de amina reticulado comprende el residuo de una amina correspondiente a la fórmula 2a y el polímero de amina reticulado se prepara por polimerización de sustitución de la amina correspondiente a la fórmula 2a con un agente de reticulación polifuncional (opcionalmente también comprende restos de amina):



Formula 2a

donde

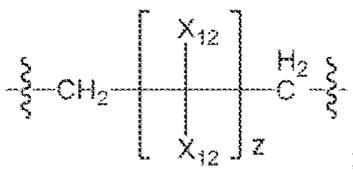
m y n son independientemente números enteros no negativos;

cada R¹¹ es independientemente hidrógeno, hidrocarbilo, heteroalifático, o heteroarilo;

R₂₁ y R₃₁, son independientemente hidrógeno o heteroalifático;

R₄₁ es hidrógeno, hidrocarbilo sustituido, o hidrocarbilo;

X₁ es



X₂ es alquilo o hidrocarbilo sustituido;

cada X₁₂ es independientemente hidrógeno, amino, aminoalquilo, ácido borónico o halo hidroxilo; y

z es un número no negativo.

En una realización, el polímero de amina reticulado comprende el residuo de una amina correspondiente a la fórmula 2a, el polímero de amina reticulado se prepara por polimerización de sustitución de la amina correspondiente a la fórmula 1 con un agente de reticulación polifuncional (opcionalmente también comprende restos de amina). Por ejemplo, en una de tales realizaciones, m y z son independientemente 0, 1, 2 o 3, y n es 0 o 1.

En una realización, el polímero de amina reticulado comprende el residuo de una amina correspondiente a la fórmula 2a, el polímero de amina reticulado se prepara por polimerización de sustitución de la amina correspondiente a la fórmula 2a con un agente de reticulación polifuncional (opcionalmente también comprende restos de amina), y cada R₁₁ es independientemente hidrógeno, alifático, aminoalquilo, haloalquilo, o heteroarilo, R₂₁ y R₃₁ son independientemente hidrógeno o heteroalifático y R₄₁ es hidrógeno, alifático, arilo, heteroalifático, o heteroarilo. Por ejemplo, en una de tales realizaciones cada R₁₁ es hidrógeno, alifático, aminoalquilo, o haloalquilo, R₂₁ y R₃₁ son independientemente hidrógeno o heteroalifático y R₄₁ es hidrógeno, alquilamino, aminoalquilo, alifático, o heteroalifático. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones cada R₁₁ es hidrógeno, alifático, aminoalquilo, o haloalquilo, R₂₁ y R₃₁ son hidrógeno o aminoalquilo, y R₄₁ es hidrógeno, alifático, o heteroalifático. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones cada R₁₁ y R₄₁ es independientemente hidrógeno, alquilo, o aminoalquilo, y R₂₁ y R₃₁ son independientemente hidrógeno o heteroalifático. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones cada R₁₁ y R₄₁ es independientemente hidrógeno, alquilo, -(CH₂)_dNH₂, -(CH₂)_dN[(CH₂)_eNH₂]₂ donde d y e son independientemente 2-4, y R₂₁ y R₃₁ son independientemente hidrógeno o heteroalifático. En cada uno de los ejemplos de realización precedentes de este párrafo, m y z pueden ser independientemente 0, 1, 2 o 3, y n es 0 o 1.

Aminas ejemplares para la síntesis de polímeros que comprenden unidades de repetición correspondientes a la fórmula 2a incluyen, pero no se limitan a, aminas que aparecen en la Tabla 1.

Tabla 1

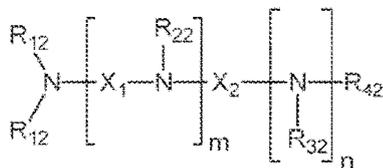
Abreviatura	Nombre IUPAC	Otros nombres	MW (g/mol)
C2A3BTA	1,3-Bis[bis(2-aminoetilo)amino]propano		288,48
C2A3G2	3-amino-1-[[2-(bis(2-[bis(3-aminopropilo)amino]etilo)amino)aminopropilo]amino]propano		488,81
C2PW	2-[Bis(2-aminoetilo)amino]etanamina	2,2',2"-Triaminotrietilamina o 2,2',2"-Nitriolotrietilamina	146,24
C3PW	Tris(3-aminopropilo)amina		188,32
C4A3BTA	1,4-bis[bis(3-aminopropilo)amino] butano		316,54
EDA1	1,2-etanodiamina		601
EDA2	2-Amino-1-(2-aminoetilamino)etano	Bis(2-aminoetilo)amina o 2,2'-Diaminodietilamina	103,17
EDA3	1,2-Bis(2-aminoetilamino)etano	N,N'-bis(2-aminoetilo)etano-1,2-diamina	146,24
PDA1	1,3-propanodiamina		74,3
PDA2	3,3'-Diaminodipropilamina		131,22

Agentes reticulantes ejemplares para la síntesis de polímeros que comprenden el residuo de aminas correspondientes a la fórmula 2a incluyen pero no se limitan a agentes de reticulación que aparecen en la Tabla 2.

Tabla 2

Abreviatura	Nombre común	Nombre IUPAC	MW (g/mol)
BCPA	Bis(3-cloropropil)amina	Bis(3-cloropropil)amina	206,54
DC2OH	1,3-dicloroisopropanol	1,3-dicloro-2-propanol	128,98
DCP	Dicloropropano	1,3-dicloropropano	112,98
ECH	Epiclorhidrina	1-cloro-2,3-epoxipropano	92,52
TGA	Triglicidilo amina	Tris[(2-oxiranilo)metil]amina	185,22
BCPOH	Bis(3-cloropropilo) amina-OH	3-cloro-1-(3-cloropropilamino)-2-propanol	186,08
BCPEDA	Bis(cloropropilo) etilendiamina	1,2-bis(3-cloropropilamino)etano	213,15

En algunas realizaciones, el polímero de amina reticulado comprende el residuo de una amina correspondiente a la Fórmula 2b y el polímero de amina reticulado se prepara por polimerización radical de una amina correspondiente a la fórmula 2b:



Fórmula 2b

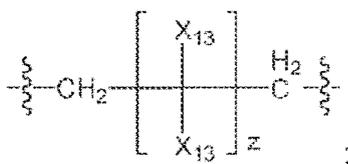
donde

m y n son independientemente números enteros no negativos;

Cada R_{12} es independientemente hidrógeno, hidrocarbilo sustituido, o hidrocarbilo;

R_{22} y R_{32} son independientemente hidrógeno hidrocarbilo sustituido, o hidrocarbilo; R_{42} es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;

X_1 es



X_2 es alquilo, aminoalquilo, o alcohol;

cada X_{13} es independientemente hidrógeno, hidroxilo, alicíclico, amino, aminoalquilo, halógeno, alquilo, heteroarilo, ácido borónico o arilo;

z es un número no negativo, y

la amina correspondiente a la Fórmula 2b comprende al menos un grupo alilo.

En una realización, el polímero de amina reticulado comprende el residuo de una amina correspondiente a la fórmula 2b, el polímero de amina reticulado se prepara por polimerización radical de una amina correspondiente a la fórmula 2b, y m y z son independientemente 0, 1, 2 o 3, y n es 0 o 1.

En una realización, el polímero de amina reticulado comprende el residuo de una amina correspondiente a la fórmula 2b, el polímero de amina reticulado se prepara por polimerización radical de una amina correspondiente a la Fórmula 1, y (i) R_{12} o R_{42} comprenden independientemente al menos un alilo o resto vinilo, (ii) m es un entero positivo y R_{22} comprende al menos un resto alilo o vinilo, y/o (iii) n es un entero positivo y R_{32} comprende al menos un resto alilo. Por ejemplo, en una de tales realizaciones, m y z son independientemente 0, 1, 2 o 3 y n es 0 o 1. Por ejemplo, en una de tales realizaciones R_{12} o R_{42} , en combinación comprenden al menos dos restos alilo o vinilo. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, m es un entero positivo y R_{12} , R_{22} y R_{42} , en combinación comprenden al menos dos restos alilo o vinilo. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, n es un entero positivo y R_{12} , R_{32} y R_{42} , en combinación comprenden al menos dos restos alilo o vinilo. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, m es un entero positivo, n es un entero positivo y R_{12} , R_{22} , R_{32} y R_{42} , en combinación, comprenden al menos dos restos alilo o vinilo.

En una realización, el polímero de amina reticulado comprende el residuo de una amina correspondiente a la fórmula 2b, el polímero de amina reticulado se prepara por polimerización radical de una amina correspondiente a la fórmula 2b, y cada R_{12} es independientemente hidrógeno, aminoalquilo, alilo, o vinilo, R_{22} y R_{32} son independientemente hidrógeno, alquilo, aminoalquilo, haloalquilo, alqueno, alcohol, heteroarilo, heterocíclico

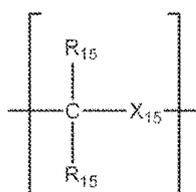
5 alicíclico, o arilo, y R_{42} es hidrógeno o hidrocarbilo sustituido. Por ejemplo, en una de tales realizaciones cada R_{12} es aminoalquilo, alilo o vinilo, R_{22} y R_{32} son independientemente hidrógeno, alquilo, aminoalquilo, haloalquilo, alqueno, o alcohol, y R_{42} es hidrógeno o hidrocarbilo sustituido. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones cada R_{12} y R_{42} es independientemente hidrógeno, alquilo, alilo, vinilo, $-(CH_2)_dNH_2$ o $-(CH_2)_dN[(CH_2)_eNH_2]_2$ donde d y e son independientemente 2-4, y R_{22} y R_{32} son independientemente hidrógeno o heteroalifático.

10 Ejemplos de aminas y reticulantes (o las sales de los mismos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, o sales de ácido bromhídrico de los mismos) para la síntesis de polímeros descritos por la fórmula 2b incluyen, pero no se limitan a los que en la Tabla 3.

Tabla 3

Abreviatura	Nombre común	Nombre IUPAC	MW (g/mol)
DABDA1	Diallylbutildiamina	1,4-Bis(alilamino)butano	241,2
DAEDA1	Dialletildiamina	1,2-Bis(alilamino)etano	213,15
DAEDA2	Dialildietilenetriamina	2-(Alilamino)-1-[2-(alilamino)etilamino]etano	292,67
DAPDA	Diallylpropildiamina	1,3-Bis(alilamino)-2-propanol	227,17
POHDA	Dialilaminaisopropanol	Tris[(2-oxirranilo)metilo]amina	243,17
AAH	Alliamina	2-propen-1-ilamina	93,50
AEAAH	Aminoetilalilamina	1-(alilamino)-2-aminoetano	173,08
BAEAAH	Bis(2-aminoetilo) alliamina	1-[N-alilo(2-aminoetilo)amino]-2-aminoetano	252,61
TAA	Trialliamina	N,N,N-triallilamina	137,22

En algunas realizaciones, el polímero de amina reticulado se deriva de una reacción de los polímeros resultantes que utilizan monómeros descritos en cualquiera de las fórmulas 1, 1a, 1 b, 1 c, 2, 2a y 2b o un polímero lineal que comprende una unidad de repetición descritos por la fórmula 3 con agentes de reticulación externos o funcionalidad de polímero pre-existente que pueden servir como sitios de reticulación. Fórmula 3 puede ser una unidad de repetición de un copolímero o terpolímero cuando X₁₅ es un copolímero aleatorio, alterno, o de bloques. La unidad de repetición en la Fórmula 3 puede también representar la unidad repetitiva de un polímero que es ramificado o hiperramificado, en el que el punto de ramificación primario puede ser de cualquier átomo en la cadena principal del polímero:

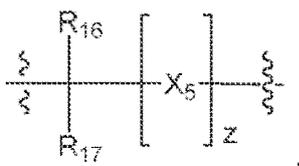


Fórmula 3

donde

R₁₅, R₁₆ y R₁₇ son independientemente hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidroxilo, amino, ácido borónico o halo;

X₁₅ es



X₅ es hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, oxo (-O-), o amino y

z es un número no negativo.

En una realización, R₁₅, R₁₆ y R₁₇ son independientemente hidrógeno, arilo, o heteroarilo, X₅ es hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, oxo o amino, y m y z son números enteros no negativos. En otra realización, R₁₅, R₁₆ y R₁₇ son independientemente alifático o heteroalifático, X₅ es hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, oxo (-O-) o amino, y m y z son números enteros no negativos. En otra realización, R₁₅, R₁₆ y R₁₇ son independientemente alifático o heteroalifático insaturado insaturado, X₅ es hidrocarbilo hidrocarbilo, sustituido, oxo, o amino, y z es un número entero no negativo. En otra realización, R₁₅, R₁₆ y R₁₇ son alquilo o heteroalquilo, independientemente, X₅ es hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, oxo, o amino, y z es un número entero no negativo. En otra realización, R₁₅, R₁₆ y R₁₇ son, independientemente, alquilamino, aminoalquilo, hidroxilo, amino, ácido borónico, halo, haloalquilo, alcohol, o etéreo, X₅ es hidrocarbilo hidrocarbilo, sustituido, oxo, o amino, y Z es un no negativo número entero. En otra realización, R₁₅, R₁₆ y R₁₇ son independientemente hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidroxilo, amino, ácido borónico o halo, X₅ es oxo, amino, alquilamino, etéreo, alcohol, o haloalquilo, y z es un número entero no negativo.

Agentes reticulantes ejemplares que se pueden usar en reacciones de polimerización por radicales incluyen, pero no se limitan a, uno o más agentes de reticulación multifuncionales tales como: 1,4-bis(alilamino)butano, 1,2-bis etano (alilamino), 2-(alilamino)-1-[2-(alilamino) etilamino] etano, 1,3-bis(alilamino)propano, 1,3-bis(alilamino)-2-propanol, trialilamina, dialilamina, divinilbenceno, 1,7-octadieno, 1,6-heptadieno, 1,8-nonadieno, 1,9-decadieno, 1,4-diviniloxibutano, 1,6- hexametenobisacrilamida, bisacrilamida de etileno, N,N'-bis(vinilosulfoniloacetilo) diamina de etileno, 1,3-bis(vinilosulfonilo) 2.propanol, vinilsulfona, N,N'-metilenbisacrilamida éter de polivinilo, polialiléter, divinilbenceno, 1,4-diviniloxibutano, y sus combinaciones.

Polímeros reticulados derivados de los monómeros y polímeros en formulas 1 a 3 se pueden sintetizar en solución o en masa o en medios dispersos. Ejemplos de disolventes que son adecuados para la síntesis de polímeros de la presente descripción incluyen, pero no se limitan a agua, alcoholes bajo punto de ebullición (metanol, etanol, propanol, butanol), dimetilformamida, dimetilsulfóxido, heptano, clorobenceno, tolueno.

Alternativamente procesos de polímero pueden incluir, una sola reacción de polimerización, adición gradual de monómeros de material de partida individuales su una serie de reacciones, la adición por etapas de bloques de

monómeros, combinaciones o cualquier otro método de polimerización tal como polimerización viva, polimerización directa, polimerización indirecta, condensación, radical, emulsión, enfoques de precipitación, polimerización de rociado seco o el uso de algunos métodos de la reacción de reticulación a granel y procesos de reducción de tamaño, tales como molienda, compresión, extrusión. Los procesos pueden llevarse a cabo como un proceso por lotes, procesos semi-continuos y continuos. Para los procesos en medios dispersos, la fase continua puede ser disolventes no polares, tales como tolueno, benceno, hidrocarburos, disolventes halogenados, dióxido de carbono supercrítico. Con una reacción de suspensión directa, se puede utilizar agua y la sal se puede utilizar para ajustar las propiedades de la suspensión.

Las moléculas de partida descritas en la fórmula 1 a 3 se pueden copolimerizar con uno o más de otros monómeros de la invención, los oligómeros u otros grupos polimerizables. Tales estructuras de copolímero pueden incluir, pero no se limitan a, bloques o polímeros de bloques similares a, copolímeros de injerto, y copolímeros al azar. La incorporación de monómeros descritos por fórmula 1 a 3 puede variar de 1% a 99%. En algunas realizaciones, la incorporación de comonómero es de entre 20% y 80%.

Ejemplos no limitativos de comonómeros que pueden ser utilizados solos o en combinación no limitantes incluyen: estireno, clorhidrato de alilamina, clorhidrato de alilamina sustituido, estireno sustituido, acrilato de alquilo, sustituido de acrilato de alquilo, metacrilato de alquilo, metacrilato de alquilo sustituido, acrilonitrilo, metacrilonitrilo, acrilamida, metacrilamida, N-alquilacrilamida, N-alquilmetacrilamida, N,N-dialquilacrilamida, N,N-dialquilmetacrilamida, isopreno, butadieno, etileno, acetato de vinilo, amida de N-vinilo, derivados del ácido maleico, éter de vinilo, alilo, monómeros de metalilo y combinaciones de los mismos. versiones funcionalizadas de estos monómeros también se pueden utilizar. Monómeros específicos adicionales o comonómeros que pueden ser utilizados en esta invención incluyen, pero no están limitados a, 2-propen-1-ilamina, 1-(alilamino)-2-aminoetano, 1-[N-alilo(2-aminoetilo)amino]-2-aminoetano, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de propilo (todos los isómeros), metacrilato de butilo (todos los isómeros), metacrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de isobornilo, ácido metacrílico, metacrilato de bencilo, metacrilato de fenilo, metacrilonitrilo, ametilestireno, acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de propilo (todos los isómeros), acrilato de butilo (todos los isómeros), acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de isobornilo, ácido acrílico, acrilato de bencilo, acrilato de fenilo, acrilonitrilo, estireno, metacrilato de glicidilo, metacrilato de 2-hidroxietilo, metacrilato de hidroxipropilo (todos los isómeros), hidroxibutilo metacrilato (todos los isómeros), metacrilato de N,N-dimetilaminoetilo, metacrilato de N,N-dietilaminoetilo, trietilenoglicol metacrilato, anhídrido itacónico, ácido itacónico, acrilato de glicidilo, acrilato de 2-hidroxietilo, HY acrilato droxipropil (todos los isómeros), acrilato de hidroxibutilo (todos los isómeros), acrilato de N,N-dimetilaminoetilo, acrilato de N,N-dietilaminoetilo, acrilato de trietilenglicol, metacrilamida, N-metilacrilamida, N,N-dimetilacrilamida, N-terc-butilmecrilamida, NN-butilmecrilamida, N-metilolmetacrilamida, N-etilolmetacrilamida, amida de N-terc-butilacrilato, N-Nbutilacrilamid, N-metilolacrilamida, N-etilolacrilamida, 4-acrilolmorfolina, ácido benzoico de vinilo (todos los isómeros), dietilaminoestireno (todos los isómeros), a-metilvinilo ácido benzoico (todos los isómeros), dietilamino a-metilestireno (todos los isómeros), ácido p-vinilbenceno, p-vinilbenceno sal de sodio sulfónico, metacrilato de trimetoxisililpropilo, metacrilato de trietoxisililpropilo, metacrilato de tributoxisililpropilo, metacrilato de dimetoximetilsililpropilo, metacrilato de dietoximetilsililpropilo, metacrilato de dibutoximetilsililpropilo, metacrilato de diisopropoximetilsililpropilo, metacrilato de dimetoxisililpropilo, metacrilato de dietoxisililpropilo, metacrilato de dibutoxisililpropilo, metacrilato de diisopropoxisililpropilo, acrilato de trimetoxisililpropilo, acrilato de trietoxisililpropilo, acrilato de tributoxisililpropilo, acrilato de dimetoximetilsililpropilo, acrilato de dietoximetilsililpropilo, acrilato de dibutoximetilsililpropilo, acrilato de diisopropoximetilsililpropilo, acrilato de dimetoxisililpropilo, acrilato de dietoxisililpropilo, acrilato de dibutoxisililpropilo, acrilato de diisopropoxisililpropilo, anhídrido maleico, N-fenilmaleimida, N-butilmaleimida, N-vinilformamida, N-vinilo acetamida, alilamina, metalilamina, alcohol alílico, metilo-vinilo-éter, etilviniléter, butilvinilotéter, butadieno, isopreno, cloropreno, etileno, acetato de vinilo, y sus combinaciones.

Modificación adicional al polímero reticulado preformado puede lograrse mediante la adición de modificadores, incluyendo, pero no limitado a monómeros de amina, agentes de reticulación adicionales, y polímeros. La modificación se puede lograr a través de enlaces covalentes o métodos no covalentes. Estas modificaciones pueden ser de forma uniforme o de manera desigual dispersas por todo el material polimérico preformado, incluyendo modificaciones sesgadas a la superficie del polímero reticulado preformado. Además, se pueden hacer modificaciones para cambiar las propiedades físicas del polímero reticulado preformado, incluyendo, pero no limitado a las reacciones que se producen con grupos reactivos restantes, tales como grupos haloalquilo y grupos alilo en el polímero preformado. Las reacciones y modificaciones en el polímero reticulado preformado pueden incluir pero no se limitan a reacciones a base de ácido, reacciones de sustitución nucleófila, las reacciones de Michael, interacciones electrostáticas no covalentes, interacciones hidrófobas, interacciones físicas (reticulación) y reacciones radicales.

Como se describe en detalle más en los ejemplos, se encontró que polímeros en los que la reticulación y/o entrelazado se incrementaron tenían inflamación menor que aquellos con menor reticulación y/o enredo, pero también tenía una capacidad de unión para el ion diana (por ejemplo, cloruro) que era tan grande o mayor que la reticulación inferior y/o polímeros entrelazados mientras que la unión de iones que interfieren tales como el fosfato se redujeron significativamente. El efecto de selectividad se introdujo en dos diferentes maneras: 1) la capacidad

total fue sacrificada por especificidad de cloruro. Los agentes reticulantes que no incluyen sitios de unión de cloruro (por ejemplo epíclorhidrina) permiten una mayor reticulación mientras que la capacidad total se decreció proporcionalmente a la cantidad de reticulante incorporado en el polímero. 2) La capacidad total se conserva para especificidad de cloruro: Los agentes de reticulación que incluyen sitios de unión de cloruro (por ejemplo dialilaminas) permiten una mayor reticulación mientras que la capacidad global se mantiene igual o se reduce en sólo una pequeña cantidad.

Los polímeros descritos en este documento muestran propiedades de unión iónicas, generalmente de protón de unión para formar la carga positiva seguido de anión vinculante. En realizaciones preferidas, el cloruro de polímeros exhiben propiedades de unión. Capacidad de unión iónica (por ejemplo, cloruro) es una medida de la cantidad de un ion particular, un enlazador de ion se puede unir en una solución dada. Por ejemplo, las capacidades de unión de los polímeros de unión a iones se pueden medir in vitro, por ejemplo, en agua o en solución salina o en soluciones/matrices que contienen cationes y aniones representativos de las condiciones de lumen gastrointestinal, o in vivo, por ejemplo, de excreción urinaria iónica (por ejemplo, bicarbonato o citrato), o ex vivo, por ejemplo uso de líquidos aspirados, por ejemplo, contenidos de lumen carillón/gastrointestinal obtenidos a partir de animales de laboratorio, pacientes o voluntarios. Las mediciones pueden realizarse en una solución que contiene sólo el ión objetivo, o al menos no hay otros solutos en competencia con iones diana para la unión al polímero. En estos casos, un tampón no interferente sería utilizado (por ejemplo, una solución de ácido clorhídrico, con o sin cloruro de sodio adicional). Alternativamente, las mediciones pueden realizarse en un tampón de interferencia que contiene otros solutos competidores, por ejemplo, otros iones o metabolitos que compiten con iones diana para la unión a la resina.

El polímero se expone en las reivindicaciones adjuntas se une al ácido clorhídrico. Para su uso in vivo, cuando se trata a la acidosis metabólica, es deseable que el polímero tenga una alta capacidad de fijación de protones y cloruro. En las mediciones in vitro de la capacidad de unión no se traduce necesariamente en la unión de las capacidades de la vida. Por lo tanto, es útil definir la capacidad de unión en términos tanto in vitro y en la capacidad in vivo.

La capacidad de unión de cloruro in vitro de los polímeros de la invención en HCl puede ser mayor que 5, 6,7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 mmol/g. En algunas realizaciones, la capacidad de unión in vitro de cloruro de los polímeros de la invención para el ion diana es mayor que 5,0 mmol/g, preferiblemente mayor que 7,0 mmol/g, incluso más preferiblemente mayor que 9,0 mmol/g, y todavía incluso más preferiblemente mayor que 10,0 mmol/g. En algunas realizaciones, la capacidad de unión de cloruro puede variar de 5,0 mmol/g a 25 mmol/g, preferiblemente de 7,5 mmol/g a 20 mmol/g, y aún más preferiblemente de 10 mmol/g a 15 mmol/g. Se conocen varias técnicas en la técnica para determinar la capacidad de unión de cloruro.

La capacidad de unión máxima in vivo (es decir, la cantidad máxima de [protón y] cloruro de atado en condiciones que probablemente se encuentren en el tracto gastrointestinal de un ser humano) pueden ser evaluados mediante la unión de cloruro de 12-16 h en el ensayo de fluido gástrico simulado ("SGF") y es una medida estructural de lo bien que se incorporaron los monómeros y reticulantes. Los valores del FPS representan una confirmación experimental de la capacidad de unión teórica máxima de los polímeros y la caída en el mismo rango que la capacidad calculada basada en la estequiometría de los materiales de partida.

Con el fin de contrarrestar la unión de protones, cloruro es el anión adecuado para unión ya que su eliminación no tiene impacto negativo en bicarbonato sérico. Los aniones distintos de cloruro, unidos para neutralizar la carga positiva del protón, incluyen fosfato, ácidos grasos de cadena corta, ácidos grasos de cadena larga, ácidos biliares u otros aniones orgánicos o inorgánicos. La unión de estos aniones, diferentes del cloruro, influencia depósitos generales de bicarbonato en los compartimentos intracelulares y extracelulares.

La selectividad del polímero para la unión de cloruro puede evaluarse in vitro usando condiciones que imitan varias condiciones, aniones y concentraciones de aniones se encuentran en el lumen GI. La unión de cloruro se puede comparar versus fosfato solo (por ejemplo SIB [tampón intestinal simulado], o frente a una gama de aniones encontrada en el tracto gastrointestinal (por ejemplo, SOB).

En algunas realizaciones, la unión de cloruro en el ensayo SIB después de una hora de exposición del polímero al tampón de ensayo a 37°C es mayor de 2,0 mmol por gramo de polímero, preferiblemente mayor que 2,5 mmol/g de polímero, más preferiblemente mayor que 3,0 mmol/g de polímero, aún más preferiblemente mayor de 3,5 mmol/g de polímero y más preferiblemente mayor que 4,0 mmol/g de polímero.

En algunas realizaciones, la unión de cloruro en el ensayo SOB después de dos horas de exposición del polímero al tampón de ensayo a 37°C es mayor que 1,0 mmol por gramo de polímero, preferiblemente mayor que 2,0 mmol/g de polímero, más preferiblemente mayor que 3,0 mmol/g de polímero, aún más preferiblemente mayor que 3,5 mmol/g de polímero y más preferiblemente mayor que 4,0 mmol/g de polímero.

En algunas realizaciones, la unión de cloruro en este ensayo SOB después de cuarenta y ocho horas de exposición del polímero al tampón de ensayo a 37°C es superior a 0,5 mmol por gramo de polímero, preferiblemente

mayor que 1 mmol/g de polímero, más preferiblemente mayor que 2,0 mmol/g de polímero, aún más preferiblemente mayor que 3,0 mmol/g de polímero y más preferiblemente mayor que 4,0 mmol/g de polímero. La unión en SOB después de 48 horas de exposición a 37°C de cloruro es una medida de la capacidad de un polímero para retener cloruro a medida que pasa a través del tracto gastrointestinal.

5 Otra forma de medir retención de (protón y) cloruro consiste primero en exponer el polímero a SOB, para aislar el polímero y luego exponer el polímero a condiciones que son típicas del lumen del colon, por ejemplo utilizando el tampón de "ensayo de retención de cloruro" (CRA). En algunas realizaciones, la cantidad de cloruro permanece unida al polímero después de dos horas de exposición a sollozar a 37°C y luego 48 horas de exposición a CRA a 37°C es superior a 0,2 mmol por gramo de polímero, preferiblemente mayor que 0,5 mmol/g de polímero, más preferiblemente mayor que 1,0 mmol/g de polímero, aún más preferiblemente mayor que 2,0 mmol/g de polímero y más preferiblemente mayor que 3,0 mmol/g de polímero.

15 En algunas realizaciones, el rendimiento de unión in vivo de polímeros de la presente divulgación puede evaluarse midiendo el cambio en los niveles de ácido de la orina después de la administración a un animal, incluyendo un ser humano, con función renal normal. La eliminación de HCl adicional (o HCl equivalente) del cuerpo por la acción del polímero administrado, dado el tiempo suficiente para alcanzar el equilibrio metabólico, se refleja en cambios en bicarbonato de orina, ácido titulable, citrato u otros indicadores de la excreción de ácido urinario.

20 Con el fin de unir los protones, los constituyentes de amina de los polímeros pueden ser aminas primarias, secundarias o terciarias, pero aminas no cuaternarias. Las aminas cuaternarias permanecen cargados sustancialmente en todas las condiciones fisiológicas y por lo tanto no se unen a un protón antes de unirse un anión. El porcentaje de aminas cuaternarias se puede medir en un número de maneras, incluyendo enfoques de titulación y titulación por retroceso. Otro método simple pero preciso consiste en comparar aniones (por ejemplo, cloruro) que se unen a pH bajo y alto. Mientras que la unión de cloruro a pH bajo (por ejemplo, las condiciones de tampón SGF; pH 1,2) no distingue aminas cuaternarias de otras aminas, cloruro de ensayo de unión a pH alto (por ejemplo, condiciones de tampón QAA, pH 11,5). En este pH alto, aminas primarias, secundarias y terciarias no son sustancialmente protonadas y no contribuyen a la unión de cloruro. Por tanto, cualquier unión observada en estas condiciones se puede atribuir a la presencia de aminas cuaternarias permanentemente cargadas. Una comparación de cloruro de unión a pH bajo (por ejemplo, condiciones SGF) versus pH alto (por ejemplo condiciones QAA) es una medida del grado de cuaternización y por extensión es una medida de la cantidad de protón unido junto con el cloruro. Los polímeros de la presente descripción contienen no más de 40%, 30%, 20%, 10%, lo más preferiblemente 5% aminas cuaternarias.

35 La relación de hinchamiento de los polímeros de la presente descripción representan una confirmación experimental del grado de reticulación y, por extensión, los tamaños de poro relativamente de los polímeros y la accesibilidad a los aniones más grande que (o con una relación de hidratación mayor que) el cloruro. En algunas realizaciones la inflamación se mide en agua desionizada y se expresa en términos de gramos de agua por gramo de polímero seco. Los polímeros de la presente descripción tienen una relación de hinchamiento en agua desionizada de ≤ 5 g/g, ≤ 4 g/g, ≤ 3 g/g, ≤ 2 g/g o ≤ 1 g/g.

45 La capacidad de polímero para retener el cloruro (y no liberarlo, permitiendo el intercambio con otros aniones) a medida que pasa a través de diferentes condiciones experimentadas en el lumen GI es una característica importante que es probable que sea un predictor de una eficacia relativa in vivo. El ensayo de retención de cloruro (CRA) se puede utilizar para evaluar retención de cloruro. Un cribado de SOB (tampón orgánico/inorgánico simulado intestinal) se realiza primero para permitir cloruro y otros aniones se unan a los polímeros, los polímeros se aíslan y se exponen a condiciones que imitan el lumen del colon (por ejemplo, la matriz de ensayo de retención) durante 40 horas. Los polímeros se aislaron de nuevo y los aniones, al permanecer unidos al polímero, se eluyen en hidróxido de sodio y se miden. Los polímeros de la presente descripción retienen más de 50%, 60%, 70%, 80% o más preferiblemente más de 90% de unión de cloruro después de someterse a ensayo de retención de cloruro como se describe.

55 Mediante el uso de procedimientos de polimerización heterogéneos, partículas de polímero se obtienen como oscilantes de los granos, cuyo diámetro está controlado en el intervalo de 5 a 1000 micras, preferiblemente 10 a 500 micras y lo más preferiblemente 40 a 180 micras.

60 En general, una composición farmacéutica de la presente divulgación comprende un polímero de amina de unión de protones, reticulado descrito en este documento. Preferiblemente, la composición farmacéutica que comprende el polímero de amina reticulado se formula para administración oral. La forma de la farmacéutica en la que se administra el polímero incluye polvos, comprimidos, píldoras, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, jarabes, cápsulas de gelatina blandas o duras, y similares. En una realización, la composición farmacéutica comprende sólo el polímero de amina reticulado. Alternativamente, la composición farmacéutica puede comprender un vehículo, un diluyente, o excipiente además del polímero de amina reticulado. Los ejemplos de vehículos, excipientes y diluyentes que pueden usarse en esta formulación, así como otros, incluyen alimentos, bebidas, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de

65

calcio, celulosa de microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, celulosa de metilo, metilhidroxibenzoatos, propilhidroxibenzoatos, propilhidroxibenzoatos y talco. Los excipientes farmacéuticos útiles en las composiciones farmacéuticas incluyen además un aglutinante, tal como celulosa de microcristalina, sílice coloidal y combinaciones de los mismos (Prosolv 90), carboxipol, providona y goma xantana; un agente aromatizante, tal como sacarosa, manitol, xilitol, maltodextrina, fructosa o sorbitol; un lubricante, tal como estearato de magnesio, ácido esteárico, fumarato de estearilo de sodio y ácidos grasos de origen vegetal; y, opcionalmente, un disgregante, tal como croscarmelosa de sodio, goma gellan, éter de hidroxipropilo de baja sustitución de celulosa, glicolato de almidón sódico. Otros aditivos pueden incluir plastificantes, pigmentos, talco, y similares. Dichos aditivos y otros ingredientes apropiados son bien conocidos en la técnica; véase, por ejemplo, Gennaro A R (ed) de Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª edición.

En una realización, las composiciones farmacéuticas que comprenden un polímero de amina reticulado de la presente descripción contienen cantidades relativamente bajas de sodio. Por ejemplo, en una de tales realizaciones la composición farmacéutica comprende menos de 1 g de sodio con la dosis. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones la composición farmacéutica comprende menos de 0,5 g de sodio con la dosis. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones la composición farmacéutica comprende menos de 0,1 g de sodio con la dosis. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones la composición farmacéutica está libre de sodio.

En una realización, la dosis diaria del nuevo tratamiento de acidosis metabólica crónica es potenciadora de cumplimiento (aproximadamente 5 g o menos por día) y logra un aumento clínicamente significativo y sostenido de bicarbonato sérico de aproximadamente 3 mEq/L a estas dosis diarias. La naturaleza no absorbida del polímero y la falta de carga de sodio y/o la introducción de otros iones deletéreos para un fármaco tal orales permiten por primera vez un tratamiento crónico seguro de acidosis metabólica sin empeorar la presión arterial/hipertensión y/o sin causar aumento de la retención de líquidos y la sobrecarga de líquidos. Otro beneficio es mayor ralentización de la progresión de la enfermedad renal y la hora de inicio de la terapia de reemplazo renal permanente (enfermedad renal de etapa final "ESRD", incluyendo diálisis 3 veces a la semana) o la necesidad de trasplantes de riñón. Ambos están asociados con una mortalidad significativa, una baja calidad de vida y una carga significativa a los sistemas de salud en todo el mundo. Sólo en los Estados Unidos, aproximadamente el 20% de los 400.000 pacientes con ESRD mueren y 100.000 nuevos pacientes comienzan diálisis cada año.

En una realización, la composición farmacéutica comprende un polímero libre de sodio, no absorbido, reticulado, amina para el tratamiento de la acidosis metabólica que aumenta bicarbonato sérico y normaliza el pH sanguíneo en un mamífero mediante HCl vinculante. Una realización preferida incluye la unión H^+ en el tracto GI de estómago/superior seguido de unión Cl^- en cantidades suficientes para causar un aumento clínicamente significativo de bicarbonato en suero de al menos 1,6 mEq/L de polímero, más preferiblemente de al menos 2 mEq/L y lo más preferiblemente de igual o mayor de 3 mEq/L. La cantidad de unión se determina por la capacidad del polímero HCl (gama diana de capacidad de unión HCl de 5 - 20 mEq de HCl con 1 g de polímero) y la selectividad. En el estómago, amina libre se convierte en protonado mediante la unión H^+ . la carga positiva formada in situ en el polímero es entonces disponible para unirse Cl^- ; al controlar el acceso de sitios de unión a través de reticulación (exclusión por tamaño, tamaño de malla) y restos químicos (para repeler los iones más grandes, orgánicos (tales como acetato, propionato y butirato o de otro graso de cadena corta Los ácidos comúnmente presentes en el colon), fosfato, bilis y ácidos grasos a través de hidrofiliidad/hidrofobicidad adaptada), aniones distintos del cloruro están obligados a un grado menor en todo caso. Al adaptar la reticulación del perla y la naturaleza química de los sitios de unión de amina, el cloruro se puede unir fuertemente para asegurar que no se libera en el tracto gastrointestinal inferior. HCl se elimina del cuerpo a través de movimiento intestinales/heces regulares, lo que resulta en la unión de HCl neta. En otra realización, el polímero viene pre-formado con algunos grupos de amina cuaternizados/protonados y el cloruro de enlace se consigue a través de cambio iónico con citrato o carbonato donde hasta 90% de los sitios de unión catiónicos en el polímero vienen pre-cargados con citrato y/o carbonato como el contraión.

En una realización, una característica clave del polímero libre de sodio, no absorbido, de amina para el tratamiento de acidosis metabólica que aumenta bicarbonato sérico y normaliza el pH sanguíneo en un mamífero es que no aumenta la presión arterial ni empeora la hipertensión que es de particular preocupación en pacientes diabéticos con enfermedad renal. Un beneficio adicional de no introducir sodio es la falta de aumento relacionado con la retención de líquidos que causa sobrecarga de fluido que es de particular preocupación en pacientes con insuficiencia cardíaca. La capacidad del polímero para tratar segura y eficazmente la acidosis metabólica sin introducir contra-iones nocivos permite la ralentización de la progresión de la enfermedad renal que es de particular preocupación en los pacientes con enfermedad renal crónica que no están todavía en diálisis. El inicio de la diálisis podría retrasarse por al menos 3, 6, 9 o 12 meses.

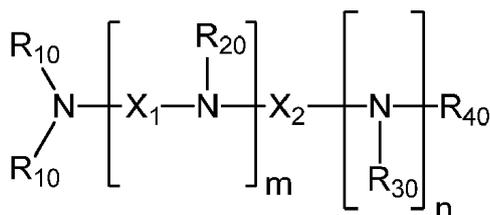
En aún otra realización del polímero libre de sodio, no absorbido, de amina para el tratamiento de acidosis metabólica, el polímero es una perla reticulada con un rango de tamaño de partícula preferido que está (i) lo suficientemente grande como para evitar la absorción pasiva o activa a través del tracto GI y (ii) lo suficientemente pequeño como para no causar sensación de arenilla o desagradable en la boca se siente cuando se ingiere como un polvo, sobre y/o forma de pastilla/dosis mastialambre con un tamaño medio de partícula de 40 - 180 micras. Preferiblemente, la morfología de tamaño de partícula deseado se lleva a cabo a través de una reacción de

polimerización heterogénea tal como una polimerización en suspensión o emulsión. Para minimizar los efectos secundarios gastrointestinales en pacientes que a menudo están relacionados con un gel de polímero de gran volumen mueve a través del tracto gastrointestinal, se prefiere una relación de hinchamiento bajo del polímero (0,5 - 5 veces su propio peso en agua). En aún otra realización, el polímero lleva una entidad molecular permanentemente/covalentemente y/o temporalmente unida a un polímero o sola que bloquea el intercambiador Cl⁻/HCO₃⁻ (antiportador) en el colon y el intestino. El efecto neto de bloquear el antiportador es reducir la absorción de Cl⁻ desde el lumen intestinal y el intercambio relacionado para bicarbonato a partir del suero, aumentando eficazmente de este modo el bicarbonato sérico.

En una realización, el polímero de amina reticulado se puede co-administrar con otros agentes farmacéuticos activos en función de la enfermedad que padece. Esta co-administración puede incluir la administración simultánea de los dos agentes en la misma forma de dosificación, la administración simultánea en formas de dosificación separadas y la administración separada. Por ejemplo, para el tratamiento de la acidosis metabólica, el polímero de amina reticulado puede ser co-administrado con tratamientos comunes que se requieren para tratar comorbilidades subyacentes incluyendo pero no limitado a la hipertensión, diabetes, obesidad, insuficiencia cardíaca y complicaciones de la enfermedad renal crónica. Estos medicamentos y el polímero de amina reticulado se pueden formular juntos en la misma forma de dosificación y administrarse simultáneamente, siempre que no muestran interacciones fármaco-fármaco clínicamente significativas. Alternativamente, estos tratamientos y el polímero de amina reticulado pueden ser separados y secuencialmente administrados con la administración de uno tras la administración del otro.

En realizaciones adicionales, numeradas 1 a 102 a continuación, la presente incluye

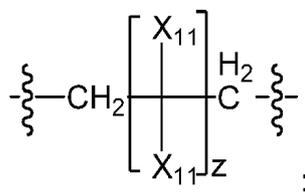
Realización 1: Una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que se une a protones que comprende una amina correspondiente a la Fórmula 2:



Formula 2

en donde dicho polímero de amina reticulado se reticula con un agente de reticulación que se puede usar en reacciones de polimerización de sustitución y reacciones de reticulación post-polimerización, en donde el agente de reticulación es uno o más de: dihaloalcano, di(haloalquil)amina, tri(haloalquil)amina, bis(halometil)bencenos, tri(halometil)benceno, tetra(halometil)benceno, 1,2-dibromoetano, 1,3-dicloropropano, 1,2-dicloroetano, 1-bromo-2-cloroetano, 1,3-dibromopropano, bis(2-cloroetil)amina, tris(2-cloroetil)amina, bis(2-cloroetil)metilamina, bis(halometil)benceno, bis(halometil)bifenilo, bis(halometil)naftaleno, 1,2-bis(3-cloropropilamino)etano, bis(3-cloropropil)amina o 1,3-dicloropropano, y en donde

m y n son independientemente números enteros no negativos;
 R₁₀, R₂₀, R₃₀ y R₄₀ son independientemente hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;
 X₁ es

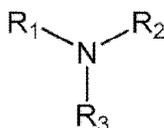


X₂ es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;
 cada X₁₁ es independientemente hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidroxilo, o amino; y
 z es un número no negativo,

el polímero de amina reticulado tiene (i) una capacidad de unión a protones en equilibrio de por lo menos 5 mmol/g y una capacidad de unión a iones de cloruro de por lo menos 5 mmol/g en un tampón de fluido gástrico simulado ("SGF") acuoso que contiene NaCl 35 mM y HCl 63 mM a pH 1,2 y 37° C, (ii) una relación de hinchamiento de equilibrio en agua desionizada de aproximadamente 2 o menos, y (iii) una relación molar de iones de cloruro a iones de fosfato de por lo menos 1:1, respectivamente, en un tampón inorgánico de intestino delgado simulado ("SIB") acuoso que contiene NaCl 36 mM, NaH₂PO₄ 20 mM y ácido 2-(N-

morfolino)etanosulfónico (MES) 50 mM tamponado a pH 5,5 y a 37° C.

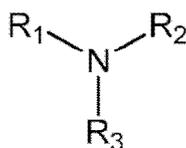
Realización 2. Una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente que comprende un polímero de amina de unión de protones reticulado que comprende el residuo de una amina correspondiente a la Fórmula 1 dicha composición:



Formula 1

en la que R_1 , R_2 y R_3 son independientemente hidrógeno, hidrocarbilo, o hidrocarbilo sustituido siempre que, sin embargo, al menos uno de R_1 , R_2 y R_3 es distinto de hidrógeno, y el polímero de amina reticulado tiene (i) una capacidad de unión de protones de equilibrio de al menos 5 mmol/g y una capacidad de unión iónica de cloruro de al menos 5 mmol/g en un tampón acuoso fluido gástrico simulado ("SGF") que contiene 35 mM de NaCl y 63 mM de HCl a pH 1,2 y 37°C, y (ii) una relación de hinchamiento de equilibrio en agua desionizada de 2 o menos;

Realización 3. Una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente que comprende que comprende un polímero de amina de unión de protones, reticulado que comprende el residuo de una amina correspondiente a la Fórmula 1:



Formula 1

en la que R_1 , R_2 y R_3 son independientemente hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido siempre que, sin embargo, al menos uno de R_1 , R_2 y R_3 es distinto de hidrógeno, el polímero de amina reticulado tiene una relación de hinchamiento de equilibrio en agua desionizada de 5 o menos y el polímero de amina reticulado enlaza una relación molar de iones de cloruro a iones interferentes de al menos 0,35:1, respectivamente, en un tampón de ion interferente a 37°C en el que (i) los iones interferentes son los iones de fosfato y el tampón de ion interferente es una solución tamponada a pH 5,5 de 36 mm de cloruro y 20 mm de fosfato o (ii) los iones interferentes son iones de fosfato, citrato y taurocolato (cantidad combinada) y el tampón de ion interferente es una solución tamponada a pH6,2 que incluye cloruro 36 mM, fosfato 7 mM, citrato 1,5 mM, y taurocolato 5 mM.

Realización 4. La composición farmacéutica de realización 1 en la que el polímero de amina reticulado tiene una capacidad de al menos 7,5 mmol/g de unión en un tampón fluido acuoso gástrico simulado ("SGF") que contiene 35 mM de NaCl y 63 mM de HCl de cloruro de equilibrio a pH 1,2 y 37°C.

Realización 5. La composición farmacéutica de la realización 1 en la que el polímero de amina reticulado tiene una capacidad de al menos 10 mmol/g de unión en un tampón acuoso fluido gástrico simulado ("SGF") que contiene 35 mM de NaCl y 63 mM de HCl de cloruro de equilibrio a pH 1,2 y 37°C.

Realización 6. La composición farmacéutica de la Realización 3 en la que el polímero de amina reticulado se une más cloruro que cualquiera de los aniones interferentes en el tampón de iones interferentes, los iones interferentes son fosfato, iones citrato y taurocolato y tampón de iones interferentes es una solución tamponada a pH 6,2 incluyendo 36mm de cloruro, 7 mm de fosfato, 1,5 mm de citrato, y 5 mm de taurocolato.

Realización 7. La composición farmacéutica de la Realización 3 en el que al menos el 66% de la cantidad combinada de cloruro y iones interferentes vinculados por el polímero de amina reticulado en el tampón de ion interferente son aniones cloruro, los iones interferentes son fosfato, citrato y taurocolato, y el tampón de ion interferente es una solución tamponada a pH 6,2 incluyendo cloruro de 36mm, 7 mm de fosfato, 1,5 mm de citrato, y 5 mm de taurocolato.

Realización 8. La composición farmacéutica de la Realización 3, en donde 90% o más de la cantidad combinada de cloruro y iones interferentes vinculados por el polímero de amina reticulado en el tampón de ion interferente son aniones de cloruro, los iones interferentes son fosfato, citrato y taurocolato, y el tampón de ion interferente es

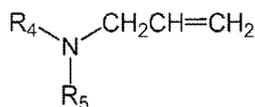
una solución tamponada a pH 6,2 incluyendo 36mm de cloruro, 7 mm de fosfato, 1,5 mm de citrato, y 5 mm de taurocolato.

5 Realización 9. La composición farmacéutica de cualquier realización precedente en la que R₁, R₂ y R₃ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alilo, vinilo, arilo, aminoalquilo, alcanol, haloalquilo, hidroxialquilo, etéreo, heteroarilo o heterocíclico siempre que, sin embargo, cada uno de R₁, R₂ y R₃ no es hidrógeno.

10 Realización 10. La composición farmacéutica de cualquier realización precedente en la que R₁, R₂ y R₃ son independientemente hidrógeno, alifático o heteroalifático siempre que, sin embargo, al menos uno de R₁, R₂ y R₃ es distinto de hidrógeno.

15 Realización 11. La composición farmacéutica de cualquier realización anterior, donde el polímero de amina reticulado se prepara por polimerización de sustitución de la amina con un reticulante polifuncional, opcionalmente también comprende restos de amina.

20 Realización 12. La composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones 1-10 en la que el polímero de amina reticulado comprende el residuo de una amina correspondiente a la fórmula 1 y el polímero de amina reticulado se prepara por polimerización radical de una amina correspondiente a la fórmula 1 a:



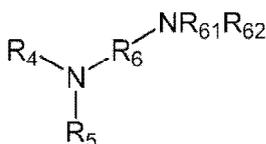
Formula 1a

30 donde R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno, hidrocarbilo, o hidrocarbilo sustituido.

Realización 13. La composición farmacéutica de la realización 12 en el que R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alilo, vinilo, arilo, aminoalquilo, alcanol, haloalquilo, hidroxialquilo, etéreo, heteroarilo o heterocíclico.

35 Realización 14. La composición farmacéutica de la realización 12 en la que R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno, alifático o heteroalifático.

40 Realización 15. La composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones 1-12 en la que el polímero de amina reticulado comprende el residuo de una amina correspondiente a la Fórmula 1 B y el polímero de amina reticulado se prepara por polimerización de sustitución de la amina correspondiente a la fórmula 1b con un agente de reticulación polifuncional:



Formula 1b

50 donde R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno, hidrocarbilo, o hidrocarbilo sustituido, R₆ es alifático y R₆₁ y R₆₂ son independientemente hidrógeno, alifático, o heteroalifático.

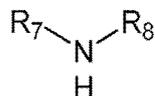
55 Realización 16. La composición farmacéutica de la realización 15, en donde R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno, hidrocarburo saturado, alifático insaturado, arilo, heteroarilo, heteroalquilo, o heteroalifático insaturado.

60 Realización 17. La composición farmacéutica de la realización 15, en donde R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alilo, vinilo, arilo, aminoalquilo, alcanol, haloalquilo, hidroxialquilo, etéreo, heteroarilo o heterocíclico.

65 Realización 18. La composición farmacéutica de la realización 15, en donde R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno, alilo, o aminoalquilo.

Realización 19. La composición farmacéutica de cualquier realización precedente en el que el polímero de amina reticulado comprende el residuo de una amina correspondiente a la fórmula 1c:

5



10

Formula 1c

en la que R₇ es hidrógeno, alifático o heteroalifático y R₈ es un grupo alifático o heteroalifático.

15

Realización 20. La composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones 1-10 en la que R₁₀, R₂₀, R₃₀ y R₄₀ son independientemente hidrógeno, alifático, arilo, heteroalifático, o heteroarilo, m y z son independientemente 0-3 y n es 0 o 1.

20

Realización 21. La composición farmacéutica de las realización 1-10 o 20, en donde X₂ es un grupo alifático o heteroalifático.

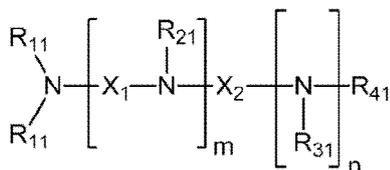
25

Realización 22. La composición farmacéutica de las realizaciones 1-10, 20 o 21 en la que m es 1-3 y X₁₁ es hidrógeno, alifático o heteroalifático.

30

Realización 23. La composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones 1-10 en la que el polímero de amina reticulado comprende el residuo de una amina correspondiente a la fórmula 2a:

35



40

Formula 2a

donde

m y n son independientemente números enteros no negativos;

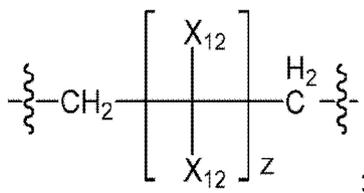
cada R₁₁ es independientemente hidrógeno, hidrocarbilo, heteroalifático, o heteroarilo; R₂₁ y R₃₁, son independientemente hidrógeno o heteroalifático;

45

R₄₁ es hidrógeno, hidrocarbilo sustituido, o hidrocarbilo;

X₁ es

50



55

X₂ es alquilo o hidrocarbilo sustituido;

cada X₁₂ es independientemente hidrógeno, hidroxilo, amino, aminoalquilo, ácido borónico o halo; y z es un número no negativo.

60

Realización 24. La composición farmacéutica de la realización 23, en donde m y z son de forma independiente 0-3 y n es 0 o 1.

65

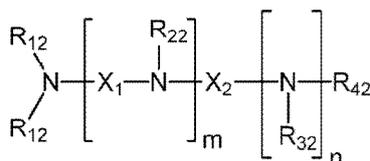
Realización 25. La composición farmacéutica de la realización 36 o 24, en donde R₁₁ es independientemente

hidrógeno, alifático, aminoalquilo, haloalquilo, o heteroarilo, R₂₁ y R₃₁ son independientemente hidrógeno o heteroalifático y R₄₁ es hidrógeno, alifático, arilo, heteroalifático, o heteroarilo.

5 Realización 26. La composición farmacéutica de la realización 23 o 24 en la que cada R₁₁ es hidrógeno, alifático, aminoalquilo, o haloalquilo, R₂₁ y R₃₁ son hidrógeno o aminoalquilo, y R₄₁ es hidrógeno, alifático, o heteroalifático.

Realización 27. La composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones 1-10 en la que el polímero de amina reticulado comprende el residuo de una amina correspondiente a la fórmula 2b:

10



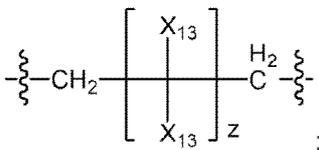
15

Formula 2b

20 donde

m y n son independientemente números enteros no negativos;
 cada R₁₂ es independientemente hidrógeno, hidrocarbilo sustituido, o hidrocarbilo;
 R₂₂ y R₃₂ son independientemente hidrógeno hidrocarbilo sustituido, o hidrocarbilo; R₄₂ es hidrógeno, hidrocarbilo
 25 o hidrocarbilo sustituido;
 X₁ es

30



35

X₂ es alquilo, aminoalquilo, o alcohol;
 cada X₁₃ es independientemente hidrógeno, hidroxilo, alicíclico, amino, aminoalquilo, halógeno, alquilo, heteroarilo,
 40 ácido borónico o arilo;
 z es un número no negativo; y
 la amina correspondiente a la Fórmula 2b comprende al menos un grupo alilo.

45 Realización 28. La composición farmacéutica de la realización 27, en donde m y z son de forma independiente 0-3 y n es 0 o 1.

Realización 29. La composición farmacéutica de la realización 27 o 28 en la que R₁₂ o R₄₂ comprenden independientemente al menos un resto alilo o vinilo.

50 Realización 30. La composición farmacéutica de la realización 27 o 28 en el que (i) m es un entero positivo y R₁₂, R₂₂ y R₄₂, en combinación comprenden al menos dos restos de alilo o vinilo o (ii) n es un entero positivo y R₁₂, R₃₂ y R₄₂, en combinación, comprenden al menos dos restos de alilo o vinilo.

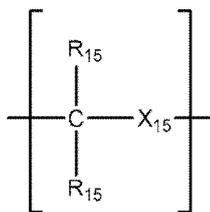
55 Realización 31. La composición farmacéutica de la realización 27 o 28 en el que el polímero de amina reticulado comprende el residuo de una amina que aparece en la Tabla 1.

Realización 32. La composición farmacéutica de la realización 27, 28 o 31 en la que el polímero de amina reticulado se reticula con un agente de reticulación que aparecen en la Tabla 2.

60 Realización 33. La composición farmacéutica de cualquier realización precedente en la que el polímero de amina reticulado comprende una unidad de repetición correspondiente a la fórmula 3:

65

5



10

Formula 3

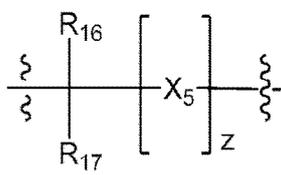
donde

15

R₁₅, R₁₆ y R₁₇ son independientemente hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidroxilo, amino, ácido borónico o halo;

X₁₅ es

20



25

X₅ es hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, oxo (-O-), o amino; y z es un número no negativo.

30

Realización 34. La composición farmacéutica de la realización 33 en la que R₁₅, R₁₆ y R₁₇ son independientemente alifático o heteroalifático.

35

Realización 35. La composición farmacéutica de la realización 33 o 34, en la que X₅ es oxo, amino, alquilamino, etéreo, alcohol, o haloalquilo.

40

Realización 36. La composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones 1-10 en la que el polímero de amina reticulado se prepara mediante (i) polimerización de sustitución de reactivos polifuncionales, al menos, uno de los cuales comprende restos de amina, (2) polimerización radical de un monómero que comprende al menos un resto de amina o de nitrógeno que contiene un resto, o (3) la reticulación de restos de amina intermedia con un agente de reticulación, conteniendo opcionalmente amina.

45

Realización 37. La composición farmacéutica de la realización 36 en la que el polímero de amina reticulado es un homopolímero reticulado o un copolímero reticulado.

50

Realización 38. La composición farmacéutica de la realización 36 en la que el polímero de amina reticulado comprende restos de amina libres, separados por las mismas o diferentes longitudes de repetición de unidades de enlazador.

55

Realización 39. La composición farmacéutica de la realización 39 en la que el polímero de amina reticulado se prepara por polimerización de un monómero que contiene amina con un agente de reticulación en una reacción de polimerización de sustitución.

60

Realización 40. La composición farmacéutica de la realización 42, en donde el monómero que contiene amina es una amina lineal que posee al menos dos restos de amina reactivos a participar en la reacción de polimerización de sustitución.

65

Realización 41. La composición farmacéutica de la realización 39 o 40 en la que la amina que contiene el monómero es 1,3-bis[bis(2-aminoetilo)amino]propano, 3-amino-1-[[2-(bis{2-[bis(3-aminopropilo)amino]etilo}amino)etilo] (3-aminopropilo)amino]propano, 2-[bis(2-aminoetilo)amino] etanamina, tris(3-aminopropilo)amina, 1,4-bis[bis(3-aminopropilo)amino] butano, 1,2-etanodiamina, 2-amino-1-(2-aminoetilamino)etano, 1,2-bis(2-aminoetilamino)etano, 1,3-propanodiamina, 3,3'-diaminodipropilamina, 2,2-dimetilo-1,3-propanodiamina, 2-metilo-1,3-propanodiamina, N,N'-dimetilo-1,3-propanodiamina, N-metilo-1,3-diaminopropano, 3,3-diamino-N-metildipropilamina, 1,3-diaminopentano, 1,2-diamino-2-metilpropano, 2-metilo-1,5-diaminopentano, 1,2-diaminopropano, 1,10-diaminodecano, 1,8-diaminooctano, 1,9-diaminooctano, 1,7-

5 diaminoheptano, 1,6-diaminohexano, 1,5-diaminopentano, bromhidrato-3-bromopropilamina, N,2-dimetilo-1,3-propanodiamina, N-isopropilo-1,3-diaminopropano, N,N'-bis(2-aminoetilo)-1,3-propanodiamina, N,N'-bis(3-aminopropilo)etilendiamina, N,N'-bis(3-aminopropilo)-1,4-butanodiamina tetrahidrocloruro, 1,3-diamino-2-propanol, N-etiletilendiamina, 2,2'-diamino-N-metildietilamina, N,N'-dietiletilendiamina, N-isopropiletilenediamina, N-metiletileno-diamina, N,N'-di-terc-butiletilendiamina, N,N'-diisopropiletilendiamina, N,N'-dimetiletilendiamina, N-butiletilendiamina, 2-(2-aminoetilamino)etanol, 1,4,7,10,13,16-hexaazaciclooctadecano, ciclo-dodecano 1,4,7,10-tetraazabenzol, 1,4,7-triazaciclononano, N,N'-bis(2-hidroxi-etilo)etilendiamina, piperazina, bis(hexametileno)triamina, N-(3-hidroxi-propilo)etilendiamina, N-(2-aminoetilo)piperazina, 2-metilpiperazina, homopiperazina, 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano, 1,4,8,12-tetraazaciclopentadecano, 2-(aminometilo)piperidina, o 3-(metilamino)pirrolidino.

15 Realización 42. La composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones 36, 38, 40 y 41 en las que el agente de reticulación se selecciona entre el grupo que consiste en dihaloalcanos, haloalquilo-xiranos, sulfonatos alquilo-xirano, diaminas (haloalquilo), tres aminas (haloalquilo), diepóxidos, triepóxidos, tetraepóxidos, bis(halometilo)benzenos, tri(halometilo)benzenos, tetra(halometilo)benzenos, epihalohidrinas tales como epiclorhidrina y epibromohidrina poli(epiclorhidrina), (yodometilo)oxirano, tosilato de glicidilo, 3-nitrobenzenosulfonato, 4-tosiloxi-1,2-epoxibutano, bromo-1,2-epoxibutano, 1,2-dibromoetano, 1,3-dicloropropano, 1,2-dicloroetano, 1-bromo-2-cloroetano, 1,3-dibromopropano, bis(2-cloroetilo)amina, tris(2-cloroetilo)amina, y bis(2-cloroetilo)metilamina, diepóxido de 1,3-butadieno, diepóxido de 1,5-hexadieno, diglicidilo éter, 1,2,7,8-diepoxioctano, 1,2,9,10-diepoxidodecano, etilenglicol diglicidilo éter, propilenglicol diglicidilo éter, 1,4-butanodiol diglicidilo éter, 1,2 etanodiol éter, glicerol diglicidilo éter, éter de glicerilo 1,3-diglicidilo, N,N-diglicidilani-lina, neopentilglicol diglicidilo éter, dietilenglicol diglicidilo éter, 1,4-bis(glicidiloxi)benzeno, resorcinol diglicidilo éter, 1,6-hexanodiol diglicidilo éter, trimetilolpropano diglicidilo éter, 1,4-ciclohexanodimetanol diglicidilo éter, 1,3-bis-(2,3-epoxipropiloxi)-2-(2,3-dihidroxi-propiloxi)propano, ácido 1,2 ciclohexanodicarboxílico-éster diglicidilíco, 2,2'-bis(glicidiloxi)difenilmetano, bisfenol F diglicidilo-éter, 1,4-bis(2',3'epoxipropilo)perfluoro-n-butano, 2,6-di(oxiran-2-ilmeti-1)-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrol[3,4-f]isoindol-1,3,5,7-tetraona, bisfenol A diglicidilo éter, etilo 5-hidroxi-6,8-di(oxiran-2-ilmetilo)-4-oxo-4-h-cromeno-2-carboxilato, bis[4-(2,3-epoxi-propil)fenilo]-sulfuro, 1,3-bis(3-glicidoxipropilo) tetrametildisiloxano, 9,9-bis[4-(glicidiloxi)fenilo]flúor, triepoxiisocianurato, éter de glicerol triglicidilo, N,N-diglicidilo-4-glicidiloxianilina, ácido isocianúrico (S,S,S)-triglicidilo éster, ácido isocianúrico (R,R,R)-triglicidilo éster, isocianurato de triglicidilo, trimetilolpropano triglicidilo éter, glicerol propoxilato triglicidilo éter, triglicidilo éter trifenilolmetano, 3,7,14-tris[[3-(epoxipropoxi)propilo]dimetilsililoxi]-1,3,5,7,9,11,14-heptaciclopentil-triciclo [7,3,3,15, 11]heptasiloxano, 4,4'-metilenobis(N,N-diglicidilani-lina), bis(halometilo)benzeno, bis(halometilo)bifenilo y bis(halometilo)naftaleno, tolueno diisocianato, acrilol de cloruro, acrilato de metilo, bisacrilamida de etileno, dianhidru-ro pirometálico, dicloruro de succinilo, succinato de dimetilo, 3-cloro-1-(3-cloropropilamino)-2-propanol, 1,2-bis(3-cloropropilamino)etano, bis(3-cloropropil)amina, 1,3-dicloro-2-propanol, 1,3-dicloropropano, 1-cloro-2,3-epoxipropano, tris[(2-oxiranilo)metilo]amina, y sus combinaciones.

40 Realización 43. La composición farmacéutica de la realización 36 en la que la preparación del polímero de amina reticulada comprende la polimerización radical de un monómero de amina que comprende al menos un resto de amina o un resto que contiene nitrógeno.

45 Realización 44. La composición farmacéutica de cualquier realización anterior, donde el polímero de amina reticulada tiene una relación de hinchamiento de equilibrio en agua desionizada de aproximadamente 1,5 o menos.

Realización 45. La composición farmacéutica de cualquier realización anterior, donde el polímero de amina reticulada tiene una relación de hinchamiento de equilibrio en agua desionizada de aproximadamente 1 o menos.

50 Realización 46. La composición farmacéutica de cualquier realización precedente en la que el polímero de amina reticulada tiene una capacidad de unión a protones de al menos 10 mmol/g y una capacidad de unión a iones de cloruro de al menos 10 mmol/g en un tampón de fluido gástrico simulado acuoso de unión de protones ("SGF") que contiene 35 mM de NaCl y 63 mM de HCl a pH 1,2 y 37°C.

55 Realización 47. La composición farmacéutica de cualquier realización precedente en la que el polímero de amina reticulada tiene una capacidad de unión a protones de al menos 12 mmol/g y una capacidad de unión de iones de cloruro de al menos 12 mmol/g en un tampón fluido gástrico simulado acuoso ("SGF") que contiene 35 mM de NaCl y 63 mM de HCl a pH 1,2 y 37°C.

60 Realización 48. La composición farmacéutica de cualquier realización precedente en la que el polímero de amina reticulada tiene una capacidad de unión a protones de al menos 14 mmol/g y una capacidad de unión de iones de cloruro de al menos 14 mmol/g en un tampón fluido gástrico simulado acuoso ("SGF") que contiene 35 mM de NaCl y 63 mM de HCl a pH 1,2 y 37°C.

65 Realización 49. La composición farmacéutica de cualquier realización precedente en la que el polímero de amina reticulada tiene una capacidad de unión de cloruro de al menos 1 mmol/g en una solución acuosa simulada de

intestino delgado ("SOB") orgánico y tampón inorgánico que contiene 50 mM de ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico (MES), 50 mM de acetato de sodio, 36 mM de cloruro de sodio, 7 mM de fosfato de sodio, 1,5 mM de citrato de sodio, 30 mM de ácido oleico y 5 mM de taurocolato de sodio, tamponado a pH 6,2 y a 37°C.

5 Realización 50. La composición farmacéutica de cualquier realización precedente en la que el polímero de amina reticulado tiene una capacidad de unión de cloruro de al menos 2 mmol/g en un tampón orgánico e inorgánico de intestino delgado acuoso simulado ("SOB") que contiene 50 mM de ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico (MES), 50 mM de acetato de sodio, 36 mM de cloruro de sodio, 7 mM de fosfato de sodio, 1,5 mM de citrato de sodio, 30 mM de ácido oleico y 5 mM de taurocolato de sodio, tamponado a pH 6,2 y a 37°C.

10 Realización 51. La composición farmacéutica de cualquier realización precedente en la que el polímero de amina reticulado tiene una capacidad de unión de cloruro de al menos 3 mmol/g en un tampón orgánico e inorgánico acuoso simulado del intestino delgado ("SOB") que contiene 50 mM de ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico (MES), 50 mM de acetato de sodio, 36 mM de cloruro de sodio, 7 mM de fosfato de sodio, 1,5 mM de citrato de sodio, 30 mM de ácido oleico y 5 mM de taurocolato de sodio, tamponado a pH 6,2 y a 37°C.

15 Realización 52. La composición farmacéutica de cualquier realización precedente en la que el polímero de amina reticulado tiene una capacidad de unión de cloruro de al menos 4 mmoles/g en un tampón orgánico e inorgánico acuoso simulado del intestino delgado ("SOB") que contiene 50 mM de ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico (MES), 50 mM de acetato sódico, 36 mM de cloruro de sodio, 7 mM de fosfato de sodio, 1,5 mM de citrato de sodio, 30 mM de ácido oleico y 5 mM de taurocolato de sodio, tamponado a pH 6,2 y a 37°C.

20 Realización 53. La composición farmacéutica de cualquier realización precedente en la que el polímero de amina reticulado tiene una capacidad de unión de cloruro de al menos 5 mmol/g en un tampón orgánico e inorgánico acuoso simulado del intestino delgado ("SOB") que contiene 50 mM de ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico (MES), 50 mM de acetato de sodio, 36 mM de cloruro de sodio, 7 mM de fosfato de sodio, 1,5 mM de citrato de sodio, 30 mM de ácido oleico y 5 mM de taurocolato de sodio, tamponado a pH 6,2 y a 37°C.

25 Realización 54. La composición farmacéutica de cualquier realización anterior, donde el porcentaje de aminas cuaternizadas es menor que 40%.

30 Realización 55. La composición farmacéutica de cualquier realización anterior, donde el porcentaje de aminas cuaternizadas es menor que 30%.

35 Realización 56. La composición farmacéutica de cualquier realización anterior, donde el porcentaje de aminas cuaternizadas es menor que 20%.

40 Realización 57. La composición farmacéutica de cualquier realización anterior, donde el porcentaje de aminas cuaternizadas es menor que 10%.

45 Realización 58. La composición farmacéutica de cualquier realización anterior, donde el porcentaje de aminas cuaternizadas es menor que 5%.

50 Realización 59. La composición farmacéutica de cualquier realización anterior, donde el polímero de amina reticulado es un gel o un cordón que tiene un tamaño medio de partícula de 40 a 180 micrómetros.

55 Realización 60. La composición farmacéutica de cualquier realización anterior, donde el polímero de amina reticulado es un gel o un cordón que tiene un tamaño medio de partícula de 60 a 160 micrómetros.

60 Realización 61. La composición farmacéutica de cualquier realización anterior, donde el polímero de amina reticulado es un gel o un cordón que tiene un tamaño medio de partícula de 80 a 140 micrómetros.

65 Realización 62. La composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones 65-67, en la que menos de 0,5 por ciento en volumen de las partículas tienen un diámetro de menos de 10 micrómetros.

Realización 63. La composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones 65-67, en la que menos de 5 por ciento en volumen de las partículas tienen un diámetro de menos de 20 micrómetros.

Realización 64. La composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones 65-67, en la que menos de 0,5 por ciento en volumen de las partículas tienen un diámetro de menos de 20 micrómetros.

Realización 65. La composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones 65-67, en la que menos de 5 por ciento en volumen de las partículas tienen un diámetro de menos de 30 micrómetros.

65

- Realización 66. La composición farmacéutica de cualquier realización anterior en una forma de unidad de dosificación.
- 5 Realización 67. La composición farmacéutica de la realización 72 en la que la forma unitaria de dosificación es una forma de dosificación de cápsula, tableta o bolsita.
- Realización 68. La composición farmacéutica de cualquier realización precedente en la que la composición farmacéutica comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable, excipiente o diluyente.
- 10 Realización 69. Una composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones precedentes, para uso en un método de tratamiento de un trastorno de ácido/base en un animal, incluyendo un ser humano mediante la eliminación de HCl a través de la administración oral de dicha composición farmacéutica.
- 15 Realización 70. La composición farmacéutica de cualquier realización anterior para su uso en un método de tratamiento de la realización 69 en donde el trastorno de ácido/base es la acidosis metabólica.
- Realización 71. La composición farmacéutica de cualquier realización anterior para su uso en un método de tratamiento de la realización 69 en donde el pH se controla o se normaliza.
- 20 Realización 72. La composición farmacéutica de cualquier realización anterior para su uso en un método de tratamiento de la realización 69 en donde el bicarbonato de suero se controla o se normaliza.
- Realización 73. La composición farmacéutica de cualquier realización anterior para su uso en un método de tratamiento de la realización 69 en donde menos de 1 g de sodio o potasio es administrado por un día.
- 25 Realización 74. La composición farmacéutica de cualquier realización anterior para su uso en un método de tratamiento de la realización 69 en donde menos de 0,5 g de sodio o potasio es administrado por un día.
- Realización 75. La composición farmacéutica de cualquier realización anterior para su uso en un método de tratamiento de la realización 69 en donde menos de 0,1 g de sodio o potasio es administrado por un día.
- 30 Realización 76. La composición farmacéutica de cualquier realización anterior para su uso en un método de tratamiento de la realización 69 en donde no se administra sodio o potasio.
- 35 Realización 77. La composición farmacéutica de cualquier realización anterior para su uso en un método de tratamiento de la realización 69 en donde la dosis diaria administrada es de menos de 20 g.
- Realización 78. La composición farmacéutica de cualquier realización anterior para su uso en un método de tratamiento de la realización 69 en donde la dosis diaria administrada es de menos de 15 g.
- 40 Realización 79. La composición farmacéutica de cualquier realización anterior para su uso en un método de tratamiento de la realización 69 en donde la dosis diaria administrada es de menos de 10 g.
- Realización 80. La composición farmacéutica de cualquier realización anterior para su uso en un método de tratamiento de la realización 69 en donde la dosis diaria administrada es de menos de 5 g.
- 45 Realización 81. La composición farmacéutica de cualquier realización anterior para su uso en un método de tratamiento de la realización 69 en donde la dosis diaria administrada es de menos de 4 g.
- 50 Realización 82. La composición farmacéutica de cualquier realización anterior para su uso en un método de tratamiento de la realización 69 en donde la dosis diaria administrada es de menos de 3 g.
- Realización 83. La composición farmacéutica de cualquier realización anterior para su uso en un método de tratamiento de la realización 69 en donde la dosis diaria se administra una vez al día.
- 55 Realización 84. La composición farmacéutica de cualquier realización anterior para su uso en un método de tratamiento de la realización 69 en donde la dosis diaria se administra dos veces al día.
- Realización 85. La composición farmacéutica de cualquier realización anterior para su uso en un método de tratamiento de la realización 69 en donde la dosis diaria se administra tres veces al día.
- 60 Realización 86. La composición farmacéutica de cualquier realización anterior para su uso en un método de tratamiento de la realización 69 en donde la acidosis metabólica es acidosis metabólica aguda.
- 65 Realización 87. La composición farmacéutica de cualquier realización anterior para su uso en un método de

tratamiento de la realización 69 en donde la administración es crónica.

5 Realización 88. La composición farmacéutica de cualquier realización anterior para su uso en un método de tratamiento de la realización 69 en donde los resultados de dosis diarias en un aumento de bicarbonato de suero sostenido de $\geq 1,6$ mEq/L.

10 Realización 89. La composición farmacéutica de cualquier realización anterior para su uso en un método de tratamiento de la realización 69 en donde los resultados de dosis diarias en un aumento de suero de bicarbonato sostenido de ≥ 2 mEq/L.

Realización 90. La composición farmacéutica de cualquier realización anterior para su uso en un método de tratamiento de la realización 69 en donde los resultados de dosis diarias en un aumento de suero de bicarbonato sostenido de ≥ 3 mEq/L.

15 Realización 91. La composición farmacéutica de cualquier realización anterior para su uso en un método de tratamiento de la realización 69 en donde los resultados de dosis diarias en un aumento de suero de bicarbonato sostenido de ≥ 5 mEq/L.

20 Realización 92. La composición farmacéutica de cualquier realización anterior para su uso en un método de tratamiento de la realización 69 en donde los resultados de dosis diarias en un aumento de suero de bicarbonato sostenido de ≥ 10 mEq/L.

25 Realización 93. La composición farmacéutica de cualquier realización anterior para su uso en un método de tratamiento de la realización 69 en donde una dosis diaria de 10 g o menos por día resulta en un aumento en bicarbonato sérico de ≥ 3 mEq/L.

30 Realización 94. La composición farmacéutica de cualquier realización anterior para su uso en un método de tratamiento de la realización 69 en donde una dosis diaria de 5 g o menos por día resulta en un aumento en bicarbonato sérico de ≥ 3 mEq/L.

Realización 95. El método de tratamiento de cualquiera de las realizaciones 77 a 93 y la dosis se valora en base a los valores de bicarbonato en suero del paciente en necesidad de tratamiento u otros indicadores de acidosis.

35 Realización 96. La composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones 1-68 en la que el polímero de amina reticulado retiene ≥ 1 mmol/g de cloruro a través del tracto gastrointestinal.

Realización 97. La composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones 1-68 en la que el polímero de amina reticulado retiene ≥ 2 mmol/g de cloruro a través del tracto gastrointestinal.

40 Realización 98. La composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones 1-68 en la que el polímero de amina reticulado retiene ≥ 4 mmol/g de cloruro a través del tracto gastrointestinal.

45 Realización 99. La composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones 1-68 en la que el polímero de amina reticulado retiene ≥ 8 mmol/g de cloruro a través del tracto gastrointestinal.

Realización 100. La composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones 1-68, en la que una dosis de la composición farmacéutica se valora en base a los valores de bicarbonato de suero de un paciente en necesidad de tratamiento u otros indicadores de acidosis.

50 Realización 101. La composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones 1-68 o el método de las realizaciones 69 - 95 en el que un resto alifático es alquilo o alquenilo.

55 Realización 102. La composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones 1-68 o el método de las realizaciones 69 - 95 en el que un resto heteroalifático es un resto heteroalquilo o heteroalquenilo.

Habiendo descrito la invención en detalle, será evidente que las modificaciones y variaciones son posibles sin apartarse del alcance de la invención definida en las reivindicaciones adjuntas. Además, se debe apreciar que todos los ejemplos en la presente descripción se proporcionan como ejemplos no limitativos.

60 EJEMPLOS

65 Los siguientes ejemplos no limitantes se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente invención. Debe apreciarse por los expertos en la técnica que las técnicas descritas en los ejemplos que siguen representan enfoques que los inventores han encontrado que funcionan bien en la práctica de la invención, y por lo tanto se puede considerar que constituyen ejemplos de modos para su práctica. Sin embargo, aquellos expertos en la técnica

deberían, a la luz de la presente descripción, apreciar que pueden hacerse muchos cambios en las realizaciones específicas que se describen y aún obtener un resultado parecido o similar sin apartarse del alcance de la invención. Cualquier polímero no cubierto por la definición en las reivindicaciones adjuntas es un ejemplo de referencia.

5 I. Preparación y síntesis de polímeros de control

A. Sevelámero de amina libre

10 Renvela se obtuvo de fuentes comerciales. Ochenta y cuatro bolsitas (es decir, 201,4 gm) de Renvela (carbonato de sevelámero) se vertieron en un vaso de plástico de 5 L. Cuatro litros de agua Milli-Q se añadieron al vaso de precipitados y el contenido se agitó usando una placa de agitación magnética y una barra de agitación durante 30 minutos. A continuación, el contenido se transfirió a una frita de filtro equipada con un papel de filtro Whatman P8 y el exceso de sobrenadante se retiró mediante la aplicación de un vacío negativo. Las etapas de adición de agua, remoción, filtrado y eliminación del sobrenadante se repitieron durante un total de tres veces. 15 Después del lavado final de agua, tres litros de 1 M de hidróxido de sodio se añadieron al vaso de precipitados y se agitó durante 30 minutos. Esto fue seguido por filtración al vacío para eliminar el exceso de hidróxido de sodio. Las etapas de adición de hidróxido de sodio, agitación y filtrado al vacío se repitieron durante un total de dos lavados de hidróxido de sodio. A continuación el polímero se lavó con agua Milli-Q para eliminar el exceso de hidróxido de sodio. El pH del filtrado se midió utilizando tiras de pH, y el polímero se lavó con agua hasta que el pH del filtrado fue de 7 o menos. El polímero húmedo se transfiere a bandejas de vidrio y se congela a -40°C durante 1 hora, y después se liofiliza durante 3-5 días para secar el polímero. La pérdida en el secado del polímero se midió utilizando un analizador de humedad A&D MX-50 (modo estándar, subir a 130°C y mantener).

B. Bixalómero

25 Cápsulas de Kiklin (bixalómero) se obtuvieron de fuentes comerciales y polímero de amina libre se aisló directamente de las cápsulas sin purificación adicional. El material de referencia bixalómero adicional se preparó de acuerdo con información en el inserto de producto Kiklin (información de la receta) y los procedimientos en el documento US 7.459.502. El material de referencia bixalómero utilizado como comparador en varios ejemplos a continuación se preparó utilizando una epiclohidrina ("ECH") a relación molar 1,4-bis[bis(3-aminopropilo)amino]butano ("C4A3BTA") de 2,35 a 1, que cae dentro del rango aceptable de 2,4:1 a 2:1 descrito en el inserto del producto Kiklin y produjo un polímero con un rendimiento equivalente a Kiklin como se mide en la hinchazón y ensayos de SGF descritos anteriormente. Una solución madre acuosa se hizo disolviendo C4A3BTA (25,06 g), HCl (15,58 g HCl conc.), y Calimulse EM-99 (sulfonato dodecibenceno ramificado, 1,39 g) en agua (17,99 g). Un matraz de fondo redondo de 3 bocas con cuatro deflectores laterales equipados con un agitador superior, un aparato de Dean Stark y condensador, y una entrada de nitrógeno se cargó con la solución madre acuosa y tolueno. La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera inerte y se calentó a 80°C. ECH (17,47 g) se introdujo como una solución 40 % en peso en tolueno que se añadió por bomba de jeringa semi-continuamente en el transcurso de una hora. La mezcla de reacción se agitó durante 30-45 minutos a 80°C, tras lo cual se aumentó la temperatura del baño a 110°C durante una etapa de deshidratación final. Cuando se recogió 24 ml de agua, se enfrió el matraz a temperatura ambiente y el tolueno se eliminó por filtración. Las perlas de polímero resultantes se purificaron por lavado con tolueno (100 ml, tres veces), 27% en peso de HCl (50 ml, tres veces), agua (100 ml, tres veces), una solución de 10:9:1 de agua: metanol: NaOH (100 ml, dos veces), agua (100 ml, cinco veces), metanol (50 ml, tres veces), 20% en peso de NaOH (300 ml, dos veces), y agua hasta que el pH de la solución después del lavado fue de 7. Después las perlas se secaron en un liofilizador durante 48 horas. La hinchazón y ensayos de SGF se utilizaron para determinar la equivalencia del rendimiento del polímero bixalómero sintetizado en comparación con Kiklin comercial, que se utilizó "como es" de la cápsula como una referencia para el rendimiento de los polímeros sintetizados.

50 II. Ejemplos químicos

Los ejemplos de química siguientes se presentan en cinco categorías basadas en el mecanismo de la polimerización utilizado:

- 55 (a) geles de polimerización de sustitución (condensación/crecimiento por etapas)
- (b) perlas de polimerización de sustitución (condensación/crecimiento por etapas)
- (c) geles de polimerización radical (adición/crecimiento de cadena)
- 60 (d) perlas de polimerización radical (adición/crecimiento de cadena)
- (e) reticulación post-polimerización

65 En cada caso, se describe un procedimiento general de polimerización y ejemplos específicos se indican

con referencia a las tablas de parámetros de síntesis que se variaban dentro del procedimiento general. También se proporcionan tablas de las características de rendimiento físico-químicas (SGF e hinchazón) de los polímeros resultantes.

5 A. Polimerización de sustitución de aminas de molécula pequeña

Bajo agitación, monómero de amina, agente de reticulación, el disolvente, y la base o el ácido se añadieron a un recipiente de reacción. Tras la mezcla, la solución se calentó y agitó. Después de que la reacción se había completado, la reacción se dejó enfriar. El gel se muele mecánicamente a un polvo fino y se purifica y se seca hasta peso constante. Ejemplos de aminas y agentes de reticulación que son adecuados para la síntesis de polímeros descritos en este ejemplo incluyen, pero no se limitan a, las combinaciones de aminas y reticulantes sembradas en la Tabla 4. La Tabla 5 describe las propiedades fisicoquímicas claves (es decir, unión de SGF y relación de hinchamiento) de los ejemplos de polímero mostrados en la Tabla 4.

15 1. Procedimiento específico para gel C2PW + DCP

2-[Bis(2-aminoetilo)amino]etanamina ("C2PW") (1,00 g), agua (1,00 g), e hidróxido de sodio (1,64 g) se añadieron a un vial de centelleo de 20 ml equipado con una barra de agitación. Bajo agitación vigorosa, se añadió una alícuota única de 1,3-dicloropropano ("DCP") (2,32 g). Tras la mezcla, la solución se calentó a 80°C y se agitó vigorosamente durante 16 horas. La reacción se dejó enfriar a 25°C y se añadió 10 ml de agua al gel solidificado. El gel se muele mecánicamente a un polvo fino. La solución resultante se centrifugó y la fase acuosa se separó por decantación. Los geles de polímero molido resultante se purificaron por lavado con metanol (100 ml, dos veces), agua (100 ml), 1 M HCl (100 ml, dos veces), agua (100 ml), 1 M NaOH (100 ml, tres veces) y, finalmente, agua hasta que el pH de la solución después del lavado era 7. Este polímero se muestra en la Tabla 4 y la Tabla 5 como polímero # 37.

2. Procedimiento específico para gel EDA3 + BCPA

1,2-Bis(2-aminoetilamino)etano ("EDA3") (0,11 g), agua (0,50 g), Bis(3-cloropropilo)amina ("BCPA") (0,50 g), e hidróxido de sodio (0,19 g) se añadieron a un vial de centelleo de 20 ml equipado con una barra de agitación. Tras la mezcla, la solución se calentó a 80°C y se agitó vigorosamente durante 16 horas. La reacción se dejó enfriar a 25°C y se añadió 10 ml de agua al gel solidificado. El gel se muele mecánicamente a un polvo fino. La solución resultante se centrifugó y la fase acuosa se separó por decantación. Los geles de polímero molido resultantes se purificaron por lavado con metanol (100 ml, dos veces), agua (100 ml), 1 M HCl (100 ml, dos veces), agua (100 ml), 1 M NaOH (100 ml, tres veces), y finalmente agua hasta que el pH de la solución después de lavado fue de 7. Este polímero se muestra en la Tabla 4 y la Tabla 5 como polímero # 54.

3. Procedimiento específico para gel C2PW + TGA

C2PW (0,50 g) y agua (0,75 g) se añadieron a un vial de centelleo de 20 ml equipado con una barra de agitación. Bajo agitación vigorosa, se añadió una alícuota única de Tris[(2-oxirano)metilo]amina ("TGA") (0,79 g). Tras la mezcla, la solución se calentó a 80°C y se agitó vigorosamente durante 16 horas. La reacción se dejó enfriar a 25°C y se añadió 10 ml de agua al gel solidificado. El gel se muele mecánicamente a un polvo fino. La solución resultante se centrifugó y la fase acuosa se separó por decantación. Los geles de polímero molido resultante se purificaron por lavado con metanol (100 ml, dos veces), agua (100 ml), 1 M HCl (100 ml, dos veces), agua (100 ml), 1 M NaOH (100 ml, tres veces) y, finalmente, agua hasta que el pH de la solución después del lavado era 7. Este polímero se muestra en la Tabla 4 y la Tabla 5 como polímero # 71.

50

Tabla 4: Síntesis de geles de polimerización de sustitución (condensación/crecimiento por pasos)

Polímero	Amina	Reticulante	Disolvente	Amina (g)	Reticulante (g)	Disolvente (g)	37% HCl (g)	NaOH (g)
1.	PDA1	EACH	Agua	0,27	0,50	0,50	0,00	0,00
2.	PDA1	ECH	Agua	0,23	0,50	0,50	0,00	0,00
3.	PDA1	ECH	Agua	0,20	0,50	0,50	0,00	0,00
4.	PDA1	ECH	Agua	0,18	0,50	0,50	0,00	0,00
5.	PDA1	ECH	Agua	0,16	0,50	0,50	0,00	0,00
6.	C4A3BTA	ECH	Agua	0,50	0,34	0,60	0,12	0,00
7.	C4A3BTA	ECH	Agua	0,50	0,48	0,60	0,12	0,00
8.	C4A3BTA	ECH	Agua	0,50	0,63	0,60	0,12	0,00
9.	C4A3BTA	ECH	Agua	0,50	0,77	0,60	0,12	0,00
10.	C4A3BTA	ECH	Agua	0,50	0,92	0,60	0,12	0,00
11.	C4A3BTA	ECH	Agua	0,50	1,07	0,60	0,12	0,00
12.	C4A3BTA	DCP	Agua	0,50	0,41	0,72	0,00	0,29
13.	C4A3BTA	DCP	Agua	0,50	0,50	0,72	0,00	0,35
14.	C4A3BTA	DCP	Agua	0,50	0,59	0,72	0,00	0,42
15.	C4A3BTA	DCP	Agua	0,50	0,68	0,72	0,00	0,48
16.	C4A3BTA	DCP	Agua	0,50	0,77	0,72	0,00	0,54
17.	C4A3BTA	DCP	Agua	0,50	0,95	0,72	0,00	0,67
18.	C4A3BTA	DCP	Agua	0,50	1,12	0,72	0,00	0,80
19.	C4A3BTA	DCP	Agua	0,50	1,30	0,72	0,00	0,92
20.	PDA1	DCP	Agua	0,29	0,50	0,50	0,00	0,35
21.	PDA1	DCP	Agua	0,16	0,50	0,52	0,00	0,35
22.	PDA1	DCP	Agua	0,11	0,50	0,46	0,00	0,35
23.	PDA1	DCP	Agua	0,08	0,50	0,44	0,00	0,35
24.	PDA1	DCP	Agua	0,07	0,50	0,42	0,00	0,35
25.	PDA1	DCP	Agua	0,06	0,50	0,41	0,00	0,35
26.	EDA1	DCP	Agua	0,50	1,41	0,72	0,00	1,00
27.	EDA1	DCP	Agua	0,50	1,65	0,72	0,00	1,17
28.	EDA1	DCP	Agua	0,50	1,88	0,72	0,00	1,33
29.	EDA2	DCP	Agua	0,50	0,82	0,72	0,00	0,58
30.	EDA2	DCP	Agua	0,50	0,96	0,72	0,00	0,68
31.	EDA2	DCP	Agua	0,50	1,10	0,72	0,00	0,78
32.	EDA3	DCP	Agua	1,00	1,55	1,00	0,00	1,09
33.	EDA3	DCP	Agua	1,00	1,93	1,00	0,00	1,37
34.	EDA3	DCP	Agua	1,00	2,32	1,00	0,00	1,64
35.	EDA3	DCP	Agua	1,00	2,70	1,00	0,00	1,91
36.	C2PW	DCP	Agua	1,00	1,93	1,00	0,00	1,37
37.	C2PW	DCP	Agua	1,00	2,32	1,00	0,00	1,64
38.	C2PW	DCP	Agua	1,00	2,70	1,00	0,00	1,91
39.	C2PW	DCP	Agua	1,00	3,09	1,00	0,00	2,19
40.	C2PW	DCP	Agua	1,00	3,48	1,00	0,00	2,46
41.	C2PW	DCP	Agua	1,00	3,86	1,00	0,00	2,74
42.	C4A3BTA	BCPA	Agua	0,26	0,50	0,50	0,00	0,19
43.	C4A3BTA	BCPA	Agua	0,15	0,50	0,50	0,00	0,19
44.	C4A3BTA	BCPA	Agua	0,11	0,50	0,50	0,00	0,19
45.	C4A3BTA	BCPA	Agua	0,09	0,50	0,50	0,00	0,19
46.	PDA1	BCPA	Water/MeOH	0,06	0,50	0,23/0,03	0,00	0,19
47.	PDA1	BCPA	Water/MeOH	0,05	0,50	0,22/0,02	0,00	0,19
48.	PDA1	BCPA	Water/MeOH	0,04	0,50	0,21/0,02	0,00	0,19
49.	C2PW	BCPA	Agua	0,09	0,50	0,50	0,00	0,19
50.	C2PW	BCPA	Agua	0,06	0,50	0,50	0,00	0,19
51.	C2PW	BCPA	Agua	0,04	0,50	0,50	0,00	0,19
52.	C2PW	BCPA	Agua	0,04	0,50	0,50	0,00	0,19
53.	EDA3	BCPA	Agua	0,17	0,50	0,50	0,00	0,19
54.	EDA3	BCPA	Agua	0,11	0,50	0,50	0,00	0,19
55.	EDA3	BCPA	Agua	0,08	0,50	0,50	0,00	0,19

ES 2 733 493 T3

(continuación)

	Polímero	Amina	Reticulante	Disolvente	Amina (g)	Reticulante (g)	Disolvente (g)	37% HCl (g)	NaOH (g)
5	56.	EDA3	BCPA	Agua	0,07	0,50	0,50	0,00	0,19
	57.	C4A3BTA	BCPA	Agua	0,11	0,75	0,75	0,00	0,29
	58.	C4A3BTA	BCPA	Agua	0,10	0,75	0,75	0,00	0,29
10	59.	C4A3BTA	BCPA	Agua	0,09	0,75	0,75	0,00	0,29
	60.	EDA3	BDE	Agua	0,50	1,13	0,50	0,00	0,00
	61.	EDA3	BDE	Agua	0,50	1,38	0,50	0,00	0,00
	62.	EDA3	BDE	Agua	0,50	1,63	0,50	0,00	0,00
	63.	EDA3	BDE	Agua	0,50	1,88	0,50	0,00	0,00
15	64.	C4A3BTA	TGA	Agua	0,50	0,29	0,75	0,00	0,00
	65.	C4A3BTA	TGA	Agua	0,50	0,49	0,75	0,00	0,00
	66.	C4A3BTA	TGA	Agua	0,50	0,68	0,75	0,00	0,00
	67.	C4A3BTA	TGA	Agua	0,50	0,88	0,75	0,00	0,00
20	68.	PDA1	TGA	Agua	0,33	0,50	0,50	0,00	0,00
	69.	PDA1	TGA	Agua	0,18	0,50	0,27	0,00	0,00
	70.	PDA1	TGA	Agua	0,13	0,50	0,19	0,00	0,00
	71.	C2PW	TGA	Agua	0,50	0,79	0,75	0,00	0,00
	72.	C2PW	TGA	Agua	0,50	1,11	0,75	0,00	0,00
25	73.	C2PW	TGA	Agua	0,50	1,42	0,75	0,00	0,00
	74.	EDA3	BCPA	Agua	0,06	0,75	0,75	0,00	0,29
	75.	EDA3	BCPA	Agua	0,06	0,75	0,75	0,00	0,29
	76.	EDA3	BCPA	Agua	0,05	0,75	0,75	0,00	0,29
	77.	C2PW	BCPA	Agua	0,07	0,50	0,40	0,00	0,15
30	78.	C3PW	DCP	Agua	0,42	0,50	0,77	0,00	0,35
	79.	C3PW	DCP	Agua	0,33	0,50	0,69	0,00	0,35
	80.	C3PW	DCP	Agua	0,28	0,50	0,63	0,00	0,35
	81.	C3PW	DCP	Agua	0,24	0,50	0,59	0,00	0,35
35	82.	C2PW	DC2OH	DMF	1,00	1,32	3,00	0,00	0,00
	83.	C2PW	DC2OH	DMF	1,00	2,21	3,00	0,00	0,00
	84.	C2PW	DC2OH	DMF	1,00	2,64	3,00	0,00	0,00
	85.	C2PW	DC2OH	DMF	1,00	3,09	3,00	0,00	0,00
	86.	C2PW	ECH	Agua	1,00	1,58	1,50	0,00	0,00
	87.	C2PW	ECH	Agua	1,00	1,90	1,50	0,00	0,00
40	88.	C2PW	ECH	Agua	1,00	2,21	1,50	0,00	0,00
	89.	C2A3BTA	ECH	Agua	0,50	0,51	0,21	0,39	0,00
	90.	C2A3BTA	ECH	Agua	0,50	0,66	0,21	0,39	0,00
	91.	C2A3BTA	ECH	Agua	0,50	0,82	0,21	0,39	0,00
45	92.	C2A3G2	ECH	Agua	0,50	0,41	1,43	0,08	0,00
	93.	C2A3G2	ECH	Agua	0,50	0,55	1,43	0,08	0,00
	94.	C2A3G2	ECH	Agua	0,50	0,69	1,43	0,08	0,00

50

Tabla 5: Propiedades de geles de polimerización de sustitución (condensación/crecimiento por pasos)

Polímero #	Amina	Reticulante	Reticulante % en peso	MW/N	Capacidad teórica (mmol/g)	SGF Cl (mmol/g)	Hinchazón
1	PDA1	ECH	54,7%	79,6	12,6	12,4	1,8
2	PDA1	ECH	58,5%	86,9	11,5	11,0	1,4
3	PDA1	ECH	61,7%	94,1	10,6	10,0	1,6
4	PDA1	ECH	64,4%	101,4	9,9	9,8	1,4
5	PDA1	ECH	66,8%	108,7	9,2	9,3	1,8
6	C4A3BTA	ECH	29,7%	74,9	13,3	13,4	1,9
7	C4A3BTA	ECH	37,8%	84,6	11,8	11,8	1,4
8	C4A3BTA	ECH	44,1%	94,3	10,6	10,7	1,5
9	C4A3BTA	ECH	49,3%	104,0	9,6	10,0	1,3
10	C4A3BTA	ECH	53,7%	113,7	8,8	9,2	1,6
11	C4A3BTA	ECH	57,3%	123,3	8,1	8,8	1,9
12	C4A3BTA	DCP	23,4%	68,8	14,5	14,7	1,7
13	C4A3BTA	DCP	27,2%	72,3	13,8	14,5	1,4
14	C4A3BTA	DCP	30,5%	75,8	13,2	13,5	1,7
15	C4A3BTA	DCP	33,6%	79,3	12,6	12,8	1,6
16	C4A3BTA	DCP	36,4%	82,8	12,1	11,9	1,8
17	C4A3BTA	DCP	41,4%	89,8	11,1	10,6	1,2
18	C4A3BTA	DCP	45,6%	96,9	10,3	10,9	1,8
19	C4A3BTA	DCP	49,3%	103,9	9,6	9,0	1,6
20	PDA1	DCP	50,5%	72,9	13,7	12,9	4,1
21	PDA1	DCP	53,9%	78,1	12,8	13,0	1,8
22	PDA1	DCP	63,6%	99,2	10,1	11,4	1,4
23	PDA1	DCP	70,0%	120,2	8,3	9,6	1,6
24	PDA1	DCP	74,5%	141,3	7,1	9,2	2,4
25	PDA1	DCP	77,8%	162,3	6,2	8,3	2,9
26	EDA1	DCP	51,2%	61,6	16,2	12,1	3,4
27	EDA1	DCP	55,1%	66,9	15,0	13,0	2,5
28	EDA1	DCP	58,3%	72,1	13,9	10,7	2,5
29	EDA2	DCP	41,6%	58,9	17,0	13,7	2,8
30	EDA2	DCP	47,9%	66,0	15,2	11,8	2,5
31	EDA2	DCP	52,9%	73,0	13,7	10,9	2,3
32	EDA3	DCP	36,5%	57,6	17,4	11,8	2,1
33	EDA3	DCP	41,8%	62,9	15,9	11,5	2,9
34	EDA3	DCP	46,3%	68,1	14,7	10,6	2,5
35	EDA3	DCP	50,2%	73,4	13,6	10,0	2,5
36	C2PW	DCP	41,8%	62,9	15,9	13,2	2,2
37	C2PW	DCP	46,3%	68,1	14,7	12,1	2,4
38	C2PW	DCP	50,2%	73,4	13,6	11,1	2,0
39	C2PW	DCP	53,5%	78,6	12,7	10,1	1,6
40	C2PW	DCP	56,4%	83,9	11,9	9,4	1,6
41	C2PW	DCP	59,0%	89,2	11,2	8,8	2,1
42	C4A3BTA	BCPA	48,5%	68,2	14,7	15,2	3,4
43	C4A3BTA	BCPA	61,1%	73,8	13,5	13,5	2,3
44	C4A3BTA	BCPA	68,7%	77,7	12,9	12,9	2,0
45	C4A3BTA	BCPA	73,9%	80,6	12,4	11,6	1,8
46	PDA1	BCPA	80,5%	73,9	13,5	13,8	2,6
47	PDA1	BCPA	84,6%	78,1	12,8	12,9	2,4

(continuación)

Polímero #	Amina	Reticulante	Reticulante % en peso	MW/N	Capacidad teórica (mmol/g)	SGF Cl (mmol/g)	Hinchazón	
5	48	PDA1	BCPA	87,3%	81,1	12,3	12,1	1,8
	49	C2PW	BCPA	73,1%	67,9	14,7	12,7	2,0
	50	C2PW	BCPA	80,3%	74,1	13,5	12,2	1,5
10	51	C2PW	BCPA	84,4%	78,3	12,8	11,4	1,3
	52	C2PW	BCPA	87,2%	81,3	12,3	10,9	1,3
	53	EDA3	BCPA	67,0%	63,4	15,8	10,0	3,3
	54	EDA3	BCPA	75,3%	69,7	14,3	10,3	2,9
15	55	EDA3	BCPA	80,3%	74,1	13,5	12,2	3,3
	56	EDA3	BCPA	83,6%	77,4	12,9	10,6	2,9
	57	C4A3BTA	BCPA	76,7%	82,3	12,2	11,8	1,8
	58	C4A3BTA	BCPA	79,0%	83,7	12,0	12,0	1,4
20	59	C4A3BTA	BCPA	80,9%	84,9	11,8	10,9	1,5
	60	EDA3	BDE	57,0%	85,0	11,8	6,2	1,5
	61	EDA3	BDE	61,8%	95,7	10,4	5,4	1,9
	62	EDA3	BDE	65,7%	106,5	9,4	5,1	1,9
25	63	EDA3	BDE	68,8%	117,27	8,53	4,3	1,6
	64	C4A3BTA	TGA	37,0%	71,60	13,97	12,4	3,1
	65	C4A3BTA	TGA	49,3%	81,39	12,29	11,3	2,0
	66	C4A3BTA	TGA	57,7%	89,74	11,14	9,6	1,7
30	67	C4A3BTA	TGA	63,7%	96,85	10,33	9,2	1,5
	68	PDA1	TGA	60,7%	70,47	14,19	11,7	4,7
	69	PDA1	TGA	73,9%	88,98	11,24	9,4	1,4
	70	PDA1	TGA	80,4%	102,35	9,77	8,3	1,2
35	71	C2PW	TGA	61,3%	71,95	13,90	10,0	1,7
	72	C2PW	TGA	68,9%	81,80	12,22	8,6	1,4
	73	C2PW	TGA	74,0%	90,08	11,10	7,6	1,3
	74	EDA3	BCPA	85,2%	79,14	12,64	10,3	1,6
40	75	EDA3	BCPA	86,6%	80,63	12,40	9,9	1,9
	76	EDA3	BCPA	87,7%	81,90	12,21	9,3	1,6
	77	C2PW	BCPA	77,2%	71,35	14,02	11,5	2,2
	78	C3PW	DCP	30,9%	68,10	14,70	16,0	2,2
45	79	C3PW	DCP	35,8%	73,40	13,60	15,3	1,9
	80	C3PW	DCP	40,1%	78,60	12,70	14,8	1,9
	81	C3PW	DCP	43,9%	83,90	11,90	14,3	2,0
	82	C2PW	DC2OH	37,3%	58,34	17,14	11,5	4,2
50	83	C2PW	DC2OH	49,8%	72,86	13,73	10,1	3,4
	84	C2PW	DC2OH	54,4%	80,12	12,48	9,4	3,1
	85	C2PW	DC2OH	58,2%	87,38	11,44	9,1	3,6
	86	C2PW	ECH	49,8%	72,86	13,73	9,1	1,7
55	87	C2PW	ECH	54,4%	80,12	12,48	8,5	1,6
	88	C2PW	ECH	58,2%	87,38	11,44	7,8	1,8
	89	C2A3BTA	ECH	40,0%	79,9	12,5	11,4	1,9
	90	C2A3BTA	ECH	46,4%	89,6	11,2	10,9	1,8
60	91	C2A3BTA	ECH	51,7%	99,3	10,1	10,0	1,8
	92	C2A3G2	ECH	33,8%	73,9	13,5	10,4	2,4
	93	C2A3G2	ECH	40,8%	82,6	12,1	8,1	2,0
	94	C2A3G2	ECH	46,4%	91,3	11,0	7,3	2,3

65

B. Procedimiento general de polimerización para perlas formadas por polimerización de sustitución de aminas de molécula pequeña

5 Una solución madre acuosa se hizo por disolución de monómero de amina y un tensioactivo en agua. En algunos casos, se añadió HCl a la solución madre acuosa. Un reactor equipado con un agitador superior, se cargó con la solución madre acuosa y disolvente orgánico. Agente de reticulación se introdujo en uno de dos métodos. En el primer método, agente de reticulación se introdujo como parte de la solución acuosa antes de mezclar con el disolvente orgánico. En el segundo método, después de comenzar a calentar el reactor cargado con una solución madre acuosa y el disolvente orgánico, agente de reticulación se introdujo su bomba de jeringa semi-continuamente en el transcurso de varias horas. Después de la reacción era completa, el disolvente orgánico se eliminó y las perlas se purifican por lavado de las perlas con diferentes disolventes. Las perlas se secaron luego hasta peso constante en un liofilizador. Este procedimiento se aplica a aminas lineales y ramificadas y reticulantes con y sin un grupo funcional de unión HCl tal como una amina (agentes de reticulación "pasivos" y "activos", respectivamente). Ejemplos de aminas y agentes de reticulación que son adecuados para la síntesis de polímeros descritos en este ejemplo incluyen, pero no se limitan a, las combinaciones de aminas y reticulantes mostrados en la Tabla 6. La Tabla 7 describe las propiedades fisicoquímicas claves (es decir, unión de SGF y relación de hinchamiento) de los ejemplos de polímero mostrados en la Tabla 6.

20 1. Procedimiento específico para perlas C4A3BTA + ECH

Una solución madre acuosa se hizo por disolución de 1,4-bis[bis(3-aminopropilo)amino]butano ("C4A3BTA") (10,02 g), HCl (6,25 g HCl conc.), y Calimulse EM-99 (dodecilbencenosulfonato ramificado, 0,56 g) en agua (7,18 g). Matraces de fondo redondo equipado con un agitador superior y condensador se cargaron con solución madre acuosa y tolueno. La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera inerte y se calentó a 80°C. Epiclorhidrina ("ECH") (21,37 g) se introdujo como una solución 40 % en peso en tolueno, que se añadió por bomba de jeringa semi-continuamente en el transcurso de una hora. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 80°C, después de lo cual la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se retiró del reactor. El tolueno se separó por decantación, y las perlas de polímero resultantes se purificaron por lavado con metanol (100 ml, dos veces), agua (100 ml), 1 M HCl (100 ml, dos veces), agua (100 ml), 1 M NaOH (100 ml, tres veces), y agua hasta que el pH de la solución después del lavado fue de 7. Este polímero se muestra en la Tabla 6 y la Tabla 7 como número de polímero 21.

35

Tabla 6: Síntesis de perlas de polimerización de sustitución (condensación/crecimiento por pasos

Polímero#	Amina	Reticulante	Disolvente	Tensioactivo	Amina(g)	Reticulante(g)	Disolvente(g)	Agua(g)	Tensioactivo(g)	37% HCl(g)	NaOH(g)
1.	EDA3	ECH	Tolueno	EM-99	3,75	7,12	64,88	7,50	0,40	0,00	0,00
2.	EDA3	ECH	Tolueno	EM-99	3,75	8,30	64,88	7,50	0,40	0,00	0,00
3.	C2PW	ECH	Tolueno	EM-99	3,75	5,93	64,88	7,50	0,40	0,00	0,00
4.	C2PW	ECH	Tolueno	EM-99	3,75	7,12	64,88	7,50	0,40	0,00	0,00
5.	C2PW	ECH	Tolueno	EM-99	3,75	8,30	64,88	7,50	0,40	0,00	0,00
6.	PDA1	ECH	Tolueno	EM-99	3,00	7,49	51,90	6,00	0,32	0,00	0,00
7.	PDA1	ECH	Tolueno	EM-99	3,00	8,43	51,90	6,00	0,32	0,00	0,00
8.	PDA1	ECH	Tolueno	EM-99	3,00	9,36	51,90	6,00	0,32	0,00	0,00
9.	PDA1	DC2OH	Tolueno	EM-99	3,00	10,44	74,74	18,36	0,53	0,00	0,00
10.	PDA2	ECH	Tolueno	EM-99	4,00	4,23	69,20	8,00	0,43	0,00	0,00
11.	PDA2	ECH	Tolueno	EM-99	4,00	7,05	69,20	8,00	0,43	0,00	0,00
12.	PDA2	ECH	Tolueno	EM-99	4,00	8,46	69,20	8,00	0,43	0,00	0,00
13.	EDA1	ECH	Tolueno	EM-99	2,00	6,15	52,02	6,00	0,21	0,00	0,00
14.	EDA1	ECH	Tolueno	EM-99	2,00	7,70	52,02	6,00	0,21	0,00	0,00
15.	C4A3BTA	ECH	Tolueno	EM-99	10,03	7,32	73,38	7,42	0,57	6,24	0,00
16.	C4A3BTA	ECH	Tolueno	EM-99	10,05	8,48	75,12	7,23	0,57	6,26	0,00
17.	C4A3BTA	ECH	Tolueno	EM-99	10,02	9,08	86,61	7,17	0,56	6,27	0,00
18.	C4A3BTA	ECH	Tolueno	EM-99	10,00	11,40	93,43	6,58	0,56	6,22	0,00
19.	C4A3BTA	ECH	Tolueno	EM-99	10,01	15,52	85,68	7,20	0,56	6,27	0,00
20.	C4A3BTA	ECH	Tolueno	EM-99	10,02	18,44	90,06	7,15	0,56	6,26	0,00
21.	C4A3BTA	ECH	Tolueno	EM-99	10,02	21,37	94,46	7,18	0,56	6,25	0,00
22.	C2A3BTA	ECH	Tolueno	EM-99	1,25	1,32	67,14	7,74	0,23	0,86	0,00
23.	C2A3BTA	ECH	Tolueno	EM-99	1,25	1,72	67,14	7,74	0,23	0,86	0,00
24.	C2A3BTA	ECH	Tolueno	EM-99	1,25	1,93	67,14	7,74	0,23	0,86	0,00
25.	C2A3BTA	ECH	Tolueno	EM-99	1,25	2,13	67,14	7,74	0,23	0,86	0,00
26.	C2A3BTA	ECH	Tolueno	EM-99	1,25	2,53	67,14	7,74	0,23	0,86	0,00
27.	C2A3BTA	ECH	Tolueno	EM-99	1,25	2,93	67,14	7,74	0,23	0,86	0,00

Tabla 7: Propiedades de perlas de polimerización de sustitución (condensación/crecimiento por pasos)

Polimero#	Elemento	Amina	Reticulante	Reticulante % en peso	MW/N	Capacidad teórica (mmol/g)	SGF CI (mmol/g)	Hinchazón
1.	A4	EDA3	ECH	54,4%	80,1	12,5	8,4	3,4
2.	A5	EDA3	ECH	58,2%	87,4	11,4	7,9	2,9
3.	A3	C2PW	ECH	49,8%	72,9	13,7	11,0	2,3
4.	A4	C2PW	ECH	54,4%	80,1	12,5	9,8	1,8
5.	A5	C2PW	ECH	58,2%	87,4	11,4	8,1	2,0
6.	A4	PDA1	ECH	61,7%	94,1	10,6	10,9	1,6
7.	A5	PDA1	ECH	64,4%	101,4	9,9	10,2	1,5
8.	A6	PDA1	ECH	66,8%	108,7	9,2	9,9	1,4
9.	A2	PDA1	DC2OH	61,7%	94,1	10,6	8,7	3,5
10.	A1	PDA2	ECH	39,9%	72,8	13,7	11,9	3,2
11.	A3	PDA2	ECH	52,5%	92,1	10,9	10,9	2,7
12.	A4	PDA2	ECH	57,0%	101,8	9,8	10,1	2,9
13.	A3	EDA1	ECH	65,9%	88,1	11,3	10,1	3,5
14.	A4	EDA1	ECH	70,7%	102,7	9,7	9,0	2,0
15.	A1	C4A3BTA	ECH	31,5%	76,9	13,0	12,6	2,0
16.	A1	C4A3BTA	ECH	34,8%	80,7	12,4	13,4	1,9
17.	A1	C4A3BTA	ECH	36,3%	82,7	12,1	11,7	1,6
18.	A1	C4A3BTA	ECH	41,8%	90,4	11,1	12,2	1,9
19.	A1	C4A3BTA	ECH	49,3%	104,0	9,6	11,0	0,9
20.	A1	C4A3BTA	ECH	53,7%	113,7	8,8	8,9	1,1
21.	A1	C4A3BTA	ECH	57,3%	123,3	8,1	8,2	1,2
22.	A3	C2A3BTA	ECH	40,0%	79,9	12,5	12,8	3,5
23.	A4	C2A3BTA	ECH	46,4%	89,6	11,2	12,4	2,9
24.	A1	C2A3BTA	ECH	49,2%	94,5	10,6	12,3	3,7
25.	A2	C2A3BTA	ECH	51,7%	99,3	10,1	11,5	3,1
26.	A3	C2A3BTA	ECH	56,0%	109,0	9,2	8,4	1,8
27.	A4	C2A3BTA	ECH	59,5%	118,7	8,4	7,9	1,8

C. Procedimiento general de polimerización para geles formados por polimerización de radicales (adición/crecimiento de cadena)

Una solución acuosa de hidrocloreuro de monoalilamina, reticulante de multialilamina, y un iniciador de radicales se colocó en un recipiente de reacción. La mezcla de reacción se calentó, después de lo cual el recipiente se enfrió a temperatura ambiente. El gel de polímero resultante se hinchó en agua y se molió hasta un polvo fino. El gel resultante se purificó por lavado y después se secó a un peso constante. Ejemplos de aminas que son adecuados para la síntesis de polímeros descritos en este ejemplo incluyen, pero no se limitan a las aminas mostradas en la Tabla 8. La Tabla 9 describe las propiedades fisicoquímicas clave (unión y relación de hinchamiento es decir SGF) de los ejemplos de polímero mostrados en la Tabla 8.

1. Procedimiento específico para gel AAH + TAA

Un matraz de fondo redondo en un reactor paralelo equipado con una barra de agitación magnética y entrada de nitrógeno se cargó con agua (2,14 g), clorhidrato de alilamina (1-(alilamino)-2-aminoetano, "AAH") (0,55 g), trialilamina ("TAA") (0,71 g), HCl concentrado (0,15 g), y V-50 (2,2'-Azobis(2-metilpropionamidina)dihidrocloruro) (0,068 g). La mezcla de reacción se roció con nitrógeno durante 15 minutos y se calentó a 80°C bajo atmósfera inerte. Después de 16 horas, el recipiente se enfrió a temperatura ambiente y se retiró del reactor. El gel de polímero se hinchó en agua y se molió mecánicamente. El polvo final resultante se purificó mediante lavado con metanol (100 ml, dos veces), agua (100 ml), 1 M HCl (100 ml, dos veces), agua (100 ml), 1 M NaOH (100 ml, tres veces), y agua hasta que el pH de la solución después del lavado fue 7. El gel se secó en un liofilizador durante 48 h. Este polímero se muestra en la Tabla 8 y la Tabla 9 como polímero a número 10.

2. Procedimiento específico para gel AAH + DAEDA1

Un matraz de fondo redondo en un reactor paralelo equipado con una barra de agitación y entrada de nitrógeno magnética se cargó con agua (2,53 g), clorhidrato de alilamina (1-(alilamino)-2-aminoetano, "AAH") (0,54 g), 1,2-Bis(alilamino)etano ("DAPDA1") (0,86 g), y V-50 (2,2'-azobis(2-metilpropionamidina)dihidrocloruro) (0,067 g). La mezcla de reacción se roció con nitrógeno durante 15 minutos y después se calentó a 80°C bajo atmósfera inerte. Después de 16 horas, el recipiente se enfrió a temperatura ambiente y se retiró del reactor. El gel de polímero se hinchó en agua y se molió mecánicamente. El polvo final resultante se purificó mediante lavado con metanol (100 ml, dos veces), agua (100 ml), 1 M HCl (100 ml, dos veces), agua (100 ml), 1 M NaOH (100 ml, tres veces), y agua hasta que el pH de la solución después del lavado fue 7. El gel se secó en un liofilizador durante 48 horas. Este polímero se muestra en la Tabla 8 y la Tabla 9 como polímero número 2.

Tabla 8: Síntesis de geles de polimerización radical (adición/crecimiento de cadena)

Polímero #	Amina	Reticulante	Amina (g)	Agente de reticulación (g)	Agua (g)	V-50 (g)	37% de HCl (g)
1	AAH	DAEDA1	0,66	0,74	2,53	0071	0,00
2	AAH	DAEDA1	0,54	0,86	2,53	0067	0,00
3	AAH	DAPDA	0,57	0,69	2,28	0062	0,00
4	AAH	DAPDA	0,46	0,80	2,28	0057	0,00
5	AAH	DAPDA	0,37	0,89	2,29	0053	0,00
6	AAH	DAPDA	0,32	0,94	2,29	0051	0,00
7	AAH	DAPDA	0,19	1,07	2,29	0046	0,00
8	AAH	TAA	0,78	0,48	2,17	0076	0,10
9	AAH	TAA	0,66	0,61	2,15	0072	0,13
10	AAH	TAA	0,55	0,71	2,14	0068	0,15

V-50 = 2,2'-Azobis(2-metilpropionamidina)dihidrocloruro

Tabla 9: Propiedades de geles de polimerización radical (adición/crecimiento de la cadena)

Polímero #	Amina	Reticulante	Reticulante % en peso	MW/N	Capacidad teórica (mmol/g)	SGF (mmol/g)	Cl	Hinchazón
1	AAH	TAA	44,5%	61,7	16,2	10,6		3,6
2	AAH	DAPDA1	63,1%	64,6	15,5	15,5		3,2
3	AAH	DAPDA	57,1%	67,0	14,9	14,6		2,7
4	AAH	DAPDA	65,3%	68,7	14,6	14,2		4,0
5	AAH	DAPDA	73,0%	70,4	14,2	14,0		4,8
6	AAH	DAPDA	76,8%	71,3	14,0	13,7		4,5
7	AAH	DAPDA	86,3%	73,6	13,6	13,3		4,6
8	AAH	TAA	44,5%	61,7	16,2	11,3		3,4
9	AAH	TAA	54,2%	62,8	15,9	9,8		2,3
10	AAH	TAA	62,6%	63,8	15,7	8,9		1,9

D. Procedimiento general de polimerización para perlas formadas por polimerización de radicales (adición/crecimiento de cadena)

Una solución madre acuosa se preparó disolviendo una monoalilamina y un reticulante de multialilamina en agua. Un reactor equipado con un agitador se cargó con solución madre acuosa y el tensioactivo disuelto en un disolvente de suspensión orgánico hidrófobo. Una solución de iniciador de radicales se preparó. Las dos mezclas se rociaron independientemente con nitrógeno. La solución de iniciador se añadió a la mezcla de reacción, y se calentó a continuación durante hasta 16 horas. Una segunda porción de iniciador se añade a la mezcla de reacción si es necesario dependiendo de la cinética de polimerización. La mezcla de reacción puede también implicar una etapa de deshidratación para producir una mezcla de reacción más concentrada y polimerizar monómeros menos activos y reticulantes. Después de enfriarse el recipiente a temperatura ambiente, la fase orgánica se eliminó y las perlas se purificó. Las perlas se secaron. Ejemplos de aminas y agentes de reticulación que son adecuados para la síntesis de polímeros descritos en este ejemplo incluyen, pero no se limitan a, las combinaciones de aminas y reticulantes mostrados en la Tabla 10 parte 1. Estas perlas se sometieron entonces a procedimientos de reticulación de post-polimerización como se describe en E, a continuación y en la Tabla 10 parte 2.

1. Procedimiento específico para perlas AAH + DAEDA1

Una solución madre acuosa se preparó disolviendo clorhidrato de alilamina (1-(alilamino)-2-aminoetano, "AAH") (10,94 g) y 1,2-Bis(alilamino)etano ("DAEDA1") (6,23 g) en agua (38,89 g). Un matraz de fondo redondo de 3 bocas con cuatro deflectores laterales equipado con un agitador superior, aparato de Dean Stark y condensador, y entrada de nitrógeno, se cargó con la solución madre acuosa y el agente tensioactivo (Calimulse EM-99, sulfonato de dodecilbenceno ramificado, 3,14 g) disuelto en una solución 74:26 clorobenceno/heptano (311,11 g). En un recipiente separado, una solución de V-50 (1,98 g) en agua (12,75 g) se preparó. Las dos mezclas se rociaron independientemente con nitrógeno. Bajo atmósfera inerte, se añadió la solución de iniciador a la mezcla de reacción, y posteriormente se calentó a 67°C durante 16 horas. Una segunda porción de solución de iniciador (14,73 g) y la mezcla de reacción se desgasificó y se combinó antes de aumentar la temperatura a 115°C durante una etapa de deshidratación final. Después de enfriarse el recipiente a temperatura ambiente, la fase orgánica se retiró por decantación, y las perlas se purificó mediante lavado con metanol (100 ml, dos veces), agua (100 ml), 2 M NaOH (100 ml), y agua (100 ml, dos veces). Las perlas se secaron en un liofilizador durante 48 horas. Este polímero se muestra en la Tabla 10_1 y fue la perla de fuente para la reticulación de post-polimerización que resultó en polímeros 29-31 en la Tabla 10 Parte 2.

E. Procedimiento general de reticulación post-polimerización de las perlas o geles de poliamina

Perlas o geles de poliamina reticulados pueden obtenerse de reticulación de poliaminas lineales, la polimerización por radicales y reticulación o una reticulación de amina de molécula pequeña a través de una reacción de sustitución.

Como ejemplo general de la síntesis de perla de poliamina, se preparó una solución madre de clorhidrato de poliamina lineal (e hidróxido de sodio opcionalmente) y el reticulante soluble en agua en agua. Bajo atmósfera inerte, un matraz con un agitador superior, se cargó con cada una de las soluciones madre acuosas y orgánicas. Después de iniciar la agitación, la reacción se calentó hasta 16 horas. Opcionalmente un procedimiento/etapa de deshidratación se puede añadir para concentrar la mezcla de reacción. El disolvente orgánico hidrófobo se eliminó por decantación, y las perlas se purificaron lavando en disolventes elegidos para eliminar las impurezas. El cordón

de poliamina resultante se desprotona mediante lavado con NaOH. Las perlas se lavaron con agua tal que el agua efluente resultante se acercó a pH neutro y se secó.

La perla de poliamina seca resultante se colocó en un reactor y un disolvente se añadió al gel. El reticulador se añadió a la suspensión resultante. La mezcla se calentó durante una cantidad de tiempo requerido para alcanzar la terminación. La mezcla de reacción se enfrió y las perlas se purificaron por lavado y se secaron hasta que no se eliminó más agua y el peso se mantuvo constante. Ejemplos de reticulación posterior a la polimerización descritos en este ejemplo incluyen, pero no se limitan a los reticulantes mostrados en la Tabla 10, Parte 2. La Tabla 11 describe las propiedades fisicoquímicas clave (es decir, unión SGF y relación de hinchamiento) de los ejemplos de polímero mostrados en la Tabla 10_Parte 2.

1. Post-reticulación de perlas PAAH con DCP

Una solución madre acuosa se hizo por disolución de hidrocloreuro de polialilamina (MW promedio -15000 (GPC vs PEG estd.))(25 g) e hidróxido de sodio (6,0 g) en agua (75,5 g). La solución se agitó durante al menos 10 minutos. Una solución madre que contenía tolueno (316 g) y el tensioactivo (SPAN 80 (monooleato de sorbitán)) (3,2 g) se preparó también. Un matraz de fondo redondo de 3 bocas con cuatro deflectores laterales equipado con un agitador superior, aparato de Dean Stark y condensador, se cargaron con la solución de tolueno. Dicloropropanol (1,3-dicloro-2-propanol, se añadió "(DC2POH)" (3,45 g) a la solución madre acuosa a temperatura ambiente y se agitó durante 1 minuto. Esta solución se añadió al matraz de fondo redondo de 3 bocas. La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera inerte. La reacción se calentó a 50°C durante 14 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se calentó a 80°C, después de lo cual la mezcla de reacción se calentó a 115°C para una etapa de deshidratación final. Una vez que toda el agua se ha eliminado de la reacción (75 g), la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. El tolueno se separó por decantación, y las perlas de polímero resultantes se purificaron por lavado con metanol (100 ml, dos veces), agua (100 ml), 1 M HCl (100 ml, dos veces), agua (100 ml), 1 M NaOH (100 ml, dos veces), y agua hasta que el pH de la solución después del lavado fue de 7. Las perlas se secaron en un liofilizador durante 48 horas.

0,40 g de las perlas PAAH resultantes anteriores se mezclaron con 2,8 ml de metanol y 1,3-dicloropropano ("DCP") (0,51 g) en un vial. Las perlas se mezclan con una espátula para obtener humectación igualmente distribuida antes de cerrarse herméticamente el vial y se calentó a 75°C durante la noche. Las perlas enfriadas se purificaron por lavado con metanol (45 ml, dos veces), agua (45 ml), 1 M HCl (45 ml, dos veces), agua (45 ml), 1 M NaOH (45 ml, tres veces) y agua hasta que el pH de la solución después del lavado fue 7. El gel se secó en un liofilizador durante 48 horas. Este polímero se muestra en la Tabla 10_Parte 2 y en la Tabla 11 como polímero número 4.

1. Post-reticulación de perlas PAAH con DCP

Una solución madre acuosa se preparó disolviendo hidrocloreuro de alilamina (10,71 g) y 1,3-Bis(alilamino)propano ("DAPDA") (6,50 g) en agua (27,88g). Un matraz de fondo redondo de 3 bocas con cuatro deflectores laterales equipado con un agitador superior, aparato de Dean Stark y condensador, y entrada de nitrógeno se cargó con solución madre acuosa y el agente tensioactivo (Calimulse EM-99, sulfonato de dodecibenceno ramificado, 3,14 g) disuelto en una solución clorobenceno/heptano a 74:26 (311,11 g). En un recipiente separado, una solución de V-50 (1,94 g) en agua (11,00 g) se preparó. Las dos mezclas se rociaron independientemente con nitrógeno. Bajo atmósfera inerte, se añadió la solución de iniciador a la mezcla de reacción, y posteriormente se calentó a 67°C durante 16 horas. Una segunda porción de solución de iniciador (12,94 g) y la mezcla de reacción se desgasificó y se combinó antes de aumentar la temperatura a 115°C durante una etapa de deshidratación final. Después de enfriarse el recipiente a temperatura ambiente, la fase orgánica se retiró por decantación, y las perlas se purificaron mediante lavado con metanol (100 ml, dos veces), agua (100 ml), 2 M NaOH (100 ml), y agua (100 ml, dos veces). Las perlas se secaron en un liofilizador durante 48 horas.

1,3-dicloropropano ("DCP") (0,18 g) se añadió a una vial cargado de MeOH (2,80 g) y 0,40 g de las perlas PAAH resultantes anteriores. Las perlas se mezclaron con una espátula para obtener humectación igualmente distribuida antes de cerrarse herméticamente el vial y se calentó a 75°C durante la noche. Las perlas enfriadas se purificaron por lavado con metanol (45 ml, dos veces), agua (45 ml), 1 M HCl (45 ml, dos veces), agua (45 ml), 1 M NaOH (45 ml, dos veces) y agua hasta que el pH de la solución después del lavado fue 7. El gel se secó en un liofilizador durante 48 horas. Este polímero se muestra en la Tabla 10_Parte 2 y en la Tabla 11 como polímero número 10.

Tabla 10_Parte 1: Síntesis de perlas de polimerización radical (adición/crecimiento de cadena)

		Fuente Receta de perlas									
Monómero tras reticulación#	Amina	Reticulante	Disolvente	Tensioactivo	Amina(g)	Reticulante 1(g)	Disolvente 1(g)	Agu(a)	Tensioactivo(g)	V-50(g)	
5	1.	PAH	DC2 OH	Tolueno	Spa n80	25,00	3,45	315,96	75,43	3,19	0,00
10	2.	PAH	DC2 OH	Tolueno	Spa n80	25,00	3,45	315,96	75,43	3,19	0,00
	3.	PAH	DC2 OH	Tolueno	Spa n80	25,00	3,45	315,96	75,43	3,19	0,00
15	4.	PAH	DC2 OH	Tolueno	Spa n80	25,00	3,45	315,96	75,43	3,19	0,00
	5.	PAH	BCPA	3:1 PhCl:Heptano	Spa n80	2,64	1,16	70,00	10,00	0,71	0,00
20	6.	AAH	DAP DA	3:1 PhCl:Heptano	EM-99	10,71	6,50	311,11	38,89	3,14	1,94
	7.	AAH	DAP DA	3:1 PhCl:Heptano	EM-99	10,71	6,50	311,11	38,89	3,14	1,94
	8.	AAH	DAP DA	3:1 PhCl:Heptano	EM-99	10,71	6,50	311,11	38,89	3,14	1,94
25	9.	AAH	DAP DA	3:1 PhCl:Heptano	EM-99	10,71	6,50	311,11	38,89	3,14	1,94
	10.	AAH	DAP DA	3:1 PhCl:Heptano	EM-99	10,71	6,50	311,11	38,89	3,14	1,94
30	11.	AAH	DAP DA	3:1 PhCl:Heptano	EM-99	10,71	6,50	311,11	38,89	3,14	1,94
	12.	AAH	DAP DA	3:1 PhCl:Heptano	EM-99	10,71	6,50	311,11	38,89	3,14	1,94
35	13.	AAH	DAP DA	3:1 PhCl:Heptano	EM-99	12,30	9,95	300,00	50,00	3,03	2,38
	14.	AAH	DAP DA	3:1 PhCl:Heptano	EM-99	12,30	9,95	300,00	50,00	3,03	2,38
	15.	AAH	DAP DA	3:1 PhCl:Heptano	EM-99	12,30	9,95	300,00	50,00	3,03	2,38
40	16.	AAH	DAP DA	3:1 PhCl:Heptano	EM-99	12,30	9,95	300,00	50,00	3,03	2,38
	17.	AAH	DAP DA	3:1 PhCl:Heptano	EM-99	12,30	9,95	300,00	50,00	3,03	2,38
45	18.	AAH	DAP DA	3:1 PhCl:Heptano	EM-99	12,30	9,95	300,00	50,00	3,03	2,38
	19.	AAH	DAP DA	3:1 PhCl:Heptano	EM-99	12,30	9,95	300,00	50,00	3,03	2,38
	20.	AAH	DAP DA	3:1 PhCl:Heptano	EM-99	12,30	9,95	300,00	50,00	3,03	2,38
50	21.	AAH	DAP DA	3:1 PhCl:Heptano	EM-99	10,96	11,40	300,00	50,00	3,03	2,27
	22.	AAH	DAP DA	3:1 PhCl:Heptano	EM-99	10,96	11,40	300,00	50,00	3,03	2,27
55	23.	AAH	DAP DA	3:1 PhCl:Heptano	EM-99	10,96	11,40	300,00	50,00	3,03	2,27
	24.	AAH	DAP DA	3:1 PhCl:Heptano	EM-99	10,96	11,40	300,00	50,00	3,03	2,27
	25.	AAH	DAP DA	3:1 PhCl:Heptano	EM-99	10,96	11,40	300,00	50,00	3,03	2,27
60	26.	AAH	DAP DA	3:1 PhCl:Heptano	EM-99	10,96	11,40	300,00	50,00	3,03	2,27
	27.	AAH	DAP DA	3:1 PhCl:Heptano	EM-99	10,96	11,40	300,00	50,00	3,03	2,27
65	28.	Sevelámero, forma de amina libre, excipiente removido									

(continuación)

Fuente Receta de perlas										
Monómero tras reticulación#	Amina	Reticulante	Disolvente	Tensioactivo	Amina(g)	Reticulante 1(g)	Disolvente 1(g)	Agu(a)(g)	Tensioactivo(g)	V-50(g)
29.	AAH	DAEDA 1	3:1 PhCl:Heptano	EM-99	10,94	6,23	311,11	38,89	3,14	1,98
30.	AAH	DAEDA 1	3:1 PhCl:Heptano	EM-99	10,94	6,23	311,11	38,89	3,14	1,98
31.	AAH	DAEDA 1	3:1 PhCl:Heptano	EM-99	10,94	6,23	311,11	38,89	3,14	1,98
32.	C2PW	ECH	Tolueno	EM-99	3,75	3,56	64,88	7,50	0,40	0,00
33.	C2PW	ECH	Tolueno	EM-99	3,7	4,75	64,88	7,50	0,40	0,00
34.	C2PW	ECH	Tolueno	EM-99	3,75	4,75	64,88	7,50	0,40	0,00
35.	C2PW	ECH	Tolueno	EM-99	3,75	4,75	64,88	7,50	0,40	0,00
36.	C2PW	ECH	Tolueno	EM-99	3,75	4,75	64,88	7,50	0,40	0,00
37.	C2PW	ECH	Tolueno	EM-99	3,75	5,93	64,88	7,50	0,40	0,00
38.	C2PW	ECH	Tolueno	EM-99	3,75	5,93	64,88	7,50	0,40	0,00
39.	C2PW	ECH	Tolueno	EM-99	3,75	7,12	64,88	7,50	0,40	0,00
40.	C2PW	ECH	Tolueno	EM-99	3,75	7,12	64,88	7,50	0,40	0,00
41.	C2PW	ECH	Tolueno	EM-99	8,33	7,91	72,08	16,67	0,30	0,00
42.	PDA1	ECH	Tolueno	EM-99	3,00	4,68	51,90	6,00	0,32	0,00
43.	PDA1	ECH	Tolueno	EM-99	3,00	4,68	51,90	6,00	0,32	0,00
44.	PDA1	ECH	Tolueno	EM-99	3,00	5,62	51,90	6,00	0,32	0,00
45.	PDA1	ECH	Tolueno	EM-99	3,00	5,62	51,90	6,00	0,32	0,00
46.	PDA1	ECH	Tolueno	EM-99	3,00	6,55	51,90	6,00	0,32	0,00
47.	PDA1	ECH	Tolueno	EM-99	3,00	7,49	51,90	6,00	0,32	0,00
48.	PDA1	ECH	Tolueno	EM-99	3,00	7,49	51,90	38,89	3,14	0,00
49.	PDA1	ECH	Tolueno	EM-99	3,00	6,23	51,90	38,89	3,14	0,00

V-50: 2,2;-Azobis(2-metilpropionamidina)dihidrocloruro

Tabla 10_Part 2: Síntesis de perlas de polimerización radical (adición/crecimiento de cadena) (Cont.)

Post-reticulado de monómero #	Receta la reticulación secundaria				Disolvente (g)
	Reticulante	Solvente	Perla (g)	Agente reticulación (g)	
1	DCP	MeOH	0,40	0,01	2,80
2	DCP	MeOH	0,40	0,18	2,80
3	DCP	MeOH	0,40	0,34	2,80
4	DCP	MeOH	0,40	0,51	2,80
5	DCP	H ₂ O	0,40	0,46	0,40
6	DCP	H ₂ O	0,40	0,01	2,80
7	DCP	H ₂ O	0,40	0,18	2,80
8	DCP	H ₂ O	0,40	0,34	2,80
9	DCP	H ₂ O	0,40	0,51	2,80
10	DCP	MeOH	0,40	0,18	2,80
11	DCP	MeOH	0,40	0,34	2,80
12	DCP	MeOH	0,40	0,51	2,80
13	DCP	H ₂ O	0,40	0,47	0,40
14	DCP	H ₂ O	0,40	0,47	0,80
15	DCP	H ₂ O	0,40	0,47	1,20
16	DCP	H ₂ O	0,40	0,47	1,60
17	DCP	MeOH	0,40	0,16	2,80
18	DCP	MeOH	0,40	0,32	2,80
19	DCP	MeOH	0,40	0,47	2,80
20	DCP	DMF	0,40	0,47	1,20
21	DCP	H ₂ O	0,40	0,46	0,10
22	DCP	H ₂ O	0,40	0,46	0,20
23	DCP	H ₂ O	0,40	0,46	0,30
24	DCP	H ₂ O	0,40	0,46	0,40
25	DCP	H ₂ O	0,40	0,46	0,50
26	DCP	H ₂ O	0,40	0,46	0,60
27	DCP	50% de NaOH	0,80	0,46	0,40
28	DCP	50% de NaOH	0,80	0,51	0,40
29	DCP	H ₂ O	0,40	0,50	0,20
30	DCP	H ₂ O	0,40	0,50	0,40
31	DCP	H ₂ O	0,40	0,50	0,60
32	DCP	H ₂ O	0,40	1,17	0,40
33	DCP	H ₂ O	0,40	0,34	0,40
34	DCP	H ₂ O	0,40	0,68	0,40
35	DCP	H ₂ O	0,40	0,34	0,20
36	DCP	H ₂ O	0,40	0,68	0,20
37	DCP	H ₂ O	0,40	0,31	0,40
38	DCP	H ₂ O	0,40	0,62	0,40
39	DCP	H ₂ O	0,40	0,28	0,40
40	DCP	H ₂ O	0,40	0,57	0,40
41	DCP	puro	0,90	4,38	0,00
42	DCP	H ₂ O	0,40	0,47	0,40
43	DCP	H ₂ O	0,40	0,78	0,40
44	DCP	H ₂ O	0,40	0,28	0,40
45	DCP	H ₂ O	0,30	0,42	0,30
46	DCP	H ₂ O	0,40	0,13	0,40
47	DCP	H ₂ O	0,40	0,39	0,40
48	DCP	H ₂ O	0,40	0,24	0,40
49	DCP	H ₂ O	0,40	0,48	0,40

Tabla 11: Propiedades de polimerización radical (/ crecimiento de la cadena Addition) Perlas

	Post-polímero reticulado #	Peso Total% Crosslinker	MW/N	Capacidad teórica (mmol/g)	SGF (CI)(mmol/g)	Hinchazón
5	1	14,9%	67,1	14,9	12,2	2,2
	2	23,1%	74,3	13,5	11,7	2,0
10	3	33,3%	85,6	11,7	11,1	1,7
	4	40,9%	96,6	10,4	10,8	1,9
	5	45,9%	88,0	11,4	15,7	2,7
15	6	51,0%	83,2	12,0	11,3	1,4
	7	51,0%	83,2	12,0	14,7	2,2
	8	51,0%	83,2	12,0	14,7	3,1
	9	51,0%	83,2	12,0	14,5	3,5
20	10	42,5%	70,9	14,1	13,7	3,2
	11	48,4%	79,0	12,7	13,0	3,2
	12	51,0%	83,2	12,0	10,8	3,2
	13	54,0%	82,8	12,1	11,8	1,0
25	14	54,0%	82,8	12,1	11,8	1,5
	15	54,0%	82,8	12,1	12,1	2,2
	16	54,0%	82,8	12,1	11,8	3,0
30	17	46,6%	71,3	14,0	12,6	3,1
	18	51,8%	78,9	12,7	11,9	2,8
	19	54,0%	82,8	12,1	11,8	2,8
	20	54,0%	82,8	12,1	11,9	1,1
35	21	56,7%	82,5	12,1	11,3	0,9
	22	56,7%	82,5	12,1	11,9	0,8
	23	56,7%	82,5	12,1	11,8	1,2
	24	56,7%	82,5	12,1	11,3	1,1
	25	56,7%	82,5	12,1	11,9	1,3
40	26	56,7%	82,5	12,1	11,3	1,4
	27	56,7%	82,5	12,1	10,6	1,6
	28	36,2%	89,5	11,2	12,1	3,6
	29	49,8%	81,2	12,3	12,3	1,9
	30	49,8%	81,2	12,3	11,6	1,6
45	31	49,8%	81,2	12,3	11,7	1,9
	32	50,7%	74,1	13,5	11,0	2,0
	33	48,4%	70,9	14,1	10,4	1,7
	34	52,0%	76,1	13,1	10,4	1,6
50	35	48,4%	70,9	14,1	10,3	1,4
	36	52,0%	76,1	13,1	10,4	1,7
	37	53,2%	78,1	12,8	9,9	1,9
	38	56,2%	83,4	12,0	9,9	1,5
	39	57,2%	85,4	11,7	9,2	1,5
55	40	59,7%	90,6	11,0	9,1	1,5
	41	77,6%	163,5	6,1	11,2	1,7
	42	59,1%	88,1	11,3	11,8	1,5
	43	63,5%	98,7	10,1	12,0	1,9
60	44	60,0%	90,1	11,1	11,7	1,4
	45	64,2%	100,7	9,9	11,8	1,4
	46	60,9%	92,1	10,9	11,4	1,4
	47	64,9%	102,7	9,7	11,3	1,2
	48	65,6%	104,7	9,6	9,2	1,3
65	49	68,7%	115,2	8,7	10,8	1,2

II. Ejemplos de rendimiento

5 Los ejemplos siguientes proporcionan los resultados de la evaluación de polímeros sintetizados seleccionados de la divulgación actual, así como a polímeros de referencia disponibles en el comercio, en cribados de evaluación de rendimiento y ensayos que miden la selectividad de unión de cloruro sobre fosfato (ensayo SIB), cloruro de selectividad de unión en presencia de interferentes inorgánicos y orgánicos (ensayo SOB), aminas cuaternarias totales (ensayo QAA), cinética de unión SOB y retención de cloruro (ensayo CRA). Estos ensayos se han definido anteriormente.

10 A. Ejemplo de rendimiento

15 La siguiente Tabla 12 muestra ejemplos del rendimiento relativo de tres polímeros seleccionados, bixalómero de referencia preparado como se describe más arriba, otro polímero C4A3BTA/ECH con un mayor contenido equivalente de mol ECH, y sevelámero de amina libre. Los ensayos usados para generar los datos de este ejemplo se describen en otros lugares.

20 Polímero de amina reticulado de referencia de bixalómero preparado a partir de C4A3BTA como monómero e incluso como agente de reticulación en una equivalencia molar de reticulante de 2,35 se mostró tener una relación de hinchamiento de 2,3 g de agua/g de polímero seco y una capacidad de unión de 12,8 mmol/g en SGF. Este polímero unido a 1,7 mmol/g de cloruro y 5,2 mmol/g de fosfato en SIB y 0,8 mmol/g de cloruro enlazado, 1,4 mmol/g de fosfato, 0,5 mmol/g de citrato y 0,6 mmol/g de taurocolato en SOB.

25 En comparación, el polímero de amina reticulado preparado a partir de C4A3BTA como monómero e incluso como un agente de reticulación en una equivalencia molar reticulada de 5,3 se mostró tener una relación de hinchamiento de 0,9 g de agua/g de polímero seco y una capacidad de unión de 11 mmol/g en SGF. Este polímero unido a 1,6 mmol/g de cloruro y 3,2 mmol/g de fosfato en SIB y 3 mmol/g de cloruro, 0,5 mmol/g de fosfato, 0 mmol/g de citrato y 0 mmol/g de taurocolato en sob.

30 Polímero sevelámero amina libre (preparado como se describe en otro lugar) se sembró a tener una relación de hinchamiento de 6,5 g de agua/g de polímero seco y una capacidad de unión de 12,1 mmol/g en SGF. Este polímero unido a 1,1 mmol/g cloruro y 6,1 mmol/g de fosfato en SIB y obligado 0,2 mmol/g de cloruro, 0,8 mmol/g de fosfato, 0,4 mmol/g de citrato Y¹,8 mmol/g de taurocolato en SOB.

35 La Tabla 13 incluye polímeros ejemplares de la divulgación presente cuya relación de hinchamiento es menor que o igual a 2. La Tabla 14 incluye polímeros ejemplares de la divulgación presente cuya relación de hinchamiento es mayor que 2, pero inferior o igual a 5.

Tabla 12: Rendimiento comparativo de polímeros seleccionados

Monómero	Reticulante	Xlinker Mol,Eq.	Hinchazón (g/g)	SGF CI BC (mmol/g)	SIB CI BC (mmol/g)	SIB PO4 (mmol/g)	SOB CI (mmol/g)	SOB PO4 (mmol/g)	SOB Citrato (mmol/g)	SOB TC (mmol/g)
CAA3BTA	ECH	2,35	2,3	12,8	1,7	5,2	0,8	1,4	0,5	0,6
CAA3BTA	ECH	5,3	0,9	11,0	1,6	3,2	3,0	0,5	0,0	0,0
Forma amina libre de evelámero - excipiente eliminado			6,5	12,1	1,1	6,1	0,2	0,9	0,4	1,9

Tabla 13: Polímeros ejemplares de la divulgación actual cuya relación de hinchazón es inferior o igual a 2

Monómero	Reticulante	Reticulante Mol,Eq	Hinchazón	SIB CI (mmol/g)	SIB PO4 (mmol/g)	SOB CI (mmol/g)	SOB PO4 (mmol/g)	SOB Citrato (mmol/g)	SOB TC (mmol/g)
AAH	TAA	0,4	1,9	2,3	4,0	0,4	0,4	0,3	1,4
AAH / 20% Perla DAEDA1	DCP	0,7	1,6	2,5	3,2	4,4	0,1	0,0	0,1
AAH / 20% Perla DAEDA1	DCP	0,7	1,9	2,1	4,0	3,5	0,2	0,0	0,1
AAH / 20% Perla DAEDA1	DCP	0,7	1,9	2,6	3,6	4,5	0,3	0,0	0,0
AAH / 20% Perla DAEDA1	DCP	0,7	1,4	2,4	4,3	3,7	0,2	0,0	0,1
AAH / 25% Perla DAEDA1	DCP	0,7	1,0	3,1	3,5	4,1	0,2	0,0	0,0
AAH / 25% Perla DAEDA1	DCP	0,7	1,1	2,2	3,8	4,3	0,1	0,0	0,0
AAH / 25% Perla DAEDA1	DCP	0,7	1,5	2,7	4,4	3,4	0,5	0,1	0,2
AAH / 30% Perla DAEDA1	DCP	0,7	0,8	3,9	2,1	4,8	0,2	0,0	0,0
AAH / 30% Perla DAEDA1	DCP	0,7	0,9	3,9	1,7	3,7	0,1	0,0	0,0
AAH / 30% Perla DAEDA1	DCP	0,7	1,1	2,9	3,2	4,1	0,1	0,0	0,0
AAH / 30% Perla DAEDA1	DCP	0,7	1,2	3,6	2,3	4,1	0,2	0,0	0,0
AAH / 30% Perla DAEDA1	DCP	0,7	1,3	2,6	3,7	3,8	0,1	0,0	0,1
AAH / 30% Perla DAEDA1	DCP	0,7	1,4	2,4	4,0	3,6	0,3	0,0	0,1
AAH / 30% Perla DAEDA1	DCP	0,7	1,6	2,3	3,0	2,7	0,4	0,1	0,2

(continuación)

	Monómero	Reticulante	Reticulante Mol,Eq	Hinchazón	SIB Cl (mmol/g)	SIB PO4 (mmol/g)	SOB Cl (mmol/g)	SOB PO4 (mmol/g)	SOB Citrato (mmol/g)	SOB TC (mmol/g)
5	C2A3B TA	ECH	7,3	1,8	1,6	3,0	nm	nm	nm	nm
10	C2A3B TA	ECH	4,3	1,8	1,5	2,9	nm	nm	nm	nm
	C2A3B TA	ECH	5,3	1,8	1,6	2,4	nm	nm	nm	nm
15	C2A3B TA	ECH	6,3	1,8	1,6	3,4	nm	non	nm	nm
	C2A3B TA	ECH	3,3	1,9	1,5	3,5	nm	nm	nm	nm
20	C2A3G 2	ECH	5,8	2,0	1,8	2,6	nm	nm	nm	nm
	C2PW	BCPA	8,0	1,3	2,2	3,2	2,2	0,3	0,0	0,1
	C2PW	BCPA	10,0	1,3	2,0	2,9	2,0	0,2	0,0	0,1
	C2PW	BCPA	6,0	1,5	2,2	3,6	2,8	0,3	0,0	0,1
25	C2PW	BCPA	4,0	2,0	2,2	4,3	2,8	0,3	0,1	0,2
	C2PW	DCP	4,0	1,6	2,0	2,8	1,5	0,0	0,0	0,1
	C2PW	DCP	4,5	1,6	1,9	2,5	0,9	0,0	0,0	0,1
	C2PW	DCP	3,5	2,0	2,1	3,4	1,7	0,2	0,0	0,1
	C2PW	ECH	3,0	1,6	1,5	2,6	1,6	0,2	0,0	0,2
30	C2PW	ECH	2,5	1,7	1,4	3,1	1,6	0,4	0,1	0,3
	C2PW	ECH	3,0	1,8	1,6	3,4	2,1	0,2	0,0	0,4
	C2PW	ECH	3,5	1,8	1,7	2,1	1,4	0,1	0,0	0,2
	C2PW	ECH	3,5	2,0	1,5	3,0	1,5	0,1	0,0	0,3
	C2PW	TGA	2,3	1,3	1,3	1,7	nm	nm	nm	nm
35	C2PW	TGA	1,8	1,4	1,2	2,5	1,4	0,2	0,0	0,1
	C2PW	TGA	1,3	1,7	1,2	3,6	0,7	0,7	0,2	0,6
	C2PW / ECH 1,5 ec Perla	DCP	10,0	1,7	1,5	3,9	3,0	0,3	0,0	0,2
40	C2PW / ECH 1,5 ec Perla	DCP	1,5	2,0	1,5	4,2	2,1	0,4	0,1	0,4
45	C2PW/ ECH2 ec Perla	DCP	0,5	1,4	1,6	3,5	2,9		0,0	0,1
50	C2PW/ ECH2 ec Perla	DCP	1,0	1,6	1,6	3,6	2,6	0,2	0,0	0,3
55	C2PW/ ECH2 ec Perla	DCP	0,5	1,7	1,5	3,7	2,5	0,2	0,0	0,3
60	C2PW/ ECH2 ec Perla	DCP	1,0	1,7	1,6	3,5	2,9	0,3	0,0	0,1
65	C2PW / ECH 2,5 ec Perla	DCP	1,0	1,5	1,6	3,1	2,7	0,2	0,0	0,2

(continuación)

	Monómero	Reticulante	Reticulante	Hinc	SIB CI	SIB PO4	SOB CI	SOB PO4	SOB Citrat	SOB TC
		ante	ante	hazón	(mmol/g)	(mmol/g)	(mmol/g)	(mmol/g)	o	(mmol/g)
			Mol,Eq						(mmol/g)	
5										
10	C2PW / ECH 2,5 ec Perla	DCP	0,5	1,9	1,6	3,2	2,4	0,2	0,0	0,3
	C2PW/ECH 3 ec Perla	DCP	0,5	1,5	1,7	2,7	2,2	0,1	0,0	0,1
15	C2PW/ECH 3 ec Perla	DCP	1,0	1,5	1,7	2,7	2,5	0,1	0,0	0,1
	C3PW	DCP	2,5	1,9	1,9	5,2	3,8	0,2	0,1	0,3
	C3PW	DCP	3,0	1,9	2,0	4,9	3,7	0,7	0,1	0,2
20	C3PW	DCP	3,5	2,0	2,1	4,4	3,4	0,4	0,0	0,2
	C4A3BTA	BCPA	12,0	1,4	2,0	3,6	3,3	0,3	0,0	0,1
25	C4A3BTA	BCPA	13,5	1,5	1,9	3,1	2,8	0,3	0,0	0,1
	C4A3BTA	BCPA	10,5	1,8	2,0	3,5	3,3	0,2	0,0	0,1
	C4A3BTA	BCPA	9,0	1,8	nm	nm	2,8	0,3	0,0	0,4
30	C4A3BTA	BCPA	7,0	2,0	2,1	4,3	2,9	0,3	0,1	0,4
	C4A3BTA	DCP	5,3	1,2	2,0	3,0	1,6	0,5	0,0	0,1
35	C4A3BTA	DCP	2,8	1,4	2,3	5,3	nm	0,1	nm	nm
	C4A3BTA	DCP	3,8	1,6	2,3	4,1	nm	nm	nm	nm
40	C4A3BTA	DCP	7,3	1,6	1,5	2,7	0,6	0,1	0,0	0,3
	C4A3BTA	DCP	3,3	1,7	2,3	4,7	3,5	0,4	0,0	0,2
	C4A3BTA	DCP	2,3	1,7	2,0	5,6	2,0	1,6	0,4	0,4
45	C4A3BTA	DCP	6,3	1,8	1,9	3,4	1,5	0,1	0,0	0,2
	C4A3BTA	DCP	4,3	1,8	2,4	3,3	2,8	0,6	0,0	0,1
50	C4A3BTA	ECH	5,3	0,9	1,6	3,2	3,0	0,5	0,0	0,0
	C4A3BTA	ECH	6,3	1,1	1,5	3,8	1,7	0,5	0,0	0,0
	C4A3BTA	ECH	7,3	1,2	0,6	2,9	1,6	0,6	0,0	0,0
55	C4A3BTA	ECH	5,3	1,3	1,8	2,7	1,8	0,1	0,0	0,1
	C4A3BTA	ECH	3,3	1,4	1,7	3,9	2,8	0,2	0,0	0,2
	C4A3BTA	ECH	4,3	1,5	1,8	3,0	2,3	0,1	0,0	0,1
60	C4A3BTA	ECH	6,3	1,6	1,9	1,9	1,4	0,0	0,0	0,0
	C4A3BTA	ECH	3,1	1,6	1,5	4,6	2,8	0,8	0,0	0,3
65	C4A3BTA	ECH	7,3	1,9	1,9	1,5	1,3	0,0	0,0	0,1
	C4A3BTA	ECH	3,9	1,9	1,6	4,6	nm	nm	nm	nm

(continuación)

	Monómero	Reti- culante	Reti- culante Mol,E q.	Hincha- zón	SIB Cl (mmol/ g)	SIB PO4 (mmol/ g)	SOB Cl (mmo l/g)	SOB PO4 (mmo l/g)	SOB Citrato (mmol/ g)	SOB TC (mmol/ g)
5	C4A3BTA	ECH	2,3	1,9	1,6	5,1	1,0	1,4	0,4	0,5
	C4A3BTA	ECH	2,9	1,9	1,7	4,8	2,0	1,4	0,2	0,4
10	C4A3BTA	ECH	2,5	2,0	1,7	5,0	1,4	1,2	0,3	0,6
	C4A3BTA	TGA	3,0	1,5	1,5	2,5	nm	nm	nm	nm
	C4A3BTA	TGA	2,3	1,7	1,4	2,8	nm	nm	nm	nm
	C4A3BTA	TGA	1,7	2,0	1,7	4,1	0,7	0,5	0,3	1,1
15	EDA1	ECH	2,5	2,0	1,2	2,6	nm	nm	nm	nm
	EDA3	BCPA	10,5	1,6	1,6	2,5	2,3	0,4	0,1	0,1
	EDA3	BCPA	8,5	1,6	1,9	2,7	2,6	0,3	0,0	0,1
	EDA3	BCPA	9,5	1,9	1,7	2,7	2,4	0,2	0,0	0,1
20	EDA3	BDE	2,3	1,5	1,1	1,6	nm	nm	nm	nm
	EDA3	BDE	3,8	1,6	0,9	0,7	nm	nm	nm	nm
	EDA3	BDE	2,8	1,9	1,0	1,2	nm	nm	nm	nm
	EDA3	BDE	3,3	1,9	1,0	1,0	nm	nm	nm	nm
25	PAH / 10% DC2OH Bead	DCP	0,5	1,7	2,1	3,9	2,8	0,1	0,0	0,1
	PAH / 10% DC2OH Bead	DCP	0,8	1,9	2,1	3,7	2,7	0,1	0,0	0,1
30	PAH / 10% DC2OH Bead	DCP	0,3	2,0	2,0	4,4	2,8	0,4	0,0	0,1
	PDA1	BCPA	5,0	1,8	2,0	3,6	2,4	0,3	0,0	0,2
35	PDA1	DCP	3,0	1,4	1,9	3,3	2,0	0,1	0,0	0,1
	PDA1	DCP	4,0	1,6	1,5	2,5	0,5	0,0	0,0	0,1
40	PDA1	DCP	2,0	1,8	2,2	4,9	3,7	0,5	0,0	0,1
	PDA1	ECH	1,8	1,4	1,2	3,2	2,1	0,4	0,0	0,2
	PDA1	ECH	2,3	1,4	1,4	2,4	1,6	0,1	0,0	0,1
45	PDA1	ECH	2,5	1,4	2,0	3,5	2,5	0,2	0,0	0,1
	PDA1	ECH	2,3	1,5	1,8	3,7	1,7	0,6	0,1	0,4
50	PDA1	ECH	2,0	1,6	1,3	2,4	1,9	0,2	0,0	0,1
	PDA1	ECH	2,0	1,6	1,8	4,1	1,1	1,1	0,3	0,5
	PDA1	ECH	1,5	1,8	1,2	4,0	0,5	0,8	0,3	0,5
55	PDA1	ECH	2,5	1,8	1,4	1,8	1,3	0,1	0,0	0,1
	PDA1	TGA	1,6	1,2	1,4	1,7	nm	nm	nm	nm
	PDA1	TGA	1,1	1,4	1,3	2,9	1,5	0,6	0,1	0,3
60	PDA1 / ECH 1,25 ec Perla	DCP	0,8	1,5	1,6	4,0	2,6	0,4	0,1	0,4
65	PDA1 / ECH 1,25 ec Perla	DCP	1,3	1,9	1,8	4,2	2,5	0,5	0,1	0,4

(continuación)

Monómero	Reticulante	Reticulante Mol,Eq	Hinchazón	SIB Cl (mmol/g)	SIB PO4 (mmol/g)	SOB Cl (mmol/g)	SOB PO4 (mmol/g)	SOB Citrato (mmol/g)	SOB TC (mmol/g)
PDA1 / ECH 1,5 ec Perla	DCP	0,5	1,4	1,7	3,9	2,6	0,4	0,0	0,3
PDA1 / ECH 1,5 ec Perla	DCP	1,0	1,4	1,7	3,8	2,5	0,2	0,1	0,2
PDA1 / ECH 1,75 ec Perla	DCP	0,8	1,2	1,9	3,6	2,6	0,2	0,0	0,2
PDA1 / ECH 1,75 ec Perla	DCP	0,3	1,4	1,8	3,7	2,4	0,3	0,0	0,2
PDA1/ECH2 ec Perla	DCP	1,0	1,2	1,9	5,6	1,8	0,2	0,0	0,1
PDA1/ECH2 ec Perla	DCP	0,5	1,3	1,8	3,2	1,7	0,2	0,0	0,1
Cl=Cloruro; P:=Fosfato; TC= Taurocolato; nm = no medido									

30

Tabla 14: Polímeros ejemplares de la descripción presente cuya relación de hinchazón es mayor que 2, pero inferior o igual que 5

	Monómero	Reticulante	Reticulante Mol,Eq	Hinchazón	SIB CI (mmol/g)	SIB PO4 (mmol/g)		SOB CI (mmol/g)	SOB PO4 (mmol/g)	SOB Citrato (mmol/g)	SOB TC (mmol/g)
5	AAH	DAE DA1	0,4	3,2	1,7	6,5		1,4	1,3	0,4	0,5
10	AAH	DAP DA	0,3	2,7	2,0	6,6		1,9	1,9	0,4	0,4
15	AAH	DAP DA	0,4	4,0	2,0	6,4		1,9	1,8	0,4	0,4
	AAH	DAP DA	0,6	4,5	2,0	6,3		1,5	1,3	0,4	0,6
20	AAH	DAP DA	0,7	4,6	2,1	6,0		2,2	1,2	0,3	0,5
	AAH	DAP DA	0,5	4,8	2,0	6,3		1,9	1,4	0,4	0,5
25	AAH	TAA	0,3	2,3	2,1	4,4		0,4	0,5	0,4	1,6
	AAH	TAA	0,3	3,4	2,1	4,9		0,3	0,4	0,3	1,8
	AAH	TAA	0,3	3,6	2,2	4,7		0,3	0,3	0,3	1,9
30	AAH / 20% DAPDA Bead	DCP	0,7	2,2	2,3	4,6		2,5	0,9	0,2	0,3
35	AAH / 20% DAPDA Bead	DCP	0,7	3,1	2,1	4,3		1,5	0,9	0,3	0,6
40	AAH / 20% DAPDA Bead	DCP	0,3	3,2	1,9	5,3		1,0	1,1	0,4	1,0
45	AAH / 20% DAPDA Bead	DCP	0,5	3,2	2,1	4,9		1,2	0,9	0,3	0,6
	AAH / 20% DAPDA Bead	DCP	0,7	3,2	2,2	4,7		1,4	0,8	0,3	0,4
50	AAH / 20% DAPDA Bead	DCP	0,7	3,5	2,1	4,3		1,5	0,8	0,3	0,6
55	AAH / 25% DAPDA Bead	DCP	0,7	2,2	2,3	4,3		2,1	0,9	0,3	0,4
60	AAH / 25% DAPDA Bead	DCP	0,7	2,8	2,1	4,8		1,5	0,7	0,3	0,5
	AAH / 25% DAPDA Bead	DCP	0,5	2,8	2,1	5,0		1,4	0,8	0,3	0,6

(continuación)

	Monómero	Reticulante	Reticulante ante Mol,Eq	Hinc hazón	SIB CI (mmol/g)	SIB PO4 (mmol/g)	SOB CI (mmol/g)	SOB PO4 (mmol/g)	SOB Citrato (mmol/g)	SOB TC (mmol/g)
5	AAH / 25% DAPDA Bead	DCP	0,7	3,0	2,3	4,2	1,5	0,9	0,3	0,5
10	AAH / 25% DAPDA Bead	DCP	0,3	3,1	2,0	5,4	1,0	1,0	0,3	0,9
15	C2A3BTA	ECH	4,3	2,9	1,8	3,8	nm	nm	nm	nm
	C2A3BTA	ECH	5,3	3,1	1,6	3,5	nm	nm	nm	nm
	C2A3BTA	ECH	3,3	3,5	1,7	4,1	nm	nm	nm	nm
20	C2A3BTA	ECH	4,8	3,7	1,6	4,0	nm	nm	nm	nm
	C2A3G2	ECH	7,3	2,3	1,7	1,9	nm	nm	nm	nm
	C2A3G2	ECH	4,3	2,4	1,7	3,7	nm	nm	nm	nm
25	C2PW	BCPA	5,0	2,2	1,7	4,0	2,8	0,4	0,1	0,3
	C2PW	DC2O H	3,0	3,1	1,5	3,3	nm	nm	nm	nm
30	C2PW	DC2O H	2,5	3,4	1,4	3,5	nm	nm	nm	nm
	C2PW	DC2O H	3,5	3,6	1,5	3,3	nm	nm	nm	nm
35	C2PW	DC2O H	1,5	4,2	1,6	4,4	nm	nm	nm	nm
	C2PW	DCP	5,0	2,1	1,8	2,2	0,7	0,0	0,0	0,2
	C2PW	DCP	2,5	2,2	2,1	4,8	2,9	0,7	0,1	0,5
40	C2PW	DCP	3,0	2,4	2,1	4,1	2,9	0,5	0,1	0,2
	C2PW	ECH	2,5	2,3	1,4	4,0	1,1	1,0	0,2	0,7
45	C3PW	DCP	2,0	2,2	1,8	5,5	1,9	1,9	0,4	0,6
	C4A3BTA	BCPA	5,0	2,3	2,2	4,7	2,6	0,8	0,2	0,5
	C4A3BTA	BCPA	3,0	3,4	2,1	5,7	2,7	0,8	0,2	0,5
50	C4A3BTA	TGA	1,0	3,1	1,8	4,7	nm	nm	nm	nm
	EDA1	DCP	2,0	2,5	1,6	3,6	1,1	0,5	0,1	0,7
	EDA1	DCP	1,8	2,5	1,9	4,4	1,7	0,9	0,2	0,5
	EDA1	DCP	1,5	3,4	1,9	5,2	0,6	0,8	0,4	1,2
55	EDA1	ECH	2,0	3,5	1,3	3,4	nm	nm	nm	nm
	EDA2	DCP	2,8	2,3	1,6	3,2	1,9	0,3	0,0	0,3
	EDA2	DCP	2,3	2,5	1,8	3,6	2,4	0,3	0,0	0,3
60	EDA2	DCP	1,8	2,8	1,8	4,6	0,9	0,8	0,4	0,8
	EDA3	BCPA	7,5	2,9	0,8	4,2	1,8	0,6	0,1	0,4
65	EDA3	BCPA	4,5	2,9	nm	nm	2,0	0,3	0,0	0,2

(continuación)

Monómero	Reticulante	Reticulante Mol,Eq	Hinchazón	SIB Cl (mmol/g)	SIB PO4 (mmol/g)	SOB Cl (mmol/g)	SOB PO4 (mmol/g)	SOB Citrato (mmol/g)	SOB TC (mmol/g)
EDA3	BCPA	6,0	3,3	1,1	4,8	1,2	1,1	0,2	0,7
EDA3	BCPA	3,0	3,3	nm	nm	2,0	0,4	0,0	0,3
EDA3	DCP	2,0	2,1	1,7	4,3	1,0	0,7	0,3	0,7
EDA3	DCP	3,5	2,5	2,2	3,2	1,7	0,3	0,1	0,4
EDA3	DCP	3,0	2,5	2,2	3,3	2,0	0,3	0,1	0,4
EDA3	DCP	2,5	2,9	2,2	4,1	1,8	0,5	0,1	0,6
EDA3	ECH	3,5	2,9	1,1	2,6	nm	nm	nm	nm
EDA3	ECH	3,0	3,4	1,2	2,8	nm	nm	nm	nm
PAH / 10% DC2O H Perla	DCP	0,1	2,2	1,9	4,9	1,9	1,0	0,1	0,3
PAH/20%BCPA Perla	DCP	0,7	2,7	3,1	6,4	4,8	0,7	0,1	0,2
PDA1	BCPA	4,0	2,4	2,0	4,0	2,5	0,5	0,1	0,3
PDA1	BCPA	3,0	2,6	2,1	4,5	1,9	0,7	0,3	0,7
PDA1	DC2OH	2,0	3,5	1,2	2,9	nm	nm	nm	nm
PDA1	DCP	5,0	2,4	1,6	2,4	0,7	0,1	0,0	0,1
PDA1	DCP	6,0	2,9	1,3	2,1	0,4	0,1	0,0	0,4
PDA1	DCP	1,8	4,1	2,2	6,3	0,8	1,4	0,5	1,7
PDA1	TGA	0,6	4,7	1,5	4,1	nm	nm	nm	nm
PDA2	ECH	2,5	2,7	1,5	3,2	nm	nm	nm	nm
PDA2	ECH	3,0	2,9	1,4	2,3	nm	nm	nm	nm
PDA2	ECH	1,5	3,2	1,6	3,3	nm	nm	nm	nm
Sevelámero	DCP	0,7	3,6	1,7	4,8	1,4	1,3	0,4	0,9

Cl=Cloruro; P:=Fosfato; TC= Taurocolato; nm = no medido

III. Ejemplos de cribado

Los siguientes ejemplos ilustran medios en los que los polímeros sintetizados se pueden caracterizar por algunos de los cribados definidos anteriormente.

A. Ensayo de aminas cuaternizadas

Se realizó un ensayo de QAA con polímeros seleccionados. Los datos para el ensayo QAA para los materiales de control Dowex 1 x8, una perla de poliestireno reticulado disponible comercialmente que contiene aminas totalmente cuaternizadas que se obtuvieron como la sal de cloruro y posteriormente se convirtieron en la sal de nitrato para este estudio, se muestran en la Tabla 15. Los datos para Amberlite IRA67, una perla acrílica reticulada disponible comercialmente que contiene aminas terciarias que se obtuvieron y usaron en este ejemplo como en la forma de amina libre, se muestran en las dos primeras filas de la Tabla 15. Como se demuestra en la misma, Dowex 1x8 completamente cuaternizado, como se esperaba, unió cantidades iguales de cloruro, específicamente 1,8 mmol de Cl/g, en las condiciones de pH ácido y básico ensayadas en este documento. Además, Amberlite IRA67, que contiene solo aminas terciarias, se unió a 5,9 mmol de Cl/g en las condiciones de ensayo ácido empleadas, pero se unió $\leq 1,7\%$ de esta cantidad en las condiciones básicas ensayadas aquí, en que las aminas constituyentes se desprotonan principalmente. La Tabla 15 también muestra la cantidad de unión a cloruro por materiales que comprenden C4A3BTA reticulado con ECH a diversos equivalentes molares de agente de reticulación. Estos materiales, bajo las condiciones ácidas ensayadas en este documento, demuestran unión a

cloruro >9 mmol Cl/g, frecuentemente >10 mmol Cl/g, y bajo condiciones de baja reticulación 13,4 mmol Cl/g. Estos mismos materiales, bajo las condiciones de pH básicas ensayadas en este documento, demuestran la unión al cloruro <0,8 mmol Cl/g, frecuentemente <0,5 mmol Cl/g, y bajo condiciones de baja reticulación 0,3 mmol Cl/g. En las condiciones de ensayo empleadas, C4A3BTA reticulado con 3,3 equivalentes molares de ECH demostró 1,9% de cuaternización de aminas, C4A3BTA reticulado con 4,3 equivalentes molares de ECH demostró 2,2% de cuaternización de aminas, C4A3BTA reticulado con 5,3 equivalentes mol de ECH demostró 6,2% de cuaternización de aminas, C4A3BTA reticulado con 6,3 equivalentes molares de ECH demuestra 4,5% de cuaternización con aminas, y C4A3BTA reticulado con 7,3 equivalentes molares demuestra 8,7% de cuaternización con aminas.

10 B. Cinética de unión SOB

Se evaluaron los polímeros seleccionados en un experimento cinético SOB, evaluándose la unión aniónica a las 2, 24 y 48 horas de incubación. Los datos se describen en la Tabla 16. Se mostró que el polímero de referencia bixalómero preparado a partir de C4A3BTA como monómero y ECH como reticulante a una relación de reticulador a monómero de 2,35 se unía a 0,8 mmol/g de cloruro y 1,5 mmol/g de fosfato a las 2 horas. Después de 48 horas de incubación en el mismo tampón, la unión de cloruro y fosfato se disminuyó a 0,4 y 1,0 mmol/g, respectivamente, y la unión a taurocolato se aumentó de 0,6 mmol/g a las 2 horas a 1,0 mmol/g a las 48 horas. No hubo cambios en la unión del citrato; esta muestra se unió a 0,5 mmol/g de citrato a las 2 y 48 horas.

Como se muestra en la Tabla 16, un polímero preparado a partir de C4A3BTA como un monómero y ECH a una relación de reticulador a monómero mayor de 4,3 unido 3,0 mmol/g de cloruro y 0,2 mmol/g de fosfato a las 2 horas. Después de 48 horas de incubación en el mismo tampón, la unión del cloruro se disminuyó a 1,9 mmol/g y la unión del fosfato se aumentó a 0,9 mmol/g. La unión del taurocolato se aumentó desde 0,2 mmol/g a las 2 horas hasta 0,4 mmol/g a las 48 horas. La unión del citrato fue 0,0 mmol/g de citrato a las 2 y 48 horas.

[0205] Como se muestra en la Tabla 16, un polímero preparado a partir de C4A3BTA como monómero y ECH en una proporción de reticulante a monómero incluso más alta de 7,3 se mostró unirse a 1,6 mmol/g de cloruro y 0,6 mmol/g de fosfato a las 2 horas. Después de 48 horas de incubación en el mismo tampón, la unión del cloruro se disminuyó a 1,2 mmol/g y la unión del fosfato se aumentó a 1,0 mmol/g. La unión a taurocolato fue de 0,0 mmol/g a las 2 y 48 horas. La unión de citrato se aumentó de 0,0 mmol/g a las 2 horas a 0,3 mmol/g a las 48 horas.

30 C. Ensayo de retención de cloruro

Los polímeros seleccionados se evaluaron por su capacidad de unirse y retener cloruro usando el ensayo de retención de cloruro (CRA). Como se muestra en la Tabla 17, se mostró que el polímero de referencia Bixalomer preparado a partir de C4A3BT como monómero y ECH como reticulante en una relación de reticulador a monómero de 2,35 se une inicialmente a 0,86 mmol/g de cloruro en tampón SOB. Después, se dejó incubar la muestra de polímero en un tampón de retención (50 mM de ácido 2-(N-morfolino)ácido etanosulfónico (MES), 100 mM de acetato sódico, 5 mM de fosfato sódico, 15 mM de sulfato, ajustado a pH 6,2) durante aproximadamente 40 horas a 37°C seguido de 16-20 horas de incubación a 37°C en una solución de extracción (0,2 M de hidróxido de sodio). Después de la extracción en 0,2 M de hidróxido sódico, se demostró que la muestra había retenido solo 0,1 mmol/g de iones de cloruro que se habían unido a SOB, lo que significa que el cloruro restante se liberó durante la incubación del tampón de retención y las etapas de lavado con agua.

Como se muestra en la Tabla 17, en el mismo ensayo de retención de cloruro, se mostró que otro polímero preparado a partir de C4A3BTA como monómero y ECH como reticulante a una relación de reticulador a monómero de 5,3 se une inicialmente a 3,1 mmol/g de cloruro en tampón SOB. La extracción de 0,2 M de hidróxido de sodio mostró que la muestra retenía 1,0 mmol/g de cloruro con el resto de 2,1 mmol/g de cloruro liberado durante la incubación del tampón de retención y los pasos de lavado con agua.

50 **Tabla 15: Resultados de QAA para referencia comercial seleccionada y polímeros ejemplares**

Muestra ID	Monómero	Reticulante	Reticulante Ec.	SGF-Cl (mmol/g)	BCS-Cl (mmol/g)	% Cuaternario - aminas
Dowex 1 X 8	Estireno	DVB	8	1,8	1,8	100,0
Amberlite IRA67	Acrílico	NA	NA	5,9	0,1	1,7
010001-A2	C4A3BTA	ECH	3,3	13,4	0,3	1,9
010001-A3	C4A3BTA	ECH	4,3	11,8	0,3	2,2
010001-A4	C4A3BTA	ECH	5,3	10,7	0,7	6,2
010001-A5	C4A3BTA	ECH	6,3	10,0	0,4	4,5
010001-A6	C4A3BTA	ECH	7,3	9,2	0,8	8,7

Tabla 16: Cinética de enlace SOB

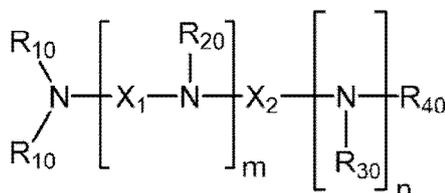
Amina	Reticulante	Reticulante/relación de monómero	SGF (mmol/g)	SIB CI (mmol/g)	SIBP (mmol/g)	Hinchazón (gm/gm)	SOB Tiempo de incubación (h)	SOB CI (mmol/g)	SOBP (mmol/g)	SOB citrato (mmol/g)	SOBTC (mmol/g)
C4A3BTA	ECH	2,35	12,8	1,7	5,2	2,3	2,0	0,8	1,5	0,5	0,6
							24,0	0,6	1,2	0,5	0,9
							48,0	0,4	1,0	0,5	1,0
C4A3BTA	ECH	4,3	11,4	1,2	4,0	1,5	2,0	3,0	0,2	0,0	0,2
							24,0	2,4	0,6	0,0	0,4
							48,0	1,9	0,9	0,0	0,4
C4A3BTA	ECH	7,3	8,2	0,6	2,9	1,2	2,0	1,6	0,6	0,0	0,0
							24,0	1,4	1,0	0,2	0,0
							48,0	1,2	1,0	0,3	0,0

Tabla 17: Ensayo de retención de cloruro (CRA)

Amina	Reticulante	Reticulante/relación de monómero	SGF (mmol/g)	SIBCI (mmol/g)	SIBP (mmol/g)	Hinchazón (gm/gm)	Pasos de ensayo	mmol/g
C4A3BTA	ECH	2,35	12,8	1,7	5,2	2,3	Chloride bound in SOB buffer (mmol/g)	0,86
							Chloride released in retention buffer (mmol/g)	0,37
							Chloride bound after 0,2 M extraction (mmol/g)	0,1
C4A3BTA	ECH	5,3	11,0	1,6	3,2	0,9	Chloride bound in SOB buffer (mmol/g)	3,1
							Chloride released in retention buffer (mmol/g)	1,95
							Chloride bound after 0,2 M extraction (mmol/g)	1,02

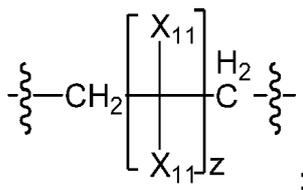
REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que se une a protones que comprende el residuo de una amina correspondiente a la Fórmula 2:



Fórmula 2

en donde dicho polímero de amina reticulado se reticula con un agente de reticulación que puede usarse en reacciones de polimerización de sustitución y reacciones de reticulación post-polimerización, en donde el agente de reticulación es uno o más de: dihaloalcano, di(haloalquil)amina, tri(haloalquil)amina, bis(halometil)bencenos, tri(halometil)benceno, tetra(halometil)benceno, 1,2-dibromoetano, 1,3-dicloropropano, 1,2-dicloroetano, 1-bromo-2-cloroetano, 1,3-dibromopropano, bis(2-cloroetil)amina, tris(2-cloroetil)amina, bis(2-cloroetil)metilamina, bis(halometil)benceno, bis(halometil)bifenilo, bis(halometil)naftaleno, 1,2-bis(3-cloropropilamino)etano, bis(3-cloropropil)amina o 1,3-dicloropropano, y en donde m y n son independientemente números enteros no negativos; R₁₀, R₂₀, R₃₀ y R₄₀ son independientemente hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido; X₁ es



X₂ es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido; cada X₁₁ es independientemente hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidroxilo, o amino; y z es un número no negativo,

el polímero de amina reticulado tiene (i) una capacidad de unión a protones en equilibrio de por lo menos 5 mmol/g y una capacidad de unión a iones de cloruro de por lo menos 5 mmol/g en un tampón de fluido gástrico simulado ("SGF") acuoso que contiene NaCl 35 mM y HCl 63 mM a pH 1,2 y 37° C, (ii) una relación de hinchamiento de equilibrio en agua desionizada de aproximadamente 2 o menos, y (iii) una relación molar de unión de iones de cloruro a iones de fosfato de por lo menos 1:1, respectivamente, en un tampón inorgánico de intestino delgado simulado ("SIB") acuoso que contiene NaCl 36 mM, NaH₂PO₄ 20 mM y ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico (MES) 50 mM tamponado a pH 5,5 y a 37° C.

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 en la que el polímero de amina reticulado está reticulado con un dihaloalcano.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 ó 2 en la que el dihaloalcano tiene dos átomos del mismo halo o una combinación de dos átomos del halo diferentes.

4. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en la que el polímero de amina reticulado tiene una capacidad de unión a cloruro en equilibrio de por lo menos 7,5 mmol/g en un tampón de fluido gástrico simulado ("SGF") acuoso que contiene NaCl 35 mM y HCl 63 mM a pH 1,2 y 37° C.

5. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que el polímero de amina reticulado tiene una capacidad de unión a cloruro en equilibrio de por lo menos 10 mmol/g en un tampón de fluido gástrico simulado ("SGF") acuoso que contiene NaCl 35 mM y HCl 63 mM a pH 1,2 y 37° C.

6. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en la que X₂ es alifático o heteroalifático.

7. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en la que m es 1-3 y X₁₁ es hidrógeno,

bis[bis(2-aminoetil)amino]propano, 3-amino-1-[[2-(bis{2-[bis(3)-aminopropil]amino}etil)amino}etil](3-aminopropil)amino]propano, 2-[Bis(2-aminoetil)amino]etanamina, Tris(3-aminopropil)amina, 1,4-bis[bis(3)-aminopropil]amino]butano, 1,2-etanodiamina, 2-amino-1-(2-aminoetilamino)etano, 1,2-bis(2-aminoetilamino)etano, 1,3-propanodiamina, 3,3'-diaminodipropilamina, 2,2-dimetil-1,3-propanodiamina, 2-metil-1,3-propanodiamina, N,N'-dimetil-1,3-propanodiamina, N-metil-1,3-diaminopropano, 3,3'-diamino-N-metildipropilamina, 1,3-diaminopentano, 1,2-diamino-2-metilpropano, 2-metil-1,5-diaminopentano, 1,2-diaminopropano, 1,10-diaminododecano, 1,8-diaminooctano, 1,9-diaminooctano, 1,7-diaminoheptano, 1,6-diaminohexano, 1,5-diaminopentano, bromhidrato de 3-bromopropilamina, N,2-dimetil-1,3-propanodiamina, N-isopropil-1,3-diaminopropano, N,N'-bis(2-aminoetil)-1,3-propanodiamina, N,N'-bis(3-aminopropil)etilendiamina, tetraclorhidrato de N,N'-bis(3-aminopropil)-1,4-butanodiamina, 1,3-diamino-2-propanol, N-etiletilendiamina, 2,2'-diamino-N-metildietilamina, N,N'-dietiletilendiamina, N-isopropiletilendiamina, N-metiletilendiamina, N,N'-di-terc-butiletilendiamina, N,N'-diisopropiletilendiamina, N,N'-dimetiletilendiamina, N-diisopropiletilendiamina, N,N'-dimetiletilendiamina, N-butiletilendinina, 2-(2-aminoetilamino)etanol, 1,4,7,10,13,16-hexaazaciclooctadecano, 1,4,7,10-tetraazaciclododecano, 1,4,7-triazaciclononano, N,N'-bis(2-hidroxi)etilendiamina, piperazina, bis(hexametil)triamina, N-(3-hidroxipropil)etilendiamina, N-(2-aminoetil)piperazina, 2-metilpiperazina, homopiperazina, 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano, 1,4,8,12-tetraazaciclopentadecano, 2-(aminometil)piperidina o 3-(metilamino)pirrolidino.

17. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en la que la preparación del polímero de amina reticulado comprende polimerización por radicales de un monómero de amina que comprende al menos un resto de amina o resto que contiene nitrógeno.

18. La composición farmacéutica de cualquier reivindicación anterior, en la que el polímero de amina reticulado tiene una relación de hinchamiento de equilibrio en agua desionizada de aproximadamente 1,5 o menos.

19. La composición farmacéutica de cualquier reivindicación anterior, en la que el polímero de amina reticulado tiene una relación de hinchamiento de equilibrio en agua desionizada de aproximadamente 1 o menos.

20. La composición farmacéutica de cualquier reivindicación anterior, en la que el polímero de amina reticulado tiene una relación molar de unión de iones de cloruro a iones de fosfato de al menos 2:1, respectivamente, en un tampón inorgánico de intestino delgado simulado ("SIB") acuoso que contiene NaCl 36 mM, NaH₂PO₄ 20 mM, y 50 mM de ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico (MES) tamponado a pH 5,5 y a 37° C.

21. La composición farmacéutica de cualquier reivindicación anterior, en la que el polímero de amina reticulado tiene una capacidad de unión a protones de al menos 10 mmol/g y una capacidad de unión a iones de cloruro de al menos 10 mmol/g en un tampón de fluido gástrico simulado ("SGF") acuoso que contiene NaCl 35 mM y HCl 63 mM a pH 1,2 y 37° C.

22. La composición farmacéutica de cualquier reivindicación anterior para su uso en un método para tratar la acidosis metabólica mediante la administración oral de dicha composición farmacéutica.

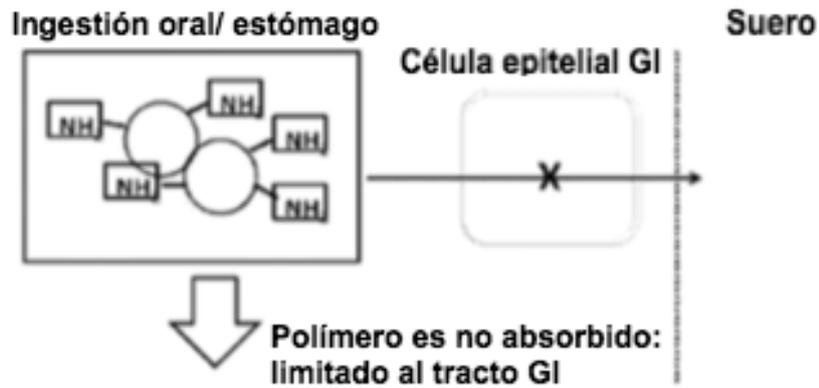


FIG 1A

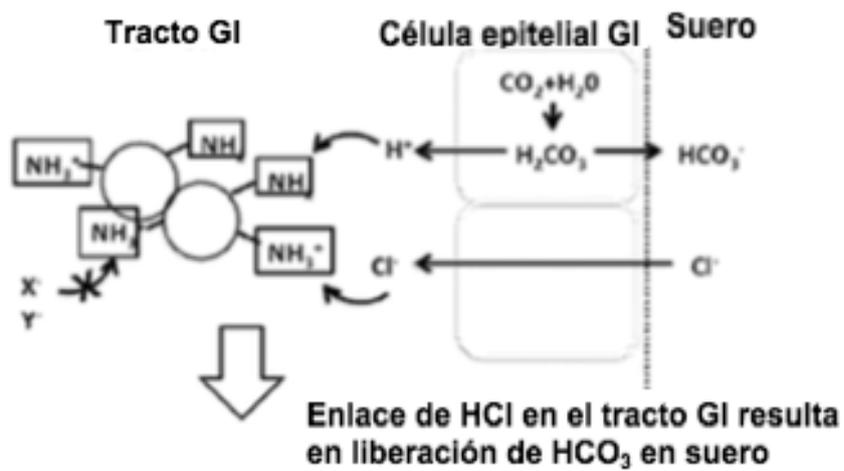


FIG 1B

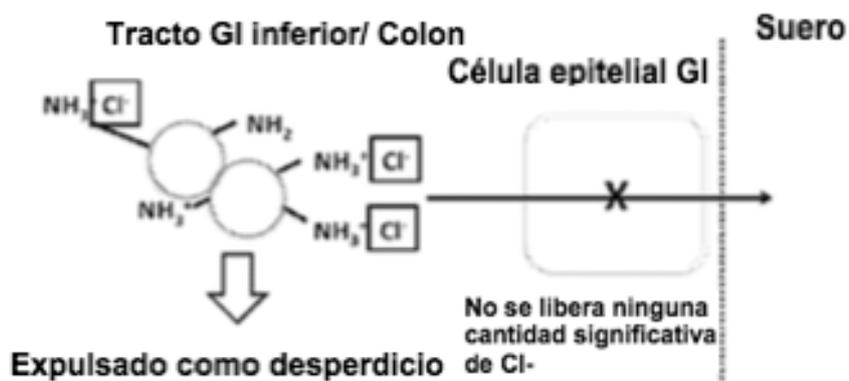


FIG 1C

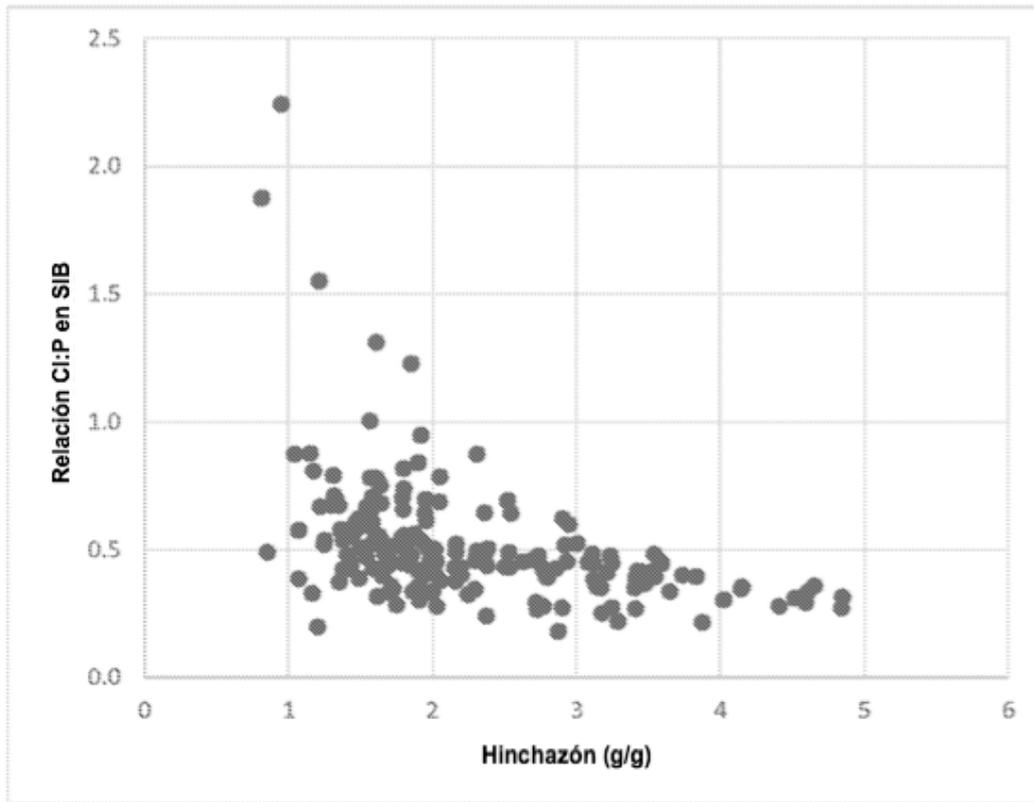


FIG. 2