

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 787 218**

51 Int. Cl.:

A61K 31/785 (2006.01)

C08F 226/02 (2006.01)

C08F 8/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.12.2015 PCT/US2015/065041**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.06.2016 WO16094685**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2015 E 15823049 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.02.2020 EP 3229816**

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

30 Prioridad:

10.12.2014 US 201462090287 P

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

15.10.2020

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.;
BUYASSE, JERRY M.;
COPE, MICHAEL J.;
BIYANI, KALPESH N.;
NGUYEN, SON H. y
TABAKMAN, SCOTT M.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 787 218 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 de protones para la administración oral

5 **[0001]** 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 **[0002]** La acidosis metabólica es el resultado de procesos metabólicos y dietéticos que en diversos estados de enfermedad crean una condición en donde 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 ocurre cuando el cuerpo acumula ácido de los procesos metabólicos y dietéticos y los riñones no eliminan completamente el exceso de ácido del cuerpo. La enfermedad renal crónica a menudo se acompaña por acidosis metabólica debido a la capacidad reducida del riñón para excretar iones de hidrógeno secundarios a la incapacidad de recuperar el bicarbonato filtrado (HCO₃⁻), sintetizar amoniaco (amoniagénesis) y excretar ácidos titulables. Las guías de práctica clínica recomiendan el inicio de la terapia alcalina en pacientes con enfermedad renal crónica no dependiente de diálisis (ERC) cuando el nivel de bicarbonato sérico es <22 mEq/L para prevenir o tratar las complicaciones de la 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 desnutrición y retraso del crecimiento en niños, exacerbación de la enfermedad ósea, aumento de la degradación muscular, reducción de la síntesis de albúmina y aumento de la inflamación. (Leman, J, Litzow, JR, Lennon, EJ. 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 manifiesta está presente en una gran proporción de pacientes cuando la tasa de filtración glomerular estimada es inferior a 30 ml/min/1,73 m². (Pautas óseas de KDOQI: American Journal of Kidney Diseases (2003) 42: S1-S201. (Supl.); Widmer B, Gerhardt RE, Harrington JT, Cohen JJ, electrolitos séricos y composición de base ácida: la influencia de los grados graduados de insuficiencia renal crónica fracaso, 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 CKD: a report from the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study Am. J. Kidney Dis. 62: 670-678, 2013; Yaqoob, MM. Acidosis and progression of chronic kidney disease. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 19: 489-492, 2010).

35 **[0003]** La acidosis metabólica, independientemente de la etiología, disminuye extracelular bicarbonato de fluido y, por tanto, disminuye el pH extracelular. La relación entre el pH sérico y el bicarbonato sérico se describe mediante la ecuación de Henderson-Hasselbalch

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

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

45 **[0004]** Hay varias pruebas de laboratorio que se pueden utilizar para definir la acidosis metabólica. Las pruebas miden fundamentalmente la concentración de bicarbonato (HCO₃⁻) o protón (H⁺) en varias muestras biológicas, incluida la sangre venosa o arterial.

50 **[0005]** Las mediciones más útiles para la determinación de la acidosis se basan en una medición del bicarbonato de plasma venoso (o dióxido de carbono total [tCO₂]), electrolitos de suero Cl⁻, K⁺, y Na⁺, y una determinación de la brecha aniónica. En el laboratorio clínico, la medición de plasma venoso o electrolitos séricos incluye una estimación de la tCO₂. Esta medición refleja la suma de CO₂ circulante [es decir, el CO₂ total representado por bicarbonato (HCO₃⁻), ácido carbónico, (H₂CO₃) y CO₂ disuelto (0,03 X PCO₂)]. tCO₂ también puede relacionarse con HCO₃⁻ utilizando una forma simplificada y estandarizada de la ecuación de Henderson-Hasselbalch: tCO₂ = HCO₃⁻ + 0,03 PCO₂, donde PCO₂ es la presión parcial medida de CO₂ desde la concentración de HCO₃⁻ es mayor al 90% del tCO₂, y hay pequeñas cantidades de H₂CO₃, entonces el tCO₂ venoso a menudo se usa como una aproximación razonable de la concentración venosa de HCO₃⁻ en la sangre. Especialmente durante la enfermedad renal crónica, un valor anormal de HCO₃⁻ en plasma <22 mEq/L generalmente indica acidosis metabólica.

60 **[0006]** Los cambios en la concentración de suero Cl⁻ puede proporcionar ideas adicionales en posibles trastornos de base ácida, en particular cuando son desproporcionados con respecto a los cambios en concentración de suero de Na⁺. Cuando esto ocurre, los cambios en la concentración de cloro sérico se asocian típicamente con cambios recíprocos en el bicarbonato sérico. Por lo tanto, en la acidosis metabólica con brecha aniónica normal, suero Cl⁻ aumenta >105 mEq/L cuando bicarbonato sérico disminuye <22 mEq/L.

65 **[0007]** El cálculo de la brecha aniónica [definida como el suero Na⁺ - (Cl⁻ + HCO₃⁻)] es un aspecto importante del

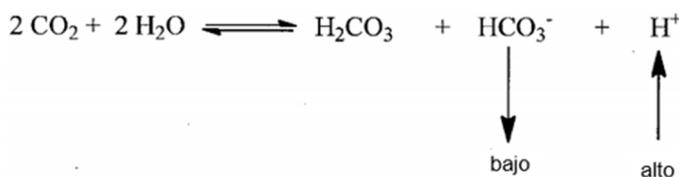
diagnóstico de acidosis metabólica. La acidosis metabólica puede estar presente con una brecha aniónica normal o elevada. Sin embargo, una brecha aniónica elevada comúnmente significa la presencia de acidosis metabólica, independientemente del cambio en el suero HCO_3^- . Una brecha aniónica mayor de 20 mEq/L (la brecha aniónica normal es de 8 a 12 mEq/L) es una característica típica de la acidosis metabólica.

[0008] Los gases arteriales se usan para identificar el tipo de un trastorno de base ácida y para determinar si hay perturbaciones mixtas. En general, el resultado de las mediciones de gases en sangre arterial debe coordinarse con el historial, el examen físico y los datos de laboratorio de rutina enumerados anteriormente. Un gas de sangre arterial mide la tensión arterial de dióxido de carbono (P_aCO_2), la acidez (pH) y la tensión de oxígeno (P_aO_2). La concentración de HCO_3^- se calcula a partir del pH y la P_aCO_2 . Las características distintivas de la acidosis metabólica son un pH $<7,35$, $\text{P}_a\text{CO}_2 <35$ mm Hg y $\text{HCO}_3^- <22$ mEq/L. El valor de P_aO_2 (normal 80-95 mmHg) no se utiliza para hacer el diagnóstico de acidosis metabólica, pero puede ser útil para determinar la causa. La alteración de la base ácida se clasifica primero como respiratoria o metabólica. Las alteraciones respiratorias son aquellas causadas por la eliminación pulmonar anormal de CO_2 , que produce un exceso (acidosis) o déficit (alcalosis) de CO_2 (dióxido de carbono) en el líquido extracelular. En los trastornos respiratorios de base ácida, los cambios en el bicarbonato sérico (HCO_3^-) son inicialmente una consecuencia directa del cambio en PCO_2 con un mayor aumento en PCO_2 que resulta en un aumento en HCO_3^- . (Adroque 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, la producción metabólica o las pérdidas de ácidos o bases no volátiles en el líquido extracelular. Estos cambios se reflejan en los cambios en la concentración de anión bicarbonato (HCO_3^-) en la sangre; la adaptación en este caso implica mecanismos de amortiguación (inmediatos), respiratorios (horas a días) y renales (días). (DuBose TD, MacDonald GA: renal tubular acidosis, 2002, in DuBose TD, Hamm LL (eds): Acid-base and electrolyte disorders: A companion to Brenners and Rector's the Kidney, Filadelfia, WB Saunders, pp. 189-206).

[0009] La concentración total de iones de hidrógeno en la sangre se define por el cociente de dos cantidades, el contenido de suero HCO_3^- (regulado por los riñones) y el contenido de PCO_2 (regulado por los pulmones) y se expresa como sigue:

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

[0010] La consecuencia de un aumento en la concentración global de iones de hidrógeno es una disminución en el tampón extracelular principal, el bicarbonato. El pH sanguíneo normal está entre 7,38 y 7,42, que corresponde a una concentración de iones de hidrógeno (H^+) de 42 a 38 nmol/L (Goldberg M: Approach to Acid-Base Disorders. 2005, en Greenberg A, Cheung AK (eds) Primer on Kidney Diseases, National Kidney Foundation, Filadelfia, Elsevier-Saunders, pp. 104-109.). El bicarbonato (HCO_3^-) es un anión que actúa para amortiguar las alteraciones del pH en el cuerpo, y los niveles normales de bicarbonato en plasma oscilan entre 22-26 mEq/L (Szerlip HM: Metabolic Acidosis, 2005, en Greenberg A, Cheung AK (eds) Primer on Kidney Diseases, National Kidney Foundation, Filadelfia, Elsevier-Saunders, pp. 74-89.). La 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 consecuente amortiguación por el ion bicarbonato (HCO_3^-), lo que resulta en una disminución del bicarbonato sérico. La acidosis metabólica se puede representar de la siguiente manera:



(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 equilibrio, la pérdida de un HCO_3^- es equivalente a la suma de un H^+ y, por el contrario, la ganancia de un HCO_3^- es equivalente a la pérdida de un H^+ . Por lo tanto, los cambios en el pH sanguíneo, particularmente los aumentos en H^+ (pH más bajo, acidosis) pueden corregirse aumentando el HCO_3^- en suero o, de manera equivalente, disminuyendo el H^+ en suero.

[0011] Con el fin de mantener el pH extracelular dentro del intervalo normal, la producción diaria de ácido debe ser excretada del cuerpo. La producción de ácido en el cuerpo resulta del metabolismo de carbohidratos, grasas y aminoácidos en la dieta. La oxidación completa de estos sustratos metabólicos produce agua y CO_2 . El dióxido de carbono generado por esta oxidación (~20.000 mmol/día) es exhalado eficientemente por los pulmones, y representa el componente ácido volátil del equilibrio de la base ácida.

[0012] En contraste, los ácidos no volátiles (~ 50-100 mEq/día) son producidos por el metabolismo de amino ácidos y ácidos nucleicos que contienen sulfato y fosfato. Los ácidos no volátiles adicionales (ácido láctico, ácido butírico, ácido acético, otros ácidos orgánicos) surgen de la oxidación incompleta de grasas y carbohidratos, y del metabolismo de

carbohidratos en el colon, donde las bacterias que residen en la luz del colon convierten los sustratos en pequeños ácidos orgánicos que luego son absorbidos en el torrente sanguíneo. El impacto de los ácidos grasos de cadena corta en la acidosis se minimiza en cierta medida por el anabolismo, por ejemplo, en los ácidos grasos de cadena larga o el catabolismo en el agua y el CO₂.

5 [0013] Los riñones mantienen el equilibrio del pH en la sangre a través de dos mecanismos: la recuperación de filtrado HCO₃⁻ para evitar el agotamiento de bicarbonato general y la eliminación de ácidos no volátiles en la orina. Ambos mecanismos son necesarios para prevenir el agotamiento del bicarbonato y la acidosis.

10 [0014] En el primer mecanismo, los riñones reclaman HCO₃⁻ que se filtra por el glomérulo. Esta recuperación ocurre en el túbulo proximal y representa -4500 mEq/día de HCO₃⁻ recuperado. Este mecanismo evita que se pierda HCO₃⁻ en la orina, evitando así la acidosis metabólica. En el segundo mecanismo, los riñones eliminan suficiente H⁺ para igualar la producción diaria de ácido no volátil a través del metabolismo y la oxidación de proteínas, grasas y carbohidratos. La eliminación de esta carga de ácido se logra mediante dos rutas distintas en el riñón, que comprenden la secreción activa de iones H⁺ y la amoniagénesis. El resultado neto de estos dos procesos interconectados es la eliminación de los 50-100 mEq/día de ácido no volátil generado por el metabolismo normal.

15 [0015] Por lo tanto, se necesita una función renal normal para mantener el equilibrio de base ácida. Durante la enfermedad renal crónica, la filtración y recuperación de HCO₃⁻ se ve afectada, al igual que la generación y secreción de amoniaco. Estos déficits conducen rápidamente a la acidosis metabólica crónica, que es, en sí misma, un potente antecedente de enfermedad renal en etapa terminal. Con la producción continua de ácido del metabolismo, una reducción en la eliminación de ácido perturbará el equilibrio de H⁺/HCO₃⁻ de modo que el pH de la sangre caiga por debajo del valor normal de pH = 7,38 -7,42.

20 [0016] El tratamiento de la acidosis metabólica mediante terapia alcalina está generalmente indicado para elevar y mantener el pH plasmático a más de 7,20. El bicarbonato de sodio (NaHCO₃) es el agente más utilizado para corregir la acidosis metabólica. NaHCO₃ puede administrarse por vía intravenosa para elevar el nivel de HCO₃ en suero de manera adecuada para aumentar el pH a más de 7,20. La corrección adicional depende de la situación individual y puede no estar indicada si el proceso subyacente es tratable o el paciente está asintomático. Esto es especialmente cierto en ciertas formas de acidosis metabólica. Por ejemplo, en la acidosis de gran brecha aniónica (AG) secundaria a la acumulación de ácidos orgánicos, ácido láctico y cetonas, los aniones afines se metabolizan finalmente a HCO₃. Cuando se trata el trastorno subyacente, se corrige el pH sérico; por lo tanto, se debe tener precaución en estos pacientes cuando se proporciona álcali para elevar el pH mucho más alto que 7,20, para evitar un aumento de bicarbonato por encima del intervalo normal (>26 mEq/L).

25 [0017] El citrato es una terapia alcalina apropiada para administrarse por vía oral o IV, ya sea como sal de potasio o sodio, ya que es metabolizado por el hígado y da como resultado la formación de tres moles de bicarbonato por cada mol de citrato. El citrato de potasio administrado por vía IV debe usarse con precaución en presencia de insuficiencia renal y monitorearse de cerca para evitar la hipercalcemia.

30 [0018] La solución de bicarbonato de sodio (NaHCO₃) por vía intravenosa puede ser administrada si la acidosis metabólica es severa o si la corrección es poco probable que se produzca sin la administración alcalina exógena. La administración oral de álcali es la ruta preferida de terapia en personas con acidosis metabólica crónica. Las formas alcalinas más comunes para la terapia oral incluyen tabletas de NaHCO₃ donde 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 de la solución intravenosa de bicarbonato de sodio incluye las siguientes contraindicaciones, advertencias y precauciones (etiqueta Hospira para NDC 0409-3486-16):

35 **Contraindicaciones:** Inyección de bicarbonato de sodio, la USP está contraindicada en pacientes que pierden cloruro por vómitos o por succión gastrointestinal continua, y en pacientes que reciben diuréticos que se sabe que producen una alcalosis hipoclorémica.

40 **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 edema con retención de sodio. En pacientes con función renal disminuida, la administración de soluciones que contienen iones de sodio puede provocar retención de sodio. La administración intravenosa de estas soluciones puede causar una sobrecarga de líquidos y/o solutos, resultando en la dilución de las concentraciones séricas de electrolitos, sobrehidratación, estados congestionados o edema pulmonar.

45 **Precauciones:** [...] Las cargas potencialmente grandes de sodio administradas con bicarbonato requieren precaución en el uso del bicarbonato de sodio en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva u otros estados edematosos o de retención de sodio, así como en pacientes con oliguria o anuria.

50 [0019] Trastornos de base ácida son comunes en pacientes con enfermedad renal e insuficiencia cardíaca crónica. La enfermedad renal crónica (ERC) deteriora progresivamente la excreción renal de aproximadamente 1 mmol/kg de peso corporal 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, resultante de la acumulación de ácido (H^+) o el agotamiento de la base (HCO_3^-) en el cuerpo, es una complicación común de los pacientes con ERC, particularmente cuando la tasa de filtración glomerular (TFG, una medida de la función renal) cae por debajo de 30 ml/min/1,73 m². La acidosis metabólica tiene profundos efectos a largo plazo en el metabolismo de las proteínas y los músculos, el recambio óseo y el desarrollo de osteodistrofia renal. Además, la acidosis metabólica influye en una variedad de funciones paracrinas y endocrinas, levemente con consecuencias a largo plazo, como el aumento de los mediadores inflamatorios, la reducción de la leptina, la resistencia a la insulina y el aumento de la producción de corticosteroides y 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 con 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 CKD and improves nutritional status. J. Am. Soc. Nephrol. 20: 2075-2084). Por el contrario, las posibles preocupaciones con la terapia alcalina en pacientes con ERC incluyen la expansión del volumen de líquido extracelular asociado con la ingestión de sodio, lo que resulta en el desarrollo o agravamiento de la hipertensión, la facilitación de la calcificación vascular y la descompensación de la insuficiencia cardíaca existente. Los pacientes con ERC de grado moderado (TFG al 20-25% de lo normal) desarrollan primero acidosis hiperclorémica con una brecha aniónica normal debido a la incapacidad de recuperar bicarbonato filtrado y excretar los cationes de protones y amonio. A medida que avanzan hacia las etapas avanzadas de la ERC, la brecha aniónica aumenta, lo que refleja la continua degradación de la capacidad del riñón para excretar los aniones asociados con los protones no excretados. El bicarbonato sérico en estos pacientes rara vez desciende por debajo de 15 mmol/L con una brecha aniónica elevada máxima de aproximadamente 20 mmol/L. Los aniones no metabolizables que se acumulan en la ERC están tamponados por sales alcalinas del hueso (Lemann J Jr, Bushinsky DA, Hamm LL Bone buffering de ácido y base en humanos. Am. J. Physiol Renal Physiol. 2003 Nov. 285 (5): F811-32).

[0020] La mayoría de los pacientes con enfermedad renal crónica tienen diabetes subyacente (nefropatía diabética) e hipertensión, que conduce a deterioro de la función renal. En casi todos los pacientes con hipertensión, un alto consumo de sodio empeorará la hipertensión. En consecuencia, las pautas sobre riñón, insuficiencia cardíaca, diabetes e hipertensión limitan estrictamente la ingesta de sodio en estos pacientes a menos de 1,5 go 65 mEq por día (pautas de HFSA 2010, Lindenfeld 2010, J Cardiac Failure V16 No 6 P475). Las terapias antihipertensivas crónicas a menudo inducen la excreción de sodio (diuréticos) o modifican la capacidad del riñón para excretar sodio y agua (como, por ejemplo, los medicamentos "RAASI" que inhiben el sistema de renina angiotensina aldosterona). Sin embargo, a medida que la función renal se deteriora, los diuréticos se vuelven menos efectivos debido a la incapacidad del túbulo para responder. Los fármacos RAASI inducen hipercalemia potencialmente mortal ya que inhiben la excreción renal de potasio. Dada la carga adicional de sodio, el tratamiento crónico de pacientes con acidosis metabólica con cantidades de base que contienen sodio que a menudo exceden la ingesta diaria recomendada de sodio no es una práctica razonable. Como consecuencia, el bicarbonato de sodio oral no se prescribe comúnmente de forma crónica en estos pacientes con nefropatía diabética. El bicarbonato de potasio tampoco es aceptable ya que los pacientes con ERC no pueden excretar fácilmente el potasio, lo que conduce a una hipercalemia grave.

[0021] A pesar de estos defectos, el papel de bicarbonato de sodio oral ha sido estudiado en la pequeña subpoblación de pacientes con ERC no hipertensos. Como parte del Kidney Research National Dialogue, se identificó que la terapia alcalina tiene el potencial de retrasar la progresión de la ERC, así como de corregir la acidosis metabólica. La disminución anual relacionada con la edad en la tasa de filtración glomerular (TFG) después de los 40 años es de 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/1,73 m² anualmente.

[0022] En un estudio de resultados, De Brito-Ashurst et al mostraron que la suplementación de bicarbonato mantiene la función renal en la ERC (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 aleatoriamente a 134 pacientes adultos con ERC (aclaramiento de creatinina [CrCl] de 15 a 30 ml/min por 1,73 m²) y bicarbonato sérico de 16 a 20 mmol/L, ya sea como suplemento con bicarbonato de sodio oral o atención estándar durante 2 años. La dosis promedio de bicarbonato en este estudio fue de 1,82 g/día, lo que proporciona 22 mEq de bicarbonato por día. Los puntos finales primarios fueron la tasa de disminución de CrCl, la proporción de pacientes con disminución rápida de CrCl (>3 ml/min por 1,73 m²/año) y enfermedad renal en etapa terminal ("ESRD") (CrCl <10 ml/min). En comparación con el grupo de control, la disminución de CrCl fue más lenta con la administración de suplementos de bicarbonato (disminución de 1,88 ml/min por 1,73 m² para pacientes que recibieron bicarbonato versus una disminución de 5.93 ml/min por 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% versus 45%; riesgo relativo 0,15; intervalo de confianza del 95% 0,06 a 0,40; P <0,0001). Del mismo modo, menos pacientes suplementados con bicarbonato desarrollaron ESRD (6,5% versus 33%; riesgo relativo 0,13; intervalo de confianza del 95% 0,04 a 0,40; P <0,001).

[0023] La hiperfosfatemia es una comorbilidad común en pacientes con ERC, particularmente en aquellos con enfermedad renal avanzada o en etapa terminal. El hidrocloreuro de sevelámero es una resina de intercambio iónico de uso común que reduce la concentración de fosfato en suero. Sin embargo, los inconvenientes reportados de este agente incluyen acidosis metabólica aparentemente debido a la absorción neta de HCl en el proceso de unión de

fosfato en el intestino delgado. Varios estudios en pacientes con ERC e hiperfosfatemia que recibieron hemodiálisis o diálisis peritoneal encontraron disminuciones en las concentraciones séricas de bicarbonato con el uso de clorhidrato de sevelámero (Brezina, 2004 *Kidney Int.* V66 S90 (2004) S39-S45; Fan, 2009 *Nephrol Dial Transplant* (2009)) 24: 3794).

5 **[0024]** Entre los diversos aspectos de la presente descripción, por lo tanto, pueden observarse las composiciones y métodos de tratamiento de un animal, incluyendo un ser humano, y métodos de preparación de tales composiciones. Las composiciones comprenden polímeros de aminos reticuladas y pueden usarse, por ejemplo, para tratar enfermedades u otras condiciones 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 el presente documento pueden usarse para regular enfermedades relacionadas con la base ácida en un animal, incluido un ser humano. En una de tales realizaciones, los polímeros descritos en este documento 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 este documento pueden usarse en el tratamiento de la acidosis. Hay varias condiciones fisiológicas distintas que describen este desequilibrio, cada una de las cuales puede tratarse con un polímero que se une y elimina el HCl.

20 **[0025]** La acidosis metabólica resultante de una ganancia neta de ácido incluye procesos que aumentan la producción endógena de iones de hidrógeno, como la cetoacidosis. Acidosis láctica, acidosis láctica e intoxicación por salicilato. El metabolismo de toxinas ingeridas como metanol, etilenglicol y paraldehído también puede aumentar la concentración de iones de hidrógeno. La disminución de la excreción renal de iones de hidrógeno como en la acidosis urémica y la acidosis tubular renal distal (tipo I) es otra causa de ganancia neta de ácido en el cuerpo que resulta en acidosis metabólica. La acidosis metabólica resultante de una pérdida de bicarbonato es un sello distintivo de la acidosis tubular renal proximal (tipo II). Además, la pérdida gastrointestinal de bicarbonato en la diarrea aguda o crónica también produce acidosis metabólica. El hipoadosteronismo primario o secundario son trastornos comunes que causan hipercalemia y acidosis metabólica y subyacen a la clasificación de la acidosis tubular renal tipo IV. El hipoadosteronismo hiporeninémico es la variedad más frecuente de este trastorno.

30 **[0026]** Otra forma de describir la acidosis metabólica es en términos de la brecha de aniones. Las causas de la acidosis de la brecha aniónica alta incluyen cetoacidosis diabética. Acidosis láctica L, acidosis láctica D, cetoacidosis alcohólica, cetoacidosis de inanición, acidosis urémica asociada con insuficiencia renal avanzada (ERC Etapas 4 a 5), intoxicación por salicilato y exposición a toxinas seleccionadas debido a la ingestión, incluyendo metanol, etileno, propilenglicol y paraldehído. Las causas de la acidosis normal de la brecha aniónica incluyen insuficiencia renal en estadio temprano (ERC Etapas 1-3), pérdida gastrointestinal de bicarbonato debido a diarrea aguda o crónica, acidosis tubular renal distal (tipo I), acidosis tubular renal proximal (tipo II), tipo IV acidosis tubular renal, acidosis dilucional asociada con la administración de líquidos intravenosos de gran volumen y tratamiento de la cetoacidosis diabética resultante de la pérdida de cetonas en la orina.

40 **[0027]** 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 asociado con isquemia tisular, convulsiones, la práctica de ejercicio extremo, shock, paro cardíaco, gasto cardíaco bajo e insuficiencia cardíaca congestiva, anemia grave, hipoxemia severa e intoxicación por monóxido de carbono, deficiencia de vitaminas y sepsis. En otros tipos de acidosis láctica, el suministro de oxígeno es normal pero la fosforilación oxidativa se ve afectada, a menudo como resultado de defectos mitocondriales celulares. Esto se ve comúnmente en errores innatos del metabolismo o por la ingestión de drogas o toxinas. Los azúcares alternativos utilizados para la alimentación por sonda o como irrigantes durante la cirugía (p. ej., fructosa, sorbitol) también pueden provocar un metabolismo que desencadena la acidosis láctica.

50 **[0028]** Hay tres clasificaciones principales de acidosis tubular renal, cada una con etiologías distintivas con varios subtipos. La acidosis tubular renal distal (tipo I) puede ser causada por cambios hereditarios y genómicos, particularmente mutación en el intercambiador $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ (AE1) o H^+/ATPasa . Los ejemplos de acidosis tubular renal distal (tipo I) adquirida incluyen hiperparatiroidismo, síndrome de Sjogren, riñón esponjoso medular, crioglobulinemia, lupus eritematoso sistémico, rechazo de trasplante de riñón, enfermedad crónica tubulointersticial y exposición a varios fármacos, incluyendo anfotericina B, litio, ifosfamida, foscarnet, tolueno y vanadio. Se encuentra una clasificación especial de la acidosis tubular renal distal (tipo IV) con hipercalemia en la nefritis lúpica, la nefropatía obstructiva, la anemia falciforme y los defectos de voltaje. Los ejemplos hereditarios incluyen pseudohipoadosteronismo tipo I y pseudohipoadosteronismo tipo II (enfermedad de Gordon) y la exposición a ciertos medicamentos (amilorida, triamtereno, trimetoprima y pentamidina) también puede provocar acidosis tubular renal distal (tipo IV) con hipercalemia. La acidosis tubular renal proximal (tipo II) puede ser causada por causas hereditarias o adquiridas. Las causas hereditarias incluyen la enfermedad de Wilson y el síndrome de Lowe. Las causas adquiridas incluyen cistinosis, galactosemia, mieloma múltiple, enfermedad de la cadena ligera, amiloidosis, deficiencia de vitamina D, ingesta de plomo y mercurio, y exposición a ciertos medicamentos como ifosfamida, cidofovir, aminoglucósidos y acetazolamida. Los defectos aislados en la reabsorción de bicarbonato pueden ser una causa de acidosis tubular renal proximal (tipo II); ejemplos de tales defectos incluyen la exposición a inhibidores de la anhidrasa carbónica, acetazolamida, topiramato, sulfamón, y deficiencia de anhidrasa carbónica. La acidosis tubular renal proximal y distal combinada (tipo III) es poco frecuente y resulta de defectos tanto en la reabsorción proximal de bicarbonato como en la secreción distal de protones. Las mutaciones en el gen de la anhidrasa carbónica cistólica pueden causar el defecto,

así como ciertos medicamentos, incluida la ifosfamida. La acidosis tubular renal tipo IV con hipercalemia es una causa de acidosis metabólica. La etiología principal detrás de este tipo de acidosis es la deficiencia de aldosterona; el hipoaldosteronismo resulta de la insuficiencia suprarrenal primaria, el síndrome de hipoaldosteronismo hiporeninémico (RTA tipo IV) que se observa comúnmente en personas de edad avanzada, la enfermedad de Addison y el pseudohipoaldosteronismo tipo I debido a la resistencia a los mineralocorticoides. La nefritis intersticial crónica debido a la nefropatía analgésica, la pielonefritis crónica, la nefropatía obstructiva y la anemia falciforme también pueden crear una acidosis con hipercalemia. Finalmente, medicamentos como la amilorida, la espironolactona, el triamtereno, el trimetoprim, la terapia con heparina, los AINE, los bloqueadores de los receptores de angiotensina y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden inducir acidosis metabólica acompañada de hipercalemia.

[0029] Todas las causas y etiologías de la acidosis metabólica anteriores son tratables con un polímero diseñado para unirse y eliminar HCl en el tracto gastrointestinal.

[0030] En un aspecto de la divulgación, el método de tratamiento implica generalmente 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 aminas reticuladas pueden tener características ventajosas tales como hinchamiento relativamente bajo, unión de protones e iones de cloruro relativamente alta, y/o unión relativamente baja de aniones interferentes como fosfato, bicarbonato, citrato, ácidos grasos de cadena corta y ácidos biliares.

[0031] En general, es preferible que los polímeros, una vez que estén protonados, se unan a cloruro como un contraión en lugar de, por ejemplo, los otros aniones de "interferencia" mencionados anteriormente, debido a que estos aniones interferentes pueden ser metabólicamente equivalentes a bicarbonato en un paciente que necesita tratamiento. La eliminación del cloruro junto con el protón del cuerpo al unirse a un polímero de amina de la presente descripción tendrá un efecto alcalinizante, mientras que la eliminación de un anión interferente puede tener un efecto alcalinizante menor o incluso nulo.

[0032] En ciertas realizaciones, los polímeros preferiblemente se unen y mantienen su capacidad de uni protones y aniones en las condiciones fisiológicas encontradas a lo largo del lumen gastrointestinal (GI). Estas condiciones pueden cambiar según la ingesta dietética (ver, por ejemplo, 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 ubicación a lo largo del tracto gastrointestinal (Binder, H et al. Capítulos 41-45 en "Medical Physiology", 2ª edición, Elsevier [2011]. Boron and Boulpaep [Ed.]). La unión rápida de protones y cloruro en el estómago y el intestino delgado es deseable. También son deseables altos niveles de unión y selectividad para el cloruro más adelante en el tracto GI (intestino delgado inferior e intestino grueso). En general, los polímeros también tienen preferiblemente un pKa tal que la mayoría de las aminas son protonadas bajo las diversas condiciones de pH y electrolitos encontradas a lo largo del tracto GI y de ese modo son capaces de eliminar el protón, junto con un contraión apropiado (preferiblemente cloruro), del cuerpo a las heces.

[0033] Puesto que el estómago es una fuente abundante de HCl, y el estómago es el primer sitio de potencial de unión (después de HCl de la boca), y puesto que el tiempo de residencia en el estómago es corto (vida media de residencia gástrica de aproximadamente 90 minutos), en comparación con el resto del tracto GI (tiempo de tránsito del intestino delgado de aproximadamente 4 horas; tiempo de tránsito intestinal total de 2-3 días; Read, NW et al. Gastroenterology [1980] 79: 1276), es deseable para el polímero de la presente divulgación para demostrar una cinética rápida de la unión del protón y el cloruro en la luz de este órgano, así como en condiciones in vitro diseñadas para imitar la luz del estómago (p. ej., SGF). El fosfato es un posible anión interferente para la unión del cloruro en el estómago y el intestino delgado, donde el fosfato se absorbe principalmente (Cross, HS et al. Miner Electrolyte Metab [1990] 16: 115-24). Por lo tanto, la unión rápida y preferencial de cloruro sobre fosfato es deseable en el intestino delgado y en condiciones in vitro diseñadas para imitar la luz del intestino delgado (p. ej., SIB). Dado que el tiempo de tránsito del colon es lento (2-3 días) en relación con el intestino delgado, y dado que las condiciones en el colon no se encontrarán con un polímero administrado por vía oral hasta después de que se hayan encontrado las condiciones del estómago y el intestino delgado, la cinética del cloruro la unión por un polímero de la presente descripción no tiene que ser tan rápida en el colon o en condiciones in vitro diseñadas para imitar el intestino delgado/colon tardío (p. ej., SOB). Sin embargo, es importante que la unión al cloruro y la selectividad sobre otros aniones interferentes sea alta, por ejemplo, a las 24 y/o 48 horas o más.

[0034] El documento WO 2009/125433 A2 describe un proceso para la preparación de una sal de polímero de polialilamina.

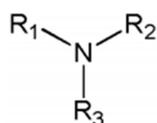
[0035] El documento EP 2 168 992 A1 describe polímeros reticulados y procesos para fabricarlos, que se dice que son útiles como agente terapéutico o profiláctico para la hiperfosfatemia.

[0036] Las realizaciones de la presente invención se exponen en las reivindicaciones adjuntas.

[0037] En un aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un polímero de amina reticulado que comprende la reticulación de un polímero de amina preformado en una mezcla de reacción para formar

un polímero de amina reticulado, comprendiendo la mezcla de reacción el polímero de amina preformado, un disolvente, un agente de reticulación y un agente de hinchamiento para el polímero de amina preformado, en donde el polímero de amina preformado tiene una capacidad de absorción para el agente de hinchamiento, y la cantidad de agente de hinchamiento en la mezcla de reacción es menor que la capacidad de absorción del polímero de amina preformado para el agente de hinchamiento;

5 en donde la relación en peso de agente de hinchamiento a polímero de amina preformado en la mezcla de reacción es inferior a 1:1,
el polímero de amina preformado comprende el residuo de una amina correspondiente a la Fórmula 1:



Fórmula 1

en donde 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;

20 en donde se incluye un disolvente en la etapa de reticulación para dispersar las perlas de polímero reticuladas preformadas y, opcionalmente, el agente de reticulación y el disolvente pueden ser los mismos.

[0038] En otro aspecto, la invención proporciona un polímero de amina reticulado obtenible mediante un procedimiento de la presente invención.

25 [0039] Las siguientes realizaciones describen estos aspectos y también usos potenciales para los polímeros de amina reticulados.

[0040] 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 cloruro de características de unión del polímero de amina reticulado *in vivo*. Opcionalmente, la composición farmacéutica también puede comprender un agente terapéutico adicional.

35 [0041] Un aspecto adicional de la presente descripción es un proceso para la preparación de un polímero de amina reticulado que se puede administrar como una composición farmacéutica. El proceso comprende la reticulación de un polímero de amina preformado en una mezcla de reacción que contiene el polímero de amina preformado, un disolvente, un agente de reticulación y un agente de hinchamiento para el polímero de amina preformado. El agente de hinchamiento es preferiblemente inmiscible con el disolvente, el polímero de amina preformado tiene una capacidad de absorción para el agente de hinchamiento, y la cantidad de agente de hinchamiento en la mezcla de reacción es menor que la capacidad de absorción del polímero de amina preformado para el agente de hinchamiento.

40 [0042] Un aspecto adicional de la presente descripción es un proceso para la preparación de un polímero de amina reticulado que se puede administrar como una composición farmacéutica. El proceso comprende la reticulación de un polímero de amina preformado en una mezcla de reacción que contiene el polímero de amina preformado, un disolvente y un agente de reticulación para formar un polímero de amina reticulado. Antes de la etapa de reticulación, el polímero de amina preformado se une a una primera cantidad de cloruro y aniones competidores (p. ej., fosfato, citrato y/o taurocolato) y después de la etapa de reticulación, el polímero de amina reticulado se une a una segunda cantidad (diferente) de cloruro y aniones competidores (p. ej., fosfato, citrato y/o taurocolato) en un ensayo apropiado (p. ej., SIB o SOB). Por ejemplo, en una de tales realizaciones, la segunda cantidad de los aniones competidores (p. ej., fosfato, citrato y/o taurocolato) unidos es relativamente menor que la primera cantidad de los aniones competidores.

45 [0043] Los monómeros de amina se polimerizan típicamente en polimerizaciones radicales a través de su forma protonada porque la amina libre induce reacciones de transferencia de cadena y a menudo limita el grado de polimerización a bajos pesos moleculares. En orden para reticular más allá del límite de la repulsión electrostática y lograr un grado de reticulación dentro de un reticulado de partículas, dos pasos de polimerización discreta/reticulación se realizan de acuerdo con un aspecto de la presente divulgación. En el primer paso, se prepara un polímero de amina preformado. El polímero de amina preformado se desprotona y se reticula adicionalmente en un segundo paso de polimerización/reticulación para formar un el polímero reticulado después de la polimerización. Ventajosamente, la reacción de reticulación primaria es entre átomos de carbono (es decir, reticulación carbono-carbono) en el primer paso, mientras que la reticulación es principalmente entre restos de amina comprendidos por el polímero de amina preformado en el segundo paso.

50 [0044] Un aspecto adicional de la presente descripción es un proceso para la preparación de un polímero de amina reticulado que comprende dos pasos de polimerización discreta/reticulación. En el primer paso, se forma un polímero de amina preformado que tiene una capacidad de unión a cloruro de al menos 10 mmol/g en fluido gástrico simulado ("SGF") y una relación de hinchamiento en el intervalo de 2 a 10. En la segunda etapa, el polímero de amina

preformado se reticula con un agente de reticulación que contiene restos reactivos de amina para formar un polímero de amina reticulado posterior a la polimerización. El polímero de amina reticulado posterior a la polimerización resultante tiene una capacidad de unión para aniones competidores (p. ej., fosfato, citrato y/o taurocolato) en un ensayo apropiado (p. ej., SIB o SOB) que es menor que la capacidad de unión del polímero preformado para aniones competidores (p. ej., fosfato, citrato y/o taurocolato) en el mismo ensayo apropiado (p. ej., SIB o SOB). En una realización, el polímero de amina preformado tiene una relación de hinchamiento en el intervalo de 3 a 8. En una de tales realizaciones, el polímero de amina preformado tiene una relación de hinchamiento en el intervalo de 4 a 6.

[0045] Un aspecto adicional de la presente divulgación es un proceso para la preparación de un polímero de amina reticulado que comprende dos pasos de reticulación discretos. En la primera etapa de reticulación, se forma un polímero de amina preformado, el polímero de amina preformado tiene una capacidad de unión a cloruro de al menos 10 mmol/g en Fluido Gástrico Simulado ("SGF") y una Relación de Hinchamiento en el intervalo de 2 a 10 y un tamaño de partícula promedio de al menos 80 micras. El polímero de amina preformado se desprotona (al menos parcialmente) con una base y, en la segunda etapa, el polímero de amina preformado desprotonado se reticula con un reticulante que contiene restos reactivos de amina para formar un polímero de amina reticulado después de la polimerización. En una realización, el polímero de amina preformado tiene una relación de hinchamiento en el intervalo de 3 a 8. En una tal realización, el polímero de amina preformado tiene una relación de hinchamiento en el intervalo de 4 a 6.

[0046] Un aspecto adicional de la presente divulgación es un proceso para la preparación de un polímero de amina reticulado que comprende dos etapas discretas de polimerización/reticulación. En el primer paso, se forma un polímero de amina preformado que tiene una capacidad de unión a cloruro de al menos 10 mmol/g en fluido gástrico simulado ("SGF") y una relación de hinchamiento en el intervalo de 2 a 10. El polímero de amina preformado se desprotona (al menos parcialmente) con una base y se pone en contacto con un agente de hinchamiento para hinchar el polímero de amina preformado desprotonada. En la segunda etapa, el polímero de amina preformado desprotonada e hinchada se reticula con un agente de reticulación que contiene restos reactivos de amina para formar un polímero de amina reticulado después de la polimerización. En una realización, el polímero de amina preformado tiene una relación de hinchamiento en el intervalo de 3 a 8. En una de tales realizaciones, el polímero de amina preformado tiene una relación de hinchamiento en el intervalo de 4 a 6.

[0047] Un aspecto adicional de la presente divulgación es una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado y un excipiente farmacéuticamente aceptable. El polímero de amina reticulado, por ejemplo, puede prepararse como se establece en el párrafo [0035], [0036], [0037], [0038], [0039] o [0040].

[0048] Un aspecto adicional de la presente descripción es una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que tiene una capacidad de unión de iones de cloruro de al menos 4 mmoles/g en el tampón inorgánico del intestino delgado simulado ("SIB"). En una realización, el polímero de amina reticulado tiene una capacidad de unión a iones de cloruro de al menos 4,5, 5, 5,5, o incluso al menos 6 mmol/g en tampón inorgánico del intestino delgado simulado ("SIB").

[0049] Un aspecto adicional de la presente descripción es una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que tiene una relación de capacidad de unión de ion de cloruro a capacidad de unión de ion de fosfato en el tampón inorgánico del intestino delgado simulado ("SIB") de al menos 2,3:1, respectivamente. En una realización, el polímero de amina reticulado tiene una relación de capacidad de unión de iones de cloruro a la capacidad de unión de iones de fosfato en tampón inorgánico de intestino delgado simulado ("SIB") de al menos 2,5:1, 3:1, 3,5:1, o incluso 4:1, respectivamente.

[0050] Un aspecto adicional de la presente descripción es una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que tiene una capacidad de unión a ion de cloruro de al menos 1 de mmol/g en tampón inorgánico del intestino delgado simulado ("SIB"), una capacidad de quelación de iones de fosfato de menos de 0,4 mmol/g en SIB, y una relación de unión de iones de cloruro a fosfato en SIB de al menos 2,3:1, respectivamente. En una de tales realizaciones, el polímero de amina reticulado tiene una capacidad de unión a iones de cloruro de al menos 1,5 mmol/g en tampón inorgánico de intestino delgado simulado ("SIB"), una capacidad de unión a iones de fosfato de menos de 0,6 mmol/g en SIB, y una relación de unión de iones de cloruro a iones de fosfato en SIB de al menos 2,3:1, respectivamente. En otra realización de este tipo, el polímero de amina reticulado tiene una capacidad de unión a iones de cloruro de al menos 2,0 mmol/g en tampón inorgánico de intestino delgado simulado ("SIB"), una capacidad de unión a iones de fosfato de menos de 0,8 mmol/g en SIB, y una relación de unión de iones de cloruro a iones de fosfato en SIB de al menos 2,3:1, respectivamente. En una de tales realizaciones, el polímero de amina reticulado tiene una capacidad de unión a iones de cloruro de al menos 2,5 mmol/g en tampón inorgánico del intestino pequeño simulado ("SIB"), una capacidad de unión a iones de fosfato de menos de 1,0 mmol/g en SIB, y una relación de unión de iones de cloruro a iones de fosfato en SIB de al menos 2,3:1, respectivamente. En una de tales realizaciones, el polímero de amina reticulado tiene una capacidad de unión a iones de cloruro de al menos 3,0 mmol/g en tampón inorgánico de intestino delgado simulado ("SIB"), una capacidad de unión a iones de fosfato de menos de 1,3 mmol/g en SIB, y una relación de unión de iones de cloruro a iones de fosfato en SIB de al menos 2,3:1, respectivamente. En una de tales realizaciones, el polímero de amina reticulado tiene una capacidad de unión a iones de cloruro de al menos 3,5 mmol/g en tampón inorgánico de intestino delgado simulado ("SIB"), una capacidad de unión a iones de fosfato de menos de 1,5 mmol/g en SIB, y una relación de unión de iones de cloruro a iones de fosfato en SIB de al

menos 2,3:1, respectivamente. En una de tales realizaciones, el polímero de amina reticulado tiene una capacidad de unión a iones de cloruro de al menos 4,0 mmol/g en tampón inorgánico de intestino delgado simulado ("SIB"), una capacidad de unión a iones de fosfato de menos de 1,7 mmol/g en SIB, y una relación de unión de iones de cloruro a iones de fosfato en SIB de al menos 2,3:1, respectivamente. En una de tales realizaciones, el polímero de amina reticulado tiene una capacidad de unión a iones de cloruro de al menos 4,5 mmol/g en tampón inorgánico de intestino delgado simulado ("SIB"), una capacidad de unión a iones de fosfato de menos de 1,9 mmol/g en SIB, y una relación de unión de iones de cloruro a iones de fosfato en SIB de al menos 2,3:1, respectivamente. En una de tales realizaciones, el polímero de amina reticulado tiene una capacidad de unión a iones de cloruro de al menos 5,0 mmol/g en tampón inorgánico del intestino pequeño simulado ("SIB"), una capacidad de unión a iones de fosfato de menos de 2,1 mmol/g en SIB, y una relación de unión de iones de cloruro a iones de fosfato en SIB de al menos 2,3:1, respectivamente. En cada una de las realizaciones anteriores, el polímero de amina reticulado puede tener una relación de unión de ión de cloruro a ión de fosfato en SIB de al menos 2,5, al menos 3, al menos 3,5 o incluso al menos 4, respectivamente.

[0051] Un aspecto adicional de la presente descripción es una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que tiene una relación de capacidad de ión de cloruro a la capacidad de unión de ión de fosfato en tampón inorgánico del intestino delgado simulado ("SIB") de al menos 2,3:1, respectivamente, y una relación de hinchamiento de menos de 5. Por ejemplo, en una de tales realizaciones, el polímero de amina reticulado puede tener una relación de unión de ion de cloruro a fosfato en SIB de al menos 2,3:1, al menos 2,5, al menos 3, al menos 3,5 o incluso al menos 4, respectivamente, y una relación de hinchamiento de menos de 5, menos de 4, menos de 3, menos de 2, menos de 1,5 o incluso menos de 1.

[0052] Un aspecto adicional de la presente descripción es una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que tiene un contenido de cloruro retenido de al menos 30% del cloruro que se unió inicialmente en un ensayo de tránsito del compartimento GI ("GICTA") (es decir, se unió durante la etapa de unión de SGF). En una de tales realizaciones, el polímero de amina reticulado tiene un contenido de cloruro retenido de al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80% o incluso al menos 90% del cloruro que se unió inicialmente en un ensayo de tránsito del compartimento GI.

[0053] Un aspecto adicional de la presente descripción es una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado con un contenido de cloruro retenido de al menos 0,5 mmol/g de polímero de cloruro en un ensayo de tránsito de compartimento GI ("GICTA"). En una de tales realizaciones, el polímero de amina reticulado tiene un contenido de cloruro retenido de al menos 0,5, al menos 1, al menos 1,5, al menos 2, al menos 2,5, al menos 3, al menos 3,5, al menos 4, al menos 4,5 o incluso al menos 5 mmol/g de polímero de cloruro en un ensayo de tránsito del compartimento GI ("GICTA").

[0054] Un aspecto adicional de la presente descripción es una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado con un contenido de cloruro retenido de al menos 0,5 mmol/g de polímero de cloruro en un ensayo de tránsito de compartimento GI ("GICTA") y una retención de cloruro en el final de la GICTA de al menos el 30% del cloruro que se unió inicialmente en la GICTA (es decir, se unió durante la etapa de unión de SGF). En una de tales realizaciones, el polímero de amina reticulado tiene un contenido de cloruro retenido de al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80% o incluso al menos 90% del cloruro que se unió inicialmente en un ensayo de tránsito del compartimento GI y un contenido de cloruro retenido de al menos 0,5, al menos 1, al menos 1,5, al menos 2, al menos 2,5, al menos 3, al menos 3,5, al menos 4, al menos 4,5, o incluso al menos 5 mmol/g de polímero de cloruro en un ensayo de tránsito del compartimento GI ("GICTA").

[0055] Un aspecto adicional de la presente descripción es una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que tiene una capacidad de al menos 5 mmol/g en un Ensayo de Fluido Gástrico Simulado de 1 hora ("SGF") de unión de iones de cloruro iónico y un cloruro de capacidad de unión de al menos 8 mmol/g en un Ensayo de Fluido Gástrico Simulado ("SGF") de 24 horas. En una de tales realizaciones, el polímero de amina reticulado tiene una capacidad de unión a iones de cloruro de al menos 5 mmol/g en un Ensayo de Fluido Gástrico Simulado de 1 hora ("SGF") y una capacidad de unión a iones de cloruro de al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, o incluso al menos 14 mmol/g en un Ensayo de Fluido Gástrico Simulado ("SGF") de 24 horas.

[0056] Un aspecto adicional de la presente descripción es una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que tiene una capacidad de unión de iones de cloruro en un Ensayo de Fluido Gástrico Simulado ("SGF") de 1-hora que es al menos 50% de su capacidad de unión a iones de cloruro en un Ensayo de Fluido Gástrico Simulado de 24 horas ("SGF"). En una de tales realizaciones, el polímero de amina reticulado tiene una capacidad de unión a iones de cloruro en un Ensayo de Fluido Gástrico Simulado de 1 hora ("SGF") que es al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, o incluso al menos el 90% de su capacidad de unión a iones de cloruro en un Ensayo de Fluido Gástrico Simulado ("SGF") de 24 horas.

[0057] Un aspecto adicional de la presente descripción es una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que tiene una capacidad de iones de cloruro de al menos 5 mmol/g en un Ensayo de Fluido Gástrico Simulado de 1 hora ("SGF"), una capacidad de unión de iones de cloruro de un ion de cloruro de al menos 8

mmol/g en un Ensayo de Fluido Gástrico Simulado ("SGF") de 24 horas, y una capacidad de unión de iones de cloruro en un Ensayo de Fluido Gástrico Simulado de 1 hora ("SGF") que es al menos 50% de su capacidad de unión a iones de cloruro en un Ensayo de Fluido Gástrico Simulado ("SGF") de 24 horas. En una de tales realizaciones, el polímero de amina reticulado tiene una capacidad de unión a iones de cloruro de al menos 5 mmol/g en un Ensayo de Fluido Gástrico Simulado de 1 hora ("SGF") y una capacidad de unión a iones de cloruro de al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, o incluso al menos 14 mmol/g en un Ensayo de Fluido Gástrico Simulado ("SGF") de 24 horas y el polímero de amina reticulado tiene una capacidad de unión a iones de cloruro en un Ensayo de Fluido Gástrico Simulado de 1 hora ("SGF") que es al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, o incluso al menos 90% de su capacidad de unión a iones de cloruro en un Ensayo de Fluido Gástrico Simulado de 24 horas ("SGF").

[0058] Un aspecto adicional de la presente descripción es una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que tiene una capacidad de unión de iones de cloruro en un ensayo de tampón orgánico e inorgánico del intestino delgado simulado de 24-horas ("SOB") de al menos 2,5 cloruro mmol/g de polímero. En una de tales realizaciones, el polímero de amina reticulado tiene una capacidad de unión a iones de cloruro en un ensayo de tampón orgánico e inorgánico de intestino delgado simulado (SOB) de 24 horas de al menos 2,5, al menos 3, al menos 3,5, al menos 4, al menos 4,5, o incluso al menos 5 mmol/g de polímero de cloruro.

[0059] Un aspecto adicional de la presente descripción es una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que tiene una capacidad de unión de iones de cloruro en un ensayo de tampón orgánico e inorgánico del intestino delgado simulado de 2 horas ("SOB") de al menos 0,5 mmol/g de polímero de cloruro y un ensayo de tampón orgánico e inorgánico de intestino delgado simulado (SOB) de 24 horas de al menos 2,5 mmol/g de polímero de cloruro. En una de tales realizaciones, el polímero de amina reticulado tiene una capacidad de unión a iones de cloruro en un ensayo de tampón orgánico e inorgánico de intestino delgado simulado (SOB) de 2 horas de al menos 0,5, al menos 1, al menos 1,5, al menos 2, al menos 2,5, o incluso al menos 3 mmol/g de polímero de cloruro y un ensayo de tampón orgánico e inorgánico de intestino delgado simulado (SOB) de 24 horas de al menos 2,5, al menos 3, al menos 3,5, al menos 4, a al menos 4,5, o incluso al menos 5 mmol/g de polímero de cloruro.

[0060] Un aspecto adicional de la presente descripción es una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que tiene una capacidad de unión de iones de cloruro de al menos 2 mmol/g de polímero de cloruro a las 4 horas en Tampón inorgánico del intestino delgado simulado ("SIB"). En una de tales realizaciones, el polímero de amina reticulado tiene una capacidad de unión a iones de cloruro de al menos 2, al menos 2,5, al menos 3, al menos 3,5, o incluso al menos 4 mmol/g de polímero de cloruro a las 4 horas en tampón inorgánico del intestino delgado simulado ("SIB").

[0061] Un aspecto adicional de la presente descripción es una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que tiene una capacidad de unión a ion de cloruro al menos 2 mmol/g de polímero de cloruro a las 4 horas en tampón inorgánico del intestino delgado simulado ("SIB") y un polímero de amina reticulado que tiene una capacidad de unión a iones de cloruro de al menos 2 mmol/g de polímero de cloruro a las 24 horas en tampón inorgánico de intestino delgado simulado ("SIB"). En una de tales realizaciones, el polímero de amina reticulado tiene una capacidad de unión a iones de cloruro de al menos 2, al menos 2,5, al menos 3, al menos 3,5, o incluso al menos 4 mmol/g de polímero de cloruro a las 4 horas en tampón inorgánico de intestino delgado simulado ("SIB") y un polímero de amina reticulado que tiene una capacidad de unión a iones de cloruro de al menos 2, al menos 2,5, al menos 3, al menos 3,5, o incluso al menos 4 mmol/g de polímero de cloruro a las 24 horas en tampón inorgánico de intestino delgado simulado ("SIB").

[0062] Un aspecto adicional de la presente descripción es una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que tiene una capacidad de unión de iones de cloruro en un ensayo de tampón orgánico e inorgánico del intestino delgado simulado de 24 horas ("SOB") de al menos 5,5 mmol/g de polímero de cloruro. En una de tales realizaciones, el polímero de amina reticulado tiene una capacidad de unión a iones de cloruro en un ensayo de tampón orgánico e inorgánico de intestino delgado simulado (SOB) de 24 horas de al menos 6 mmol/g de polímero de cloruro.

[0063] Un aspecto adicional de la presente descripción es una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado como se describe en cualquiera de los párrafos [0038] a [0056] en donde el polímero de amina reticulado tiene un pKa de al menos 6 (en el equilibrio, medida en NaCl 100 mM). En una de tales realizaciones, el polímero de amina reticulado tiene un pKa de al menos 6,5, al menos 7, o incluso al menos 7,5 (en equilibrio, medido en NaCl 100 mM).

[0064] Un aspecto adicional de la presente descripción es una composición farmacéutica que 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 capacidad de unión a iones de cloruro de al menos 4 mmol/g a 1 hora en tampón inorgánico de intestino delgado simulado ("SIB").

[0065] Un aspecto adicional de la presente descripción es una composición farmacéutica que 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 capacidad de unión a iones de cloruro de al menos 4 mmol/g, y una capacidad de unión a iones de fosfato de menos de 2 mmol/g en tampón inorgánico del intestino pequeño simulado ("SIB").

5 [0066] Un aspecto adicional de la presente descripción es una composición farmacéutica que 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 capacidad de unión a iones de cloruro a 1 hora en tampón inorgánico de intestino delgado simulado ("SIB") de al menos (i) 2 mmol/g, (ii) 2,5 mmol/g, o (iii) 3 mmol/g.

10 [0067] Un aspecto adicional de la presente descripción es una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que tiene (i) una capacidad de unión de protones y una capacidad de al menos 5 de unión de cloruro mmol/g en Fluido Gástrico Simulado; y (ii) una relación de unión de iones de cloruro a fosfato de al menos 2,3:1, respectivamente, en tampón inorgánico de intestino delgado simulado ("SIB").

15 [0068] Un aspecto adicional de la presente descripción es una composición farmacéutica que 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 a una hora en Fluido Gástrico Simulado y (ii) una capacidad de unión a protones y una capacidad de unión a cloruro en fluido gástrico simulado de al menos (a) 8 mmol/g, (b) 10 mmol/g, (c) 12 mmol/g, o (d) 14 mmol/g.

20 [0069] Un aspecto adicional de la presente descripción es una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que tiene una capacidad de unión de protones y una capacidad de unión de cloruro a una hora en fluido gástrico simulado que es al menos X% de la capacidad de unión de protones y la capacidad de unión al cloruro, respectivamente, del polímero de amina reticulado a las 24 horas en fluido gástrico simulado en donde X% es al menos (i) 50%, (ii) 60%, (iii) 70%, (iv) 80%, o incluso (v) 90%.

25 [0070] Un aspecto adicional de la presente descripción es una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que tiene (i) una selectividad para el cloruro de más de citrato, fosfato y taurocolato en tampón orgánico e inorgánico del intestino delgado simulado ("SOB"), y (ii) una capacidad de unión a cloruro a las 24 horas en SOB de al menos 4 mmol/g.

30 [0071] Un aspecto adicional de la presente descripción es una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que tiene una selectividad para el cloruro sobre citrato, fosfato y taurocolato en tampón orgánico e inorgánico del intestino delgado simulado ("SOB"), en (i) 1 hora, (ii) 4 horas, (iii) 12 horas, (iv) 18 horas, (v) 24 horas, (vi) 30 horas, (vii) 36 horas, o incluso (viii) 48 horas.

35 [0072] Un aspecto adicional de la presente descripción es una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que tiene una capacidad de al menos 4 mmoles/g de unión de iones de cloruro, y una capacidad de unión de iones de fosfato de menos de 2 mmol/g en tampón inorgánico del intestino delgado simulado ("SIB") a (i) 1 hora, (ii) 2 horas, (iii) 3 horas, (iv) 4 horas y/o (v) más de 4 horas.

40 [0073] Otros aspectos y características serán en parte evidentes y en parte indicados más adelante.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

45 Fig. 1A-1C es un diagrama de flujo que representa esquemáticamente el mecanismo de acción del polímero cuando pasa a través del tracto gastrointestinal de un individuo desde la ingestión oral/estómago (Fig. 1A), hasta el tracto gastrointestinal superior (Fig. 1B) al tracto/colon gastrointestinal inferior (Fig. 1C).

50 Fig. 2 es un gráfico de la unión de cloruro de equilibrio por (ejemplo 019067-A2) a diferentes niveles de pH como se describe más completamente en los Ejemplos.

55 Fig. 3 es una serie de fotografías de polímeros de amina en partículas que demuestran una falta de agregación en las reacciones del Paso 2 dispersas en disolvente en comparación con la agregación en una reacción del Paso 2 no dispersa como se describe más completamente en los Ejemplos.

Fig. 4 es un gráfico de hinchamiento del polímero de amina preformado frente a la cantidad de reticulante utilizado en la primera etapa de polimerización/reticulación de acuerdo con una realización de la presente descripción.

60 ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

[0075] Las siguientes definiciones y métodos se proporcionan para definir mejor la presente invención y para guiar a personas de habilidad ordinaria en la técnica en la práctica de la presente invención. A menos que se indique lo contrario, los términos deben entenderse de acuerdo con el uso convencional por los expertos en la técnica relevante.

65 [0076] El término "capacidad de absorción" como se usa aquí en relación con un polímero y un agente de hinchamiento

(o en el caso de una mezcla de agentes de hinchamiento, la mezcla de agentes de hinchamiento) es la cantidad de agente de hinchamiento (o tal mezcla) absorbida durante un período de al menos 16 horas a temperatura ambiente por una cantidad dada de un polímero seco (p. ej., en la forma de un cordón seco) sumergido en una cantidad en exceso del agente de hinchamiento (o tal mezcla).

5 **[0077]** El término "acrilamida" denota un resto que tiene la Fórmula estructural $H_2C=CH-C(O)NR^*$, donde * indica el punto de unión del resto al resto de la molécula y R es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido.

10 **[0078]** El término "acrílico" denota un resto que tiene la fórmula estructural $H_2C=CH-C(O)O^*$, donde * denota el punto de unión del resto al resto de la molécula.

[0079] El término "alicíclico", "aliciclo" o "alicicilo" significa un grupo monocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono y incluye ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares.

15 **[0080]** El término "alifático" denota restos de hidrocarbilo saturado y no aromático insaturado que tiene, por ejemplo, de uno a aproximadamente veinte átomos de carbono o, en realizaciones específicas, de uno a aproximadamente doce átomos de carbono, de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, de uno a aproximadamente ocho átomos de carbono, o incluso de uno a aproximadamente cuatro átomos de carbono. Los grupos alifáticos incluyen, por ejemplo, restos alquilo tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, hexilo y similares, y restos alquenilo de longitud de cadena comparable.

20 **[0081]** El término "alcanol" indica un resto alquilo que ha sido sustituido con al menos un grupo hidroxilo. En algunas realizaciones, los grupos alcanol son grupos "alcanol inferior" que comprenden de uno a seis átomos de carbono, uno de los cuales está unido a un átomo de oxígeno. En otras realizaciones, los grupos alcanol inferiores comprenden uno a tres átomos de carbono.

25 **[0082]** El término "grupo alquenilo" abarca radicales lineales o ramificados de carbono que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. El término "grupo alquenilo" puede abarcar dobles enlaces carbono-carbono conjugados y no conjugados o combinaciones de los mismos. Un grupo alquenilo, por ejemplo y sin estar limitado al mismo, puede abarcar de dos a aproximadamente veinte átomos de carbono o, en una realización particular, de dos a aproximadamente doce átomos de carbono. En ciertas realizaciones, los grupos alquenilo son grupos "alquenilo inferior" que tienen de dos a aproximadamente cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, propenilo, alilo, vinilo, butenilo y 4-metilbutenilo. Los términos "grupo alquenilo" y "grupo alquenilo inferior" abarcan grupos que tienen orientaciones "cis" o "trans", o alternativamente, orientaciones "E" o "Z".

30 **[0083]** El término "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 aproximadamente veinte átomos de carbono o, en realizaciones específicas, uno a aproximadamente doce átomos de carbono. En otras realizaciones, los grupos alquilo son grupos "alquilo inferior" que tienen de uno a aproximadamente seis átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen, entre otros, 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 inferior tienen de uno a cuatro átomos de carbono.

35 **[0084]** El término "grupo alquilamino" se refiere a grupos amino directamente unidos al resto de la molécula mediante el átomo de nitrógeno del grupo amino y en donde el átomo de nitrógeno del grupo amino 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 realizaciones, los grupos alquilamino inferiores tienen de uno a tres átomos de carbono. Los grupos "alquilamino" adecuados pueden ser mono o dialquilamino tales como N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, pentametilenamina y similares.

40 **[0085]** El término "alilo" denota un resto que tiene la Fórmula estructural $H_2C=CH-CH_2^*$, donde * indica el punto de unión del resto al resto de la molécula y el punto de unión es a un heteroátomo o un resto aromático.

45 **[0086]** El término "alilamina" denota un resto que tiene la Fórmula estructural $H_2C=CH-CH_2N(X_8)(X_9)$, en donde X_8 y X_9 son independientemente hidrógeno, hidrocarbilo, o hidrocarbilo sustituido, o X_8 y X_9 tomados juntos forman un resto alicíclico, arilo o heterocíclico sustituido o no sustituido, cada uno como se define en relación con dicho término, que típicamente tiene de 3 a 8 átomos en el anillo.

50 **[0087]** 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 donde X_8 y X_9 son independientemente hidrógeno, hidrocarbilo, o hidrocarbilo, heteroarilo o heterociclo sustituido, o X_8 y X_9 tomados juntos forman un resto alicíclico, arilo o heterocíclico sustituido o no sustituido, cada uno como se define en relación con dicho término, que típicamente tiene de 3 a 8 átomos en el anillo.

55 **[0088]** El término "grupo aminoalquilo" incluye grupos alquilo lineales o ramificados que tienen uno a aproximadamente diez átomos de carbono, uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más grupos amino,

directamente unidos al resto de la molécula a través de un átomo distinto de un átomo de nitrógeno del grupo o grupos amina. En algunas realizaciones, los grupos aminoalquilo son grupos "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.

5 [0089] El término "grupo aromático" o "grupo arilo" significa un grupo aromático que tiene uno o más anillos en donde 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. Los 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. Los ejemplos de grupos aromáticos incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, bifenilo, fenantrilo, antrilo o acenaftilo.

15 [0090] El término "perla" se utiliza para describir un polímero reticulado que es sustancialmente de forma esférica.

[0091] El término "une" como se usa en el presente documento en relación con un polímero y uno o más iones, es decir, un catión (p. ej., polímero "de unión a protones") y un anión, es un polímero de "la quelación de iones" y/o cuando se asocia con el ion, generalmente, aunque no necesariamente de manera no covalente, con una fuerza de asociación suficiente para que al menos una porción del ion permanezca unida bajo las condiciones in vitro o in vivo en las que el polímero se usa durante suficiente tiempo para efectuar una eliminación del ion de la solución o del cuerpo.

20 [0092] El término "agente de reticulación" tal como se utiliza, ya sea solo o dentro de otros términos, comprende 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 reticulante puede incluir, entre otros, haluro de alquilo, epóxido, fosgeno, anhídrido, carbamato, carbonato, isocianato, tioisocianato, ésteres, ésteres activados, ácidos carboxílicos y derivados, sulfonatos y derivados, haluros de acilo, aziridinas, carbonilos alfa, beta-insaturados, cetonas, aldehídos, grupos pentafluoroarilo, vinilo, alilo, acrilato, metacrilato, acrilamida, metacrilamida, estirénico, acrilonitrilos y combinaciones de los mismos.

25 En una realización ejemplar, el grupo reactivo del reticulador incluirá haluro de alquilo, epóxido, anhídridos, isocianatos, alilo, vinilo, acrilamida y combinaciones de los mismos. En una de tales realizaciones, el grupo reactivo del reticulante será haluro de alquilo, epóxido o alilo.

30 [0093] El término "dialilamina" denota un resto amino que tiene dos grupos alilo.

35 [0094] Los términos "grano seco" y "polímero seco" se refieren a perlas o polímeros que contienen no más del 5% en peso de un agente o disolvente de hinchamiento no polímero. A menudo, el agente/disolvente de hinchamiento es el agua que queda al final de una purificación. Esto generalmente se elimina por liofilización o secado en horno antes del almacenamiento o reticulación adicional de un polímero de amina preformado. La cantidad de agente de hinchamiento/disolvente se puede medir calentando (p. ej., calentando a 100-200°C) y midiendo el cambio de peso resultante. Esto se refiere a una "pérdida por secado" o "LOD".

40 [0095] El término "etéreo" denota un resto que tiene un oxígeno unido a dos átomos de carbono separados como se muestra en la Fórmula estructural $^*-H_xC-O-CH_x-^*$, donde * indica el punto de unión al resto de la fracción y x independientemente es igual a 0, 1, 2, o 3.

45 [0096] El término "gel" se utiliza para describir un polímero reticulado que tiene una forma irregular.

50 [0097] El término "ensayo de tránsito de compartimiento GI" o "GICTA" denota un ensayo donde los polímeros libres de prueba amina, incluyendo sevelámero de amina libre y controles bixalomer, están expuestos secuencialmente a diferentes tampones que simulan diferentes condiciones a las que estará expuesto un polímero mientras pasa a través del tracto gastrointestinal humano. Los tiempos de incubación en estas diferentes condiciones se seleccionan para representar el tiempo de tránsito aproximado de los polímeros a través de una sección particular del tracto GI. El primer paso en el "GICTA" es realizar un ensayo de "fluido gástrico simulado (SGF)", en donde los polímeros se incuban en tampón SGF a una concentración de polímero de 2,5 mg/ml. La composición de SGF refleja la concentración iónica típica en un estómago en ayunas (y se describe en otra parte). Los polímeros se incuban durante 1 hora a 37°C, en tubos de extracción en fase sólida (SPE) equipados con fritas del tamaño de poro de 20 micrómetros. Los tubos SPE en blanco que contienen tampón SGF sin polímero se incluyen y procesan de manera idéntica en todo el cribado "GICTA". Se extrae una muestra de 400 microlitros, se filtra, se diluye si es necesario y se analiza el contenido de cloruro mediante cromatografía iónica. Para cada polímero probado, la unión al cloruro se calcula utilizando la siguiente ecuación

$$\frac{(Cl \text{ inicio} - Cl \text{ eq}) \times 4}{2.5}$$

Capacidad de unión expresada como mmol/g de polímero de cloruro: donde Cl inicio corresponde a la concentración inicial de cloruro en el tampón SGF (mM), Cl eq corresponde al valor de equilibrio del cloruro en los filtrados medidos diluidos después de la exposición al polímero de prueba durante 1 hora (mM), 4 es el factor de dilución y 2,5 es la concentración de polímero en mg/ml. Los tubos SPE se enjuagan más con agua DI dos veces y se elimina el exceso de líquido aplicando presión negativa en el fondo. El tampón orgánico e inorgánico de intestino delgado simulado (SOB) se agrega luego a los tubos para lograr una concentración de polímero de 2,5 mg/ml (suponiendo que no haya pérdida de polímero al tomar muestras de sobrenadante para el análisis de cromatografía iónica en el paso de unión de SGF). Las concentraciones de aniones competidores potenciales en el tampón SOB reflejan la composición típica del líquido presente en el intestino delgado (y se describen en otra parte). Los polímeros se incuban en este tampón durante 2 horas a 37°C. Se extrae una muestra de 400 microlitros, se filtra, se diluye si es necesario y se analiza para detectar iones unidos o liberados en este tampón mediante cromatografía iónica. Para cada polímero probado, y para cada anión presente en la unión del tampón SOB se calcula como mmol de anión unido por gramo de polímero.

$$\text{Iones unidos / liberados (mmol/g)} = \frac{([Ion]_{\text{inicio}} - [Ion]_{\text{final}}) \times [\text{factor de dilución}]}{2.5}$$

donde $[Ion]_{\text{inicio}}$ corresponde a la concentración inicial de un ion en el tampón SOB (mM), $[Ion]_{\text{final}}$ corresponde al valor final de ese ion particular en los filtrados medidos después de la exposición al polímero de prueba (mM), y 2,5 es la concentración de polímero en mg/ml. Luego se elimina el exceso de tampón SOB aplicando presión negativa en el fondo del tubo y los tubos se enjuagan con agua DI dos veces y se elimina el exceso de líquido aplicando presión negativa en el fondo. Luego se agrega tampón de retención" a los tubos para lograr una concentración de polímero de 2,5 mg/ml (suponiendo que no haya pérdida de polímero al tomar muestras de sobrenadante para análisis de cromatografía iónica en pasos de unión de SGF y SOB). El tampón de retención comprende ácido 50 mM N,N-Bis(2-hidroxietilo)-2-ácido aminoetanosulfónico (BES), acetato sódico 100 mM, fosfato sódico 2 mM, sulfato sódico 3 mM, cloruro sódico 17 mM y bicarbonato sódico 30 mM ajustado a pH 7. La composición del anión en el tampón de retención representa las concentraciones típicas de lumen del colon tardío (Wrong, O et al. [1965] Clinical Science 28, 357-375). Los tubos de SPE se tapan y se sellan y se incuban a 37°C durante aproximadamente 40 horas, lo cual es un tiempo de tránsito típico para el intestino grueso humano (Metcalf, AM et al Gastroenterology [1987] 92: 40-47). Se extrae una muestra de 400 microlitros, se filtra, se diluye si es necesario y se analiza el contenido de aniones como se describe anteriormente para SOB. Para cada polímero ensayado, los iones unidos o liberados a partir del polímero en la matriz de retención se calculan usando el siguiente cálculo

$$\text{Iones unidos / liberados (mmol/g)} = \frac{([Ion]_{\text{inicio}} - [Ion]_{\text{final}}) \times [\text{factor de dilución}]}{2.5}$$

donde $[Ion]_{\text{inicio}}$ corresponde a la concentración de partida de un ion en el tampón de retención (mM), $[Ion]_{\text{final}}$ corresponde al valor final de ese ion particular en los filtrados medidos después de la exposición al polímero de prueba durante 40 horas (mM), y 2,5 es la concentración de polímero en mg/ml. El exceso de matriz de retención se elimina aplicando presión negativa al fondo de los tubos SPE. Los tubos se enjuagan más con agua DI dos veces y se elimina el exceso de líquido aplicando presión negativa en el fondo. Los iones que permanecen unidos a los polímeros se eluyen agregando NaOH 0,2 M a los tubos SPE para lograr una concentración final de polímero de 2,5 mg/ml (suponiendo que no haya pérdida de polímero en los tres pasos de unión anteriores) e incubando durante 16-20 horas a 37°C. Se extrae una muestra de 600 microlitros, se filtra, se diluye si es necesario y se analiza el contenido de aniones como se describe anteriormente para SOB. Para cada polímero probado, los iones liberados del polímero en la matriz de retención se calculan usando el siguiente cálculo

$$\text{Iones liberados (mmol/g)} = \frac{([Ion]_{\text{inicio}} - [Ion]_{\text{final}}) \times [\text{factor de dilución}]}{2.5}$$

donde $[Ion]_{\text{inicio}}$ corresponde a la concentración inicial de un ion en la solución de elución (0,2 M NaOH) en mM, $[Ion]_{\text{final}}$ corresponde al valor final de ese ion particular en los filtrados medidos después de la exposición al polímero de prueba durante 16-20 horas en NaOH 0,2 M (mM), y 2,5 es la concentración de polímero en mg/ml.

[0098] El término "halo" significa halógenos tales como flúor, cloro, bromo o yodo.

[0099] El término "grupo haloalquilo" abarca grupos en los que uno cualquiera o más de los átomos de carbono del alquilo está sustituido con halo como se ha definido anteriormente. Se incluyen específicamente grupos monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo que incluyen perhaloalquilo. Un grupo monohaloalquilo, por ejemplo, puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo. Los grupos dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halo o una combinación de diferentes grupos halo. "Grupo haloalquilo inferior" abarca grupos que tienen 1-6 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos haloalquilo inferiores tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloropropilo y dicloropropilo y dicloropropilo.

- 5 **[0100]** El término "heteroalifático" describe una cadena de 1 a 25 átomos de carbono, típicamente de 1 a 12 átomos de carbono, más típicamente de 1 a 10 átomos de carbono, y lo más típicamente de 1 a 8 átomos de carbono, y en algunas realizaciones 1 a 4 carbonos átomos que pueden estar saturados o insaturados (pero no aromáticos), que contienen uno o más heteroátomos, como halógeno, oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo o boro. Un átomo de heteroátomo puede ser parte de un grupo colgante (o lateral) unido a una cadena de átomos (p. ej., -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 (p. ej., -ROR- o -RNHR- donde cada R es alifático). Heteroalifático abarca heteroalquilo y heterociclo pero no abarca heteroarilo.
- 10 **[0101]** El término "heteroalquilo" describe un resto heteroalifático completamente saturado.
- 15 **[0102]** El término "heteroarilo" significa un radical aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 átomos en el anillo, a menos que se indique lo contrario, donde uno o más, (en una realización, uno, dos o tres) átomos en el anillo son heteroátomos seleccionados de N, O o S, los átomos del anillo restantes son 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. Como se define aquí, los términos "heteroarilo" y "arilo" son mutuamente excluyentes. "Heteroarileno" significa un radical heteroarilo divalente.
- 20 **[0103]** El término "heteroátomo" significa un átomo distinto de carbono e hidrógeno. Típicamente, pero no exclusivamente, heteroátomos se seleccionan del grupo que consiste en átomos de halógeno, azufre, fósforo, nitrógeno, boro y oxígeno. Los grupos que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos.
- 25 **[0104]** El término "heterociclo". "Heterocíclico" o heterociclilo significa un grupo saturado o insaturado de 4 a 8 átomos en el anillo en donde uno o dos átomos en el anillo son heteroátomos tales como N, O, B, P y S(O)_n, donde n es un número entero de 0 a 2, los átomos del anillo restantes son carbono. Además, uno o dos átomos de carbono del anillo en el anillo heterociclilo se pueden reemplazar opcionalmente 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 heterociclilo está insaturado, puede contener uno o dos dobles enlaces, siempre que el anillo no sea aromático. Cuando el grupo heterociclilo contiene al menos un átomo de nitrógeno, también se denomina en este documento como heterocicloamino y es un subconjunto del grupo heterociclilo.
- 30 **[0105]** 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 de 1 a 10 átomos de carbono, y más típicamente de 1 a 8 átomos de carbono. Los grupos hidrocarbonados pueden tener una estructura de cadena lineal o ramificada. Los grupos de hidrocarburos típicos tienen una o dos ramas, típicamente una rama. Típicamente, los grupos hidrocarbonados están saturados. Los grupos hidrocarbonados insaturados pueden tener uno o más dobles enlaces, uno o más triples enlaces o combinaciones de los mismos. Los grupos hidrocarbonados insaturados típicos tienen uno o dos dobles enlaces o un triple enlace; más típicamente, los grupos hidrocarbonados insaturados tienen un doble enlace.
- 35 **[0106]** "Iniciador" es un término usado para describir un reactivo que inicia una polimerización.
- 40 **[0107]** El término "peso molecular por nitrógeno" o "MW/N" representa el peso molecular calculado en el polímero por átomo de nitrógeno. Representa el peso molecular promedio para presentar una función amina dentro del polímero reticulado. Se calcula dividiendo la masa de una muestra de polímero por los moles de nitrógeno presente en la muestra. "MW/N" es el inverso de la capacidad teórica, y los cálculos se basan en la relación de alimentación, suponiendo una reacción completa del reticulante y el monómero. Cuanto menor es el peso molecular por nitrógeno, mayor es la capacidad teórica del polímero reticulado.
- 45 **[0108]** "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia que se describe posteriormente puede, pero no necesariamente, ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que ocurre el evento o circunstancia y casos en los que no ocurre. 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.
- 50 **[0109]** "Farmacéuticamente aceptable", como se usa en relación con un vehículo, diluyente o excipiente significa un vehículo, 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 otra indeseable para uso veterinario y/o uso farmacéutico humano.
- 55 **[0110]** El ensayo de "fluido gástrico simulado" o "SGF" describe una prueba para determinar la capacidad de unión de cloruro total para un polímero de prueba usando un tampón definido que simula el contenido del fluido gástrico de la siguiente manera: el fluido gástrico simulado (SGF) consta de NaCl 35 mM, HCl 63 mM, pH 1,2. Para realizar el

ensayo, el polímero de amina libre que se está probando se prepara a una concentración de 2,5 mg/ml (25 mg de masa seca) en 10 ml de tampón SGF. La mezcla se incuba a 37°C durante la noche durante ~12-16 horas con agitación en un mezclador de asador. A menos que se indique otro período de tiempo, los datos de unión de SGF o las capacidades de unión mencionadas en este documento se determinan en un período de tiempo de esta duración.

Después de la incubación y la mezcla, los tubos que contienen el polímero se centrifugan durante 2 minutos a 500-1000Xg para sedimentar las muestras de prueba. Aproximadamente 750 microlitros de sobrenadante se eliminan y se filtran usando un filtro apropiado, por ejemplo, un filtro de jeringa de tamaño de poro de 0,45 micrómetros o una placa de filtro de vidrio de 96 pocillos de tamaño de poro de 800 microlitros, que se ha instalado sobre una placa de recogida de 2 ml de 96 pocillos. Con la última disposición, se pueden preparar múltiples muestras analizadas en tampón SGF para análisis, incluidos los controles estándar de sevelámero de amina libre, bixalómero de amina libre y un tubo de control que contiene tampón 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 recogida colocada en la parte inferior, la unidad se centrifuga a 1000Xg durante 1 minuto para filtrar las muestras. En casos de pequeños conjuntos de muestras, se puede usar un filtro de jeringa en lugar de la placa del filtro, para recuperar ~2-4 ml de filtrado en un recipiente de 15 ml. Después de la filtración, los filtrados respectivos se diluyen 4X con agua y el contenido de cloruro del filtrado se mide por cromatografía iónica (CI). El método CI (p. ej., Dionex ICS-2100, Thermo Scientific) consiste en una columna AS11 y una fase móvil KOH 15 mM, un volumen de inyección de 5 microlitros, con un tiempo de ejecución de 3 minutos, un volumen de lavado/enjuague de 1000 microlitros, y velocidad de flujo de 1,25 ml/min. Para determinar el cloruro unido al polímero, se completa el siguiente cálculo:

$$\frac{(Cl \text{ inicio} - Cl \text{ eq}) \times 4}{2.5}$$

Capacidad de unión expresada en mmol/g de polímero de cloruro: donde Cl inicio corresponde a la concentración inicial de cloruro en el tampón SGF, Cl eq corresponde al valor de equilibrio del 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.

[0111] "Tampón inorgánico del intestino delgado simulado" o "SIB" es una prueba para determinar la capacidad de unión de cloruro y fosfato de los polímeros de prueba amina libre en un ensayo de tampón específico selectivo interferente (SIB). La capacidad de unión a cloruro y fosfato de los polímeros de prueba de amina libre, junto con la capacidad de unión a cloruro y fosfato de polímeros de control de bixalómero y sevelámero de amina libre, se determinó usando el ensayo selectivo de tampón interferente específico (SIB) de la siguiente manera: el ensayo de tampón usado para el SIB comprende NaCl 36 mM, NaH₂PO₄ 20 mM, 2-(N-morfolino)ácido etanosulfónico (MES) 50 mM tamponado a pH 5,5. El tampón 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 efectiva de la selectividad de la unión de cloruro en comparación con la unión de fosfato por un polímero. Para realizar el ensayo, el polímero de amina libre que se está probando se prepara a una concentración de 2,5 mg/ml (25 mg de masa seca) en 10 ml de tampón SIB. La mezcla se incuba a 37°C durante 1 hora con agitación en un mezclador de asador. A menos que se indique otro período de tiempo, los datos vinculantes de SIB o las capacidades vinculantes mencionadas en este documento se determinan en un período de tiempo de esta duración. Después de la incubación y la mezcla, los tubos que contienen el polímero se centrifugan durante 2 minutos a 1000Xg para sedimentar las muestras de prueba. Se extraen 750 microlitros de sobrenadante y se filtran utilizando una placa de filtro de vidrio de 96 pocillos de tamaño de poro de 800 microlitros, que se ha colocado sobre una placa de recogida de 2 ml de 96 pocillos; con esta disposición, se pueden preparar múltiples muestras analizadas en tampón SIB para análisis, incluidos los controles estándar de sevelámero de amina libre, bixalómero de amina libre y un tubo de control que contiene tampón 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 recogida colocada en la parte inferior, la unidad se centrifuga a 1000Xg durante 1 minuto para filtrar las muestras. En casos de pequeños conjuntos de muestras, se puede usar un filtro de jeringa (0,45 micrómetros) en lugar de la placa del filtro, para recuperar ~2-4 ml de filtrado en un vial de 15 ml. Después de la filtración en la placa de recogida, los filtrados respectivos se diluyen antes de medir el contenido de cloruro o fosfato. Para la medición de cloruro y fosfato, los filtrados bajo análisis se diluyen 4 veces con agua. El contenido de cloruro y fosfato del filtrado se mide mediante cromatografía iónica (CI). El método CI (p. ej., Dionex ICS-2100, Thermo Scientific) consiste en una columna AS24A, una fase móvil de KOH 45 mM, un volumen de inyección de 5 microlitros, con un tiempo de ejecución de aproximadamente 10 minutos, un volumen de lavado/enjuague de 1000 microlitros y un caudal de 0,3 ml/min. Para determinar el cloruro unido al polímero, se completa el siguiente cálculo:

$$\text{Capacidad de unión expresada en mmol/g de polímero de cloruro} = \frac{(Cl_{\text{inicio}} - Cl_{\text{final}}) \times 4}{2.5}$$

donde Cl_{inicio} corresponde a la concentración inicial de cloruro en el tampón SIB, Cl_{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 unido al polímero, se completa el siguiente cálculo:

$$5 \quad \text{Capacidad de unión expresada en mmol/g de polímero de fosfato} = \frac{(P_{\text{inicio}} - C_{\text{final}}) \times 4}{2.5}$$

10 donde P_{inicio} corresponde a la concentración inicial de fosfato en el tampón SIB, P_{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.

15 **[0112]** "Tampón orgánico e inorgánico de intestino delgado simulado" o "SOB" es una prueba para determinar la capacidad de unión a cloruro, medida en presencia de interferencias orgánicas e inorgánicas específicas que se encuentran comúnmente en el tracto gastrointestinal. La capacidad de unión al cloruro, así como la capacidad de unión a otros aniones, de los polímeros de prueba de amina libre y de los polímeros de control de bixalómero y sevelámero de amina libre, se midieron en presencia de interferencias orgánicas específicas comúnmente encontradas en el tracto gastrointestinal de la siguiente manera: Para imitar las condiciones de la luz GI, la pantalla SOB se utiliza para determinar la capacidad de unión al cloruro de los polímeros de aminas libres cuando se exponen al cloruro en presencia de otros aniones competidores potenciales como el ácido biliar, el ácido graso, el fosfato, el acetato y el citrato. El tampón de prueba utilizado para el ensayo SOB comprende 2-(N-morfolino)ácido etanosulfónico (MES) 50 mM, acetato sódico 50 mM, cloruro sódico 36 mM, fosfato sódico 7 mM, citrato sódico 1,5 mM, ácido oleico 30 mM y taurocolato de sodio 5 mM, tamponado a pH 6,2. Las concentraciones de aniones competidores potenciales reflejan las concentraciones típicas de la luz gastrointestinal encontradas en varios puntos del tracto GI y el pH es un valor promedio representativo de los valores de pH encontrados tanto en el duodeno como en el intestino grueso. La concentración de cloruro utilizada es la misma que la utilizada en la pantalla SIB. Para realizar el ensayo, el polímero de amina libre que se va a analizar se pesa con precisión en un tubo de vidrio de 16x100 mm con una tapa de rosca hermética. Se agrega una cantidad apropiada de tampón SOB al tubo de ensayo para lograr una concentración final de polímero de 2,5 mg/ml. La mezcla se incuba a 37°C durante 2 horas (a menos que se indique un tiempo diferente) con agitación en un mezclador de asador. A menos que se indique otro período de tiempo, los datos vinculantes de SOB o las capacidades vinculantes mencionadas aquí se determinan en un período de tiempo de esta duración. Después de la incubación y la mezcla, se extraen 600 microlitros de sobrenadante y se filtran usando una placa de filtro de vidrio de 96 pocillos. Con las muestras dispuestas en la placa de filtro y la placa de recogida colocada en la parte inferior, la unidad se centrifuga a 1000Xg durante 1 minuto para filtrar las muestras. En casos de pequeños conjuntos de muestras, se puede usar un filtro de jeringa en lugar de la placa del filtro, para recuperar ~2-4 ml de filtrado en un vial de 15 ml. Después de la filtración en la placa de recogida, los filtrados respectivos se diluyen apropiadamente antes de medir el contenido de aniones. El método Cl (p. ej., Dionex ICS- 2100, Thermo Scientific) consiste en una columna AS24A, un gradiente de KOH de 20 mM a 100 mM, un volumen de inyección de 5 microlitros, con un tiempo de ejecución de aproximadamente 30 minutos, un volumen de lavado/enjuague de 1000 microlitros, y velocidad de flujo de 0,3 mL/min. Este método es adecuado para cuantificar cloruro, fosfato y taurocolato. Se pueden sustituir otros métodos apropiados. Para determinar los iones unidos al polímero, se completa el siguiente cálculo

$$45 \quad \text{Capacidad de unión expresada como mmol de polímero ion/g} = \frac{([\text{Ion}]_{\text{inicio}} - [\text{Ion}]_{\text{final}}) \times [\text{factor de dilución}]}{2.5}$$

50 donde el $[\text{Ion}]_{\text{inicio}}$ corresponde a la concentración inicial de un ion en el tampón SOB, $[\text{Ion}]_{\text{final}}$ corresponde al valor final de ese ion particular en los filtrados medidos después 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.

55 **[0113]** El término "hidrocarbilo sustituido", "alquilo sustituido", "alqueno sustituido", "arilo sustituido", "heterociclo sustituido", o "heteroarilo sustituido" tal como se utiliza aquí denota restos hidrocarbilo, alquilo, alqueno, arilo, heterociclo, o heteroarilo que están sustituidos está sustituido con al menos un átomo distinto de carbono e hidrógeno, incluyendo restos en los que un átomo de cadena de carbono con un heteroátomo como nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro, azufre o un átomo de halógeno. Estos sustituyentes incluyen halógeno, heterociclo, alcoxi, alquenoxi, alquinoxi, ariloxi, hidroxilo, ceto, acilo, aciloxi, nitro, amino, amido, nitro, ciano, tiol, cetales, acetales, ésteres y éteres.

60 **[0114]** "Relación de hinchamiento" o simplemente "Hinchamiento" describe la cantidad de agua absorbida por una cantidad dada de polímero dividido por el peso de la alícuota de polímero. La relación de hinchamiento se expresa como: hinchazón = (g de polímero hinchado - g de polímero seco)/g de polímero seco. El método utilizado para determinar la relación de hinchamiento para cualquier polímero dado comprende lo siguiente:

65 a. Se colocan 50-100 mg de polímero seco (menos del 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 agrega agua desionizada (10 ml) al tubo que contiene el polímero. El tubo se sella y se revuelve durante 16 horas (durante la noche) a temperatura ambiente. Después de la incubación, el tubo se centrifuga a 3000xg durante 3 minutos y el sobrenadante se retira cuidadosamente por succión al vacío. Para los polímeros que forman un sedimento muy suelto, se realiza otro paso de centrifugación.

c. Después del paso (b), se registra el peso del polímero hinchado más el tubo (Peso B).

d. Congelar a -40°C durante 30 minutos. Liofilizar durante 48 h. Pese el polímero secado y el tubo de ensayo (registrado como peso C).

e. Calcule g de agua absorbida por g de polímero, definida como: $[(\text{Peso B}-\text{Peso A})-(\text{Peso C}-\text{Peso A})]/(\text{Peso C}-\text{Peso A})$.

[0115] Un "ión diana" es un ion al que se une el polímero, y generalmente se refiere a los iones principales unidos por el polímero, o los iones cuya unión al polímero se cree que produce el efecto terapéutico del polímero (p. ej., protón y la unión de cloruro que conduce a la eliminación neta de HCl).

[0116] El término "capacidad teórica" representa la unión calculada esperada de ácido clorhídrico en un ensayo "SGF", expresado en mmol/g. La capacidad teórica se basa en el supuesto de que el 100% de las aminas de los monómeros y los reticuladores se incorporan en el polímero reticulado en función de sus respectivas relaciones de alimentación. La capacidad teórica es, por lo tanto, igual a la concentración de funcionalidades de amina en el polímero (mmol/g). La capacidad teórica supone que cada amina está disponible para unir los aniones y cationes respectivos y no está ajustada para el tipo de amina formada (p. ej., no resta la capacidad de las aminas cuaternarias que no están disponibles para unir protones).

[0117] "Cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad de un polímero de amina reticulado que se une a protones que, cuando se administra a un paciente para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La cantidad que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del polímero, la gravedad de la enfermedad y la edad, peso, etc., del mamífero a ser tratado.

[0118] "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.

[0119] El término "trialilamina" denota un resto amino que tiene tres grupos alilo.

[0120] El término "vinilo" denota un resto que tiene la Fórmula estructural $R_xH_yC=CH^*$, donde * indica el punto de unión del resto al resto de la molécula en donde el punto de unión es un heteroátomo o arilo, X e Y son independientemente 0, 1 o 2, de modo que $X + Y = 2$, y R es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido.

[0121] El término "por ciento en peso de reticulante" representa el porcentaje calculado, en masa, de una muestra de polímero que se deriva del reticulante. El porcentaje en peso de reticulante se calcula usando la relación de alimentación de la polimerización, y supone la conversión completa del monómero y el (los) reticulante(s). La masa atribuida al reticulador es igual al aumento esperado del peso molecular en la red de polímeros infinitos después de la reacción (p. ej., el 1,3-dicloropropano es de 113 amu, pero solo se agregan 42 amu a una red de polímeros después de la reticulación con DCP porque los átomos de cloro, como grupos salientes, no se incorporan a la red de polímeros).

[0122] Cuando se introducen elementos de la presente invención o las realizaciones preferidas de la misma, los artículos "un", "una", "el", "la" 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 citados).

REALIZACIONES

[0123] Como se señaló anteriormente, entre los diversos aspectos de la presente divulgación se pueden notar los métodos de tratamiento utilizando las composiciones que comprenden un polímero no absorbido reticulado que contiene restos de amina libres. 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 eficaz) del polímero de amina reticulado para lograr un beneficio terapéutico o profiláctico.

[0124] Una dosis terapéuticamente eficaz de los polímeros de amina reticulados descritos en la presente memoria 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 reticulada es suficiente para retrasar la tasa de reducción de los niveles de bicarbonato en suero durante un período prolongado. En otra realización, la dosis diaria del polímero de amina libre reticulado es suficiente para mantener los niveles de bicarbonato en suero durante

un período prolongado. En otra realización, la dosis diaria del polímero de amina libre reticulado 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 alcanzar o mantener un nivel de bicarbonato en suero de al menos aproximadamente 20 mEq/L durante un período prolongado. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, la dosis diaria es suficiente para lograr o mantener un nivel de bicarbonato en suero de al menos aproximadamente 21 mEq/L durante un período prolongado. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, la dosis diaria es suficiente para alcanzar o mantener un nivel de bicarbonato en suero de al menos aproximadamente 22 mEq/L durante un período prolongado. En otra realización más, la dosis diaria es suficiente para alcanzar o mantener un nivel de bicarbonato en suero de al menos aproximadamente 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.

[0125] En general, los niveles de dosificación de los polímeros de amina reticulados para usos terapéuticos y/o profilácticos pueden variar de aproximadamente 0,5 g/día a aproximadamente 20 g/día. Para facilitar el cumplimiento del paciente, generalmente se prefiere que la dosis esté en el intervalo de aproximadamente 1 g/día a aproximadamente 10 g/día. Por ejemplo, en una de tales realizaciones, la dosis será de aproximadamente 2 g/día a aproximadamente 7 g/día. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, la dosis será de aproximadamente 3 g/día a aproximadamente 6 g/día. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, la dosis será de aproximadamente 4 g/día a aproximadamente 5 g/día. Opcionalmente, la dosis diaria puede administrarse como una dosis única (es decir, una vez al día), o dividirse en dosis múltiples (p. ej., dos, tres o más dosis) en el transcurso de un día. En general, los polímeros de amina reticulados para usos terapéuticos y/o profilácticos pueden administrarse como una dosis diaria fija o valorarse en función de los valores de bicarbonato sérico del paciente que necesita tratamiento u otros indicadores de acidosis. La titulación puede ocurrir al inicio del tratamiento o durante todo el proceso, según sea necesario, y los niveles de dosis de inicio y mantenimiento pueden diferir de un paciente a otro según la gravedad de la enfermedad subyacente.

[0126] Como se representa esquemáticamente en las Figs. 1A-1C y de acuerdo con una realización, un polímero de amina libre no absorbido de la presente descripción se ingiere por vía oral y se usa para tratar la acidosis metabólica (incluso aumentando el bicarbonato sérico y normalizando el pH sanguíneo) en un mamífero uniendo HCl en el tracto gastrointestinal ("GI") y la eliminación de HCl a través de las heces. El polímero de amina libre se toma por vía oral (Fig. 1A) con una dosis de mejora del cumplimiento dirigida a unir crónicamente cantidades suficientes de HCl para permitir un aumento clínicamente significativo en el bicarbonato sérico de 3 mEq/L. En el estómago (Fig. 1B), la amina libre se protona uniendo H⁺. La carga positiva sobre el polímero está disponible para unir Cl⁻; al controlar el acceso de sitios de unión a través de reticulación y propiedades de hidrofiliicidad/hidrofobicidad, otros aniones más grande orgánicos (p. ej., acetato, propionato, butirato, etc., representado como X⁻ e Y⁻) están unidos a un menor grado, en todo caso. El efecto neto es, por lo tanto, la unión de HCl. En el tracto gastrointestinal inferior/colon (Fig. 1C), el Cl⁻ no se libera completamente y el HCl se elimina del cuerpo a través del movimiento intestinal regular y la excreción fecal, lo que resulta en una alcalinización neta en el suero. Cl⁻ unido de esta manera no está disponible para el intercambio a través del sistema antiportador Cl⁻/HCO₃⁻.

[0127] En una realización, el polímero está diseñado para maximizar simultáneamente la eficacia (unión y excreción netas de HCl) y minimizar los efectos secundarios GI (a través del diseño de partícula de bajo hinchamiento y distribución del tamaño de partícula). La unión optimizada de HCl se puede lograr a través de un cuidadoso equilibrio de capacidad (número de sitios de unión de amina), selectividad (unión preferida de cloruro frente a otros aniones, en particular aniones orgánicos en el colon) y retención (sin liberar cantidades significativas de cloruro en el tracto GI inferior para evitar la actividad del intercambiador Cl⁻/HCO₃⁻ [antiportador] en el colon y el intestino; si el cloruro no está fuertemente unido al polímero, el intercambiador Cl⁻/HCO₃⁻ puede mediar la absorción de iones de cloruro desde el lumen intestinal y el intercambio recíproco de bicarbonato del suero, disminuyendo así efectivamente el bicarbonato de suero.

[0128] Los aniones competidores que desplazan el cloruro conducen a una disminución del bicarbonato neto a través de los siguientes mecanismos. Primero, el desplazamiento del cloruro del polímero en el lumen GI, particularmente el lumen del colon, proporciona un intercambio fácil con bicarbonato en el suero. El colon tiene un intercambiador aniónico (antiportador de cloruro/bicarbonato) que mueve el cloruro desde el lado luminal a cambio de bicarbonato secretado. Cuando se libera cloruro libre del polímero en el tracto gastrointestinal, se cambiará por bicarbonato, que luego se perderá en las heces y provocará una reducción en el bicarbonato extracelular total (Davis, 1983; D'Agostino, 1953). La unión de ácidos grasos de cadena corta (SCFA) a cambio de cloruro unido en el polímero, dará como resultado el agotamiento de las reservas de HCO₃⁻ extracelulares. Los ácidos grasos de cadena corta son el producto del metabolismo bacteriano de carbohidratos complejos que no son catabolizados por procesos digestivos normales (Chemlarova, 2007). Los ácidos grasos de cadena corta que alcanzan el colon son absorbidos y distribuidos a varios tejidos, siendo el destino metabólico común la generación de H₂O y CO₂, que se convierte en equivalentes de bicarbonato. Por lo tanto, la unión de SCFA al polímero para neutralizar la carga de protones sería perjudicial para las reservas generales de bicarbonato y la capacidad de amortiguación, lo que requiere el diseño de características químicas y físicas en el polímero que limitan el intercambio de SCFA. Finalmente, la unión del fosfato al polímero también debería estar limitada, ya que el fosfato representa una fuente adicional de capacidad de amortiguación en la situación en que la secreción de iones de amoníaco y/o hidrógeno se ve comprometida en la enfermedad renal crónica.

[0129] Para cada unión del protón, un anión se une preferiblemente ya que la carga positiva busca abandonar el cuerpo humano como un polímero neutro. La "unión" de un ion es más que una unión mínima, es decir, al menos aproximadamente 0,2 mmol de ion/g de polímero, al menos aproximadamente 1 mmol de ion/g de polímero en algunas realizaciones, al menos aproximadamente 1,5 mmol de ion/g de polímero en algunas realizaciones, al menos aproximadamente 3 mmol de ion/g de polímero en algunas realizaciones, al menos aproximadamente 5 mmol de ion/g de polímero en algunas realizaciones, al menos aproximadamente 10 mmol de ion/g de polímero en algunas realizaciones, al menos aproximadamente 12 mmol de ion/g de polímero en algunas realizaciones, al menos aproximadamente 13 mmol de ion/g de polímero en algunas realizaciones, o incluso al menos aproximadamente 14 mmol de ion/g de polímero en algunas realizaciones. En una realización, los polímeros se caracterizan por su alta capacidad de unión a protones y al mismo tiempo proporcionan selectividad para los aniones; La selectividad para el cloruro se logra al reducir la unión de los aniones interferentes que incluyen, entre otros, fosfato, citrato, acetato, ácidos biliares y ácidos grasos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los polímeros de la presente descripción se unen a fosfato con una capacidad de unión de menos de aproximadamente 5 mmol/g, menos de aproximadamente 4 mmol/g, menos de aproximadamente 3 mmol/g, menos de aproximadamente 2 mmol/g o incluso menos de aproximadamente 1 mmol/g. En algunas realizaciones, los polímeros de la invención se unen bilis y los ácidos grasos con una capacidad de unión de menos de alrededor de menos de aproximadamente 5 mmol/g, menos de aproximadamente 4 mmol/g, menos de aproximadamente 3 mmol/g, menos de aproximadamente 2 mmol/g, menos de aproximadamente 1 mmol/g en algunas realizaciones, menos de aproximadamente 0,5 mmol/g en algunas realizaciones, menos de aproximadamente 0,3 mmol/g en algunas realizaciones y menos de aproximadamente 0,1 mmol/g en algunas realizaciones.

[0130] La efectividad del polímero puede establecerse en modelos animales, o en voluntarios humanos y pacientes. Además, los enfoques *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* son útiles para establecer la unión de HCl. Las soluciones de unión *in vitro* se pueden usar para medir la capacidad de unión para protones, cloruro y otros iones a diferentes pH. Los extractos *ex vivo*, como el contenido de la luz gastrointestinal de voluntarios humanos o de animales modelo, pueden usarse para propósitos similares. La selectividad para unir y/o retener ciertos iones preferentemente sobre otros también se puede demostrar en tales soluciones *in vitro* y *ex vivo*. Modelos *in vivo* de acidosis metabólica se pueden utilizar para probar la eficacia del polímero en normalización del equilibrio de ácido/base - por ejemplo 5/6 ratas nefrectomizadas alimentadas con piensos que contienen caseína (como se describe en Phisitkul S, Hacker C, Simoni J, Tran RM, Wesson DE. Dietary protein causes a decline in the glomerular filtration rate of the remnant kidney mediated by metabolic acidosis and endothelin receptors. *Kidney international*. 2008; 73 (2): 192-9), o ratas alimentadas de adenina (Terai K, K Mizukami y M Okada 2008. Comparison of chronic renal failure rats and modification of the preparation protocol as a hyperphosphatemia model. *Nephrol*. 13: 139-146).

[0131] En una realización, los polímeros descritos en la divulgación actual se proporcionan a un animal, incluido un ser humano, en una dosis dos veces al día, lo más preferiblemente que no exceda una dosis diaria de 5 g o menos por día) tratar la acidosis metabólica y lograr un aumento clínicamente significativo y sostenido de bicarbonato sérico de aproximadamente 3 mEq/L con estas dosis diarias. La cantidad de unión a HCl lograda mediante la administración oral del polímero está determinada por la capacidad de unión a polímero, que generalmente está en el intervalo de 5 - 25 mEq de HCl por 1 g de polímero. Además, el polímero es preferiblemente selectivo en términos del anión que se une para contrarrestar la unión del protón, siendo el cloruro el anión preferido. Los aniones distintos al cloruro, destinados a neutralizar la carga positiva de protones, 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, distintos del cloruro, influye en las reservas generales de bicarbonato en los compartimientos intracelular y extracelular.

[0132] En una realización, el mecanismo de acción para el aglutinante polimérico HCl comprende lo siguiente. En el estómago o en cualquier otra parte del tracto gastrointestinal, el polímero de amina libre se protona al unirse al protón (H⁺). La carga positiva formada como resultado de esta unión está disponible para la unión del anión de cloruro. Después de salir del estómago, el polímero encuentra secuencialmente diferentes entornos del tracto gastrointestinal en el orden duodeno, yeyuno, íleon 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 sitios de unión protonados a esta colección de aniones. Las barreras físicas incluyen reticulación (exclusión de tamaño para evitar la unión del anión) y restos químicos (para repeler iones orgánicos más grandes 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 cordón y la naturaleza química de los sitios de unión de la amina, el cloruro puede unirse fuertemente para que el intercambio por otros aniones y la liberación en el tracto gastrointestinal inferior se reduzca o elimine. Sin estar vinculados por la teoría, los aniones con un radio iónico y/o de hidratación mayor que el cloruro pueden excluirse, o reducirse su unión, incorporando estas propiedades en el polímero de unión de HCl. Por ejemplo, el radio iónico del cloruro, ya sea en forma hidratada o no hidratada, es menor que los valores correspondientes para fosfato y otros aniones que se encuentran comúnmente en la luz del tracto gastrointestinal (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 típicamente presentan altas densidades de reticulación para crear un acceso preferencial a los sitios de unión del polímero. Sin embargo, los materiales de alta densidad de reticulación se caracterizan típicamente por bajas relaciones de hinchamiento. La relación de hinchamiento puede verse afectada por las siguientes variables de composición y proceso: 1) la relación molar de monómero de amina (o polímero) y reticulante, 2) la relación monómero + reticulante

a disolvente en la reacción de reticulación. 3) la carga neta del polímero (al pH fisiológico y la tonicidad del medio en donde se usará), 4) el equilibrio hidrofílico/hidrofóbico del polímero del esqueleto y/o 5) después de la reticulación de un material existente.

5 **[0133]** En algunas realizaciones, la capacidad teórica de unión al cloruro de los polímeros de la presente descripción puede variar de aproximadamente 1 mmol/g a aproximadamente 25 mmol/g. En una realización, la capacidad teórica de unión al cloruro del polímero es de aproximadamente 3 mmol/g a aproximadamente 25 mmol/g. En otra realización, la capacidad teórica de unión al cloruro del polímero es de aproximadamente 6 mmol/g a aproximadamente 20 mmol/g. En otra realización, la capacidad teórica de unión al cloruro del polímero es de aproximadamente 9 mmol/g a aproximadamente 17 mmol/g.

15 **[0134]** En una realización, un polímero reticulado de la presente descripción se caracteriza por una capacidad de unión a iones de cloruro de al menos 2 mmol/g a 1 hora en tampón inorgánico de intestino delgado simulado ("SIB"). Por ejemplo, en una de tales realizaciones, un polímero reticulado de la presente descripción se caracteriza por una capacidad de unión a iones de cloruro de al menos 2,5 mmol/g a 1 hora en SIB. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, un polímero reticulado de la presente descripción se caracteriza por una capacidad de unión a iones de cloruro de al menos 3 mmol/g a 1 hora en SIB. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, un polímero reticulado de la presente descripción se caracteriza por una capacidad de unión a iones de cloruro de al menos 3,5 mmol/g a 1 hora en SIB. A modo de ejemplo adicional, en una realización de este tipo, un polímero reticulado de la presente descripción se caracteriza por una capacidad de unión a iones de cloruro de al menos 4 mmol/g a 1 hora en SIB. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, un polímero reticulado de la presente descripción se caracteriza por una capacidad de unión a iones de cloruro de al menos 4,5 mmol/g a 1 hora en SIB. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, un polímero reticulado de la presente descripción se caracteriza por una capacidad de unión a iones de cloruro de al menos 5 mmol/g a 1 hora en SIB. A modo de ejemplo adicional, en una realización de este tipo, un polímero reticulado de la presente descripción se caracteriza por una capacidad de unión a iones de cloruro de al menos 5,5 mmol/g a 1 hora en SIB. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, un polímero reticulado de la presente descripción se caracteriza por una capacidad de unión a iones de cloruro de al menos 6 mmol/g a 1 hora en SIB. En una realización ejemplar de cada una de las realizaciones anteriores de este párrafo, el polímero de amina reticulado puede tener una relación de hinchamiento que no exceda aproximadamente 1,5.

35 **[0135]** En una realización, un polímero reticulado de la presente descripción se caracteriza por una capacidad de unión a iones de cloruro de al menos 4 mmol/g, y una capacidad de unión a iones de fosfato de menos de 2 mmol/g en tampón inorgánico de intestino delgado simulado ("SIB"). Por ejemplo, en una de tales realizaciones, el polímero de amina reticulado tiene una capacidad de unión a iones de cloruro de al menos 4 mmol/g, y una capacidad de unión a iones de fosfato de menos de 2 mmol/g después de 1 hora en SIB. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, el polímero de amina reticulado tiene una capacidad de unión a iones de cloruro de al menos 4 mmol/g, y una capacidad de unión a iones de fosfato de menos de 2 mmol/g después de 2 horas en SIB. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, el polímero de amina reticulado tiene una capacidad de unión a iones de cloruro de al menos 4 mmol/g, y una capacidad de unión a iones de fosfato de menos de 2 mmol/g después de 3 horas en SIB. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, el polímero de amina reticulado tiene una capacidad de unión a iones de cloruro de al menos 4 mmol/g, y una capacidad de unión a iones de fosfato de menos de 2 mmol/g después de 4 horas en SIB. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, el polímero de amina reticulado tiene una relación de unión de iones de cloruro a fosfato de al menos 2,5:1, respectivamente, en SIB. En una realización ejemplar de cada una de las realizaciones anteriores de este párrafo, el polímero de amina reticulado puede tener una relación de hinchamiento que no exceda aproximadamente 1,5.

50 **[0136]** En una realización, un polímero reticulado de la presente descripción se caracteriza por una capacidad de unión a protones y una capacidad de unión a cloruro en fluido gástrico simulado de al menos 8 mmol/g en fluido gástrico simulado ("SGF"). Por ejemplo, en una de tales realizaciones, el polímero reticulado de la presente descripción se caracteriza por una capacidad de unión a protones y una capacidad de unión a cloruro en fluido gástrico simulado de al menos 10 mmol/g en SGF. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, el polímero reticulado de la presente descripción se caracteriza por una capacidad de unión a protones y una capacidad de unión a cloruro en SGF de al menos 12 mmol/g en SGF. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, el polímero reticulado de la presente descripción se caracteriza por una capacidad de unión a protones y una capacidad de unión a cloruro en SGF de al menos 14 mmol/g en SGF. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, el polímero reticulado de la presente descripción se caracteriza por una capacidad de unión a protones y una capacidad de unión a cloruros después de 1 hora en SGF que es al menos 50% de la capacidad de unión a protones y el capacidad de unión a cloruro, respectivamente, del polímero de amina reticulado a las 24 horas en SGF. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, el polímero reticulado de la presente descripción se caracteriza por una capacidad de unión a protones y una capacidad de unión a cloruros después de 1 hora en SGF que es al menos 60% de la capacidad de unión a protones y el capacidad de unión a cloruro, respectivamente, del polímero de amina reticulado a las 24 horas en SGF. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, el polímero reticulado de la presente descripción se caracteriza por una capacidad de unión a protones y una capacidad de unión a cloruros después de 1 hora en SGF que es al menos el 70% de la capacidad de unión a protones y la capacidad de unión a cloruro, respectivamente, del polímero de amina reticulado a las 24 horas en SGF. A modo de ejemplo adicional, en

una de tales realizaciones, el polímero reticulado de la presente descripción se caracteriza por una capacidad de unión a protones y una capacidad de unión a cloruros después de 1 hora en SGF que es al menos 80% de la capacidad de unión a protones y el capacidad de unión a cloruro, respectivamente, del polímero de amina reticulado a las 24 horas en SGF. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, el polímero reticulado de la presente descripción se caracteriza por una capacidad de unión a protones y una capacidad de unión a cloruros después de 1 hora en SGF que es al menos 90% de la capacidad de unión a protones y la capacidad de unión a cloruro, respectivamente, del polímero de amina reticulado a las 24 horas en SGF.

[0137] En una realización, un polímero reticulado de la presente descripción se caracteriza por una selectividad para cloruro sobre citrato, fosfato y taurocolato en tampón orgánico e inorgánico de intestino delgado simulado ("SOB"), o una capacidad de unión a cloruro a las 24 horas en SOB de al menos 4 mmol/g.

[0138] En una realización, un polímero reticulado de la presente descripción se caracteriza por una selectividad para cloruro sobre citrato, fosfato y taurocolato después de 1 hora en tampón orgánico e inorgánico de intestino delgado simulado ("SOB"). Por ejemplo, en una de tales realizaciones, el polímero reticulado se caracteriza por una selectividad para cloruro sobre citrato, fosfato y taurocolato después de 4 horas en SOB. A modo de ejemplo adicional, en una realización de este tipo en el polímero reticulado se caracteriza por una selectividad para cloruro sobre citrato, fosfato y taurocolato después de 12 horas en SOB. A modo de ejemplo adicional, en una realización de este tipo en el polímero reticulado se caracteriza por una selectividad para cloruro sobre citrato, fosfato y taurocolato después de 18 horas en SOB. A modo de ejemplo adicional, en una realización de este tipo en el polímero reticulado se caracteriza por una selectividad para cloruro sobre citrato, fosfato y taurocolato después de 24 horas en SOB. A modo de ejemplo adicional, en una realización de este tipo en el polímero reticulado se caracteriza por una selectividad para cloruro sobre citrato, fosfato y taurocolato después de 30 horas en SOB. A modo de otro ejemplo, en una realización tal en el polímero reticulado se caracteriza por una selectividad para el cloruro de más de citrato, fosfato y taurocolato después de 36 horas en SOB. A modo de ejemplo adicional, en una realización de este tipo en el polímero reticulado se caracteriza por una selectividad para cloruro sobre citrato, fosfato y taurocolato después de 42 horas en SOB. A modo de ejemplo adicional, en una realización de este tipo el polímero reticulado se caracteriza por una selectividad para cloruro sobre citrato, fosfato y taurocolato después de 48 horas en SOB.

[0139] En general, se prefiere que un polímero reticulado que tenga las características descritas anteriormente y en cualquier otro lugar del presente documento tenga un pKa de al menos 6, al menos 6,5, al menos 7, al menos 7,5, o al menos en condiciones iónicas fisiológicas, las cuales son el extremo superior de los valores de pH encontrados a lo largo del tracto GI (Fallingborg, J. Aliment. Pharmacol. Therap [1989] 3:05-613).

[0140] En algunas realizaciones, el peso molecular por nitrógeno de los polímeros de la presente descripción puede variar de aproximadamente 40 a aproximadamente 1000 Daltons. En una realización, el peso molecular por nitrógeno del polímero es de aproximadamente 40 a aproximadamente 500 Daltons. En otra realización, el peso molecular por nitrógeno del polímero es de aproximadamente 50 a aproximadamente 170 Daltons. En otra realización, el peso molecular por nitrógeno del polímero es de aproximadamente 60 a aproximadamente 110 Daltons.

[0141] En algunas realizaciones, el intervalo de % en peso de reticulante será de aproximadamente 10 a 90% en peso del polímero de amina reticulado. Por ejemplo, en algunas realizaciones el intervalo de % en peso reticulante será de aproximadamente 15 a 90% en peso del polímero de amina reticulado, o incluso alrededor de 25 a 90% en peso del polímero de amina reticulado.

[0142] Como se señaló anteriormente, los polímeros de amina reticulados que tienen una alta capacidad para la unión de cloruro y alta selectividad para el cloruro sobre otros aniones que compiten tales como el fosfato se pueden preparar en un proceso de dos etapas de acuerdo con una realización de la presente descripción. En general, la selectividad del polímero es una función de su densidad de reticulación y la capacidad del polímero es una función de la densidad de amina libre del polímero de amina reticulado. Ventajosamente, el proceso de dos pasos descrito en el presente documento proporciona tanto una alta capacidad para la unión de cloruro como una alta selectividad para el cloruro sobre otros iones competidores al depender principalmente de la reticulación carbono-carbono en el primer paso, y la reticulación nitrógeno-nitrógeno en el segundo paso.

[0143] En el primer paso, la reticulación preferiblemente ahorra capacidad, es decir, ahorra amina libre, reticula de carbono a carbono. En el segundo paso, la reticulación consume amina y se dirige hacia el ajuste para la selectividad. En base a la alta capacidad deseada, la relación C-N se optimiza preferiblemente para maximizar las funcionalidades de la amina para la unión a HCl, mientras se mantiene una partícula de polímero esférico de tamaño de partícula controlado para garantizar la no absorción y una sensación en la boca aceptable que sea estable en condiciones GI. El grado preferido de reticulación carbono-carbono logrado después del primer paso es suficiente para permitir que el cordón resultante se hinche entre 4X y 6X en agua (es decir, una relación de hinchamiento de 4 a 6).

[0144] En general, los polímeros de amina reticulados pueden ser homopolímeros reticulados o copolímeros reticulados que comprenden restos de amina libres. Los restos de aminas libres pueden estar separados, por ejemplo, por las mismas o diferentes longitudes de unidades enlazadoras repetitivas (o intermedias). En algunas realizaciones, los polímeros comprenden unidades repetidas que contienen un resto amina y una unidad enlazadora intermedia. En

otras realizaciones, múltiples unidades repetidas que contienen amina están separadas por una o más unidades enlazadoras. Además, los reticuladores polifuncionales pueden comprender grupos funcionales de unión a HCl, por ejemplo, aminas ("reticuladores activos") o pueden carecer de grupos funcionales de unión a HCl tales como aminas ("reticuladores pasivos").

5
10
15
[0145] En una realización preferida, la primera etapa de polimerización (reticulación) produce perlas de polímero de amina preformadas que tienen un tamaño objetivo y capacidad de unión a cloruro. Por ejemplo, en una de tales realizaciones, las perlas que tienen una capacidad de unión a cloruro de al menos 10 mmol/g en Fluido Gástrico Simulado ("SGF") y una Relación de Hinchamiento en el intervalo de 4 a 6. El polímero de amina preformado resultante es entonces preferiblemente (al menos parcialmente) desprotonado con una base y se combina con un agente de hinchamiento no protonante para hinchar el polímero de amina libre sin protonar las funciones de amina. Además, la cantidad de agente de hinchamiento no protonante se selecciona para ajustar el grado posterior de reticulación formando efectivamente una plantilla que luego se bloquea en su lugar mediante el paso de reticulación que consume amina. En la segunda etapa de reticulación, el polímero de amina preformado desprotonado e hinchado se reticula con un reticulante que contiene restos reactivos de amina para formar un polímero de amina reticulado posterior a la polimerización.

20
25
30
35
[0146] En general, la selectividad para el cloruro sobre otros iones competitivos se logra con polímeros de amina altamente reticulados. Por ejemplo, se puede lograr una capacidad de unión a cloruro relativamente alta haciendo reaccionar una perla de polímero de amina preformado con un reticulador puro en presencia de un agente de hinchamiento (agua). Si bien esta reacción "no dispersa" proporciona acceso a una alta selectividad para el cloruro sobre los iones competidores en los ensayos SIB y SOB, también da como resultado perlas de polímero agregadas macroscópicamente (y microscópicamente). Por consiguiente, es ventajoso incluir un disolvente (p. ej., heptano) en la segunda etapa de reticulación para dispersar las perlas de polímero reticuladas preformadas para evitar reacciones entre perlas y la agregación resultante. Sin embargo, el uso de demasiado disolvente (dispersante) puede diluir la solución de reacción hasta el punto en que el cordón resultante no esté suficientemente reticulado para tener la selectividad deseada para el cloruro sobre otros aniones competidores (ver Tabla 12). Sin embargo, al usar un agente de reticulación que también funciona como un solvente (dispersante), se puede incluir suficiente solvente (dispersante) en la mezcla de reacción para evitar reacciones y agregación entre perlas sin diluir la mezcla hasta el punto donde el grado de amina el consumo de reticulación es insuficiente. Por ejemplo, en un esfuerzo por utilizar las propiedades dispersantes de un solvente (para evitar la agregación durante la reacción) mientras se mantiene la reactividad, DCE y DCP se usaron puros, desempeñando así un papel de doble propósito, como solvente (dispersante) y reticulante. Curiosamente, se descubrió que el DCE tenía excelentes propiedades de dispersión como disolvente, en comparación con reacciones similares con DCP y/o heptano. Además, se observó menos agregación cuando las perlas se dispersaron por primera vez en DCE y luego en una segunda operación, se agregó agua para hinchar las perlas. Si se agrega agua al polímero de amina preformado antes de que la perla se disperse en el DCE, puede ocurrir la agregación.

40
[0147] El uso de 1,2-dicloroetano ("DCE") como el disolvente de reticulación también genera moléculas de HCl durante el segundo paso. Estas moléculas de HCl protonan algunos de los sitios de aminas libres que bloquean los sitios de reacción para la reacción de reticulación y, por lo tanto, limitan el número de sitios de unión disponibles para la reticulación. En consecuencia, el uso de DCE crea un efecto autolimitante en la reticulación secundaria.

45
50
55
60
[0148] En cada una de las realizaciones anteriores, la mezcla de reacción puede contener una amplia gama de cantidades de agentes de reticulación. Por ejemplo, en una realización, el reticulante puede usarse en un gran exceso en relación con la cantidad de polímero de amina preformado en las mezclas de reacción. Dicho de otra manera, en tales realizaciones, el agente de reticulación es un disolvente de reticulación, es decir, es tanto un disolvente para la mezcla de reacción como un agente de reticulación para el polímero de amina preformado. En tales realizaciones, se pueden incluir opcionalmente otros disolventes en la mezcla de reacción pero no se requieren. Alternativamente, el polímero de amina preformado, el agente de hinchamiento y el reticulante pueden dispersarse en un disolvente que es miscible con el reticulante e inmiscible con el agente de hinchamiento. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente de hinchamiento puede ser un disolvente polar; en algunas de tales realizaciones, por ejemplo, el agente de hinchamiento puede comprender agua, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, ácido fórmico, ácido acético, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, nitrometano o una combinación de los mismos. A modo de ejemplo adicional, cuando el agente de hinchamiento comprende un disolvente polar, el sistema disolvente para la mezcla de reacción comprenderá típicamente un disolvente no polar tal como pentano, ciclopentano, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno, 1,4-dioxano, cloroformo, éter dietílico, diclorometano, dicloroetano, dicloropropano, diclorobutano o una combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, el reticulante y el disolvente pueden ser iguales; es decir, el disolvente es un disolvente de reticulación tal como 1,2-dicloroetano, 1,3-dicloropropano, 1,4-diclorobutano o una combinación de los mismos.

65
[0149] En una realización, el polímero de amina preformado se dispersa en una mezcla de reacción que comprende un agente de reticulación, un agente de hinchamiento para el polímero de amina preformado y un disolvente (dispersante). En una de tales realizaciones, por ejemplo, la relación de disolvente (dispersante) a polímero de amina preformado en la mezcla de reacción es al menos 2:1 (mililitros de disolvente: gramos de polímero de amina preformado). A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, la relación de disolvente (dispersante) a

polímero de amina preformado en la mezcla de reacción es al menos 3:1 (mililitros de disolvente: gramos de polímero de amina preformado). A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones la relación de disolvente (dispersante) a polímero de amina preformada en la mezcla de reacción es de al menos 4:1 (mililitros de disolvente: gramos de polímero de amina preformado). A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, la relación de disolvente (dispersante) a polímero de amina preformado en la mezcla de reacción es al menos 5:1 (mililitros de disolvente: gramos de polímero de amina preformado). A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, la relación de disolvente (dispersante) a polímero de amina preformado en la mezcla de reacción es al menos 7,5:1 (mililitros de disolvente: gramos de polímero de amina preformado). A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, la relación de disolvente (dispersante) a polímero de amina preformado en la mezcla de reacción es al menos 10:1 (mililitros de disolvente: gramos de polímero de amina preformado). En cada una de las realizaciones anteriores, el disolvente (dispersante) puede comprender una combinación de un disolvente inerte (en relación con el polímero de amina preformado) tal como uno de los disolventes no polares previamente identificados y un disolvente de reticulación o el disolvente (dispersante) puede comprender exclusivamente un disolvente de reticulación (p. ej., DCE o DCP).

[0150] Es notable que en un disolvente de reticulación (p. ej., una reacción dispersa de DCE), hay un gran exceso de reticulante independientemente de la cantidad de disolvente de reticulación (p. ej., DCE) utilizado para dispersar la perla (p. ej., tanto 1 g:3 ml::perla:DCE como 1 g:10 ml::perla:DCE son un gran exceso de reticulante, la mayoría de los cuales no se consume durante la reacción). A pesar de esto, el grado relativo de reticulación, y el rendimiento en los ensayos SIB y SOB, no se ven afectados por los cambios en la relación de reticulante reactivo a perla de polímero (ver Tabla 6). Esto es posible porque la reacción está limitada por la capacidad de neutralización de ácido de la perla de polímero, en lugar de la cantidad de reticulante (p. ej., DCE).

[0151] Para reaccionar más eficazmente con DCE u otro reticulante, las aminas de la perla de polímero preformada tienen preferiblemente un par de electrones libres (neutro, desprotonado). A medida que las aminas libres de la perla de polímero preformada reaccionan con el reticulador (p. ej., DCE), se produce HCl y las aminas se protonan, lo que limita la reacción. Por esta razón, las perlas de polímero de amina preformado comienzan preferiblemente como la amina libre en la segunda etapa de reticulación. Si la perla de polímero de amina preformado se protona después del primer paso de reticulación carbono-carbono, la reticulación que consume amina en el segundo paso será limitada, reduciendo así la selectividad deseada para el cloruro sobre otros iones competidores. Esto se ha demostrado al agregar cantidades conocidas de HCl a las perlas de polímero de amina preformado inmediatamente antes de la reticulación del segundo paso con DCE (TABLA 7). Cuando se agrega menos del 3% en moles de HCl (a la amina en el grano de amina polimérica preformada) antes de la reticulación del segundo paso, la capacidad de cloruro total (SGF) y la selectividad de cloruro en SIB y SOB son similares a las perlas no tratadas con HCl en el segundo paso. Cuando se agrega más de 5% en moles de HCl (a la amina en el grano de amina polimérica preformada) antes de la reticulación del segundo paso, la capacidad de cloruro total (SGF) aumenta y la selectividad de cloruro en SIB y SOB disminuye, lo que indica una menor incorporación de reticulante.

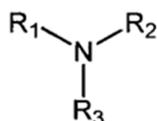
[0152] Los beneficios de perlas de polímero desprotonado preformado en la segunda etapa de reticulación destacan las ventajas de la utilización de dos pasos para lograr el producto final. En el primer paso, para formar la perla de polímero de amina, todos los monómeros (p. ej., alilamina y DAPDA) son protonados para permanecer en la fase acuosa y evitar las reacciones de transferencia de radicales que limitan severamente la polimerización de alilamina no protonada (y derivados). Una vez que la perla se forma a través de enlaces cruzados de carbonato de carbono, la perla puede luego desprotonarse y reticularse adicionalmente con un reticulador reactivo con amina en un segundo paso.

[0153] Dado el gran exceso de doble reticulante/disolvente, puede producirse una monoincorporación de este reactivo que conduce a grupos funcionales de cloruro de alquilo en la perla de polímero reticulado que son de naturaleza hidrófoba y pueden aumentar las interacciones inespecíficas con solutos indeseables distintos de HCl que son más hidrofóbicos en la naturaleza. El lavado con solución de hidróxido de amonio convierte el cloruro de alquilo en funciones de alquilamina que son hidrófilas y minimizan las interacciones no específicas con solutos indeseables. Otras modificaciones que producen más grupos hidrofílicos que el cloruro de alquilo, tales como -OH, son adecuadas para extinguir el reticulante/disolvente monoincorporado.

[0154] Cualquiera de una gama de químicas de polimerización puede ser empleada en la primera etapa de reacción, siempre que el mecanismo de reticulación es principalmente reticulación carbono-carbono. Así, en una realización ejemplar, la primera etapa de reacción comprende polimerización radical. En tales reacciones, el monómero de amina típicamente será un vinilo, alilo o acrilamida monofuncionales (p. ej., alilamina) y los reticuladores tendrán dos o más funcionalidades de vinilo, alilo o acrilamida (p. ej., dialilamina). La polimerización concurrente y la reticulación se producen a través de la polimerización iniciada radicalmente de una mezcla de las 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 las reacciones de sustitución en las que se forma un enlace carbono-heteroátomo durante la reticulación). Durante la polimerización y la reticulación concurrentes, las funcionalidades de amina de los monómeros no experimentan reacciones de reticulación y se conservan en el polímero final (es decir, las aminas primarias permanecen primarias, las aminas secundarias permanecen secundarias y las aminas terciarias permanecen terciarias).

[0155] En aquellas realizaciones en las que la primera etapa de reacción comprende polimerización por radicales, se puede usar una amplia gama de iniciadores que incluyen iniciadores catiónicos y radicales. Algunos ejemplos de iniciadores adecuados que pueden usarse incluyen: los compuestos de tipo peroxi y azo de radicales libres, tales como azodiisobutironitrilo, azodiisovaleronitrilo, dimetilazodiisobutirato, 2,2'-azo bis(isobutironitrilo), 2,2'-azobis(N,N'-dimetilo-eneisobutiramidina)dihidrocloruro, 2,2'-azobis(2-amidinopropano)dihidrocloruro, 2,2'-azobis(N,N'-dimetilenoisobutiramidina), 1,1'-azo Bis(l-ciclohexanecarbonitrilo), 4,4'-azobis(4-ácido cianopentanoico), dihidrato de 2,2'-azobis(isobutiramida), 2,2'-azobis(2-metilpropano), 2,2'-azobis(2-metilbutironitrilo), VAZO 67, ácido cianopentanoico, 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.

[0156] En algunas realizaciones, el polímero de amina preformado comprende el residuo de una amina correspondiente a la Fórmula 1:



Formula 1

en donde R_1 , R_2 y R_3 son independientemente hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido proporcionado, sin embargo, al menos uno de R_1 , R_2 y R_3 son distintos de hidrógeno. Dicho de otra manera, al menos uno de R_1 , R_2 y R_3 es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido, y los otros de R_1 , R_2 y R_3 son independientemente hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido. En una realización, por ejemplo, R_1 , R_2 y R_3 son independientemente hidrógeno, arilo, alifático, heteroarilo o heteroalifático, siempre que R_1 , R_2 y R_3 no sean hidrógeno. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, R_1 , R_2 y R_3 son independientemente hidrógeno, hidrocarburos saturados, alifático insaturado, heteroalifático insaturado, heteroalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo, siempre que cada uno de R_1 , R_2 y R_3 no son hidrógeno. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, R_1 , R_2 y R_3 son independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alilo, vinilo, arilo, aminoalquilo, alcohol, haloalquilo, hidroxialquilo, etéreo, heteroarilo o heterocíclico proporcionados, sin embargo, cada uno de R_1 , R_2 y R_3 no son hidrógeno. A modo de otro ejemplo, en una realización de este tipo R_1 , R_2 y R_3 son independientemente hidrógeno, alquilo, aminoalquilo, alcohol, arilo, haloalquilo, hidroxialquilo, etéreo, heteroarilo o heterocíclico, siempre que, sin embargo, cada uno de R_1 , R_2 y R_3 no son hidrógeno. A modo de otro ejemplo, en una realización de este tipo R_1 y R_2 (en combinación con el átomo de nitrógeno al que están unidos) juntos constituyen parte de una estructura de anillo, de modo que el monómero tal como se describe por la Fórmula 1 es un nitrógeno que contiene heterociclo (p. ej., piperidina) y R_3 es hidrógeno o heteroalifático. A modo de ejemplo adicional, en una realización, R_1 , R_2 y R_3 son independientemente hidrógeno, alifático o heteroalifático, sin embargo, al menos uno de R_1 , R_2 y R_3 es distinto de hidrógeno. A modo de otro ejemplo, en una forma de realización R_1 , R_2 y R_3 son independientemente hidrógeno, alilo, o aminoalquilo.

[0157] En una realización, el polímero de amina preformado comprende el residuo de una amina correspondiente a la Fórmula 1 en donde R_1 , R_2 y R_3 son independientemente hidrógeno, heteroarilo, arilo, alifático o heteroalifático siempre que, sin embargo, al menos uno de R_1 , R_2 y R_3 son arilo o heteroarilo. Por ejemplo, en esta realización R_1 y R_2 , en combinación con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico saturado o insaturado que contiene nitrógeno. A modo de ejemplo adicional, R_1 y R_2 , en combinación con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar parte de una estructura de anillo de pirrolidino, pirrol, pirazolidina, pirazol, imidazolidina, imidazol, piperidina, piridina, piperazina, diazina o triazina. A modo de ejemplo adicional, 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.

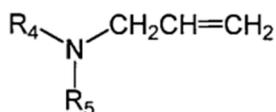
[0158] En una realización, el polímero de amina preformado comprende el residuo de una amina correspondiente a la Fórmula 1 en donde R_1 , R_2 y R_3 son independientemente hidrógeno, alifático o heteroalifático siempre que, sin embargo, al menos uno de R_1 , R_2 y R_3 son distintos de hidrógeno. Por ejemplo, en esta realización, R_1 , R_2 y R_3 pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alilo, vinilo, aminoalquilo, alcohol, haloalquilo, hidroxialquilo, etéreo o heterocíclico, sin embargo, al menos uno de R_1 , R_2 y R_3 son distintos de hidrógeno. A modo de otro ejemplo, en una realización de este tipo R_1 y R_2 , en combinación con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo saturado o insaturado que contiene nitrógeno de anillo heterocíclico. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, R_1 y R_2 , en combinación con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar parte de una estructura de anillo de pirrolidino, pirola, pirazolidina, pirazol, imidazolidina, imidazol, piperidina, piperazina o diazina. A modo de otro ejemplo, en una realización de este tipo 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 ejemplo adicional, en una de tales realizaciones la amina correspondiente a la Fórmula 1 es acíclico y al menos uno de R_1 , R_2 , y R_3 es alifático o heteroalifático. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, R_1 , R_2 y R_3 son independientemente hidrógeno, alquilo, alilo, vinilo, alíclico, aminoalquilo, alcohol o heterocíclico, siempre que al menos uno de R_1 , R_2 y R_3 es otro que el hidrógeno.

[0159] En algunas realizaciones, un monómero que contiene amina se polimeriza y el polímero se reticula simultáneamente en una reacción de polimerización de sustitución en la primera etapa de reacción. El reactivo de amina (monómero) en la polimerización concurrente y la reacción de reticulación puede reaccionar más de una vez para la polimerización de sustitución. En una realización de este tipo, el monómero de amina es una amina lineal que posee al menos dos restos 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 reactiva para participar en la reacción de polimerización de sustitución. Los reticulantes para la polimerización de sustitución concurrente y la reticulación típicamente tienen al menos dos restos reactivos con aminas tales como cloruros de alquilo y epóxidos de alquilo. Para incorporarse al polímero, las aminas primarias reaccionan al menos una vez y potencialmente pueden reaccionar hasta tres veces con el reticulante, las aminas secundarias pueden reaccionar hasta dos veces con los reticuladores, y las aminas terciarias solo pueden reaccionar una vez con el reticulante. En general, sin embargo, la formación de un número significativo de nitrógenos/aminas cuaternarias generalmente no se prefiere porque las aminas cuaternarias no pueden unirse a los protones.

[0160] 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, hidrobromuro de 3-bromopropilamina, N,N-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'-di-tiletilendiamina, 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(hexametilen)triamina, N-(3-hidroxi-propilo)etilendiamina, N-(2-aminoetilo)piperazina, 2-Metilpiperazina, Homopiperazina, 1,4,8,11-tetraazacicotetradecano, 1,4,8,12-tetraazaciclopentadecano, 2-(aminometilo)piperidina, 3-(metilamino)pirrolidina.

[0161] Los agentes de reticulación ejemplares que pueden usarse en reacciones de polimerización de sustitución y reacciones de reticulación posteriores a la polimerización incluyen, pero no se limitan a, uno o más agentes de reticulación multifuncionales tales como: dihaloalcanos, haloalquinoxiranos, sulfonatos de alquinoxirano, di(haloalquilo)aminas, tri(haloalquilo)aminas, 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 de glicidilo, 4-tosiloxi-1,2-epoxibutano, bromo-1,2-epoxibutano, 1,2-dibromoetano, 1,3-dicloropropano. 1,2-dicloroetano. I-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-diepoxi-octano, 1,2,9,10-diepoxi-decano, etilenglicol diglicidilo éter, propilenglicol diglicidilo éter, 1,4-butanodiol diglicidilo éter, 1,2 etanodioldiglicidilo éter, glicerol diglicidilo éter, 1,3-diglicidilo glicerilo éter, N,N-diglicidilililina, neopentilglicol diglicidilo éter, dietilenglicol diglicidilo éter, 1,4-Bis(glicidilo)benzeno, resorcinol diglicidil éter, 1,6-hexanodiol diglicidilol, diglicidilo éter trimetilolpropano diglicidilo éter, 1,4-ciclohexanodimetanol metilo diglicidilo éter, 1,3-bis-(2,3-epoxipropilo)-2-(2,3-dihidroxi-propilo)propano, ácido 1,2-ciclohexanodicarboxílico diglicidilo éster, 2,2'-Bis(glicidilo)difenilmetano, bisfenol F diglicidilo éter, 1,4-Bis(2',3'epoxipropilo)perfluoro-n-butano, 2,6-di(oxirano-2-ilmetilo)-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrol[3,4-f]isoidol-1,3,5,7-tetraona, bisfenol A diglicidilo éter, etilo 5-hidroxi-6,8-di(oxirano-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-(glicidilo)fenilo]flúor, triepoxiisocianurato, triglicidilo éter de glicerol, N,N-diglicidilililina, ácido isocianúrico (S,S,S)-triglicidilo éster, ácido isocianúrico (R,R,R)-triglicidilo éster, triglicidilo isocianurato, trimetilolpropano triglicidilo éter, glicerol propoxilato triglicidilo éter, trifenilolmetano triglicidilo éter, 3,7,14-tris[[3-(epoxipropoxi)propilo]dimetilsililo]1,3,5,7,9,11,14-heptaciclopentiltríciclo[7,3,3,15,11]heptasiloxano, 4,4'-metilenBis(N,N-diglicidilililina), Bis(halometilo)benzeno, Bis(halometilo)bifenilo y Bis(halometilo)naftaleno, tolueno diisocianato, cloruro de acrílico, acrilato de metilo, bisacrilamida de etileno, dianhidruo pirometálico, dicloruro de succinilo, dimetilsuccinato, 3-cloro-1-(3-cloropropilamino-2-propanol, 1,2-Bis(3-cloropropilamino)etano, Bis(3-cloropropilo)amina, 1,3-dicloro-2-propanol, 1,3-dicloropropano, 1-cloro-2,3-epoxipropano, tris[(2-oxiranilo)metilo]amina.

[0162] En algunas realizaciones, el polímero de amina preformado es un polímero de amina reticulado que comprende el residuo de una amina correspondiente a la Fórmula 1a y el polímero de amina reticulado se prepara por polimerización radical de una amina correspondiente a la Fórmula 1a:



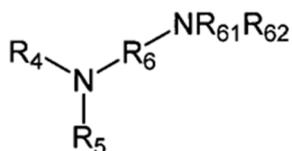
5

Formula 1a

en 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 ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno, alifático, heteroalifático, arilo o heteroarilo. A modo de ejemplo adicional, en una realización de este tipo, R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alilo, vinilo, arilo, aminoalquilo, alcohol, haloalquilo, hidroxialquilo, etéreo, heteroarilo o heterocíclico. A modo de ejemplo adicional, 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 ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, R_4 y R_5 (en combinación con el átomo de nitrógeno al que están unidos) juntos forman parte de una estructura de anillo, de modo que el monómero como se describe por la Fórmula 1a es un nitrógeno que contiene heterociclo (p. ej., 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.

[0163] En algunas realizaciones, el polímero de amina preformado es un polímero de amina reticulado que comprende el residuo de una amina correspondiente a la Fórmula 1b y el polímero de amina reticulado se prepara por polimerización de sustitución de la amina correspondiente a la Fórmula 1b con un reticulante polifuncional (opcionalmente que también comprende restos de amina):

25



30

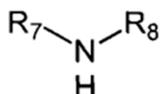
Formula 1b

en 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 independientemente hidrógeno, hidrocarburo saturado, alifático insaturado, arilo, heteroarilo, heteroalquilo o heteroalifático insaturado. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno, alifático, heteroalifático, arilo o heteroarilo. A modo de ejemplo adicional, en una realización de este tipo, R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alilo, vinilo, arilo, aminoalquilo, alcohol, haloalquilo, hidroxialquilo, etéreo, heteroarilo o heterocíclico. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, aminoalquilo, alcohol, arilo, haloalquilo, hidroxialquilo, etéreo, heteroarilo o heterocíclico. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, R_4 y R_5 (en combinación con el átomo de nitrógeno al que están unidos) juntos forman parte de una estructura de anillo, de modo que el monómero como se describe por la Fórmula 1a es un nitrógeno que contiene heterociclo (p. ej., 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. A modo de ejemplo adicional, en cada una de las realizaciones mencionadas en este párrafo, R_6 puede ser metileno, etileno o propileno, y R_{61} y R_{62} pueden ser independientemente hidrógeno, alilo o aminoalquilo.

50

[0164] En algunas realizaciones, el polímero de amina preformado es un polímero de amina reticulado que comprende el residuo de una amina correspondiente a la Fórmula 1c:

55



60

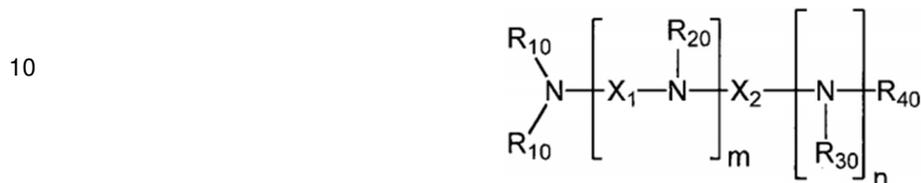
Formula 1c

en donde R_7 es hidrógeno, alifático o heteroalifático y R_8 es alifático o heteroalifático. Por ejemplo, en una de tales realizaciones, por ejemplo, R_7 es hidrógeno y R_8 es alifático o heteroalifático. A modo de ejemplo adicional, en una realización de este tipo, R_7 y R_8 son independientemente alifáticos o heteroalifáticos. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, al menos uno de R_7 y R_8 comprende un resto alilo. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, al menos uno de R_7 y R_8 comprende un resto aminoalquilo. A modo de ejemplo adicional, en

65

una de tales realizaciones, R₇ y R₈ comprenden cada uno un resto alilo. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, R₇ y R₈ comprenden cada uno un resto aminoalquilo. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, R₇ comprende un resto alilo y R₈ comprende un resto aminoalquilo.

5 **[0165]** En algunas realizaciones, el polímero de amina preformado es un polímero de amina reticulado que comprende el residuo de una amina correspondiente a la Fórmula 2:



15 **Formula 2**

en donde

20 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;

35 cada X₁₁ es independientemente hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidroxilo, amino, ácido borónico o halo; y

z es un número no negativo.

40 **[0166]** En una realización, el polímero de amina preformado es un polímero de amina reticulado que 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 correspondiente a la Fórmula 2 con un reticulante polifuncional (opcionalmente también comprende restos de amina) o (2) polimerización por radicales 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.

45 **[0167]** En una realización, el polímero de amina preformado es un polímero de amina reticulado que 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 correspondiente a la Fórmula 2 con un reticulante polifuncional (opcionalmente que también comprende restos amina) o (2) la 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 ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, R₁₀, R₂₀, R₃₀ y R₄₀ son independientemente hidrógeno, alifático o heteroalifático. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, R₁₀, R₂₀, R₃₀ y R₄₀ son independientemente hidrógeno, alquilo, alilo, vinilo o aminoalquilo. A modo de ejemplo adicional, 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 una de las realizaciones ejemplares anteriores de este párrafo, m y z pueden ser independientemente 0, 1, 2 o 3 y n es 0 o 1.

60 **[0168]** En una realización, el polímero de amina preformado es un polímero de amina reticulado que comprende el residuo de una amina correspondiente a la Fórmula 2, el polímero de amina reticulado se prepara mediante (i) polimerización por sustitución de la amina correspondiente a la Fórmula 2 con un reticulante polifuncional (que opcionalmente también comprende restos de amina) o (2) polimerización radical de una amina correspondiente a la Fórmula 2 y X₂ es 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 ejemplo adicional, en una 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

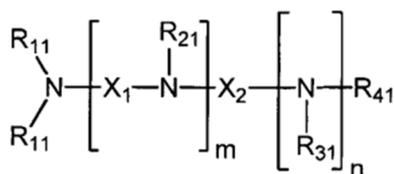
R₄₀ son independientemente hidrógeno, alquilo, alilo, vinilo, o aminoalquilo. En cada una de las realizaciones ejemplares anteriores de este párrafo, m y z pueden ser independientemente 0, 1, 2 o 3 y n es 0 o 1.

5 [0169] En una realización, el polímero de amina preformado es un polímero de amina reticulado que comprende el residuo de una amina correspondiente a la Fórmula 2, el polímero de amina reticulado se prepara mediante (i) polimerización por sustitución de la amina correspondiente a la Fórmula 2 con un reticulante polifuncional (que opcionalmente también comprende restos de amina) o (2) polimerización radical de una amina correspondiente a la Fórmula 2, y m es un número entero positivo. Por ejemplo, en una de tales realizaciones m es un entero positivo, z es 10 un número entero positivo (p. ej., 1 a 3). z es un número entero positivo (p. ej., 1 a 2), X₁₁ es hidrógeno, alifático o heteroalifático, y R₂₀ es hidrógeno, alifático o heteroalifático. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones m es un número entero positivo, z es cero, uno o dos. X₁₁ es hidrógeno alquilo, alqueno o aminoalquilo, y R₂₀ es hidrógeno, alquilo, alqueno o aminoalquilo.

15 [0170] En una realización, el polímero de amina preformado es un polímero de amina reticulado que 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 correspondiente a la Fórmula 2 con un reticulante polifuncional (también comprende opcionalmente 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 otro ejemplo, en una de tales 20 realizaciones, n es 0 o 1, y R₃₀ es hidrógeno, alquilo, alqueno, o aminoalquilo.

[0171] En una realización, el polímero de amina preformado es un polímero de amina reticulado que comprende el residuo de una amina correspondiente a la Fórmula 2, el polímero de amina reticulado se prepara mediante (i) 25 polimerización de sustitución de la amina correspondiente a la Fórmula 2 con un reticulante polifuncional (también comprende opcionalmente 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 alifático o heteroalifático. Por ejemplo, en una de tales realizaciones, m es de 0 a 2, n es 0 o 1, X₂ es alifático o heteroalifático, y R₁₀, R₂₀, R₃₀ y R₄₀ son independientemente hidrógeno, alifático o heteroalifático. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones m es 0 a 2, n es 0 o 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 de este tipo m es 0 a 2, n es 0 o 1, X₂ es alquilo o aminoalquilo, y R₁₀, R₂₀, R₃₀ y R₄₀ son independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, o aminoalquilo.

[0172] En algunas realizaciones, el polímero de amina preformado es un polímero de amina reticulado que comprende el residuo de una amina correspondiente a la Fórmula 2a y el polímero de amina reticulado se prepara por 35 polimerización de sustitución de la amina correspondiente a la Fórmula 2a con un reticulante polifuncional (opcionalmente también que comprende restos de amina):



45 Fórmula 2a

en donde

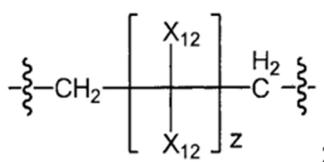
m y n son independientemente números enteros no negativos;

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

R₂₁ y R₃₁ son independientemente hidrógeno o heteroalifático;

55 R₄₁ es hidrógeno, hidrocarbilo sustituido, o hidrocarbilo;

X₁ es



X_2 es alquilo o hidrocarbilo sustituido; cada X_{12} es independientemente hidrógeno, hidroxilo, amino, aminoalquilo, ácido borónico o halo; y

z es un número no negativo.

5

[0173] En una realización, el polímero de amina preformado es un polímero de amina reticulado que 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 reticulante polifuncional (opcionalmente también que comprende restos de aminas). Por ejemplo, en una de tales realizaciones, m y z son independientemente 0, 1, 2 o 3, y n es 0 o 1.

10

[0174] En una realización, el polímero de amina preformado es un polímero de amina reticulado que comprende el residuo de una amina correspondiente a la Fórmula 2a, el polímero de amina reticulado se prepara mediante polimerización de sustitución de la amina correspondiente a la Fórmula 2a con un agente de reticulación polifuncional (también comprende opcionalmente restos de amina), y cada R_{11} es independientemente hidrógeno, alifático, aminoalquilo, haloalquilo, o heteroarilo, R_{21} y R_{31} son independientemente hidrógeno o heteroalifático y R_{41} es hidrógeno, alifático, arilo, heteroalifático o heteroarilo. Por ejemplo, en uno de tales realización, cada R_{11} es hidrógeno, alifático, aminoalquilo, o haloalquilo, R_{21} y R_{31} son independientemente hidrógeno o heteroalifático y R_{41} es hidrógeno, alquilamino, aminoalquilo, alifático, o heteroalifático. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones cada R_{11} es hidrógeno, alifático, aminoalquilo, o haloalquilo, R_{21} y R_{31} son hidrógeno o aminoalquilo, y R_{41} es hidrógeno, alifático, o heteroalifático. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones cada R_{11} y R_{41} es independientemente hidrógeno, alquilo, o aminoalquilo, y R_{21} y R_{31} son independientemente hidrógeno o heteroalifático. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones cada R_{11} y R_{41} es independientemente hidrógeno, alquilo, $-(CH_2)_dNH_2$, $-(CH_2)_dN[(CH_2)_eNH_2]_2$ donde d y e son independientemente 2-4, y R_{21} y R_{31} 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 ó 3 y n es 0 ó 1.

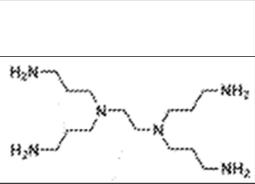
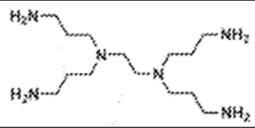
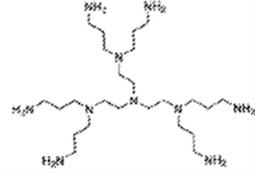
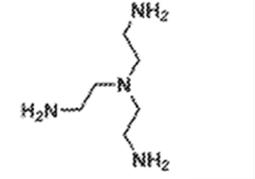
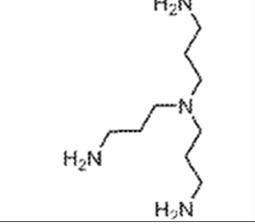
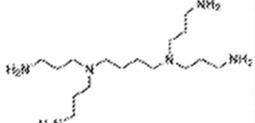
15

20

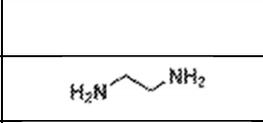
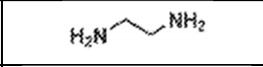
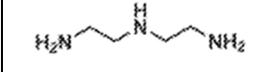
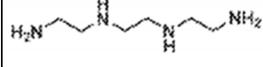
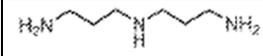
25

[0175] Aminas ejemplares para la síntesis de polímeros que comprenden unidades recurrentes que responden a la Fórmula 2a incluyen, pero no se limitan a aminas que aparecen en la Tabla A.

Tabla A

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)etilo](3-aminopropilo)amino]propano			488,81
C2PW	2-[Bis(2-aminoetilo)amino]etamina	2,2',2''-Triaminotrietilamina o Nitrilotrietilamina		146,24
C3PW	Tris(3-aminopropilo)amina			188,32
C4A3BTA	1,4-bis[Bis(3-aminopropilo)amino]butano			316,54

(Continuación)

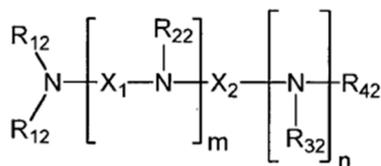
Abreviatura	Nombre IUPAC	Otros nombres		MW (g/mol)
EDA1	1,2-etanodiamina			60,1
EDA2	2-amino-1-(2-aminoetilamino)etano	Bis(2-aminoetilo)amina o 2,2'-diaminodietilamina		103,17
EDA3	1,2-Bis(2-aminoetilamino)etano	N, N' - Bis(2-aminoetilo)etano-1,2-diamina		146,24
PDA1	1,3-propanodiamina			74,3
PDA2	3,3'-diaminodipropilamina			131,22

[0176] Los reticulantes ejemplares para la síntesis de polímeros que comprenden el residuo de aminas correspondientes a la Fórmula incluyen 2a pero no se limitan a agentes de reticulación que aparecen en la Tabla B.

Tabla B

Abreviatura	Nombre común	Nombre IUPAC		MW (g/mol)
BCPA	Bis(3-cloropropilo)amina	Bis(3-cloropropilo)amina		206,54
DC2OH	1,3-dicloroisopropanol	1,3-dicloro-2-propanol		128,98
DCE	dicloroetano	1,2-dicloroetano		98,96
DCP	Dicloropropano	1,3-dicloropropano		112,98
ECH	Epiclorhidrina	1-cloro-2,3-epoxipropano		92,52
TGA	Triglicidilamina	Tris[(2-oxiranilo)metilo]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

[0177] En algunas realizaciones, el polímero de amina preformado es un polímero de amina reticulado que 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

en donde

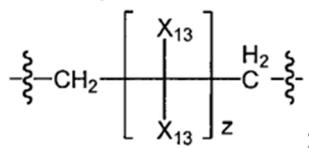
m y n son enteros no negativos independientemente;

cada R₁₂ es independientemente hidrógeno, hidrocarbilo sustituido, o hidrocarbilo;

R₂₂ y R₃₂ son independientemente hidrocarbilo sustituido con hidrógeno, o hidrocarbilo;

R₄₂ es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;

X₁ es



X₂ es alquilo, aminoalquilo, o alcohol;

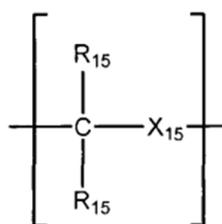
cada X₁₃ es independientemente hidrógeno, hidroxilo, alicíclico, amino, aminoalquilo, halógeno, alquilo, heteroarilo, ácido borónico o arilo;

z es un número no negativo, y

(Continuación)

Abreviat ura	Nombre común	Nombre IUPAC		MW (g/mol)
DAEDA1	Dialiletildiamina	1,2-Bis(alilamino)etano		213,15
DAEDA2	Dialildietilentriamina	2-(Alilamino)-1-[2-(alilamino)etilamino]etano		292,67
DAPDA	Dialilpropildiamina	1,3-Bis(alilamino)propano		227,17
POHDA	Dialilamina isopropanol	1,3-Bis(alilamino)-2-propanol		243,17
AAH	Alilamina	2-propen-1-ilamina		93,5
AEEAH	Aminoetilalilamina	1-(Alilamino)-2-aminoetano		173,08
BAEAAH	Bis(2-aminoetilo) alilamina	1-[N- Alilo (2-aminoetilo)amino]-2-aminoetano		252,61
TAA	Trialilamina	N, N,N-trialilamina		137,22

[0182] En algunas realizaciones, el polímero de amina preformado es un polímero de amina reticulado derivado de una reacción de los polímeros preformados resultantes que utilizan monómeros descritos en cualquiera de las Fórmulas 1, 1a, 1b, 1c, 2, 2a y 2b o un polímero lineal compuesto por una unidad de repetición descrita por la Fórmula 3 con reticuladores externos o funcionalidad polimérica preexistente que puede servir como sitios de reticulación. La Fórmula 3 puede ser una unidad repetida de un copolímero o terpolímero preformado donde X₁₅ es un copolímero aleatorio, alternativo o de bloque. La unidad repetitiva en la Fórmula 3 también puede representar la unidad repetitiva de un polímero preformado que está ramificado o hiperramificado, en donde el punto de ramificación primario puede ser de cualquier átomo en la cadena principal del polímero:

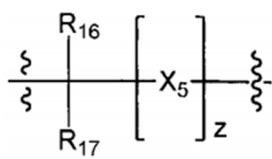


Formula 3

en 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.

[0183] 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 alifáticos o heteroalifáticos, X₅ es hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, oxo (-O-) o amino, y m y z son enteros no negativos. En otra realización, R₁₅, R₁₆ y R₁₇ son independientemente alifático insaturado o heteroalifático 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 independientemente alquilo o heteroalquilo, 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 número entero no negativo. 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 entero no negativo.

[0184] Los agentes de reticulación ejemplares que pueden usarse 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(alilamino)etano, 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-hexametilenbisacrilamida, etilenbisacrilamida, N,N'-Bis(vinilsulfonilacetilo)etilendiamina, 1,3-Bis(vinilsulfonilo) 2-propanol, vinilsulfona, N,N'-metilenbisacrilamida polivinilo éter, polialiléter, divinilbenceno, 1,4-diviniloxibutano y combinaciones de los mismos.

[0185] Polímeros reticulados derivados de los monómeros y polímeros en las fórmulas 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 de bajo punto de ebullición (metanol, etanol, propanol, butanol), dimetilformamida, dimetilsulfóxido, heptano, clorobenceno, tolueno.

[0186] Como se señaló anteriormente, el producto de la primera etapa de polimerización está preferiblemente en forma de bolas cuyo diámetro se controla en el intervalo de 5 a 1000 micras, preferiblemente 10 a 500 micrómetros y lo más preferido 40 - 180 micras.

[0187] El producto de la primera etapa de polimerización está preferiblemente en forma de perlas cuya relación de hinchamiento en agua es entre 2 y 10, más preferiblemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 y más preferiblemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 6.

[0188] Además, si las perlas de polímero reticulado resultantes de la primera etapa de polimerización están protonadas, esto puede reducir la cantidad de reticulación de nitrógeno-nitrógeno en la segunda etapa de reticulación. Por consiguiente, en ciertas realizaciones, el polímero de amina preformado se desprotona al menos parcialmente por tratamiento con una base, preferiblemente una base fuerte tal como una base de hidróxido. Por ejemplo, en una realización, la base puede ser NaOH, KOH, NH₄OH, NaHCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, LiOH, Li₂CO₃, CsOH u otros hidróxidos de metales. Si las cargas se eliminan de la perla de polímero de amina reticulado preformada mediante desprotonación, la perla tenderá a colapsar y el agente de reticulación usado en el segundo paso puede no ser capaz de acceder a los sitios de unión en el polímero a menos que se evite que la perla se colapse. Un medio para evitar que la perla de polímero reticulada se colapse es el uso de un agente de hinchamiento tal como agua para hinchar la perla, permitiendo así que el reticulador de segundo paso acceda a los sitios de unión.

[0189] El polímero preformado se puede reticular para formar la post-polimerización de polímero reticulado usando cualquiera de una gama de reticulación de compuestos que contienen al menos dos grupos funcionales de amina reactiva. En una de tales realizaciones, el reticulador es un compuesto que contiene al menos dos grupos reactivos con aminas seleccionados del grupo que consiste en haluros, epóxidos, fosgeno, anhídridos, carbamatos, carbonatos, isocianatos, tioisocianatos, ésteres, ésteres activados, ácidos carboxílicos y derivados de los mismos, sulfonatos y derivados de los mismos, haluros de acilo, aziridinas, carbonilos α,β-insaturados, cetonas, aldehídos y grupos pentafluoroarilo. El agente de reticulación puede ser, por ejemplo, cualquiera de los agentes de reticulación descritos aquí, incluyendo un agente de reticulación seleccionado de la Tabla B. A modo de ejemplo adicional, en una realización de este tipo, el agente de reticulación es un dihaluro tal como un dicloroalcano.

[0190] Como se señaló anteriormente, en ciertas realizaciones, un agente de hinchamiento para el polímero de amina

preformado se puede incluir en la mezcla de reacción para la segunda etapa de polimerización junto con el agente de reticulación. En general, el agente de hinchamiento y el agente de reticulación pueden ser miscibles o inmiscibles y el agente de hinchamiento puede ser cualquier composición o combinación de composiciones que tengan la capacidad de hinchar el polímero de amina preformado. Los agentes de hinchamiento ejemplares incluyen disolventes polares tales como agua, metanol, etanol, *N*-propanol, isopropanol, *N*-butanol, ácido fórmico, ácido acético, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, nitrometano, carbonato de propileno o una combinación de los mismos. Además, la cantidad de agente de hinchamiento incluida en la mezcla de reacción es menor que la capacidad de absorción del polímero de amina preformado para el agente de hinchamiento. En la invención, la relación en peso de agente de hinchamiento a polímero preformado en la mezcla de reacción será inferior a 1:1. A modo de ejemplo adicional, en algunas realizaciones, la relación en peso de agente de hinchamiento a polímero preformado en la mezcla de reacción será inferior a 0,5:1. A modo de ejemplo adicional, en algunas realizaciones, la relación en peso de agente de hinchamiento a polímero preformado en la mezcla de reacción será inferior a 0,4:1. A modo de ejemplo adicional, en algunas realizaciones, la relación en peso de agente de hinchamiento a polímero preformado en la mezcla de reacción será inferior a 0,3:1. En general, sin embargo, la relación en peso del agente de hinchamiento al polímero preformado en la mezcla de reacción será típicamente de al menos 0,05:1, respectivamente.

[0191] Cuando el agente de hinchamiento comprende agua, la relación en peso de agua a polímero de amina preformado en la mezcla de reacción será inferior a aproximadamente 1:1. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, la mezcla de reacción comprende agua como agente de hinchamiento y la relación en peso de agua a polímero de amina preformado en la mezcla de reacción será típicamente menor de aproximadamente 0,75:1. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, la mezcla de reacción comprende agua como agente de hinchamiento y la relación en peso de agua a polímero de amina preformado en la mezcla de reacción será típicamente menor que aproximadamente 0,5:1. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, la mezcla de reacción comprende agua como agente de hinchamiento y la relación en peso de agua a polímero de amina preformado en la mezcla de reacción será típicamente menor de aproximadamente 0,25:1. En general, sin embargo, cuando se emplea agua como agente de hinchamiento, la relación en peso de agua a polímero de amina preformado en la mezcla de reacción será típicamente de al menos aproximadamente 0,15:1 (agua a polímero) pero menor que la capacidad de absorción de agua del polímero preformado de amina. A modo de ejemplo adicional, en una realización, la relación en peso de agua a polímero de amina preformado en la mezcla de reacción será típicamente al menos aproximadamente 0,2:1 pero menor que la capacidad de absorción de agua del polímero de amina preformado. A modo de ejemplo adicional, en una realización, la relación en peso de agua a polímero de amina preformado en la mezcla de reacción será típicamente al menos aproximadamente 0,25:1 pero menor que la capacidad de absorción de agua del polímero de amina preformado. A modo de ejemplo adicional, en una realización, la relación en peso de agua a polímero de amina preformado en la mezcla de reacción será típicamente al menos aproximadamente 0,5:1 pero menor que la capacidad de absorción de agua del polímero de amina preformado. A modo de ejemplo adicional, en una realización, la relación en peso de agua a polímero de amina preformado en la mezcla de reacción será típicamente al menos aproximadamente 0,75:1 pero menor que la capacidad de absorción de agua del polímero de amina preformado. A modo de ejemplo adicional, en una realización, la relación en peso de agua a polímero de amina preformado en la mezcla de reacción será típicamente al menos aproximadamente 1:1 pero menor que la capacidad de absorción de agua del polímero de amina preformado.

[0192] En cada una de las realizaciones anteriores, la mezcla de reacción puede contener una amplia gama de cantidades de agentes de reticulación. Por ejemplo, en una realización, el reticulante puede usarse en un gran exceso en relación con la cantidad de polímero de amina preformado en las mezclas de reacción. Dicho de otra manera, en tales realizaciones, el agente de reticulación es un disolvente de reticulación, es decir, es tanto un disolvente para la mezcla de reacción como un agente de reticulación para el polímero de amina preformado. En tales realizaciones, se pueden incluir opcionalmente otros disolventes en la mezcla de reacción pero no se requieren. Alternativamente, el polímero de amina preformado, el agente de hinchamiento y el reticulante pueden dispersarse en un disolvente que es miscible con el reticulante e inmisible con el agente de hinchamiento. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente de hinchamiento puede ser un disolvente polar; en algunas de tales realizaciones, por ejemplo, el agente de hinchamiento puede comprender agua, metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, ácido fórmico, ácido acético, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, nitrometano o una combinación de los mismos. A modo de ejemplo adicional, cuando el agente de hinchamiento comprende un disolvente polar, el sistema disolvente para la mezcla de reacción comprenderá típicamente un disolvente no polar tal como pentano, ciclopentano, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno, 1,4-dioxano, cloroformo, éter dietílico, diclorometano, dicloroetano, dicloropropano, diclorobutano o una combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, el reticulante y el disolvente pueden ser iguales; es decir, el disolvente es un disolvente de reticulación tal como 1,2-dicloroetano, 1,3-dicloropropano, 1,4-diclorobutano o una combinación de los mismos.

[0193] En aquellas realizaciones en las que la mezcla de reacción comprende un agente de hinchamiento, a veces se prefiere combinar el polímero de amina preformado con el disolvente (a veces alternativamente denominado dispersante) antes de que el polímero de amina preformado se combine con el agente de hinchamiento en la mezcla de reacción. En ciertas realizaciones, el polímero reticulado resultante tiende a estar menos agregado cuando el polímero de amina preformado se combina con un disolvente (dispersante) que es inmisible con el agente de hinchamiento antes de que el polímero de amina preformado se combine con el agente de hinchamiento. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, menos del 25% de las partículas en una muestra representativa de una población de

partículas de amina reticuladas después de la polimerización se agregan en aglomerados. Por ejemplo, en algunas realizaciones, menos del 20% de las partículas en una muestra representativa de una población de partículas de amina reticuladas después de la polimerización se agregan en aglomerados. A modo de ejemplo adicional, en algunas realizaciones, menos del 15% de las partículas en una muestra representativa de una población de partículas de amina reticuladas después de la polimerización se agregan en aglomerados. A modo de ejemplo adicional, en algunas realizaciones, menos del 10% de las partículas en una muestra representativa de una población de partículas de amina reticuladas después de la polimerización se agregan en aglomerados. A modo de ejemplo adicional, en algunas realizaciones, menos del 5% de las partículas en una muestra representativa de una población de partículas de amina reticuladas después de la polimerización se agregan en aglomerados. A modo de ejemplo adicional, en algunas realizaciones, menos del 1% de las partículas en una muestra representativa de una población de partículas de amina reticuladas después de la polimerización se agregan en aglomerados. La agregación se puede evaluar mediante microscopía u otros medios para medir la distribución del tamaño de partícula. La falta de agregación se puede definir como perlas generalmente separadas y de flujo libre que carecen de grupos macroscópicos y/o microscópicos. La distribución del tamaño de partícula (como se define en otra parte) puede indicar que se ha producido agregación, por ejemplo, si el tamaño promedio (d(50)) y/o d(90) del polímero de amina reticulado posterior a la polimerización aumenta después de la etapa de reticulación en relación con las perlas de polímero de amina preformado como se describió previamente.

[0194] En una realización, se forma un polímero de amina preformado en un primer paso y el polímero de amina preformado se reticula en un segundo paso para el polímero reticulado después de la polimerización sin aislar el polímero de amina preformado entre el primer y el segundo paso (a veces referido como una "síntesis de un recipiente"). Por ejemplo, en una de tales realizaciones, se forma un polímero de amina preformado en una primera mezcla de reacción (como se describió anteriormente en el presente documento) y, sin aislar el polímero de amina preformado formado en la primera mezcla de reacción, el polímero de amina preformado se reticula usando cualquiera de los reticuladores descritos en este documento (que incluyen, por ejemplo, un reticulador seleccionado de la Tabla B). A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, el polímero preformado puede dispersarse en cualquiera de los disolventes no polares descritos en el presente documento (incluyendo, por ejemplo, un disolvente de reticulación) para formar una mezcla de reacción y se añade un agente de hinchamiento a la mezcla de reacción. En una realización ejemplar de este tipo, el reticulante se selecciona de la Tabla B, el disolvente es un disolvente reticulable inmiscible en agua tal como 1,2-dicloroetano ("DCE") o 1,3-dicloropropano ("DCP"), y el agente de hinchamiento comprende agua. En cada una de las realizaciones anteriores, el polímero preformado puede ser un polímero que contiene amina que contiene un residuo de un monómero descrito en cualquiera de las Fórmulas 1, 1a, 1b, 1c, 2, 2a y 2b o un polímero lineal compuesto de una unidad repetida descrito por la Fórmula 3; por ejemplo, en cada una de las realizaciones anteriores, el polímero preformado puede contener el residuo de dos o más aminas de molécula pequeña y reticuladores descritos en la Tabla C.

[0195] En una realización ejemplar, un polímero de poliamina preformado se reticula bajo, por ejemplo, condiciones de suspensión para generar una partícula de tamaño de partícula diana y morfología. El reticulante puede ser miscible en agua o miscible en agua. Cuando se usa un reticulante inmiscible en agua (p. ej., DCE o DCP) como dispersante, se logran altas selectividades de unión a cloruro, como se demuestra, por ejemplo, en SIB y/o SOB.

[0196] En una realización, puede formarse un polímero de amina y luego reticularse adicionalmente en el mismo matraz de reacción y en una serie de reacción. Se puede preparar un polímero de amina reticulado, por ejemplo, en condiciones de suspensión para generar una partícula de tamaño de partícula y morfología diana. En el mismo matraz de reacción, y sin aislamiento, el contenido de agua en las perlas puede reducirse mediante los métodos de Dean Stark u otras técnicas de evaporación similares. El agua se ajusta a la cantidad diana de manera que se pueda realizar una segunda reacción de reticulación para producir un polímero final con las propiedades y características deseadas.

[0197] En una realización, el polímero de amina reticulado se trata para reducir la concentración de cualquier grupo reactivo de amina residual (p. ej., grupos funcionales reactivos con amina) introducido en el polímero reticulado por un reticulante. Por ejemplo, en una de tales realizaciones, el polímero reticulado (p. ej., un el polímero reticulado después de la polimerización como se describió previamente) se trata con un agente de enfriamiento tal como una base, se lava, se calienta o se trata de otro modo para eliminar o apagar los grupos reactivos a amina. Por ejemplo, en una realización, el polímero reticulado se trata con hidróxido de amonio. El tratamiento con hidróxido de amonio puede ocurrir inmediatamente después de la reacción, durante los pasos de lavado o después de que el polímero se haya lavado y secado, en cuyo caso el polímero puede procesarse a través de otra serie de pasos de lavado. En otra realización, el polímero reticulado se calienta en un horno convencional o en un horno de vacío a una temperatura superior a la temperatura ambiente durante un período de tiempo, por ejemplo 60°C durante más de 36 horas. La incubación del horno puede ocurrir bajo una atmósfera inerte (p. ej., nitrógeno o argón) para reducir la posibilidad de oxidación.

[0198] En una realización, un polímero de amina preformado caracterizado por una primera selectividad para cloruro relativo a citrato, fosfato y/o taurocolato en SGF, SIB y/o SOB se reticula en una reacción de reticulación posterior a la polimerización para proporcionar un polímero reticulado (es decir, el polímero reticulado después de la polimerización) que tiene una segunda selectividad (diferente) para cloruro con respecto a citrato, fosfato y/o taurocolato en SGF, SIB y/o SOB. En una de tales realizaciones, el polímero de amina preformado es el producto de

reacción de una polimerización de sustitución de reactivos polifuncionales, al menos uno de los cuales comprende restos de amina. En otra realización de este tipo, el polímero preformado es el producto de reacción de una polimerización radical de un monómero que comprende al menos un resto amina o un resto que contiene nitrógeno. En una segunda etapa de reticulación (que opcionalmente se puede llevar a cabo después de que el polímero preformado se aísla o como una segunda etapa en una reacción en un recipiente), el polímero de amina preformado se reticula con un reticulante polifuncional, que opcionalmente contiene restos de amina.

[0199] En una realización ejemplar, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad de unión aumentada para cloruro y una capacidad de unión disminuida para fosfato en SIB con respecto al polímero de amina preformado. Por ejemplo, en una de tales realizaciones, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad de unión incrementada para cloruro y una capacidad de unión disminuida para fosfato en SIB con respecto al polímero preformado. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad de cloruro en SIB que es al menos un 10% mayor que la capacidad de unión del polímero preformado para cloruro en SIB. A modo de ejemplo adicional, en una realización de este tipo, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad de cloruro en SIB que es al menos un 25% mayor que la capacidad de unión del polímero preformado para cloruro en SIB. A modo de ejemplo adicional, en una realización de este tipo, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad de cloruro en SIB que es al menos un 50% mayor que la capacidad de unión del polímero preformado para cloruro en SIB. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad de cloruro en SIB que es al menos un 75% mayor que la capacidad de unión del polímero preformado para cloruro en SIB. A modo de ejemplo adicional, en una realización de este tipo, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad de cloruro en SIB que es al menos 100% mayor que la capacidad de unión del polímero preformado para cloruro en SIB. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad de cloruro en SIB que es al menos 125% mayor que la capacidad de unión del polímero preformado para cloruro en SIB. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad para el cloruro en SIB que es al menos 150% mayor que la unión a la capacidad del polímero preformado para el cloruro en SIB. A modo de ejemplo adicional, en una realización de este tipo, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad de cloruro en SIB que es al menos un 200% mayor que la capacidad de unión del polímero preformado para cloruro en SIB. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad para fosfato en SIB que es al menos 10% menor que la capacidad de unión del polímero preformado para fosfato en SIB. A modo de otro ejemplo, en una de tales realizaciones el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad para fosfato en SIB que es al menos 20% menos que la capacidad de unión de polímero preformado para el fosfato en SIB. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad para fosfato en SIB que es al menos 30% menor que la capacidad de unión del polímero preformado para fosfato en SIB. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad para fosfato en SIB que es al menos 40% menor que la capacidad de unión del polímero preformado para fosfato en SIB. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad para fosfato en SIB que es al menos 50% menor que la capacidad de unión del polímero preformado para fosfato en SIB. A modo de ejemplo adicional, en una realización de este tipo, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad para fosfato en SIB que es al menos un 60% menor que la capacidad de unión del polímero preformado para fosfato en SIB. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad para fosfato en SIB que es al menos un 70% menor que la capacidad de unión del polímero preformado para fosfato en SIB. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad para fosfato en SIB que es al menos 80% menor que la capacidad de unión del polímero preformado para fosfato en SIB. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad para fosfato en SIB que es al menos 90% menor que la capacidad de unión del polímero preformado para fosfato en SIB. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad para fosfato en SIB que es al menos un 95% menor que la capacidad de unión del polímero preformado para fosfato en SIB. A modo de ejemplo adicional, en una realización de este tipo, el polímero reticulado después de la polimerización tiene (i) una mayor capacidad de unión para cloruro (el aumento porcentual es al menos 10%, 25%, 50%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175%, o incluso al menos 200%) y una capacidad de unión disminuida para fosfato en SIB (la disminución porcentual es al menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o incluso al menos 95%) en relación con el polímero de amina preformado y (ii) una capacidad de unión disminuida para cloruro en SGF en relación con el polímero de amina preformado.

[0200] En una realización ejemplar, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad de unión aumentada para cloruro y una capacidad de unión disminuida para fosfato, citrato o taurocolato en SOB en relación con el polímero de amina preformado. Por ejemplo, en una de tales realizaciones, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad de unión aumentada para cloruro y una capacidad de unión disminuida para fosfato en SOB con respecto al polímero preformado. A modo de ejemplo adicional, en una realización de este tipo, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad de unión incrementada para cloruro y una capacidad de unión disminuida para citrato en SOB en relación con el polímero de amina preformado. A modo de ejemplo adicional, en una realización de este tipo, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una

capacidad de unión aumentada para cloruro y una capacidad de unión disminuida para taurocolato en SOB con respecto al polímero de amina preformado. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad de unión aumentada para cloruro y una capacidad de unión disminuida para fosfato, citrato y taurocolato, combinados, en SOB en relación con el polímero de amina preformado.

[0201] A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad para el cloruro en SOB que es al menos 10% mayor que la capacidad de unión del polímero preformado para el cloruro en SOB. A modo de ejemplo adicional, en una realización de este tipo, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad de cloruro en SOB que es al menos un 25% mayor que la capacidad de unión del polímero preformado para cloruro en SOB. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad de cloruro en SOB que es al menos 50% mayor que la capacidad de unión del polímero preformado para cloruro en SOB. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad para el cloruro en SOB que es al menos 75% mayor que la capacidad de unión del polímero preformado para el cloruro en SOB. A modo de ejemplo adicional, en una realización de este tipo, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad de cloruro en SOB que es al menos 100% mayor que la capacidad de unión del polímero preformado para cloruro en SOB. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad de cloruro en SOB que es al menos 125% mayor que la capacidad de unión del polímero preformado para cloruro en SOB. A modo de ejemplo adicional, en una realización de este tipo, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad de cloruro en SOB que es al menos un 150% mayor que la capacidad de unión del polímero preformado para cloruro en SOB. A modo de ejemplo adicional, en una realización de este tipo, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad de cloruro en SOB que es al menos un 200% mayor que la capacidad de unión del polímero preformado para cloruro en SOB. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad para fosfato, citrato y taurocolato en SOB que es al menos 10% menor que la capacidad de unión del polímero preformado para fosfato, citrato y taurocolato en SOB. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad para fosfato, citrato y taurocolato en SOB que es al menos un 20% menor que la capacidad de unión del polímero preformado para fosfato, citrato y taurocolato en SOB. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad para fosfato, citrato y taurocolato en SOB que es al menos 30% menor que la capacidad de unión del polímero preformado para fosfato, citrato y taurocolato en SOB. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad para fosfato, citrato y taurocolato en SOB que es al menos un 40% menor que la capacidad de unión del polímero preformado para fosfato, citrato y taurocolato en SOB. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad para fosfato, citrato y taurocolato en SOB que es al menos un 50% menor que la capacidad de unión del polímero preformado para fosfato, citrato y taurocolato en SOB. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad para fosfato, citrato y taurocolato en SOB que es al menos un 60% menor que la capacidad de unión del polímero preformado para fosfato, citrato y taurocolato en SOB. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad para fosfato, citrato y taurocolato en SOB que es al menos un 70% menor que la capacidad de unión del polímero preformado para fosfato, citrato y taurocolato en SOB. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad para fosfato, citrato y taurocolato en SOB que es al menos un 80% menor que la capacidad de unión del polímero preformado para fosfato, citrato y taurocolato en SOB. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad para fosfato, citrato y taurocolato en SOB que es al menos un 90% menor que la capacidad de unión del polímero preformado para fosfato, citrato y taurocolato en SOB. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, el polímero reticulado después de la polimerización tiene una capacidad para fosfato, citrato y taurocolato en SOB que es al menos un 95% menor que la capacidad de unión del polímero preformado para fosfato, citrato y taurocolato en SOB. A modo de ejemplo adicional, en una realización de este tipo, el polímero reticulado después de la polimerización tiene (i) una mayor capacidad de unión para cloruro (el aumento porcentual es al menos 10%, 25%, 50%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175%, o incluso al menos 200%) y una capacidad de unión disminuida para fosfato, citrato y taurocolato en SOB (la disminución porcentual es al menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o incluso al menos 95%) en relación con el polímero de amina preformado y (ii) una capacidad de unión disminuida en SGF en relación con el polímero de amina preformado.

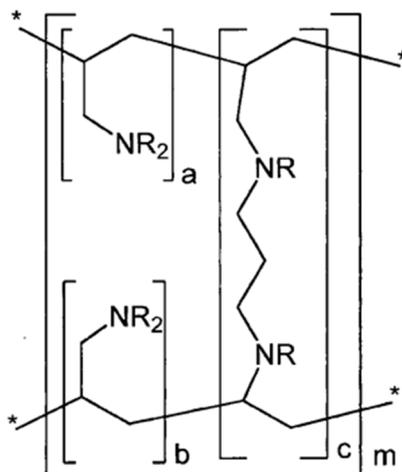
[0202] Las moléculas de partida descritas en las fórmulas 1 a 3 pueden copolimerizarse con uno o más de otros monómeros de la invención, oligómeros u otros grupos polimerizables. Dichas arquitecturas de copolímeros pueden incluir, entre otros, polímeros en bloque o de tipo bloque, copolímeros de injerto y copolímeros aleatorios. La incorporación de monómeros descritos por las fórmulas 1 a 3 puede variar de 1% a 99%. En algunas realizaciones, la incorporación de comonómero está entre 20% y 80%.

[0203] Ejemplos de comonómeros que pueden ser utilizados solos o en combinación no limitantes incluyen: estireno, alilamina, clorhidrato de alilamina sustituido, estireno sustituido, acrilato de alquilo, acrilato de alquilo sustituido, 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, N-vinilamida, derivados del ácido maleico, vinilo éter, alilo, monómeros de metalilo y combinaciones del mismo. También se pueden usar versiones funcionalizadas de estos monómeros. Los monómeros o comonómeros específicos adicionales que pueden usarse en esta invención incluyen, pero no se limitan 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, ametilrestireno, 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-hidroxilo, metacrilato de hidroxipropilo (todos los isómeros), metacrilato de hidroxibutilo (todos los isómeros), metacrilato de N,N-dimetilaminoetilo, metacrilato de N,N-dietilaminoetilo, metacrilato de trietilenglicol, anhídrido itacónico, ácido itacónico, acrilato de glicidilo, acrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de hidroxipropilo (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-butilmetacrilamida, N,N-butilmetacrilamida, N-metilolmetacrilamida, N-etilolmetacrilamida, N-terc-butilacrilamida, N,N-butilacrilamida, N-metilolacrilamida, N-etilolacrilamida, 4-acrilolmorfolina, ácido benzoico de vinilo (todos los isómeros), dietilaminoestireno (todos los isómeros), ácido benzoico de α -metilvinilo (todos los isómeros), dietilamino ametilrestireno (todos los isómeros), ácido p-vinilbencenosulfónico, sal sódica sulfónica de p-vinilbenceno, 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, acetamida de N-vinilo, alilamina, metalilamina, alcohol alílico, metilviniléter, etilviniléter, butilviniléter, butadieno, isopreno, cloropreno, etileno, acetato de vinilo y combinaciones de los mismos.

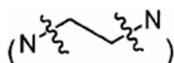
[0204] Modificación adicional al polímero preformado reticulado que puede lograrse mediante la adición de modificadores, incluyendo pero no limitado a los monómeros de amina, agentes de reticulación adicionales, y polímeros. La modificación se puede lograr a través de métodos covalentes o no covalentes. Estas modificaciones pueden estar regular o irregularmente dispersas por todo el material de polímero preformado, incluyendo modificaciones sesgadas a la superficie del polímero preformado reticulado. Además, se pueden hacer modificaciones para cambiar las propiedades físicas del polímero reticulado preformado, que incluyen pero no se limitan a reacciones que ocurren con grupos reactivos restantes tales como grupos haloalquilo y grupos alilo en el polímero preformado. Las reacciones y modificaciones al polímero reticulado preformado pueden incluir, entre otras, reacciones de base ácida, reacciones de sustitución nucleofílica, reacciones de Michael, interacciones electrostáticas no covalentes, interacciones hidrofóbicas, interacciones físicas (reticulación) y reacciones radicales.

[0205] En una realización, el polímero de amina reticulado después de la polimerización es un polímero de amina reticulado que comprende una estructura que corresponde a la Fórmula 4:



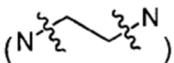
Formula 4

en donde cada R es de manera inherente hidrógeno o una reticulación de etileno entre dos átomos de nitrógeno del polímero de amina reticulado

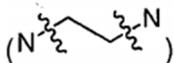


5 y a, b, c y m son enteros. Típicamente, m es un número entero grande que indica una red de polímero extendida. En una de tales realizaciones, una relación de la suma de a y b a c (es decir, a+b:c) está en el intervalo de aproximadamente 1:1 a 5:1. Por ejemplo, en una de tales realizaciones, una relación de la suma de a y b a c (es decir, a+b:c) está en el intervalo de aproximadamente 1,5:1 a 4:1. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, una relación de la suma de a y b a c (es decir, a+b:c) está en el intervalo de aproximadamente 1,75:1 a 3:1. Por ejemplo, en una de tales realizaciones, una relación de la suma de a y b es 57, c es 24 y m es un número entero grande que indica una red de polímero extendida. En cada una de las realizaciones anteriores, R puede ser a c (es decir, a+b:c) está en el intervalo de aproximadamente 2:1 a 2,5:1. Como se observa en cada una de las realizaciones anteriores, cada R puede ser independientemente hidrógeno o un entrecruzamiento de etileno entre dos átomos de nitrógeno. Típicamente, sin embargo, el 50-95% de los sustituyentes R serán hidrógeno y el 5-50% será un reticulante de etileno

15



20 Por ejemplo, en una de tales realizaciones, el 55-90% de los sustituyentes R son hidrógeno y el 10-45% son reticulación de etileno



25 A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, 60-90% de los sustituyentes R son hidrógeno y 10-40% son una reticulación de etileno. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, 65-90% de los sustituyentes R son hidrógeno y 10-35% son un reticulante de etileno.

30



A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, 70-90% de los sustituyentes R son hidrógeno y 10-30% son un reticulante de etileno. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, el 75-85% de los sustituyentes R son hidrógeno y el 15-25% son un entrecruzamiento de etileno. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, el 80-85% de los sustituyentes R son hidrógeno y el 15-20% son un entrecruzamiento de etileno. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, aproximadamente el 81% de los sustituyentes R son hidrógeno y aproximadamente el 19% son un entrecruzamiento de etileno.

40 **[0206]** Como se describe con mayor detalle en los Ejemplos, se descubrió que los polímeros en los que se aumentaba la reticulación y/o entrelazamiento tenían una hinchazón más baja que aquellos con reticulación y/o entrelazamiento más bajos, pero también tenían una capacidad de unión para el ión diana (p. ej., cloruro) que fue tan grande o mayor que los polímeros de reticulación y/o entrelazamiento inferiores, mientras que la unión de iones interferentes como el fosfato se redujo significativamente. El efecto de selectividad se introdujo de dos maneras diferentes: 1) Se sacrificó la capacidad general por especificidad de cloruro. Los reticuladores que no incluyen sitios de unión a cloruro (p. ej., epíclorhidrina) permiten una reticulación incrementada mientras que la capacidad total se reduce proporcionalmente a la cantidad de reticulante incorporado al polímero. 2) Se conserva la capacidad general para la especificidad de cloruro: los reticuladores que incluyen sitios de unión a cloruro (p. ej., dialilaminas) permiten una mayor reticulación mientras que la capacidad total se mantiene igual o se reduce solo en una pequeña cantidad.

50 **[0207]** Los polímeros descritos en este documento de iones exhiben propiedades de unión, generalmente de protón de unión para formar el positivo de carga seguido de anión vinculante. En realizaciones preferidas, los polímeros exhiben propiedades de unión a cloruro. La capacidad de unión de iones (p. ej., cloruro) es una medida de la cantidad de un ion particular que un aglutinante de iones 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 la luz gastrointestinal, o in vivo, por ejemplo, a partir de iones (p. ej., bicarbonato o citrato), excreción urinaria, o ex vivo, por ejemplo, utilizando líquidos aspirados, por ejemplo, contenido de lumen de quimo/gastrointestinal obtenido de animales de laboratorio, pacientes o voluntarios. Las mediciones se pueden realizar en una solución que contenga solo el ion objetivo, o al menos ningún otro soluto competidor que compita con los iones diana para unirse al polímero. En estos casos, se usaría un tampón que no interfiera (p. ej., una solución de ácido clorhídrico, con o sin cloruro de sodio adicional). Alternativamente, las mediciones pueden realizarse en un tampón interferente que contiene otros solutos competidores, por ejemplo, otros iones o metabolitos que compiten con los iones diana por unirse a la resina.

65 **[0208]** En algunas realizaciones, el polímero se une al ácido clorhídrico. Para uso in vivo, por ejemplo, en el tratamiento de la acidosis metabólica, es deseable que el polímero tenga una alta capacidad de unión a protones y cloruro. Las

mediciones in vitro de la capacidad de unión no se traducen necesariamente en capacidades de unión in vivo. Por lo tanto, es útil definir la capacidad de unión en términos de capacidad tanto in vitro como in vivo.

5 [0209] La capacidad de unión a cloruro in vitro de los polímeros de la invención en HCl de unión puede ser mayor que aproximadamente 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 mmol/g. En algunas realizaciones, la capacidad de unión a cloruro in vitro de los polímeros de la invención para el ión diana es mayor de aproximadamente 5,0 mmol/g, preferiblemente mayor de aproximadamente 7,0 mmol/g, incluso más preferiblemente mayor de aproximadamente 9,0 mmol/g, y aún incluso más preferiblemente mayor de aproximadamente 10,0 mmol/g. En algunas realizaciones, la capacidad de unión a cloruro puede variar de aproximadamente 5,0 mmol/g a aproximadamente 25 mmol/g, preferiblemente de aproximadamente 7,5 mmol/g a aproximadamente 20 mmol/g, y aún más preferiblemente de aproximadamente 10 mmol/g a aproximadamente 15 mmol/g. Se conocen varias técnicas en la técnica para determinar la capacidad de unión al cloruro.

15 [0210] La capacidad de unión máxima in vivo (es decir, la cantidad máxima de [protón y] cloruro unida en condiciones que probablemente se encuentren en el tracto GI de un humano) puede evaluarse mediante la unión de cloruro de 12-16 h en el ensayo de fluido gástrico simulado ("SGF") y es una medida estructural de lo tan bien que se incorporaron los monómeros y los reticuladores. Los valores del FPS representan una confirmación experimental de la capacidad de unión máxima teórica de los polímeros y caen en el mismo intervalo que la capacidad calculada basado en la estequiometría de los materiales de partida.

20 [0211] Con el fin de contrarrestar la unión del protón, el cloruro es el anión elegido para unirse ya que su eliminación no tiene un impacto negativo en el bicarbonato sérico. Los aniones distintos del cloruro, destinados a neutralizar la carga positiva de protones, 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, distintos del cloruro, influye en las reservas generales de bicarbonato en los compartimientos intracelulares y extracelulares.

25 [0212] La selectividad del polímero para unir cloruro puede evaluarse in vitro usando condiciones que imitan diversas condiciones, aniones y concentraciones de aniones encontradas en el lumen GI. La unión al cloruro se puede comparar con el fosfato solo (p. ej., SIB [Tampón Intestinal Simulado]; o con un intervalo de aniones encontrados en el tracto GI (p. ej., SOB).

30 [0213] En algunas realizaciones, la unión del cloruro en el ensayo SIB después una exposición de una hora del polímero al tampón de prueba a 37°C es mayor que aproximadamente 2,0 mmol por gramo de polímero, preferiblemente mayor que aproximadamente 2,5 mmol/g de polímero, más preferiblemente mayor que aproximadamente 3,0 mmol/g de polímero, incluso más preferiblemente mayor de aproximadamente 3,5 mmol/g de polímero y lo más preferiblemente mayor de aproximadamente 4,0 mmol/g de polímero.

35 [0214] En algunas realizaciones, la unión de cloruro en el ensayo SOB después de dos horas de exposición del polímero al tampón de prueba a 37°C es mayor que aproximadamente 1,0 mmol por gramo de polímero, preferiblemente mayor que aproximadamente 2,0 mmol/g de polímero, más preferiblemente mayor que aproximadamente 3,0 mmol/g de polímero, incluso más preferiblemente mayor que aproximadamente 3,5 mmol/g de polímero y más preferiblemente mayor de aproximadamente 4,0 mmol/g de polímero.

40 [0215] En algunas realizaciones, la unión del cloruro en este ensayo SOB después de veinticuatro horas de exposición del polímero al tampón de prueba a 37°C es mayor de aproximadamente 0,5 mmol por gramo de polímero, preferiblemente mayor de aproximadamente 1 mmol/g de polímero, más preferiblemente mayor de aproximadamente 1,5 mmol/g de polímero, incluso más preferiblemente mayor de aproximadamente 2,0 mmol/g de, incluso más preferiblemente mayor de aproximadamente 2,5 mmol/g de polímero y lo más preferiblemente mayor de aproximadamente 3,0 mmol/g de polímero. La unión de cloruro en SOB después de 24 horas de exposición a 37°C es una medida de la capacidad de un polímero para retener cloruro a medida que pasa a través del tracto gastrointestinal.

45 [0216] Otra forma de medir la retención de (protón y cloruro) es exponer primero el polímero a SGF, aislar el polímero, luego exponer el polímero a SOB. para aislar el polímero nuevamente y luego exponer el polímero a las condiciones típicas del lumen del colon, por ejemplo, usando el tampón "GI Compartment Transit Assay" (GICTA). En algunas realizaciones, la cantidad de cloruro que queda unida al polímero después de una exposición de una hora a SGF, luego dos horas de exposición a SOB a 37°C y luego 48 horas de exposición a GICTA a 37°C es mayor que aproximadamente 0,5 mmol por gramo de polímero, preferiblemente mayor que aproximadamente 0,5 mmol/g de polímero, más preferiblemente mayor que aproximadamente 1,0 mmol/g de polímero, incluso más preferiblemente mayor que aproximadamente 2,0 mmol/g de polímero y lo más preferiblemente mayor que aproximadamente 3,0 mmol/g de polímero. En una realización, el polímero tiene un contenido de cloruro retenido de al menos 30% del cloruro que se unió inicialmente en un GI Compartment Transit Assay ("GICTA") (es decir, se unió durante la etapa de unión de SGF). En una de tales realizaciones, el polímero de amina reticulado tiene un contenido de cloruro retenido de al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80% o incluso al menos 90% del cloruro que se unió inicialmente en un ensayo de tránsito del compartimento GI. En una realización, el polímero tiene un contenido de cloruro retenido de al menos 0,5, al menos 1, al menos 1,5, al menos 2, al menos 2,5, al menos 3, al menos 3,5, al menos 4, al menos 4,5, o incluso al menos 5 mmol/g de polímero de cloruro en un GI

Compartiment Transit Assay ("GICTA"). En una realización, el polímero de amina reticulado tiene un contenido de cloruro retenido de al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80% o incluso al menos 90% del cloruro que se unió inicialmente en un ensayo de tránsito del compartimento GI y un contenido de cloruro retenido de al menos 0,5, al menos 1, al menos 1,5, al menos 2, al menos 2,5, al menos 3, al menos 3,5, al menos 4, al menos 4,5, o incluso al menos 5 mmol/g de polímero de cloruro en un GI Compartment Transit Assay ("GICTA").

[0217] En algunas realizaciones, el rendimiento de unión in vivo de los polímeros de la presente descripción puede evaluarse midiendo el cambio en los niveles de ácido en orina después de la administración a un animal, incluido un humano, con función renal normal. La eliminación de HCl adicional (o equivalente de HCl) del cuerpo por la acción del polímero administrado, dado el tiempo suficiente para alcanzar el equilibrio metabólico, se refleja en cambios en el bicarbonato de orina, ácido titulable, citrato u otros indicadores de excreción de ácido urinario.

[0218] Para unir protones, los constituyentes de amina de los polímeros pueden ser aminas primarias, secundarias o terciarias, pero no aminas cuaternarias. Las aminas cuaternarias permanecen sustancialmente cargadas en todas las condiciones fisiológicas y, por lo tanto, no se unen a un protón antes de unir un anión. El porcentaje de aminas cuaternarias se puede medir de varias maneras, incluidos los enfoques de titulación y titulación inversa. Otro método simple pero preciso es comparar la unión de aniones (p. ej., cloruro) a pH bajo y alto. Mientras que la unión de cloruro a pH bajo (p. ej., las condiciones de tampón SGF; pH 1,2) no distingue las aminas cuaternarias de otras aminas, el ensayo de unión de cloruro a pH alto (p. ej., condiciones de tampón QAA; pH 11,5) sí lo hace. A este pH alto, las aminas primarias, secundarias y terciarias no están sustancialmente protonadas y no contribuyen a la unión del cloruro. Por lo tanto, cualquier unión observada en estas condiciones puede atribuirse a la presencia de aminas cuaternarias cargadas permanentemente. Una comparación de la unión del cloruro a pH bajo (p. ej., condiciones de SGF) versus pH alto (p. ej., condiciones de QAA) es una medida del grado de cuaternización y, por extensión, una medida de la cantidad de protones unidos junto con el cloruro. Los polímeros de la divulgación actual no contienen más del 40%. 30%, 20%, 10%, lo más preferiblemente 5% de aminas cuaternarias.

[0219] La relación de hinchamiento de los polímeros de la presente descripción representa una confirmación experimental del grado de reticulación y, por extensión, los tamaños de poro relativos de los polímeros y la accesibilidad a aniones mayores que (o con una relación de hidratación mayor que) cloruro. En algunas realizaciones, la hinchazón se mide en agua desionizada y se expresa en términos de gramos de agua por gramo de polímero seco. Los polímeros de la descripción actual 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.

[0220] La capacidad de polímero para retener cloruro de (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 la relativa eficacia in vivo. El GI Compartment transit assay GI (GICTA) se puede utilizar para evaluar la retención de cloruro. Primero se realiza una pantalla SGF y luego SOB (Tampón orgánico/inorgánico intestinal simulado) para permitir que el cloruro y otros aniones se unan a los polímeros, los polímeros se aíslan y se exponen a condiciones que imitan el lumen del colon (p. ej., matriz de ensayo de retención GICTA) durante 40 horas. Los polímeros se aíslan de nuevo y los aniones que quedan unidos al polímero se eluyen en hidróxido de sodio y se miden. Los polímeros de la descripción actual retienen más del 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% o más preferiblemente más del 90% de cloruro unido en SGF después de someterse al ensayo de retención de cloruro como se describe.

[0221] Usando procesos de polimerización heterogéneos, las partículas de polímero se obtienen como perlas esféricas, cuyo diámetro se controla en el intervalo de 5 a 1000 micras, preferiblemente de 10 a 500 micras y lo más preferido de 40 a 180 micras.

[0222] En general, una composición farmacéutica de la presente descripción comprende un polímero de amina reticulado que se une a un protón descrito en este documento. Preferiblemente, la composición farmacéutica que comprende el polímero de amina reticulado se formula para administración oral. La forma del producto farmacéutico en donde se administra el polímero incluye polvos, tabletas, píldoras, pastillas, bolsitas, sellos, elixires, suspensiones, jarabes, cápsulas de gelatina blandas o duras y similares. En una realización, la composición farmacéutica comprende solo el polímero de amina reticulado. Alternativamente, la composición farmacéutica puede comprender un vehículo, un diluyente o un excipiente además del polímero de amina reticulado. Los ejemplos de vehículos, excipientes y diluyentes que se pueden usar en estas formulaciones, así como en otros, incluyen alimentos, bebidas, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, microcristalino, celulosa, polivinilpirrolidona, celulosa, metilcelulosa, metilhidroxibenzoatos, propilhidroxibenzoatos, propilhidroxibenzoatos y talco. Los excipientes farmacéuticos útiles en las composiciones farmacéuticas incluyen además un aglutinante, tal como celulosa microcristalina, sílice coloidal y combinaciones de los mismos (Prosolv 90), carbopol, providona y goma de xantano; un agente saborizante, tal como sacarosa, manitol, xilitol, maltodextrina, fructosa o sorbitol; un lubricante, como estearato de magnesio, ácido esteárico, estearilo fumarato de sodio y ácidos grasos de origen vegetal; y, opcionalmente, un desintegrante, tal como croscarmelosa de sodio, goma gellan, hidroxipropilo éter de celulosa de baja sustitución, almidón glicolato de sodio. Otros aditivos pueden incluir

plastificantes, pigmentos, talco y similares. Tales aditivos y otros ingredientes adecuados son bien conocidos en la técnica; véase, por ejemplo, Gennaro AR (ed), Remington's Pharmaceutical Sciences, vigésima edición.

[0223] 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 por dosis. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, la composición farmacéutica comprende menos de 0,5 g de sodio por dosis. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, la composición farmacéutica comprende menos de 0,1 g de sodio por dosis. A modo de ejemplo adicional, en una de tales realizaciones, la composición farmacéutica está libre de sodio.

[0224] En una realización, la dosis diaria del nuevo tratamiento de acidosis metabólica crónica mejora el 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 nocivos para dicho fármaco oral permiten por primera vez un tratamiento seguro y crónico de la acidosis metabólica sin empeorar la presión arterial/hipertensión y/o sin causar una mayor retención de líquidos y sobrecarga de líquidos. Otro beneficio es la disminución de la progresión de la enfermedad renal y el tiempo de inicio de la terapia de reemplazo renal de por vida (Enfermedad renal en etapa terminal "ESRD" que incluye diálisis 3 veces por semana) o la necesidad de trasplantes de riñón. Ambos están asociados con una mortalidad significativa, baja calidad de vida y una carga significativa para los sistemas de salud en todo el mundo. Solo en los Estados Unidos, aproximadamente el 20% de los 400.000 pacientes con ESRD mueren y 100.000 nuevos pacientes comienzan la diálisis cada año.

[0225] En una realización, la composición farmacéutica comprende un polímero de amina reticulado, no absorbido, sin sodio para el tratamiento de la acidosis metabólica que aumenta el bicarbonato sérico y normaliza el pH de la sangre en un mamífero mediante la unión de HCl. Una realización preferida incluye el polímero que se une a H⁺ en el estómago/tracto GI superior seguido de la unión de Cl⁻ en cantidades suficientes para causar un aumento clínicamente significativo de bicarbonato sérico de al menos 1,6 mEq/L, más preferido de al menos 2 mEq/L y el más preferido de igual o mayor a 3 mEq/L. La cantidad de unión a HCl está determinada por la capacidad del polímero (intervalo diana de capacidad de unión a HCl de 5 - 20 mEq de HCl por 1 g de polímero) y la selectividad. En el estómago, la amina libre se protona uniendo H⁺. La carga positiva formada in situ en el polímero está disponible para unir Cl⁻; controlando el acceso a los sitios de unión mediante reticulación (exclusión de tamaño, tamaño de malla) y restos químicos (para repeler iones orgánicos más grandes (como acetato, propionato y butirato u otros ácidos grasos de cadena corta comúnmente presentes en el colon), fosfato, bilis y ácidos grasos a través de hidrofiliidad/hidrofobicidad a medida), los aniones distintos del cloruro están unidos en menor grado en todo caso. Al adaptar la reticulación del cordón y la naturaleza química de los sitios de unión de la amina, el cloruro puede unirse fuertemente para garantizar que no se libere en el tracto gastrointestinal inferior. El HCl se elimina del cuerpo a través del movimiento intestinal regular/heces, lo que resulta en la unión neta del HCl. En otra realización, el polímero viene preformado con algunos grupos de amina cuaternizada/protonada y la unión de cloruro se logra a través del intercambio iónico con citrato o carbonato donde hasta el 90% de los sitios de unión catiónica en el polímero vienen precargados con citrato y/o carbonato como el contraión.

[0226] En una realización, una característica clave del polímero de amina no absorbido y sin sodio para el tratamiento de la acidosis metabólica que aumenta el bicarbonato sérico y normaliza el pH de la sangre en un mamífero es que no aumenta la presión sanguínea ni empeora la hipertensión que es de particular preocupación en pacientes con enfermedad renal diabética. Un beneficio adicional de no introducir sodio es la falta de aumento relacionado en la retención de líquidos que causa la sobrecarga de líquidos, lo cual es de particular preocupación en pacientes con insuficiencia cardíaca. La capacidad del polímero para tratar de manera segura y eficaz la acidosis metabólica sin introducir contraiones perjudiciales permite disminuir la progresión de la enfermedad renal, lo cual es de particular preocupación en pacientes con enfermedad renal crónica que aún no están en diálisis. El inicio de la diálisis podría retrasarse al menos 3, 6, 9 o 12 meses.

[0227] En otra realización más del polímero de amina sin sodio, no absorbido, para el tratamiento de la acidosis metabólica, el polímero es una perla reticulada con un intervalo de tamaño de partícula preferido que es (i) lo suficientemente grande como para evitar la absorción pasiva o activa a través del tracto gastrointestinal y (ii) lo suficientemente pequeño como para no causar arenilla o sensación desagradable en la boca cuando se ingiere como polvo, bolsita y/o tableta masticable/forma de dosificación con un tamaño de partícula promedio de 40-180 micras. Preferiblemente, la morfología deseada del tamaño de partícula se logra a través de una reacción de polimerización heterogénea tal como una polimerización en suspensión o en emulsión. Para minimizar los efectos secundarios gastrointestinales en pacientes que a menudo están relacionados con un gel polimérico de gran volumen que se mueve a través del tracto gastrointestinal, se prefiere una relación de hinchamiento baja 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 unido a un polímero o 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⁻ del lumen intestinal y el intercambio relacionado de bicarbonato del suero, aumentando así efectivamente el bicarbonato de suero.

[0228] En una realización, el polímero de amina reticulado puede administrarse conjuntamente con otros agentes

farmacéuticos activos dependiendo de la afección a tratar. Esta administración conjunta 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 por separado. Por ejemplo, para el tratamiento de la acidosis metabólica, el polímero de amina reticulado puede administrarse conjuntamente con tratamientos comunes que se requieren para tratar las comorbilidades subyacentes, que incluyen, entre otros, hipertensión, diabetes, obesidad, insuficiencia cardíaca y complicaciones de la enfermedad renal crónica. Estos medicamentos y el polímero de amina reticulado pueden formularse juntos en la misma forma de dosificación y administrarse simultáneamente siempre que no muestren interacciones farmacológicas clínicamente significativas. Alternativamente, estos tratamientos y el polímero de amina reticulado pueden administrarse por separado y secuencialmente, seguido de la administración de uno seguido de la administración del otro.

[0229] La presente descripción incluye, además, las siguientes realizaciones enumeradas.

[0230] Forma de realización 1. Un proceso para la preparación de un polímero de amina reticulado que comprende la reticulación de un polímero de amina preformado en una mezcla de reacción para formar un polímero de amina reticulado, comprendiendo la mezcla de reacción el polímero de amina preformado, un disolvente, un agente de reticulación, y un agente de hinchamiento para el polímero de amina preformado, en donde el polímero de amina preformado tiene una capacidad de absorción para el agente de hinchamiento, y la cantidad de agente de hinchamiento en la mezcla de reacción es menor que la capacidad de absorción del polímero de amina preformado para el agente de hinchamiento.

[0231] Forma de realización 2. Un proceso para la preparación de un polímero de amina reticulado particulado, comprendiendo el procedimiento (i) la polimerización de una amina que contiene monómero para formar un polímero de amina preformado particulado, (ii) desprotonar el polímero de amina preformado con una base, (iii) hinchar el polímero de amina preformado desprotonado con un agente de hinchamiento, y (iv) reticular el polímero de amina preformado con un agente de reticulación que comprende restos reactivos con amina en una mezcla de reacción, en donde las reticulaciones de carbono-carbono se forman principalmente en la etapa de polimerización y los enlaces cruzados de nitrógeno-nitrógeno se forman principalmente en la etapa de reticulación.

[0232] Forma de realización 3. Un proceso para la preparación de un polímero de amina reticulado particulado, comprendiendo el procedimiento la formación de las partículas de polímero de amina reticulado en al menos dos pasos de polimerización/reticulación, comprendiendo el primer paso la polimerización de una amina que contiene monómero para formar un polímero de amina preformado que tiene una capacidad de unión a cloruro de al menos 10 mmol/g en fluido gástrico simulado ("SGF") y una relación de hinchamiento en el intervalo de 2 a 10, comprendiendo el segundo paso la reticulación del polímero de amina preformado con un agente de reticulación en una mezcla de reacción para producir enlaces cruzados de nitrógeno-nitrógeno dentro del polímero de amina preformado.

[0233] Forma de realización 4. Un proceso para la preparación de un polímero de amina reticulado particulado, comprendiendo el proceso dos polimerización discreta/reticulación de pasos, comprendiendo el primer paso la formación de un polímero de amina preformado que tiene una capacidad de al menos 10 mmol/g en la unión de cloruro de fluido gástrico simulado ("SGF") y una relación de hinchamiento en el intervalo de 2 a 10, comprendiendo el segundo paso la reticulación del polímero de amina preformado con un agente de reticulación que contiene restos reactivos de amina para formar un polímero de amina reticulado después de la polimerización en una mezcla de reacción, el polímero de amina reticulado posterior a la polimerización resultante que tiene una capacidad de unión para fosfato, citrato y/o taurocolato en SIB o SOB que es menor que la capacidad de unión del polímero de amina preformado para fosfato, citrato y/o taurocolato en ese mismo ensayo.

[0234] Forma de realización 5. Un proceso para la preparación de un polímero de amina reticulado particulado, que comprende el proceso de (i) formar un polímero de amina preformado que tiene una capacidad de al menos 10 de unión de cloruro mmol/g en Fluido Gástrico Simulado ("SGF"), una relación de hinchamiento en el intervalo de 2 a 10 y un tamaño de partícula promedio de al menos 80 micras, (ii) desprotonando al menos parcialmente el polímero de amina preformado con una base y (iii) reticulando el polímero de amina preformado desprotonado en una mezcla de reacción con un agente de reticulación que contiene restos reactivos de amina para formar un polímero de amina reticulado posterior a la polimerización.

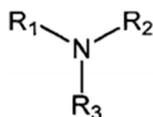
[0235] Forma de realización 6. Un proceso para la preparación de un polímero de amina reticulado particulado, que comprende el proceso de (i) formar un polímero de amina preformado que tiene una capacidad de al menos 10 mmol/g de unión de cloruro en Fluido Gástrico Simulado ("SGF") y una relación de hinchamiento en el intervalo de 2 a 10, (ii) desprotonar al menos parcialmente el polímero de amina preformado con una base, (iii) poner en contacto el polímero de amina preformado con un agente de hinchamiento para hinchar el polímero de amina preformado desprotonado, y (iv) en una mezcla de reacción que reticula el polímero de amina preformado desprotonado e hinchado con un agente de reticulación que contiene restos reactivos con amina para formar un polímero de amina reticulado posterior a la polimerización.

[0236] Forma de realización 7. El proceso de cualquiera realización precedente enumerada en donde el agente de hinchamiento es un disolvente polar.

- [0237] Forma de realización 8. El proceso de cualquiera de las realizaciones enumeradas precedentes en donde el agente de hinchamiento es agua, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, ácido fórmico, ácido acético, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, nitrometano, carbonato de propileno o una combinación de los mismos.
- 5 [0238] Forma de realización 9. El proceso de cualquier realización enumerado precedente en donde la relación en peso del agente de hinchazón a polímero de amina preformado en la mezcla de reacción es menor que 4:1.
- [0239] Forma de realización 10. El proceso de cualquier realización enumerado precedente en donde la relación en peso del agente de hinchazón a polímero de amina preformado en la mezcla de reacción es menor que 3:1.
- 10 [0240] Forma de realización 11. El proceso de cualquier realización enumerado precedente en donde la relación en peso del agente de hinchazón a polímero de amina preformado en la mezcla de reacción es inferior a 2:1.
- [0241] Forma de realización 12. El proceso de cualquiera realización enumerado precedente en donde la relación en peso del agente de hinchazón a polímero de amina preformado en la mezcla de reacción es menor de 1:1.
- 15 [0242] Forma de realización 13. El proceso de cualquier realización enumerado precedente en donde la relación en peso del agente de hinchazón a polímero de amina preformado en la mezcla de reacción es menor que 0,5:1.
- [0243] Forma de realización 14. El proceso de cualquiera realización enumerado precedente en donde la relación en peso del agente de hinchazón a polímero de amina preformado en la mezcla de reacción es menor que 0,4:1.
- 20 [0244] Forma de realización 15. El proceso de cualquiera realización enumerado precedente en donde la relación en peso del agente de hinchazón a polímero de amina preformado en la mezcla de reacción es menor que 0,3:1.
- 25 [0245] Forma de realización 16. El proceso de cualquiera realización enumerado precedente en donde la relación en peso del agente de hinchazón a polímero de amina preformado en la mezcla de reacción es al menos 0,15:1.
- [0246] Forma de realización 17. El proceso de cualquier realización precedente enumerado en donde el agente reticulante comprende al menos dos grupos funcionales de amina reactiva.
- 30 [0247] Forma de realización 18. El proceso de cualquier realización enumerado precedente en donde el agente de reticulación es un compuesto que contiene al menos dos grupos reactivos con amina seleccionados de entre el grupo que consiste en haluros de alquilo, epóxidos, fosgeno, anhídridos, carbamatos, carbonatos, isocianatos, tioisocianatos, ésteres, ésteres activados, ácidos carboxílicos y derivados de los mismos, sulfonatos y derivados de los mismos, haluros de acilo, aziridinas, carbonilos α,β -insaturados, cetonas, aldehídos y grupos pentafluoroarilo.
- 35 [0248] Forma de realización 19. El proceso de cualquier realización enumerado precedente en donde el agente de reticulación es un agente de reticulación seleccionado de la Tabla B.
- 40 [0249] Forma de realización 20. El proceso de cualquier realización precedente enumerado en donde el agente de reticulación es un dicloroalcano.
- [0250] Forma de realización 21. El proceso de cualquier realización precedente enumerado en donde el agente de reticulación es dicloroetano o dicloropropano.
- 45 [0251] Forma de realización 22. El proceso de cualquier realización precedente enumerado en donde la mezcla de reacción comprende un disolvente no polar.
- [0252] Forma de realización 23. El proceso de cualquier realización enumerado precedente en donde la mezcla de reacción comprende un disolvente de reticulación.
- 50 [0253] Forma de realización 24. El proceso de cualquier realización precedente enumerado en donde el agente de hinchamiento y el disolvente son inmiscibles.
- 55 [0254] Forma de realización 25. El proceso de cualquier realización precedente enumerado en donde el agente de hinchamiento y el agente de reticulación son inmiscibles.
- [0255] Forma de realización 26. El proceso de cualquier realización enumerado precedente en donde el polímero preformado se combina con el agente de reticulación y el disolvente antes de que el polímero se combina con el agente de hinchamiento.
- 60 [0256] Forma de realización 27. El proceso de cualquier realización enumerado precedente en donde el proceso adicionalmente comprende formar el polímero de amina preformado en un sistema de disolvente y el polímero de amina reticulado se forma sin aislamiento del polímero de amina preformado del sistema de disolvente.
- 65

[0257] Forma de realización 28. El proceso de cualquier realización precedente enumerado en donde el polímero de amina preformado comprende el residuo de una amina seleccionada de la Tabla C.

5 [0258] Forma de realización 29. El proceso de cualquier realización precedente en donde el polímero de amina preformado comprende el residuo de una amina correspondiente a la Fórmula 1:



10

Formula 1

15 en donde 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.

[0259] Forma de realización 30. El proceso de cualquier realización precedente en donde el polímero de amina preformado se caracteriza por una primera selectividad para el cloruro en relación con citrato, fosfato y/o taurocolato en SIB y/o SOB y el polímero reticulado se caracteriza por una segunda selectividad para cloruro en relación con citrato, fosfato y/o taurocolato en SIB y/o SOB en donde:

(i) el polímero reticulado tiene una capacidad de unión aumentada para cloruro y una capacidad de unión disminuida para fosfato en SIB en relación con el polímero de amina preformado,

25 (ii) el polímero reticulado tiene una capacidad de unión aumentada para cloruro y una capacidad de unión disminuida para fosfato en SOB en relación con el polímero de amina preformado,

(iii) el polímero reticulado tiene una capacidad de unión aumentada para cloruro y una capacidad de unión disminuida para citrato en SOB en relación con el polímero de amina preformado, o

30

(iv) el polímero reticulado tiene una mayor capacidad de unión para el cloruro y una capacidad de unión disminuida para taurocolato en SOB en relación con el polímero de amina preformado.

[0260] Forma de realización 31. El proceso de la realización 30 en donde el polímero reticulado tiene una capacidad de unión disminuida para cloruro en SGF en relación con el polímero de amina preformado.

[0261] Forma de realización 32. El proceso de la realización 30 en donde con relación al polímero de amina preformado el polímero reticulado después de la polimerización tiene (i) un aumento de la capacidad de unión para el cloruro y una disminución de la capacidad de unión de fosfato en SIB y (ii) una disminución de la capacidad de unión en SGF.

40

[0262] Forma de realización 33. El proceso de la realización 30 en donde con relación al polímero de amina preformado el polímero reticulado después de la polimerización tiene (i) un aumento de la capacidad de unión para el cloruro y una disminución de la capacidad de unión para el fosfato, citrato y/o taurocolato, en combinación, en SOB y (ii) una capacidad de unión disminuida en SGF.

45

[0263] Forma de realización 34. Un proceso para la preparación de un polímero de amina reticulado que comprende la reticulación de un polímero de amina preformado en una mezcla de reacción para formar un polímero de amina reticulado, la mezcla de reacción que comprende el polímero de amina preformado, un disolvente, y un agente de reticulación, en donde el polímero de amina preformado se caracteriza por una primera selectividad para cloruro con respecto a citrato, fosfato y/o taurocolato en SIB y/o SOB y el polímero reticulado se caracteriza por una segunda selectividad para cloruro con respecto a citrato, fosfato y/o taurocolato en SIB y/o SOB en donde:

50

(i) el polímero reticulado tiene una capacidad de unión aumentada para cloruro y una capacidad de unión disminuida para fosfato en SIB en relación con el polímero de amina preformado,

55

(ii) el polímero reticulado tiene una capacidad de unión aumentada para cloruro y una capacidad de unión disminuida para citrato en SIB con respecto al polímero de amina preformado,

(iii) el polímero reticulado tiene una capacidad de unión a cloruro aumentada y una capacidad de unión disminuida para citrato en SOB en relación con el polímero de amina preformado, o

60

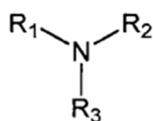
(iv) el polímero reticulado tiene una capacidad de unión aumentada para cloruro y una capacidad de unión disminuida para taurocolato en SOB en relación con el polímero de amina preformado.

[0264] Forma de realización 35. El proceso de la realización 34 en donde el polímero reticulado tiene una capacidad de unión disminuida para el cloruro en SGF en relación con el polímero de amina preformado.

65

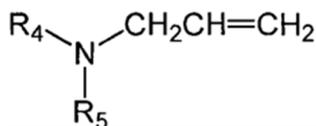
- [0265] Forma de realización 36. El proceso de la realización 34 en donde con relación al polímero de amina preformado el polímero reticulado después de la polimerización tiene (i) un aumento de la capacidad de unión para el cloruro y una disminución de la capacidad de unión de fosfato en SIB y (ii) una disminución de la capacidad de unión en SGF.
- 5 [0266] Forma de realización 37. El proceso de la realización 34 en donde, en relación con el polímero de amina preformado, el polímero reticulado después de la polimerización tiene (i) una capacidad de unión aumentada para cloruro y una capacidad de unión disminuida para fosfato, citrato y/o taurocolato, en combinación, en SOB y (ii) una capacidad de unión disminuida en SGF.
- 10 [0267] Forma de realización 38. Una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado caracterizado por una capacidad de unión para el cloruro y/o una selectividad para el cloruro en relación con citrato, fosfato y/o taurocolato en SGF, SIB y/o SOB como se describe en cualquiera de párrafos [0042] - [0066].
- 15 [0268] Forma de realización 39. Un método de tratamiento y el trastorno de ácido/base en un animal, incluyendo un ser humano mediante la eliminación de HCl a través de la administración oral de una composición farmacéutica de la realización 38.
- [0269] Forma de realización 40. Un método de tratamiento y el trastorno de base/ácido en un animal, incluyendo un ser humano mediante la eliminación de HCl a través de la administración oral de una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado preparado por el proceso de cualquiera de las realizaciones 1 a 37.
- 20 [0270] Forma de realización 41. Un proceso para la preparación de un polímero de amina reticulado, comprendiendo el proceso (i) hinchar un polímero de amina preformado con un agente de hinchamiento, (ii) dispersar el polímero de amina preformado en una mezcla de reacción que comprende un disolvente dispersante, un agente de reticulación y el agente de hinchamiento, y (iii) reticular el polímero de amina preformado en la mezcla de reacción para formar el polímero de amina reticulado, en donde el polímero de amina preformado está reticulado y tiene una capacidad de absorción para el agente de hinchamiento, y el la cantidad de agente de hinchamiento en la mezcla de reacción es menor que la capacidad de absorción del polímero de amina preformado para el agente de hinchamiento.
- 25 [0271] Forma de realización 42. El proceso de la realización 41 en donde el procedimiento comprende además la desprotonación del polímero de amina preformado con una base antes de que se hincha con el agente de hinchamiento.
- [0272] Forma de realización 43. El proceso de la realización 41 o 42 en donde las reticulaciones en el polímero de amina preformado son principalmente reticulaciones de carbono-carbono y reticulaciones de nitrógeno-nitrógeno se forman principalmente en la etapa de reticulación.
- 35 [0273] Forma de realización 44. El proceso de cualquiera de las realizaciones 41 a 43 en donde el polímero de amina preformado tiene una capacidad de al menos 10 mmol/g de unión de cloruro en Fluido Gástrico Simulado ("SGF") y una relación de hinchamiento en el intervalo de 2 a 10, y el polímero de amina reticulado tiene una capacidad de unión para fosfato, citrato y/o taurocolato en SIB o SOB que es menor que la capacidad de unión del polímero de amina preformado para fosfato, citrato y/o taurocolato en ese mismo ensayo.
- 40 [0274] Forma de realización 45. El proceso de cualquiera de las realizaciones 41 a 44 en donde el disolvente dispersante comprende un disolvente no polar.
- 45 [0275] Forma de realización 46. El proceso de cualquiera de las realizaciones 41 a 45 en donde el disolvente dispersante comprende un disolvente que es químicamente inerte al polímero de amina preformado.
- [0276] Forma de realización 47. El proceso de cualquiera de las realizaciones 41 a 46 en donde el disolvente dispersante comprende un disolvente de reticulación.
- 50 [0277] Forma de realización 48. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 41 a 44 en donde el agente de reticulación es el disolvente de dispersión.
- 55 [0278] Forma de realización 49. El proceso de cualquiera de las realizaciones 41 a 48 en donde el agente de hinchamiento y la dispersión disolvente son inmiscibles.
- [0279] Forma de realización 50. El proceso de cualquiera de las realizaciones 41 a 49 en donde la relación en peso del agente de hinchamiento al polímero de amina preformado en la mezcla de reacción es inferior a 4:1.
- 60 [0280] Forma de realización 51. El proceso de cualquiera de las realizaciones 41 a 50 en donde la relación en peso del agente de hinchamiento al polímero de amina preformado en la mezcla de reacción es inferior a 3:1.
- [0281] Forma de realización 52. El proceso de cualquiera de las realizaciones 41 a 51 en donde la relación en peso del agente de hinchamiento al polímero de amina preformado en la mezcla de reacción es inferior a 2:1.
- 65

- 5 [0282] Forma de realización 53. El proceso de cualquiera de las realizaciones 41 a 52, en la relación en peso del agente de hinchamiento al polímero de amina preformado en la mezcla de reacción es inferior a 1:1.
- 10 [0283] Forma de realización 54. Un procedimiento para la preparación de un polímero de amina reticulado, que comprende el proceso de (i) la hinchazón de un polímero de amina preformado con un agente de hinchamiento, y (ii) reticular el polímero de amina preformado para formar el polímero de amina reticulado en una mezcla de reacción que comprende un agente de reticulación y el agente de hinchamiento, en donde el polímero de amina preformado está reticulado y tiene una capacidad de absorción para el agente de hinchamiento, la cantidad de agente de hinchamiento en la mezcla de reacción es menor que la capacidad de absorción del polímero de amina preformado para el agente de hinchamiento, y la relación en peso del agente de hinchamiento al polímero de amina preformado en la mezcla de reacción es inferior a 1:1.
- 15 [0284] Forma de realización 55. El proceso de cualquiera de las realizaciones 41 a 54 en donde el agente de hinchamiento es un disolvente polar.
- 20 [0285] Forma de realización 56. El proceso de cualquiera de las realizaciones 41 a 55 en donde el agente de hinchamiento es agua, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, ácido fórmico, ácido acético, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, nitrometano, carbonato de propileno, o una combinación de los mismos.
- 25 [0286] Forma de realización 57. El proceso de cualquiera de las realizaciones 41 a 56 en donde el agente de hinchamiento es el agua.
- 30 [0287] Forma de realización 58. El proceso de cualquiera de las realizaciones 41 a 57 en donde la relación en peso del agente de hinchamiento al polímero de amina preformado en la mezcla de reacción es menor que 0,5:1.
- 35 [0288] Forma de realización 59. El proceso de cualquiera de las realizaciones 41 a 58 en la relación en peso del agente de hinchamiento al polímero de amina preformado en la mezcla de reacción es menor que 0,4:1.
- 40 [0289] Forma de realización 60. El proceso de cualquiera de las realizaciones 41 a 59 en donde la relación en peso del agente de hinchamiento al polímero de amina preformado en la mezcla de reacción es menor que 0,3:1.
- 45 [0290] Forma de realización 61. El proceso de cualquiera de las realizaciones del 41 al 60 en donde la relación en peso del agente de hinchamiento al polímero de amina preformado en la mezcla de reacción es menor que 0,15:1.
- 50 [0291] Forma de realización 62. El proceso de cualquiera de las realizaciones 41 a 61 en donde el agente de reticulación comprende al menos dos grupos funcionales de amina reactiva.
- 55 [0292] Forma de realización 63. El proceso de cualquiera de las realizaciones 41 a 62 en donde el agente de reticulación es un compuesto que contiene al menos dos grupos reactivos con amina seleccionados de entre el grupo que consiste en haluros de alquilo, epóxidos, fosgeno, anhídridos, carbamatos, carbonatos, isocianatos, tioisocianatos, ésteres, ésteres activados, ácidos carboxílicos y sus derivados, sulfonatos y derivados de los mismos, haluros de acilo, aziridinas, carbonilos α,β -insaturados, cetonas, aldehídos y grupos pentafluoroarilo.
- 60 [0293] Forma de realización 64. El proceso de cualquiera de las realizaciones 41 a 63 en donde el agente de reticulación es un agente de reticulación seleccionado de la Tabla B.
- 65 [0294] Forma de realización 65. El proceso de cualquiera de las realizaciones 41 a 64 en donde el agente de reticulación es un dicloroalcano.
- [0295] Forma de realización 66. El proceso de cualquiera de las realizaciones 41 a 65 en donde el agente de reticulación es dicloroetano o dicloropropano.
- [0296] Forma de realización 67. El proceso de cualquiera de las realizaciones 41 a 66 en donde el agente de hinchamiento y el agente de reticulación son inmiscibles.
- [0297] Forma de realización 68. El proceso de cualquiera de las realizaciones 41 a 67 en donde el polímero preformado se combina con el agente reticulante y el disolvente de dispersión antes de que el polímero se hincha con el agente de hinchamiento.
- [0298] Forma de realización 69. El proceso de cualquiera de las realizaciones 41 a 68 en donde el proceso comprende adicionalmente formar el polímero de amina preformado en un sistema de disolvente y el polímero de amina reticulado se forma sin aislamiento del polímero de amina preformado del sistema de disolvente.
- [0299] Forma de realización 70. El proceso de cualquiera de las realizaciones 41 a 69 en donde el polímero de amina preformado comprende el residuo de una amina correspondiente a la Fórmula 1:



Formula 1

[0300] Forma de realización 71. El proceso de cualquiera de las realizaciones 41 a 69 en donde el polímero de amina preformado comprende el residuo de una amina correspondiente a la Fórmula 1^a



Formula 1a

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

[0301] Forma de realización 72. El procedimiento de la reivindicación 71 en donde R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno, alifático o heteroalifático.

[0302] Forma de realización 73. El procedimiento de la reivindicación 71 en donde R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno, alilo, o aminoalquilo.

[0303] Forma de realización 74. El proceso de cualquiera de las realizaciones 41 a 73 en donde el polímero de amina preformado comprende el residuo de una amina de la Tabla C.

[0304] Forma de realización 75. El proceso de cualquiera de las realizaciones 41 a 74 en donde el polímero de amina preformado comprende el residuo de alilamina.

[0305] Forma de realización 76. El proceso de cualquiera de las realizaciones 41 a 75 en donde el polímero de amina preformado comprende el residuo de dialilpropilodiamina.

[0306] Forma de realización 77. El proceso de cualquiera de las realizaciones 41 a 76 en donde el polímero de amina preformado es un copolímero que comprende los residuos de alilamina y dialilpropilodiamina.

[0307] Forma de realización 78. El proceso de cualquiera de las realizaciones 41 a 77 en donde el polímero de amina preformado se caracteriza por una primera selectividad para el cloruro en relación con citrato, fosfato y/o taurocolato en SIB y/o SOB y el polímero reticulado es caracterizado por una segunda selectividad para cloruro con respecto a citrato, fosfato y/o taurocolato en SIB y/o SOB en donde:

(i) el polímero reticulado tiene una capacidad de unión aumentada para cloruro y una capacidad de unión disminuida para fosfato en SIB en relación con el polímero de amina preformado,

(ii) el polímero reticulado tiene una capacidad de unión aumentada para cloruro y una capacidad de unión disminuida para fosfato en SOB en relación con el polímero de amina preformado,

(iii) el polímero reticulado tiene una capacidad de unión aumentada para cloruro y una capacidad de unión disminuida para citrato en SOB con respecto al polímero de amina preformado, o

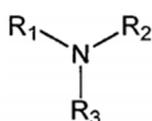
(iv) el polímero reticulado tiene una capacidad de unión aumentada para cloruro y una capacidad de unión disminuida para taurocolato en SOB en relación con el polímero de amina preformado.

[0308] Forma de realización 79. El proceso de la realización 78 en donde el polímero reticulado tiene una capacidad de unión disminuida para el cloruro en SGF en relación con el polímero de amina preformado.

[0309] Forma de realización 80. El proceso de la realización 78 en donde con relación al polímero de amina preformado de la polimerización posterior el polímero reticulado tiene (i) una capacidad de unión aumentada para cloruro y una capacidad de unión disminuida para fosfato en SIB y (ii) una capacidad de unión disminuida en SGF.

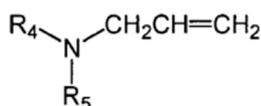
[0310] Forma de realización 81. El proceso de la realización 78 en donde con relación al polímero de amina preformado el polímero reticulado después de la polimerización tiene (i) un aumento de la capacidad de unión para el cloruro y una disminución de la capacidad de unión para el fosfato, citrato y/o taurocolato, en combinación, en SOB y (ii) una capacidad de unión disminuida en SGF.

- 5 [0311] Forma de realización 82. Un proceso para la preparación de un polímero de amina reticulado, comprendiendo el proceso la reticulación de un polímero de amina preformado en una mezcla de reacción para formar el polímero de amina reticulado, comprendiendo la mezcla de reacción el polímero de amina preformado, un agente de hinchazón que se hincha el polímero de amina preformado y el dicloroetano.
- 10 [0312] Forma de realización 83. El proceso de la realización 82 en donde la mezcla de reacción comprende un disolvente dispersante.
- [0313] Forma de realización 84. El proceso de la realización 82 u 83 en donde la mezcla de reacción comprende una disolvente dispersante que es químicamente inerte al polímero de amina preformado.
- 15 [0314] Forma de realización 85. El proceso de la realización 82 o 83 en donde la mezcla de reacción comprende un agente disolvente dispersante y el disolvente dispersante es dicloroetano.
- [0315] Forma de realización 86. El proceso de cualquiera de las realizaciones 82 a 85 en donde el agente de hinchamiento y dicloroetano son inmiscibles.
- 20 [0316] Forma de realización 87. El proceso de cualquiera de las realizaciones 82 a 86 en donde la relación en peso del agente de hinchamiento al polímero de amina preformado en la mezcla de reacción es menor que 4:1.
- [0317] Forma de realización 88. El proceso de cualquiera de las realizaciones 82 a 86 en donde la relación en peso del agente de hinchamiento para el polímero de amina preformado en la mezcla de reacción es inferior a 3:1.
- 25 [0318] Forma de realización 89. El proceso de cualquiera de las realizaciones 82 a 86 en donde la relación en peso del agente de hinchamiento para el polímero de amina preformado en la mezcla de reacción es inferior a 2:1.
- [0319] Forma de realización 90. El proceso de cualquiera de las realizaciones 82 a 86 en donde la relación en peso del agente de hinchamiento para el polímero de amina preformado en la mezcla de reacción es menor que 1:1.
- 30 [0320] Forma de realización 91. El proceso de cualquiera de las realizaciones 82 a 86 en donde la relación en peso del agente de hinchamiento para el polímero de amina preformado en la mezcla de reacción es menor que 0,5:1.
- [0321] Forma de realización 92. El proceso de cualquiera de las realizaciones 82 a 86 en donde la relación en peso del agente de hinchamiento para el polímero de amina preformado en la mezcla de reacción es menor que 0,4:1.
- 35 [0322] Forma de realización 93. El proceso de cualquiera de las realizaciones 82 a 86 en donde la relación en peso del agente de hinchamiento para el polímero de amina preformado en la mezcla de reacción es menor que 0,3:1.
- [0323] Forma de realización 94. El proceso de cualquiera de las realizaciones 82 a 86 en donde la relación en peso del agente de hinchamiento para el polímero de amina preformado en la mezcla de reacción es al menos 0,15:1.
- 40 [0324] Forma de realización 95. El proceso de cualquiera de las realizaciones 82 a 94 en donde el polímero de amina preformado se desprotona con una base antes de que se reticula en la mezcla de reacción.
- 45 [0325] Forma de realización 96. El proceso de cualquiera de las realizaciones 82 a 95 en donde el polímero de amina preformado es reticulado y las reticulaciones son principalmente reticulaciones de carbono-carbono.
- [0326] Forma de realización 97. El proceso de cualquiera de las realizaciones 82 a 96 en donde el agente de hinchamiento es un disolvente polar.
- 50 [0327] Forma de realización 98. El proceso de cualquiera de las realizaciones 82 a 96 en donde el agente de hinchamiento es agua, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, ácido fórmico, ácido acético, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, nitrometano, carbonato de propileno, o una combinación de los mismos.
- 55 [0328] Realización 99. El proceso de cualquiera de las realizaciones 82 a 96 en donde el agente de hinchamiento es agua.
- 60 [0329] Forma de realización 100. El proceso de cualquiera de las realizaciones 82 a 99 en donde el polímero de amina preformado comprende el residuo de una amina correspondiente a la Fórmula 1:



Fórmula 1

[0330] Forma de realización 101. El proceso de cualquiera de las realizaciones 82 a 99 en donde el polímero de amina preformado comprende el residuo de una amina correspondiente a la Fórmula 1a



Formula 1a

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

[0331] Forma de realización 102. El proceso de la realización 101 en donde R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno, alifático o heteroalifático.

[0332] Forma de realización 103. El proceso de la realización 101 en donde R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno, alilo, o aminoalquilo.

[0333] Forma de realización 104. El proceso de cualquiera de las realizaciones 82 a 99 en donde el polímero de amina preformado comprende el residuo de una amina de la Tabla C.

[0334] Forma de realización 105. El proceso de cualquiera de las realizaciones 82 a 99 en donde el polímero de amina preformado comprende el residuo de alilamina.

[0335] Realización 106. El proceso de cualquiera de las realizaciones 82 a 99 en donde el polímero de amina preformado comprende el residuo de dialilpropildiamina.

[0336] Forma de realización 107. El proceso de cualquiera de las realizaciones 82 a 99 en donde el polímero de amina preformado es un copolímero que comprende los residuos de alilamina y dialilpropildiamina.

[0337] Forma de realización 108. El proceso de cualquiera de las realizaciones 82 a 107 en donde el polímero de amina preformado se caracteriza por una primera selectividad para el cloruro en relación con citrato, fosfato y/o taurocolato en SIB y/o SOB y el polímero reticulado se caracteriza por una segunda selectividad para cloruro con respecto a citrato, fosfato y/o taurocolato en SIB y/o SOB en donde:

(i) el polímero reticulado tiene una capacidad de unión aumentada para cloruro y una capacidad de unión disminuida para fosfato en SIB en relación con el polímero de amina preformado,

(ii) el polímero reticulado tiene una capacidad de unión aumentada para cloruro y una capacidad de unión disminuida para fosfato en SOB en relación con el polímero de amina preformado,

(iii) el polímero reticulado tiene una capacidad de unión aumentada para cloruro y una capacidad de unión disminuida para citrato en SOB en relación con el polímero de amina preformado, o

(iv) el polímero reticulado tiene una mayor capacidad de unión para cloruro y una capacidad de unión disminuida de taurocolato en SOB en relación con el polímero de amina preformado.

[0338] Forma de realización 109. El proceso de la realización 108 en donde el polímero reticulado tiene una capacidad de unión disminuida para el cloruro en SGF en relación con el polímero de amina preformado.

[0339] Forma de realización 110. El proceso de la realización 108 en donde con relación al polímero de amina preformado, el polímero reticulado después de la polimerización tiene (i) un aumento de la capacidad de unión para el cloruro y una disminución de la capacidad de unión de fosfato en SIB y (ii) una disminución de la capacidad de unión en SGF.

[0340] Forma de realización 111. El proceso de la realización 108 en donde con respecto al polímero de amina preformado, el polímero reticulado después de la polimerización tiene (i) un aumento de la capacidad de unión para el cloruro y una disminución de la capacidad de unión para el fosfato, citrato y/o taurocolato, en combinación, en SOB y (ii) una capacidad de unión disminuida en SGF.

[0341] Forma de realización 112. Una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que tiene un cloruro de capacidad de al menos 4 mmol/g de unión de iones en tampón inorgánico del intestino delgado simulado ("SIB").

[0342] Forma de realización 113. Una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que

tiene una relación de capacidad de ión de fosfato de capacidad en tampón inorgánico del intestino delgado simulado ("SIB") de unión de unión a ion de cloruro de al menos 2,3:1, respectivamente.

5 [0343] Forma de realización 114. Una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que tiene una capacidad de unión de iones de cloruro de al menos 1 mmol/g en tampón inorgánico del intestino delgado simulado ("SIB"), una capacidad de unión de iones de fosfato de menos de 0,4 mmol/g en SIB, y una relación de unión de ión de cloruro a ión de fosfato en SIB de al menos 2,3:1, respectivamente.

10 [0344] Forma de realización 115. Una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que tiene una relación de capacidad de unión de ion de cloruro a la capacidad de unión de ión de fosfato en tampón inorgánico del intestino delgado simulado ("SIB") de al menos 2,3:1, respectivamente, y una relación de hinchazón de menos de 5.

15 [0345] Forma de realización 116. Una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que tiene un contenido de cloruro retenido de al menos 30% del cloruro que se une inicialmente en un GI Compartment Transit Assay ("GICTA").

20 [0346] Forma de realización 117. Una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que tiene un contenido de cloruro retenido de al menos 0,5 mmol/g de polímero de cloruro en un GI Compartment Transit Assay ("GICTA").

25 [0347] Forma de realización 118. Una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que tiene un contenido de cloruro retenido de al menos 0,5 mmol/g de polímero de cloruro en un GI Compartment Transit Assay ("GICTA") y un cloruro de retención en el extremo de la GICTA de al menos 30% del cloruro que se unió inicialmente en el GICTA.

30 [0348] Forma de realización 119. Una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que tiene una capacidad de unión de ion de cloruro de al menos 5 mmol/g en un Fluido Gástrico Simulado de 1 hora ("SGF") y una capacidad de ensayo de unión de cloruro de al menos 8 mmol/g en un Ensayo de Fluido Gástrico Simulado de 24 horas ("SGF").

35 [0349] Forma de realización 120. Una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que tiene un cloruro de capacidad de unión de iones en un Ensayo de Fluido Gástrico Simulado de 1 hora ("SGF") que es al menos 50% de su capacidad de unión a ion de cloruro en un Ensayo de Fluido Gástrico Simulado de 24 horas ("SGF").

40 [0350] Forma de realización 121. Una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que tiene una capacidad de unión a cloruro de al menos 5 mmol/g en un Ensayo de Fluido Gástrico Simulado de 1 hora ("SGF"), una capacidad de unión a ion de cloruro de al menos 8 mmol/g en un Ensayo de Fluido Gástrico Simulado de 24 horas ("SGF"), y una capacidad de unión a iones de cloruro en un Ensayo de Fluido Gástrico Simulado de 1 hora ("SGF") que es al menos el 50% de su capacidad de unión a iones de cloruro en un Ensayo de Fluido Gástrico Simulado de 24 horas ("SGF").

45 [0351] Forma de realización 122. Una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que tiene una capacidad de unión a iones de cloruro en un ensayo de tampón orgánico e inorgánico del intestino delgado simulado de 24 horas ("SOB") de al menos 2,5 mmol/g de polímero de cloruro.

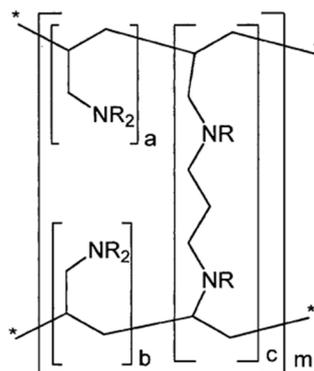
50 [0352] Forma de realización 123. Una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que tiene una capacidad de unión a cloruro de unión de iones en un ensayo de tampón orgánico e inorgánico del intestino delgado simulado de 2 horas ("SOB") de al menos 0,5 mmol/g polímero de cloruro y un ensayo de tampón orgánico e inorgánico de intestino delgado simulado de 24 horas ("SOB") de al menos 2,5 mmol/g de polímero de cloruro.

55 [0353] Forma de realización 124. Una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que tiene una capacidad de unión a cloruro de al menos 2 mmol/g de polímero de cloruro a las 4 horas en tampón inorgánico del intestino delgado simulado ("SIB").

60 [0354] Forma de realización 125. Una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que tiene una capacidad de unión a cloruro de unión de iones, al menos, 2 mmol/g de polímero de cloruro a las 4 horas en tampón inorgánico del intestino delgado simulado ("SIB") y un polímero de amina reticulado que tiene una capacidad de unión a iones de cloruro de al menos 2 mmol/g de polímero de cloruro a las 24 horas en tampón inorgánico de intestino delgado simulado ("SIB").

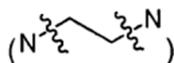
65 [0355] Forma de realización 126. Una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que tiene una capacidad de unión a cloruro de unión de iones en un tampón de ensayo orgánico e inorgánico del intestino delgado simulado de 24 horas ("SOB") de al menos 5,5 mmol/g de polímero de cloruro.

- [0356] Forma de realización 127. Una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado como se describe en cualquiera de los párrafos [0038] a [0056] en donde el polímero de amina reticulado tiene un pKa de al menos 6 (en el equilibrio, medido en NaCl 100 mM).
- 5 [0357] Forma de realización 128. Una composición farmacéutica que 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 capacidad de unión a iones de cloruro de al menos 4 mmol/g a 1 hora en tampón inorgánico de intestino delgado simulado ("SIB").
- 10 [0358] Forma de realización 129. Una composición farmacéutica que 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 capacidad de unión a iones de cloruro de al menos 4 mmol/g, y una capacidad de unión a iones de fosfato de menos de 2 mmol/g en tampón inorgánico del intestino pequeño simulado ("SIB").
- 15 [0359] Forma de realización 130. Una composición farmacéutica que 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 capacidad de unión a iones de cloruro a 1 hora en tampón inorgánico de intestino delgado simulado ("SIB") de al menos 2 mmol/g.
- 20 [0360] Forma de realización 131. Una composición farmacéutica que 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 unión de iones de cloruro a fosfato de al menos 2,3:1, respectivamente, en tampón inorgánico de intestino delgado simulado ("SIB").
- 25 [0361] Forma de realización 132. Una composición farmacéutica que 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 a una hora en fluido gástrico simulado y (ii) una capacidad de unión de protones y una capacidad de unión a cloruro en fluido gástrico simulado de al menos 8 mmol/g.
- 30 [0362] Forma de realización 133. Una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que tiene una capacidad de unión de protones y una capacidad de unión de cloruro a una hora en fluido gástrico simulado que es al menos X% de la capacidad de unión de protones y la capacidad de unión de cloruro, respectivamente, del polímero de amina reticulado a las 24 horas en fluido gástrico simulado en donde X% es al menos 50%.
- 35 [0363] Forma de realización 134. Una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que tiene (i) una selectividad para el cloruro de más de citrato, fosfato y taurocolato en tampón orgánico e inorgánico del intestino delgado simulado ("SOB"), y (ii) una capacidad de unión de cloruro de a las 24 horas en SOB de al menos 4 mmol/g.
- 40 [0364] Forma de realización 135. Una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que tiene una selectividad para el cloruro de más de citrato, fosfato y taurocolato en tampón orgánico e inorgánico del intestino delgado simulado ("SOB"), en (i) 1 hora, (ii) 4 horas, (iii) 12 horas, (iv) 18 horas, (v) 24 horas, (vi) 30 horas, (vii) 36 horas, o incluso (viii) 48 horas.
- 45 [0365] Forma de realización 136. Una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado que tiene una capacidad de unión a cloruro de al menos 4 mmol/g de unión de iones, y una capacidad de unión de iones de fosfato de menos de 2 mmol/g en tampón inorgánico del intestino delgado simulado ("SIB ") a (i) 1 hora, (ii) 2 horas, (iii) 3 horas, (iv) 4 horas y/o (v) mayor de 4 horas.
- 50 [0366] Forma de realización 137. Un método de tratamiento de un trastorno ácido/base en un animal, incluyendo un ser humano mediante la eliminación de HCl a través de la administración oral de una composición farmacéutica de cualquiera de las Realizaciones 122 a 136.
- 55 [0367] Forma de realización 138. Un método de tratamiento de un trastorno ácido/base en un animal, incluyendo un ser humano mediante la eliminación de HCl a través de la administración oral de una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina reticulado preparado por el proceso de cualquiera de las realizaciones 41 a 111.
- [0368] Forma de realización 139. un polímero que comprende una estructura correspondiente a Fórmula 4:



Formula 4

en donde cada R es independientemente hidrógeno o un reticulado de etileno entre dos átomos de nitrógeno del polímero de amina reticulado



y a, b, c y m son números enteros.

[0369] Forma de realización 140. El polímero de la realización 139 en donde m es un número entero grande que indica una red de polímero extendida.

[0370] Forma de realización 141. El polímero de la realización 139 o 140 en donde una relación de la suma de a y b a c (es decir, a+b:c) está en el intervalo de aproximadamente 1:1 a 5:1.

[0371] Forma de realización 142. El polímero de la realización 139 o 140 en donde una relación de la suma de a y b a c (es decir, a+b:c) está en el intervalo de aproximadamente 1,5:1 a 4:1.

[0372] Forma de realización 143. El polímero de la realización 139 o 140 en donde una relación de la suma de a y b a c (es decir, a+b:c) está en el intervalo de aproximadamente 1,75:1 a 3:1.

[0373] Forma de realización 144. El polímero de la realización 139 o 140 en donde una relación de la suma de a y b a c (es decir, a+b:c) está en el intervalo de aproximadamente 2:1 a 2,5:1.

[0374] Forma de realización 145. El polímero de la realización 139 o 140 en donde la suma de a y b es 57 y c es 24.

[0375] Forma de realización 146. El polímero de cualquiera de las Realizaciones 139-145, en donde 50-95% de los sustituyentes R son hidrógeno y 5-50% son una reticulación de etileno entre dos nitrógenos del polímero de amina reticulado.

[0376] Forma de realización 147. El polímero de cualquiera de las realizaciones 139-145 en donde 55-90% de los sustituyentes R son hidrógeno y 10-45% es un entrecruzamiento de etileno entre dos nitrógenos del polímero de amina reticulado.

[0377] Forma de realización 148. El polímero de cualquiera de las realizaciones 139-145 en donde el 60-90% de los sustituyentes R son hidrógeno y 10-40% son una reticulación de etileno entre dos nitrógenos del polímero de amina reticulado.

[0378] Forma de realización 149. El polímero de cualquiera de las realizaciones 139-145 en donde 65-90% de los sustituyentes R son hidrógeno y 10-35% son una reticulación de etileno entre dos nitrógenos del polímero de amina reticulado.

[0379] Forma de realización 150. El polímero de cualquiera de las realizaciones 139-145 en donde el 70-90% de los sustituyentes R son hidrógeno y un 10-30% son una reticulación de etileno entre dos nitrógenos del polímero de amina reticulado.

[0380] Forma de realización 151. El polímero de cualquiera de las realizaciones 139-145 en donde el 75-85% de los sustituyentes R son hidrógeno y un 15-25% son una reticulación de etileno entre dos nitrógenos del polímero de amina reticulado.

[0381] Forma de realización 152. El polímero de cualquiera de las realizaciones 139-145 en donde el 80-85% de los sustituyentes R son hidrógeno y 15 a 205% son una reticulación de etileno entre dos nitrógenos del polímero de amina reticulado.

5 [0382] Forma de realización 153. El polímero de cualquiera de las realizaciones 139-145 en donde aproximadamente el 81% de los sustituyentes R son hidrógeno y aproximadamente 19% son una reticulación de etileno.

[0383] Forma de realización 154. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un polímero de amina reticulado de cualquiera de las realizaciones 139 a 153.

10 [0384] Forma de realización 155. Un método de tratamiento de un trastorno ácido/base en un animal, incluyendo un ser humano mediante la eliminación HCl a través de la administración oral de una composición farmacéutica de la realización 154.

15 [0385] 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, debe apreciarse que todos los ejemplos en la presente descripción se proporcionan como ejemplos no limitantes.

EJEMPLOS

20 [0386] Los siguientes ejemplos no limitantes se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente invención. Los expertos en la materia deben apreciar 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, pueden considerarse ejemplos de modos para su práctica. Sin embargo, los expertos en la materia deberían, a la luz de la presente divulgación, apreciar que se pueden hacer muchos cambios en las realizaciones específicas que se divulgan y aún obtener un resultado similar o similar sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. El alcance de la invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Cualquier ejemplo que no se encuentre dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas se proporciona solo con fines de referencia.

30 Procedimiento general para la reticulación dispersa por DCE

[0387] Se añadieron perlas de polímero de amina preformado secas a un recipiente reactor equipado con una paleta agitadora y una entrada de gas nitrógeno. A las perlas se añadió 1,2-dicloroetano (DCE). Las perlas se dispersaron en el DCE usando agitación mecánica. Se añadió agua directamente a la dispersión y se continuó agitando durante 35 30 minutos. Después de 30 minutos, el matraz se sumergió en un baño de aceite mantenido a una temperatura elegida. La reacción se mantuvo en el baño de aceite y se agitó usando agitación mecánica bajo una atmósfera de nitrógeno durante un período de tiempo elegido. Se añadió metanol a la reacción y el disolvente se eliminó por decantación. Las perlas se filtraron, y luego se purificaron mediante lavado (MeOH dos veces, H₂O una vez, 1N HCl dos veces, H₂O una vez, 1N NaOH tres veces, y luego H₂O hasta que el pH de la solución después del lavado fue de 7) Las perlas purificadas se secaron luego por liofilización durante 48 horas.

PROCEDIMIENTO DE EJEMPLO ESPECÍFICO PARA RETICULACIÓN DISPERSA POR DCE

45 [0388] A menos que se indique lo contrario, el siguiente procedimiento de ejemplo es la receta estándar para todos los ejemplos en esta sección. Específicamente, esto denota una relación 1:6 de perlas a DCE (g/ml), una relación de masa de agua a perlas de 0,25:1, 70°C de temperatura de la camisa (baño de aceite) y 16 horas de tiempo de reacción.

[0389] Se añadieron perlas de polímero de amina preformado secas (15,00 g) a un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una paleta agitadora y una entrada de gas nitrógeno. A las perlas se añadió 1,2-dicloroetano (DCE) (90 ml. Dando como resultado una relación 1:6 de perlas a DCE (g/ml)). Las perlas se dispersaron en el DCE usando agitación mecánica (agitación a ~ 150 rpm). Se añadió agua (3,75 ml, dando como resultado una relación de masa de agua a perla de 0,25:1) directamente a la dispersión, y se continuó agitando durante 30 minutos. Después de 30 minutos, el matraz se sumergió en un baño de aceite mantenido a 70°C. La reacción se mantuvo en el baño de aceite y se agitó usando agitación mecánica bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Se añadió metanol (100 ml) a la reacción y el disolvente se eliminó por decantación. Las perlas se filtraron, y luego se purificaron mediante lavado (MeOH dos veces, H₂O una vez, 1N HCl dos veces, H₂O una vez, 1N NaOH tres veces, y luego H₂O hasta que el pH de la solución después del lavado fue de 7). Las perlas purificadas se secaron luego por liofilización durante 48 horas.

- EFECTO DEL AGUA EN LA REACCIÓN DE RETICULACIÓN DISPERSA POR DCE

60 [0390] Se exploró el efecto de la cantidad de agua añadida a una mezcla de reacción de ejemplo (Tabla 1). En estas condiciones, la unión de cloruro en SIB y SOB aumentó mientras que la unión de fosfato, citrato y taurocolato disminuyó en relación con la del polímero de amina preformado (muestra 019069-A1). Los tamaños de partícula disminuyeron después de la reticulación del segundo paso. Se encontró que el contenido de agua que produjo la selectividad más alta y la unión de cloruro total más alta medida en SIB estaba en el intervalo de relación 0,25 - 0,35 de agua a perla.

65

[0391] Las perlas de polímero de amina preformado que eran las perlas de fuente secas para la reacción de reticulación dispersa por DCE se prepararon como sigue. Se prepararon dos soluciones madre acuosas de monómero (50% p/p) disolviendo independientemente 43,83 g de clorhidrato de alilamina y 45,60 g de DAPDA en agua. Un matraz de fondo redondo de 2 bocas y 3 litros con cuatro deflectores laterales equipado con un agitador superior (agitación a 180 rpm), un aparato y condensador Dean-Stark y una entrada de nitrógeno, se cargó con 12 g de tensioactivo (Stepan Sulfonic 100) disuelto en 1.200 g de una solución de heptano/clorobenceno (26/74 v/v), seguido de las soluciones madre acuosas, y una porción adicional de agua (59,14 g). En un recipiente separado, se preparó una solución al 15% en peso de iniciador V-50 (9,08 g) en agua. Las dos mezclas se rociaron independientemente con nitrógeno mientras el recipiente de reacción se llevó a 67°C en un baño de aceite (aproximadamente 30 min). Bajo atmósfera inerte, la solución de iniciador se añadió a la mezcla de reacción, y posteriormente se calentó a 67°C durante 16 horas. Una segunda parte alícuota de solución de iniciador (igual a la primera) y la mezcla de reacción se rociaron con nitrógeno durante 30 minutos y se combinaron antes de aumentar la temperatura a 115°C para una etapa de deshidratación final (Dean-Stark). La reacción se mantuvo a 115°C hasta que el agua dejó de acumularse en la trampa Dean-Stark (6 h, 235 ml eliminados, >90% del agua total, $T_{\text{interno}} > 99^{\circ}\text{C}$). La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y la agitación se detuvo para permitir que las perlas se asentaran. La fase orgánica se eliminó de la torta de perlas por decantación. Las perlas se purificaron por lavado (MeOH dos veces, H₂O una vez, 1N HCl dos veces, H₂O una vez, 1N NaOH tres veces, y luego H₂O hasta que el pH de la solución después del lavado fue de 7) y se seca por liofilización.

Tabla 1.
Gradiente de contenido de agua para reticulación de segundo paso dispersa por DCE.

ID único	Agua: Cuenta	Hinchazón	Tamaño de partículas (micras)			Unión (mmol/g)						
			D10	D50	D90	SGF	SIB Cl	SIB P	SOB- Cl (2h)	SOB- P (2 h)	SOB- Cl (24 h)	SOB- P (24 h)
Promedio de 019069-A1 FA lote agrupado*	-	5,0	79	129	209	13,9	2,0	6,0	0,4	1,3	0,5	1,2
030008-A1 FA	0,00	1,9	NM	NM	NM	11,8	2,4	4,0	NM	NM	NM	NM
019070-A1 FA	0,05	1,5	64	99	155	11,1	2,4	3,5	2,0	0,0	3,2	0,1
019070-A2 FA	0,15	1,1	64	97	147	11,0	3,3	2,5	1,0	0,0	2,5	0,1
019070-A3 FA	0,25	1,2	63	102	168	10,4	4,4	1,4	0,8	0,0	2,8	0,1
019070-A4 FA	0,35	0,7	59	91	140	10,7	4,5	1,3	0,9	0,0	3,0	0,1
019070-A5 FA	0,45	1,6	63	105	184	11,1	3,7	2,5	1,0	0,0	3,2	0,1

*Promedio de datos de 4 lotes de perla de poliamina preformada; NM: no medido

- EFECTO DEL TIEMPO Y LA TEMPERATURA

5 **[0392]** El efecto de la temperatura en la reacción se estudió siguiendo el progreso de la reacción en función del tiempo. En estos experimentos, se descubrió que el rendimiento deseado se podía alcanzar a todas las temperaturas estudiadas entre 55°C y 70°C, aunque el progreso de la reacción es más lento a temperaturas más bajas (Tabla 2, Tabla 3, Tabla 4 y Tabla 5)

Tabla 2.

Curso de tiempo para DCE reticulación de segundo paso dispersa a 70°C, El procedimiento de ejemplo se usó con los siguientes cambios: se usaron 20 g de perlas secas para la reacción, usando las proporciones como se describe, y se extrajeron muestras de 1 g en los intervalos de tiempo indicados en la tabla,

ID única	Tiempo(H)	Hinchazón	Tamaño de partícula (micras)				Unión (mmol/g)					
			D10	D50	D90	SGF	SIB-CI	SIB-P	SOB-CI (2 h)	SOB-P (2 h)	SOB-h) P (24 h)	SOB-(24 h)
019076-A7 FA	(2h)	1,2	NM	NM	NM	12,1	2,9	3,9	1,2	0,1	3,3	0,1
019074-A1 FA	3	1,2	64	102	163	11,8	3,6	3,1	0,9	0,1	3,1	0,1
019074-A2 FA	6	1,1	65	102	162	11,5	4,5 4,5	2,0	0,8	0,1	2,2	0,1
019074-A3 FA	9	1,1	61	100	168	11,2	4,4	1,8	0,9	0,1	3,0	0,1
019074-A4 FA	12	1,0	65	102	161	11,0	4,8	1,2	1,0	0,1	3,3	0,1
018082-A6 FA	24	1,0	NM	NM	NM	10,1	4,6	0,8	2,2	0,0	4,3	0,2

NM: no medido

Tabla 3.

Curso de tiempo para DCE reticulación de segundo paso dispersa a 65°C, El procedimiento de ejemplo se usó con los siguientes cambios: se usaron 20 g de perlas secas para la reacción, usando las proporciones como se describe, y se extrajeron muestras de 1 g en los intervalos de tiempo indicados en la tabla.												
ID única	Tiempo(H)	Hinchazón	Tamaño de partícula (micras)			Unión (mmol/g)						
			D10	D50	D90	SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl (2 h)	SOB-P (2 h)	SOB-Cl (24 h)	SOB-P (24 h)
019079-A1 FA	(2h)	1,4	NM	NM	NM	12,7	2,5	4,8	0,7	0,0	3,2	0,1
019079-A2 FA	4	1,4	NM	NM	NM	12,2	3,3	3,8	0,6	0,0	2,8	0,1
019079-A3 FA	6	1,1	NM	NM	NM	12,3	3,9	2,9	0,7	0,0	3,4	0,1
019079-A4 FA	8	1,2	NM	NM	NM	12,0	4,4	2,5	0,7	0,0	3,3	0,1
019079-A5 FA	10	1,5	NM	NM	NM	11,8	4,7	2,1	0,6	0,0	2,7	0,1
019079-A6 FA	12	1,4	NM	NM	NM	11,8	4,8	1,9	0,6	0,0	2,9	0,1
019079-A7 FA	24	1,2	NM	NM	NM	11,4	5,1	1,4	0,8	0,0	2,7	0,1

NM: no medido

Tabla 4.

ID única	Tiempo(H)	Hinchazón	Tamaño de partícula (micras)			Unión (mmol/g)						
			D10	D50	D90	SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl (2 h)	SOB-P (2 h)	SOB-Cl (24 h)	SOB-P (24 h)
025002-A1 FA	(2h)	1,6	NM	NM	NM	12,7	2,0	5,2	1,2	0,0	3,3	0,1
025002-A2 FA	4	1,4	NM	NM	NM	12,4	2,7	4,2	0,7	0,0	3,3	0,1
025002-A3 FA	6	1,4	NM	NM	NM	12,3	3,4	3,4	0,9	0,0	3,7	0,1
025002-A4 FA	8	1,3	NM	NM	NM	11,9	3,9	2,8	0,7	0,0	2,7	0,1
025002-A5 FA	10	1,8	NM	NM	NM	11,9	4,3	2,4	1,0	0,0	4,1	0,1
025002-A6 FA	12	1,0	NM	NM	NM	11,8	4,6	2,1	0,6	0,0	2,8	0,0
025002-A7 FA	24	1,2	NM	NM	NM	11,2	5,0	1,2	0,6	0,0	2,3	0,0

NM: no medido

Tabla 5.

Curso de tiempo para DCE reticulación de segundo paso dispersa a 55°C. El procedimiento de ejemplo se usó con los siguientes cambios: se usaron 20 g de perlas secas para la reacción, usando las proporciones como se describe, y se extrajeron muestras de 1 g en los intervalos de tiempo indicados en la tabla.

ID única	Tiempo(H)	Hinchazón	Tamaño de partícula (micras)			Unión (mmol/g)						
			D10	D50	D90	SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl (2 h)	SOB-P (24 h)	SOB-Cl (24 h)	SOB-P (24 h)
025002-C1 FA	2	1,6	NM	NM	NM	13,1	1,9	5,5	3,9	0,2	4,7	0,4
025002-C2 FA	4	1,6	NM	NM	NM	12,7	2,3	4,9	0,8	0,0	3,2	0,2
025002-C3 FA	6	1,7	NM	NM	NM	12,3	2,9	4,4	0,6	0,0	3,1	0,1
025002-C4 FA	8	1,4	NM	NM	NM	12,2	3,5	3,9	0,6	0,0	3,5	0,1
025002-C5 FA	10	1,4	NM	NM	NM	12,1	3,6	3,2	0,6	0,0	3,3	0,1
025002-C6 FA	12	1,5	NM	NM	NM	12,3	3,9	2,8	0,8	0,0	3,7	0,1
025002-C7 FA	24	1,1	NM	NM	NM	12,0	4,7	1,5	0,6	0,0	3,3	0,1

NM: no medido

EFFECTO DEL DCE A LA RELACIÓN DE POLÍMERO DE AMINA PREFORMADO EN RETICULACIÓN DEL SEGUNDO PASO

- 5 **[0393]** Se exploró el efecto de la cantidad de DCE añadido a la mezcla de reacción para dispersar las perlas (Tabla 6). En estas condiciones, se encontró que la relación de DCE a perla (polímero de amina preformado) no cambia sustancialmente la unión o selectividad de cloruro en SIB o SOB. Tenga en cuenta que la proporción 3:1 es aproximadamente mínima para tener suficiente DCE para dispersar las perlas.

Tabla 6.

Serie que examina el efecto de la relación DCE a cordón. El procedimiento de ejemplo se usó para la proporción 6:1 de DCE a perla, que usó 90 ml de DCE en un matraz de 250 ml, Para cada una de las otras relaciones, 90 ml de DCE se mantuvieron constantes, y la cantidad de perlas utilizadas se ajustó para satisfacer la relación DCE a perla, El agua se ajustó en consecuencia (p, e), la relación 10:1 DCE a perla usó 9 g de perlas y 2,25 g de agua)

ID única	DCE: Perla	Hinchazón	Tamaño de partícula (micras)				Unión (mmol/g)					
			D10	D50	D90	SGF	SIB- Cl	SIB- P	SOB- Cl (2 h)	SOB- P (2 h)	SOB- Cl (24 h)	SOB- P (24 h)
018082-A1 FA	3	1,1	68	109	185	10,9	4,7	1,3	1,2	0,0	3,2	0,1
018082-A2 FA	4	1,2	62	94	150	11,2	4,9	1,3	1,2	0,0	3,8	0,1
018082-A3 FA	5.5	1,1	58	93	147	11,0	4,8	1,3	1,2	0,0	3,8	0,1
019070-A3 FA	6	1,2	63	102	168	10,4	4,4	1,4	0,8	0,0	2,8	0,1
018082-A5 FA	10	1,0	61	97	160	10,9	4,8	1,1	0,9	0,0	3,0	0,1

- EFECTO DEL HCL EN EL POLÍMERO DE AMINA PREFORMADO EN LA RETICULACIÓN EN EL SEGUNDO PASO

- 5 **[0394]** Se estudió el efecto del ácido clorhídrico residual en el polímero de amina preformado (p. ej., debido a un lavado insuficiente) en la reticulación del segundo paso (Tabla 7). En estos experimentos, se descubrió que la selectividad de cloruro y la capacidad de unión no se veían afectadas si menos del 3% de las aminas en el polímero de amina preformado estaban protonadas.

Tabla 7.

Efecto del ácido clorhídrico residual en el polímero de amina preformado en la reacción de reticulación del segundo paso, (Recipiente de 100 ml, 3 g de perlas, relación DCE a heptano 6:1, relación de agua a perla 0,5:1, 70 °C. 16 horas, sin Dean-Stark). Se añadió ácido clorhídrico a la perla en el agua utilizada en la reacción,													
ID única	% mol HCl: perla de amina	Hinchazón	Tamaño de partícula (micras)			Unión (mmol/g)							
			D10	D50	D90	SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl(2 h)	SOB-P(2 h)	SOB-Cl(24 h)	SOB-P(24 h)	
015046- A1 FA	0	1,0	NM		NM	NM	11,6	5,2	1,4	1,7	0,0	4,5 4,5	0,1
015046- A2 FA	0,1	1,1	NM		NM	NM	11,4	5,0	1,5	NM	NM	NM	NM
015046- A3 FA	1	1,1	91 91		162	281	11,6	4,9	1,5	NM	NM	NM	NM
015046- A4 FA	1,9	1,4	NM		NM	NM	11,5	5,0	1,5	NM	NM	NM	NM
015046- A5 FA	2,9	1,3	NM		NM	NM	11,6	4,8	1,8	NM	NM	NM	NM
015050- A2 FA	5 5	0,9	NM		NM	NM	11,8	4,3	2,1	1,4	0,0	5,0	0,1
015050- A3 FA	10	1,6	NM		NM	NM	11,8	3,8	2,6	1,1	0,0	4,4	0,1
015050- A4 FA	25	2,8	61		105	173	12,5	3,4	3,6	2,9	0,1	5,3	0,4

NM: no medido

- 2) PROCEDIMIENTO GENERAL PARA CRUZADO DISPERSO DE DISOLVENTE – DCE

5 [0395] Se añadieron perlas de polímero de amina preformado secas a un recipiente de reacción equipado con una paleta agitadora y una entrada de gas nitrógeno. A las perlas se añadió un disolvente dispersante inerte (es decir, no un reticulante). Las perlas se dispersaron en el disolvente usando agitación mecánica. Se añadió agua directamente a la dispersión y se continuó agitando durante 30 minutos. Se añadió dicloroetano puro al matraz, que luego se sumergió en un baño de aceite calentado a una temperatura elegida. La reacción se calentó usando agitación mecánica bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Se añadió metanol a la reacción y el disolvente se eliminó por decantación. Las perlas se filtraron, y luego se purificaron mediante lavado (MeOH dos veces, H₂O una vez, 1N HCl dos veces, H₂O una vez, 1N NaOH tres veces, y luego H₂O hasta que el pH de la solución después de lavado fue de 7) Las perlas purificadas se secaron luego por liofilización durante 48 horas.

- PROCEDIMIENTO DE EJEMPLO ESPECÍFICO PARA RETICULACIÓN DE DISOLVENTE DISPERSADO - RETICULANTE DCE

15 [0396] A menos que se indique lo contrario, el siguiente procedimiento de ejemplo es la receta estándar para todos los ejemplos en esta sección. Específicamente, esto denota una relación 1:6 de grano a disolvente dispersante (g/ml), 1:1 relación de masa de agua a grano, temperatura de la camisa de 70°C y 16 horas de tiempo de reacción.

20 [0397] Se añadieron perlas secas (3,00 g) a un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una paleta agitadora y una entrada de gas nitrógeno. A las cuentas se añadió heptano (18 ml, dando como resultado una relación 1:6 de cuentas a DCE g/ml). Las perlas se dispersaron en el heptano usando agitación mecánica (agitación a ~100 rpm). Se añadió agua (3 ml, dando como resultado una relación 1:1 de agua a perla) directamente a la dispersión, y la agitación continuó durante 20 minutos. Se añadió dicloroetano puro (3,57 g, 35,9 mmol) al matraz, que luego se calentó a 70°C. La reacción se calentó usando agitación mecánica bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Se añadió metanol (100 ml) a la reacción y el disolvente se eliminó por decantación. Las perlas se filtraron, y luego se purificaron mediante lavado (MeOH dos veces, H₂O una vez, 1N HCl dos veces, H₂O una vez, 1N NaOH tres veces, y luego H₂O hasta que el pH de la solución después del lavado fue de 7) Las perlas purificadas se secaron luego por liofilización durante 48 horas.

30 EFECTO DE LA CANTIDAD DE RETICULANTE DCE EN LA REACCIÓN DISPERSA DE HEPTANO

35 [0398] Se exploró el efecto de la cantidad de DCE añadida a una reticulación de segundo paso dispersa en disolvente inerte (Tabla 8). En estos experimentos, 2 equivalentes de DCE (en relación con el nitrógeno en el polímero de amina preformado) produjeron el material con la mejor combinación de alta selectividad y alta unión al cloruro, medida en SIB y SOB.

Tabla 8.
Efecto de la cantidad de DCE (expresado como equivalente molar nt) en la reacción dispersa de heptano sobre la selectividad de cloruro

ID única	DCE mol eq	Hincharón	Tamaño de partícula (micras)			Unión (mmol/g)						
			D10	D50	D90	SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl (2 h)	SOB-P (2 h)	SOB-Cl (24 h)	SOB-P (24 h)
019048-A1 FA	0,33	1,2	NM	NM	NM	13,2	2,2	5,4	2,7	0,2	4,6	0,5
019048-A2 FA	0,66	1,2	NM	NM	NM	12,4	2,4	4,9	1,8	0,1	3,9	0,3
019048-A3 FA	1	1,1	NM	NM	NM	12,6	2,4	4,9	1,5	0,0	3,7	0,2
019048-A4 FA	1,33	1,2	NM	NM	NM	12,4	2,4	4,8	1,5	0,0	3,8	0,2
019048-A5 FA	1,66	1,2	NM	NM	NM	11,9	2,5	4,7	1,2	0,0	3,9	0,2
019048-A6 FA	2	1,3	48	102	218	12,0	3,1	3,9	1,1	0,0	4,1	0,2
019048-A7 FA	2,33	1,4	NM	NM	NM	12,5	2,6	4,6	1,4	0,0	4,3	0,2
019048-A8 FA	2,66	1,2	NM	NM	NM	12,3	2,4	4,7	1,0	0,0	3,9	0,2
019048-A9 FA	3	0,9	NM	NM	NM	12,4	2,5	4,6	0,9	0,0	3,8	0,2

NM: no medido

EFEECTO DE LOS DISOLVENTES DISPERSANTES - RETICULANTE DCE

5 **[0399]** Se exploró el efecto del uso de diferentes disolventes dispersantes inertes (Tabla 9). Se descubrió que la dimetilformamida (DMF, miscible en agua) proporcionaba materiales con alta unión al cloruro en SOB, pero relativamente baja selectividad al cloruro y unión al cloruro en SIB. La adición de agua a las mezclas de reacción de DMF no afectó el rendimiento de SIB, pero disminuyó significativamente la selectividad de cloruro y la unión en SOB.

Tabla 9.
Segundo paso de reticulación utilizando DCE como reticulante en DMF y clorobenceno (PhCl) como disolvente dispersante,

ID única	Solvente	Perla de agua	DCE eq	Hinchazón	Tamaño de partícula (micras)			Unión (mmol/g)						
					D10	D50	D90	SGF	SIB-CI	SIB-P	SOB-CI (2 h)	SOB-P (2 h)	SOB-CI (24 h)	SOB-P (24 h)
019052-A1 FA	DMF	0	0,66	1,8	NM	NM	NM	12,5	2,3	4,8	4,4	0,4	4,1	0,6
019052-A2 FA	DMF	0	1,33	1,8	NM	NM	NM	12,0	2,3	4,4	3,9	0,1	4,3	0,3
019052-A3 FA	DMF	0	2	1,4	NM	NM	NM	11,9	2,5	4,3	3,6	0,1	4,2	0,2
019054-C1 FA	DMF	1	1,33	2,1	NM	NM	NM	12,0	2,3	4,5	3,2	0,8	3,1	1,0
019054-C2 FA	DMF	2	1,33	2,5	NM	NM	NM	11,8	2,3	4,5	2,1	1,1	2,1	1,2
019054-C3 FA	DMF	4	1,33	3,3	NM	NM	NM	12,2	2,2	4,6	1,4	1,2	1,4	1,2
019050-A1 FA	PhCl	1	0,66	1,5	51	114	245	12,8	2,2	5,3	1,9	0,1	4,8	0,4
019050-A2 FA	PhCl	1	1,33	1,2	NM	NM	NM	12,7	2,4	4,8	1,2	0,0	4,0	0,2
019050-A3 FA	PhCl	1	2	1,2	NM	NM	NM	12,3	2,7	4,2	1,2	0,0	4,4	0,2

NM: no medido

3) PROCEDIMIENTO GENERAL PARA RETICULACIÓN DISPERSADA EN DISOLVENTE: SISTEMA DE CROSSLINKER MIXTO DCE/DCP

5 [0400] Se agregaron perlas de polímero de amina preformado secas a un recipiente reactor equipado con una paleta agitadora y entrada de gas nitrógeno. A las perlas se les añadió secuencialmente 1,3-dicloropropano (DCP) y 1,2-dicloroetano (DCE). Las perlas se dispersaron en la solución DCE/DCP usando agitación mecánica. Se añadió agua directamente a la dispersión y se continuó agitando durante 30 minutos. Después de 30 minutos, el matraz se sumergió en un baño de aceite mantenido a una temperatura elegida. La reacción se mantuvo en el baño de aceite y se agitó usando agitación mecánica bajo una atmósfera de nitrógeno durante un período de tiempo elegido. Se añadió metanol a la reacción y el disolvente se eliminó por decantación. Las perlas se filtraron, y luego se purificaron mediante lavado (MeOH dos veces, H₂O una vez, 1N HCl dos veces, H₂O una vez, 1N NaOH tres veces, y luego H₂O hasta que el pH de la solución después del lavado fue de 7) Las perlas purificadas se secaron luego por liofilización durante 48 horas.

15 PROCEDIMIENTO DE EJEMPLO ESPECÍFICO PARA RETICULACIÓN DISPERSADA EN DISOLVENTE: SISTEMA DE RETICULANTE DCE/DCP

20 [0401] A menos que se indique lo contrario, el siguiente procedimiento de ejemplo es la receta estándar para todos los ejemplos en esta sección. Específicamente, esto denota una relación 1:6 de perlas a reticulantes (g/ml), 1:1 relación de masa de agua a perlas, 70°C de temperatura de la camisa (baño de aceite) y 16 horas de tiempo de reacción.

25 [0402] Se añadieron perlas de polímero de amina seco preformado (3,00 g) a un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una paleta de agitación y una entrada de gas nitrógeno. A las perlas se les añadió DCP (4,30 ml) y DCE (13,70 ml), dando como resultado una relación de masa/volumen 1:6 de bolas a DCE). Las perlas se dispersaron en el DCE usando agitación mecánica (agitación a ~150 rpm). Se añadió agua (3,00 ml, dando como resultado una relación de masa de agua a perla 1:1) directamente a la dispersión, y se continuó agitando durante 30 minutos. Después de 30 minutos, el matraz se sumergió en un baño de aceite mantenido a 70°C. La reacción se mantuvo en el baño de aceite y se agitó usando agitación mecánica bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Se añadió metanol (60 ml) a la reacción y el disolvente se eliminó por decantación. Las perlas se filtraron, y luego se purificaron mediante lavado (MeOH dos veces, H₂O una vez, 1N HCl dos veces, H₂O una vez, 1N NaOH tres veces, y luego H₂O hasta que el pH de la solución después de lavado fue de 7). Las perlas purificadas se secaron luego por liofilización durante 48.

- RETICULACIÓN DE DISPERSIÓN DCE/DCP - EFECTO DE LA CANTIDAD DE DCE

35 [0403] Se exploró el efecto de usar diferentes proporciones en un sistema de reticulante mixto en donde el reticulante(s) es también el disolvente dispersante. (Tabla 10). Se encontró que cantidades crecientes de DCP condujeron a una selectividad disminuida para cloruro sobre fosfato en SIB.

Tabla 10.

Efecto del uso de diferentes proporciones de DCE y DCP en la reticulación del segundo paso. La porción no DCE de la solución es DCP (es decir, para 84% en volumen de DCE. el 16% en volumen restante es DCP),												
ID única	Vol% DCE	Hinchazón	Tamaño de partícula (micras)			Unión (mmol/g)						
			D10	D50	D90	SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl (2 h)	SOB-P (2 h)	SOB-Cl (24 h)	SOB-P (24 h)
019031-B1 FA	100	1,1	NM	NM	NM	11,3	5,2	1,3	1,5	0,0	3,7	0,1
019031-B2 FA	92	1,0	NM	NM	NM	11,2	5,2	1,4	3,2	0,0	4,8	0,3
019031-B3 FA	84	0,9	NM	NM	NM	11,3	4,9	1,7	2,9	0,1	4,8	0,3
019031-B4 FA	76	1,0	NM	NM	NM	11,3	4,8	1,8	1,9	0,0	4,6	0,1
019031-B5 FA	68	1,0	NM	NM	NM	11,4	4,6	1,9	2,4	0,0	4,8	0,2
019031-B6 FA	0	1,1	NM	NM	NM	11,2	3,1	3,5	3,1	0,1	4,4	0,3

NM: no medido

RETICULACIÓN DISPERSA POR DCE/DCP - EFECTO DE LA CANTIDAD DE AGUA

[0404] Se estudió el efecto del contenido de agua añadido a una reticulación mixta de reticulación de segundo paso (Tabla 11). En estas condiciones, se encontró que el contenido de agua ideal era 0,5 - 1,0 g de agua/g de polímero de amina preformado.

Tabla 11.

Efecto del contenido de agua en una reacción de reticulante de segundo paso mixto reticulante. Se usó el procedimiento de ejemplo, pero con 1 g de polímero de amina preformado.										
ID única	Agua: perla	Hinchazón	Tamaño de partícula (micras)			Unión (mmol/g)				
			D10	D50	D90	SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl (2 h)	SOB-P (2 h)
019022-A1 FA	0	1,4	NM	NM	NM	11,0	2,2	3,7	3,0	0,1
019022-A2 FA	0,5	1,5	NM	NM	NM	12,0	4,0 4,0	2,7	4,3	0,1
019022-A3 FA	1	1,3	NM	NM	NM	11,8	3,9	2,7	5,2	0,3
019022-A4 FA	1,5	1,3	NM	NM	NM	11,5	3,3	3,2	4,4	0,1
019022-A5 FA	2	1,0	NM	NM	NM	11,2	2,8	3,5	4,3	0,1
019022-A6 FA	2,5	1,3	NM	NM	NM	11,4	2,4	3,9	3,8	0,1

NM: no medido

- EFECTO DE LA CANTIDAD DE HEPTANO EN EL SISTEMA DE RETICULANTE MIXTO DCE/DCP

[0405] Se exploró el efecto de diluir un sistema de reticulante DCE/DCP mixto con heptano (Tabla 12). A medida que aumenta la cantidad de heptano (p. ej., heptano al 80%), la mezcla de reacción se parece mucho más a una reacción de reticulación en donde el disolvente dispersante es un disolvente inerte (es decir, no es un reticulante). En estas condiciones, tanto la selectividad para el cloruro como la unión total del cloruro en SIB a medida que se agregaba más heptano. Alternativamente, ni la selectividad ni la unión total de cloruro medida por SOB se vieron sustancialmente afectadas hasta el 40% en volumen de heptano.

Tabla 12.

Se estudió el efecto de diluir un sistema reticulador mixto con heptano. Se usó el procedimiento de ejemplo, pero en una escala de 1 g de amina polimérica preformada, donde el porcentaje descrito del reticulador se reemplazó con heptano.										
ID única	Vol% de heptano en dispersión mezcla de disolventes	Hinchazón	Tamaño de partícula (micras)			Unión (mmol/g)				
			D10	D50	D90	SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl (2 h)	SOB-P (2 h)
019026-A1 FA	0	1,1	NM	NM	NM	11,6	3,8	2,7	4,2 4,2	0,1
019026-A2 FA	20	1,8	NM	NM	NM	11,6	3,4	3,2	4,4	0,1
019026-A3 FA	40	1,2	NM	NM	NM	12,1	3,1	3,7	4,5 4,5	0,2
019026-A4 FA	60 60	1,5	NM	NM	NM	11,8	2,9	3,8	3,6	0,1
019026-A5 FA	80	1,7	NM	NM	NM	12,4	2,1	5,0	3,7	0,2
019026-A6 FA	100	3,5	NM	NM	NM	13,8	1,7	6,2	0,8	1,4

NM: no medido

- 4) PROCEDIMIENTO GENERAL PARA RETICULACIÓN DE REACCIÓN "NO DISPERSA" - RETICULANTE DCP

5 [0406] Se añadieron perlas de polímero de amina preformado secas a un recipiente de reacción. A las perlas se le añadió agua. Las perlas se agitaron suavemente con una espátula para asegurar que el agua humedeciera incluso las perlas. Las perlas se dejaron equilibrar durante 20 minutos. Se añadió dicloropropano puro al vial, y las perlas se agitaron nuevamente con una espátula. El vial se calentó a 70°C durante 16 horas. Se añadió metanol a la reacción. Las perlas se filtraron, y luego se purificaron mediante lavado (MeOH dos veces, H₂O una vez, 1N HCl dos veces, H₂O una vez, 1N NaOH tres veces, y luego H₂O hasta que el pH de la solución después del lavado fue de 7). Las perlas purificadas se secaron luego por liofilización durante 48 horas.

- PROCEDIMIENTO DE EJEMPLO ESPECÍFICO PARA RETICULACIÓN DE REACCIÓN "NO DISPERSA" - RETICULANTE DCP

15 [0407] A menos que se indique lo contrario, el siguiente procedimiento de ejemplo es la receta estándar para todos los ejemplos en esta sección. Específicamente, esto denota una relación de 0,68 mol eq DCP (relación molar de DCP a nitrógeno total en polímero de amina preformado), relación de masa de agua a perla de 0,25:1, temperatura de la camisa 70°C (manto calefactor) y 16 horas de tiempo de reacción.

20 [0408] Perlas de polímero de amina preformado secas se añadieron (0,40 g) a un vial de centelleo de 20 ml. A las perlas se añadió agua (0,10 g, dando como resultado una relación de masa de agua a perla de 0,25:1). Las perlas se agitaron suavemente con una espátula para asegurar que el agua humedeciera incluso las perlas. Las perlas se dejaron equilibrar durante 20 minutos. Se añadió 1,3-dicloropropano puro (0,46 g, 4,1 mmol, 0,68 mol eq DCP por 1 mol de nitrógeno en el polímero de amina preformado) al vial, y las perlas se agitaron nuevamente con una espátula. El vial se calentó a 70°C durante 16 horas. Se añadió metanol (10 ml) a la reacción. Las perlas se filtraron, y luego se purificaron mediante lavado (MeOH dos veces, H₂O una vez, 1N HCl dos veces, H₂O una vez, 1N NaOH tres veces, y luego H₂O hasta que el pH de la solución después del lavado fue de 7). Las perlas purificadas se secaron luego por liofilización durante 48 horas.

Efecto de la cantidad de agua en la reacción de reticulación no dispersa

30 [0409] Se estudió el efecto del agua añadida a las reacciones de reticulación no dispersas (Tabla 13). En estos experimentos, se descubrió que el contenido de agua que producía la selectividad más alta y la unión de cloruro más alta medida en SIB era inferior a 0,5:1 de relación agua a perla.

Tabla 13.

Efecto del contenido de agua en la reacción de reticulación no dispersa												
ID única	Agua: perla	Hinchazón	Tamaño de partícula (micras)			Unión (mmol/g)						
			D10	D50	D90	SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl (2 h)	SOB-P (2 h)	SOB-Cl (24 h)	SOB-P (24 h)
012020-A1 FA	0,25	0,9	NM	NM	NM	11,3	3,9	1,7	3,7	0,1	NM	NM
012020-A2 FA	0,5	0,8	67	108	171	11,9	3,9	2,1	4,8	0,2	NM	NM
012020-A3 FA	0,75	1,2	NM	NM	NM	11,8	3,6	2,3	4,1	0,2	NM	NM
012020-A4 FA	1	1,1	NM	NM	NM	11,3	2,9	3,2	4,1	0,1	NM	NM
012020-A5 FA	1,25	1,3	NM	NM	NM	11,9	2,6	3,7	3,8	0,1	NM	NM
012020-A6 FA	1,5	1,4	NM	NM	NM	11,3	2,4	4,0	3,6	0,3	NM	NM

NM: no medido

Efecto de equivalentes molares de reticulante DCP sobre la reticulación de reacción "no dispersa"

5 **[0410]** Se exploró el efecto de la cantidad de DCP añadida a la reacción de reticulación no dispersa (Tabla 14). En estas condiciones, se descubrió que los equivalentes molares de DCP que producían la selectividad más alta y la unión de cloruro total más alta, medida en SIB, eran inferiores a 0,5:1 de la relación de peso de agua a perla.

Tabla 14.
Efecto de equivalentes molares de DCP sobre la reticulación de segundo paso no dispersa,

ID única	DCP eq	Hinchazón	Tamaño de partícula (micras)			Unión (mmol/g)						
			D10	D50	D90	SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl (2 h)	SOB-P (2 h)	SOB-Cl (24 h)	SOB-P (24 h)
011053-A1 FA	0,28	1,5	NM	NM	NM	12,7	2,2	5,0	1,3	1,5	NM	NM
011053-A2 FA	0,38	1,7	NM	NM	NM	12,1	2,9	3,8	5,3	0,4	NM	NM
011053-A3 FA	0,48	1,8	NM	NM	NM	12,6	2,6	4,4	5,1	0,3	NM	NM
011053-A4 FA	0,58	1,6	NM	NM	NM	11,9	3,2	4,1	5,3	0,4	NM	NM
011053-A5 FA	0,68	1,5	NM	NM	NM	12,0	3,1	3,0	5,3	0,4	NM	NM
011053-A6 FA	0,78	1,5	NM	NM	NM	11,9	2,9	2,5	5,2	0,4	NM	NM
011053-A8 FA	0,98	1,5	NM	NM	NM	11,7	2,7	2,3	4,9	0,3	NM	NM
011053-A9 FA	1,08	1,5	NM	NM	NM	11,6	3,0	2,1	4,7	0,3	NM	NM
011053-A10 FA	1,18	1,3	NM	NM	NM	11,8	3,0	2,9	4,7	0,3	NM	NM

NM: no medido

5) PROCEDIMIENTO GENERAL PARA RETICULACIÓN DISPERSA POR DISOLVENTE-RETICULANTE DCP

5 [0411] Se añadieron perlas de polímero de amina preformado secas a un recipiente de reacción equipado con una paleta agitadora y entrada de gas nitrógeno. A las perlas se añadió un disolvente dispersante inerte (es decir, no un reticulante). Las perlas se dispersaron en el disolvente usando agitación mecánica. Se añadió agua directamente a la dispersión y se continuó agitando durante 30 minutos. Se añadió 1,3-dicloropropano puro (DCP) al matraz, que luego se sumergió en un baño de aceite calentado a 70°C. La reacción se calentó usando agitación mecánica bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Se añadió metanol a la reacción y el disolvente se eliminó por decantación. Las perlas se filtraron, y luego se purificaron mediante lavado (MeOH dos veces, H₂O una vez, 1N HCl dos veces, H₂O una vez, 1N NaOH tres veces, y luego H₂O hasta que el pH de la solución después de lavado fue de 7). Las perlas purificadas se secaron luego por liofilización durante 48 horas.

- PROCEDIMIENTO DE EJEMPLO ESPECÍFICO PARA RETICULACIÓN DISPERSA EN DISOLVENTE -- RETICULANTE DCP

15 [0412] A menos que se indique lo contrario, el siguiente procedimiento de ejemplo es la receta estándar para todos los ejemplos en esta sección. Específicamente, esto denota una relación 1:6 de grano a disolvente de dispersión (g/ml), 1:1 relación de masa de agua a grano, 1 equivalente molar de DCP a nitrógeno en polímero de amina preformado, temperatura de la camisa (manto calefactor) de 70°C, y 16 horas de tiempo de reacción.

20 [0413] Se añadieron perlas de polímero de amina preformado en seco (3,00 g) a un matraz de fondo redondo de 100 ml con una paleta agitadora y una entrada de gas nitrógeno. A las perlas se añadió un disolvente dispersante inerte (es decir, no un reticulante) (18 ml, dando como resultado una relación 1:6 de perlas a disolvente (g/ml)). Las perlas se dispersaron en el disolvente usando agitación mecánica. Se añadió agua (3 ml, dando como resultado una relación de masa de agua a perla 1:1) directamente a la dispersión, y se continuó agitando durante 30 minutos. Se añadió 1,3-dicloropropano (DCP) puro (5,22 g, 46,2 mmol) al matraz, que después se sumerge en un baño de aceite calentado a 70°C. La reacción se calentó usando agitación mecánica bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Se añadió metanol (100 ml) a la reacción y el disolvente se eliminó por decantación. Las perlas se filtraron, y luego se purificaron mediante lavado (MeOH dos veces, H₂O una vez, 1N HCl dos veces, H₂O una vez, 1N NaOH tres veces, y luego H₂O hasta que el pH de la solución después del lavado fue de 7). Las perlas purificadas se secaron luego por liofilización durante 48 horas.

- EFECTO DEL RETICULANTE DE EQUIVALENTES MOLARES EN LA REACCIÓN DISPERSA DEL HEPTANO - RETICULANTE DCP

35 [0414] Se exploró el efecto de los equivalentes de DCP añadidos a una reticulación de segundo paso dispersa en disolvente inerte (Tabla 15). En estos experimentos, 1,0 - 1,2 equivalentes molares de DCP a nitrógeno en el polímero de amina preformado produjeron el material con la mejor combinación de alta selectividad y alta unión de cloruro total según lo medido en SIB y SOB (Tabla 15). Efecto del contenido de agua en DCP - reacción de heptano sobre la selectividad de cloruro. (Recipiente de 100 ml, 1 g de perlas, relación 1:3 de perlas a heptano (g/ml), relación 1:1 de masa de agua a perlas, 70°C, 16 horas, sin Dean Stark). Se usó el procedimiento de ejemplo anterior, pero con una relación 1:3: perla a heptano (g/ml).

Tabla 15

ID única	DCP mol eq	Hinchazón	Tamaño de partícula (micras)			Unión (mmol/g)						
			D10	D50	D90	SGF	SIB- Cl	SIB- P	SOB- Cl (2 h)	SOB- P (2 h)	SOB- Cl (24 h)	SOB- P (24 h)
011088- A1 FA	0,2	1,4	NM	NM	NM	13,5	2,3	5,9	4,2 4,2	0,3	NM	NM
011088- A2 FA	0,4	1,7	NM	NM	NM	13,2	2,4	5,8	4,7	0,2	NM	NM
011088- A3 FA	0,6	1,3	NM	NM	NM	13,0	2,5	5,3	4,7	0,2	NM	NM
011088- A4 FA	0,8	1,7	NM	NM	NM	13,0	2,5	5,3	4,7	0,3	NM	NM
011088- A5 FA	1	1,5	NM	NM	NM	12,7	2,6	5,3	5,4	0,2	NM	NM
011088- A6 FA	1,2	1,6	NM	NM	NM	13,0	2,7	5,1	5,3	0,3	NM	NM
019006- A3 FA	1,4	1,3	NM	NM	NM	12,5	2,5	4,9	4,7	0,1	NM	NM
019006- A4 FA	1,6	1,4	45	71	129 129	12,5	2,4	5,1	4,2 4,2	0,2	NM	NM
019006- A5 FA	1,8	1,9	NM	NM	NM	12,7	2,3	5,1	4,7	0,2	NM	NM

NM: no medido

EFEECTO DEL AGUA EN LA REACCIÓN DISPERSA DE HEPTANO - RETICULANTE DCP

[0415] Se exploró el efecto de la cantidad de agua añadida a una reticulación de segundo paso dispersa en disolvente inerte (Tabla 16). En estas condiciones, un contenido de agua de menos de 0,5:1 de relación agua a perla produjo el material con la mejor combinación de alta selectividad y alta fijación de cloruro total, medido en SIB y SOB.

Tabla 16. Efecto del contenido de agua en DCP - reacción heptano sobre la selectividad de cloruro. Se usó el procedimiento de ejemplo anterior, pero con un gramo de polímero de amina preformado y una relación 1:3 de perlas a heptano (g/ml),

ID única	Agua: perla	Hinchazón	Tamaño de partícula (micras)			Unión (mmol/g)				
			D10	D50	D90	SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl (2 h)	SOB-P (2 h)
011073- A1 FA	0,25	1,2	NM	NM	NM	13,9	3,5	4,1	4,8	0,2
011073- A2 FA	0,5	1,2	79	112	165	12,4	3,7	3,7	5,3	0,2
011073- A3 FA	1	0,8	NM	NM	NM	12,0	3,6	3,3	3,9	0,2
011073- A4 FA	2	1,8	NM	NM	NM	12,1	2,7	4,6	3,0	0,8
011073- A5 FA	3	2,2	NM	NM	NM	12,1	2,7	4,3	3,3	0,5
011073- A6 FA	4	2,7	NM	NM	NM	12,2	2,4	4,7	2,1	0,9

NM: no medido

EFEECTO DE DISOLVENTES DISPERSANTES - RETICULANTE DCP

[0416] En la Tabla 17 se resumen ejemplos de reticulación de segundo paso de polímero de amina preformado usando diferentes disolventes dispersantes no polares. Las reacciones con 1-octanol y 2-MeTHF se realizaron en 0,4 g de polímero de amina preformado en un vial de centelleo de 20 ml con una relación 1:10 de perla a disolvente (g/ml) y 0,68 equivalentes molares de DCP con respecto a 1 mol de nitrógeno en el polímero de amina preformado. El ciclohexano usó el procedimiento de ejemplo en una escala de 1 g usando una relación 1:3 de perlas a disolvente (g/ml). Las reacciones de clorobenceno utilizaron el procedimiento de ejemplo.

Tabla 17. La reticulación del segundo paso utilizando diversos disolventes dispersantes no polares.

ID única	Solvente	Agua: perla	DCP eq	Hinchazón	Tamaño de partícula (micras)			Unión (mmol/g)						
					D10	D50	D90	SGF	SIB Cl	SIB P	SOB- Cl (2 h)	SOB- P (2 h)	SOB- Cl (24 h)	SOB- P (24 h)
011039-C1 FA	1-octanol	1	0,68	2,7	NM	NM	NM	11,1	2,0	4,4	2,8	0,7	NM	NM
011039-C2 FA	1-octanol	0,50	0,68	2,7	NM	NM	NM	11,5	1,9	4,7	2,3	1,0	NM	NM
011039-C3 FA	1-octanol	0,25	0,68	3,4	NM	NM	NM	11,6	1,8	4,9	1,2	1,1	NM	NM
011039-B1 FA	2-MeTHF	1	0,68	1,3	NM	NM	NM	12,1	1,9	5,1	4,6	0,3	NM	NM
011039-B2 FA	2-MeTHF	0,50	0,68	1,8	NM	NM	NM	12,5	1,8	5,4	1,7	1,9	NM	NM
011039-B3 FA	2-MeTHF	0,25	0,68	3,7	NM	NM	NM	12,7	1,8	5,5	1,0	1,3	NM	NM
011072-A4 FA	Ciclohexano	0,25	1,36	1,2	53	86	146	12,8	2,6	5,0	4,4	0,2	NM	NM
011043-A3 FA	Ciclohexano	1,00	1,00	5,0	NM	NM	NM	13,9	2,0	6,2	1,3	2,1	NM	NM
019050-C1 FA	PhCl	1,00	0,66	1,5	NM	NM	NM	12,5	1,5	5,0	1,6	0,0	0,5	1,3
019050-C2 FA	PhCl	1,00	1,33	1,6	NM	NM	NM	12,0	2,5	4,7	2,7	0,0	0,5	1,3
019050-C3 FA	PhCl	1,00	2,00	1,5	NM	NM	NM	11,9	2,6	4,5 4,5	2,1	0,0	0,5	1,2

NM: no medido

- DISOLVENTES DISPERSANTES MISCIBLES EN AGUA - RETICULANTE DCP

5 [0417] Ejemplos de reticulación de segundo paso de polímero de amina preformado utilizando diferentes disolventes dispersantes miscibles con agua se resumen en el procedimiento de ejemplo anteriormente, pero en 0,5 g de polímero de amina preformado en un centelleo vial, y no se añadió agua a ninguna de las reacciones.

Tabla 18. Segundo paso de reticulación con DCP usando metanol (MeOH) e isopropanol (IPA) como disolventes dispersantes,

ID única	Solvente	Disolvente: perla (Vol)	DCP eq	Hinchazón	Tamaño de partícula (micras)			Unión (mmol/g)						
					D10	D50	D90	SGF	SIB CI	SIB P	SOB- CI (2 h)	SOB- P (2 h)	SOB- CI (24 h)	SOB- P (24 h)
002082-B1 FA	MeOH	7,0	0,01	4,6	NM	NM	NM	14,1	1,8	6,0	0,6	1,2	NM	NM
002082-B2 FA	MeOH	7,0	0,27	3,2	NM	NM	NM	13,7	1,9	5,3	1,0	1,1	NM	NM
002082-B3 FA	MeOH	7,0	0,54	3,2	NM	NM	NM	13,0	2,1	4,9	1,2	0,9	NM	NM
002082-B4 FA	MeOH	7,0	0,68	3,2	NM	NM	NM	10,8	2,2	4,7	1,4	0,8	NM	NM
012010- A1 FA	MeOH	1,0	0,68	1,3	NM	NM	NM	11,1	2,2	3,8	3,5	0,2	NM	NM
012010- A2 FA	MeOH	2,0	0,68	1,8	NM	NM	NM	11,5	2,2	4,1	2,6	0,5	NM	NM
012010- A3 FA	MeOH	3,0	0,68	2,7	NM	NM	NM	11,8	2,1	4,3	2,0	0,6	NM	NM
012010- A4 FA	MeOH	4,0 4,0	0,68	2,6	NM	NM	NM	11,9	2,1	4,3	1,8	0,6	NM	NM
012010- C3 FA	IPA	3,0	0,68	1,9	NM	NM	NM	11,7	2,2	4,0 4,0	2,7	0,5	NM	NM

NM: no medido

AGENTES DE HINCHAZÓN ALTERNATIVOS

5 **[0418]** En la mayoría de los ejemplos de la Tabla 17 (DMF es la excepción), se agrega agua para hinchar la perla y es inmisible con el disolvente dispersante que se utiliza. El efecto del uso de agentes de hinchamiento alternativos, no miscibles, no acuosos se resumió en la Tabla 19. Las reacciones usando metanol se realizaron en un 0,5 g de polímero de amina preformado en un vial de centelleo de 20 ml. Las reacciones usando DMF siguieron el procedimiento de ejemplo anterior. Todas las condiciones probadas produjeron materiales con menor selectividad y unión total al cloruro que las reacciones análogas en las que el agua era el agente de hinchamiento de elección.

Tabla 19.

Efecto del uso de agentes de hinchamiento no acuosos en la reticulación del segundo paso.													
ID única	Disolvente dispersante	Disolvente de hinchamiento	Hinchazón solvente/perla (v/m)	Xenlazador	Xenlazador eq	Hinchazón	Unión (mmol/g)						
							SGF	SIB Cl	SIB P	SOB- Cl (2 h)	SOB- P (2 h)	SOB- Cl P (24 h)	SOB- P (24 h)
012010- B1 FA	Heptano	MeOH	2,1	DCP	0,01	1,7	11,9	2,2	4,3	2,8	0,5	NM	NM
012010- B2 FA	Heptano	MeOH	1,6	DCP	0,27	1,4	11,9	2,2	4,2	3,4	0,4	NM	NM
012010- B3 FA	Heptano	MeOH	1,4	DCP	0,54	1,2	11,7	2,2	4,2	3,8	0,2	NM	NM
012010- B4 FA	Heptano	MeOH	1,1	DCP	0,68	1,1	11,9	2,3	4,2	3,5	0,1	NM	NM
015036- A1 * FA	Heptano	DMF	0,1	DCE	0,68	3,0	15,6	2,6	6,0	1,7	0,3	3,7	0,5
015036- A2 * FA	Heptano	DMF	0,2	DCE	0,68	2,2	15,5	2,9	6,0	1,3	0,2	2,7	0,3
015036- A3 * FA	Heptano	DMF	0,3	DCE	0,68	2,2	15,5	3,0	5,7	1,4	0,2	3,1	0,3

NM: no medido; * Perlas de origen hechas de PAH/DCE como se describe en el ejemplo "EJEMPLO ESPECÍFICO PARA LA PREPARACIÓN DE POLIALAMINA/POLÍMERO DE AMINA PREFORMADO DCE".

6) PROCEDIMIENTO GENERAL PARA EL TRATAMIENTO CON HIDRÓXIDO DE AMONIO DESPUÉS DE LA RETICULACIÓN

5 [0419] El procedimiento general puede realizarse con perlas que se han purificado por lavado y secado por liofilización, o con perlas que se han purificado parcialmente por lavado. En el último caso, el tratamiento con hidróxido de amonio se realiza típicamente después de los tres lavados con metanol, y la purificación normal por lavado se reanuda por lavado con 1N HCl.

10 [0420] A las perlas reticuladas posteriormente (secas o en proceso de lavado) se añadió una solución acuosa de NH₄OH que se había precalentado a la temperatura de reacción deseada. Las perlas se dispersaron en la solución usando agitación mecánica, y se calentaron en la solución de hidróxido de amonio durante un período de tiempo elegido. Después de la terminación del tratamiento, las perlas se filtraron, y luego se purificaron mediante lavado (1N HCl dos veces, H₂O una vez, 1N NaOH tres veces, y luego H₂O hasta que el pH de la solución después del lavado fue de 7). Las perlas purificadas se secaron luego por liofilización durante 48 horas.

15 PROCEDIMIENTO DE EJEMPLO ESPECÍFICO PARA EL TRATAMIENTO CON HIDRÓXIDO DE AMONIO DESPUÉS DE LA RETICULACIÓN

20 [0421] Se realizó una reticulación secundaria haciendo reaccionar polímero de amina preformado (100 g de perlas secas) con DCE en presencia de agua como agente de hinchamiento. Las perlas se filtraron después de la reacción y se lavaron tres veces con metanol. Las perlas húmedas se transfirieron a un matraz de fondo redondo de 2000 ml, equipado con una entrada de nitrógeno y un agitador superior. Para las perlas se añadió a 1000 ml (10:1::1 N NH₄OH: perlas secas (ml/g) de una solución 1N NH₄OH pre-calentada a 70°C. El matraz de fondo redondo se sumergió en un baño de aceite calentado a 75°C, y las perlas se agitó en una atmósfera de nitrógeno ambiente durante cuatro horas.

25 las perlas se filtraron, y luego se purificaron mediante lavado (1N HCl dos veces, H₂O una vez, 1N NaOH tres veces, y luego H₂O hasta que el pH de la solución después del lavado fue de 7). Las perlas purificadas se secaron entonces por liofilización durante 48 horas.

30 TRATAMIENTO DE AMONIACO COMO PARTE DEL PROTOCOLO DE LAVADO

[0422] Tratamiento con amoniaco de polímero después de reticulación se realizó de acuerdo con el procedimiento ejemplo anterior, pero con 10 g de perlas donde se tomaron muestras de 0,5 g, y la temperatura de la chaqueta fue de 75°C. El tratamiento con amoniaco se realizó como parte del lavado, después del lavado con metanol y antes del lavado con 1N HCl. El tiempo de tratamiento varió entre 0 y 24 horas y los datos se resumen en la Tabla 20.

35

Tabla 20.

ID única	Tiempo(H)	Hinchazón	Tamaño de partícula (micras)			Unión (mmol/g)						
			D10	D50	D90	SGF	SIB- Cl	SIB- P	SOB- Cl(2 h)	SOB- P(2 h)	SOB- Cl (24 h)	SOB- P(24 h)
030015- A1 FA	0	1,4	NM	NM	NM	10,9	4,7	1,9	0,4	0,0	2,7	0,0
030015- A2 FA	1	1,3	NM	NM	NM	11,4	4,7	2,0	0,7	0,0	3,9	0,1
030015- A3 FA	2	1,3	NM	NM	NM	11,0	4,6	1,9	0,7	0,0	3,7	0,0
030015- A4 FA	3	1,4	NM	NM	NM	11,1	4,7	2,0	0,8	0,0	4,1	0,1
030015- A5 FA	4	1,2	NM	NM	NM	11,3	4,6	1,9	1,1	0,0	4,5	0,1
030015- A6 FA	6	1,2	NM	NM	NM	11,1	4,7	2,0	1,1	0,0	4,5	0,1
030015- A7 FA	24	1,2	NM	NM	NM	11,4	4,8	1,8	1,5	0,0	4,8	0,2

NM: no medido

Tratamiento con amoníaco de perlas secas y purificadas post-reticuladas

[0423] El tratamiento con amoníaco del polímero post-reticulado se realizó de acuerdo con el procedimiento de ejemplo anterior, excepto el tratamiento realizado después de que el polímero post-reticulado se purificó y se secó (Tabla 21).

5

Tabla 21

ID única	Hinchazón	Tamaño de partícula (micras)			Unión (mmol/g)							
		D10	D50	D90	SGF	SIB Cl	SIB P	SOB Cl (2 h)	SOB P (2 h)	SOB Cl (24 h)	SOB-P (24 h)	
019092-A1 FA (sin tratar)	1,4	44	72	112	11,4	4,6	1,9	0,5	0,0	2,5	0,0	
019092-A2 FA (tratado)	1,3	NM	NM	NM	11,2	4,5	2,1	1,0	0,0	4,2	0,1	

NM: no medido

10

15

20

7) EJEMPLO DE EFECTO DE CALENTAMIENTO DEL POLÍMERO POST-RETICULADO DURANTE EL PASO DE SECADO EN LA SELECTIVIDAD DE CLORURO EN SOB

25

30

35

40

[0424] Se prepararon perlas de polímero de amina preformado como sigue. Se prepararon dos soluciones madre acuosas de monómero (50% p/p) disolviendo independientemente clorhidrato de alilamina (93,9 g) y DAPDA (97,7) en agua. El reactor con camisa Ace Glass de 3 L, equipado con un agitador superior (agitación a 180 rpm), embudo de adición, sonda de temperatura y entrada de nitrógeno, se cargó con Stepan Sulf-100 (25,7 g) disuelto en una solución de heptano/clorobenceno (26/74 v/v, 2571,4 g), seguido de las soluciones madre acuosas y agua adicional (126,7 g). En un recipiente separado, se preparó una solución al 15% en peso de V-50 (19,4 g) en agua y se añadió al embudo de adición. Las dos mezclas se rociaron independientemente con nitrógeno mientras el recipiente de reacción se llevó a 67°C (~1 h, $T_{\text{interno}} > 60^\circ\text{C}$). Bajo atmósfera inerte, la solución de iniciador se añadió a la mezcla de reacción, y posteriormente se calentó a 67°C durante 16 h. Una segunda parte alícuota de solución de iniciador (igual a la primera) y la mezcla de reacción se rociaron con nitrógeno durante 30 minutos y se combinaron antes de aumentar la temperatura a 115°C para una etapa de deshidratación final (Dean-Stark). La reacción se mantuvo a 115°C hasta que el agua dejó de acumularse en la trampa Dean-Stark (6 h, >90% del agua total eliminada, $T_{\text{interno}} > 99^\circ\text{C}$). La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y la agitación se detuvo para permitir que las perlas se asentaran. La fase orgánica se extrajo de la torta de microesferas y se añadió metanol (1 L) para resuspender las microesferas (con agitación, 150 rpm). La etapa de eliminación del disolvente orgánico se repitió dos veces. Las perlas se dejaron drenar en una botella de medio de 2 L y el reactor se enjuagó con metanol (500 ml). Las perlas se purificaron mediante lavado (MeOH dos veces, H₂O una vez, 1N HCl dos veces, H₂O una vez, 1N NaOH tres veces, y luego H₂O hasta que el pH de la solución después del lavado fue 7), y se secaron por liofilización.

45

[0425] Las perlas de polímero de amina preformado se sometieron a una segunda etapa de reticulación de acuerdo con el procedimiento general para la reticulación dispersada en disolvente: DCE, usando el procedimiento de ejemplo específico descrito anteriormente escalado a 10 g de perlas de polímero de amina preformado. Al final de los pasos de lavado, los polímeros resultantes se secaron nuevamente en un liofilizador o en un horno convencional a 60°C durante 40 horas. El polímero secado en horno tuvo una unión similar en SIB, pero mejoró la unión de cloruro en SOB, en comparación con el polímero liofilizado (Tabla 22).

Tabla 22

ID única	Descripción	Tamaño de partícula (micras)			Hinchazón	Unión (mmol/g)						
		D10	D50	D90		SGF	SIB Cl	SIB P	SOB- Cl (2 h)	SOB- P (2 h)	SOB- Cl (24 h)	SOB- P (24 h)
		026001- A1	67	110		173	13,7	2,2	6,2	1,1	1,4	0,6
027076- A1	48	74	109	10,6	5,0	1,1	1,1	0,1	4,1	0,1		
027076- A2	51	77	112	10,3	4,8	1,1	2,4	0,1	4,3	0,3		

8) EJEMPLOS DE CINÉTICA DE UNIÓN

5 **[0426]** Los polímeros seleccionados se evaluaron en ensayos SGF, SIB y SOB (descritos en otra parte), con muestras tomadas en múltiples puntos de tiempo (1, 2, 4 y 24 horas de incubación) para evaluar la cinética de unión al anión bajo estas condiciones de ensayo. Los resultados se muestran en las Tablas 23, 24 y 25, a continuación, que representan tres conjuntos de experimentos. Estos polímeros se sintetizaron sometiendo un polímero de amina preformado, preparado usando el método general para preparar el polímero de amina preformado descrito anteriormente, a un segundo paso de reticulación de acuerdo con el "procedimiento general para la reticulación dispersada en disolvente: DCE" descrito anteriormente.

Tabla 23: Cinética de unión de SGF

ID de polímero	Descripción compuesta	Reticulante	Dispersante	Relación agua/grano	Unión a Cl (mmol/g)				Saturación de Cl a 1 h (% del valor de 24 h)
					1 h	2 h	4 h	24 h	
Sevelámero Bix-30	Poliialilamina/ECH	ECH	n/A	n/A	15,3	15,4	15,5	15,6	98
	C4B3BTA/ECH	ECH	n/A	n/A	13,7	13,7	13,8	14,0	98
019070-A1	AAH/30% DAPDA/DCE	DCE	DCE	0,05	11,0	11,3	11,2	11,5	95
019070-A2	AAH/30% DAPDA/DCE	DCE	DCE	0,15	7,8	9,1	10,2	11,3	69
019070-A3	AAH/30% DAPDA/DCE	DCE	DCE	0,25	8,1	9,0	9,6	11,2	72
019070-A4	AAH/30% DAPDA/DCE	DCE	DCE	0,35	8,0	8,9	9,6	11,1	72
019070-A5	AAH/30% DAPDA/DCE	DCE	DCE	0,45	9,5	10,2	10,7	11,6	82
019068-A1	AAH/30% DAPDA/DCE	DCE	DCE	0,5	10,4	11,0	11,4	12,0	87
019063-A2	AAH/30% DAPDA/DCE	DCE	DCE	1	12,1	12,1	12,1	12,3	98

n/a: no aplicable

Tabla 24: Cinética de unión de SIB

ID de polímero	Descripción compuesta	Reticulante	Dispersante	Relación agua/grano	Anión vinculante (mmol/g)	1 h	2 h	4 h	24 h
Sevelámero	Poliialilamina/ECH	ECH	n/A	n/A	Cl	1,6	1,6	1,7	1,8
					PO4	6,8	6,9	6,9	7,1
Bix-30	C4B3BTA/ECH	ECH	n/A	n/A	Cl	1,7	1,7	1,7	1,9
					PO4	5,2	5,2	5,3	5,4
019070-A1	AAH/30% DAPDA/DCE	DCE	DCE	0,05	Cl	2,4	2,6	2,4	2,5
					PO4	3,5	3,7	3,7	3,8
019070-A2	AAH/30% DAPDA/DCE	DCE	DCE	0,15	Cl	3,3	3,0	2,3	2,3
					PO4	2,2	3,2	3,6	3,8
019070-A3	AAH/30% DAPDA/DCE	DCE	DCE	0,25	Cl	4,4	4,2	3,1	2,2
					PO4	1,3	2,2	2,9	4,1
019070-A4	AAH/30% DAPDA/DCE	DCE	DCE	0,35	Cl	4,6	4,5	3,4	2,3
					PO4	1,0	1,9	2,5	4,0
019070-A5	AAH/30% DAPDA/DCE	DCE	DCE	0,45	Cl	3,9	3,2	2,5	2,3
					PO4	2,3	3,2	3,8	4,2
019068-A1 *	AAH/30% DAPDA/DCE	DCE	DCE	0,5	Cl	3,5	2,8	2,5	2,6
					PO4	2,9	3,7	4,0	4,2
019063-A2	AAH/30% DAPDA/DCE	DCE	DCE	1	Cl	2,2	2,2	2,2	2,4
					PO4	4,4	4,5	4,5	4,7

n/a: no aplicable

Tabla 25: Cinética de unión de SOB

ID de polímero	Descripción compuesta	Reticulante	Dispersante	Relación agua/grano	Anión vinculante mmol/g)	1 h	2 h	4 h	24 h
Sevelámero	Poliálilamina/ECH	ECH	n/A	n/A	Cl	0,5	0,4	0,3	0,4
					PO4	1,4	1,2	1,2	1,1
					Citrato	0,5	0,5	0,4	0,4
					Taurocolato	1,7	1,7	1,7	1,7
Bix-30	C4B3BTA/ECH	ECH	n/A	n/A	Cl	0,8	0,6	0,6	0,5
					PO4	1,3	1,2	1,2	1,1
					Citrato	0,5	0,5	0,5	0,5
					Taurocolato	0,6	0,7	0,8	1,0
019070-A1	AAH/30% DAPDA/DCE	DCE	DCE	0,05	Cl	1,2	1,7	2,0	3,1
					PO4	0,0	0,1	0,1	0,1
					Citrato	0,0	0,0	0,0	0,0
					Taurocolato	0,0	0,0	0,0	0,1
019070-A2	AAH/30% DAPDA/DCE	DCE	DCE	0,15	Cl	0,6	0,7	0,9	1,7
					PO4	0,1	0,0	0,0	0,1
					Citrato	0,0	0,0	0,0	0,0
					Taurocolato	0,0	0,0	0,0	0,0
019070-A3	AAH/30% DAPDA/DCE	DCE	DCE	0,25	Cl	0,7	0,6	0,8	2,2
					PO4	0,1	0,0	0,0	0,1
					Acetato	2,4	1,9	1,9	1,2
					Citrato	0,0	0,0	0,0	0,0
019070-A4	AAH/30% DAPDA/DCE	DCE	DCE	0,35	Taurocolato	0,0	0,0	0,0	0,0
					Cl	0,8	0,8	1,1	2,7
					PO4	0,1	0,0	0,0	0,1
					Citrato	0,0	0,0	0,0	0,0
019070-A5	AAH/30% DAPDA/DCE	DCE	DCE	0,45	Taurocolato	0,0	0,0	0,0	0,0
					Cl	0,9	0,9	1,1	3,0
					PO4	0,1	0,0	0,0	0,1
					Citrato	0,0	0,0	0,0	0,0
019068-A1 *	AAH/30% DAPDA/DCE	DCE	DCE	0,5	Taurocolato	0,0	0,0	0,0	0,0
					Cl	0,9	1,2	2,0	4,6
					PO4	0,0	0,0	0,0	0,1
					Citrato	0,0	0,0	0,0	0,0
019063-A2	AAH/30% DAPDA/DCE	DCE	DCE	1	Taurocolato	0,0	0,0	0,0	0,0
					Cl	2,6	2,7	3,1	3,9
					PO4	0,1	0,1	0,1	0,2
					Citrato	0,0	0,0	0,0	0,0
n/a: no aplicable					Taurocolato	0,0	0,0	0,0	0,0

Medición de la unión de cloruro de equilibrio de polímeros de amina

[0427] La unión de cloruro de equilibrio dependiente del pH de polímeros seleccionados se midió usando un autotitador. Los polímeros a una concentración inicial de 4 mg/ml se incubaron en una solución que contenía cloruro de sodio 100 mM durante 16 horas a temperatura ambiente. Las muestras se agitaron continuamente y se mantuvieron a un pH establecido durante toda la incubación mediante la adición lenta de solución de 0,1 N HCl por el autotitador. Después de la incubación, se retiraron 400 microlitros de la muestra, se filtraron, se diluyeron si fuera necesario y luego se analizaron los contenidos de cloruro mediante cromatografía iónica. Para cada polímero probado, la unión del cloruro se calcula usando la siguiente ecuación:

$$\frac{\{ [Cl]_{inicial} + [Cl]_{HCl} \} - [Cl]_{final}}{\text{Concentración (mg/ml)}} \times \text{Factor de dilución}$$

[0428] Donde, [Cl]_{inicial} es la concentración de cloruro inicial en la solución de incubación (mM), [Cl]_{HCl} es el cloruro agregado por autotitración usando 0,1 N HCl (mM), y la concentración (mg/ml) es la concentración final del polímero en solución (después de tener en cuenta el volumen de 0,1N HCl agregado).

[0429] La unión del cloruro de equilibrio se midió usando el método descrito anteriormente a un pH que oscila entre 1,5 y 12. Una representación gráfica de la unión del cloruro frente al pH permite la construcción de una curva de titulación y la determinación del pKa promedio de un polímero dado (Figura 3). El siguiente ejemplo muestra la unión de cloruro en equilibrio (Tabla 26) y un gráfico de unión de cloruro frente a pH, por ejemplo 019067-A2 en forma de amina libre, medido utilizando el procedimiento descrito anteriormente (ver Figura 2).

[0430] Se determinó que el pKa promedio de este ejemplo era 6,15. Los datos se ajustaron utilizando un ajuste polinómico de cuarto grado. La unión de cloruro de equilibrio a varios valores de pH se calculó a partir de la ecuación obtenida por el ajuste de la curva y el valor de pH al que se observó la mitad de la unión máxima se consideró como el pKa promedio de los polímeros.

Tabla 26: Unión de cloruro de equilibrio medida a diferentes pH

Muestra: 019067-A2									
pH	1,6	3,0	5,0	6,0	7,0	8,0	9,0	10,3	12,0
Equilibrio de cloruro unido (mmol/g)	11,6	9,53	7,35	6,49	4,83	3,4	1,25	0	0

9) EJEMPLO DE DATOS DE GICTA

[0431] Los polímeros descritos en la tabla a continuación se sintetizaron sometiendo un polímero de amina preformado, preparado usando el método general para preparar el polímero de amina preformado descrito anteriormente, a un segundo paso de reticulación de acuerdo con el "procedimiento general para solvente de reticulación dispersa - DCE" o "procedimiento general para la reticulación dispersada en disolvente - Sistema de reticulante mixto DCE/DCP" descrito anteriormente. Para 019067-A2, la eliminación de agua se llevó a cabo aplicando la etapa dean-stark adicional después de la reacción. Los polímeros resultantes se evaluaron usando el ensayo GICTA. Los resultados se describen en la Tabla 27.

Tabla 27

ID de muestra	Monómero	Reticulante	Equivalentes Reticulante	Relación agua/grano	Dispersante	Escala	Datos del ensayo GICTA				Retención de Cl (%) elución de NaOH/SGF
							SGF 1 hora Cl (mmol/g)	SOB Cl- (mmol/g)	Ret - Cl (mmol/g)	Elución de NaOH - Cl (mmol/g)	
014003-A1			Sevelámero FA				155	39	25	00	8
010080-A1	C4A3BTA	ECH	23	N/A	N/A	N/A	134	55	14	02	6
019001-A1	AAH/30% DAPDA Perla	DCE	3	1	DCE	1	99	8,1	5,7	4,3	51
019033-A4	AAH/30% DAPDA Perla	DCP/DCE	1/3,9	0,5	DCE/DCP	3	9,4	74	61	45	56
019014-A2	AAH/30% DAPDA Perla	DCP/DCE	0,5/4,5	1	DCP/DCE	1	9,7	8,2	6,6	49	59
019036-A1	AAH/30% DAPDA Perla	DCP/DCE	1/3,9	1	DCE/DCP	3	11,8	8,1	6,0	43	43
019063-C1	AAH/30% DAPDA Perla	DCE	5,2	1	DCE	1	10,0	74	4,0 4,0	2,6	33
019064-C2	AAH/30% DAPDA Perla	DCE	52	1	DCE	1	10,0	78	36	2,5	30
019067-A2	AAH/30% DAPDA Perla	DCE	5,2	0,25	DCE	10	93	7,7	54	3,8	49
019070-A4	AAH/30% DAPDA Perla	DCE	5,2	0,35	DCE	15	84	7,2	4,5 4,5	3,2	46
NA: no aplicable											

10) EJEMPLOS DE PREPARACIÓN DE POLÍMEROS DE POLIALILAMINA**EJEMPLO ESPECÍFICO PARA LA PREPARACIÓN DE POLIAMILINA/POLÍMERO DE AMINA PREFORMADO DCE**

5 [0432] En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se agregaron polialilamina (14 g, 15 kDa) y agua (28 ml). La solución se purgó con nitrógeno y se agitó por encima a 220 rpm durante 1 hora para disolver completamente el polímero. A continuación, se añadió NaOH acuoso al 30% en peso (7 ml) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió una solución prefabricada de DCE (175 ml), n-heptano (105 ml) y Span 80 (2,8 g) a la solución acuosa. La solución se calentó a 70°C y se agitó durante 16 horas. La etapa de Dean-Stark se inició agregando ciclohexano (100 ml) y calentando la reacción a 95°C para eliminar el agua (>90%) de las perlas (Tabla 28).

EJEMPLO ESPECÍFICO PARA POLÍMERO DE AMINA PREFORMADO de POLINALAMINA/DCP

15 [0433] A un matraz de fondo redondo de 100 ml, se añadieron DCP (31 ml), n-heptano (19 ml) y Span 80 (0,5 g). Se preparó una solución madre acuosa separada de polialilamina (2,3 g, 900 kDa), NaOH Aq (1 ml, 30% en peso) y agua (4 ml). La solución madre acuosa se añadió a la solución orgánica en el matraz de fondo redondo. La solución se purgó con nitrógeno durante 15 minutos, se calentó a 70°C y se agitó durante 16 horas. Se añadió metanol (30 ml) a la mezcla de reacción y el disolvente orgánico se eliminó por decantación. Las perlas resultantes se purificaron y aislaron lavando las perlas usando MeOH, HCl, hidróxido de sodio acuoso y agua. Las perlas se secaron usando técnicas de liofilización (Tabla 28).

EJEMPLO ESPECÍFICO PARA POLÍMERO DE AMINA PREFORMADO DE POLINILAMINA/DICLORO-2-PROPANOL

25 [0434] Se disolvieron polialilamina 15 kDa (3,0 g) y agua (9,05 g) en un matraz cónico. Se añadió hidróxido de sodio (0,71 g) a la solución y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A un matraz de fondo redondo de 100 ml, brazo lateral equipado y agitador superior se añadieron 0,38 g de sesquioleato de sorbitán y 37,9 g de tolueno. El agitador superior se encendió para proporcionar agitación a la solución de reacción. Se añadió dicloropropanol (0,41 g) directamente a la solución de polialilamina mientras se agitaba. La solución acuosa de polialilamina resultante se añadió a la solución de tolueno en el matraz de 100 ml. La reacción se calentó a 50°C durante 16 horas. Después de este tiempo, la reacción se calentó a 80°C durante 1 hora y luego se enfrió a temperatura ambiente. Las perlas resultantes se purificaron y aislaron lavando las perlas usando MeOH, HCl, hidróxido de sodio acuoso y agua. Las perlas se secaron usando técnicas de liofilización (Tabla 28).

EJEMPLO ESPECÍFICO PARA POLÍMERO DE AMINA PREFORMADO de POLINILAMINA/EPICLOROHIDRINA

40 [0435] Se disolvieron polialilamina 15 kDa (3,1 g) y agua (9,35 g) en un matraz cónico. Se añadió hidróxido de sodio (0,73 g) a la solución y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A un matraz de fondo redondo de 100 ml, brazo lateral equipado y agitador superior se añadieron 0,31 g de trioleato de sorbitán y 39,25 g de tolueno. El agitador superior se encendió para proporcionar agitación a la solución de reacción. La solución acuosa de polialilamina se añadió a la solución de tolueno en el matraz de 100 ml. Se añadió epiclorhidrina (0,30 g) directamente a la mezcla de reacción usando una jeringa. La reacción se calentó a 50°C durante 16 horas. Después de este tiempo, la reacción se calentó a 80°C durante 1 hora y luego se enfrió a temperatura ambiente. Las perlas resultantes se purificaron y aislaron lavando las perlas usando MeOH, HCl, hidróxido de sodio acuoso y agua. Las perlas se secaron usando técnicas de liofilización.

50 [0436] Las perlas de polímero de amina preformado se pueden formar mediante la reacción de un polímero soluble (no reticulado) con un reticulante. En este experimento, el polímero soluble era polialilamina lineal y se reticuló con reticuladores bifuncionales. Los reticuladores solubles en agua pueden seleccionarse para estas polimerizaciones, ya que la reacción de reticulación se produce en la fase acuosa. Sin embargo, existen reticuladores inmiscibles en agua (p. ej. DCE y DCP) que pueden producir perlas de poliamina de mayor capacidad debido a su menor peso molecular. Con el fin de reticular suficientemente la polialilamina lineal, se usaron reticuladores inmiscibles en agua como codisolvente de reticulación durante la formación de perlas. Las perlas de poliamina formadas con reticuladores inmiscibles en agua produjeron una capacidad de unión a cloruro total más alta (como se describe por SGF) que las hechas con reticuladores miscibles en agua (Tabla 28).

Tabla 28

ID única	Reticulante	Hinchazón	SGF	SIB- Cl	SIB- P	SOB- (2 h) Cl	SOB- (2 h) P	SOB- (24 h) Cl	SOB- (24 h) P
018013-A1 FA	DCE	6,1	16,9	2,2	7,3	0,6	1,9	NM	NM
015026-A1 FA	DCE	5,9	16,6	2,0	7,2	0,4	1,5	0,3	1,4
018001- A2b FA	DCP	4,6	15,9	1,9	7,1	0,8	1,9	NM	NM
002054-A3 FA	DC2O H	6,5	14,3	1,6	7,1	NM	NM	NM	NM
011021-A6 FA	DC2O H	3,0	14,3	1,5	6,1	1,2	2,0	NM	NM
002050-A1 FA	ECH	8,3	14,4	1,7	7,0	NM	NM	NM	NM
002050-A2 FA	ECH	8,8	14,2	1,6	7,1	NM	NM	NM	NM

Valores de SGF, SIB y SOB expresados en mmol/g de grano seco: NM: no medido

EJEMPLO ESPECÍFICO DE POSTRETICULACIÓN DE POLÍMERO DE AMINA PREFORMADO PAH/DCE

[0437] A un matraz de fondo redondo de 100 ml, se añadieron perlas de poliamina preformadas (0,5 g) y DCE (3 ml). La solución se purgó con nitrógeno y se agitó por encima durante 5 minutos. Se añadió agua (0,5 g) y la solución se agitó durante 20 minutos. La mezcla de reacción se calentó luego a 70°C y se agitó durante 16 horas. Se añadió metanol (5 ml) a la mezcla de reacción, se detuvo la agitación y se separó el disolvente por decantación (Tabla 29).

EJEMPLO ESPECÍFICO DE POSTRETICULACIÓN DE POLÍMERO DE AMINA PREFORMADO POLIALILAMINA/DICLORO-2-PROPANOL

[0438] A un vial de 20 ml, se añadieron perlas de poliamina preformadas (0,4 g) y metanol (2,8 g). Se añadió DCP (0,5 g para 002064-B4 FA, 0,7 g para 002064-B5 FA). La mezcla de reacción se calentó luego a 70°C y se agitó durante 16 horas. La temperatura se elevó a 80°C durante 1 h. Se añadió metanol (5 ml) a la mezcla de reacción y el disolvente se decantó.

[0439] Las perlas de poliamina formadas con polialilamina lineal y reticuladores inmiscibles en agua también tienen una alta capacidad de unión a cloruro (por SGF) después de una reticulación de segundo paso. Además, las perlas formadas con reticuladores inmiscibles en agua pueden alcanzar valores altos de SIB-Cl (>6 mmol/g) después de una reticulación de segundo paso (Tabla 29).

Tabla 29

ID única	Polímero de amina preformado	Paso 1 Xenlazador	Hincha zón	SGF	SIB Cl	SIB P	SOB Cl (2 h)	SOB P (2 h)	SOB Cl (24 h)	SOB P (24 h)
018022- A2 FA	018013-A1 FA	DCE	1,7	14,9	4,0	4,6	4,9	0,3	NM	NM
015032- A1 FA	015026-A1 FA	DCE	1,4	13,2	6,1	1,5	0,5	0,0	1,9	0,1
015032- B2 FA	015026-A1 FA	DCE	1,2	13,0	6,1	1,5	1,4	0,1	2,3	0,1
002064- B4 FA	002054-A3 FA	DC2OH	3,1	12,1	1,7	5,6	1,3	1,4	NM	NM
002064- B5 FA	002054-A3 FA	DC2OH	2,7	12,3	1,7	5,5	1,8	1,4	NM	NM

Valores de SGF, SIB y SOB expresados en mmol/g de peso seco; NM: no medido

EJEMPLO DE POSTRETICULACIÓN DE UN POLÍMERO DE AMINA PREFORMADO SIN AISLAMIENTO DEL POLÍMERO DE AMINA PREFORMADO

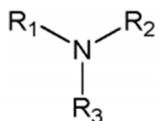
5 [0440] El hidrocioruro de polialilamina se disuelve en agua. Se agrega hidróxido de sodio para desprotonar parcialmente el hidrocioruro de polialilamina (preferiblemente 50% en moles). La fase acuosa generada tiene un contenido de agua (en peso) 2,42 veces el peso del hidrocioruro de polialilamina. Un matraz de 3 bocas, equipado con un agitador mecánico superior, entrada de nitrógeno, se instala un aparato Dean Stark con condensador para llevar a cabo la reacción de suspensión. Se prepara una mezcla de dicloroetano heptano, de modo que hay 3 veces en peso de dicloroetano a heptano. Este disolvente mixto de dicloroetano y heptano se agrega al matraz de 3 bocas. La solución acuosa se agrega al matraz, de modo que la proporción es de 6,4 dicloroetano a un agua en volumen. La mezcla de reacción se agita y se calienta a 70°C durante 16 horas. En este punto se forman perlas. El paso de Dean Stark se inicia para eliminar toda el agua de las perlas, mientras se devuelve el diclorometano y el heptano a la mezcla de reacción. Una vez que no se elimina más agua, la mezcla de reacción se enfría. El agua y el hidróxido de sodio se agregan nuevamente a la mezcla de reacción en una proporción de 0,25 agua a polialilamina y hasta 1 equivalente de hidróxido de sodio por cloruro sobre alilamina agregada (ambos calculados a partir del clorhidrato de polialilamina agregado al comienzo de la reacción). La reacción se calienta durante 16 horas más a 70°C. La reacción se enfría a temperatura ambiente. Las perlas se purifican usando una frita de filtro con los siguientes solventes de lavado; metanol, agua, solución acuosa de HCl, agua, solución acuosa de hidróxido de sodio y 3 lavados con agua o hasta que el filtrado mida un pH de 7.

20

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un polímero de amina reticulado que comprende reticular un polímero de amina preformado en una mezcla de reacción para formar un polímero de amina reticulado,

comprendiendo la mezcla de reacción el polímero de amina preformado, un disolvente, un agente de reticulación y un agente de hinchamiento para el polímero de amina preformado, en donde el polímero de amina preformado tiene una capacidad de absorción para el agente de hinchamiento, y la cantidad de agente de hinchamiento en la mezcla de reacción es menor que la capacidad de absorción del polímero de amina preformado para el agente de hinchamiento; en donde la relación en peso de agente de hinchamiento a polímero de amina preformado en la mezcla de reacción es inferior a 1:1, el polímero de amina preformado comprende el residuo de una amina correspondiente a la Fórmula 1:



Fórmula 1

en donde 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; en donde se incluye un disolvente en la etapa de reticulación para dispersar las perlas de polímero reticuladas preformadas y, opcionalmente, el agente de reticulación y el disolvente pueden ser los mismos.

2. El proceso de la reivindicación 1, en donde el agente de hinchamiento es agua, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, ácido fórmico, ácido acético, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, nitrometano, carbonato de propileno, o una combinación de los mismos.

3. El proceso de cualquier reivindicación precedente, en donde la relación en peso de agente de hinchamiento a polímero de amina preformado en la mezcla de reacción es inferior a 0,5:1.

4. El proceso de cualquier reivindicación precedente, en donde la relación en peso de agente de hinchamiento a polímero de amina preformado en la mezcla de reacción es inferior a 0,4:1.

5. El proceso de cualquier reivindicación precedente, en donde la relación en peso de agente de hinchamiento a polímero de amina preformado en la mezcla de reacción es inferior a 0,3:1.

6. El proceso de cualquier reivindicación precedente, en donde la relación en peso de agente de hinchamiento a polímero de amina preformado en la mezcla de reacción es al menos 0,15:1.

7. El proceso de cualquier reivindicación precedente, en donde el agente de reticulación es un dihaloalcano.

8. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el agente de reticulación es 1,2-dibromoetano, 1,3-dicloropropano, 1,2-dicloroetano, 1-bromo-2-cloroetano, 1,3-dibromopropano, Bis(2-cloroetilo)amina, Bis(2-cloroetilo)metilamina, 1,2-Bis(3-cloropropilamino)etano, Bis(3-cloropropilo)amina, 1,3-dicloro-2-propanol, 1,3-dicloropropano.

9. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el agente de reticulación es un dicloroalcano.

10. El proceso de cualquier reivindicación precedente, en donde el agente de reticulación es dicloroetano.

11. El proceso de cualquier reivindicación precedente, en donde el agente de hinchamiento y el disolvente son inmiscibles.

12. El proceso de cualquier reivindicación precedente, en donde el agente de hinchamiento y el agente de reticulación son inmiscibles.

13. El proceso de cualquier reivindicación precedente, en donde el polímero de amina preformado, el agente de hinchamiento y el reticulante se dispersan en un disolvente que es miscible con el reticulante e inmisible con el agente de hinchamiento.

14. El proceso de cualquier reivindicación precedente, en donde la mezcla de reacción comprende un disolvente de reticulación.

5 15. El proceso de cualquier reivindicación precedente, en donde la relación de disolvente dispersante a polímero de amina preformado en la mezcla de reacción es al menos 3:1 mililitros de disolvente: gramos de polímero de amina preformado.

16. El proceso de cualquier reivindicación precedente en donde la mezcla de reacción comprende un disolvente inerte.

10 17. El proceso de cualquier reivindicación precedente en donde el polímero preformado se combina con el agente de reticulación y el disolvente antes de que el polímero se combine con el agente de hinchamiento.

15 18. El proceso de cualquier reivindicación precedente, en donde el proceso comprende adicionalmente formar el polímero de amina preformado en un sistema disolvente y el polímero de amina reticulado se forma sin aislamiento del polímero de amina preformado del sistema disolvente.

19. El proceso de cualquier reivindicación precedente, en donde el polímero de amina preformado se **caracteriza por** una primera selectividad para cloruro con respecto a citrato, fosfato y/o taurocolato en SIB y el polímero reticulado se **caracteriza por** una segunda selectividad para cloruro con respecto a citrato, fosfato y/o taurocolato en SIB, en donde el polímero reticulado tiene una capacidad de unión aumentada para cloruro y una capacidad de unión disminuida para fosfato en SIB con respecto al polímero de amina preformado; en donde el tampón usado para el ensayo SIB comprende NaCl 36 mM, NaH₂PO₄ 20 mM y 2-(N-morfolino)ácido etanosulfónico (MES) 50 mM tamponado a pH 5,5 y está a 37°C.

25 20. El proceso de la reivindicación 19, en donde, en relación con el polímero de amina preformado, el polímero reticulado después de la polimerización tiene (i) una mayor capacidad de unión para cloruro y una capacidad de unión disminuida para fosfato en SIB y (ii) una capacidad de unión disminuida en SGF, en donde el fluido gástrico simulado (SGF) consiste en NaCl 35 mM, HCl 63 mM, pH 1,2, y está a 37°C.

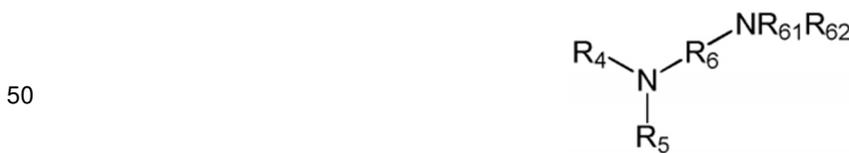
30 21. El proceso de cualquier reivindicación precedente en donde el polímero de amina preformado es un polímero de amina reticulado que comprende el residuo de una amina correspondiente a la Fórmula 1a y el polímero de amina reticulado se prepara por polimerización radical de una amina correspondiente a la Fórmula 1a:



Formula 1a

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

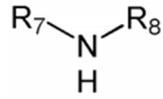
45 22. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde el polímero de amina preformado es un polímero de amina reticulado que comprende el residuo de una amina correspondiente a la Fórmula 1b y el polímero de amina reticulado se prepara por polimerización de sustitución de la amina correspondiente a la Fórmula 1b con un reticulante polifuncional (que opcionalmente también comprende restos de amina):



Formula 1b

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

23. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde el polímero de amina preformado es un polímero de amina reticulado que comprende el residuo de una amina correspondiente a la Fórmula 1c:



5

Formula 1c

en donde R₇ es hidrógeno, alifático o heteroalifático y R₈ es alifático o heteroalifático.

- 10 **24.** El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde el polímero de amina preformado comprende el residuo de una amina seleccionada de: 1,4-Bis(alilamino)butano, 1,2-Bis(alilamino)etano, 2-(Alilamino)-1-[2-(alilamino)etilamino]etano, 1,3-Bis(alilamino)propano, 1,3-Bis(alilamino)-2-propanol, 2-propen-1-ilamina, 1-(alilamino)-2-aminoetano, 1-[N-Alilo(2-aminoetilo)amino]-2-aminoetano, N,N,N-trialilamina.
- 15 **25.** Un polímero de amina reticulado obtenible por el proceso de cualquier reivindicación precedente.

Fig 1A

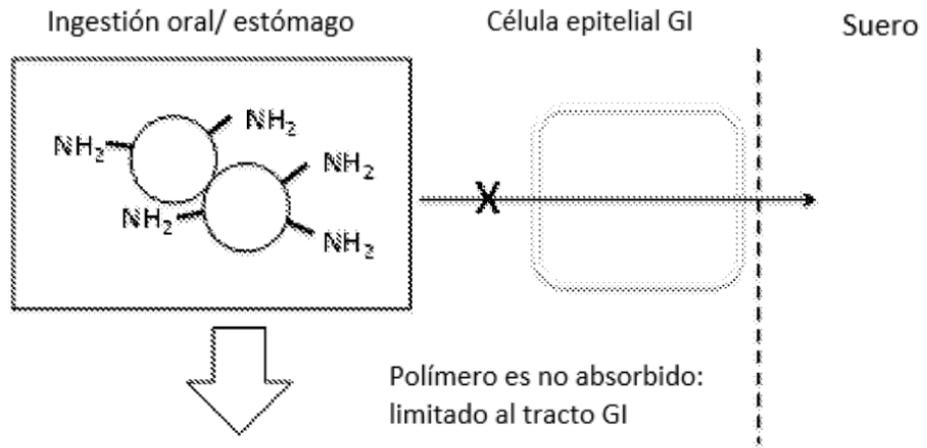


Fig 1B

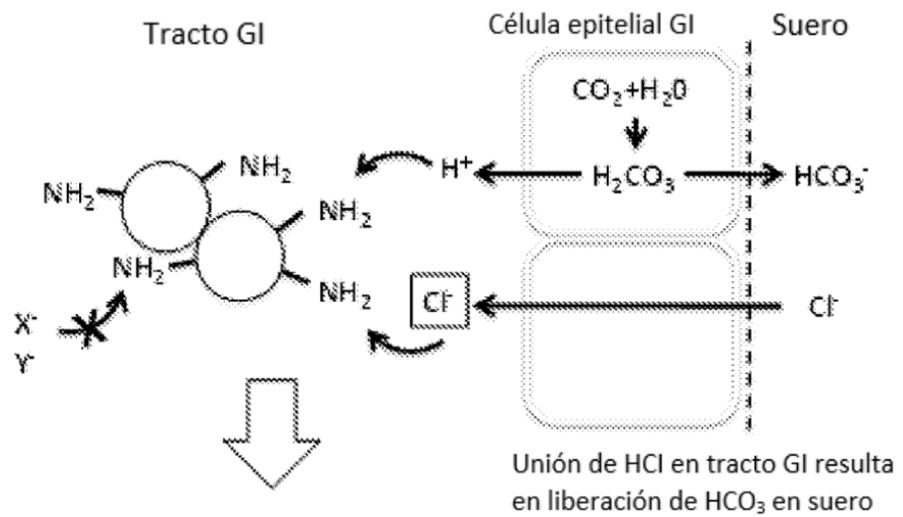


Fig 1C

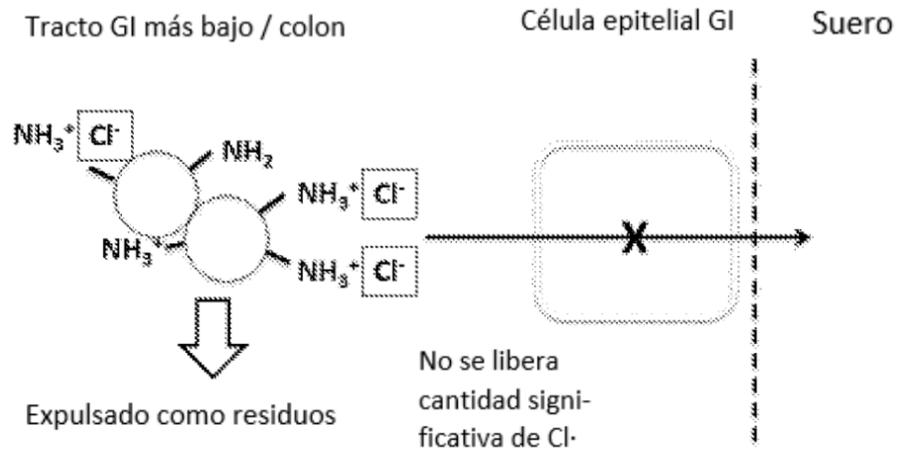


Fig 2

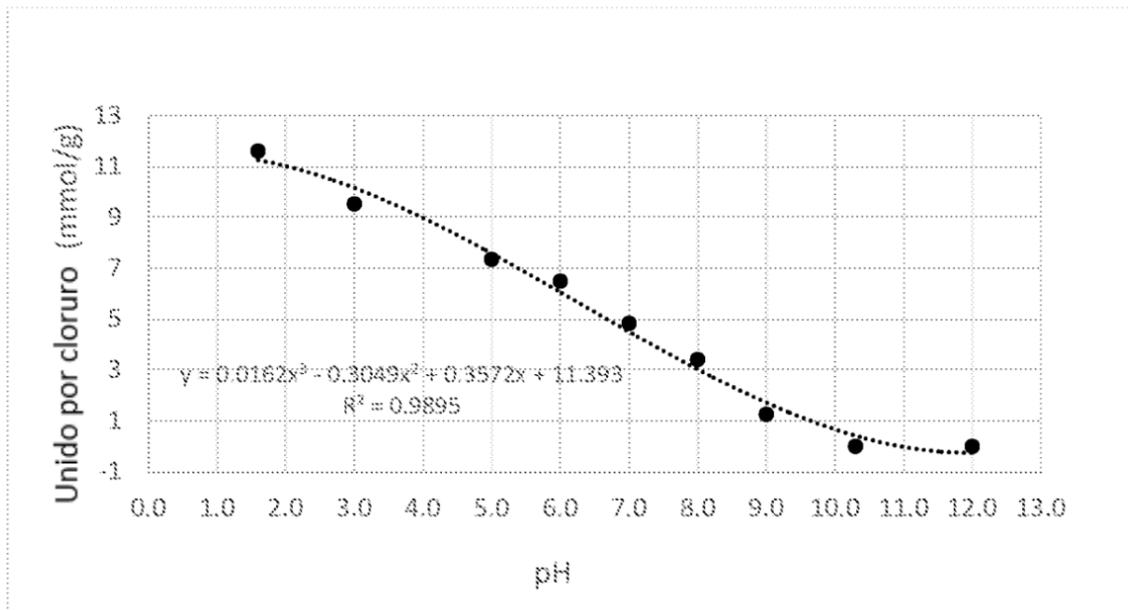


Fig 3

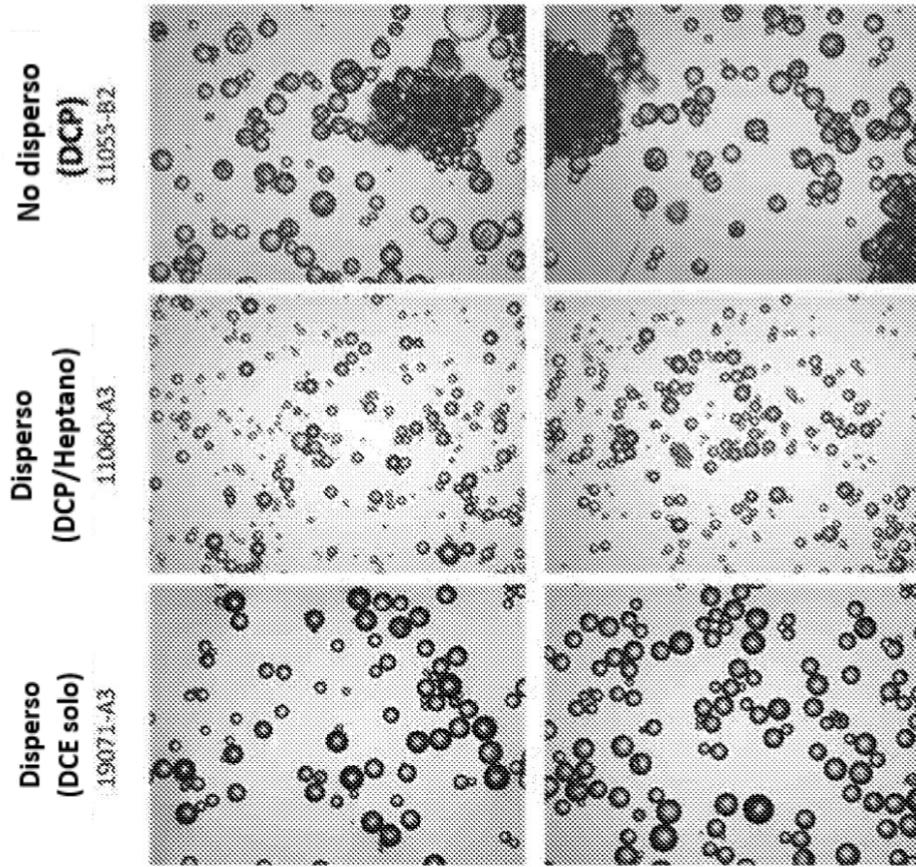


Fig 4

