



MD/EP 3229816 T2 2020.07.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3229816 (13) T2

(51) Int. Cl.: A61K 31/785 (2006.01.01)
C08F 226/02 (2006.01.01)
C08F 8/02 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2017 0179 (22) Data de depozit: 2015.12.10 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 15823049.0, 2015.12.10 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3229816, 2020.02.05 (31) Numărul cererii prioritare: 201462090287 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2014.12.10 (33) Țara cererii prioritare: US	(49) Data publicării traducerii fascicului de brevet european validat: BOPI nr. 07/2020, 2020.07.31 (80) Data publicării mențiunii eliberării de către OEB: EPB nr. 06/2020, 2020.02.05 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 01/2018, 2018.01.31
(71) Solicitant: Tricida Inc., US (72) Inventatori: KLAERNER Gerrit, US; CONNOR Eric F., US; GBUR Randi K., US; KADE Matthew J., US; KIERSTEAD Paul H., US; BUYASSE Jerry M., US; COPE Michael J., US; BIYANI Kalpesh N., US; NGUYEN Son H., US; TABAKMAN Scott M., US (73) Titular: Tricida Inc., US (74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru	

(54) Polimeri de legare a protonilor pentru administrare orală

(57) Rezumat:

1

Compoziții farmaceutice pentru metode de tratare a unui animal, incluzând omul, și metode de preparare a unor astfel de compoziții. Compozițiile farmaceutice conțin polimeri amină reticulați și pot fi folosiți, de exemplu, pentru tratarea bolilor sau a altor afecțiuni metabolice în care îndepărtarea

2

protonilor și/sau a ionilor clorură din tractul gastrointestinal va furniza beneficii fiziologice cum ar fi normalizarea concentrațiilor de bicarbonat seric și pH-ul sângelui la un animal, incluzând un om.

MD/EP 3229816 T2 2020.07.31

Revendicări: 25

Figuri: 4

Fig 1A

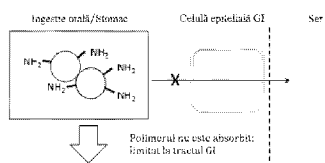
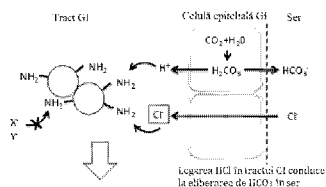


Fig 1B



(54) Proton-binding polymers for oral administration

(57) Abstract:

1
Pharmaceutical compositions for and methods of treating an animal, including a human, and methods of preparing such compositions. The pharmaceutical compositions contain crosslinked amine polymers and may be used, for example, to treat diseases or other metabolic conditions in which removal of protons and/or chloride ions

2
from the gastrointestinal tract would provide physiological benefits such as normalizing serum bicarbonate concentrations and the blood pH in an animal, including a human.

Claims: 25

Fig.: 4

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)**

[0001] Prezenta invenție se referă în general la polimeri de legare a protonilor pentru administrare orală care pot fi utilizați în tratamentul acidozei metabolice.

[0002] Acidoza metabolică este rezultatul proceselor metabolice și de alimentație care în diferite stări de boală crează o afecțiune în care acizii ne-volatili se acumulează în corp, determinând o adăugare netă de protoni (H^+) sau pierderea bicarbonatului (HCO_3^-). Acidoza metabolică are loc când corpul acumulează acid din procesele metabolice și de alimentație și excesul de acid nu este îndepărtat complet din corp de către rinichi. Boala renală cronică este adesea însoțită de acidoză metabolică din cauza capacității reduse a rinichilor de a excreta ioni de hidrogen secundar unei inabilități de a recupera bicarbonatul filtrat (HCO_3^-), a sintetiza amoniacul (amoniogeneză), și a excreta acizi titrabili. Ghidurile de practică clinică recomandă începerea terapiei alcaline la pacienții cu boală renală cronică (CKD) ne-dependentă de dializă atunci când nivelul bicarbonatului seric este <22 mEq/L pentru a preveni sau trata complicațiile acidozei metabolice. (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, și colab. 2013, Serum bicarbonate and mortality in adults in NHANES III, Nephrol. Dial. Transplant 28: 1207-1213). Aceste complicații includ malnutriția și întârzierea creșterii la copii, exacerbarea bolii osoase, degradarea musculară crescută, sinteza redusă de albumină, și inflamația crescută. (Leman, J, Litow, 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, și colab., 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). Acidoza metabolică clară este prezentă la o proporție mare de pacienți atunci când rata de filtrare glomerulară estimată este sub 30 ml/min/ $1.73m^2$. (KDOQI bone guidelines: American Journal of Kidney Diseases (2003) 42:S1-S201. (suppl); Widmer B, Gerhardt RE, Harrington JT, Cohen JJ, Serum electrolyte and acid base composition: The influence of graded degrees of chronic renal failure, Arch Intern Med 139:1099-1102, 1979; Dobre M, Yang, W, Chen J, și colab., 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).

[0003] Acidoza metabolică, indiferent de etiologie, reduce bicarbonatul din fluidul extracelular și, astfel, scade pH-ul extracelular. Relația dintre pH-ul seric și bicarbonatul seric este descrisă prin ecuația Henderson-Hasselbalch

$$pH = pK' + \log \frac{[HCO_3^-]}{[0.03 \times PaCO_2]}$$

unde 0,03 este coeficientul de solubilitate fizică pentru CO_2 , $[HCO_3^-]$ și $PaCO_2$ sunt concentrațiile de bicarbonat și presiunea parțială a dioxidului de carbon, în mod respectiv.

[0004] Există mai multe teste de laborator care pot fi utilizate pentru a defini acidoza metabolică. Testele măsoară fundamental fie concentrația de bicarbonat (HCO_3^-) fie de protoni (H^+) din diferite mostre biologice, incluzând sangele venos sau arterial.

[0005] Cele mai utile măsurători pentru determinarea acidozei se bazează pe o măsurare a bicarbonatului plasmatic venos (sau dioxidul de carbon total $[tCO_2]$), a electroliților serici Cl^- , K^+ , și Na^+ , și pe o determinare a decalajului anionic. În laboratorul clinic, măsurarea electroliților din plasma venoasă sau ser include o estimare a tCO_2 . Această măsurare reflectă suma de CO_2 în circulație [adică, CO_2 total reprezentat de bicarbonat (HCO_3^-), acid carbonic, (H_2CO_3) și CO_2 dizolvat ($0,03 \times PCO_2$)]. tCO_2 poate fi de asemenea legat de HCO_3^- prin utilizarea unei forme simplificate și standardizate a ecuației Henderson-Hasselbalch: $tCO_2 = HCO_3^- + 0,03 \times PCO_2$, unde PCO_2 este presiunea parțială măsurată a CO_2 . Deoarece concentrația HCO_3^- este mai mare decât 90% din tCO_2 , și există cantități mici de H_2CO_3 , atunci tCO_2 venos este utilizat adesea ca o aproximare rezonabilă a concentrației venoase de HCO_3^- în sânge. În special în timpul bolii renale cronice, o valoare anormală a HCO_3^- în plasmă <22 mEq/L indică în general acidoză metabolică.

[0006] Modificările în concentrația serică de Cl^- pot furniza informații suplimentare cu privire la posibilele tulburări acido-bazice, în special atunci când acestea sunt disproporționate față de modificările concentrației serice de Na^+ . Când aceasta are loc, modificările concentrației serice de Cl^- sunt asociate de obicei cu modificările reciproce ale bicarbonatului seric. Astfel, în acidoza metabolică

cu decalaj anionic normal, Cl^- seric crește $>105 \text{ mEq/L}$ pe măsură ce bicarbonatul seric scade $<22 \text{ mEq/L}$.

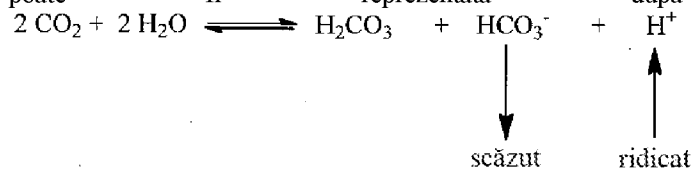
[0007] Calcularea decalajului anionic [definit ca Na^+ seric - ($\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-$)] este un aspect important al diagnosticului acidozei metabolice. Acidoza metabolică poate fi prezentă cu un decalaj anionic normal sau unul ridicat. Totuși, un decalaj anionic ridicat în mod obișnuit semnifică prezența acidozei metabolice, indiferent de modificarea din HCO_3^- seric. Un decalaj anionic mai mare decât 20 mEq/L (decalajul anionic normal este de 8 până la 12 mEq/L) este o caracteristică tipică a acidozei metabolice.

[0008] Gazele din sangele arterial sunt utilizate pentru a identifica tipul unei tulburări acido-bazice și pentru a determina dacă există tulburări mixte. În general, rezultatul măsurătorilor gazului din sângele arterial ar trebui să fie coordonat cu istoricul, examenul fizic și datele de laborator de rutină listate mai sus. Un gaz sanguin arterial măsoară tensiunea dioxidului de carbon arterial (P_aCO_2), aciditatea (pH), și tensiunea oxigenului (P_aO_2). Concentrația HCO_3^- este calculată de la pH și P_aCO_2 . Semnele distinctive de acidoză metabolică sunt un pH $<7,35$, $\text{P}_a\text{CO}_2 <35 \text{ mm Hg}$ și $\text{HCO}_3^- <22 \text{ mEq/L}$. Valoarea P_aO_2 (normal $80-95 \text{ mmHg}$) nu este utilizată în stabilirea diagnosticului de acidoză metabolică dar poate fi de ajutor în determinarea cauzei. Tulburările acido-bazice sunt clasificate mai întâi ca respiratorii sau metabolice. Tulburările respiratorii sunt acelea cauzate prin eliminarea pulmonară anormală a CO_2 , producând un exces (acidoză) sau deficit (alcaloză) de CO_2 (dioxid de carbon) în fluidul extracelular. În tulburările acido-bazice respiratorii, modificările bicarbonatului seric (HCO_3^-) sunt inițial o consecință directă a modificării Pco_2 cu o creștere mai mare a Pco_2 conducând la o creștere a HCO_3^- . (Adrogue HJ, Madias NE, 2003, Respiratory acidosis, respiratory alkalosis, and mixed disorders, in Johnson RJ, Feehally J (eds): Comprehensive Clinical Nephrology. London, CV Mosby, pp. 167-182). Tulburările metabolice sunt acelea cauzate prin ingerarea excesivă, sau producerea metabolică sau pierderile, de acizi nevolatili sau baze în fluidul extracelular. Aceste modificări sunt reflectate prin modificări în concentrația anionului de bicarbonat (HCO_3^-) în sânge; adaptarea în acest caz implică atât mecanisme de tamponare (imediată), respiratorii (ore până la zile) și renale (zile). (DuBose TD, MacDonald GA: renal tubular acidosis, 2002, in DuBose TD, Hamm LL (eds): Acid-base and electrolyte disorders: A companion la Brenners and Rector's the Kidney, Philadelphia, WB Saunders, pp. 189-206).

[0009] Concentrația totală a ionilor de hidrogen în sânge este definită prin raportul a două cantități, conținutul de HCO_3^- seric (reglat de rinichi) și conținutul de PCO_2 (reglat de plămâni) și este exprimată după cum urmează:

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

[0010] Consecința unei creșteri a concentrației totale a ionilor de hidrogen este o scădere a tamponului extracelular principal, bicarbonatul. pH-ul normal al sângelui este între 7,38 și 7,42, care corespunde unei concentrații a ionilor de hidrogen (H^+) de 42 până la 38 nmol/L (Goldberg M: Approach la Acid-Base Disorders. 2005. In Greenberg A, Cheung AK (eds) Primer on Kidney Diseases, National Kidney Foundation, Philadelphia, Elsevier-Saunders, pp. 104-109.). Bicarbonatul (HCO_3^-) este un anion care acționează pentru a tampona împotriva tulburărilor de pH din corp, și nivelurile normale ale bicarbonatului plasmatic variază de la $22-26 \text{ mEq/L}$ (Szerlip HM: Metabolic Acidosis, 2005, in Greenberg A, Cheung AK (eds) Primer on Kidney Diseases, National Kidney Foundation, Philadelphia, Elsevier-Saunders, pp. 74-89.). Acidoza este procesul care determină o reducere a pH-ului sanguin (acidemie) și reflectă acumularea ionului de hidrogen (H^+) și tamponarea sa ulterioară prin ionul de bicarbonat (HCO_3^-) conducând la o scădere a bicarbonatului seric. Acidoza metabolică poate fi reprezentată după cum urmează:



(Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. Am. J. Kidney Dis. 2000; 35:S1-140). Utilizând această ecuație de echilibru, pierderea unui HCO_3^- este echivalentă cu adăugarea unui H^+ și invers, câștigul unui HCO_3^- este echivalent cu pierderea unui H^+ . Astfel, modificările pH-ului sanguin, în special creșterile în H^+ (pH mai scăzut, acidoză) pot fi corectate prin creșterea HCO_3^- seric sau, echivalent, prin scăderea H^+ seric.

[0011] Pentru a menține pH-ul extracelular în intervalul normal, producția zilnică de acid trebuie să fie excretată din corp. Producția de acid din corp rezultă din metabolismul carbohidraților, grăsimilor și aminoacizilor din dietă. Oxidarea completă a acestor substraturi metabolice produce apă și CO_2 . Dioxidul de carbon generat prin această oxidare ($\approx 20.000 \text{ mmol/zi}$) este expirat eficient prin plămâni, și reprezintă componenta de acid volatil a echilibrului acido-bazic.

[0012] În contrast, acizii nevolatili ($\approx 50-100$ mEq/zi) sunt produși prin metabolismul aminoacizilor conținând sulfat și fosfat și al acizilor nucleici. Acizii nevolatili suplimentari (acid lactic, acid butiric, acid acetic, alți acizi organici) apar din oxidarea incompletă a grăsimilor și carbohidraților, și din metabolismul carbohidraților în colon, unde bacteriile care rezidă în lumenul colonului convertesc substraturile în acizi organici mici care sunt apoi absorbiți în fluxul sanguin. Impactul acizilor grași cu catenă scurtă asupra acidozei este oarecum minimizat prin anabolism, de exemplu în acizi grași cu catenă lungă, sau catabolism către apă și CO_2 .

[0013] Rinichii mențin echilibrul pH-ului din sânge prin două mecanisme: recuperarea HCO_3^- filtrat pentru a preveni depleția generală a bicarbonatului și eliminarea acizilor nevolatili în urină. Ambele mecanisme sunt necesare pentru a preveni depleția bicarbonatului și acidoza.

[0014] În primul mecanism, rinichii recuperează HCO_3^- care este filtrat prin glomerul. Această recuperare are loc în tubul proximal și reprezintă ≈ 4500 mEq/zi de HCO_3^- recuperat. Acest mecanism împiedică HCO_3^- să fie pierdut în urină, astfel prevenind acidoza metabolică. În al doilea mecanism, rinichii elimină destul H^+ pentru a egala producția zilnică de acizi nevolatili prin metabolismul și oxidarea proteinei, grăsimilor și carbohidraților. Eliminarea acestei încărcături de acid este realizată prin două căi distincte în rinichi, cuprinzând secreția activă a ionului de H^+ și amoniogeneză. Rezultatul net al acestor două procese interconectate este eliminarea a $50-100$ mEq/zi de acid nevolatil generat de către metabolismul normal.

[0015] Astfel, este necesară o funcție renală normală pentru a menține echilibrul acido-bazic. În timpul bolii renale cronice, filtrarea și recuperarea HCO_3^- este alterată precum și generarea și secreția de amoniac. Aceste deficite conduc rapid la acidoză metabolică cronică care este, în sine, un antecedent potent la boala renală de stadiu final. Odată cu producția continuă de acid din metabolism, o reducere a eliminării acidului va perturba echilibrul $\text{H}^+/\text{HCO}_3^-$ astfel încât pH-ul din sânge cade sub valoarea normală de $\text{pH} = 7,38 - 7,42$.

[0016] Tratamentul acidozei metabolice prin terapie alcalină este uzual indicat pentru a crește și menține pH-ul plasmatic la peste 7,20. Bicarbonatul de sodiu (NaHCO_3) este agentul utilizat cel mai obișnuit pentru a corecta acidoza metabolică. NaHCO_3 poate fi administrat intravenos pentru a crește nivelul seric de HCO_3^- în mod adecvat pentru a crește pH-ul la peste 7,20. Corecția suplimentară depinde de situația individuală și poate să nu fie indicată dacă procesul subiacent este tratabil sau pacientul este asimptomatic. Acest lucru este valabil mai ales în anumite forme de acidoză metabolică. De exemplu, în acidoza cu decalaj anionic (AG) ridicată secundară acumulării de acizi organici, acid lactic, și cetone, anionii înrudiți sunt în cele din urmă metabolizați până la HCO_3^- . Când tulburarea subiacentă este tratată, pH-ul seric se corectează; astfel, ar trebui să se manifeste precauție la acești pacienți atunci când se furnizează alcali pentru a crește pH-ul mult peste 7,20, pentru a preveni o creștere a bicarbonatului peste intervalul normal (> 26 mEq/L).

[0017] Citratul este o terapie alcalină adecvată pentru a fi dată oral sau IV, fie ca sare de potasiu fie de sodiu, deoarece este metabolizat de ficat și conduce la formarea a trei moli de bicarbonat pentru fiecare mol de citrat. Citratul de potasiu administrat IV ar trebui să fie utilizat cu precauție în prezența deprecierei renale și strâns monitorizat pentru a evita hiperkalemia.

[0018] Soluția intravenoasă de bicarbonat de sodiu (NaHCO_3) poate fi administrată dacă acidoza metabolică este severă sau dacă corecția este puțin probabil să apară fără administrare exogenă de alcali. Administrarea orală de alcali este calea preferată a terapiei la persoanele cu acidoză metabolică cronică. Cele mai comune forme de alcali pentru terapia orală includ tabletele de NaHCO_3 unde 1 g de NaHCO_3 este egal cu 11,9 mEq de HCO_3^- . Totuși, forma orală de NaHCO_3 nu este aprobată pentru uz medical și prospectul soluției intravenoase de bicarbonat de sodiu include următoarele contraindicații, avertizări și precauții (etichetă Hospira pentru NDC 0409-3486-16):

Contraindicații: Sodium Bicarbonate Injection, USP este contraindicat la pacienții care pierd clorură prin vărsături sau prin aspirație gastrointestinală continuă, și la pacienții care primesc diuretice cunoscute că produc o alcaloză hipoclorică.

Avertizări: Soluțiile conținând ioni de sodiu ar trebui să fie utilizate cu mare grijă, dacă sunt utilizate, la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, insuficiență renală severă și în stările clinice în care există edem cu retenție de sodiu. La pacienții cu funcția renală diminuată, administrarea soluțiilor conținând ioni de sodiu poate conduce la retenție de sodiu. Administrarea intravenoasă a acestor soluții poate determina supraîncărcare cu fluid și/sau solut conducând la diluția concentrațiilor serice de electroliți, hiperhidratare, stări congestive sau edem pulmonar.

Precauții: [...] Potențialele încărcături mari de sodiu date cu bicarbonat necesită să se manifeste precauție în utilizarea bicarbonatului de sodiu la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă sau alte stări edematoase sau ale retenției de sodiu, precum și la pacienții cu oligurie sau anurie.

[0019] Tulburările acido-bazice sunt comune la pacienții cu boală renală cronică și insuficiență cardiacă. Boala renală cronică (CKD) afectează progresiv excreția renală a aproximativ 1 mmol/kg greutate corporală de ioni de hidrogen generați la adulții sănătoși (Yaqoob. MM. 2010, Acidosis and

progression of chronic kidney disease, Curr. Opin. Nephrol. Hyperten. 19:489-492.). Acidoza metabolică, care rezultă din acumularea de acid (H^+) sau depleția de bază (HCO_3^-) în corp, este o complicație comună a pacienților cu CKD, în special când rata de filtrare glomerulară (GFR, o măsură a funcției renale) cade sub $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Acidoza metabolică are efecte profunde pe termen lung asupra metabolismului proteinei și muscular, masei osoase și dezvoltării osteodistrofiei renale. În plus, acidoza metabolică influențează o varietate de funcții paracrine și endocrine, din nou cu consecințe pe termen lung cum ar fi creșterea mediatorilor inflamatori, reducerea leptinei, rezistența la insulină, și creșterea producției de hormoni corticosteroizi și paratiroizi (Mitch WE, 1997, Influence of metabolic acidosis on nutrition, Am. J. Kidney Dis. 29:46-48). Efectul net al acidozei metabolice susținute la pacientul cu CKD este pierderea osoasă și de masă musculară, un echilibru negativ al azotului, și accelerarea insuficienței renale cronice din cauza anormalităților hormonale și celulare (De Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, și colab, 2009, Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. J. Am. Soc. Nephrol. 20: 2075-2084). Invers, potențialele preocupări cu terapia alcalină la pacienții cu CKD includ extinderea volumului de lichid extracelular asociată cu ingestia de sodiu, conducând la dezvoltarea sau agravarea hipertensiunii, facilitarea calcificării vasculare, și decompensarea insuficienței cardiace existente. Pacienții cu CKD de grad moderat (GFR la 20-25% din normal) dezvoltă mai întâi acidoză hipercloremică cu un decalaj anionic normal din cauza inabilității de a recupera bicarbonatul filtrat și a excreta protoni și cationi de amoniu. Pe măsură ce aceștia progresează spre stadiile avansate de CKD decalajul anionic crește, reflectând degradarea continuă a abilității rinichiului de a excreta anionii care au fost asociați cu protonii neexcretați. Bicarbonatul seric la acești pacienți rar merge mai jos de 15 mmol/L cu un decalaj anionic ridicat maxim de aproximativ 20 mmol/L . Anionii ne-metabolizabili care se acumulează în CKD sunt tamponați de sărurile alcaline din os (Lemann J Jr, Bushinsky DA, Hamm LL Bone buffering of acid and base in humans. Am. J. Physiol Renal Physiol. 2003 Nov. 285(5):F811-32).

[0020] Majoritatea pacienților cu boală renală cronică au diabet subiacent (nefropatie diabetică) și hipertensiune, conducând la deteriorarea funcției renale. La aproape toți pacienții cu hipertensiune o ingestie ridicată de sodiu va înrăutăți hipertensiunea. În mod corespunzător, ghidurile pentru rinichi, insuficiență cardiacă, diabet și hipertensiune limitează strict ingestia de sodiu la acești pacienți până la mai puțin de $1,5 \text{ g}$ sau 65 mEq per zi (ghiduri HFSA 2010, Lindenfeld 2010, J Cardiac Failure V16 Nr 6 P475). Terapiile antihipertensiune cronică induc adesea excreția de sodiu (diuretice) sau modifică abilitatea rinichiului de a excreta sodiu și apă (cum ar fi, de exemplu, medicamente de inhibare a Sistemului Renin-Angiotensină Aldosteronă „RAASI”). Totuși, pe măsură ce funcția renală se deteriorează, diureticele devin mai puțin eficiente din cauza unei inabilități a tubului de a răspunde. Medicamentele RAASI induc hiperkalemie care periclitează viața deoarece inhibă excreția renală a potasiului. Dată fiind încărcătura suplimentară de sodiu, tratarea cronică a pacienților cu acidoză metabolică cu cantități de bază conținând sodiu care adesea depășesc ingestia totală zilnică recomandată de sodiu nu este o practică rezonabilă. Ca o consecință, bicarbonatul de sodiu oral nu este prescris în mod obișnuit cronic la acești pacienți cu nefropatie diabetică. Bicarbonatul de potasiu este de asemenea inacceptabil deoarece pacienții cu CKD sunt incapabili să excrete cu ușurință potasiul, conducând la hiperkalemie severă.

[0021] În ciuda acestor neajunsuri, a fost studiat rolul bicarbonatului de sodiu oral la subpopulația mică de pacienți cu CKD ne-hipertensivi. Ca parte a Kidney Research National Dialogue, terapia alcalină a fost identificată ca având potențialul de a încetini progresul CKD, precum și de a corecta acidoza metabolică. Scăderea anuală legată de vârstă a ratei de filtrare glomerulară (GFR) după vârsta de 40 este $0,75\text{-}1,0 \text{ ml/min/1,73m}^2$ la indivizii normali. La pacienții cu CKD cu progres rapid, poate fi observată o scădere mai abruptă de $>4 \text{ ml/min/1,73m}^2$ anual.

[0022] Într-un studiu al rezultatului, De Brito-Ashurst și colab au arătat că suplimentarea cu bicarbonat păstrează funcția renală în CKD (De Brito-Ashurst I, Varagunam M. Raftery MJ, și colab, 2009, Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. J. Am. Soc. Nephrol. 20: 2075-2084). Studiul a repartizat aleator 134 de pacienți adulți cu CKD (eliberarea creatininei $[CrCl]$ 15 până la $30 \text{ ml/min per } 1,73 \text{ m}^2$) și bicarbonat seric 16 până la 20 mmol/L la fie suplimentare cu bicarbonat de sodiu oral fie îngrijire standard timp de 2 ani. Doza medie de bicarbonat în acest studiu a fost $1,82 \text{ g/zi}$, care furnizează 22 mEq de bicarbonat per zi. Principalele puncte finale au fost rata de scădere a $CrCl$, proporția pacienților cu scădere rapidă a $CrCl$ ($>3 \text{ ml/min per } 1,73 \text{ m}^2/\text{an}$), și boala renală de stadiu final („ESRD”) ($CrCl < 10 \text{ ml/min}$). Comparativ cu grupul de control, scăderea $CrCl$ a fost mai lentă cu suplimentarea de bicarbonat (scădere de $1,88 \text{ ml/min per } 1,73 \text{ m}^2$ pentru pacienții care au primit bicarbonat versus o scădere de $5,93 \text{ ml/min per } 1,73 \text{ m}^2$ pentru grupul de control; $P < 0,0001$). Pacienții suplimentați cu bicarbonat aveau să sufere semnificativ mai puțin probabil un progres rapid (9% versus 45%; risc relativ de 0,15; 95% interval de încredere 0,06 până la 0,40; $P < 0,0001$). În mod similar, mai puțini pacienți suplimentați cu bicarbonat au dezvoltat ESRD (6,5% versus 33%; risc relativ de 0,13; 95% interval de încredere 0,04 până la 0,40; $P < 0,001$).

[0023] Hiperfosfatemia este o co-morbiditate comună la pacienții cu CKD, în special la aceia cu boală renală avansată sau de stadiu final. Clorhidratul de sevelamer este o rășină schimbătoare de ioni utilizată în mod obișnuit care reduce concentrația fosfatului seric. Totuși, dezavantajele raportate ale acestui agent includ acidoza metabolică aparent din cauza absorbției nete de HCl în procesul de legare a fosfatului în intestinul mic. Câteva studii la pacienții cu CKD și hiperfosfatemie care au primit hemodializă sau dializă peritoneală au descoperit scăderi ale concentrațiilor de bicarbonat seric cu utilizarea clorhidratului de sevelamer (Brezina, 2004 *Kidney Int.* V66 S90 (2004) S39-S45; Fan, 2009 *Nephrol Dial Transplant* (2009) 24:3794).

[0024] Dintre diferitele aspecte ale prezentei divulgări, prin urmare, pot fi notate compozițiile și metodele pentru tratarea unui animal, incluzând un om, și metodele de preparare a unor astfel de compoziții. Compozițiile cuprind polimeri aminici reticulați și pot fi utilizate, de exemplu, pentru a trata boli sau alte afecțiuni metabolice în care îndepărtarea protonilor și/sau a ionilor de clorură din tractul gastrointestinal ar furniza beneficii fiziologice. De exemplu, polimerii descriși în acest document pot fi utilizați pentru reglarea bolilor legate de acid-bază la un animal, incluzând un om. Într-o astfel de realizare, polimerii descriși în acest document pot fi utilizați pentru a normaliza concentrațiile bicarbonatului seric și pH-ul din sange la un animal, incluzând un om. Ca exemplu suplimentar, polimerii descriși în acest document pot fi utilizați în tratamentul acidozei. Există câteva stări fiziologice distincte care descriu acest dezechilibru, fiecare dintre acestea poate fi tratată cu un polimer care leagă și elimină HCl

[0025] Acidoza metabolică care rezultă dintr-un câștig net de acid include procesele care cresc producția endogenă de ioni de hidrogen, cum ar fi cetoacidoza. L-acidoza lactică, D-acidoza lactică și intoxicația cu salicilat. Metabolismul toxinelor ingerate cum ar fi metanol, etilen glicol și paraldehidă poate crește de asemenea concentrația ionilor de hidrogen. Excreția renală scăzută a ionilor de hidrogen ca în acidoza uremică și acidoza tubulară renală distală (tip I) este o altă cauză a câștigului net de acid în corp conducând la acidoză metabolică. Acidoza metabolică care rezultă dintr-o pierdere a bicarbonatului este un semn distinctiv al acidozei tubulare renale proximale (tip II). În plus, pierderea gastrointestinală de bicarbonat în diareea acută sau cronică conduce de asemenea la acidoză metabolică. Hipoaldosteronismul primar sau secundar sunt tulburări comune care determină hiperkalemie și acidoză metabolică și stau la baza clasificării acidozei tubulare renale de tip IV. Hipoaldosteronismul hiporeninemic este cea mai frecvent întâlnită varietate a acestei tulburări.

[0026] O altă cale de a descrie acidoza metabolică este în termenii decalajului anionic. Cauzele acidozei cu decalaj anionic ridicat includ cetoacidoza diabetică. L-acidoza lactică, D-acidoza lactică, cetoacidoza alcoolică, cetoacidoza de înfometare, acidoza uremică asociată cu insuficiență renală avansată (CKD Stadiile 4 - 5), intoxicația cu salicilat, și expunerea selectată la toxine din cauza ingestiei incluzând metanol, etilen, propilen glicol și paraldehidă. Cauzele acidozei cu decalaj anionic normal includ insuficiența renală de stadiu timpuriu (CKD Stadiile 1 - 3), pierderea gastrointestinală a bicarbonatului din cauza diareei acute sau cronice, acidoza tubulară renală distală (tip I), acidoza tubulară renală proximală (tip II), acidoza tubulară renală de tip IV, acidoza diluțională asociată cu administrarea de lichid intravenos în volum mare, și tratamentul cetoacidozei diabetice care rezultă de la cetonele pierdute în urină.

[0027] Referitor la acidoza lactică, acidoza lactică hipoxică rezultă de la un dezechilibru între echilibrul de oxigen și aportul de oxigen și este asociată cu ischemia tisulară, convulsiile, exercițiile extreme, șocul, stopul cardiac, debitul cardiac scăzut și insuficiența cardiacă congestivă, anemia severă, hipoxemia severă și intoxicațiile cu monoxid de carbon, deficiența de vitamine și sepsisul. În alte tipuri de acidoză lactică, livrarea de oxigen este normală dar este afectată fosforilarea oxidativă, adesea rezultatul defectelor mitocondriale celulare. Aceasta este observată în mod obișnuit în erorile înnăscute ale metabolismului sau în ingestia de medicamente sau toxine. Zaharurile alternative utilizate pentru hrănire prin tub sau ca irigante în timpul intervenției chirurgicale (de exemplu, fructoză, sorbitol) pot conduce de asemenea la metabolismul care declanșează acidoza lactică.

[0028] Există trei clasificări principale ale acidozei tubulare renale, fiecare cu etiologii distincte cu câteva sub-tipuri. Acidoza tubulară renală distală (tip I) poate fi cauzată de modificări ereditare și genomice, în special mutație în schimbătorul de $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ (AE1) sau H^+/ATP ază. Exemplele de acidoză tubulară renală distală (tip I) dobândită includ hiperparatiroidism, sindrom Sjogren, rinichi cu burete medular, crioglobulinemie, lupus eritematos sistemic, respingerea transplantului de rinichi, boala tubulointerstițială cronică și expunerea la diferite medicamente incluzând amfotericină B, litiu, ifosfamidă, foscarnet, toluen și vanadiu. O clasificare specială a acidozei tubulare renale distale (tip IV) cu hiperkalemie se găsește în nefrita lupică, nefropatia obstructivă, anemia cu celule seceră, și defectele de tensiune. Exemplele ereditare includ pseudohipoaldosteronismul de tip I și pseudohipoaldosteronismul de tip II (boala Gordon) și expunerea la anumite medicamente (amiloridă, triamteren, trimetoprim, și pentamidină) poate conduce de asemenea la acidoză tubulară renală distală (tip IV) cu hiperkalemie. Acidoza tubulară renală proximală (tip II) poate fi determinată de cauze

ereditare sau dobândite. Cauzele ereditare includ boala Wilson și sindromul Lowe. Cauzele dobândite includ cistinoza, galactozemia, mielomul multiplu, boala lanțului ușor, amiloidoza, deficiența de vitamină D, ingestia de plumb și mercur, și expunerea la anumite medicamente incluzând ifosfamidă, cidofovir, aminoglicozide, și acetazolamidă. Defectele izolate în reabsorbția bicarbonatului pot fi o cauză a acidozei tubulare renale proximale (tip II); exemplele de astfel de defecte includ expunerea la inhibitori ai anhidrazei carbonice, acetazolamidă, topiramat, sulfamilon și deficiența de anhidrază carbonică. Acidoza tubulară renală combinată proximală și distală (tip III) este mai puțin frecventă și rezultă din defecte atât în reabsorbția proximală a bicarbonatului cât și în secreția distală de protoni. Mutațiile în gena pentru anhidraza carbonică cistolică pot cauza defectul, precum și anumite medicamente incluzând ifosfamida. Acidoza tubulară renală tip IV cu hiperkalemie este o cauză a acidozei metabolice. Principala etiologie în spatele acestui tip de acidoză este deficiența de aldosteronă; hipoaldosteronismul rezultă din insuficiența adrenală primară, sindromul de hipoaldosteronism hiporeninemic (Tipul IV de RTA) observat în mod obișnuit la indivizii varstnici, boala Addison, și pseudohipoaldosteronismul tip I din cauza rezistenței la mineralocorticoid. Nefrita interstițială cronică din cauza nefropatiei analgezice, pielonefritei cronice, nefropatiei obstructive și bolii cu celule în seceră poate crea de asemenea o acidoză cu hiperkalemie. În final, medicamente cum ar fi amiloridă, spironolactonă, triamteren, trimetoprim, terapia cu heparină, NSAID, blocanți ai receptorului angiotensinei și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei pot induce acidoză metabolică însoțită de hiperkalemie.

[0029] Toate cauzele și etiologiile de mai sus ale acidozei metabolice sunt tratabile cu un polimer conceput pentru a lega și a îndepărta HCl din tractul gastrointestinal.

[0030] Într-un aspect din divulgare metoda de tratament implică în general administrarea unei cantități eficiente terapeutic dintr-un polimer aminic reticulat având capacitatea de a îndepărta protonii și ionii de clorură din tractul gastrointestinal al unui animal, cum ar fi un om. În general, astfel de polimeri aminici reticulați pot avea caracteristici avantajoase cum ar fi expandare relativ scăzută, legare relativ ridicată a protonilor și ionilor de clorură, și/sau legare relativ scăzută a anionilor interferenți cum ar fi fosfat, bicarbonat, citrat, acizi grași cu catenă scurtă și acizi biliari.

[0031] În general, este preferabil pentru polimeri, odată ce aceștia devin protonați, să lege clorură ca un contra ion mai degrabă decât, de exemplu, ceilalți anioni „interferenți” listați mai sus, deoarece acești anioni interferenți pot fi metabolic echivalenți cu bicarbonatul la un pacient care are nevoie de tratament. Îndepărtarea clorurii împreună cu protonul din corp prin legarea la un polimer aminic din prezenta divulgare va avea un efect alcalinizant, în timp ce îndepărtarea unui anion interferent poate avea un efect alcalinizant mai mic sau chiar deloc.

[0032] În anumite realizări, polimerii preferabil leagă și mențin abilitatea lor de a lega protoni și anioni la condițiile fiziologice găsite de-a lungul lumenului gastrointestinal (GI). Aceste condiții se pot modifica în conformitate cu aportul alimentar (vezi, de exemplu, Fordtran J, Locklear T. Ionic constituents and osmolality of gastric and small-intestinal fluids after eating. Digest Dis Sci. 1966;11(7):503-21) și locația de-a lungul tractului gastrointestinal (Binder, H și colab. Capitolele 41-45 în „Medical Physiology”, ediția a 2-a, Elsevier [2011]. Boron și Boulpaep [Ed.]). Legarea rapidă a protonului și clorurii în stomac și intestin mic este dezirabilă. Nivelurile ridicate de legare și selectivitatea pentru clorură mai târziu în tractul gastrointestinal (intestinul mic inferior și intestinul mare) sunt de asemenea dezirabile. În general, polimerii de asemenea au preferabil o pK_a astfel încât majoritatea aminelor sunt protonate în diferitele condiții de pH și electroliți întâlnite de-a lungul tractului gastrointestinal și sunt prin urmare capabili să îndepărteze protonul, împreună cu un contra anion adecvat (preferabil clorură), din corp în fecale.

[0033] Deoarece stomacul este o sursă abundentă de HCl, și stomacul este primul loc al potențialei legări de HCl (după gură), și deoarece timpul de ședere în stomac este scurt (perioadă de înjumătățire a șederii gastrice de aproximativ 90 minute), în comparație cu restul tractului gastrointestinal (timpul de tranzitare a intestinului mic de aproximativ 4 ore; timpul de tranzitare a întregului intestin de 2-3 zile; Citește, NW și colab. Gastroenterology [1980] 79:1276), este dezirabil ca polimerul din prezenta divulgare să demonstreze o cinetică rapidă la legarea protonului și clorurii în lumenul acestui organ, precum și în condițiile in vitro concepute pentru a imita lumenul stomacului (de exemplu SGF). Fosfatul este un potențial anion interferent pentru legarea clorurii în stomac și intestinul mic, unde fosfatul este absorbit în cea mai mare parte (Cross, HS și colab Miner Electrolyte Metab [1990] 16:115-24). Prin urmare legarea rapidă și preferențială a clorurii față de fosfat este dezirabilă în intestinul mic și în condițiile in vitro concepute pentru a imita lumenul intestinului mic (de exemplu SIB). Deoarece timpul de tranzitare a colonului este lent (2-3 zile) față de intestinul mic, și deoarece condițiile din colon nu vor fi întâlnite de un polimer administrat oral decât după ce au fost întâlnite condițiile din stomac și intestinul mic, cinetica legării clorurii de către un polimer din prezenta divulgare nu trebuie să fie la fel de rapidă în colon sau în condițiile in vitro concepute pentru a imita intestinul mic inferior/colonul (de exemplu SOB). Este, totuși, important ca legarea clorurii și

selectivitatea față de alți anioni interferenți să fie ridicate, de exemplu, la 24 și/sau 48 de ore sau mai mult.

[0034] WO 2009/125433 A2 descrie un procedeu pentru prepararea unei sări a polimerului de polialilamină.

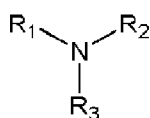
5 [0035] EP 2 168 992 A1 descrie polimeri reticulați și procedee de realizare a lor, menționați ca fiind utili ca un agent terapeutic sau profilactic pentru hiperfosfatemie.

[0036] Realizările din prezenta invenție sunt prezentate în revendicările anexate.

10 [0037] Într-un aspect, prezenta invenție furnizează un procedeu pentru prepararea unui polimer aminic reticulat cuprinzând reticularea unui polimer aminic preformat într-un amestec de reacție pentru a forma un polimer aminic reticulat, amestecul de reacție cuprinzând polimerul aminic preformat, un solvent, un agent de reticulare, și un agent de expandare pentru polimerul aminic preformat, în care polimerul aminic preformat are o capacitate de absorbție pentru agentul de expandare, și cantitatea agentului de expandare în amestecul de reacție este mai mică decât capacitatea de absorbție a polimerului aminic preformat pentru agentul de expandare;

15 în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție este mai mic de 1:1,

polimerul aminic preformat cuprinde restul unei amine care corespunde cu Formula 1:



Formula 1

20

în care R_1 , R_2 și R_3 sunt în mod independent hidrogen, hidrocarbil, hidrocarbil substituit cu condiția, totuși, ca cel puțin unul dintre R_1 , R_2 și R_3 să fie altul decât hidrogen; în care un solvent este inclus în etapa de reticulare pentru a dispersa perlele de polimer reticulat preformat și

25 opțional agentul de reticulare și solventul pot fi aceiași.

[0038] Într-un alt aspect, invenția furnizează un polimer aminic reticulat care poate fi obținut printr-un procedeu din prezenta invenție.

[0039] Următoarele realizări descriu aceste aspecte și de asemenea potențialele utilizări pentru polimerii aminici reticulați.

30 [0040] Într-o realizare, polimerul aminic reticulat este administrat ca o compoziție farmaceutică cuprinzând polimerul aminic reticulat și, opțional, un purtător, diluant sau excipient acceptabil farmaceutic, sau combinație a acestora care nu interferează semnificativ cu caracteristicile de legare a protonului și/sau clorurii ale polimerului aminic reticulat *in vivo*. Opțional, compoziția farmaceutică poate cuprinde de asemenea un agent terapeutic suplimentar.

35 [0041] Un alt aspect din prezenta divulgare este un procedeu pentru prepararea unui polimer aminic reticulat care poate fi administrat ca o compoziție farmaceutică. Procedul cuprinde reticularea unui polimer aminic preformat într-un amestec de reacție conținând polimerul aminic preformat, un solvent, un agent de reticulare, și un agent de expandare pentru polimerul aminic preformat. Agentul de expandare este preferabil nemiscibil cu solventul, polimerul aminic preformat are o capacitate de absorbție pentru agentul de expandare, și cantitatea agentului de expandare în amestecul de reacție este mai mică decât capacitatea de absorbție a polimerului aminic preformat pentru agentul de expandare.

40 [0042] Un alt aspect din prezenta divulgare este un procedeu pentru prepararea unui polimer aminic reticulat care poate fi administrat ca o compoziție farmaceutică. Procedul cuprinde reticularea unui polimer aminic preformat într-un amestec de reacție conținând polimerul aminic preformat, un solvent, și un agent de reticulare pentru a forma un polimer aminic reticulat. Înainte de etapa de reticulare, polimerul aminic preformat leagă o primă cantitate de clorură și anioni concurenți (de exemplu, fosfat, citrat și/sau taurocolat) și după etapa de reticulare, polimerul aminic reticulat leagă o a doua (diferită) cantitate de clorură și anioni concurenți (de exemplu, fosfat, citrat și/sau taurocolat) într-un test adecvat (de exemplu, SIB sau SOB). De exemplu, într-o astfel de realizare, a doua cantitate din anionii concurenți (de exemplu fosfat, citrat și/sau taurocolat) legată este relativ mai mică decât prima cantitate din anionii concurenți.

45 [0043] Monomerii aminici sunt de obicei polimerizați în polimerizări radicale prin forma lor protonată deoarece amina liberă induce reacții de transfer a catenei și adesea limitează gradul de polimerizare la mase moleculare mici. Pentru a reticula peste limita de repulsie electrostatică și a obține un grad de reticulare într-o particulă reticulată, sunt efectuate două etape discrete de polimerizare/reticulare în conformitate cu un aspect din prezenta divulgare. În prima etapă, este

55

preparat un polimer aminic preformat. Polimerul aminic preformat este deprotonat și reticulat suplimentar într-o etapă secundară de polimerizare/reticulare pentru a forma un polimer reticulat post-polimerizare. În mod avantajos, reacția de reticulare primară este între atomii de carbon (adică, reticulare carbon-carbon) în prima etapă, în timp ce în a doua etapă reticularea este în primul rând

între radicalii de amină cuprinși de polimerul aminic preformat.

[0044] Un alt aspect din prezenta divulgare este un procedeu pentru prepararea unui polimer aminic reticulat cuprinzând două etape discrete de polimerizare/reticulare. În prima etapă, este format un polimer aminic preformat având o capacitate de legare a clorurii de cel puțin 10 mmol/g în Fluid gastric simulat („SGF”) și un Raport al expandării în intervalul de 2 până la 10. În a doua etapă, polimerul aminic preformat este reticulat cu un reticulant conținând radicali amino-reactivi pentru a forma un polimer aminic reticulat post-polimerizare. Polimerul aminic reticulat post-polimerizare rezultat are o capacitate de legare pentru anionii concurenți (de exemplu, fosfat, citrat și/sau taurocolat) într-un test adecvat (de exemplu, SIB sau SOB) care este mai mică decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru anionii concurenți (de exemplu, fosfat, citrat și/sau taurocolat) în același test adecvat (de exemplu, SIB sau SOB). Într-o realizare polimerul aminic preformat are un Raport al expandării în intervalul de 3 până la 8. Într-o astfel de realizare, polimerul aminic preformat are un Raport al expandării în intervalul de 4 până la 6.

[0045] Un alt aspect din prezenta divulgare este un procedeu pentru prepararea unui polimer aminic reticulat cuprinzând două etape discrete de reticulare. În prima etapă de reticulare, este format un polimer aminic preformat, polimerul aminic preformat având o capacitate de legare a clorurii de cel puțin 10 mmol/g în Fluid gastric simulat („SGF”) și un Raport al expandării în intervalul de 2 până la 10 și o dimensiune medie a particulei de cel puțin 80 micrometri. Polimerul aminic preformat este (cel puțin parțial) deprotonat cu o bază și, în a doua etapă, polimerul aminic preformat deprotonat este reticulat cu un reticulant conținând radicali amino-reactivi pentru a forma un polimer aminic reticulat post-polimerizare. Într-o realizare polimerul aminic preformat are un Raport al expandării în intervalul de 3 până la 8. Într-o astfel de realizare, polimerul aminic preformat are un Raport al expandării în intervalul de 4 până la 6.

[0046] Un alt aspect din prezenta divulgare este un procedeu pentru prepararea unui polimer aminic reticulat cuprinzând două etape discrete de polimerizare/reticulare. În prima etapă, este format un polimer aminic preformat având o capacitate de legare a clorurii de cel puțin 10 mmol/g în Fluid gastric simulat („SGF”) și un Raport al expandării în intervalul de 2 până la 10. Polimerul aminic preformat este (cel puțin parțial) deprotonat cu o bază și pus în contact cu un agent de expandare pentru a expanda polimerul aminic preformat deprotonat. În a doua etapă, polimerul aminic preformat deprotonat, expandat este reticulat cu un reticulant conținând radicali amino-reactivi pentru a forma un polimer aminic reticulat post-polimerizare. Într-o realizare polimerul aminic preformat are un Raport al expandării în intervalul de 3 până la 8. Într-o astfel de realizare, polimerul aminic preformat are un Raport al expandării în intervalul de 4 până la 6.

[0047] Un alt aspect din prezenta divulgare este o compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat și un excipient acceptabil farmaceutic. Polimerul aminic reticulat, de exemplu, poate fi preparat cum s-a stabilit în paragraful [0035], [0036], [0037], [0038], [0039], sau [0040].

[0048] Un alt aspect din prezenta divulgare este o compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 4 mmol/g în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB”). Într-o realizare, polimerul aminic reticulat are o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 4,5, 5, 5,5, sau chiar cel puțin 6 mmol/g în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB”).

[0049] Un alt aspect din prezenta divulgare este o compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având un raport al capacității de legare a ionilor de clorură față de capacitatea de legare a ionilor de fosfat în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB”) de cel puțin 2,3:1, în mod respectiv. Într-o realizare, polimerul aminic reticulat are un raport al capacității de legare a ionilor de clorură față de capacitatea de legare a ionilor de fosfat în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB”) de cel puțin 2,5:1, 3:1, 3,5:1, sau chiar 4:1, în mod respectiv.

[0050] Un alt aspect din prezenta divulgare este o compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 1 mmol/g în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB”), o capacitate de legare a ionilor de fosfat de mai puțin de 0,4 mmol/g în SIB, și un raport al legării ionilor de clorură față de ionii de fosfat în SIB de cel puțin 2,3:1, în mod respectiv. Într-o astfel de realizare, polimerul aminic reticulat are o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 1,5 mmol/g în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB”), o capacitate de legare a ionilor de fosfat de mai puțin de 0,6 mmol/g în SIB, și un raport al legării ionilor de clorură față de ionii de fosfat în SIB de cel puțin 2,3:1, în mod respectiv. Într-o altă astfel de realizare, polimerul aminic reticulat are o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 2,0 mmol/g în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB”), o capacitate de legare a ionilor de fosfat

de mai puțin de 0,8 mmol/g în SIB, și un raport al legării ionilor de clorură față de ionii de fosfat în SIB de cel puțin 2,3:1, în mod respectiv. Într-o astfel de realizare, polimerul aminic reticulat are o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 2,5 mmol/g în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“), o capacitate de legare a ionilor de fosfat de mai puțin de 1,0 mmol/g în SIB, și un raport al legării ionilor de clorură față de ionii de fosfat în SIB de cel puțin 2,3:1, în mod respectiv.

Intr-o astfel de realizare, polimerul aminic reticulat are o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 3,0 mmol/g în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“), o capacitate de legare a ionilor de fosfat de mai puțin de 1,3 mmol/g în SIB, și un raport al legării ionilor de clorură față de ionii de fosfat în SIB de cel puțin 2,3:1, în mod respectiv.

Intr-o astfel de realizare, polimerul aminic reticulat are o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 3,5 mmol/g în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“), o capacitate de legare a ionilor de fosfat de mai puțin de 1,5 mmol/g în SIB, și un raport al legării ionilor de clorură față de ionii de fosfat în SIB de cel puțin 2,3:1, în mod respectiv.

Intr-o astfel de realizare, polimerul aminic reticulat are o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 4,0 mmol/g în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“), o capacitate de legare a ionilor de fosfat de mai puțin de 1,7 mmol/g în SIB, și un raport al legării ionilor de clorură față de ionii de fosfat în SIB de cel puțin 2,3:1, în mod respectiv.

Intr-o astfel de realizare, polimerul aminic reticulat are o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 4,5 mmol/g în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“), o capacitate de legare a ionilor de fosfat de mai puțin de 1,9 mmol/g în SIB, și un raport al legării ionilor de clorură față de ionii de fosfat în SIB de cel puțin 2,3:1, în mod respectiv.

Intr-o astfel de realizare, polimerul aminic reticulat are o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 5,0 mmol/g în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“), o capacitate de legare a ionilor de fosfat de mai puțin de 2,1 mmol/g în SIB, și un raport al legării ionilor de clorură față de ionii de fosfat în SIB de cel puțin 2,3:1, în mod respectiv.

În fiecare dintre realizările anterioare, polimerul aminic reticulat poate avea un raport al legării ionilor de clorură față de ionii de fosfat în SIB de cel puțin 2,5, cel puțin 3, cel puțin 3,5 sau chiar cel puțin 4, în mod respectiv.

[0051] Un alt aspect din prezenta divulgare este o compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având un raport al capacității de legare a ionilor de clorură față de capacitatea de legare a ionilor de fosfat în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“) de cel puțin 2,3:1, în mod respectiv, și un Raport al expandării de mai puțin de 5. De exemplu, într-o astfel de realizare, polimerul aminic reticulat poate avea un raport al legării ionilor de clorură față de ionii de fosfat în SIB de cel puțin 2,3:1, cel puțin 2,5, cel puțin 3, cel puțin 3,5 sau chiar cel puțin 4, în mod respectiv, și un Raport al expandării de mai puțin de 5, mai puțin de 4, mai puțin de 3, mai puțin de 2, mai puțin de 1,5 sau chiar mai puțin de 1.

[0052] Un alt aspect din prezenta divulgare este o compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat care are un conținut de clorură reținută de cel puțin 30% din clorura care a fost inițial legată într-un Test de tranzit al compartimentului GI („GICTA“) (adică, legată în timpul etapei de legare în SGF). Intr-o astfel de realizare, polimerul aminic reticulat are un conținut de clorură reținută de cel puțin 30%, cel puțin 40%, cel puțin 50%, cel puțin 60%, cel puțin 70%, cel puțin 80% sau chiar cel puțin 90% din clorura care a fost inițial legată într-un Test de tranzit al compartimentului GI.

[0053] Un alt aspect din prezenta divulgare este o compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat care are un conținut de clorură reținută de cel puțin 0,5 mmol clorură/g de polimer într-un Test de tranzit al compartimentului GI („GICTA“). Intr-o astfel de realizare, polimerul aminic reticulat are un conținut de clorură reținută de cel puțin 0,5, cel puțin 1, cel puțin 1,5, cel puțin 2, cel puțin 2,5, cel puțin 3, cel puțin 3,5, cel puțin 4, cel puțin 4,5 sau chiar cel puțin 5 mmol clorură/g de polimer într-un Test de tranzit al compartimentului GI („GICTA“).

[0054] Un alt aspect din prezenta divulgare este o compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat care are un conținut de clorură reținută de cel puțin 0,5 mmol clorură/g de polimer într-un Test de tranzit al compartimentului GI („GICTA“) și o retenție de clorură la finalul GICTA de cel puțin 30% din clorura care a fost legată inițial în GICTA (adică, legată în timpul etapei de legare în SGF). Intr-o astfel de realizare, polimerul aminic reticulat are un conținut de clorură reținută de cel puțin 30%, cel puțin 40%, cel puțin 50%, cel puțin 60%, cel puțin 70%, cel puțin 80% sau chiar cel puțin 90% din clorura care a fost inițial legată într-un Test de tranzit al compartimentului GI și un conținut de clorură reținută de cel puțin 0,5, cel puțin 1, cel puțin 1,5, cel puțin 2, cel puțin 2,5, cel puțin 3, cel puțin 3,5, cel puțin 4, cel puțin 4,5, sau chiar cel puțin 5 mmol clorură/g de polimer într-un Test de tranzit al compartimentului GI („GICTA“).

[0055] Un alt aspect din prezenta divulgare este o compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 5 mmol/g într-un test de 1 oră cu Fluid gastric simulat („SGF“) și o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 8 mmol/g într-un test de 24 de ore cu Fluid gastric simulat („SGF“). Intr-o astfel de realizare, polimerul aminic reticulat are o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 5 mmol/g într-un test de 1 oră cu Fluid gastric simulat („SGF“) și o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 8, cel

puțin 9, cel puțin 10, cel puțin 11, cel puțin 12, cel puțin 13, sau chiar cel puțin 14 mmol/g într-un test de 24 de ore cu Fluid gastric simulat („SGF“).

[0056] Un alt aspect din prezenta divulgare este o compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură într-un test de 1 oră cu Fluid gastric simulat („SGF“) care este cel puțin 50% din capacitatea sa de legare a ionilor de clorură într-un test de 24 de ore cu Fluid gastric simulat („SGF“). Într-o astfel de realizare, polimerul aminic reticulat are o capacitate de legare a ionilor de clorură într-un test de 1 oră cu Fluid gastric simulat („SGF“) care este cel puțin 50%, cel puțin 60%, cel puțin 70%, cel puțin 80%, sau chiar cel puțin 90% din capacitatea sa de legare a ionilor de clorură într-un test de 24 de ore cu Fluid gastric simulat („SGF“).

[0057] Un alt aspect din prezenta divulgare este o compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 5 mmol/g într-un test de 1 oră cu Fluid gastric simulat („SGF“), o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 8 mmol/g într-un test de 24 de ore cu Fluid gastric simulat („SGF“), și o capacitate de legare a ionilor de clorură într-un test de 1 oră cu Fluid gastric simulat („SGF“) care este cel puțin 50% din capacitatea sa de legare a ionilor de clorură într-un test de 24 de ore cu Fluid gastric simulat („SGF“). Într-o astfel de realizare, polimerul aminic reticulat are o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 5 mmol/g într-un test de 1 oră cu Fluid gastric simulat („SGF“) și o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 8, cel puțin 9, cel puțin 10, cel puțin 11, cel puțin 12, cel puțin 13, sau chiar cel puțin 14 mmol/g într-un test de 24 de ore cu Fluid gastric simulat („SGF“) și polimerul aminic reticulat are o capacitate de legare a ionilor de clorură într-un test de 1 oră cu Fluid gastric simulat („SGF“) care este cel puțin 50%, cel puțin 60%, cel puțin 70%, cel puțin 80%, sau chiar cel puțin 90% din capacitatea sa de legare a ionilor de clorură într-un test de 24 de ore cu Fluid gastric simulat („SGF“).

[0058] Un alt aspect din prezenta divulgare este o compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură într-un test de 24 de ore cu Tampon organic și anorganic de intestin mic simulat („SOB“) de cel puțin 2,5 mmol clorură/g polimer. Într-o astfel de realizare, polimerul aminic reticulat are o capacitate de legare a ionilor de clorură într-un test de 24 de ore cu Tampon organic și anorganic de intestin mic simulat („SOB“) de cel puțin 2,5, cel puțin 3, cel puțin 3,5, cel puțin 4, cel puțin 4,5, sau chiar cel puțin 5 mmol clorură/g polimer.

[0059] Un alt aspect din prezenta divulgare este o compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură într-un test de 2 ore cu Tampon organic și anorganic de intestin mic simulat („SOB“) de cel puțin 0,5 mmol clorură/g polimer și un test de 24 de ore cu Tampon organic și anorganic de intestin mic simulat („SOB“) de cel puțin 2,5 mmol clorură/g polimer. Într-o astfel de realizare, polimerul aminic reticulat are o capacitate de legare a ionilor de clorură într-un test de 2 ore cu Tampon organic și anorganic de intestin mic simulat („SOB“) de cel puțin 0,5, cel puțin 1, cel puțin 1,5, cel puțin 2, cel puțin 2,5, sau chiar cel puțin 3 mmol clorură/g polimer și un test de 24 de ore cu Tampon organic și anorganic de intestin mic simulat („SOB“) de cel puțin 2,5, cel puțin 3, cel puțin 3,5, cel puțin 4, cel puțin 4,5, sau chiar cel puțin 5 mmol clorură/g polimer.

[0060] Un alt aspect din prezenta divulgare este o compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 2 mmol clorură/g polimer la 4 ore în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“). Într-o astfel de realizare, polimerul aminic reticulat are o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 2, cel puțin 2,5, cel puțin 3, cel puțin 3,5, sau chiar cel puțin 4 mmol clorură/g polimer la 4 ore în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“).

[0061] Un alt aspect din prezenta divulgare este o compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 2 mmol clorură/g polimer la 4 ore în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“) și un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 2 mmol clorură/g polimer la 24 ore în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“). Într-o astfel de realizare, polimerul aminic reticulat are o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 2, cel puțin 2,5, cel puțin 3, cel puțin 3,5, sau chiar cel puțin 4 mmol clorură/g polimer la 4 ore în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“) și un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 2, cel puțin 2,5, cel puțin 3, cel puțin 3,5, sau chiar cel puțin 4 mmol clorură/g polimer la 24 ore în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“).

[0062] Un alt aspect din prezenta divulgare este o compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură într-un test de 24 de ore cu Tampon organic și anorganic de intestin mic simulat („SOB“) de cel puțin 5,5 mmol clorură/g polimer. Într-o astfel de realizare, polimerul aminic reticulat are o capacitate de legare a ionilor de clorură într-un test de 24 de ore cu Tampon organic și anorganic de intestin mic simulat („SOB“) de cel puțin 6 mmol clorură/g polimer.

[0063] Un alt aspect din prezenta divulgare este o compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat cum s-a descris în oricare dintre paragrafele [0038] până la [0056] în care polimerul aminic reticulat are o pKa de cel puțin 6 (la echilibru, măsurată în 100 mM NaCl). Într-o astfel de realizare, polimerul aminic reticulat are o pKa de cel puțin 6,5, cel puțin 7, sau chiar cel puțin 7,5 (la echilibru, măsurată în 100 mM NaCl).

[0064] Un alt aspect din prezenta divulgare este o compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având (i) o capacitate de legare a protonului și o capacitate de legare a clorurii de cel puțin 5 mmol/g în Fluid gastric simulat; și (ii) o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 4 mmol/g la 1 oră în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“).

[0065] Un alt aspect din prezenta divulgare este o compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având (i) o capacitate de legare a protonului și o capacitate de legare a clorurii de cel puțin 5 mmol/g în Fluid gastric simulat; și (ii) o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 4 mmol/g, și o capacitate de legare a ionilor de fosfat de mai puțin de 2 mmol/g în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“).

[0066] Un alt aspect din prezenta divulgare este o compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având (i) o capacitate de legare a protonului și o capacitate de legare a clorurii de cel puțin 5 mmol/g în Fluid gastric simulat; și (ii) o capacitate de legare a ionilor de clorură la 1 oră în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“) de cel puțin (i) 2 mmol/g, (ii) 2,5 mmol/g, sau (iii) 3 mmol/g.

[0067] Un alt aspect din prezenta divulgare este o compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având (i) o capacitate de legare a protonului și o capacitate de legare a clorurii de cel puțin 5 mmol/g în Fluid gastric simulat; și (ii) un raport al legării clorurii față de ionii de fosfat de cel puțin 2,3:1, în mod respectiv, în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“).

[0068] Un alt aspect din prezenta divulgare este o compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având (i) o capacitate de legare a protonului și o capacitate de legare a clorurii de cel puțin 5 mmol/g la o oră în Fluid gastric simulat și (ii) o capacitate de legare a protonului și o capacitate de legare a clorurii în Fluid gastric simulat de cel puțin (a) 8 mmol/g, (b) 10 mmol/g, (c) 12 mmol/g, sau (d) 14 mmol/g.

[0069] Un alt aspect din prezenta divulgare este o compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a protonului și o capacitate de legare a clorurii la o oră în Fluid gastric simulat care este cel puțin X% din capacitatea de legare a protonului și capacitatea de legare a clorurii, în mod respectiv, a polimerului aminic reticulat la 24 ore în Fluid gastric simulat în care X% este cel puțin (i) 50%, (ii) 60%, (iii) 70%, (iv) 80%, sau chiar (v) 90%.

[0070] Un alt aspect din prezenta divulgare este o compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având (i) o selectivitate pentru clorură față de citrat, fosfat și taurocolat în Tampon organic și anorganic de intestin mic simulat („SOB“), și (ii) o capacitate de legare a clorurii la 24 ore în SOB de cel puțin 4 mmol/g.

[0071] Un alt aspect din prezenta divulgare este o compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având o selectivitate pentru clorură față de citrat, fosfat și taurocolat în Tampon organic și anorganic de intestin mic simulat („SOB“), la (i) 1 oră, (ii) 4 ore, (iii) 12 ore, (iv) 18 ore, (v) 24 ore, (vi) 30 ore, (vii) 36 ore, sau chiar (viii) 48 de ore.

[0072] Un alt aspect din prezenta divulgare este o compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 4 mmol/g, și o capacitate de legare a ionilor de fosfat de mai puțin de 2 mmol/g în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“) la (i) 1 oră, (ii) 2 ore, (iii) 3 ore, (iv) 4 ore, și/sau (v) mai mult de 4 ore.

[0073] Alte aspecte și caracteristici vor fi în parte evidente și în parte indicate în continuare în acest document.

SCURTĂ DESCRIERE A DESENELOR

[0074]

Fig. 1A-1C este o diagramă de flux care ilustrează schematic mecanismul de acțiune al polimerului atunci când trece prin tractul gastrointestinal al unui individ de la ingerarea orală/stomac (Fig. 1A), la tractul gastrointestinal superior (FIG. 1B) până la tractul gastrointestinal inferior/colon (Fig. 1C).

Fig. 2 este o reprezentare grafică a legării clorurii la echilibru (de exemplu 019067-A2) la diferite niveluri de pH cum s-a descris mai complet în Exemple.

Fig. 3 reprezintă o serie de fotografii ale polimerilor aminici ca particule demonstrând o lipsă a agregării în reacțiile Etapei 2 dispersate cu solvent în comparație cu agregarea într-o reacție a Etapei 2 ne-dispersată cum s-a descris mai complet în Exemple.

FIG. 4 este o reprezentare grafică a expansiunii polimerului aminic preformat față de cantitatea de reticulant utilizat în prima etapă de polimerizare/reticulare în conformitate cu o realizare din prezenta divulgare.

ABREVIERI ȘI DEFINIȚII

[0075] Următoarele definiții și metode sunt furnizate pentru a defini mai bine prezenta invenție și pentru a ghida pe cei având calificare obișnuită în domeniu în practica prezentei invenții. În afară de cazul când s-a notat altfel, termenii trebuie să fie înțeleși în conformitate cu utilizarea convențională de către cei având calificare obișnuită în domeniul relevant.

[0076] Termenul „capacitate de absorbție” așa cum s-a utilizat în acest document în legătură cu un polimer și un agent de expandare (sau în cazul unui amestec de agenți de expandare, amestecul de agenți de expandare) este cantitatea de agent de expandare (sau a unui astfel de amestec) absorbită în timpul unei perioade de cel puțin 16 ore la temperatura camerei de către o cantitate dată dintr-un polimer uscat (*de exemplu*, sub forma unei perle uscate) imersat într-o cantitate în exces din agentul de expandare (sau a unui astfel de amestec).

[0077] Termenul „acrilamidă” înseamnă un radical având formula structurală $H_2C=CH-C(O)NR^*$, unde * înseamnă punctul de atașare a radicalului la restul moleculei și R este hidrogen, hidrocarbil, sau hidrocarbil substituit.

[0078] Termenul „acrilic” înseamnă un radical având formula structurală $H_2C=CH-C(O)O^*$, unde * înseamnă punctul de atașare a radicalului la restul moleculei.

[0079] Termenul „alicyclic”, „alicyclo” sau „alicyclil” înseamnă o grupare monociclică saturată de 3 până la 8 atomi de carbon și include ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, și altele asemenea.

[0080] Termenul „alifatic” înseamnă radicali saturați și ne-aromatici nesaturați de hidrocarbil având, de exemplu, unul până la aproximativ douăzeci de atomi de carbon sau, în realizările specifice, unul până la aproximativ douăsprezece atomi de carbon, unul până la aproximativ zece atomi de carbon, unul până la aproximativ opt atomi de carbon, sau chiar unul până la aproximativ patru atomi de carbon. Grupările alifatică includ, de exemplu, radicali de alchil cum ar fi metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, izobutil, sec-butil, terț-butil, pentil, izo-amil, hexil și alții asemenea, și radicali de alchenil cu lungime a catenei comparabilă.

[0081] Termenul „alcanol” înseamnă un radical alchil care a fost substituit cu cel puțin o grupare hidroxil. În unele realizări, grupările de alcanol sunt grupări de „alcanol inferior” cuprinzând unul până la șase atomi de carbon, unul fiind atașat la un atom de oxigen. În alte realizări, grupările de alcanol inferior cuprind unul până la trei atomi de carbon.

[0082] Termenul „grupare alchenil” cuprinde radicali liniari sau ramificați de carbon având cel puțin o legătură dublă de carbon-carbon. Termenul „grupare alchenil” poate cuprinde legături duble conjugate și ne-conjugate de carbon-carbon sau combinații ale acestora. O grupare alchenil, de exemplu și fără a fi limitată la aceasta, poate cuprinde doi până la aproximativ douăzeci de atomi de carbon sau, într-o realizare particulară, doi până la aproximativ douăsprezece atomi de carbon. În anumite realizări, grupările alchenil sunt grupări de „alchenil inferior” având doi până la aproximativ patru atomi de carbon. Exemplele de grupări alchenil includ, dar nu sunt limitate la acestea, etenil, propenil, alil, vinil, butenil și 4-metilbutenil. Termenii „grupare alchenil” și „grupare de alchenil inferior”, cuprind grupări având orientări „cis” sau „trans”, sau alternativ, orientări „E” sau „Z”.

[0083] Termenul „grupare alchil” așa cum s-a utilizat, fie singur fie în alți termeni cum ar fi „grupare haloalchil”, „grupare aminoalchil” și „grupare alchilamino”, cuprinde radicali saturați liniari sau ramificați de carbon având, de exemplu, unul până la aproximativ douăzeci de atomi de carbon sau, în realizările specifice, unul până la aproximativ douăsprezece atomi de carbon. În alte realizări, grupările alchil sunt grupări de „alchil inferior” având unul până la aproximativ șase atomi de carbon. Exemplele de astfel de grupări includ, dar nu sunt limitate la acestea, metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, izobutil, sec-butil, terț-butil, pentil, izo-amil, hexil și altele asemenea. În alte realizări specifice, grupările de alchil inferior au unul până la patru atomi de carbon.

[0084] Termenul „grupare alchilamino” se referă la grupările amino atașate direct la restul moleculei prin atomul de azot al grupării amino și în care atomul de azot al grupării alchilamino este substituit cu una sau două grupări alchil. În unele realizări, grupările de alchilamino sunt grupări de „alchilamino inferior” având una sau două grupări alchil din unul până la șase atomi de carbon, atașate la un atom de azot. În alte realizări, grupările de alchilamino inferior au unul până la trei atomi de carbon. Grupările adecvate de „alchilamino” pot fi mono sau dialchilamino cum ar fi N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, pentametenamină și altele asemenea.

[0085] Termenul „alil” înseamnă un radical având formula structurală $H_2C=CH-CH_2^*$, unde * înseamnă punctul de atașare a radicalului la restul moleculei și punctul de atașare este la un heteroatom sau un radical aromatic.

[0086] Termenul „alilamină” înseamnă un radical având formula structurală $H_2C=CH-CH_2N(X_8)(X_9)$, în care X_8 și X_9 sunt în mod independent hidrogen, hidrocarbil, sau hidrocarbil substituit, sau X_8 și X_9 luate împreună formează un radical aliciclic, aril, sau heterociclic substituit sau nesubstituit, fiecare după cum s-a definit în legătură cu astfel de termen, de obicei având de la 3 până la 8 atomi în inel.

[0087] Termenul „amină” sau „amino” așa cum s-a utilizat singur sau ca o parte dintr-o altă grupare, reprezintă o grupare cu formula $-N(X_8)(X_9)$, în care X_8 și X_9 sunt în mod independent hidrogen,

hidrocarbیل, sau hidrocarbیل substituit, heteroaril, sau heterociclo, sau X_8 și X_g luate împreună formează un radical aliciclic, aril, sau heterociclic substituit sau nesubstituit, fiecare după cum s-a definit în legătură cu astfel de termen, de obicei având de la 3 până la 8 atomi în inel.

[0088] Termenul „grupare aminoalchil” cuprinde grupările liniare sau ramificate de alchil având unul până la aproximativ zece atomi de carbon, oricare dintre aceștia putând fi substituit cu una sau mai multe grupări amino, atașate direct la restul moleculei printr-un atom altul decât un atom de azot al grupării(lor) de amină. În unele realizări, grupările aminoalchil sunt grupări de „aminoalchil inferior” având unul până la șase atomi de carbon și una sau mai multe grupări amino. Exemplele de astfel de grupări includ aminometil, aminoetil, aminopropil, aminobutil și aminohexil.

[0089] Termenul „grupare aromatică” sau „grupare aril” înseamnă o grupare aromatică având unul sau mai multe inele în care astfel de inele pot fi atașate împreună într-o manieră pendentivă sau pot fi fuzionate. În realizări particulare, o grupare aromatică reprezintă unul, două sau trei inele. Grupările aromatice monociclice pot conține 5 până la 10 atomi de carbon, de obicei 5 până la 7 atomi de carbon, și mai obișnuit 5 până la 6 atomi de carbon în inel. Grupările aromatice policiclice tipice au două sau trei inele. Grupările aromatice policiclice având două inele de obicei au 8 până la 12 atomi de carbon, preferabil 8 până la 10 atomi de carbon în inele. Exemplele de grupări aromatice includ, dar nu sunt limitate la, fenil, naftil, tetrahidronaftil, indanil, bifenil, fenantril, antril sau acenaftil.

[0090] Termenul „perlă” este utilizat pentru a descrie un polimer reticulat care este substanțial sferic ca formă.

[0091] Termenul „leagă” așa cum s-a utilizat în acest document în legătură cu un polimer și unul sau mai mulți ioni, adică, un cation (de exemplu polimer de „legare a protonului”) și un anion, este un polimer de „legare a ionului” și/sau atunci când se asociază cu ionul, în general gândit nu în mod necesar într-o manieră ne-covalentă, este cu rezistență de asociere suficientă încât cel puțin o porțiune din ion rămâne legată în condițiile in vitro sau in vivo în care polimerul este utilizat pentru un timp

suficient pentru a efectua o îndepărtare a ionului din soluție sau din corp.

[0092] Termenul „reticulant” așa cum s-a utilizat, fie singur fie în alți termeni, cuprinde moleculele de hidrocarbیل sau hidrocarbیل substituit, liniare sau ramificate capabile să reacționeze cu oricare dintre monomerii descriși, sau rețeaua infinită de polimer, cum s-a descris în Formula 1, mai mult de o dată. Gruparea reactivă din reticulant poate include, dar nu se limitează la halogenură de alchil, epoxid, fosgen, anhidridă, carbamat, carbonat, izocianat, tioizocianat, ester, ester activat, acizi carboxilici și derivați, sulfonați și derivați, halogenuri de acil, aziridine, alfa,beta-carbonili nesaturați, cetone, aldehide, grupări pentafluoruril, vinil, alil, acrilat, metacrilat, acrilamidă, metacrilamidă, stiren, acrilonitril și combinații ale acestora. Într-o realizare exemplară, gruparea reactivă a reticulantului va include halogenură de alchil, epoxid, anhidride, izocianat, alil, vinil, acrilamidă, și combinații ale acestora. Într-o astfel de realizare, gruparea reactivă a reticulantului va fi halogenură de alchil, epoxid, sau alil.

[0093] Termenul „dialilamină” înseamnă un radical amino având două grupări alil.

[0094] Termenii „perlă uscată” și „polimer uscat” se referă la perle sau polimeri care conțin nu mai mult decât 5% din masa unui agent de expandare sau solvent ne-polimeric. Adesea agentul de expandare/solventul este apa rămasă la finalul unei purificări. Aceasta este îndepărtată în general prin liofilizare sau uscare în cuptor înainte de depozitarea sau reticularea suplimentară a unui polimer aminic preformat. Cantitatea de agent de expandare/solvent poate fi măsurată prin încălzire (de exemplu, încălzire până la 100-200°C) și măsurarea modificării de masă rezultate. Aceasta este menționată ca o „pierdere la uscare” sau „LOD”.

[0095] Termenul „eteric” înseamnă un radical având un oxigen legat la doi atomi de carbon separați așa cum s-a reprezentat în formula structurală $*-H_xC-O-CH_x*$, unde $*$ înseamnă punctul de atașare la restul radicalului și x în mod independent este egal cu 0, 1, 2, sau 3.

[0096] Termenul „gel” este utilizat pentru a descrie un polimer reticulat care are o formă neregulată.

[0097] Termenul „Test de tranzit al compartimentului GI” sau „GICTA” înseamnă un test în care polimerii cu amină liberă ai testului, incluzând controalele sevelamer și bixalomer cu amină liberă, sunt expuși secvențial la diferite tampoane care simulează diferite condiții la care un polimer va fi expus în timp ce trece prin tractul gastrointestinal uman. Timpii de incubare în aceste condiții diferite sunt selectați ca să reprezinte timpul aproximativ de tranzitare a polimerilor printr-o secțiune particulară a tractului gastrointestinal. Prima etapă în „GICTA” este de a efectua un test cu „fluid gastric simulat (SGF)”, în care, polimerii sunt incubați în tampon de SGF la o concentrație a polimerului de 2,5 mg/ml. Compoziția de SGF reflectă concentrația ionică tipică într-un stomac în repaus alimentar (și sunt descrise în altă parte). Polimerii sunt incubați timp de 1 oră la 37 °C, în tuburi de extragere în fază solidă (SPE) echipate cu frite având dimensiunea porilor de 20 micrometri. Tuburi de SPE goale care conțin tampon de SGF fără polimer sunt incluse și procesate într-o manieră identică prin evaluarea „GICTA”. O mostră de 400 microlitri este îndepărtată, filtrată, diluată dacă

este necesar, și testată pentru conținutul de clorură utilizând cromatografia ionică. Pentru fiecare polimer testat, legarea clorurii este calculată utilizând următoarea ecuație

$$\frac{(Cl_{start} - Cl_{ec}) \times 4}{2,5}$$

Capacitatea de legare exprimată ca mmol clorură/g polimer: unde Cl start corespunde cu concentrația inițială de clorură în tamponul de SGF (mM), Cl ec corespunde cu valoarea de echilibru a clorurii în filtratele măsurate diluate după expunere la polimerul testului timp de 1 oră (mM), 4 este factorul de diluție și 2,5 este concentrația polimerului în mg/ml. Tuburile de SPE sunt clătite suplimentar cu apă DI de două ori și lichidul în exces este îndepărtat aplicând presiune negativă în partea de jos. Tamponul organic și anorganic de intestin mic simulat (SOB) este adăugat apoi la tuburi pentru a obține concentrația polimerului de 2,5 mg/ml (presupunând nici o pierdere de polimer în timpul luării unei mostre de supernatant pentru analiza de cromatografie ionică în etapa de legare cu SGF). Concentrațiile potențialilor anioni concurenți în tamponul SOB reflectă compoziția tipică a fluidului prezent în intestinul mic (și sunt descrise în altă parte). Polimerii sunt incubati în acest tampon timp de 2 ore la 37 °C. O mostră de 400 microlitri este îndepărtată, filtrată, diluată dacă este necesar, și testată pentru ionii legați sau eliberați în acest tampon utilizând cromatografia ionică. Pentru fiecare polimer testat, și pentru fiecare anion prezent în tamponul SOB legarea este calculată ca mmol de anion legat per gram de polimer.

$$\text{Ioni legați/eliberați (mmol/g)} = \frac{([Ion]_{start} - [Ion]_{final}) \times \text{factor de diluție}}{2,5}$$

unde [Ion]_{start} corespunde cu concentrația inițială a unui ion în tamponul SOB (mM), [Ion]_{final} corespunde cu valoarea finală a acelui ion particular în filtratele măsurate după expunere la polimerul testului (mM), și 2,5 este concentrația polimerului în mg/ml. Tamponul SOB în exces este apoi îndepărtat aplicând presiune negativă în partea de jos a tubului și tuburile sunt clătite suplimentar cu apă DI de două ori și lichidul în exces este îndepărtat aplicând presiune negativă în partea de jos. Apoi este adăugat „Tampon de retenție” la tuburi pentru a obține concentrația polimerului de 2,5 mg/ml (presupunând nici o pierdere de polimer în timpul luării unei mostre de supernatant pentru analiza de cromatografie ionică în etapele de legare cu SGF și SOB). Tamponul de retenție cuprinde 50 mM acid N,N-bis(2-hidroxiethyl)-2-aminoetansulfonic (BES), 100 mM acetat de sodiu, 2 mM fosfat de sodiu, 3 mM sulfat de sodiu, 17 mM clorură de sodiu și 30 mM bicarbonat de sodiu ajustat la pH 7. Compoziția de anioni în Tamponul de retenție reprezintă concentrațiile tipice din lumenul colonului inferior (Wrong, O și colab. [1965] Clinical Science 28, 357-375). Tuburile de SPE sunt acoperite și etanșate și incubate la 37 °C timp de aproximativ 40 de ore, care este timpul tipic de tranzitare pentru intestinul mare uman (Metcalf, AM și colab. Gastroenterology [1987] 92: 40-47). O mostră de 400 microlitri este îndepărtată, filtrată, diluată dacă este necesar, și testată pentru conținutul de anioni așa cum s-a descris mai sus pentru SOB. Pentru fiecare polimer testat, ionii legați sau eliberați din polimer în matricea de retenție sunt calculați utilizând următorul calcul

$$\text{Ioni legați/eliberați (mmol/g)} = \frac{([Ion]_{start} - [Ion]_{final}) \times \text{factor de diluție}}{2,5}$$

unde [Ion]_{start} corespunde cu concentrația inițială a unui ion în Tamponul de retenție (mM), [Ion]_{final} corespunde cu valoarea finală a acelui ion particular în filtratele măsurate după expunere la polimerul testului timp de 40 de ore (mM), și 2,5 este concentrația polimerului în mg/ml. Excesul de matrice de retenție este îndepărtat aplicând presiune negativă în partea de jos a tuburilor de SPE. Tuburile sunt clătite suplimentar cu apă DI de două ori și lichidul în exces este îndepărtat aplicând presiune negativă în partea de jos. Ionii care rămân legați la polimeri sunt eluați adăugând 0,2M NaOH la tuburile de SPE pentru a obține o concentrație finală a polimerului de 2,5 mg/ml (presupunând nici o pierdere de polimer în cele trei etape de legare anterioare) și se incubează timp de 16-20 de ore la 37 °C. O mostră de 600 microlitri este îndepărtată, filtrată, diluată dacă este necesar, și testată pentru conținutul de anioni așa cum s-a descris mai sus pentru SOB. Pentru fiecare polimer testat, ionii eliberați din polimer în matricea de retenție se calculează utilizând următorul calcul

$$\text{Ioni eliberați (mmol/g)} = \frac{([Ion]_{start} - [Ion]_{final}) \times \text{factor de diluție}}{2,5}$$

unde $[Ion]_{start}$ corespunde cu concentrația inițială a unui ion în soluția de eluare (0,2 M NaOH) în mM, $[Ion]_{final}$ corespunde cu valoarea finală a acelui ion particular în filtratele măsurate după expunere la polimerul testului timp de 16-20 de ore în 0,2 M NaOH (mM), și 2,5 este concentrația polimerului în mg/ml.

- 5 **[0098]** Termenul „halo” înseamnă halogeni cum ar fi atomi de fluor, clor, brom sau iod.
- [0099]** Termenul „grupare haloalchil” cuprinde grupările în care oricare unul sau mai mulți dintre atomii de carbon ai alchilului este substituit cu halo cum s-a definit mai sus. În special sunt cuprinse grupările monohaloalchil, dihaloalchil și polihaloalchil incluzând perhaloalchil. O grupare monohaloalchil, de exemplu, poate avea un atom de iod, brom, clor sau fluor în grupare. Grupările de
- 10 dihalo și polihaloalchil pot avea doi sau mai mulți dintre aceiași atomi halo sau o combinație de diferite grupări halo. „Gruparea de haloalchil inferior” cuprinde grupările având 1-6 atomi de carbon. În unele realizări, grupările de haloalchil inferior au unu până la trei atomi de carbon. Exemplele de grupări haloalchil includ fluorometil, difluorometil, trifluorometil, clorometil, diclorometil, triclorometil, pentafluoroetil, heptafluoropropil, difluoroclorometil, diclorofluorometil, difluoroetil, difluoropropil, dicloroetil și dicloropropil.
- 15 **[0100]** Termenul „heteroalifatic” descrie o catenă de 1 până la 25 atomi de carbon, de obicei 1 până la 12 atomi de carbon, mai obișnuit 1 până la 10 atomi de carbon, și cel mai de obicei 1 până la 8 atomi de carbon, și în unele realizări 1 până la 4 atomi de carbon care poate fi saturată sau nesaturată (dar nu aromatică), conținând unul sau mai mulți heteroatomi, cum ar fi halogen, oxigen, azot, sulf, fosfor, sau bor. Un atom heteroatom poate fi o parte a unei grupări pendante (sau laterală) atașată la un lanț de atomi (*de exemplu*, $-CH(OH)-$ - $CH(NH_2)-$ unde atomul de carbon este un membru al unui lanț de atomi) sau poate fi unul dintre atomii lanțului (*de exemplu*, $-ROR-$ sau $-RNHR-$ unde fiecare R este alifatic). Heteroalifatic cuprinde heteroalchil și heterociclo dar nu cuprinde heteroaril.
- 20 **[0101]** Termenul „heteroalchil” descrie un radical heteroalifatic complet saturat.
- 25 **[0102]** Termenul „heteroaril” înseamnă un radical aromatic monociclic sau biciclic de 5 până la 10 atomi în inel, dacă nu se afirmă altfel, unde unul sau mai mulți, (într-o realizare, unul, doi, sau trei), atomi din inel sunt heteroatomul selectat dintre N, O, sau S, atomii din inel rămași fiind carbon. Exemplele reprezentative includ, dar nu sunt limitate la, pirolil, tienil, tiazolil, imidazolil, furanil, indolil, izoindolil, oxazolil, izoxazolil, benzotiazolil, benzoxazolil, chinolinil, izochinolinil, piridinil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, triazolil, tetrazolil, și altele asemenea. Așa cum s-a definit în acest document, termenii „heteroaril” și „aril” se exclud reciproc. „Heteroarilen” înseamnă un radical heteroaril divalent.
- 30 **[0103]** Termenul „heteroatom” înseamnă un atom altul decât carbon și hidrogen. De obicei, dar nu exclusiv, heteroatomii sunt selectați din grupul constând din atomii de halogen, sulf, fosfor, azot, bor și oxigen. Grupările conținând mai mult de un heteroatom pot conține heteroatomi diferiți.
- 35 **[0104]** Termenul „heterociclo”, „heterociclic”, sau heterocicilil” înseamnă o grupare saturată sau nesaturată de 4 până la 8 atomi în inel în care unul sau doi atomi din inel sunt heteroatomul cum ar fi N, O, B, P și $S(O)_n$, unde n este un număr întreg de la 0 până la 2, atomii din inel rămași fiind carbon. Suplimentar, unul sau doi atomi de carbon ai inelului din inelul de heterocicilil pot fi înlocuiți opțional cu o grupare $-C(O)-$. Mai specific termenul heterocicilil include, dar nu este limitat la, pirolidino, piperidino, homopiperidino, 2-oxopirrolidinil, 2-oxopiperidinil, morfolino, piperazino, tetrahidropiraniil, tiomorfolino, și altele asemenea. Când inelul de heterocicilil este nesaturat el poate conține una sau două legături duble în inel cu condiția ca inelul să nu fie aromatic. Când gruparea de heterocicilil conține cel puțin un atom de azot, aceasta este de asemenea menționată în acest document ca heterocicloamino și este un subset al grupării heterocicilil.
- 40 **[0105]** Termenul „grupare de hidrocarbură” sau „grupare hidrocarbil” înseamnă o catenă de 1 până la 25 atomi de carbon, de obicei 1 până la 12 atomi de carbon, mai obișnuit 1 până la 10 atomi de carbon, și cel mai de obicei 1 până la 8 atomi de carbon. Grupările de hidrocarbură pot avea o structură liniară sau ramificată a catenei. Grupările de hidrocarbură tipice au una sau două ramificări, de obicei o ramificare. De obicei, grupările de hidrocarbură sunt saturate. Grupările de hidrocarbură nesaturate pot avea una sau mai multe legături duble, una sau mai multe legături triple, sau combinații ale acestora. Grupările de hidrocarbură nesaturate tipice au una sau două legături duble sau o legătură triplă; mai obișnuit grupările de hidrocarbură nesaturate au o legătură dublă.
- 45 **[0106]** „Inițiator” este un termen utilizat pentru a descrie un reactiv care inițiază o polimerizare.
- 50 **[0107]** Termenul „masă moleculară per azot” sau „MW/N” reprezintă masa moleculară calculată în polimer per atom de azot. Reprezintă masa moleculară medie pentru a prezenta o funcție a aminei în polimerul reticulat. Se calculează împărțind masa unei mostre de polimer la molii de azot prezenți în mostră. „MW/N” este inversul capacității teoretice, și calculele sunt bazate pe raportul de alimentare, presupunând reacția completă a reticulantului și monomerului. Cu cât masa moleculară este mai
- 60 scăzută per azot cu atât este mai ridicată capacitatea teoretică a polimerului reticulat.

[0108] „Opțional” sau „în mod opțional” înseamnă că evenimentul descris ulterior sau circumstanța poate dar nu este nevoie să apară, și că descrierea include cazurile în care evenimentul sau circumstanța are loc și cazurile în care nu. De exemplu, „gruparea heterociclică substituită opțional cu o grupare alchil” înseamnă că alchilul poate dar nu este nevoie să fie prezent, și descrierea include realizările în care gruparea heterociclică este substituită cu o grupare alchil și realizările în care gruparea heterociclică nu este substituită cu alchil.

[0109] „Acceptabil farmaceutic” așa cum s-a utilizat în legătură cu un purtător, diluant sau excipient înseamnă un purtător, diluant sau un excipient, în mod respectiv, care este util în prepararea unei compoziții farmaceutice care este în general sigură, ne-toxică și nici biologic nici altfel indezirabilă pentru utilizare veterinară și/sau utilizare farmaceutică umană.

[0110] Testul cu „Fluid gastric simulat” sau „SGF” descrie un test pentru a determina capacitatea totală de legare a clorurii pentru un polimer al testului utilizând un tampon definit care simulează conținutul de fluid gastric după cum urmează: Fluid gastric simulat (SGF) care constă din 35 mM NaCl, 63 mM HCl, pH 1,2. Pentru a efectua testul, polimerul cu amină liberă care este testat este preparat la o concentrație de 2,5 mg/ml (25 mg masă uscată) în 10 mL de tampon SGF. Amestecul este incubat la 37 °C peste noapte timp de 12-16 ore cu agitare pe un mixer de rotiserie. Dacă nu se stabilește altfel o altă perioadă de timp, datele de legare în SGF sau capacitățile de legare enumerate în acest document sunt determinate într-o perioadă de timp a acestei durate. După incubare și amestecare, tuburile conținând polimerul sunt centrifugate timp de 2 minute la 500-1000Xg pentru peletizarea mostrelor testului. Se îndepărtează aproximativ 750 microlitri de supernatant și se filtrează utilizând un filtru adecvat, de exemplu un filtru de seringă cu dimensiunea porilor de 0,45 micrometri sau o placă cu filtru din sticlă de 800 microlitri, dimensiunea porilor de 1 micrometru, 96 de godeuri, care a fost fixată pe o placă de colectare cu 96 de godeuri de 2 mL. Cu aranjamentul din urmă pot fi preparate mai multe mostre testate în tampon de SGF pentru analiză, incluzând controalele standard de sevelamer cu amină liberă, bixalomer cu amină liberă și un tub de control conținând tampon gol care este procesat prin toate etapele testului. Cu mostrele aranjate în placa de filtrare și placa de colectare fixată pe partea inferioară, unitatea este centrifugată la 1000Xg timp de 1 minut pentru a filtra mostrele. În cazurile cu seturi de mostre mici, poate fi utilizat un filtru de seringă în locul plăcii de filtrare, pentru a recupera 2-4 mL de filtrat într-un recipient de 15 mL. După filtrare, filtratele respective sunt diluate de 4X cu apă și conținutul de clorură al filtratului este măsurat prin cromatografie ionică (IC). Metoda IC (de exemplu Dionex ICS-2100, Thermo Scientific) constă dintr-o coloană AS11 și o fază mobilă de 15 mM KOH, un volum al injecției de 5 microlitri, cu un timp de rulare de 3 minute, un volum de spălare/clătire de 1000 microlitri, și debit de 1,25 mL /min. Pentru a determina legarea clorurii la polimer, este completat următorul calcul:

$$\frac{(Cl_{start} - Cl_{ec}) \times 4}{2,5}$$

Capacitatea de legare exprimată ca mmol clorură/g polimer: unde Cl start corespunde cu concentrația inițială de clorură în tamponul de SGF, Cl ec corespunde cu valoarea de echilibru a clorurii în filtratele măsurate diluate după expunere la polimerul testului, 4 este factorul de diluție și 2,5 este concentrația polimerului în mg/ml.

[0111] „Tamponul anorganic de intestin mic simulat” sau „SIB” este un test pentru a determina capacitatea de legare a clorurii și fosfatului a polimerilor cu amină liberă ai testului într-un test cu tampon de interferare specific selectiv (SIB). Capacitatea de legare a clorurii și fosfatului a polimerilor cu amină liberă ai testului, împreună cu capacitatea de legare a clorurii și fosfatului a polimerilor de control sevelamer și bixalomer cu amină liberă, a fost determinată utilizând testul cu tampon de interferare specific selectiv (SIB) după cum urmează: Tamponul utilizat pentru testul SIB cuprinde 36 mM NaCl, 20 mM NaH₂PO₄, 50 mM acid 2-(N-morfolino)etansulfonic (MES) tamponat până la pH 5,5. Tamponul SIB conține concentrațiile de clorură, fosfat și pH care sunt prezente în duodenul uman și tractul gastrointestinal superior (Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G, Van Lente F, Khandwala F, Purich E, și colab. 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) și este o măsură eficientă de selectivitate a legării clorurii în comparație cu legarea fosfatului de către un polimer. Pentru a efectua testul, polimerul cu amină liberă care este testat este preparat la o concentrație de 2,5 mg/ml (25 mg masă uscată) în 10 mL de SIB tampon. Amestecul este incubat la 37 °C timp de 1 oră cu agitare pe un mixer de rotiserie. Dacă nu se stabilește altfel o altă perioadă de timp, datele de legare în SIB sau capacitățile de legare enumerate în acest document sunt determinate într-o perioadă de timp a acestei

durate. După incubare și amestecare, tuburile conținând polimerul sunt centrifugate timp de 2 minute la 1000Xg pentru peletizarea mostrelor testului. Se îndepărtează 750 microlitri de supernatant și se filtrează utilizând o placă cu filtru din sticlă de 800 microlitri, dimensiunea porilor de 1 micrometru, 96 de godeuri, care a fost fixată pe o placă de colectare cu 96 de godeuri de 2 mL; cu acest aranjament pot fi preparate mai multe mostre testate în tampon de SIB pentru analiză, incluzând controalele standard de sevelamer cu amină liberă, bixalomer cu amină liberă și un tub de control conținând tampon gol care este procesat prin toate etapele testului. Cu mostrele aranjate în placa de filtrare și placa de colectare fixată pe partea inferioară, unitatea este centrifugată la 1000Xg timp de 1 minut pentru a filtra mostrele. În cazurile cu seturi de mostre mici, poate fi utilizat un filtru de seringă (0,45 micrometri) în locul plăcii de filtrare, pentru a recupera □2-4 mL de filtrat într-o fiolă de 15 mL. După filtrare în placa de colectare, filtratele respective sunt diluate înainte de măsurarea conținutului de clorură sau fosfat. Pentru măsurarea clorurii și fosfatului, filtratele de sub analiză sunt diluate de 4X cu apă. Conținutul de clorură și fosfat al filtratului este măsurat prin cromatografie ionică (IC). Metoda IC (de exemplu Dionex ICS-2100, Thermo Scientific) constă dintr-o coloană AS24A, o fază mobilă de 45 mM KOH, un volum al injecției de 5 microlitri, cu un timp de rulare de aproximativ 10 minute, un volum de spălare/clătire de 1000 microlitri, și debit de 0,3 mL/min. Pentru a determina legarea clorurii la polimer, este completat următorul calcul:

$$\text{Capacitatea de legare exprimată ca mmol clorură/g polimer} = \frac{(Cl_{\text{start}} - Cl_{\text{final}}) \times 4}{2,5}$$

unde Cl_{start} corespunde cu concentrația inițială de clorură în tamponul SIB, Cl_{final} corespunde cu valoarea finală a clorurii în filtratele diluate măsurate după expunere la polimerul testului, 4 este factorul de diluție și 2,5 este concentrația polimerului în mg/mL. Pentru a determina legarea fosfatului la polimer, este completat următorul calcul:

$$\text{Capacitatea de legare exprimată ca mmol fosfat/g polimer} = \frac{(P_{\text{start}} - P_{\text{final}}) \times 4}{2,5}$$

unde P_{start} corespunde cu concentrația inițială a fosfatului în tamponul SIB, P_{final} corespunde cu valoarea finală a fosfatului în filtratele diluate măsurate după expunere la polimerul testului, 4 este factorul de diluție și 2,5 este concentrația polimerului în mg/mL.

[0112] „Tamponul organic și anorganic de intestin mic simulat” sau „SOB” este un test pentru a determina capacitatea de legare a clorurii, măsurată în prezența interferențelor organici și anorganici specifici care se găsesc în mod obișnuit în tractul gastrointestinal. Capacitatea de legare a clorurii, precum și capacitatea de legare a altor anioni, a polimerilor cu amină liberă ai testului și a polimerilor de control sevelamer și bixalomer cu amină liberă, a fost măsurată în prezența interferențelor organici specifici care se găsesc în mod obișnuit în tractul gastrointestinal după cum urmează: Pentru a imita condițiile lumenului GI, este utilizată evaluarea în SOB pentru a determina capacitatea de legare a clorurii a polimerilor cu amină liberă atunci când aceștia sunt expuși la clorură în prezența altor potențiali anioni concurenți cum ar fi acid biliar, acid gras, fosfat, acetat și citrat. Tamponul de testare utilizat pentru testul SOB cuprinde 50 mM acid 2-(N-morfolino)etansulfonic (MES), 50 mM acetat de sodiu, 36 mM clorură de sodiu, 7mM fosfat de sodiu, 1,5 mM citrat de sodiu, 30 mM acid oleic și 5 mM Taurocolat de sodiu, tamponat la pH 6,2. Concentrațiile potențialilor anioni concurenți reflectă concentrațiile tipice din lumenul gastrointestinal care se găsesc în diferite puncte ale tractului gastrointestinal și pH-ul este o valoare medie reprezentativă a valorilor de pH întâlnite atât în duoden cât și în intestinul gros. Concentrația de clorură utilizată este aceeași cu aceea utilizată în evaluarea SIB. Pentru a efectua testul, polimerul cu amină liberă care trebuie testat este cântărit cu precizie într-un tub de sticlă 16x100 mm cu un capac cu filet pentru etanșarea lichidelor. O cantitate adecvată de tampon SOB se adaugă la tubul testului pentru a obține o concentrație finală a polimerului de 2,5 mg/mL. Amestecul este incubat la 37 °C timp de 2 ore (în afară de cazul când este stabilit un timp diferit) cu agitare pe un mixer de rotiserie. Dacă nu se stabilește altfel o altă perioadă de timp, datele de legare în SOB sau capacitățile de legare enumerate în acest document sunt determinate într-o perioadă de timp a acestei durate. După incubare și amestecare, se îndepărtează 600 microlitri de supernatant și se filtrează utilizând o placă cu filtru din sticlă cu 96 de godeuri. Cu mostrele aranjate în placa de filtrare și placa de colectare fixată pe partea inferioară, unitatea este centrifugată la 1000Xg timp de 1 minut pentru a filtra mostrele. În cazurile cu seturi de mostre mici, poate fi utilizat un filtru de seringă în locul plăcii de filtrare, pentru a recupera □2-4 mL de filtrat într-o fiolă de 15 mL. După filtrare în placa de colectare, filtratele respective sunt diluate adecvat înainte de măsurarea pentru conținutul de anioni. Metoda IC (de exemplu Dionex ICS-2100, Thermo Scientific) constă dintr-o coloană AS24A, un gradient al KOH de la 20mM până la 100mM, un volum al injecției de 5

microlitri, cu un timp de rulare de aproximativ 30 minute, un volum de spălare/clătire de 1000 microlitri, și debit de 0,3 mL/min. Această metodă este adecvată pentru cuantificarea clorurii, fosfatului, și taurocolatului. Alte metode adecvate pot fi înlocuite. Pentru a determina ionii legați la polimer, este completat următorul calcul

$$\text{Capacitatea de legare exprimată ca mmol de ion/g polimer} = \frac{([\text{Ion}]_{\text{start}} - [\text{Ion}]_{\text{final}}) \times [\text{factor de diluție}]}{2,5}$$

unde $[\text{Ion}]_{\text{start}}$ corespunde cu concentrația inițială a unui ion în tamponul SOB, $[\text{Ion}]_{\text{final}}$ corespunde cu valoarea finală a acelui ion particular în filtratele măsurate după expunere la polimerul testului, factorul de diluție este factorul de diluție și 2,5 este concentrația polimerului în mg/mL.

[0113] Termenul „hidrocarbil substituit”, „alchil substituit”, „alchenil substituit”, „aril substituit”, „heterociclo substituit”, sau „heteroaril substituit” așa cum s-a utilizat în acest document înseamnă radicalii de hidrocarbil, alchil, alchenil, aril, heterociclo, sau heteroaril care sunt substituiți cu cel puțin un atom altul decât carbon și hidrogen, incluzând radicalii în care un atom al lanțului de carbon este substituit cu un hetero atom cum ar fi azot, oxigen, siliciu, fosfor, bor, sulf, sau un atom de halogen. Acești substituenți includ halogen, heterociclo, alcoxi, alchenoxi, alchinoxii, ariloxi, hidroxi, ceto, acil, aciloxi, nitro, amino, amido, nitro, ciano, tiol, cetali, acetali, esteri și eteri.

[0114] „Raport al expandării” sau simplu „Expandare” descrie cantitatea de apă absorbită de o cantitate dată de polimer divizată la masa alicotei polimerului. Raportul expandării este exprimat ca: expandare = (g polimer expandat - g polimer uscat)/g polimer uscat. Metoda utilizată pentru a determina Raportul expandării pentru orice polimer dat cuprinde următoarele:

a. Se plasează 50-100 mg de polimer uscat (mai puțin de 5% din masă conținutul de apă) într-o eprubetă de testare etanșabilă de 11 mL (cu capac filetabil) cu masă cunoscută (masa eprubetei = Masa A).

b. Se adaugă apă deionizată (10mL) la eprubeta conținând polimerul. Eprubeta este etanșată și agitată timp de 16 ore (peste noapte) la temperatura camerei. După incubare, eprubeta este centrifugată la 3000xg timp de 3 minute și supernatantul este îndepărtat cu grijă prin aspirație în vid. Pentru polimerii care formează un sediment foarte slab, este efectuată o altă etapă de centrifugare.

c. După etapa (b), este înregistrată masa polimerului expandat plus eprubeta (Masa B).

d. Se congelează la -40 °C timp de 30 de minute. Se liofilizează timp de 48 de ore. Se cântărește polimerul uscat și eprubeta de testare (înregistrată ca Masa C).

e. Se calculează g de apă absorbită per g de polimer, definit ca: $[(\text{Masă B} - \text{Masă A}) - (\text{Masă C} - \text{Masă A})] / (\text{Masă C} - \text{Masă A})$.

[0115] Un „ion țintă” este un ion de care se leagă polimerul, și uzual se referă la majoritatea ionilor legați de polimer, sau la ionii a căror legare la polimer se crede că produce efectul terapeutic al polimerului (de exemplu legarea protonului și clorurii care conduce la îndepărtarea netă a HCl).

[0116] Termenul „capacitate teoretică” reprezintă legarea calculată, așteptată de acid clorhidric într-un test „SGF”, exprimată în mmol/g. Capacitatea teoretică este bazată pe presupunerea că 100 % dintre aminele din monomer(i) și reticulant(i) sunt încorporate în polimerul reticulat pe baza rapoartelor lor de alimentare respective. Capacitatea teoretică este astfel egală cu concentrația funcționalităților de amină din polimer (mmol/g). Capacitatea teoretică presupune că fiecare amină este disponibilă pentru a lega anionii și cationii respectivi și nu este ajustată pentru tipul de amină formată (de exemplu nu scade capacitatea aminelor cuaternare care nu sunt disponibile să lege proton).

[0117] „Cantitate eficientă terapeutică” înseamnă cantitatea unui polimer aminic reticulat care leagă proton care, când se administrează la un pacient pentru tratarea unei boli, este suficientă pentru a efectua un astfel de tratament pentru boală. Cantitatea care constituie o „cantitate eficientă terapeutică” va varia în funcție de polimer, severitatea bolii și vârsta, greutatea, etc., a mamiferului care trebuie tratat.

[0118] „Tratarea” sau „tratamentul” unei boli include (i) inhibarea bolii, adică, oprirea sau reducerea dezvoltării bolii sau a simptomelor sale clinice; sau (ii) ameliorarea bolii, adică, determinarea regresiei bolii sau a simptomelor sale clinice. Inhibarea bolii, de exemplu, ar include profilaxia.

[0119] Termenul „trialilamină” înseamnă un radical amino având trei grupări alil.

[0120] Termenul „vinil” înseamnă un radical având formula structurală $R_xH_yC=CH^*$, unde * înseamnă punctul de atașare a radicalului la restul moleculei în care punctul de atașare este un heteroatom sau aril, X și Y sunt în mod independent 0, 1 sau 2, astfel încât $X+Y=2$, și R este hidrocarbil sau hidrocarbil substituit.

[0121] Termenul „procent din masă de reticulant” reprezintă procentajul calculat, din masă, al unei mostre de polimer care este derivat din reticulant. Procentul din masă de reticulant este calculat utilizând raportul de alimentare al polimerizării, și presupune conversia completă a monomerului și

reticulantului(lor). Masa atribuită reticulantului este egală cu creșterea așteptată de masă moleculară în rețeaua infinită de polimer după reacție (de exemplu 1,3-dicloropropan este 113 amu, dar numai 42 amu se adaugă la o rețea de polimer după reticulare cu DCP deoarece atomii de clor, ca grupări îndepărtabile, nu sunt încorporați în rețeaua polimerului).

[0122] Când se introduc elemente din prezenta invenție sau realizările preferate ale acestora, articolele „o”, „un”, formele articulate și „menționat” sunt destinate să însemne că există unul sau mai multe elemente. Termenii „cuprinzând”, „incluzând” și „având” sunt destinați să fie inclusiv și nu exclusivi (*adică*, pot fi și alte elemente în plus față de elementele enumerate).

REALIZĂRI

[0123] După cum s-a notat anterior, dintre diferitele aspecte din prezenta divulgare pot fi notate metodele de tratament utilizând compoziții cuprinzând un polimer reticulat, neabsorbit conținând radicali de amină liberă. Într-o realizare, polimerii aminici reticulați au capacitatea de a îndepărta cantități semnificative clinic de protoni și ioni de clorură din tractul gastrointestinal al unui animal, incluzând de exemplu oamenii, după administrarea unei cantități eficiente terapeutic (*adică*, o doză eficientă) din polimerul aminic reticulat pentru a obține un beneficiu terapeutic sau profilactic.

[0124] O doză eficientă terapeutic din polimerii aminici reticulați divulgați în acest document va depinde, cel puțin parțial, de boala care este tratată, capacitatea polimerului cu amină liberă reticulat, și efectul intenționat. Într-o realizare, doza zilnică a polimerului cu amină liberă reticulat este suficientă pentru a întârzia rata de reducere a nivelurilor de bicarbonat seric pe o perioadă prelungită.

Într-o altă realizare, doza zilnică a polimerului cu amină liberă reticulat este suficientă pentru a menține nivelurile de bicarbonat seric pe o perioadă prelungită. Într-o altă realizare, doza zilnică a polimerului cu amină liberă reticulat este suficientă pentru a crește nivelurile de bicarbonat seric pe o perioadă prelungită. De exemplu, într-o realizare, doza zilnică este suficientă pentru a obține sau menține un nivel seric de bicarbonat de cel puțin aproximativ 20 mEq/L pe o perioadă prelungită. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare, doza zilnică este suficientă pentru a obține sau menține un nivel seric de bicarbonat de cel puțin aproximativ 21 mEq/L pe o perioadă prelungită. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare, doza zilnică este suficientă pentru a obține sau menține un nivel seric de bicarbonat de cel puțin aproximativ 22 mEq/L pe o perioadă prelungită. Într-o încă altă realizare, doza zilnică este suficientă pentru a obține sau menține un nivel seric de bicarbonat de cel puțin aproximativ 24 mEq/L pe o perioadă prelungită. În fiecare dintre realizările anterioare, o perioadă prelungită este o perioadă de cel puțin o lună; de exemplu, cel puțin două luni, cel puțin trei luni, sau chiar cel puțin câteva luni.

[0125] În general, nivelurile dozajului polimerilor aminici reticulați pentru utilizări terapeutice și/sau profilactice pot varia de la aproximativ 0,5 g/zi până la aproximativ 20 g/zi. Pentru a facilita complianța pacientului, este în general de preferat ca doza să fie în intervalul de aproximativ 1 g/zi până la aproximativ 10 g/zi. De exemplu, într-o astfel de realizare, doza va fi de aproximativ 2 g/zi până la aproximativ 7 g/zi. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare, doza va fi de aproximativ 3 g/zi până la aproximativ 6 g/zi. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare, doza va fi de aproximativ 4 g/zi până la aproximativ 5 g/zi. Opțional, doza zilnică poate fi administrată ca doză unică (*adică*, o dată pe zi), sau divizată în mai multe doze (*de exemplu*, două, trei sau mai multe doze) în cursul unei zile. În general polimerii aminici reticulați pentru utilizări terapeutice și/sau profilactice pot fi administrați ca o doză zilnică fixă sau titrați pe baza valorilor de bicarbonat seric ale pacientului care are nevoie de tratament sau a altor indicatori ai acidozei. Titrare poate avea loc la debutul tratamentului sau pe parcurs, după cum este necesar, și nivelurile dozajului de pornire și de întreținere pot diferi de la pacient la pacient pe baza severității bolii subiacente.

[0126] După cum s-a reprezentat schematic în Figurile 1A-1C și în conformitate cu o realizare, un polimer ne-absorbit, cu amină liberă din prezenta divulgare este ingerat oral și utilizat pentru a trata acidoza metabolică (incluzând prin creșterea bicarbonatului seric și normalizarea pH-ului sanguin) la un mamifer prin legarea HCl în tractul gastrointestinal („GI”) și îndepărtarea HCl prin fecale. Polimerul cu amină liberă este luat oral (Fig. 1A) la complianță amplificând doza țintită pentru a lega cronic cantități suficiente de HCl pentru a permite creșterea însemnată clinic a bicarbonatului seric de 3 mEq/L. În stomac (Fig. 1B), amina liberă devine protonată prin legarea H⁺. Sarcina pozitivă de pe polimer este apoi disponibilă pentru a lega Cl⁻; controlând accesul la situsurile de legare prin reticulare și proprietățile de hidrofilie/hidrofobie, alți anioni organici mai mari (de exemplu, acetat, propionat, butirat, etc., reprezentați ca X⁻ și Y⁻) sunt legați într-un grad mai mic, dacă sunt legați. Efectul net este prin urmare legarea de HCl. În tractul gastrointestinal inferior/colon (Fig. 1C), Cl⁻ nu este eliberat complet și HCl este îndepărtat din corp prin mișcarea intestinală regulată și excreție fecală, conducând la alcalinizarea netă a serului. Cl⁻ legat în această manieră nu este disponibil pentru schimb prin sistemul antiportor Cl⁻/HCO₃⁻.

[0127] Într-o realizare, polimerul este conceput pentru ca simultan să maximizeze eficacitatea (legarea și excreția netă a HCl) și să minimizeze efectele GI secundare (prin design-ul particulelor cu

expandare redusă și distribuția dimensiunii particulelor). Legarea optimizată a HCl poate fi realizată printr-un echilibru atent al capacității (numărul situsurilor de legare la amină), selectivității (legarea preferată a clorurii versus alți anioni, în particular anionii organici din colon) și retenției (neeliberarea de cantități semnificative de clorură în tractul gastrointestinal inferior pentru a evita activitatea schimbătorului [antiportorului] $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ în colon și intestin; dacă clorura nu este legată strâns la polimer schimbătorul $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ poate media absorbția ionului de clorură din lumenul intestinal și schimbul reciproc pentru bicarbonatul din ser, scăzând astfel eficient bicarbonatul seric.

[0128] Anionii concurenți care înlocuiesc clorura conduc la o scădere a bicarbonatului net prin următoarele mecanisme. Mai întâi, înlocuirea clorurii din polimer în lumenul GI, în special lumenul colonului, furnizează un schimb facil cu bicarbonatul din ser. Colonul are un schimbător de anioni (antiportor de clorură/bicarbonat) care deplasează clorura din partea luminală în schimbul bicarbonatului secretat. Atunci când este eliberată clorura liberă din polimer în tractul gastrointestinal ea va face schimb cu bicarbonatul, care apoi va fi pierdut în scaun și va determina o reducere a bicarbonatului extracelular total (Davis, 1983; D'Agostino, 1953). Legarea acizilor grași cu catenă scurtă (SCFA) în schimbul clorurii legate de pe polimer, va conduce la depleția depozitelor extracelulare de HCO_3^- . Acizii grași cu catenă scurtă sunt produsul metabolismului bacterian a carbohidraților complecși care nu sunt catabolizați prin procesele digestive normale (Chemlarova, 2007). Acizii grași cu catenă scurtă care ajung în colon sunt absorbiți și distribuiți la diferite țesuturi, destinul metabolic obișnuit fiind generarea de H_2O și CO_2 , care este convertită la echivalenți ai bicarbonatului. Astfel, legarea SCFA la polimer pentru a neutraliza sarcina protonului ar fi în detrimentul depozitelor totale de bicarbonat și al capacității de tamponare, necesitând un design al caracteristicilor chimice și fizice în polimer care limitează schimbul de SCFA. În final, legarea fosfatului la polimer ar trebui să fie limitată de asemenea, deoarece fosfatul reprezintă o sursă suplimentară a capacității de tamponare în situația în care amoniogeneza și/sau secreția de ioni de hidrogen este compromisă în boala renală cronică.

[0129] Pentru fiecare legare de proton, este legat preferabil un anion deoarece sarcina pozitivă caută să părăsească corpul uman ca polimer neutru. „Legarea” unui ion, este mai mult decât legare minimă, *adică*, cel puțin aproximativ 0,2 mmol de ion/g de polimer, cel puțin aproximativ 1 mmol de ion/g de polimer în unele realizări, cel puțin aproximativ 1,5 mmol de ion/g de polimer în unele realizări, cel puțin aproximativ 3 mmol de ion/g de polimer în unele realizări, cel puțin aproximativ 5 mmol de ion/g de polimer în unele realizări, cel puțin aproximativ 10 mmol de ion/g de polimer în unele realizări, cel puțin aproximativ 12 mmol de ion/g de polimer în unele realizări, cel puțin aproximativ 13 mmol de ion/g de polimer în unele realizări, sau chiar cel puțin aproximativ 14 mmol de ion/g de polimer în unele realizări. Într-o realizare, polimerii sunt caracterizați prin capacitatea lor ridicată de legare a protonilor în timp ce furnizează în același timp selectivitate pentru anioni; selectivitatea pentru clorură este realizată prin reducerea legării anionilor interferenți care includ dar nu sunt limitați la fosfat, citrat, acetat, acizi biliari și acizi grași. De exemplu, în unele realizări, polimerii din prezenta divulgare leagă fosfatul cu o capacitate de legare de mai puțin decât aproximativ 5 mmol/g, mai puțin decât aproximativ 4 mmol/g, mai puțin decât aproximativ 3 mmol/g, mai puțin decât aproximativ 2 mmol/g sau chiar mai puțin decât aproximativ 1 mmol/g. În unele realizări, polimerii invenției leagă acizii biliari și grași cu o capacitate de legare mai puțin decât aproximativ 5 mmol/g, mai puțin decât aproximativ 4 mmol/g, mai puțin decât aproximativ 3 mmol/g, mai puțin decât aproximativ 2 mmol/g, mai puțin decât aproximativ 1 mmol/g în unele realizări, mai puțin decât aproximativ 0,5 mmol/g în unele realizări, mai puțin decât aproximativ 0,3 mmol/g în unele realizări, și mai puțin decât aproximativ 0,1 mmol/g în unele realizări.

[0130] Eficacitatea polimerului poate fi stabilită cu modele la animale, sau cu voluntarii și pacienții umani. În plus, abordările *in vitro*, *ex vivo* și *in vivo* sunt utile pentru a stabili legarea HCl. Soluțiile de legare *in vitro* pot fi utilizate pentru a măsura capacitatea de legare pentru proton, clorură și alți ioni la diferite pH-uri. Extractele *ex vivo*, cum ar fi conținuturile lumenului gastrointestinal de la voluntari umani sau de la modelele la animale pot fi utilizate pentru scopuri similare. Selectivitatea de a lega și/sau a reține anumiți ioni preferențial față de alții poate fi demonstrată de asemenea în astfel de soluții *in vitro* și *ex vivo*. Modelele *in vivo* de acidoză metabolică pot fi utilizate pentru a testa eficacitatea polimerului în normalizarea echilibrului acid/bază - de exemplu 5/6 șobolani nefrectomizați alimentați cu mâncare conținând cazeină (cum s-a descris în 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), sau șobolani alimentați cu adenină (Terai K, K Mizukami și M Okada. 2008. Comparison of chronic renal failure rats and modification of the preparation protocol as a hyperphosphatemia model. *Nephrol*. 13: 139-146).

[0131] Într-o realizare, polimerii descriși în curenta divulgare sunt furnizați la un animal, incluzând un om, într-o dozare de o dată, de două ori sau de trei ori pe zi (cel mai preferabil care nu depășește o

doză zilnică de 5 g sau mai puțin pe zi) pentru a trata acidoza metabolică și a obține o creștere clinic semnificativă și susținută de bicarbonat seric de aproximativ 3 mEq/L la aceste doze zilnice. Cantitatea de HCl legat obținută prin administrarea orală a polimerului este determinată prin capacitatea de legare a polimerului, care este în general în intervalul de 5 - 25 mEq de HCl per 1 g de polimer. Suplimentar, polimerul preferabil este selectiv în ceea ce privește anionul care este legat pentru a contrabalansa legarea de proton, clorura fiind anionul preferat. Anionii alții decât clorură, legați pentru a neutraliza sarcina pozitivă a protonului, includ fosfat, acizi grași cu catenă scurtă, acizi grași cu catenă lungă, acizi biliari sau alți anioni organici sau anorganici. Legarea acestor anioni, alții decât clorură, influențează depozitele totale de bicarbonat în compartimentele intracelulare și extracelulare.

[0132] Într-o realizare, mecanismul de acțiune pentru liantul polimeric al HCl cuprinde următoarele. În stomac sau în altă parte a tractului gastrointestinal, polimerul cu amină liberă devine protonat prin legarea protonului (H^+). Sarcina pozitivă formată ca rezultat al acestei legări este apoi disponibilă pentru legarea anionului de clorură. După ieșirea din stomac, polimerul întâlnește secvențial diferite medii ale tractului gastrointestinal în ordinea duoden, jejun, ileon și colon, fiecare cu un complement de anioni organici și anorganici distincți. Proprietățile fizice și chimice ale polimerului sunt concepute pentru a controla accesul situsurilor de legare protonate la această colecție de anioni. Barierele fizice includ reticularea (excludere de dimensiune pentru a preveni legarea anionului) și radicalii chimici (pentru a respinge ionii mai mari, organici cum ar fi acetat, propionat, butirat sau alți acizi grași cu catenă scurtă prezenți în mod obișnuit în colon), și combinații ale celor două proprietăți pentru a limita legarea de fosfat, acid biliar și acid gras. Prin modelarea reticulării perlei și natura chimică a situsurilor de legare ale aminei, clorura poate fi legată strâns astfel încât este redusă sau eliminată schimbarea cu alți anioni și eliberarea în tractul gastrointestinal inferior. Fără a fi legat de teorie, anionii cu o rază ionică și/sau de hidratare mai mare decât clorura pot fi excluși, sau legarea lor redusă, prin încorporarea acestor proprietăți în polimerul de legare a HCl. De exemplu, raza ionică a clorurii, fie în forma hidratată fie nehidratată este mai mică decât valorile corespunzătoare pentru fosfat și alți anioni întâlniți în mod obișnuit în lumenul tractului gastrointestinal (Supramolecular Chemistry, Steed, JW (2009) John Wiley & Sons, pagina 226; Kielland, J (1937), J. Am. Chem. Soc. 59:1675-1678). Pentru a lega selectiv ionii mai mici, polimerii afișează de obicei densități ridicate ale reticulării pentru a crea accesul preferențial la situsurile de legare ale polimerului. Materialele cu densitate a reticulării ridicate sunt, totuși, de obicei caracterizate prin Rapoarte ale expansiunii scăzute. Raportul expansiunii, poate fi afectat de următoarele variabile ale compoziției și procedurii: 1) raportul molar dintre monomerul (sau polimerul) aminic și reticulant, 2) raportul monomer+reticulant la solvent în reacția de reticulare, 3) sarcina netă a polimerului (la pH-ul fiziologic și tonicitatea mediului în care va fi utilizat), 4) echilibrul hidrofil/hidrofob al polimerului scheletului și/sau 5) post-reticularea unui material existent.

[0133] În unele realizări, capacitatea de legare a clorurii teoretică a polimerilor din prezenta divulgare poate varia de la aproximativ 1 mmol/g până la aproximativ 25 mmol/g. Într-o realizare, capacitatea de legare a clorurii teoretică a polimerului este de aproximativ 3 mmol/g până la aproximativ 25 mmol/g. Într-o altă realizare, capacitatea de legare a clorurii teoretică a polimerului este de aproximativ 6 mmol/g până la aproximativ 20 mmol/g. Într-o altă realizare, capacitatea de legare a clorurii teoretică a polimerului este de aproximativ 9 mmol/g până la aproximativ 17 mmol/g.

[0134] Într-o realizare, un polimer reticulat din prezenta divulgare este caracterizat printr-o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 2 mmol/g la 1 oră în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB”). De exemplu, într-o astfel de realizare un polimer reticulat din prezenta divulgare este caracterizat printr-o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 2,5 mmol/g la 1 oră în SIB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare un polimer reticulat din prezenta divulgare este caracterizat printr-o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 3 mmol/g la 1 oră în SIB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare un polimer reticulat din prezenta divulgare este caracterizat printr-o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 3,5 mmol/g la 1 oră în SIB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare un polimer reticulat din prezenta divulgare este caracterizat printr-o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 4 mmol/g la 1 oră în SIB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare un polimer reticulat din prezenta divulgare este caracterizat printr-o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 4,5 mmol/g la 1 oră în SIB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare un polimer reticulat din prezenta divulgare este caracterizat printr-o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 5 mmol/g la 1 oră în SIB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare un polimer reticulat din prezenta divulgare este caracterizat printr-o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 5,5 mmol/g la 1 oră în SIB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare un polimer reticulat din prezenta divulgare este caracterizat printr-o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 6 mmol/g la 1 oră în SIB.

Intr-o realizare exemplară din fiecare dintre realizările anterioare din acest paragraf, polimerul aminic reticulat poate avea un Raport al expandării nu mai mult de aproximativ 1,5.

[0135] Intr-o realizare, un polimer reticulat din prezenta divulgare este caracterizat printr-o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 4 mmol/g, și o capacitate de legare a ionilor de fosfat de mai puțin de 2 mmol/g în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“). De exemplu, într-o astfel de realizare polimerul aminic reticulat are o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 4 mmol/g, și o capacitate de legare a ionilor de fosfat de mai puțin de 2 mmol/g după 1 oră în SIB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul aminic reticulat are o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 4 mmol/g, și o capacitate de legare a ionilor de fosfat de mai puțin de 2 mmol/g după 2 ore în SIB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul aminic reticulat are o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 4 mmol/g, și o capacitate de legare a ionilor de fosfat de mai puțin de 2 mmol/g după 3 ore în SIB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul aminic reticulat are o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 4 mmol/g, și o capacitate de legare a ionilor de fosfat de mai puțin de 2 mmol/g după 4 ore în SIB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul aminic reticulat are un raport al legării clorurii față de ionii de fosfat de cel puțin 2,5:1, în mod respectiv, în SIB. Intr-o realizare exemplară din fiecare dintre realizările anterioare din acest paragraf, polimerul aminic reticulat poate avea un Raport al expandării nu mai mult de aproximativ 1,5.

[0136] Intr-o realizare, un polimer reticulat din prezenta divulgare este caracterizat printr-o capacitate de legare a protonului și o capacitate de legare a clorurii în Fluid gastric simulat de cel puțin 8 mmol/g în Fluid gastric simulat („SGF“). De exemplu, într-o astfel de realizare polimerul reticulat din prezenta divulgare este caracterizat printr-o capacitate de legare a protonului și o capacitate de legare a clorurii în Fluid gastric simulat de cel puțin 10 mmol/g în SGF. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat din prezenta divulgare este caracterizat printr-o capacitate de legare a protonului și o capacitate de legare a clorurii în SGF de cel puțin 12 mmol/g în SGF. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat din prezenta divulgare este caracterizat printr-o capacitate de legare a protonului și o capacitate de legare a clorurii în SGF de cel puțin 14 mmol/g în SGF. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat din prezenta divulgare este caracterizat printr-o capacitate de legare a protonului și o capacitate de legare a clorurii după 1 oră în SGF care este cel puțin 50% din capacitatea de legare a protonului și capacitatea de legare a clorurii, în mod respectiv, a polimerului aminic reticulat la 24 ore în SGF. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat din prezenta divulgare este caracterizat printr-o capacitate de legare a protonului și o capacitate de legare a clorurii după 1 oră în SGF care este cel puțin 60% din capacitatea de legare a protonului și capacitatea de legare a clorurii, în mod respectiv, a polimerului aminic reticulat la 24 ore în SGF. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat din prezenta divulgare este caracterizat printr-o capacitate de legare a protonului și o capacitate de legare a clorurii după 1 oră în SGF care este cel puțin 70% din capacitatea de legare a protonului și capacitatea de legare a clorurii, în mod respectiv, a polimerului aminic reticulat la 24 ore în SGF. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat din prezenta divulgare este caracterizat printr-o capacitate de legare a protonului și o capacitate de legare a clorurii după 1 oră în SGF care este cel puțin 80% din capacitatea de legare a protonului și capacitatea de legare a clorurii, în mod respectiv, a polimerului aminic reticulat la 24 ore în SGF. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat din prezenta divulgare este caracterizat printr-o capacitate de legare a protonului și o capacitate de legare a clorurii după 1 oră în SGF care este cel puțin 90% din capacitatea de legare a protonului și capacitatea de legare a clorurii, în mod respectiv, a polimerului aminic reticulat la 24 ore în SGF.

[0137] Intr-o realizare, un polimer reticulat din prezenta divulgare este caracterizat printr-o selectivitate pentru clorură față de citrat, fosfat și taurocolat în Tampon organic și anorganic de intestin mic simulat („SOB“), sau o capacitate de legare a clorurii la 24 ore în SOB de cel puțin 4 mmol/g.

[0138] Intr-o realizare, un polimer reticulat din prezenta divulgare este caracterizat printr-o selectivitate pentru clorură față de citrat, fosfat și taurocolat după 1 oră în Tampon organic și anorganic de intestin mic simulat („SOB“). De exemplu, într-o astfel de realizare polimerul reticulat este caracterizat printr-o selectivitate pentru clorură față de citrat, fosfat și taurocolat după 4 ore în SOB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat este caracterizat printr-o selectivitate pentru clorură față de citrat, fosfat și taurocolat după 12 ore în SOB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat este caracterizat printr-o selectivitate pentru clorură față de citrat, fosfat și taurocolat după 18 ore în SOB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat este caracterizat printr-o selectivitate pentru clorură față de citrat, fosfat și taurocolat după 24 ore în SOB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat este caracterizat printr-o selectivitate pentru clorură față de citrat, fosfat și taurocolat după 30 ore în

SOB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat este caracterizat printr-o selectivitate pentru clorură față de citrat, fosfat și taurocolat după 36 ore în SOB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat este caracterizat printr-o selectivitate pentru clorură față de citrat, fosfat și taurocolat după 42 ore în SOB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat este caracterizat printr-o selectivitate pentru clorură față de citrat, fosfat și taurocolat după 48 ore în SOB.

[0139] În general, este de preferat ca un polimer reticulat având caracteristicile descrise mai sus și în altă parte în acest document să aibă o pK_a de cel puțin 6, cel puțin 6,5, cel puțin 7, cel puțin 7,5, sau cel puțin în condiții ionice fiziologice, care sunt capătul superior al valorilor de pH întâlnite de-a lungul tractului gastrointestinal (Fallingborg, J Aliment. Pharmacol. Therap [1989] 3:05-613).

[0140] În unele realizări, masa moleculară per azot a polimerilor din prezenta divulgare poate varia de la aproximativ 40 până la aproximativ 1000 Daltoni. Într-o realizare, masa moleculară per azot a polimerului este de la aproximativ 40 până la aproximativ 500 Daltoni. Într-o altă realizare, masa moleculară per azot a polimerului este de la aproximativ 50 până la aproximativ 170 Daltoni. Într-o altă realizare, masa moleculară per azot a polimerului este de la aproximativ 60 până la aproximativ 110 Daltoni.

[0141] În unele realizări, intervalul % din masă de reticulant va fi de aproximativ 10 până la 90% din masa polimerului aminic reticulat. De exemplu, în unele realizări intervalul % din masă de reticulant va fi de aproximativ 15 până la 90% din masa polimerului aminic reticulat sau chiar aproximativ 25 până la 90% din masa polimerului aminic reticulat.

[0142] După cum s-a notat anterior, polimerii aminici reticulați având o capacitate ridicată pentru legarea clorurii și selectivitate ridicată pentru clorură față de alți anioni concurenți cum ar fi fosfat pot fi preparați într-un procedeu cu două etape în conformitate cu o realizare din prezenta divulgare. În general, selectivitatea polimerului este în funcție de densitatea reticulării sale și capacitatea polimerului este în funcție de densitatea aminei libere din polimerul aminic reticulat. În mod avantajos, procedeul de două etape divulgat în acest document furnizează atât, capacitate ridicată pentru legarea clorurii, cât și selectivitate ridicată pentru clorură față de alți ioni competitivi bazându-se în primul rând pe reticularea carbon-carbon în prima etapă, și reticularea azot-azot în a doua etapă.

[0143] În prima etapă, reticularea este preferabilă economă privind capacitatea, adică, economisește amina liberă, reticulând de la carbon la carbon. În a doua etapă, reticularea este consumatoare de amină și este direcționată către ajustarea selectivității. Pe baza capacității ridicate dorite, este optimizat raportul C-N preferabil pentru a maximiza funcțiile aminei privind legarea HCl, menținând în același timp o particulă sferică a polimerului de dimensiune controlată a particulei pentru a asigura ne-absorbția și palatabilitatea acceptabilă care este stabilă în condițiile GI. Gradul preferat de reticulare carbon-carbon obținută după prima etapă este suficient pentru a permite perlei rezultate o expandare de între 4X și 6X în apă (adică, un Raport al expandării de 4 până la 6).

[0144] În general, polimerii aminici reticulați pot fi homopolimeri reticulați sau copolimeri reticulați cuprinzând radicali de amină liberă. Radicalii de amină liberă pot fi separați, de exemplu, prin lungimi identice sau variabile de unități linker repetitive (sau interveniente). În unele realizări, polimerii cuprind unități repetitive conținând un radical de amină și o unitate intervenientă de linker. În alte realizări, unitățile repetitive multiple conținând amină sunt separate prin una sau mai multe unități linker. Suplimentar, reticulanții polifuncționali pot cuprinde grupări funcționale de legare a HCl, de exemplu, amine, („reticulanți activi”) sau poate fi lipsiți de grupări funcționale de legare a HCl cum ar fi amine („reticulanți pasivi”).

[0145] Într-o realizare preferată, prima etapă de polimerizare (reticulare) dă perle de polimer aminic preformat având o dimensiune țintă și capacitate de legare a clorurii. De exemplu, într-o astfel de realizare perlele au o capacitate de legare a clorurii de cel puțin 10 mmol/g în Fluid gastric simulat („SGF”) și un Raport al expandării în intervalul de 4 până la 6. Polimerul aminic preformat rezultat este apoi preferabil (cel puțin parțial) deprotonat cu o bază și combinat cu un agent de expandare care nu protonează pentru a expanda polimerul cu amină liberă fără să protoneze funcțiile aminei. Mai mult, cantitatea agentului de expandare care nu protonează este selectată pentru a regla gradul ulterior de reticulare formând eficient un șablon care este apoi blocat în loc prin etapa de reticulare consumatoare de amină. În a doua etapă de reticulare, polimerul aminic preformat deprotonat, expandat este reticulat cu un reticulant conținând radicali amino-reactivi pentru a forma un polimer aminic reticulat post-polimerizare.

[0146] În general, selectivitatea pentru clorură față de alți ioni competitivi este obținută cu polimeri aminici înalt reticulați. De exemplu, o capacitate de legare a clorurii relativ înaltă poate fi obținută prin punerea în reacție a unei perle de polimer aminic preformat cu reticulant simplu în prezența unui agent de expandare (apă). În timp ce această reacție „ne-dispersată” asigură acces la selectivitate ridicată pentru clorură față de ioni competitivi în testele cu SIB și SOB, ea conduce de asemenea la perle macroscopice (și microscopice) de polimer agregat. În consecință, este avantajos să se includă

un solvent (*de exemplu*, heptan) în a doua etapă de reticulare pentru a dispersa perlele de polimer reticulat preformat astfel încât să se evite reacțiile între perle și agregarea care rezultă. Utilizarea de prea mult solvent (dispersant), totuși, poate dilua soluția de reacție până la punctul în care perla rezultată nu este reticulată suficient pentru a avea selectivitatea dorită pentru clorură față de alți anioni concurenți (vezi Tabelul 12). Prin utilizarea unui agent de reticulare care de asemenea acționează ca un solvent (dispersant), totuși, poate fi inclus suficient solvent (dispersant) în amestecul de reacție pentru a evita reacțiile între perle și agregarea fără să dilueze amestecul până la punctul în care gradul de reticulare care consumă amină să fie insuficient. De exemplu, într-un efort de a utiliza proprietățile de dispersare ale unui solvent (pentru a evita agregarea în timpul reacției) menținând în același timp reactivitatea, s-au utilizat DCE și DCP simplu, îndeplinind astfel un rol dublu, atât de solvent (dispersant) cât și de reticulant. În mod interesant, s-a descoperit că DCE are proprietăți excelente de dispersare ca solvent, în comparație cu reacții similare cu DCP și/sau heptan. Suplimentar, s-a observat mai puțină agregare atunci când perlele au fost mai întâi dispersate în DCE și apoi într-o a doua operație, este adăugată apa pentru a expanda perlele. Dacă apa este adăugată la polimerul aminic preformat înainte ca perla să fie dispersată în DCE, poate avea loc agregarea.

[0147] Utilizarea de 1,2-dicloroetan („DCE”) ca solvent de reticulare generează de asemenea molecule de HCl în timpul etapei a doua. Aceste molecule de HCl protonează unele dintre situsurile de amină liberă care blochează situsurile de reacție pentru reacția de reticulare și prin urmare limitează numărul situsurilor de legare disponibile pentru reticulare. În consecință, utilizarea de DCE creează un efect de auto-limitare asupra reticulării secundare.

[0148] În fiecare dintre realizările anterioare, amestecul de reacție poate conține o gamă largă de cantități ale agenților de reticulare. De exemplu, într-o realizare reticulantul poate fi utilizat în mare exces față de cantitatea de polimer aminic preformat din amestecurile de reacție. Altfel spus, în astfel de realizări agentul de reticulare este un solvent de reticulare, *adică*, este atât un solvent pentru amestecul de reacție cât și un agent de reticulare pentru polimerul aminic preformat. În astfel de realizări, alți solvenți pot fi opțional incluși în amestecul de reacție dar nu sunt necesari. Alternativ, polimerul aminic preformat, agentul de expandare și reticulantul pot fi dispersați într-un solvent care este miscibil cu reticulantul și nemiscibil cu agentul de expandare. De exemplu, în unele realizări agentul de expandare poate fi un solvent polar; în unele astfel de realizări, de exemplu, agentul de expandare poate cuprinde apă, metanol, etanol, n-propanol, izopropanol, acid formic, acid acetic, acetonitril, *N,N*-dimetilformamidă, dimetilsulfoxid, nitrometan, sau o combinație a acestora. Ca exemplu suplimentar, când agentul de expandare cuprinde un solvent polar, sistemul de solvenți pentru amestecul de reacție va cuprinde de obicei un solvent nepolar cum ar fi pentan, ciclopentan, hexan, ciclohexan, benzen, toluen, 1,4-dioxan, cloroform, dietil eter, diclorometan, dicloroetan, dicloropropan, diclorobutan, sau o combinație a acestora. În anumite realizări, reticulantul și solventul pot fi aceiași; *adică*, solventul este un solvent de reticulare cum ar fi 1,2-dicloroetan, 1,3-dicloropropan, 1,4-diclorobutan sau o combinație a acestora.

[0149] Într-o realizare, polimerul aminic preformat este dispersat într-un amestec de reacție cuprinzând un agent de reticulare, un agent de expandare pentru polimerul aminic preformat, și un solvent (de dispersare). Într-o astfel de realizare, de exemplu, raportul solventului (de dispersare) la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție este de cel puțin 2:1 (mililitri de solvent: grame de polimer aminic preformat). Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare raportul solventului (de dispersare) la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție este de cel puțin 3:1 (mililitri de solvent: grame de polimer aminic preformat). Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare raportul solventului (de dispersare) la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție este de cel puțin 4:1 (mililitri de solvent: grame de polimer aminic preformat). Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare raportul solventului (de dispersare) la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție este de cel puțin 5:1 (mililitri de solvent: grame de polimer aminic preformat). Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare raportul solventului (de dispersare) la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție este de cel puțin 7,5:1 (mililitri de solvent: grame de polimer aminic preformat). Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare raportul solventului (de dispersare) la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție este de cel puțin 10:1 (mililitri de solvent: grame de polimer aminic preformat). În fiecare dintre realizările anterioare, solventul (de dispersare) poate cuprinde o combinație dintre un solvent inert (față de polimerul aminic preformat) cum ar fi unul dintre solvenții ne-polari identificați anterior și un solvent de reticulare sau solventul (de dispersare) poate cuprinde exclusiv un solvent de reticulare (de exemplu, DCE sau DCP).

[0150] Este de notat că într-un solvent de reticulare (*de exemplu*, o reacție dispersată cu DCE), există un mare exces de reticulant indiferent de cantitatea de solvent de reticulare (*de exemplu*, DCE) utilizată pentru a dispersa perla (*de exemplu*, atât 1 g:3 mL::perlă:DCE cât și 1 g:10 mL::perlă:DCE reprezintă un mare exces de reticulant, cea mai mare parte din el nefiind consumată în timpul reacției). În ciuda acestui fapt, gradul relativ de reticulare, și performanța în testele cu SIB și SOB, sunt

neafectate de către modificările în raportul dintre reticulantul reactiv și perla de polimer (vezi Tabelul 6). Acest lucru este posibil deoarece reacția este limitată de capacitatea de neutralizare a acidului a perlei de polimer, mai degrabă decât cantitatea de reticulant (*de exemplu*, DCE).

[0151] Pentru a reacționa mai eficient cu DCE sau alt reticulant, aminele perlei polimerului preformat au preferabil o pereche liberă de electroni (neutră, deprotonată). Pe măsură ce aminele libere ale perlei polimerului preformat reacționează cu reticulantul (de exemplu, DCE), este produs HCl și aminele devin protonate, limitând astfel reacția. Din acest motiv, perlele de polimer aminic preformat preferabil încep ca amină liberă în a doua etapă de reticulare. Dacă perla de polimer aminic preformat este protonată după prima etapă de reticulare carbon-carbon, reticularea care consumă amină din a doua etapă va fi limitată, astfel reducând selectivitatea dorită pentru clorură față de alți ioni competitivi. Acest lucru s-a demonstrat adăugând cantități cunoscute de HCl la perlele de polimer aminic preformat imediat înainte de a doua etapă de reticulare cu DCE (TABELUL 7). Când mai puțin de 3 mol % HCl (la amina din perla aminată polimerică preformată) se adaugă înainte de a doua etapă de reticulare, capacitatea totală de clorură (SGF) și selectivitatea pentru clorură în SIB și SOB sunt similare cu perlele netratate cu HCl în a doua etapă. Atunci când se adaugă mai mult de 5 mol % HCl (la amina din perla aminată polimerică preformată) înainte de a doua etapă de reticulare, capacitatea totală de clorură (SGF) crește și selectivitatea pentru clorură în SIB și SOB scade, indicând o incorporare mai scăzută de reticulant.

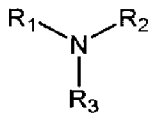
[0152] Beneficiile perlelor polimerice preformate deprotonate în a doua etapă de reticulare evidențiază avantajele utilizării a două etape pentru a obține produsul final. În prima etapă, pentru a forma perla de polimer aminic, toți monomerii (*de exemplu*, alilamină și DAPDA) sunt protonați pentru a rămâne în faza apoasă și pentru a evita reacțiile cu transfer de radical care limitează sever polimerizarea alilaminei ne-protonate (și derivații). O dată ce perla este formată prin reticulări carbon-carbon, perla poate fi apoi deprotonată și reticulată suplimentar cu un reticulant reactiv cu amina într-o a doua etapă.

[0153] Dat fiind excesul mare de reticulant/solvent dual, poate avea loc mono-incorporarea acestui reactiv conducând la grupări funcționale de clorură de alchil pe perla polimerului reticulat care sunt hidrofobe în natură și pot crește interacțiunile ne-specifice cu soluții indezirabili alții decât HCl care sunt mai hidrofobi în natură. Spălarea cu soluție de hidroxid de amoniu transformă funcțiile de alchil-clorură la alchil-amină care sunt hidrofile și minimizează interacțiunile ne-specifice cu soluții indezirabili. Alte modificări care dau mai multe grupări hidrofile decât clorura de alchil cum ar fi -OH sunt adecvate pentru a stinge reticulantul/solventul mono-incorporat.

[0154] Oricare dintr-o serie de chimicale pentru polimerizare poate fi utilizat în prima etapă de reacție, cu condiția ca atunci mecanismul de reticulare să fie în primul rând reticulare carbon-carbon. Astfel, într-o realizare exemplară, prima etapă de reacție cuprinde polimerizarea radicală. În astfel de reacții, monomerul aminic va fi de obicei un vinil, alil, sau acrilamidă monofuncțională (*de exemplu*, alilamină) și reticulantii vor avea două sau mai multe funcționalități de vinil, alil sau acrilamidă (*de exemplu*, dialilamină). Polimerizarea și reticularea simultană are loc prin polimerizare inițiată radical a unui amestec de alilamine mono- și multifuncționale. Rețeaua polimerică rezultată este astfel reticulată prin scheletul de carbon. Fiecare reacție de reticulare formează o legătură de carbon-carbon (spre deosebire de reacțiile de substituție în care este formată o legătură de carbon-heteroatom în timpul reticulării). În timpul polimerizării și reticulării simultane, funcționalitățile aminei monomerilor nu suferă reacții de reticulare și sunt conservate în polimerul final (*adică*, aminele primare rămân primare, aminele secundare rămân secundare, și aminele terțiare rămân terțiare).

[0155] În acele realizări în care prima etapă de reacție cuprinde polimerizarea radicală, se pot utiliza o gamă largă de inițiatori incluzând inițiatori cationici și radicali. Unele exemple de inițiatori adecvați care pot fi utilizați includ: compușii de tip peroxi și azo de radicali liberi, cum ar fi azodiizobutironitril, azodiizovaleronitril, dimetilazodiizobutirat, 2,2'-azo bis(izobutironitril), 2,2'-azobis(N,N'-dimethyl-eneizobutiramidin)diclorhidrat, 2,2'-azobis(2-amidinopropan)diclorhidrat, 2,2'-azobis(N,N'-dimetilenisobutiramidin), 1,1'-azo bis(1-ciclohexancarbo-nitril), 4,4'-azobis(4-cianopentanoic acid), 2,2'-azobis(izobutiramid)dihidrat, 2,2'-azobis(2-metilpropan), 2,2'-azobis(2-metilbutironitril), VAZO 67, acid cianopentanoic, peroxipivalații, peroxid de dodecilbenzen, peroxid de benzoil, di-t-butil hidroperoxid, t-butil peracetat, peroxid de acetyl, peroxid de dicumil, cumilhidroperoxid, dimetil bis(butilperoxi)hexan.

[0156] În unele realizări, polimerul aminic preformat cuprinde restul unei amine care corespunde cu Formula 1:



Formula 1

in care R_1 , R_2 și R_3 sunt în mod independent hidrogen, hidrocarbil, hidrocarbil substituit cu condiția, totuși, ca cel puțin unul dintre R_1 , R_2 și R_3 să fie altul decât hidrogen. Altfel spus, cel puțin unul dintre R_1 , R_2 și R_3 este hidrocarbil sau hidrocarbil substituit, și ceilalți dintre R_1 , R_2 și R_3 sunt în mod independent hidrogen, hidrocarbil, sau hidrocarbil substituit. Într-o realizare, de exemplu, R_1 , R_2 și R_3 sunt în mod independent hidrogen, aril, alifatic, heteroaril, sau heteroalifatic cu condiția, totuși, ca fiecare dintre R_1 , R_2 și R_3 să nu fie hidrogen. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare R_1 , R_2 și R_3 sunt în mod independent hidrogen, hidrocarburi saturate, alifatic nesaturat, heteroalifatic nesaturat, heteroalchil, heterociclic, aril sau heteroaril, cu condiția, totuși, ca fiecare dintre R_1 , R_2 și R_3 să nu fie hidrogen. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare R_1 , R_2 și R_3 sunt în mod independent hidrogen, alchil, alchenil, alil, vinil, aril, aminoalchil, alcanol, haloalchil, hidroalchil, eteric, heteroaril sau heterociclic cu condiția, totuși, ca fiecare dintre R_1 , R_2 și R_3 să nu fie hidrogen. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare R_1 , R_2 și R_3 sunt în mod independent hidrogen, alchil, aminoalchil, alcanol, aril, haloalchil, hidroalchil, eteric, heteroaril sau heterociclic cu condiția, totuși, ca fiecare dintre R_1 , R_2 și R_3 să nu fie hidrogen. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare R_1 și R_2 (în combinație cu atomul de azot la care sunt atașați) împreună constituie o parte dintr-o structură inelară, astfel încât monomerul cum s-a descris prin Formula 1 este un heterociclu conținând azot (*de exemplu*, piperidină) și R_3 este hidrogen, sau heteroalifatic. Ca exemplu suplimentar, într-o realizare R_1 , R_2 și R_3 sunt în mod independent hidrogen, alifatic sau heteroalifatic cu condiția, totuși, ca cel puțin unul dintre R_1 , R_2 și R_3 să fie altul decât hidrogen. Ca exemplu suplimentar, într-o realizare R_1 , R_2 și R_3 sunt în mod independent hidrogen, alil, sau aminoalchil.

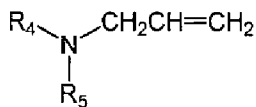
[0157] Într-o realizare, polimerul aminic preformat cuprinde restul unei amine care corespunde cu Formula 1 în care R_1 , R_2 , și R_3 sunt în mod independent hidrogen, heteroaril, aril, alifatic sau heteroalifatic cu condiția, totuși, ca cel puțin unul dintre R_1 , R_2 , și R_3 să fie aril sau heteroaril. De exemplu, în această realizare R_1 și R_2 , în combinație cu atomul de azot la care sunt atașați, pot forma un inel heterociclic conținând azot saturat sau nesaturat. Ca exemplu suplimentar, R_1 și R_2 , în combinație cu atomul de azot la care sunt atașați pot constitui o parte a unei structuri inelare de pirolidino, pirol, pirazolidină, pirazol, imidazolidină, imidazol, piperidină, piridină, piperazină, diazină, sau triazină. Ca exemplu suplimentar, R_1 și R_2 , în combinație cu atomul de azot la care sunt atașați pot constitui o parte a unei structuri inelare de piperidină.

[0158] Într-o realizare, polimerul aminic preformat cuprinde restul unei amine care corespunde cu Formula 1 în care R_1 , R_2 , și R_3 sunt în mod independent hidrogen, alifatic, sau heteroalifatic cu condiția, totuși, ca cel puțin unul dintre R_1 , R_2 , și R_3 să fie altul decât hidrogen. De exemplu, în această realizare R_1 , R_2 , și R_3 poate fi în mod independent hidrogen, alchil, alchenil, alil, vinil, aminoalchil, alcanol, haloalchil, hidroalchil, eteric, sau heterociclic cu condiția, totuși, ca cel puțin unul dintre R_1 , R_2 , și R_3 să fie altul decât hidrogen. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare R_1 și R_2 , în combinație cu atomul de azot la care sunt atașați, pot forma un inel heterociclic conținând azot saturat sau nesaturat. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare R_1 și R_2 , în combinație cu atomul de azot la care sunt atașați pot constitui o parte a unei structuri inelare de pirolidino, pirol, pirazolidină, pirazol, imidazolidină, imidazol, piperidină, piperazină, sau diazină. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare R_1 și R_2 , în combinație cu atomul de azot la care sunt atașați pot constitui o parte a unei structuri inelare de piperidină. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare amina care corespunde cu Formula 1 este aciclică și cel puțin unul dintre R_1 , R_2 , și R_3 este alifatic sau heteroalifatic. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare R_1 , R_2 , și R_3 sunt în mod independent hidrogen, alchil, alil, vinil, aliciclic, aminoalchil, alcanol, sau heterociclic, cu condiția ca cel puțin unul dintre R_1 , R_2 , și R_3 să fie altul decât hidrogen.

[0159] În unele realizări, un monomer conținând amină este polimerizat și polimerul este reticulat concomitent într-o reacție de polimerizare cu substituție în prima etapă de reacție. Reactantul aminic (monomerul) din reacția simultană de polimerizare și reticulare poate reacționa mai mult de o dată pentru polimerizarea cu substituție. Într-o astfel de realizare, monomerul aminic este o amină liniară care posedă cel puțin doi radicali amino-reactivi pentru a participa la reacția de polimerizare cu substituție. Într-o altă realizare, monomerul aminic este o amină ramificată care posedă cel puțin doi radicali amino-reactivi pentru a participa la reacția de polimerizare cu substituție. Reticulanții pentru polimerizarea cu substituție și reticularea concomitentă de obicei au cel puțin doi radicali amino-reactivi cum ar fi alchil-cloruri, și alchil-epoxizi. Pentru a fi incorporate în polimer, aminele primare

reacționează cel puțin o dată și potențial pot reacționa de până la trei ori cu reticulantul, aminele secundare pot reacționa până la de două ori cu reticulantii, și aminele terțiare pot reacționa numai o dată cu reticulantul. În general, totuși, formarea unui număr semnificativ de atomi de azot/amine cuaternare nu este în general de preferat deoarece aminele cuaternare nu pot lega protoni.

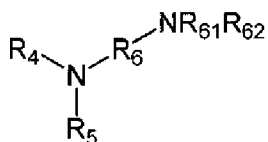
- 5 **[0160]** Aminele exemplare care pot fi utilizate în reacțiile de polimerizare cu substituție descrise în acest document includ 1,3-Bis[bis(2-aminoetil)amino]propan, 3-Amino-1-[[2-(bis(2-aminopropil)amino)etil]amino]etil(3-aminopropil)amino}propan, 2-[Bis(2-aminoetil)amino]etanamină, Tris(3-aminopropil)amină, 1,4-Bis[bis(3-aminopropil)amino]butan, 1,2-Etandiamină, 2-Amino-1-(2-aminoetilamino)etan, 1,2-Bis(2-aminoetilamino)etan, 1,3-Propandiamină, 3,3'-Diaminodipropilamină, 2,2-dimetil-1,3-propandiamină, 2-metil-1,3-propandiamină, N,N'-dimetil-1,3-propandiamină, N-metil-1,3-diaminopropan, 3,3'-diamino-N-metildipropilamină, 1,3-diaminopentan, 1,2-diamino-2-metilpropan, 2-metil-1,5-diaminopentan, 1,2-diaminopropan, 1,10-diaminodecan, 1,8-diaminooctan, 1,9-diaminooctan, 1,7-diaminoheptan, 1,6-diaminohexan, 1,5-diaminopentan, bromhidrat de 3-bromopropilamină, N,2-dimetil-1,3-propandiamină, N-izopropil-1,3-diaminopropan, N,N'-bis(2-aminoetil)-1,3-propandiamină, N,N'-bis(3-aminopropil)etilendiamină, tetraclorhidrat de N,N'-bis(3-aminopropil)-1,4-butandiamină, 1,3-diamino-2-propanol, N-etiletilendiamină, 2,2'-diamino-N-metildietilamină, N,N'-dietiletilendiamină, N-izopropiletilendiamină, N-metiletilendiamină, N,N'-di-terț-butiletilendiamină, N,N'-diizopropiletilendiamină, N,N'-dimetiletilendiamină, N-butiletilendiamină, 2-(2-aminoetilamino)etanol, 1,4,7,10,13,16-hexaazaciclooctadecan, 1,4,7,10-tetraazaciclododecan, 1,4,7-triazaciclononan, N,N'-bis(2-hidroxi)etilendiamină, piperazină, bis(hexameten)triamină, N-(3-hidroxi)propil)etilendiamină, N-(2-Aminoetil)piperazină, 2-Metilpiperazină, Homopiperazină, 1,4,8,11-Tetraazaciclotetradecan, 1,4,8,12-Tetraazaciclopentadecan, 2-(Aminometil)piperidină, 3-(Metilamino)pirolidină.
- 10 **[0161]** Agenții de reticulare exemplari care pot fi utilizați în reacțiile de polimerizare cu substituție și reacțiile de reticulare post-polimerizare includ, dar nu sunt limitați la, unul sau mai mulți agenți de reticulare multifuncționali cum ar fi: dihaloalcani, haloalchiloxirani, alchiloxirani sulfonați, di(haloalchil)amine, tri(haloalchil)amine, diepoxizi, triepoxizi, tetraepoxizi, bis(halometil)benzeni, tri(halometil)benzeni, tetra(halometil)benzeni, epihalohidrine cum ar fi epiclorohidrin și epibromohidrin poli(epiclorohidrin), (iodometil)oxiran, glicidil tosilat, glicidil 3-nitrobenzensulfonat, 4-tosiloxi-1,2-epoxibutan, bromo-1,2-epoxibutan, 1,2-dibromoetan, 1,3-dicloropropan, 1,2-dicloroetan, 1-bromo-2-cloroetan, 1,3-dibromopropan, bis(2-cloroetil)amină, tris(2-cloroetil)amină, și bis(2-cloroetil)metilamină, 1,3-butadien diepoxid, 1,5-hexadien diepoxid, diglicidil eter, 1,2,7,8-diepoxioctan, 1,2,9,10-diepoxidecan, etilen glicol diglicidil eter, propilen glicol diglicidil eter, 1,4-butandiol diglicidil eter, 1,2 etandioldiglicidil eter, glicerol diglicidil eter, 1,3-diglicidil gliceril eter, N,N-diglicidilalanilină, neopentil glicol diglicidil eter, dietilen glicol diglicidil eter, 1,4-bis(glicidiloxi)benzen, resorcinol diglicidil eter, 1,6-hexandiol diglicidil eter, trimetilolpropan diglicidil eter, 1,4-ciclohexandimetanol diglicidil eter, 1,3-bis-(2,3-epoxipropiloxi)-2-(2,3-dihidroxi)propiloxi)propan, ester diglicidil de acid 1,2-ciclohexandicarboxilic, 2,2'-bis(glicidiloxi) difenilmetan, bisfenol F diglicidil eter, 1,4-bis(2',3'epoxipropil)perfluoro-n-butan, 2,6-di(oxiran-2-ilmetil)-1,2,3,5,6,7-hexahidropirol[3,4-f]izindol-1,3,5,7-tetraonă, bisfenol A diglicidil eter, etil 5-hidroxi-6,8-di(oxiran-2-ilmetil)-4-oxo-4-h-cromen-2-carboxilat, bis[4-(2,3-epoxi-propiltio)fenil]-sulfură, 1,3-bis(3-glicidoxipropil)tetrametildisiloxan, 9,9-bis[4-(glicidiloxi)fenil]fluor, triepoxiizocianurat, glicerol triglicidil eter, N,N-diglicidil-4-glicidiloxianilină, (S,S,S)-triglicidil ester de acid izocianuric, (R,R,R)-triglicidil ester de acid izocianuric, triglicidil izocianurat, trimetilolpropan triglicidil eter, glicerol propoxilat triglicidil eter, trifenilolmetan triglicidil eter, 3,7,14-tris[[3-(epoxipropoxi)propil]dimetilsililoxi]-1,3,5,7,9,11,14-heptaciclopentiltricio [7,3,3,15,11]heptasiloxan, 4,4'-metilenbis(N,N-diglicidilalanilină), bis(halometil)benzen, bis(halometil)bifenil și bis(halometil)naftalenă, diizocianat de toluen, clorură de acrilol, metil acrilat, etilen bisacrilamidă, dianhidridă pirometalică, diclorură de succinil, dimetilsuccinat, 3-cloro-1-(3-cloropropilamino)-2-propanol, 1,2-bis(3-cloropropilamino)etan, Bis(3-cloropropil)amină, 1,3-Dicloro-2-propanol, 1,3-Dicloropropan, 1-cloro-2,3-epoxipropan, tris[(2-oxiranil)metil]amină.
- 15 **[0162]** În unele realizări, polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat cuprinzând restul unei amine care corespunde cu Formula 1a și polimerul aminic reticulat este preparat prin polimerizarea radicală a unei amine care corespunde cu Formula 1a:
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55



Formula 1a

in care R_4 și R_5 sunt in mod independent hidrogen, hidrocarbil, sau hidrocarbil substituit. Intr-o realizare, de exemplu, R_4 și R_5 sunt in mod independent hidrogen, hidrocarbură saturată, alifatic nesaturat, aril, heteroaril, heteroalifatic nesaturat, heterociclic, sau heteroalchil. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare R_4 și R_5 sunt in mod independent hidrogen, alifatic, heteroalifatic, aril, sau heteroaril. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare R_4 și R_5 sunt in mod independent hidrogen, alchil, alchenil, alil, vinil, aril, aminoalchil, alcanol, haloalchil, hidroalchil, eteric, heteroaril sau heterociclic. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare R_4 și R_5 sunt in mod independent hidrogen, alchil, alil, aminoalchil, alcanol, aril, haloalchil, hidroalchil, eteric, sau heterociclic. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare R_4 și R_5 (în combinație cu atomul de azot la care sunt atașați) împreună constituie o parte dintr-o structură inelară, astfel încât monomerul cum s-a descris prin Formula 1a este un heterociclu conținând azot (de exemplu, piperidină). Ca exemplu suplimentar, într-o realizare R_4 și R_5 sunt in mod independent hidrogen, alifatic sau heteroalifatic. Ca exemplu suplimentar, intr-o realizare R_4 și R_5 sunt in mod independent hidrogen, alil, sau aminoalchil.

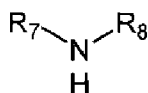
[0163] În unele realizări, polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat cuprinzând restul unei amine care corespunde cu Formula 1b și polimerul aminic reticulat este preparat prin polimerizarea cu substituție a aminei care corespunde cu Formula 1 b cu un reticulant polifuncțional (opțional de asemenea cuprinzând radicali de amină):



Formula 1b

in care R_4 și R_5 sunt in mod independent hidrogen, hidrocarbil, sau hidrocarbil substituit, R_6 este alifatic și R_{61} și R_{62} sunt in mod independent hidrogen, alifatic, sau heteroalifatic. Intr-o realizare, de exemplu, R_4 și R_5 sunt in mod independent hidrogen, hidrocarbură saturată, alifatic nesaturat, aril, heteroaril, heteroalchil, sau heteroalifatic nesaturat. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare R_4 și R_5 sunt in mod independent hidrogen, alifatic, heteroalifatic, aril, sau heteroaril. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare R_4 și R_5 sunt in mod independent hidrogen, alchil, alchenil, alil, vinil, aril, aminoalchil, alcanol, haloalchil, hidroalchil, eteric, heteroaril sau heterociclic. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare R_4 și R_5 sunt in mod independent hidrogen, alchil, alchenil, aminoalchil, alcanol, aril, haloalchil, hidroalchil, eteric, heteroaril sau heterociclic. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare R_4 și R_5 (în combinație cu atomul de azot la care sunt atașați) împreună constituie o parte dintr-o structură inelară, astfel încât monomerul cum s-a descris prin Formula 1a este un heterociclu conținând azot (de exemplu, piperidină). Ca exemplu suplimentar, într-o realizare R_4 și R_5 sunt in mod independent hidrogen, alifatic sau heteroalifatic. Ca exemplu suplimentar, intr-o realizare R_4 și R_5 sunt in mod independent hidrogen, alil, sau aminoalchil. Ca exemplu suplimentar, în fiecare dintre realizările enumerate în acest paragraf, R_6 poate fi metilen, etilen sau propilen, și R_{61} și R_{62} pot fi in mod independent hidrogen, alil sau aminoalchil.

[0164] În unele realizări, polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat cuprinzând restul unei amine care corespunde cu Formula 1c:

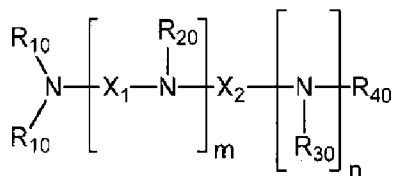


Formula 1c

in care R_7 este hidrogen, alifatic sau heteroalifatic și R_8 este alifatic sau heteroalifatic. De exemplu, intr-o astfel de realizare, de exemplu, R_7 este hidrogen și R_8 este alifatic sau heteroalifatic. Ca

exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare R_7 și R_8 sunt în mod independent alifatic sau heteroalifatic. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare cel puțin unul dintre R_7 și R_8 cuprinde un radical alil. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare cel puțin unul dintre R_7 și R_8 cuprinde un radical de aminoalchil. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare R_7 și R_8 cuprinde fiecare un radical alil. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare R_7 și R_8 cuprinde fiecare un radical de aminoalchil. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare R_7 cuprinde un radical de alil și R_8 cuprinde un radical de aminoalchil.

[0165] În unele realizări, polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat cuprinzând restul unei amine care corespunde cu Formula 2:



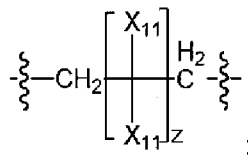
Formula 2

în care

m și n sunt în mod independent întregi non-negativi;

R_{10} , R_{20} , R_{30} , și R_{40} sunt în mod independent hidrogen, hidrocarbیل, sau hidrocarbیل substituit;

X_1 este



X_2 este hidrocarbیل sau hidrocarbیل substituit;

fiecare X_{11} este în mod independent hidrogen, hidrocarbیل, hidrocarbیل substituit, hidroxil, amino, acid boronic, sau halo; și

z este un număr non-negativ.

[0166] Într-o realizare, polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat cuprinzând restul unei amine care corespunde cu Formula 2, polimerul aminic reticulat este preparat prin (i) polimerizarea cu substituție a aminei care corespunde cu Formula 2 cu un reticulant polifuncțional (opțional de asemenea cuprinzând radicali de amină) sau (2) polimerizarea radicală a unei amine care corespunde cu Formula 2, și m și n sunt în mod independent 0, 1, 2 sau 3 și n este 0 sau 1.

[0167] Într-o realizare, polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat cuprinzând restul unei amine care corespunde cu Formula 2, polimerul aminic reticulat este preparat prin (i) polimerizarea cu substituție a aminei care corespunde cu Formula 2 cu un reticulant polifuncțional (opțional de asemenea cuprinzând radicali de amină) sau (2) polimerizarea radicală a unei amine care corespunde cu Formula 2, și R_{10} , R_{20} , R_{30} , și R_{40} sunt în mod independent hidrogen, alifatic, aril, heteroalifatic, sau heteroaril. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare R_{10} , R_{20} , R_{30} , și R_{40} sunt în mod independent hidrogen, alchil, alil, vinil, sau aminoalchil. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare R_{10} , R_{20} , R_{30} , și R_{40} sunt în mod independent hidrogen, alchil, alil, vinil, $-(CH_2)_dNH_2$, $-(CH_2)_dN[(CH_2)_eNH_2]_2$ unde d și e sunt în mod independent 2-4. În fiecare dintre realizările anterioare exemplare din acest paragraf, m și z pot fi în mod independent 0, 1, 2 sau 3 și n este 0 sau 1.

[0168] Într-o realizare, polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat cuprinzând restul unei amine care corespunde cu Formula 2, polimerul aminic reticulat este preparat prin (i) polimerizarea cu substituție a aminei care corespunde cu Formula 2 cu un reticulant polifuncțional (opțional de asemenea cuprinzând radicali de amină) sau (2) polimerizarea radicală a unei amine care corespunde cu Formula 2, și X_2 este alifatic sau heteroalifatic. De exemplu, într-o astfel de realizare X_2 este alifatic sau heteroalifatic și R_{10} , R_{20} , R_{30} , și R_{40} sunt în mod independent hidrogen, alifatic, heteroalifatic. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare X_2 este alchil sau aminoalchil și R_{10} , R_{20} , R_{30} , și R_{40} sunt în mod independent hidrogen, alifatic, sau heteroalifatic. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare X_2 este alchil sau aminoalchil și R_{10} , R_{20} , R_{30} , și R_{40} sunt în mod independent

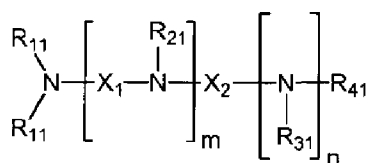
hidrogen, alchil, alil, vinil, sau aminoalchil. În fiecare dintre realizările anterioare exemplare din acest paragraf, m și z pot fi în mod independent 0, 1, 2 sau 3 și n este 0 sau 1.

[0169] Într-o realizare, polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat cuprinzând restul unei amine care corespunde cu Formula 2, polimerul aminic reticulat este preparat prin (i) polimerizarea cu substituție a aminei care corespunde cu Formula 2 cu un reticulant polifuncțional (opțional de asemenea cuprinzând radicali de amină) sau (2) polimerizarea radicală a unei amine care corespunde cu Formula 2, și m este un întreg pozitiv. De exemplu, într-o astfel de realizare m este un întreg pozitiv, z este zero și R₂₀ este hidrogen, alifatic sau heteroalifatic. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare m este un întreg pozitiv (de exemplu, 1 până la 3). z este un întreg pozitiv (de exemplu, 1 până la 2), X₁₁ este hidrogen, alifatic sau heteroalifatic, și R₂₀ este hidrogen, alifatic sau heteroalifatic. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare m este un întreg pozitiv, z este zero, unu sau doi. X₁₁ este hidrogen, alchil, alchenil, sau aminoalchil, și R₂₀ este hidrogen, alchil, alchenil, sau aminoalchil.

[0170] Într-o realizare, polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat cuprinzând restul unei amine care corespunde cu Formula 2, polimerul aminic reticulat este preparat prin (i) polimerizarea cu substituție a aminei care corespunde cu Formula 2 cu un reticulant polifuncțional (opțional de asemenea cuprinzând radicali de amină) sau (2) polimerizarea radicală a unei amine care corespunde cu Formula 2, și n este un întreg pozitiv și R₃₀ este hidrogen, alifatic sau heteroalifatic. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare n este 0 sau 1, și R₃₀ este hidrogen, alchil, alchenil, sau aminoalchil.

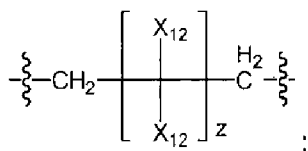
[0171] Într-o realizare, polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat cuprinzând restul unei amine care corespunde cu Formula 2, polimerul aminic reticulat este preparat prin (i) polimerizarea cu substituție a aminei care corespunde cu Formula 2 cu un reticulant polifuncțional (opțional de asemenea cuprinzând radicali de amină) sau (2) polimerizarea radicală a unei amine care corespunde cu Formula 2, și m și n sunt în mod independent întregi non-negativi și X₂ este alifatic sau heteroalifatic. De exemplu, într-o astfel de realizare m este 0 până la 2, n este 0 sau 1, X₂ este alifatic sau heteroalifatic, și R₁₀, R₂₀, R₃₀, și R₄₀ sunt în mod independent hidrogen, alifatic, sau heteroalifatic. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare m este 0 până la 2, n este 0 sau 1, X₂ este alchil sau aminoalchil, și R₁₀, R₂₀, R₃₀, și R₄₀ sunt în mod independent hidrogen, alifatic, sau heteroalifatic. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare m este 0 până la 2, n este 0 sau 1, X₂ este alchil sau aminoalchil, și R₁₀, R₂₀, R₃₀, și R₄₀ sunt în mod independent hidrogen, alchil, alchenil, sau aminoalchil.

[0172] În unele realizări, polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat cuprinzând restul unei amine care corespunde cu Formula 2a și polimerul aminic reticulat este preparat prin polimerizarea cu substituție a aminei care corespunde cu Formula 2a cu un reticulant polifuncțional (opțional de asemenea cuprinzând radicali de amină):



Formula 2a

in care
m și n sunt în mod independent întregi non-negativi;
fiecare R₁₁ este în mod independent hidrogen, hidrocarbil, heteroalifatic, sau heteroaril;
R₂₁ și R₃₁, sunt în mod independent hidrogen sau heteroalifatic;
R₄₁ este hidrogen, hidrocarbil substituit, sau hidrocarbil;
X₁ este



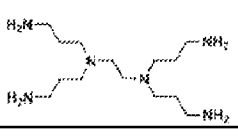
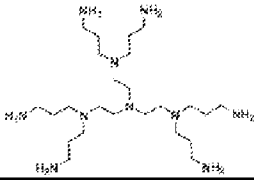
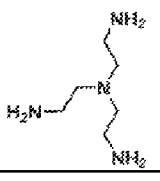
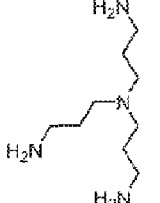
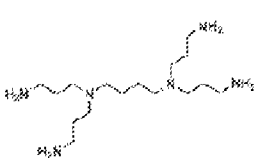
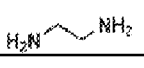
X₂ este alchil sau hidrocarbil substituit;
fiecare X₁₂ este în mod independent hidrogen, hidroxi, amino, aminoalchil, acid boronic sau halo; și
z este un număr non-negativ.

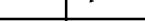
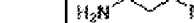
[0173] Într-o realizare, polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat cuprinzând restul unei amine care corespunde cu Formula 2a și polimerul aminic reticulat este preparat prin polimerizarea cu substituție a aminei care corespunde cu Formula 1 cu un reticulant polifuncțional (opțional de asemenea cuprinzând radicali de amină). De exemplu, într-o astfel de realizare, m și z sunt în mod independent 0, 1, 2 sau 3, și n este 0 sau 1.

[0174] Într-o realizare, polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat cuprinzând restul unei amine care corespunde cu Formula 2a, polimerul aminic reticulat este preparat prin polimerizarea cu substituție a aminei care corespunde cu Formula 2a cu un reticulant polifuncțional (opțional de asemenea cuprinzând radicali de amină), și fiecare R_{11} este în mod independent hidrogen, alifatic, aminoalchil, haloalchil, sau heteroaril, R_{21} și R_{31} sunt în mod independent hidrogen sau heteroalifatic și R_{41} este hidrogen, alifatic, aril, heteroalifatic, sau heteroaril. De exemplu, într-o astfel de realizare fiecare R_{11} este hidrogen, alifatic, aminoalchil, sau haloalchil, R_{21} și R_{31} sunt în mod independent hidrogen sau heteroalifatic și R_{41} este hidrogen, alchilamino, aminoalchil, alifatic, sau heteroalifatic. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare fiecare R_{11} este hidrogen, alifatic, aminoalchil, sau haloalchil, R_{21} și R_{31} sunt hidrogen sau aminoalchil, și R_{41} este hidrogen, alifatic, sau heteroalifatic. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare fiecare R_{11} și R_{41} este în mod independent hidrogen, alchil, sau aminoalchil, și R_{21} și R_{31} sunt în mod independent hidrogen sau heteroalifatic. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare fiecare R_{11} și R_{41} este în mod independent hidrogen, alchil, - $(CH_2)_dNH_2$, - $(CH_2)_dN[(CH_2)_eNH_2]_2$ unde d și e sunt în mod independent 2-4, și R_{21} și R_{31} sunt în mod independent hidrogen sau heteroalifatic. În fiecare dintre realizările anterioare exemplare din acest paragraf, m și z pot fi în mod independent 0, 1, 2 sau 3 și n este 0 sau 1.

[0175] Aminele exemplare pentru sinteza polimerilor cuprinzând unități repetitive care corespund cu Formula 2a includ, dar nu sunt limitate la, aminele care apar în Tabelul A.

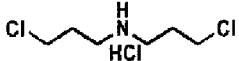
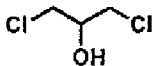
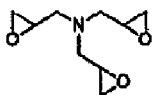
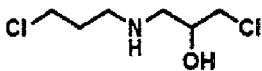
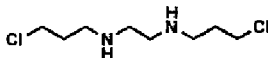
Tabelul A

Abreviație	Denumirea IUPAC	Alte denumiri		MW (g/mol)
C2A3BTA	1,3-Bis[bis(2-aminoetil)amino]propan			288,48
C2A3G2	3-Amino-1-{[2-(bis{2-[bis(3-aminopropil)amino]etil}amino)etil](3-aminopropil)amino}propan			488,81
C2PW	2-[Bis(2-aminoetil)amino]etanamină	2,2',2''-Triaminotrietilamină sau 2,2',2''-Nitrilotrietilamină		146,24
C3PW	Tris(3-aminopropil)amină			188,32
C4A3BTA	1,4-Bis[bis(3-aminopropil)amino]butan			316,54
EDA1	1,2-Etandiamină			60,1
EDA2	2-Amino-1-(2-aminoetilamino)etan	Bis(2-aminoetil)amină		103,17

Abreviație	Denumirea IUPAC	Alte denumiri		MW (g/mol)
		sau 2,2'- Diaminodietilamină		
EDA3	1,2-Bis(2-aminoetilamino)etan	<i>N,N'</i> -Bis(2-aminoetil)etan-1,2-diamină		146,24
PDA1	1,3-Propandiamină			74,3
PDA2	3,3'-Diaminodipropilamină			131,22

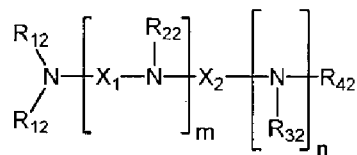
[0176] Reticulanții exemplari pentru sinteza polimerilor cuprinzând restul aminelor care corespund cu Formula 2a includ dar nu sunt limitați la reticulantii care apar în Tabelul B.

Tabelul B

Abreviație	Denumirea comună	Denumirea IUPAC		MW (g/mol)
BCPA	Bis(3-cloropropil)amină	Bis(3-cloropropil)amină		206,54
DC2OH	1,3-dicloroizopropanol	1,3-Dicloro-2-propanol		128,98
DCE	dicloroetan	1,2-dicloroetan		98,96
DCP	Dicloropropan	1,3-Dicloropropan		112,98
ECH	Epiclorohidrin	1-cloro-2,3-epoxipropan		92,52
TGA	Triglicidil amină	Tris[(2-oxiranil)metil]amină		185,22
BCPOH	Bis(3-cloropropil) amină-OH	3-Cloro-1-(3-cloropropilamino)-2-propanol		186,08
BCPEDA	Bis(cloropropil) etilendiamină	1,2-Bis(3-cloropropilamino)etan		213,15

5

[0177] În unele realizări, polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat cuprinzând restul unei amine care corespunde cu Formula 2b și polimerul aminic reticulat este preparat prin polimerizarea radicală a unei amine care corespunde cu Formula 2b:



Formula 2b

in care

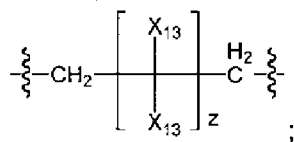
m și n sunt în mod independent întregi non-negativi;

fiecare R_{12} este in mod independent hidrogen, hidrocarbil substituit, sau hidrocarbil;

R₂₂ și R₃₂ sunt în mod independent hidrogen hidrocarbil substituit, sau hidrocarbil;

R_{42} este hidrogen, hidrocarbil sau hidrocarbil substituit;

X_1 este



5

X_2 este alchil, aminoalchil, sau alcanol;

fiecare X_{13} este în mod independent hidrogen, hidroxi, aliciclic, amino, aminoalchil, halogen, alchil, heteroaril, acid boronic sau aril;

z este un număr non-negativ, și

10 amina care corespunde cu Formula 2b cuprinde cel puțin o grupare alil.

[0178] Într-o realizare, polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat cuprinzând restul unei amine care corespunde cu Formula 2b, polimerul aminic reticulat este preparat prin polimerizarea radicală a unei amine care corespunde cu Formula 2b, și m și z sunt în mod independent 0, 1, 2 sau 3, și n este 0 sau 1.

15 [0179] Într-o realizare, polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat cuprinzând restul unei amine care corespunde cu Formula 2b, polimerul aminic reticulat este preparat prin polimerizarea radicală a unei amine care corespunde cu Formula 1, și (i) R_{12} sau R_{42} în mod independent cuprinde cel puțin un radical alil sau vinil, (ii) m este un întreg pozitiv și R_{22} cuprinde cel puțin un radical alil sau vinil, și/sau (iii) n este un întreg pozitiv și R_{32} cuprinde cel puțin un radical alil. De exemplu, într-

20 o astfel de realizare, m și z sunt în mod independent 0, 1, 2 sau 3 și n este 0 sau 1. De exemplu, într-o astfel de realizare R_{12} sau R_{42} , în combinație cuprinde cel puțin doi radicali de alil sau vinil. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare, m este un întreg pozitiv și R_{12} , R_{22} și R_{42} , în combinație cuprind cel puțin doi radicali de alil sau vinil. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare, n este un întreg pozitiv și R_{12} , R_{32} și R_{42} , în combinație cuprind cel puțin doi radicali de alil sau vinil.

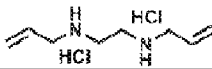
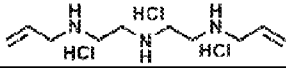
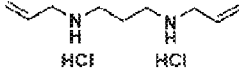
25 [0180] Într-o realizare, polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat cuprinzând restul unei amine care corespunde cu Formula 2b, polimerul aminic reticulat este preparat prin polimerizarea radicală a unei amine care corespunde cu Formula 2b, și fiecare R_{12} este în mod independent hidrogen, aminoalchil, alil, sau vinil, R_{22} și R_{32} sunt în mod independent hidrogen, alchil, aminoalchil, haloalchil, alchenil, alcanol, heteroaril, aliciclic, heterociclic, sau aril, și R_{42} este hidrogen sau hidrocarbil substituit. De exemplu, într-o astfel de realizare fiecare R_{12} este aminoalchil, alil sau vinil, R_{22} și R_{32} sunt în mod independent hidrogen, alchil, aminoalchil, haloalchil, alchenil, sau alcanol, și R_{42} este hidrogen sau hidrocarbil substituit. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare fiecare

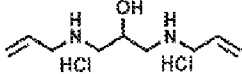
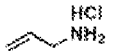
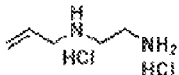
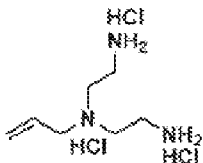
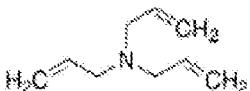
35 R_{12} și R_{42} este în mod independent hidrogen, alchil, alil, vinil, $-(CH_2)_dNH_2$ sau $-(CH_2)_dN[(CH_2)_eNH_2]_2$ unde d și e sunt în mod independent 2-4, și R_{22} și R_{32} sunt în mod independent hidrogen sau heteroalifatic.

[0181] Exemplele de amine și reticulanți (sau sărurile acestora, de exemplu sărurile de acid clorhidric, acid fosforic, acid sulfuric, sau acid bromhidric ale acestora) pentru sinteza polimerilor descriși prin

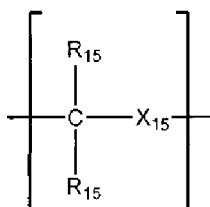
40 Formula 2b includ dar nu sunt limitate la cele din Tabelul C.

Tabelul C

Abreviație	Denumirea comună	Denumirea IUPAC		MW (g/mol)
DABDA1	Dialilbutildiamină	1,4-Bis(alilamino)butan		241,2
DAEDA1	Dialiletildiamină	1,2-Bis(alilamino)etan		213,15
DAEDA2	Dialildietilentriamină	2-(Alilamino)-1-[2-(alilamino)etilamino]etan		292,67
DAPDA	Dialilpropildiamină	1,3-Bis(alilamino)propan		227,17

Abreviație	Denumirea comună	Denumirea IUPAC		MW (g/mol)
POHDA	Dialilaminizopropanol	1,3-Bis(alilamino)-2-propanol		243,17
AAH	Alilamină	2-Propen-1-ilamină		93,5
AEAAH	Aminoetilalilamină	1-(Alilamino)-2-aminoetan		173,08
BAEAAH	Bis(2-aminoetil)alilamină	1-[N-Alil(2-aminoetil)amino]-2-aminoetan		252,61
TAA	Trialilamină	N,N,N-trialilamină		137,22

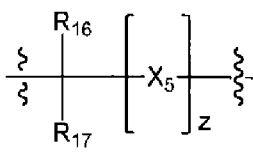
[0182] În unele realizări, polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat derivat dintr-o reacție a polimerilor preformați rezultați care utilizează monomerii descriși în oricare dintre Formulele 1, 1a, 1b, 1c, 2, 2a și 2b sau un polimer liniar cuprins dintr-o unitate de repetare descrisă cu Formula 3 cu reticulanti externi sau funcționalitatea polimerului pre-existent care pot servi ca situsuri de reticulare. Formula 3 poate fi o unitate de repetare a unui copolimer preformat sau terpolimer unde X₁₅ este fie un copolimer aleatoriu, alternativ, sau bloc. Unitatea de repetare din Formula 3 poate reprezenta de asemenea unitatea de repetare a unui polimer preformat care este ramificat, sau hiperramificat, în care punctul ramificării primare poate fi de la orice atom din catena principală a polimerului:



Formula 3

in care

- 15 R₁₅, R₁₆ și R₁₇ sunt in mod independent hidrogen, hidrocarbil, hidrocarbil substituit, hidroxil, amino, acid boronic sau halo;
X₁₅ este



20

X₅ este hidrocarbil, hidrocarbil substituit, oxo (-O-), sau amino și z este un număr non-negativ.

- [0183] Intr-o realizare, R₁₅, R₁₆ și R₁₇ sunt in mod independent hidrogen, aril, sau heteroaril, X₅ este hidrocarbil, hidrocarbil substituit, oxo sau amino, și m și z sunt întregi non-negativi. Intr-o altă realizare, R₁₅, R₁₆ și R₁₇ sunt in mod independent alifatic sau heteroalifatic, X₅ este hidrocarbil, hidrocarbil substituit, oxo (-O-) sau amino, și m și z sunt întregi non-negativi. Intr-o altă realizare, R₁₅,
- 25

R₁₆ și R₁₇ sunt în mod independent alifatic nesaturat sau heteroalifatic nesaturat, X₅ este hidrocarbil, hidrocarbil substituit, oxo, sau amino, și z este un întreg non-negativ. Într-o altă realizare, R₁₅, R₁₆ și R₁₇ sunt în mod independent alchil sau heteroalchil, X₅ este hidrocarbil, hidrocarbil substituit, oxo, sau amino, și z este un întreg non-negativ. Într-o altă realizare, R₁₅, R₁₆ și R₁₇ sunt în mod independent alchilamino, aminoalchil, hidroxil, amino, acid boronic, halo, haloalchil, alcanol, sau eteric. X₅ este hidrocarbil, hidrocarbil substituit, oxo, sau amino, și z este un întreg non-negativ. Într-o altă realizare, R₁₅, R₁₆ și R₁₇ sunt în mod independent hidrogen, hidrocarbil, hidrocarbil substituit, hidroxil, amino, acid boronic sau halo, X₅ este oxo, amino, alchilamino, eteric, alcanol, sau haloalchil, și z este un întreg non-negativ.

[0184] Agenții de reticulare exemplari care pot fi utilizați în reacțiile de polimerizare radicală includ, dar nu sunt limitați la, unul sau mai mulți agenți de reticulare multifuncționali cum ar fi: 1,4-bis(alilamino)butan, 1,2-bis(alilamino)etan, 2-(alilamino)-1-[2-(alilamino)etilamino]etan, 1,3-bis(alilamino)propan, 1,3-bis(alilamino)-2-propanol, triailamină, dialilamină, divinilbenzen, 1,7-octadienă, 1,6-heptadienă, 1,8-nonadienă, 1,9-decadienă, 1,4-diviniloxibutan, 1,6-hexametilenbisacrilamidă, etilen bisacrilamidă, N,N'-bis(vinilsulfonilacetil)etilen diamină, 1,3-bis(vinilsulfonil) 2-propanol, vinilsulfonă, N,N'-metilenbisacrilamidă polivinil eter, polialileter, divinilbenzen, 1,4-diviniloxibutan, și combinații ale acestora.

[0185] Polimerii reticulați derivați din monomerii și polimerii din formulele 1 până la 3 pot fi sintetizați fie în soluție sau bulk fie în medii dispersate. Exemplele de solvenți care sunt adecvați pentru sinteza polimerilor din prezenta divulgare includ, dar nu sunt limitate la apă, alcoolii cu fierbere joasă (metanol, etanol, propanol, butanol), dimetilformamidă, dimetilsulfoxid, heptan, clorobenzen, toluen.

[0186] Așa cum s-a notat anterior, produsul din prima etapă de polimerizare este preferabil sub formă de perle al căror diametru este controlat în intervalul de 5 până la 1000 microni, preferabil 10 până la 500 microni și cel mai preferat 40 - 180 microni.

[0187] Produsul din prima etapă de polimerizare este preferabil sub forma perlelor al căror Raport al expandării în apă este între 2 și 10, mai preferabil aproximativ 3 până la aproximativ 8, și cel mai preferabil aproximativ 4 până la aproximativ 6.

[0188] Suplimentar, dacă perlele de polimer reticulat care rezultă din prima etapă de polimerizare sunt protonate, acest lucru poate reduce cantitatea de reticulare azot-azot în a doua etapă de reticulare. În mod corespunzător, în anumite realizări polimerul aminic preformat este cel puțin parțial deprotonat prin tratamentul cu o bază, preferabil o bază puternică cum ar fi o bază hidroxid. De exemplu, într-o realizare baza poate fi NaOH, KOH, NH₄OH, NaHCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, LiOH, Li₂CO₃, CsOH sau alți hidroxizi metalici. Dacă sarcinile sunt îndepărtate din perla polimerului aminic reticulat preformat prin deprotonare, perla va tinde să colapseze și agentul de reticulare utilizat în a doua etapă ar putea să nu fie capabil să acceseze situsurile de legare de pe polimer în afară de cazul când perla este împiedicată să colapseze. Un mijloc de împiedicare a perlei de polimer reticulat să colapseze este utilizarea unui agent de expandare cum ar fi apă pentru a expanda perla, prin urmare permițând reticulantului din etapa a doua să acceseze situsurile de legare.

[0189] Polimerul preformat poate fi reticulat pentru a forma polimerul reticulat post-polimerizare utilizând oricare dintr-un interval de compuși de reticulare conținând cel puțin două grupări funcționale amino-reactive. Într-o astfel de realizare, reticulantul este un compus conținând cel puțin două grupări amino-reactive selectate din grupul constând din halogenuri, epoxizi, fosgen, anhidride, carbamați, carbonați, izocianați, tioizocianați, ester, ester activi, acizi carboxilici și derivați ai acestora, sulfonați și derivați ai acestora, halogenuri de acil, aziridine, α,β-carbonili nesaturați, cetone, aldehide, și grupări de pentafluoroaril. Reticulantul poate fi, de exemplu, oricare dintre reticulantii divulgați în acest document, incluzând un reticulant selectat din Tabelul B. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare reticulantul este o dihalogenură cum ar fi un dicloroalcan.

[0190] Așa cum s-a notat mai sus, în anumite realizări poate fi inclus un agent de expandare pentru polimerul aminic preformat în amestecul de reacție pentru a doua etapă de polimerizare împreună cu agentul de reticulare. În general, agentul de expandare și agentul de reticulare pot fi miscibili sau nemiscibili și agentul de expandare poate fi orice compoziție sau combinație de compoziții care are capacitatea de a expanda polimerul aminic preformat. Agenții de expandare exemplari includ solvenți polari cum ar fi apă, metanol, etanol, *n*-propanol, izopropanol, *n*-butanol, acid formic, acid acetic, acetonitril, dimetilformamidă, dimetilsulfoxid, nitrometan, carbonat de propilenă, sau o combinație a acestora. Suplimentar, cantitatea agentului de expandare inclus în amestecul de reacție este mai mică decât capacitatea de absorbție a polimerului aminic preformat pentru agentul de expandare. În invenție, raportul de masă al agentului de expandare la polimerul preformat în amestecul de reacție va fi mai mic de 1:1. Ca exemplu suplimentar, în unele realizări raportul de masă al agentului de expandare la polimerul preformat în amestecul de reacție va fi mai mic de 0,5:1. Ca exemplu suplimentar, în unele realizări raportul de masă al agentului de expandare la polimerul preformat în

amestecul de reacție va fi mai mic de 0,4:1. Ca exemplu suplimentar, în unele realizări raportul de masă al agentului de expandare la polimerul preformat în amestecul de reacție va fi mai mic de 0,3:1. În general, totuși, raportul de masă al agentului de expandare la polimerul preformat în amestecul de reacție va fi de obicei de cel puțin 0,05:1, în mod respectiv.

[0191] Când agentul de expandare cuprinde apă, raportul de masă al apei la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție va fi mai mic decât aproximativ 1:1. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare amestecul de reacție cuprinde apă ca agent de expandare și raportul de masă al apei la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție va fi de obicei mai mic decât aproximativ 0,75:1. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare amestecul de reacție cuprinde apă ca agent de expandare și raportul de masă al apei la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție va fi de obicei mai mic decât aproximativ 0,5:1. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare amestecul de reacție cuprinde apă ca agent de expandare și raportul de masă al apei la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție va fi de obicei mai mic decât aproximativ 0,25:1. În general, totuși, când apa este utilizată ca agent de expandare raportul de masă al apei la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție va fi de obicei de cel puțin aproximativ 0,15:1 (apă la polimer) dar mai mic decât capacitatea de absorbție a apei a polimerului aminic preformat. Ca exemplu suplimentar, într-o realizare raportul de masă al apei la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție va fi de obicei de cel puțin aproximativ 0,2:1 dar mai mic decât capacitatea de absorbție a apei a polimerului aminic preformat. Ca exemplu suplimentar, într-o realizare raportul de masă al apei la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție va fi de obicei de cel puțin aproximativ 0,25:1 dar mai mic decât capacitatea de absorbție a apei a polimerului aminic preformat. Ca exemplu suplimentar, într-o realizare raportul de masă al apei la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție va fi de obicei de cel puțin aproximativ 0,5:1 dar mai mic decât capacitatea de absorbție a apei a polimerului aminic preformat. Ca exemplu suplimentar, într-o realizare raportul de masă al apei la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție va fi de obicei de cel puțin aproximativ 0,75:1 dar mai mic decât capacitatea de absorbție a apei a polimerului aminic preformat. Ca exemplu suplimentar, într-o realizare raportul de masă al apei la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție va fi de obicei de cel puțin aproximativ 1:1 dar mai mic decât capacitatea de absorbție a apei a polimerului aminic preformat.

[0192] În fiecare dintre realizările anterioare, amestecul de reacție poate conține un interval larg de cantități ale agenților de reticulare. De exemplu, într-o realizare reticulantul poate fi utilizat în mare exces față de cantitatea de polimer aminic preformat în amestecurile de reacție. Altfel spus, în astfel de realizări agentul de reticulare este un solvent de reticulare, *adică*, este atât un solvent pentru amestecul de reacție cât și un agent de reticulare pentru polimerul aminic preformat. În astfel de realizări, alți solvenți pot fi incluși opțional în amestecul de reacție dar nu sunt necesari. Alternativ, polimerul aminic preformat, agentul de expandare și reticulantul pot fi dispersați într-un solvent care este miscibil cu reticulantul și nemiscibil cu agentul de expandare. De exemplu, în unele realizări agentul de expandare poate fi un solvent polar; în unele astfel de realizări, de exemplu, agentul de expandare poate cuprinde apă, metanol, etanol, n-propanol, izopropanol, acid formic, acid acetic, acetonitril, dimetilformamidă, dimetilsulfoxid, nitrometan, sau o combinație a acestora. Ca exemplu suplimentar, când agentul de expandare cuprinde un solvent polar, sistemul de solvenți pentru amestecul de reacție va cuprinde de obicei un solvent nepolar cum ar fi pentan, ciclopentan, hexan, ciclohexan, benzen, toluen, 1,4-dioxan, cloroform, dietil eter, diclorometan, dicloroetan, dicloropropan, diclorobutan, sau o combinație a acestora. În anumite realizări, reticulantul și solventul pot fi aceiași; *adică*, solventul este un solvent de reticulare cum ar fi 1,2-dicloroetan, 1,3-dicloropropan, 1,4-diclorobutan sau o combinație a acestora.

[0193] În acele realizări în care amestecul de reacție cuprinde un agent de expandare, uneori este de preferat să se combine polimerul aminic preformat cu solventul (uneori alternativ menționat ca dispersant) înainte ca polimerul aminic preformat să fie combinat cu agentul de expandare în amestecul de reacție. În anumite realizări, polimerul reticulat rezultat tinde să fie mai puțin agregat atunci când polimerul aminic preformat este combinat cu un solvent (dispersant) care este nemiscibil cu agentul de expandare înainte ca polimerul aminic preformat să fie combinat cu agentul de expandare. Astfel, în anumite realizări mai puțin de 25% din particulele dintr-o mostră reprezentativă a unei populații de particule aminice reticulate post-polimerizare sunt agregate în aglomerate. De exemplu, în unele realizări mai puțin de 20% din particulele dintr-o mostră reprezentativă a unei populații de particule aminice reticulate post-polimerizare sunt agregate în aglomerate. Ca exemplu suplimentar, în unele realizări mai puțin de 15% din particulele dintr-o mostră reprezentativă a unei populații de particule aminice reticulate post-polimerizare sunt agregate în aglomerate. Ca exemplu suplimentar, în unele realizări mai puțin de 10% din particulele dintr-o mostră reprezentativă a unei populații de particule aminice reticulate post-polimerizare sunt agregate în aglomerate. Ca exemplu suplimentar, în unele realizări mai puțin de 5% din particulele dintr-o mostră reprezentativă a unei

populații de particule aminice reticulate post-polimerizare sunt agregate în aglomerate. Ca exemplu suplimentar, în unele realizări mai puțin de 1 % din particulele dintr-o mostră reprezentativă a unei populații de particule aminice reticulate post-polimerizare sunt agregate în aglomerate. Agregarea poate fi evaluată utilizând microscopia sau alte mijloace de măsurare a distribuției dimensiunilor particulelor. Lipsa de agregare poate fi definită ca perle în general separate, având curgere liberă care nu prezintă aglomerații macroscopice și/sau microscopice. Distribuția dimensiunilor particulelor (așa cum s-a definit în altă parte) poate indica dacă agregarea a avut loc, de exemplu dacă dimensiunea medie ($d(50)$) și/sau $d(90)$ a polimerului aminic reticulat post-polimerizare crește după etapa de reticulare față de perlele polimerului aminic preformat cum s-a descris anterior.

[0194] Intr-o realizare, un polimer aminic preformat este format într-o primă etapă și polimerul aminic preformat este reticulat într-o a doua etapă la polimerul reticulat post-polimerizare fără izolarea polimerului aminic preformat între prima și a doua etapă (uneori menționată ca „sinteză într-un singur vas”). De exemplu, într-o astfel de realizare un polimer aminic preformat este format într-un prim amestec de reacție (cum s-a descris anterior în acest document) și, fără izolarea polimerului aminic preformat format în primul amestec de reacție, polimerul aminic preformat este apoi reticulat utilizând oricare dintre reticulantii divulgați în acest document (incluzând, de exemplu, un reticulant selectat din Tabelul B). Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul preformat poate fi dispersat în oricare dintre solvenții ne-polari divulgați în acest document (incluzând de exemplu, un solvent de reticulare) pentru a forma un amestec de reacție și este adăugat un agent de expandare la amestecul de reacție. Într-o astfel de realizare exemplară, reticulantul este selectat din Tabelul B, solventul este un solvent de reticulare nemiscibil cu apa cum ar fi 1,2-dicloroetan („DCE”) sau 1,3-dicloropropan („DCP”), și agentul de expandare cuprinde apă. În fiecare dintre realizările anterioare, polimerul preformat poate fi un polimer conținând amină care conține un rest al unui monomer descris în oricare dintre Formulele 1, 1a, 1b, 1c, 2, 2a și 2b sau un polimer liniar cuprins dintr-o unitate de repetare descrisă prin Formula 3; de exemplu, în fiecare dintre realizările anterioare, polimerul preformat poate conține restul de două sau mai multe amine cu moleculă mică și reticulantii divulgați în Tabelul C.

[0195] Intr-o realizare exemplară, un polimer poliaminic preformat este reticulat, de exemplu în condiții de suspensie pentru a genera o particulă de dimensiune și morfologie țintite ale particulei. Reticulantul poate fi fie miscibil în apă fie nemiscibil în apă. Când este utilizat un reticulant nemiscibil cu apa (de exemplu, DCE sau DCP) ca dispersant, sunt obținute selectivități ridicate de legare a clorurii, după cum s-a demonstrat, de exemplu, în SIB și/sau SOB.

[0196] Intr-o realizare poate fi format un polimer aminic și apoi reticulat mai departe în același flacon de reacție și într-o serie de reacții. Un polimer aminic reticulat poate fi preparat, de exemplu, în condiții de suspensie pentru a genera o particulă de dimensiune și morfologie țintite ale particulei. În același flacon de reacție, și fără izolare, conținutul de apă din perle poate fi scăzut prin metode Dean Stark sau alte tehnici similare de evaporare. Apa este ajustată la cantitatea țintită astfel încât poate fi efectuată o a doua reacție de reticulare pentru a produce un polimer final cu proprietățile și caracteristicile dorite.

[0197] Intr-o realizare, polimerul aminic reticulat este tratat pentru a reduce concentrația oricărei grupări reziduale amino-reactive (*de exemplu*, grupări funcționale amino-reactive) introduse la polimerul reticulat printr-un reticulant. De exemplu, într-o astfel de realizare polimerul reticulat (*de exemplu*, un polimer reticulat post-polimerizare cum s-a descris anterior) este tratat cu un agent de stingere cum ar fi o bază, este spălat, încălzit, sau altfel tratat pentru a îndepărta sau stinge grupările amino-reactive. De exemplu, într-o realizare polimerul reticulat este tratat cu hidroxid de amoniu. Tratatul cu hidroxid de amoniu poate avea loc imediat după reacție, în timpul etapelor de spălare, sau după ce polimerul a fost spălat și uscat, în care caz polimerul poate fi procesat printr-o altă serie de etape de spălare. Într-o altă realizare, polimerul reticulat este încălzit într-un cuptor convențional sau în unul cu vid la o temperatură peste temperatura camerei pentru o perioadă de timp, de exemplu 60°C pentru mai mult de 36 de ore. Incubarea în cuptor poate avea loc sub o atmosferă inertă (*de exemplu*, azot sau argon) pentru a reduce posibilitatea de oxidare.

[0198] Intr-o realizare, un polimer aminic preformat caracterizat printr-o primă selectivitate pentru clorură față de citrat, fosfat și/sau taurocolat în SGF, SIB și/sau SOB este reticulat într-o reacție de reticulare post-polimerizare pentru a furniza un polimer reticulat (*adică*, polimerul reticulat post-polimerizare) având o a doua selectivitate (diferită) pentru clorură față de citrat, fosfat și/sau taurocolat în SGF, SIB și/sau SOB. Într-o astfel de realizare, polimerul aminic preformat este produsul de reacție al unei polimerizări cu substituție a reactivilor polifuncționali cel puțin unul dintre aceștia cuprinzând radicali de amină. Într-o altă astfel de realizare, polimerul preformat este produsul de reacție al unei polimerizări radicale a unui monomer cuprinzând cel puțin un radical de amină sau radical conținând azot. Intr-o a doua etapă de reticulare (care poate fi efectuată opțional după ce

polimerul preformat este izolat sau ca o a doua etapă dintr-o reacție într-un singur vas), polimerul aminic preformat este reticulat cu un reticulant polifuncțional, conținând opțional radicali de amină.

[0199] Intr-o realizare exemplară polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate crescută de legare pentru clorură și o capacitate redusă de legare pentru fosfat în SIB față de polimerul aminic preformat. De exemplu, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate crescută de legare pentru clorură și o capacitate redusă de legare pentru fosfat în SIB față de polimerul preformat. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru clorură în SIB care este cu cel puțin 10% mai mare decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru clorură în SIB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru clorură în SIB care este cu cel puțin 25% mai mare decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru clorură în SIB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru clorură în SIB care este cu cel puțin 50% mai mare decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru clorură în SIB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru clorură în SIB care este cu cel puțin 75% mai mare decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru clorură în SIB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru clorură în SIB care este cu cel puțin 100% mai mare decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru clorură în SIB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru clorură în SIB care este cu cel puțin 125% mai mare decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru clorură în SIB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru clorură în SIB care este cu cel puțin 150% mai mare decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru clorură în SIB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru clorură în SIB care este cu cel puțin 200% mai mare decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru clorură în SIB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru fosfat în SIB care este cu cel puțin 10% mai mică decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru fosfat în SIB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru fosfat în SIB care este cu cel puțin 20% mai mică decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru fosfat în SIB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru fosfat în SIB care este cu cel puțin 30% mai mică decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru fosfat în SIB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru fosfat în SIB care este cu cel puțin 40% mai mică decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru fosfat în SIB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru fosfat în SIB care este cu cel puțin 50% mai mică decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru fosfat în SIB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru fosfat în SIB care este cu cel puțin 60% mai mică decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru fosfat în SIB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru fosfat în SIB care este cu cel puțin 70% mai mică decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru fosfat în SIB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru fosfat în SIB care este cu cel puțin 80% mai mică decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru fosfat în SIB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru fosfat în SIB care este cu cel puțin 90% mai mică decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru fosfat în SIB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru fosfat în SIB care este cu cel puțin 95% mai mică decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru fosfat în SIB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are (i) o capacitate crescută de legare pentru clorură (creșterea procentuală fiind de cel puțin 10%, 25%, 50%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175%, sau chiar cel puțin 200%) și o capacitate redusă de legare pentru fosfat în SIB (scăderea procentuală fiind de cel puțin 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% sau chiar cel puțin 95%) față de polimerul aminic preformat și (ii) o capacitate redusă de legare pentru clorură în SGF față de polimerul aminic preformat.

[0200] Intr-o realizare exemplară polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate crescută de legare pentru clorură și o capacitate redusă de legare pentru fosfat, citrat sau taurocolat în SOB față de polimerul aminic preformat. De exemplu, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate crescută de legare pentru clorură și o capacitate redusă de legare pentru fosfat în SOB față de polimerul preformat. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate crescută de legare pentru clorură și o capacitate

redușă de legare pentru citrat în SOB față de polimerul aminic preformat. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate crescută de legare pentru clorură și o capacitate redusă de legare pentru taurocolat în SOB față de polimerul aminic preformat. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate crescută de legare pentru clorură și o capacitate redusă de legare pentru fosfat, citrat și taurocolat, combinate, în SOB față de polimerul aminic preformat.

[0201] Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru clorură în SOB care este cu cel puțin 10% mai mare decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru clorură în SOB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru clorură în SOB care este cu cel puțin 25% mai mare decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru clorură în SOB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru clorură în SOB care este cu cel puțin 50% mai mare decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru clorură în SOB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru clorură în SOB care este cu cel puțin 75% mai mare decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru clorură în SOB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru clorură în SOB care este cu cel puțin 100% mai mare decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru clorură în SOB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru clorură în SOB care este cu cel puțin 125% mai mare decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru clorură în SOB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru clorură în SOB care este cu cel puțin 150% mai mare decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru clorură în SOB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru clorură în SOB care este cu cel puțin 200% mai mare decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru clorură în SOB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru fosfat, citrat și taurocolat în SOB care este cu cel puțin 10% mai mică decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru fosfat, citrat și taurocolat în SOB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru fosfat, citrat și taurocolat în SOB care este cu cel puțin 20% mai mică decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru fosfat, citrat și taurocolat în SOB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru fosfat, citrat și taurocolat în SOB care este cu cel puțin 30% mai mică decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru fosfat, citrat și taurocolat în SOB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru fosfat, citrat și taurocolat în SOB care este cu cel puțin 40% mai mică decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru fosfat, citrat și taurocolat în SOB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru fosfat, citrat și taurocolat în SOB care este cu cel puțin 50% mai mică decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru fosfat, citrat și taurocolat în SOB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru fosfat, citrat și taurocolat în SOB care este cu cel puțin 60% mai mică decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru fosfat, citrat și taurocolat în SOB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru fosfat, citrat și taurocolat în SOB care este cu cel puțin 70% mai mică decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru fosfat, citrat și taurocolat în SOB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru fosfat, citrat și taurocolat în SOB care este cu cel puțin 80% mai mică decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru fosfat, citrat și taurocolat în SOB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru fosfat, citrat și taurocolat în SOB care este cu cel puțin 90% mai mică decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru fosfat, citrat și taurocolat în SOB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru fosfat, citrat și taurocolat în SOB care este cu cel puțin 95% mai mică decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru fosfat, citrat și taurocolat în SOB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are (i) o capacitate crescută de legare pentru clorură (creșterea procentuală fiind de cel puțin 10%, 25%, 50%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175%, sau chiar cel puțin 200%) și o capacitate redusă de legare pentru fosfat, citrat și taurocolat în SOB (scăderea procentuală fiind de cel puțin 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% sau chiar cel puțin 95%) față de polimerul aminic preformat și (ii) o capacitate redusă de legare în SGF față de polimerul aminic preformat.

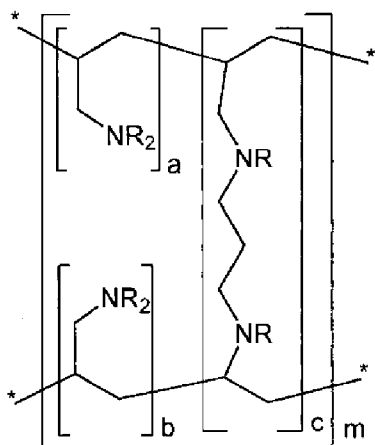
[0202] Moleculele de pornire descrise în formulele 1 până la 3 pot fi copolimerizate cu unul sau mai mulți alți monomeri ai invenției, oligomeri sau alte grupări polimerizabile. Astfel de arhitecturi

copolimerice pot include, dar nu sunt limitate la, polimeri bloc sau de tip bloc, copolimeri grefă, și copolimeri aleatorii. Incorporarea monomerilor descriși prin formulele 1 până la 3 poate varia de la 1% până la 99%. În unele realizări, incorporarea de comonomer este între 20% și 80%.

[0203] Exemplele nelimitative de comonomeri care pot fi utilizați singuri sau în combinație includ: monomeri de stiren, clorhidrat de alilamină, clorhidrat de alilamină substituită, stiren substituit, alchil acrilat, alchil acrilat substituit, alchil metacrilat, alchil metacrilat substituit, acrilonitril, metacrilonitril, acrilamidă, metacrilamidă, N-alchilacrilamidă, N-alchilmetacrilamidă, N,N-dialchilacrilamidă, N,N-dialchilmetacrilamidă, izopren, butadienă, etilen, acetat de vinil, N-vinil amidă, derivați de acid maleic, eter de vinil, alil, metalil și combinații ale acestora. Versiunile funcționalizate ale acestor monomeri pot fi de asemenea utilizate. Monomerii sau comonomerii specifici suplimentari care pot fi utilizați în această invenție includ, dar nu sunt limitați la, 2-propen-1-ilamină, 1-(alilamino)-2-aminoetan, 1-[N-alil(2-aminoetil)amino]-2-aminoetan, metil metacrilat, etil metacrilat, propil metacrilat (toți izomerii), butil metacrilat (toți izomerii), 2-etilhexil metacrilat, izobornil metacrilat, acid metacrilic, benzil metacrilat, fenil metacrilat, metacrilonitril, ametilstiren, metil acrilat, etil acrilat, propil acrilat (toți izomerii), butil acrilat (toți izomerii), 2-etilhexil acrilat, izobornil acrilat, acid acrilic, benzil acrilat, fenil acrilat, acrilonitril, stiren, glicidil metacrilat, 2-hidroxietyl metacrilat, hidroxietyl metacrilat (toți izomerii), hidroxietyl metacrilat (toți izomerii), N,N-dimetilaminoetyl metacrilat, N,N-dietilaminoetyl metacrilat, trietilenglicol metacrilat, anhidridă itaconică, acid itaconic, glicidil acrilat, 2-hidroxietyl acrilat, hidroxietyl acrilat (toți izomerii), hidroxietyl acrilat (toți izomerii), N,N-dimetilaminoetyl acrilat, N,N-dietilaminoetyl acrilat, trietilenglicol acrilat, metacrilamidă, N-metilacrilamidă, N,N-dimetilacrilamidă, N-terț-butylmetacrilamidă, N-N-butylmetacrilamidă, N-metilolmetacrilamidă, N-etilolmetacrilamidă, N-terț-butylacrilamidă, N-N-butylacrilamidă, N-metilolacrilamidă, N-etilolacrilamidă, 4-acrilolmorfolină, acid vinil benzoic (toți izomerii), dietilaminostiren (toți izomerii), acid a-metilvinilbenzoic (toți izomerii), dietilamino ametilstiren (toți izomerii), acid p-vinilbenzensulfonic, sare de p-vinilbenzen sulfonic sodic, trimetoxisililpropil metacrilat, trietoxisililpropil metacrilat, tributoxisililpropil metacrilat, dimetoximetilsililpropil metacrilat, dietoximetilsililpropil metacrilat, dibutoximetilsililpropil metacrilat, diizopropoximetilsililpropil metacrilat, dimetoxisililpropil metacrilat, dietoxisililpropil metacrilat, dibutoxisililpropil metacrilat, diizopropoxisililpropil metacrilat, trimetoxisililpropil acrilat, trietoxisililpropil acrilat, tributoxisililpropil acrilat, dimetoximetilsililpropil acrilat, dietoximetilsililpropil acrilat, dibutoximetilsililpropil acrilat, diizopropoximetilsililpropil acrilat, dimetoxisililpropil acrilat, dietoxisililpropil acrilat, dibutoxisililpropil acrilat, diizopropoxisililpropil acrilat, anhidridă maleică, N-fenilmaleimidă, N-butilmaleimidă, N-vinilformamidă, N-vinil acetamidă, alilamină, metalilamină, alilalcool, metilvinileter, etilvinileter, butilvinileter, butadienă, izopren, cloropren, etilen, acetat de vinil, și combinații ale acestora.

[0204] Modificarea suplimentară a polimerului reticulat preformat poate fi obținută prin adăugarea de modificatori, incluzând dar fără limitare la monomeri de amină, reticulanți suplimentari, și polimeri. Modificarea poate fi realizată prin metode covalente sau ne-covalente. Aceste modificări pot fi dispersate uniform sau egal prin materialul polimeric preformat, incluzând modificările laterale de la suprafața polimerului reticulat preformat. Mai mult, modificările pot fi făcute pentru a schimba proprietățile fizice ale polimerului reticulat preformat, incluzând dar fără limitare la reacțiile care apar cu grupările reactive rămase cum ar fi grupările haloalchil și grupările alil din polimerul preformat. Reacțiile și modificările la polimerul reticulat preformat pot include dar nu sunt limitate la reacții acido-bazice, reacții de substituție nucleofile, reacții Michael, interacțiuni electrostatice ne-covalente, interacțiuni hidrofobe, interacțiuni fizice (reticulare) și reacții radicale.

[0205] Într-o realizare, polimerul aminic reticulat post-polimerizare este un polimer aminic reticulat cuprinzând o structură care corespunde cu Formula 4:

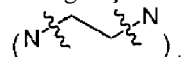


Formula 4

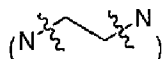
in care fiecare R este in mod independent hidrogen sau o reticulare de etilen intre doi atomi de azot ai polimerului aminic reticulat



și a, b, c, și m sunt întregi. De obicei, m este un întreg mare care indică o rețea extinsă a polimerului. Într-o astfel de realizare, un raport al sumei dintre a și b la c (adică, a+b:c) este în intervalul de aproximativ 1:1 până la 5:1. De exemplu, într-o astfel de realizare un raport al sumei dintre a și b la c (adică, a+b:c) este în intervalul de aproximativ 1,5:1 până la 4:1. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare un raport al sumei dintre a și b la c (adică, a+b:c) este în intervalul de aproximativ 1,75:1 până la 3:1. De exemplu, într-o astfel de realizare un raport al sumei dintre a și b este 57, c este 24 și m este întreg mare care indică o rețea extinsă a polimerului. În fiecare dintre realizările anterioare R poate fi la c (adică, a+b:c) și este în intervalul de aproximativ 2:1 până la 2,5:1. Așa cum s-a notat în fiecare dintre realizările anterioare, fiecare R poate fi în mod independent hidrogen sau o reticulare de etilen între doi atomi de azot. De obicei, totuși, 50-95% dintre substituenții R vor fi hidrogen și 5-50% vor fi o reticulare de etilen



De exemplu, într-o astfel de realizare, 55-90% dintre substituenții R sunt hidrogen și 10-45% sunt o reticulare de etilen



Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare, 60-90% dintre substituenții R sunt hidrogen și 10-40% sunt o reticulare de etilen. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare, 65-90% dintre substituenții R sunt hidrogen și 10-35% sunt o reticulare de etilen.



Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare, 70-90% dintre substituenții R sunt hidrogen și 10-30% sunt o reticulare de etilen. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare, 75-85% dintre substituenții R sunt hidrogen și 15-25% sunt o reticulare de etilen. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare, 80-85% dintre substituenții R sunt hidrogen și 15-20% sunt o reticulare de etilen. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare, aproximativ 81% dintre substituenții R sunt hidrogen și aproximativ 19% sunt o reticulare de etilen.

[0206] După cum s-a descris mai detaliat în Exemple, polimerii în care reticularea și/sau rețeaua au fost crescute s-a descoperit că prezintă o expandare mai scăzută decât aceia cu reticulare și/sau rețea mai redusă, totuși de asemenea prezentau o capacitate de legare pentru ionul țintă (de exemplu, clorură) care a fost la fel de mare sau mai mare decât polimerii cu reticulare și/sau rețea mai redusă în

timp ce legarea ionilor interferenți cum ar fi fosfat a fost semnificativ redusă. Efectul de selectivitate a fost introdus în două maniere diferite: 1) Capacitatea totală a fost sacrificată pentru specificitatea la clorură. Reticulanții care nu includ situsuri de legare a clorurii (de exemplu epiclорhidrină) permit reticulare crescute în timp ce capacitatea totală este scăzută proporțional cu cantitatea de reticulant incorporat în polimer. 2) Capacitatea totală este conservată pentru specificitatea la clorură. Reticulanții care includ situsuri de legare a clorurii (de exemplu dialilaminele) permit reticulare crescute în timp ce capacitatea totală rămâne aceeași sau este redusă cu numai o cantitate mică.

[0207] Polimerii descriși în acest document prezintă proprietăți de legare a ionilor, în general legare a protonilor pentru a forma sarcina pozitivă urmată de legarea de anioni. În realizările preferate, polimerii prezintă proprietăți de legare a clorurii. Capacitatea de legare a ionilor (de exemplu, clorură) este o măsură a cantității unui ion particular pe care un liant al ionului o poate leaga într-o soluție dată. De exemplu, capacitățile de legare ale polimerilor de legare a ionilor pot fi măsurate in vitro, de exemplu, în apă sau în soluție salină sau în soluții/matrice conținând cationi și anioni reprezentative pentru condițiile din lumenul gastrointestinal, sau in vivo, de exemplu, din excreția urinară ionică (de exemplu, bicarbonat sau citrat), sau ex vivo, de exemplu utilizând lichide aspirate, de exemplu, chim/conținuturi ale lumenului gastrointestinal obținute de la animale de laborator, pacienți sau voluntari. Măsurătorile pot fi făcute într-o soluție conținând numai ionul țintă, sau cel puțin fără alți soluți de competiție care concurează cu ionii țintă pentru legarea la polimer. În aceste cazuri, ar fi utilizat un tampon care nu interferează (de exemplu o soluție de acid clorhidric, cu sau fără clorură de sodiu suplimentară). Alternativ, măsurătorile pot fi făcute într-un tampon de interferare care conține alți soluți competitivi, de exemplu, alți ioni sau metaboliți care concurează cu ionii țintă pentru legarea la rășină.

[0208] În unele realizări polimerul leagă acid clorhidric. Pentru utilizarea in vivo, de exemplu, în tratarea acidozei metabolice, este dezirabil ca polimerul să aibă o capacitate ridicată de legare a protonului și a clorurii. Măsurătorile in vitro ale capacității de legare nu se traduc în mod necesar în capacitățile de legare in vivo. Prin urmare, este util să se definească capacitatea de legare atât în termeni de capacitate in vitro cât și in vivo.

[0209] Capacitatea de legare a clorurii in vitro a polimerilor invenției în HCl poate fi mai mare decât aproximativ 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 sau 15 mmol/g. În unele realizări, capacitatea de legare a clorurii in vitro a polimerilor invenției pentru ionul țintă este mai mare decât aproximativ 5,0 mmol/g, preferabil mai mare decât aproximativ 7,0 mmol/g, chiar mai preferabil mai mare decât aproximativ 9,0 mmol/g, și încă chiar mai preferabil mai mare decât aproximativ 10,0 mmol/g. În unele realizări, capacitatea de legare a clorurii poate varia de la aproximativ 5,0 mmol/g până la aproximativ 25 mmol/g, preferabil de la aproximativ 7,5 mmol/g până la aproximativ 20 mmol/g, și chiar mai preferabil de la aproximativ 10 mmol/g până la aproximativ 15 mmol/g. Câteva tehnici sunt cunoscute în domeniu că determină capacitatea de legare a clorurii.

[0210] Capacitatea maximă de legare in vivo (adică cantitatea maximă de [proton și] clorură legată în condițiile probabile să fie întâlnite în tractul gastrointestinal al unui om) poate fi evaluată prin legarea clorurii la 12-16 ore în testul cu Fluid gastric simulat („SGF”) și este o măsură structurală pentru cât de bine monomerii și reticulanții au fost încorporați. Valorile SGF reprezintă o confirmare experimentală a capacității maxime teoretice de legare a polimerilor și cad în același interval precum capacitatea calculată pe baza stoichiometriei materiilor prime.

[0211] Pentru a contrabalansa legarea protonilor, clorura este anionul de elecție care trebuie legat deoarece îndepărtarea sa nu are impact negativ asupra bicarbonatului seric. Anionii alții decât clorura, legați pentru a neutraliza sarcina pozitivă a protonilor, includ fosfat, acizi grași cu catenă scurtă, acizi grași cu catenă lungă, acizi biliari sau alți anioni organici sau anorganici. Legarea acestor anioni, alții decât clorură, influențează depozitele totale de bicarbonat din compartimentele intracelulare și extracelulare.

[0212] Selectivitatea polimerului pentru legarea clorurii poate fi evaluată in vitro utilizând condițiile care imită diferitele condiții, anioni și concentrații de anioni întâlnite în lumenul GI. Legarea clorurii poate fi comparată versus fosfat singur (de exemplu SIB [Tampon Intestinal Simulat]) sau versus un interval de anioni găsiți în tractul gastrointestinal (de exemplu, SOB).

[0213] În unele realizări, legarea clorurii în testul cu SIB după o oră de expunere a polimerului la tamponul de testare la 37 °C este mai mare decât aproximativ 2,0 mmol per gram de polimer, preferabil mai mare decât aproximativ 2,5 mmol/g de polimer, mai preferabil mai mare decât aproximativ 3,0 mmol/g de polimer, chiar mai preferabil mai mare decât aproximativ 3,5 mmol/g de polimer și cel mai preferabil mai mare decât aproximativ 4,0 mmol/g de polimer.

[0214] În unele realizări, legarea clorurii în testul cu SOB după două ore de expunere a polimerului la tamponul de testare la 37 °C este mai mare decât aproximativ 1,0 mmol per gram de polimer, preferabil mai mare decât aproximativ 2,0 mmol/g de polimer, mai preferabil mai mare decât

aproximativ 3,0 mmol/g de polimer, chiar mai preferabil mai mare decât aproximativ 3,5 mmol/g de polimer și cel mai preferabil mai mare decât aproximativ 4,0 mmol/g de polimer.

[0215] În unele realizări, legarea clorurii în acest test cu SOB după douăzeci și patru de ore de expunere a polimerului la tamponul de testare la 37 °C este mai mare decât aproximativ 0,5 mmol per gram de polimer, preferabil mai mare decât aproximativ 1 mmol/g de polimer, mai preferabil mai mare decât aproximativ 1,5 mmol/g de polimer, chiar mai preferabil mai mare decât aproximativ 2,0 mmol/g de polimer, chiar mai preferabil mai mare decât aproximativ 2,5 mmol/g de polimer și cel mai preferabil mai mare decât aproximativ 3,0 mmol/g de polimer. Legarea clorurii în SOB după 24 de ore de expunere la 37 °C este o măsură a abilității unui polimer de a reține clorura pe măsură ce ea trece prin tractul gastrointestinal.

[0216] O altă cale de măsurare a retenției de (proton și) clorură este de a expune mai întâi polimerul la SGF, pentru a izola polimerul, apoi a expune polimerul la SOB, pentru a izola polimerul din nou și apoi a expune polimerul la condiții care sunt tipice pentru lumenul colonului, de exemplu utilizând tamponul din „Testul de tranzit al compartimentului GI” (GICTA). În unele realizări, cantitatea de clorură care rămâne legată la polimer după o oră de expunere la SGF, apoi două ore de expunere la SOB la 37 °C și apoi 48 de ore de expunere la GICTA la 37 °C este mai mare decât aproximativ 0,5 mmol per gram de polimer, preferabil mai mare decât aproximativ 0,5 mmol/g de polimer, mai preferabil mai mare decât aproximativ 1,0 mmol/g de polimer, chiar mai preferabil mai mare decât aproximativ 2,0 mmol/g de polimer și cel mai preferabil mai mare decât aproximativ 3,0 mmol/g de polimer. Într-o realizare, polimerul are un conținut de clorură reținută de cel puțin 30% din clorura care a fost inițial legată într-un Test de tranzit al compartimentului GI („GICTA”) (adică, legată în timpul etapei de legare în SGF). Într-o astfel de realizare, polimerul aminic reticulat are un conținut de clorură reținută de cel puțin 30%, cel puțin 40%, cel puțin 50%, cel puțin 60%, cel puțin 70%, cel puțin 80% sau chiar cel puțin 90% din clorura care a fost inițial legată într-un Test de tranzit al compartimentului GI. Într-o realizare, polimerul are un conținut de clorură reținută de cel puțin 0,5, cel puțin 1, cel puțin 1,5, cel puțin 2, cel puțin 2,5, cel puțin 3, cel puțin 3,5, cel puțin 4, cel puțin 4,5, sau chiar cel puțin 5 mmol clorură/g de polimer într-un Test de tranzit al compartimentului GI („GICTA”). Într-o realizare, polimerul aminic reticulat are un conținut de clorură reținută de cel puțin 30%, cel puțin 40%, cel puțin 50%, cel puțin 60%, cel puțin 70%, cel puțin 80% sau chiar cel puțin 90% din clorura care a fost inițial legată într-un Test de tranzit al compartimentului GI și un conținut de clorură reținută de cel puțin 0,5, cel puțin 1, cel puțin 1,5, cel puțin 2, cel puțin 2,5, cel puțin 3, cel puțin 3,5, cel puțin 4, cel puțin 4,5, sau chiar cel puțin 5 mmol clorură/g de polimer într-un Test de tranzit al compartimentului GI („GICTA”).

[0217] În unele realizări, performanța de legare in vivo a polimerilor din prezenta divulgare poate fi evaluată prin măsurarea modificării nivelurilor de acid din urină după administrarea la un animal, incluzând un om, cu funcție renală normală. Îndepărtarea de HCl suplimentar (sau HCl echivalent) din corp prin acțiunea polimerului administrat, dat destul timp pentru a atinge echilibrul metabolic, este reflectată în modificările bicarbonatului din urină, acidului titrabil, citratului sau alți indicatori ai excreției urinare de acid.

[0218] Pentru a lega protonii, constituenții aminici ai polimerilor pot fi amine primare, secundare sau terțiare, dar nu amine cuaternare. Aminele cuaternare rămân substanțial încărcate în toate condițiile fiziologice și prin urmare nu leagă un proton înainte ca un anion să fie legat. Procentajul aminelor cuaternare poate fi măsurat într-un număr de moduri, incluzând abordări precum titrarea și titrarea înapoi. O altă metodă simplă dar precisă este de a compara legarea anionilor (de exemplu clorură) la pH scăzut și ridicat. În timp ce legarea clorurii la pH scăzut (de exemplu condițiile tamponului SGF; pH 1,2) nu distinge aminele cuaternare de alte amine, testul de legare a clorurii la pH ridicat (de exemplu condițiile tamponului QAA; pH 11,5) o face. La acest pH ridicat, aminele primare, secundare și terțiare nu sunt protonate substanțial și nu contribuie la legarea clorurii. Prin urmare orice legare observată în aceste condiții poate fi atribuită prezenței aminelor cuaternare încărcate permanent. O comparație a legării clorurii la pH scăzut (de exemplu condițiile SGF) versus pH ridicat (de exemplu condițiile QAA) este o măsură a gradului de cuaternizare și prin extensie este o măsură a cantității de proton legat împreună cu clorura. Polimerii din curenta divulgare conțin nu mai mult de 40%, 30%, 20%, 10%, cel mai preferabil 5% amine cuaternare.

[0219] Raportul de expandare al polimerilor din prezenta divulgare reprezintă o confirmare experimentală a gradului de reticulare și prin extensie a dimensiunilor relative ale porilor din polimeri și a accesibilității la anioni mai mari decât (sau cu un raport de hidratare mai mare decât) clorura. În unele realizări expandarea este măsurată în apă deionizată și este exprimată în termeni de grame de apă per gram de polimer uscat. Polimerii din curenta divulgare au un Raport al expandării în apă deionizată de ≤ 5 g/g, ≤ 4 g/g, ≤ 3 g/g, ≤ 2 g/g sau ≤ 1 g/g.

[0220] Abilitatea polimerului de a reține clorura (și a nu o elibera, permițând schimbul cu alți anioni) pe măsură ce trece prin diferite condiții întâlnite în lumenul GI este o caracteristică importantă care

este probabil să fie un predictor al eficacității relative in vivo. Testul de tranzit al compartimentului GI (GICTA) poate fi utilizat pentru a evalua retenția clorurii. O evaluare cu SGF și apoi una cu SOB (Tampon organic/anorganic intestinal simulat) sunt efectuate mai întâi pentru a permite clorurii și altor anioni să se lege la polimeri, polimerii sunt izolați și expuși la condiții care mimează lumenul colonului (de exemplu matrice a testului de retenție GICTA) timp de 40 de ore. Polimerii sunt din nou izolați și anionii rămași legați la polimer sunt eluați în hidroxid de sodiu și măsurați. Polimerii din curenta divulgare rețin mai mult de 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% sau cel mai preferabil mai mult de 90% din clorura legată în SGF după ce sunt supuși testului de retenție a clorurii cum s-a descris.

[0221] Utilizând procedeele de polimerizare heterogenă, particulele de polimer sunt obținute ca perle sferice, ale căror diametru este controlat în intervalul de 5 până la 1000 microni, preferabil 10 până la 500 microni și cel mai preferat 40 - 180 microni.

[0222] În general, o compoziție farmaceutică din prezenta divulgare cuprinde un polimer aminic reticulat, de legare a protonilor, descris în acest document. Preferabil, compoziția farmaceutică cuprinzând polimerul aminic reticulat este formulată pentru administrare orală. Forma farmaceutică în care este administrat polimerul include pulberi, tablete, pilule, pastile, pliculețe, cașete, elixire, suspensii, siropuri, capsule de gelatină moi sau tari, și altele asemenea. Într-o realizare, compoziția farmaceutică cuprinde numai polimerul aminic reticulat. Alternativ, compoziția farmaceutică poate cuprinde un purtător, un diluant, sau excipient în plus față de polimerul aminic reticulat. Exemplele de purtători, excipienți, și diluanți care pot fi utilizați în aceste formulări precum și alții, includ alimente, băuturi, lactoză, dextroză, zaharoză, sorbitol, manitol, amidonuri, gumă de salcâm, algiinați, tragacant, gelatină, silicat de calciu, celuloză microcristalină, polivinilpirolidonă, celuloză, metil celuloză, metilhidroxibenzoați, propilhidroxibenzoați, propilhidroxibenzoați, și talc. Excipienții farmaceutici utili în compozițiile farmaceutice includ în plus un liant, cum ar fi celuloză microcristalină, silice coloidală și combinații ale acestora (Prosolv 90), carbopol, providonă și gumă xantan; un agent de aromatizare, cum ar fi zaharoză, manitol, xilitol, maltodextrină, fructoză, sau sorbitol; un lubrifiant, cum ar fi stearat de magneziu, acid stearic, stearil fumarat de sodiu și acizi grași pe bază vegetală; și, opțional, un dezintegrant, cum ar fi croscarmeloză de sodiu, gumă gelan, hidroxipropil eter slab substituit de celuloză, amidon glicolat de sodiu. Alți aditivi pot include plastifianți, pigmenți, talc, și alții asemenea. Astfel de aditivi și alte ingrediente adecvate sunt bine cunoscute în domeniu; vezi, de exemplu, Gennaro A R (ed), Remington's Pharmaceutical Sciences, Ediția a 20-a.

[0223] Într-o realizare, compozițiile farmaceutice cuprinzând un polimer aminic reticulat din prezenta divulgare conțin cantități relativ scăzute de sodiu. De exemplu, într-o astfel de realizare compoziția farmaceutică cuprinde mai puțin de 1g de sodiu per doză. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare compoziția farmaceutică cuprinde mai puțin de 0,5 g sodiu per doză. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare compoziția farmaceutică cuprinde mai puțin de 0,1 g sodiu per doză. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare compoziția farmaceutică este fără sodiu.

[0224] Într-o realizare, doza zilnică a noului tratament al acidozei metabolice cronice îmbunătățește complianța (aproximativ 5 g sau mai puțin per zi) și obține o creștere semnificativă clinic și susținută a bicarbonatului seric de aproximativ 3 mEq/L la aceste doze zilnice. Natura ne-absorbită a polimerului și lipsa încărcăturii de sodiu și/sau a introducerii de alți ioni dăunători pentru un astfel de medicament oral permite pentru prima oară un tratament sigur, cronic al acidozei metabolice fără să înrăutățească presiunea sanguină / hipertensiunea și/sau fără să cauzeze retenție crescută de fluide și supraîncărcare de fluide. Un alt beneficiu este încetinirea în continuare a progresului bolii renale și a timpului până la debutul terapiei de înlocuire renală pe tot parcursul vieții (Boala renală în stadiu final „ESRD” incluzând dializă de 3 ori pe săptămână) sau nevoia de transplanturi renale. Ambele sunt asociate cu mortalitate semnificativă, calitate redusă a vieții și povară semnificativă a sistemelor de sănătate din lume. Numai în Statele unite, aproximativ 20% din 400.000 de pacienți cu ESRD mor și 100.000 de noi pacienți încep dializa în fiecare an.

[0225] Într-o realizare, compoziția farmaceutică cuprinde un polimer aminic, reticulat, ne-absorbit, fără sodiu, pentru tratamentul acidozei metabolice care crește bicarbonatul seric și normalizează pH-ul din sange la un mamifer prin legarea HCl. O realizare preferată include polimerul care leagă H^+ în stomac/tractul gastrointestinal superior urmată de legarea Cl^- în cantități suficiente pentru a determina o creștere însemnată clinic a bicarbonatului seric de cel puțin 1,6 mEq/L, mai preferată de cel puțin 2 mEq/L și cel mai preferată de egal sau peste 3 mEq/L. Cantitatea de legare a HCl este determinată prin capacitatea polimerului (intervalul ținut al capacității de legare a HCl de 5 - 20 mEq de HCl per 1 g de polimer) și selectivitate. În stomac, amina liberă devine protonată prin legarea H^+ . Sarcina pozitivă formată in situ pe polimer este apoi disponibilă pentru a lega Cl^- ; controland accesul la situsurile de legare prin reticulare (excludere după dimensiune, dimensiunea rețelei) și radicalii chimici (pentru a respinge ionii mai mari, organici (cum ar fi acetat, propionat și butirat sau alți acizi grași cu catenă scurtă prezenți în mod obișnuit în colon), fosfatul, acizii biliari și grași prin hidrofilie/hidrofobie adaptată), anionii alții decât clorura sunt legați într-un grad mai mic dacă sunt legați. Prin modelarea

reticulării perlei și natura chimică a situsurilor de legare ale aminei, clorura poate fi legată strâns pentru a se asigura că nu este eliberată în tractul gastrointestinal inferior. HCl este îndepărtat din corp prin mișcarea regulată a intestinului/fecale, conducând la legarea netă a HCl. Într-o altă realizare, polimerul vine pre-format cu unele grupări de amină cuaternizată/protonată și legarea clorurii este obținută prin schimbare de ioni cu citrat sau carbonat unde până la 90% din situsurile cationice de legare de pe polimer vin pre-încărcate cu citrat și/sau carbonat precum contra-ion.

[0226] Într-o realizare, o caracteristică cheie a polimerului aminic ne-absorbit, fără sodiu, pentru tratamentul acidozei metabolice care crește bicarbonatul seric și normalizează pH-ul din sange la un mamifer este că nu crește presiunea sanguină sau înrăutățește hipertensiunea care este o preocupare deosebită la pacienții cu boală renală diabetică. Un beneficiu suplimentar al neintroducerii sodiului este lipsa creșterii înrudite a retenției de fluid care determină supraîncărcarea cu lichid care este o grijă particulară la pacienții cu insuficiență cardiacă. Abilitatea polimerului de a trata în siguranță și eficient acidoza metabolică fără introducerea contra-ionilor dăunători permite încetinirea progresului bolii renale care este o preocupare deosebită la pacienții cu boală renală cronică care nu sunt încă pe dializă. Debutul dializei ar putea fi întârziat cu cel puțin 3, 6, 9 sau 12 luni.

[0227] Într-o încă altă realizare a polimerului aminic ne-absorbit, fără sodiu, pentru tratamentul acidozei metabolice, polimerul este o perlă reticulată cu un interval preferat al dimensiunii particulei care este (i) destul de mare pentru a evita absorbția pasivă sau activă pe parcursul tractului gastrointestinal și (ii) destul de mică pentru a nu determina o senzație nisipoasă sau neplăcută în gură atunci când este ingerată ca pulbere, pliculeț și/sau tabletă mestecabilă/formă de dozare cu o dimensiune medie a particulei de 40 - 180 microni. Preferabil, morfologia dorită a dimensiunii particulelor este realizată printr-o reacție de polimerizare heterogenă cum ar fi o polimerizare în suspensie sau emulsie. Pentru a se minimiza efectele secundare gastrointestinale la pacienți care sunt adesea înrudite cu un volum mare de gel polimeric care se deplasează prin tractul gastrointestinal, este preferat un Raport al expandării scăzut al polimerului (de 0,5 - 5 ori propria sa greutate în apă). Într-o încă altă realizare, polimerul poartă o entitate moleculară atașată permanent/covalent și/sau temporar la un polimer sau de una singură care blochează schimbătorul (antiportorul) de $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ din colon și intestin. Efectul net al blocării antiportorului este de a reduce absorbția de Cl^- din lumenul intestinal și schimbul inrudit pentru bicarbonatul din ser, astfel crescând eficient bicarbonatul seric.

[0228] Într-o realizare, polimerul aminic reticulat poate fi co-administrat cu alți agenți farmaceutici activi în funcție de afecțiunea care este tratată. Această co-administrare poate include administrarea simultană a celor doi agenți în aceeași formă de dozare, administrarea simultană în forme de dozare separate, și administrarea separată. De exemplu, pentru tratamentul acidozei metabolice, polimerul aminic reticulat poate fi co-administrat cu tratamentele obișnuite care sunt necesare pentru a trata comorbiditățile subiacente incluzând dar fără limitare la hipertensiune, diabet, obezitate, insuficiență cardiacă și complicații ale Bolii renale cronice. Aceste medicații și polimerul aminic reticulat pot fi formulate împreună în aceeași formă de dozare și administrate simultan atâta timp cât ele nu afișează orice interacțiune medicament-medicament semnificativă clinic. Alternativ, aceste tratamente și polimerul aminic reticulat pot fi separate și administrate secvențial cu administrarea unuia fiind urmată de administrarea celuilalt.

[0229] Prezenta divulgare include în plus următoarele realizări enumerate.

[0230] Realizarea 1. Un procedeu pentru prepararea unui polimer aminic reticulat cuprinzând reticularea unui polimer aminic preformat într-un amestec de reacție pentru a forma un polimer aminic reticulat, amestecul de reacție cuprinzând polimerul aminic preformat, un solvent, un agent de reticulare, și un agent de expandare pentru polimerul aminic preformat, în care polimerul aminic preformat are o capacitate de absorbție pentru agentul de expandare, și cantitatea agentului de expandare în amestecul de reacție este mai mică decât capacitatea de absorbție a polimerului aminic preformat pentru agentul de expandare.

[0231] Realizarea 2. Un procedeu pentru prepararea unui polimer aminic reticulat particular, procedeul cuprinzând (i) polimerizarea unui monomer conținând amină pentru a forma un polimer aminic preformat particular, (ii) deprotonarea polimerului aminic preformat cu o bază, (iii) expandarea polimerului aminic preformat deprotonat cu un agent de expandare, și (iv) reticularea polimerului aminic preformat cu un agent de reticulare cuprinzând radicali amino-reactivi într-un amestec de reacție, în care reticulările carbon-carbon sunt formate în primul rând în etapa de polimerizare și reticulările azot-azot sunt formate în primul rând în etapa de reticulare.

[0232] Realizarea 3. Un procedeu pentru prepararea unui polimer aminic reticulat particular, procedeul cuprinzând formarea polimerului aminic reticulat particular în cel puțin două etape de polimerizare/reticulare, prima etapă cuprinzând polimerizarea unui monomer conținând amină pentru a forma un polimer aminic preformat având o capacitate de legare a clorurii de cel puțin 10 mmol/g în Fluid gastric simulat („SGF”) și un Raport al expandării în intervalul de 2 până la 10, a doua etapă

cuprinzand reticularea polimerului aminic preformat cu un agent de reticulare intr-un amestec de reacție pentru a produce reticulări azot-azot in polimerul aminic preformat.

[0233] Realizarea 4. Un procedeu pentru prepararea unui polimer aminic reticulat particular, procedeul cuprinzând două etape discrete de polimerizare/reticulare, prima etapă cuprinzând formarea unui polimer aminic preformat având o capacitate de legare a clorurii de cel puțin 10 mmol/g în Fluid gastric simulat („SGF”) și un Raport al expandării în intervalul de 2 până la 10, a doua etapă cuprinzând reticularea polimerului aminic preformat cu un agent de reticulare conținând radicali amino-reactivi pentru a forma un polimer aminic reticulat post-polimerizare într-un amestec de reacție, polimerul aminic reticulat post-polimerizare rezultat avand o capacitate de legare pentru fosfat, citrat și/sau taurocolat în SIB sau SOB care este mai mică decât capacitatea de legare a polimerului aminic preformat pentru fosfat, citrat și/sau taurocolat din același test.

[0234] Realizarea 5. Un procedeu pentru prepararea unui polimer aminic reticulat particular, procedeul cuprinzand (i) formarea unui polimer aminic preformat avand o capacitate de legare a clorurii de cel puțin 10 mmol/g în Fluid gastric simulat („SGF”), un Raport al expandării în intervalul de 2 până la 10 și o dimensiune medie a particulei de cel puțin 80 microni, (ii) deprotonarea cel puțin parțial a polimerului aminic preformat cu o bază și (iii) reticularea polimerului aminic preformat deprotonat intr-un amestec de reacție cu un agent de reticulare conținând radicali amino-reactivi pentru a forma un polimer aminic reticulat post-polimerizare.

[0235] Realizarea 6. Un procedeu pentru prepararea unui polimer aminic reticulat particular, procedeul cuprinzand (i) formarea unui polimer aminic preformat avand o capacitate de legare a clorurii de cel puțin 10 mmol/g în Fluid gastric simulat („SGF”) și un Raport al expandării în intervalul de 2 până la 10, (ii) deprotonarea cel puțin parțial a polimerului aminic preformat cu o bază, (iii) punerea in contact a polimerului aminic preformat cu un agent de expandare pentru a expanda polimerul aminic preformat deprotonat, și (iv) reticularea într-un amestec de reacție a polimerului aminic preformat deprotonat, expandat cu un agent de reticulare conținând radicali amino-reactivi pentru a forma un polimer aminic reticulat post-polimerizare.

[0236] Realizarea 7. Procedeul din oricare Realizare enumerată precedentă în care agentul de expandare este un solvent polar.

[0237] Realizarea 8. Procedeul din oricare Realizare enumerată precedentă în care agentul de expandare este apă, metanol, etanol, n-propanol, izopropanol, n-butanol, acid formic, acid acetic, acetonitril, dimetilformamidă, dimetilsulfoxid, nitrometan, carbonat de propilenă, sau o combinație a acestora.

[0238] Realizarea 9. Procedeul din oricare Realizare enumerată precedentă în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție este mai mic de 4:1.

[0239] Realizarea 10. Procedeul din oricare Realizare enumerată precedentă în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție este mai mic de 3:1.

[0240] Realizarea 11. Procedeul din oricare Realizare enumerată precedentă în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție este mai mic de 2:1.

[0241] Realizarea 12. Procedeul din oricare Realizare enumerată precedentă în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție este mai mic de 1:1.

[0242] Realizarea 13. Procedeul din oricare Realizare enumerată precedentă în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat in amestecul de reacție este mai mic de 0,5:1.

[0243] Realizarea 14. Procedeul din oricare Realizare enumerată precedentă în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție este mai mic de 0,4:1.

[0244] Realizarea 15. Procedeul din oricare Realizare enumerată precedentă în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție este mai mic de 0,3:1.

[0245] Realizarea 16. Procedeul din oricare Realizare enumerată precedentă în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție este de cel puțin 0,15:1.

[0246] Realizarea 17. Procedeul din oricare Realizare enumerată precedentă în care agentul de reticulare cuprinde cel puțin două grupări funcționale amino-reactive.

[0247] Realizarea 18. Procedeul din oricare Realizare enumerată precedentă în care agentul de reticulare este un compus conținând cel puțin două grupări amino-reactive selectate din grupul constand din halogenuri de alchil, epoxizi, fosgen, anhidride, carbamați, carbonați, izocianați, tioizocianați, esteri, esteri activați, acizi carboxilici și derivați ai acestora, sulfonați și derivați ai acestora, halogenuri de acil, aziridine, α,β -carbonili nesaturați, cetone, aldehide, și grupări de pentafluorouril.

[0248] Realizarea 19. Procedeul din oricare Realizare enumerată precedentă în care agentul de reticulare este un agent de reticulare selectat din Tabelul B.

[0249] Realizarea 20. Procedeul din oricare Realizare enumerată precedentă în care agentul de reticulare este un dicloroalcan.

[0250] Realizarea 21. Procedul din oricare Realizare enumerată precedentă în care agentul de reticulare este dicloroetan sau dicloropropan.

[0251] Realizarea 22. Procedul din oricare Realizare enumerată precedentă în care amestecul de reacție cuprinde un solvent nepolar.

5 [0252] Realizarea 23. Procedul din oricare Realizare enumerată precedentă în care amestecul de reacție cuprinde un solvent de reticulare.

[0253] Realizarea 24. Procedul din oricare Realizare enumerată precedentă în care agentul de expandare și solventul sunt nemiscibili.

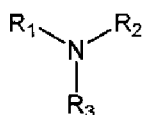
10 [0254] Realizarea 25. Procedul din oricare Realizare enumerată precedentă în care agentul de expandare și agentul de reticulare sunt nemiscibili.

[0255] Realizarea 26. Procedul din oricare Realizare enumerată precedentă în care polimerul preformat este combinat cu agentul de reticulare și solventul înainte ca polimerul să fie combinat cu agentul de expandare.

15 [0256] Realizarea 27. Procedul din oricare Realizare enumerată precedentă în care procedeul cuprinde suplimentar formarea polimerului aminic preformat într-un sistem de solvenți și polimerul aminic reticulat este format fără izolarea polimerului aminic preformat din sistemul de solvenți.

[0257] Realizarea 28. Procedul din oricare Realizare enumerată precedentă în care polimerul aminic preformat cuprinde restul unei amine selectate din Tabelul C.

20 [0258] Realizarea 29. Procedul din oricare Realizare enumerată precedentă în care polimerul aminic preformat cuprinde restul unei amine care corespunde cu Formula 1:



Formula 1

25 în care R_1 , R_2 și R_3 sunt în mod independent hidrogen, hidrocarbil, hidrocarbil substituit cu condiția, totuși, ca cel puțin unul dintre R_1 , R_2 și R_3 să fie altul decât hidrogen.

[0259] Realizarea 30. Procedul din oricare Realizare enumerată precedentă în care polimerul aminic preformat este caracterizat printr-o primă selectivitate pentru clorură față de citrat, fosfat și/sau taurocolat în SIB și/sau SOB și polimerul reticulat este caracterizat printr-o a doua selectivitate pentru clorură față de citrat, fosfat și/sau taurocolat în SIB și/sau SOB în care:

30 (i) polimerul reticulat are o capacitate crescută de legare pentru clorură și o capacitate redusă de legare pentru fosfat în SIB față de polimerul aminic preformat,

(ii) polimerul reticulat are o capacitate crescută de legare pentru clorură și o capacitate redusă de legare pentru fosfat în SOB față de polimerul aminic preformat,

35 (iii) polimerul reticulat are o capacitate crescută de legare pentru clorură și o capacitate redusă de legare pentru citrat în SOB față de polimerul aminic preformat, sau

(iv) polimerul reticulat are o capacitate crescută de legare pentru clorură și o capacitate redusă de legare pentru taurocolat în SOB față de polimerul aminic preformat.

[0260] Realizarea 31. Procedul din realizarea 30 în care polimerul reticulat are o capacitate redusă de legare pentru clorură în SGF față de polimerul aminic preformat.

40 [0261] Realizarea 32. Procedul din realizarea 30 în care față de polimerul aminic preformat polimerul reticulat post-polimerizare are (i) o capacitate crescută de legare pentru clorură și o capacitate redusă de legare pentru fosfat în SIB și (ii) o capacitate redusă de legare în SGF.

[0262] Realizarea 33. Procedul din realizarea 30 în care față de polimerul aminic preformat polimerul reticulat post-polimerizare are (i) o capacitate crescută de legare pentru clorură și o capacitate redusă de legare pentru fosfat, citrat și/sau taurocolat, în combinație, în SOB și (ii) o capacitate redusă de legare în SGF.

45 [0263] Realizarea 34. Un procedeu pentru prepararea unui polimer aminic reticulat cuprinzând reticularea unui polimer aminic preformat într-un amestec de reacție pentru a forma un polimer aminic reticulat, amestecul de reacție cuprinzând polimerul aminic preformat, un solvent, și un agent de reticulare, în care polimerul aminic preformat este caracterizat printr-o primă selectivitate pentru clorură față de citrat, fosfat și/sau taurocolat în SIB și/sau SOB și polimerul reticulat este caracterizat printr-o a doua selectivitate pentru clorură față de citrat, fosfat și/sau taurocolat în SIB și/sau SOB în care:

55 (i) polimerul reticulat are o capacitate crescută de legare pentru clorură și o capacitate redusă de legare pentru fosfat în SIB față de polimerul aminic preformat,

(ii) polimerul reticulat are o capacitate crescută de legare pentru clorură și o capacitate redusă de legare pentru citrat în SIB față de polimerul aminic preformat,

(iii) polimerul reticulat are o capacitate crescută de legare pentru clorură și o capacitate redusă de legare pentru citrat în SOB față de polimerul aminic preformat, sau

(iv) polimerul reticulat are o capacitate crescută de legare pentru clorură și o capacitate redusă de legare pentru taurocolat în SOB față de polimerul aminic preformat.

5 [0264] Realizarea 35. Procedeu din realizarea 34 în care polimerul reticulat are o capacitate redusă de legare pentru clorură în SGF față de polimerul aminic preformat.

[0265] Realizarea 36. Procedeu din realizarea 34 în care față de polimerul aminic preformat polimerul reticulat post-polimerizare are (i) o capacitate crescută de legare pentru clorură și o capacitate redusă de legare pentru fosfat în SIB și (ii) o capacitate redusă de legare în SGF.

10 [0266] Realizarea 37. Procedeu din realizarea 34 în care față de polimerul aminic preformat polimerul reticulat post-polimerizare are (i) o capacitate crescută de legare pentru clorură și o capacitate redusă de legare pentru fosfat, citrat și/sau taurocolat, în combinație, în SOB și (ii) o capacitate redusă de legare în SGF.

15 [0267] Realizarea 38. O compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat caracterizat prin o capacitate de legare pentru clorură și/sau o selectivitate pentru clorură față de citrat, fosfat și/sau taurocolat în SGF, SIB și/sau SOB cum s-a descris în oricare dintre paragrafele [0042] - [0066].

[0268] Realizarea 39. O metodă de tratare a unei tulburări acid/bază la un animal incluzând un om îndepărtând HCl prin administrarea orală a unei compoziții farmaceutice din realizarea 38.

20 [0269] Realizarea 40. O metodă de tratare a unei tulburări acid/bază la un animal incluzând un om îndepărtând HCl prin administrarea orală a unei compoziții farmaceutice cuprinzând un polimer aminic reticulat preparat prin procedeul din oricare dintre Realizările 1 până la 37.

[0270] Realizarea 41. Un procedeu pentru prepararea unui polimer aminic reticulat, procedeul cuprinzând (i) expandarea unui polimer aminic preformat cu un agent de expandare, (ii) dispersarea polimerului aminic preformat într-un amestec de reacție cuprinzând un solvent de dispersare, un agent de reticulare, și agentul de expandare, și (iii) reticularea polimerului aminic preformat în amestecul de reacție pentru a forma polimerul aminic reticulat, în care polimerul aminic preformat este reticulat și are o capacitate de absorbție pentru agentul de expandare, și cantitatea agentului de expandare în amestecul de reacție este mai mică decât capacitatea de absorbție a polimerului aminic preformat pentru agentul de expandare.

30 [0271] Realizarea 42. Procedeu din realizarea 41 în care procedeul cuprinde în plus deprotonarea polimerului aminic preformat cu o bază înainte ca acesta să fie expandat cu agentul de expandare.

[0272] Realizarea 43. Procedeu din realizarea 41 sau 42 în care reticulările din polimerul aminic preformat sunt în primul rând reticulări carbon-carbon și reticulările azot-azot sunt formate în primul rând în etapa de reticulare.

35 [0273] Realizarea 44. Procedeu din oricare dintre Realizările 41 până la 43 în care polimerul aminic preformat are o capacitate de legare a clorurii de cel puțin 10 mmol/g în Fluid gastric simulat („SGF”) și un Raport al expandării în intervalul de 2 până la 10, și polimerul aminic reticulat are o capacitate de legare pentru fosfat, citrat și/sau taurocolat în SIB sau SOB care este mai mică decât capacitatea de legare a polimerului aminic preformat pentru fosfat, citrat și/sau taurocolat din același test.

40 [0274] Realizarea 45. Procedeu din oricare dintre Realizările 41 până la 44 în care solventul de dispersare cuprinde un solvent nepolar.

[0275] Realizarea 46. Procedeu din oricare dintre Realizările 41 până la 45 în care solventul de dispersare cuprinde un solvent care este inert chimic față de polimerul aminic preformat.

45 [0276] Realizarea 47. Procedeu din oricare dintre Realizările 41 până la 46 în care solventul de dispersare cuprinde un solvent de reticulare.

[0277] Realizarea 48. Procedeu conform oricare dintre revendicările 41 până la 44 în care agentul de reticulare este solventul de dispersare.

[0278] Realizarea 49. Procedeu din oricare dintre Realizările 41 până la 48 în care agentul de expandare și solventul de dispersare sunt nemiscibili.

50 [0279] Realizarea 50. Procedeu din oricare dintre Realizările 41 până la 49 în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție este mai mic de 4:1.

[0280] Realizarea 51. Procedeu din oricare dintre Realizările 41 până la 50 în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție este mai mic de 3:1.

55 [0281] Realizarea 52. Procedeu din oricare dintre Realizările 41 până la 51 în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție este mai mic de 2:1.

[0282] Realizarea 53. Procedeu din oricare dintre Realizările 41 până la 52 în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție este mai mic de 1:1.

60 [0283] Realizarea 54. Un procedeu pentru prepararea unui polimer aminic reticulat, procedeul cuprinzând (i) expandarea unui polimer aminic preformat cu un agent de expandare, și (ii) reticularea polimerului aminic preformat pentru a forma polimerul aminic reticulat într-un amestec de reacție cuprinzând un agent de reticulare și agentul de expandare, în care polimerul aminic preformat este

reticulat și are o capacitate de absorbție pentru agentul de expandare, cantitatea agentului de expandare în amestecul de reacție este mai mică decât capacitatea de absorbție a polimerului aminic preformat pentru agentul de expandare, și raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție este mai mic de 1:1.

5 [0284] Realizarea 55. Procedul din oricare dintre Realizările 41 până la 54 în care agentul de expandare este un solvent polar.

[0285] Realizarea 56. Procedul din oricare dintre Realizările 41 până la 55 în care agentul de expandare este apă, metanol, etanol, n-propanol, izopropanol, n-butanol, acid formic, acid acetic, acetonitril, dimetilformamidă, dimetilsulfoxid, nitrometan, carbonat de propilenă, sau o combinație a acestora.

10 [0286] Realizarea 57. Procedul din oricare dintre Realizările 41 până la 56 în care agentul de expandare este apă.

[0287] Realizarea 58. Procedul din oricare dintre Realizările 41 până la 57 în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție este mai mic de 0,5:1.

15 [0288] Realizarea 59. Procedul din oricare dintre Realizările 41 până la 58 în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție este mai mic de 0,4:1.

[0289] Realizarea 60. Procedul din oricare dintre Realizările 41 până la 59 în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție este mai mic de 0,3:1.

[0290] Realizarea 61. Procedul din oricare dintre Realizările 41 până la 60 în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție este de cel puțin 0,15:1.

20 [0291] Realizarea 62. Procedul din oricare dintre Realizările 41 până la 61 în care agentul de reticulare cuprinde cel puțin două grupări funcționale amino-reactive.

[0292] Realizarea 63. Procedul din oricare dintre Realizările 41 până la 62 în care agentul de reticulare este un compus conținând cel puțin două grupări amino-reactive selectat din grupul constând din halogenuri de alchil, epoxizi, fosgen, anhidride, carbamați, carbonați, izocianați, tioizocianați, esteri, esteri activați, acizi carboxilici și derivați ai acestora, sulfonați și derivați ai acestora, halogenuri de acil, aziridine, α,β -carbonili nesaturați, cetone, aldehide, și grupări de pentafluorauril.

[0293] Realizarea 64. Procedul din oricare dintre Realizările 41 până la 63 în care agentul de reticulare este un agent de reticulare selectat din Tabelul B.

30 [0294] Realizarea 65. Procedul din oricare dintre Realizările 41 până la 64 în care agentul de reticulare este un dicloroalcan.

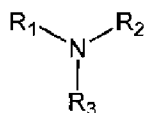
[0295] Realizarea 66. Procedul din oricare dintre Realizările 41 până la 65 în care agentul de reticulare este dicloroetan sau dicloropropan.

35 [0296] Realizarea 67. Procedul din oricare dintre Realizările 41 până la 66 în care agentul de expandare și agentul de reticulare sunt nemiscibili.

[0297] Realizarea 68. Procedul din oricare dintre Realizările 41 până la 67 în care polimerul preformat este combinat cu agentul de reticulare și solventul de dispersare înainte ca polimerul să fie expandat cu agentul de expandare.

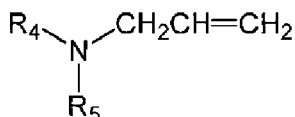
40 [0298] Realizarea 69. Procedul din oricare dintre Realizările 41 până la 68 în care procedul suplimentar cuprinde formarea polimerului aminic preformat într-un sistem de solvenți și polimerul aminic reticulat este format fără izolarea polimerului aminic preformat din sistemul de solvenți.

[0299] Realizarea 70. Procedul din oricare dintre Realizările 41 până la 69 în care polimerul aminic preformat cuprinde restul unei amine care corespunde cu Formula 1:



Formula 1

[0300] Realizarea 71. Procedul din oricare dintre Realizările 41 până la 69 în care polimerul aminic preformat cuprinde restul unei amine care corespunde cu Formula 1



Formula 1a

50 în care R_4 și R_5 sunt în mod independent hidrogen, hidrocarbil, sau hidrocarbil substituit.

[0301] Realizarea 72. Procedeu conform revendicării 71 în care R_4 și R_5 sunt în mod independent hidrogen, alifatic sau heteroalifatic.

[0302] Realizarea 73. Procedeu conform revendicării 71 în care R_4 și R_5 sunt în mod independent hidrogen, alil, sau aminoalchil.

5 [0303] Realizarea 74. Procedeu din oricare dintre Realizările 41 până la 73 în care polimerul aminic preformat cuprinde restul unei amine din Tabelul C.

[0304] Realizarea 75. Procedeu din oricare dintre Realizările 41 până la 74 în care polimerul aminic preformat cuprinde restul de alilamină.

10 [0305] Realizarea 76. Procedeu din oricare dintre Realizările 41 până la 75 în care polimerul aminic preformat cuprinde restul de dialilpropildiamină.

[0306] Realizarea 77. Procedeu din oricare dintre Realizările 41 până la 76 în care polimerul aminic preformat este un copolimer cuprinzând resturile de alilamină și dialilpropildiamină.

15 [0307] Realizarea 78. Procedeu din oricare dintre Realizările 41 până la 77 în care polimerul aminic preformat este caracterizat printr-o primă selectivitate pentru clorură față de citrat, fosfat și/sau taurocolat în SIB și/sau SOB și polimerul reticulat este caracterizat printr-o a doua selectivitate pentru clorură față de citrat, fosfat și/sau taurocolat în SIB și/sau SOB în care:

(i) polimerul reticulat are o capacitate crescută de legare pentru clorură și o capacitate redusă de legare pentru fosfat în SIB față de polimerul aminic preformat,

20 (ii) polimerul reticulat are o capacitate crescută de legare pentru clorură și o capacitate redusă de legare pentru fosfat în SOB față de polimerul aminic preformat,

(iii) polimerul reticulat are o capacitate crescută de legare pentru clorură și o capacitate redusă de legare pentru citrat în SOB față de polimerul aminic preformat, sau

(iv) polimerul reticulat are o capacitate crescută de legare pentru clorură și o capacitate redusă de legare pentru taurocolat în SOB față de polimerul aminic preformat.

25 [0308] Realizarea 79. Procedeu din realizarea 78 în care polimerul reticulat are o capacitate redusă de legare pentru clorură în SGF față de polimerul aminic preformat

[0309] Realizarea 80. Procedeu din realizarea 78 în care față de polimerul aminic preformat polimerul reticulat post-polimerizare are (i) o capacitate crescută de legare pentru clorură și o capacitate redusă de legare pentru fosfat în SIB și (ii) o capacitate redusă de legare în SGF.

30 [0310] Realizarea 81. Procedeu din realizarea 78 în care față de polimerul aminic preformat polimerul reticulat post-polimerizare are (i) o capacitate crescută de legare pentru clorură și o capacitate redusă de legare pentru fosfat, citrat și/sau taurocolat, în combinație, în SOB și (ii) o capacitate redusă de legare în SGF.

35 [0311] Realizarea 82. Un procedeu pentru prepararea unui polimer aminic reticulat, procedeu cuprinzând reticularea unui polimer aminic preformat într-un amestec de reacție pentru a forma polimerul aminic reticulat, amestecul de reacție cuprinzând polimerul aminic preformat, un agent de expandare care expandează polimerul aminic preformat și dicloroetan.

[0312] Realizarea 83. Procedeu din realizarea 82 în care amestecul de reacție cuprinde un solvent de dispersare.

40 [0313] Realizarea 84. Procedeu din realizarea 82 sau 83 în care amestecul de reacție cuprinde un solvent de dispersare care este inert chimic față de polimerul aminic preformat.

[0314] Realizarea 85. Procedeu din Realizarea 82 sau 83 în care amestecul de reacție cuprinde un solvent de dispersare și solventul de dispersare este dicloroetan.

45 [0315] Realizarea 86. Procedeu din oricare dintre Realizările 82 până la 85 în care agentul de expandare și dicloroetan sunt nemiscibili.

[0316] Realizarea 87. Procedeu din oricare dintre Realizările 82 până la 86 în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție este mai mic de 4:1.

[0317] Realizarea 88. Procedeu din oricare dintre Realizările 82 până la 86 în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție este mai mic de 3:1.

50 [0318] Realizarea 89. Procedeu din oricare dintre Realizările 82 până la 86 în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție este mai mic de 2:1.

[0319] Realizarea 90. Procedeu din oricare dintre Realizările 82 până la 86 în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție este mai mic de 1:1.

55 [0320] Realizarea 91. Procedeu din oricare dintre Realizările 82 până la 86 în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție este mai mic de 0,5:1.

[0321] Realizarea 92. Procedeu din oricare dintre Realizările 82 până la 86 în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție este mai mic de 0,4:1.

[0322] Realizarea 93. Procedeu din oricare dintre Realizările 82 până la 86 în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție este mai mic de 0,3:1.

60 [0323] Realizarea 94. Procedeu din oricare dintre Realizările 82 până la 86 în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție este de cel puțin 0,15:1.

[0324] Realizarea 95. Procedeu din oricare dintre Realizările 82 până la 94 în care polimerul aminic preformat este deprotonat cu o bază înainte de a fi reticulat în amestecul de reacție.

[0325] Realizarea 96. Procedeu din oricare dintre Realizările 82 până la 95 în care polimerul aminic preformat este reticulat și reticulările sunt în primul rând reticulări carbon-carbon.

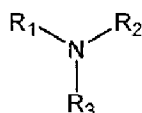
5 [0326] Realizarea 97. Procedeu din oricare dintre Realizările 82 până la 96 în care agentul de expandare este un solvent polar.

[0327] Realizarea 98. Procedeu din oricare dintre Realizările 82 până la 96 în care agentul de expandare este apă, metanol, etanol, n-propanol, izopropanol, n-butanol, acid formic, acid acetic, acetonitril, dimetilformamidă, dimetilsulfoxid, nitrometan, carbonat de propilenă, sau o combinație a acestora.

10 [0328] Realizarea 99. Procedeu din oricare dintre Realizările 82 până la 96 în care agentul de expandare este apă.

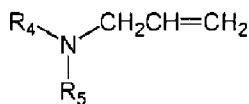
[0329] Realizarea 100. Procedeu din oricare dintre Realizările 82 până la 99 în care polimerul aminic preformat cuprinde restul unei amine care corespunde cu Formula 1:

15



Formula 1

[0330] Realizarea 101. Procedeu din oricare dintre Realizările 82 până la 99 în care polimerul aminic preformat cuprinde restul unei amine care corespunde cu Formula 1a



20

Formula 1a

în care R_4 și R_5 sunt în mod independent hidrogen, hidrocarbil, sau hidrocarbil substituit.

[0331] Realizarea 102. Procedeu din Realizarea 101 în care R_4 și R_5 sunt în mod independent hidrogen, alifatic sau heteroalifatic.

25 [0332] Realizarea 103. Procedeu din Realizarea 101 în care R_4 și R_5 sunt în mod independent hidrogen, alil, sau aminoalchil.

[0333] Realizarea 104. Procedeu din oricare dintre Realizările 82 până la 99 în care polimerul aminic preformat cuprinde restul unei amine din Tabelul C.

30 [0334] Realizarea 105. Procedeu din oricare dintre Realizările 82 până la 99 în care polimerul aminic preformat cuprinde restul de alilamină.

[0335] Realizarea 106. Procedeu din oricare dintre Realizările 82 până la 99 în care polimerul aminic preformat cuprinde restul de dialilpropildiamină.

[0336] Realizarea 107. Procedeu din oricare dintre Realizările 82 până la 99 în care polimerul aminic preformat este un copolimer cuprinzând resturile de alilamină și dialilpropildiamină.

35 [0337] Realizarea 108. Procedeu din oricare dintre Realizările 82 până la 107 în care polimerul aminic preformat este caracterizat printr-o primă selectivitate pentru clorură față de citrat, fosfat și/sau taurocolat în SIB și/sau SOB și polimerul reticulat este caracterizat printr-o a doua selectivitate pentru clorură față de citrat, fosfat și/sau taurocolat în SIB și/sau SOB în care:

40 (i) polimerul reticulat are o capacitate crescută de legare pentru clorură și o capacitate redusă de legare pentru fosfat în SIB față de polimerul aminic preformat,

(ii) polimerul reticulat are o capacitate crescută de legare pentru clorură și o capacitate redusă de legare pentru fosfat în SOB față de polimerul aminic preformat,

(iii) polimerul reticulat are o capacitate crescută de legare pentru clorură și o capacitate redusă de legare pentru citrat în SOB față de polimerul aminic preformat, sau

45 (iv) polimerul reticulat are o capacitate crescută de legare pentru clorură și o capacitate redusă de legare pentru taurocolat în SOB față de polimerul aminic preformat.

[0338] Realizarea 109. Procedeu din Realizarea 108 în care polimerul reticulat are o capacitate redusă de legare pentru clorură în SGF față de polimerul aminic preformat.

50 [0339] Realizarea 110. Procedeu din Realizarea 108 în care față de polimerul aminic preformat polimerul reticulat post-polimerizare are (i) o capacitate crescută de legare pentru clorură și o capacitate redusă de legare pentru fosfat în SIB și (ii) o capacitate redusă de legare în SGF.

[0340] Realizarea 111. Procedeu din Realizarea 108 în care față de polimerul aminic preformat polimerul reticulat post-polimerizare are (i) o capacitate crescută de legare pentru clorură și o

capacitate redusă de legare pentru fosfat, citrat și/sau taurocolat, în combinație, în SOB și (ii) o capacitate redusă de legare în SGF.

[0341] Realizarea 112. O compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 4 mmol/g în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“).

[0342] Realizarea 113. O compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având un raport al capacității de legare a ionilor de clorură față de capacitatea de legare a ionilor de fosfat în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“) de cel puțin 2,3:1, în mod respectiv.

[0343] Realizarea 114. O compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 1 mmol/g în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“), o capacitate de legare a ionilor de fosfat de mai puțin de 0,4 mmol/g în SIB, și un raport al legării ionilor de clorură față de ionii de fosfat în SIB de cel puțin 2,3:1, în mod respectiv.

[0344] Realizarea 115. O compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având un raport al capacității de legare a ionilor de clorură față de capacitatea de legare a ionilor de fosfat în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“) de cel puțin 2,3:1, în mod respectiv, și un Raport al expandării de mai puțin de 5.

[0345] Realizarea 116. O compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având un conținut de clorură reținută de cel puțin 30% din clorura care a fost inițial legată într-un Test de tranzit al compartimentului GI („GICTA“).

[0346] Realizarea 117. O compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având un conținut de clorură reținută de cel puțin 0,5 mmol clorură/g de polimer într-un Test de tranzit al compartimentului GI („GICTA“).

[0347] Realizarea 118. O compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având un conținut de clorură reținută de cel puțin 0,5 mmol clorură/g de polimer într-un Test de tranzit al compartimentului GI („GICTA“) și o retenție de clorură la finalul GICTA de cel puțin 30% din clorura care a fost legată inițial în GICTA.

[0348] Realizarea 119. O compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 5 mmol/g într-un Test de 1 oră cu Fluid gastric simulat („SGF“) și o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 8 mmol/g într-un test de 24 de ore cu Fluid gastric simulat („SGF“).

[0349] Realizarea 120. O compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură într-un test de 1 oră cu Fluid gastric simulat („SGF“) care este cel puțin 50% din capacitatea sa de legare a ionilor de clorură într-un test de 24 de ore cu Fluid gastric simulat („SGF“).

[0350] Realizarea 121. O compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 5 mmol/g într-un test de 1 oră cu Fluid gastric simulat („SGF“), o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 8 mmol/g într-un test de 24 de ore cu Fluid gastric simulat („SGF“), și o capacitate de legare a ionilor de clorură într-un test de 1 oră cu Fluid gastric simulat („SGF“) care este cel puțin 50% din capacitatea sa de legare a ionilor de clorură într-un test de 24 de ore cu Fluid gastric simulat („SGF“).

[0351] Realizarea 122. O compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură într-un test de 24 de ore cu Tampon organic și anorganic de intestin mic simulat („SOB“) de cel puțin 2,5 mmol clorură/g polimer.

[0352] Realizarea 123. O compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură într-un test de 2 ore cu Tampon organic și anorganic de intestin mic simulat („SOB“) de cel puțin 0,5 mmol clorură/g polimer și un test de 24 de ore cu Tampon organic și anorganic de intestin mic simulat („SOB“) de cel puțin 2,5 mmol clorură/g polimer.

[0353] Realizarea 124. O compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 2 mmol clorură/g polimer la 4 ore în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“).

[0354] Realizarea 125. O compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 2 mmol clorură/g polimer la 4 ore în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“) și un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 2 mmol clorură/g polimer la 24 ore în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“).

[0355] Realizarea 126. O compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură într-un test de 24 de ore cu Tampon organic și anorganic de intestin mic simulat („SOB“) de cel puțin 5,5 mmol clorură/g polimer.

[0356] Realizarea 127. O compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat cum s-a descris în oricare dintre paragrafele [0038] până la [0056] în care polimerul aminic reticulat are o pKa de cel puțin 6 (la echilibru, măsurată în 100 mM NaCl).

5 [0357] Realizarea 128. O compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având (i) o capacitate de legare a protonului și o capacitate de legare a clorurii de cel puțin 5 mmol/g în Fluid gastric simulat; și (ii) o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 4 mmol/g la 1 oră în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“).

10 [0358] Realizarea 129. O compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având (i) o capacitate de legare a protonului și o capacitate de legare a clorurii de cel puțin 5 mmol/g în Fluid gastric simulat; și (ii) o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 4 mmol/g, și o capacitate de legare a ionilor de fosfat de mai puțin de 2 mmol/g în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“).

15 [0359] Realizarea 130. O compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având (i) o capacitate de legare a protonului și o capacitate de legare a clorurii de cel puțin 5 mmol/g în Fluid gastric simulat; și (ii) o capacitate de legare a ionilor de clorură la 1 oră în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“) de cel puțin 2 mmol/g.

20 [0360] Realizarea 131. O compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având (i) o capacitate de legare a protonului și o capacitate de legare a clorurii de cel puțin 5 mmol/g în Fluid gastric simulat; și (ii) un raport al legării clorurii față de ionii de fosfat de cel puțin 2,3:1, în mod respectiv, în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“).

[0361] Realizarea 132. O compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având (i) o capacitate de legare a protonului și o capacitate de legare a clorurii de cel puțin 5 mmol/g la o oră în Fluid gastric simulat și (ii) o capacitate de legare a protonului și o capacitate de legare a clorurii în Fluid gastric simulat de cel puțin 8 mmol/g.

25 [0362] Realizarea 133. O compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a protonului și o capacitate de legare a clorurii la o oră în Fluid gastric simulat care este cel puțin X% din capacitatea de legare a protonului și capacitatea de legare a clorurii, în mod respectiv, a polimerului aminic reticulat la 24 ore în Fluid gastric simulat în care X% este cel puțin 50%.

30 [0363] Realizarea 134. O compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având (i) o selectivitate pentru clorură față de citrat, fosfat și taurocolat în Tampon organic și anorganic de intestin mic simulat („SOB“), și (ii) o capacitate de legare a clorurii la 24 ore în SOB de cel puțin 4 mmol/g.

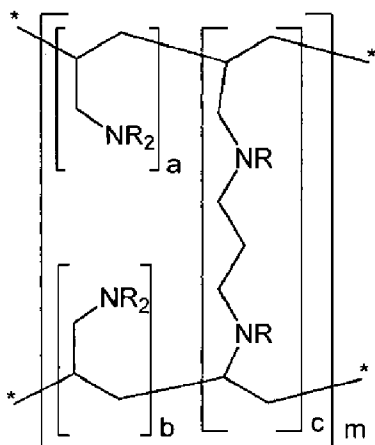
35 [0364] Realizarea 135. O compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având o selectivitate pentru clorură față de citrat, fosfat și taurocolat în Tampon organic și anorganic de intestin mic simulat („SOB“), la (i) 1 oră, (ii) 4 ore, (iii) 12 ore, (iv) 18 ore, (v) 24 ore, (vi) 30 ore, (vii) 36 ore, sau chiar (viii) 48 de ore.

40 [0365] Realizarea 136. O compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puțin 4 mmol/g, și o capacitate de legare a ionilor de fosfat de mai puțin de 2 mmol/g în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“) la (i) 1 oră, (ii) 2 ore, (iii) 3 ore, (iv) 4 ore, și/sau (v) peste 4 ore.

[0366] Realizarea 137. O metodă de tratare a unei tulburări acid/bază la un animal incluzând un om îndepărtând HCl prin administrarea orală a unei compoziții farmaceutice din oricare dintre Realizările 122 până la 136.

45 [0367] Realizarea 138. O metodă de tratare a unei tulburări acid/bază la un animal incluzând un om îndepărtând HCl prin administrarea orală a unei compoziții farmaceutice cuprinzând un polimer aminic reticulat preparat prin procedeul din oricare dintre Realizările 41 până la 111.

[0368] Realizarea 139. Un polimer cuprinzând o structură care corespunde cu Formula 4:



Formula 4

în care fiecare R este în mod independent hidrogen sau o reticulare de etilen între doi atomi de azot ai polimerului aminic reticulat



și a, b, c, și m sunt întregi.

10 [0369] Realizarea 140. Polimerul din Realizarea 139 în care m este un întreg mare care indică o rețea extinsă a polimerului.

[0370] Realizarea 141. Polimerul din Realizarea 139 sau 140 în care un raport al sumei dintre a și b la c (adică, a+b:c) este în intervalul de aproximativ 1:1 până la 5:1.

15 [0371] Realizarea 142. Polimerul din Realizarea 139 sau 140 în care un raport al sumei dintre a și b la c (adică, a+b:c) este în intervalul de aproximativ 1,5:1 până la 4:1.

[0372] Realizarea 143. Polimerul din Realizarea 139 sau 140 în care un raport al sumei dintre a și b la c (adică, a+b:c) este în intervalul de aproximativ 1,75:1 până la 3:1.

[0373] Realizarea 144. Polimerul din Realizarea 139 sau 140 în care un raport al sumei dintre a și b la c (adică, a+b:c) este în intervalul de aproximativ 2:1 până la 2,5:1.

20 [0374] Realizarea 145. Polimerul din Realizarea 139 sau 140 în care suma dintre a și b este 57 și c este 24.

[0375] Realizarea 146. Polimerul din oricare dintre Realizările 139 până la 145 în care 50-95% dintre substituenții R sunt hidrogen și 5-50% sunt o reticulare de etilen între doi atomi de azot ai polimerului aminic reticulat

25 [0376] Realizarea 147. Polimerul din oricare dintre Realizările 139 până la 145 în care 55-90% dintre substituenții R sunt hidrogen și 10-45% sunt o reticulare de etilen între doi atomi de azot ai polimerului aminic reticulat.

[0377] Realizarea 148. Polimerul din oricare dintre Realizările 139 până la 145 în care 60-90% dintre substituenții R sunt hidrogen și 10-40% sunt o reticulare de etilen între doi atomi de azot ai polimerului aminic reticulat.

30 [0378] Realizarea 149. Polimerul din oricare dintre Realizările 139 până la 145 în care 65-90% dintre substituenții R sunt hidrogen și 10-35% sunt o reticulare de etilen între doi atomi de azot ai polimerului aminic reticulat.

[0379] Realizarea 150. Polimerul din oricare dintre Realizările 139 până la 145 în care 70-90% dintre substituenții R sunt hidrogen și 10-30% sunt o reticulare de etilen între doi atomi de azot ai polimerului aminic reticulat.

35 [0380] Realizarea 151. Polimerul din oricare dintre Realizările 139 până la 145 în care 75-85% dintre substituenții R sunt hidrogen și 15-25% sunt o reticulare de etilen între doi atomi de azot ai polimerului aminic reticulat.

40 [0381] Realizarea 152. Polimerul din oricare dintre Realizările 139 până la 145 în care 80-85% dintre substituenții R sunt hidrogen și 15-25% sunt o reticulare de etilen între doi atomi de azot ai polimerului aminic reticulat.

[0382] Realizarea 153. Polimerul din oricare dintre Realizările 139 până la 145 în care aproximativ 81% dintre substituenții R sunt hidrogen și aproximativ 19% sunt o reticulare de etilen.

[0383] Realizarea 154. O compoziție farmaceutică cuprinzând un excipient acceptabil farmaceutic și un polimer aminic reticulat din oricare dintre Realizările 139 până la 153.

[0384] Realizarea 155. O metodă de tratare a unei tulburări acid/bază la un animal incluzând un om îndepărtând HCl prin administrarea orală a unei compoziții farmaceutice din realizarea 154.

- 5 [0385] Având descrisă invenția în detaliu, va fi evident că sunt posibile modificări și variații fără îndepărtare de domeniul invenției definit în revendicările anexate. Mai mult, ar trebui să se aprecieze că toate exemplele din prezenta divulgare sunt furnizate ca exemple nelimitative.

EXEMPLE

[0386] Următoarele exemple nelimitative sunt furnizate pentru a ilustra suplimentar prezenta invenție.

- 10 Ar trebui să se aprecieze de către cei calificați în domeniu că tehnicile divulgate în exemplele care urmează reprezintă abordări descoperite de inventatori că funcționează bine în practica invenției, și astfel pot fi considerate ca constituind exemple de moduri pentru practica lor. Totuși, aceia calificați în domeniu ar trebui, în lumina prezentei divulgări, să aprecieze că pot fi făcute multe modificări în realizările specifice care sunt divulgate și încă să obțină un rezultat identic sau similar fără a se
- 15 îndepărta de la spiritul și scopul invenției. Domeniul invenției este definit în revendicările anexate. Orice exemplu care nu cade în domeniul revendicărilor anexate este furnizat numai cu scop de referință.

Procedură generală pentru reticularea dispersată în DCE

- 20 [0387] Perlele uscate de polimer aminic preformat au fost adăugate la un vas de reactor echipat cu o padelă de agitare și intrare a gazelor de azot. La perle a fost adăugat 1,2-dicloroetan (DCE). Perlele au fost dispersate în DCE utilizând agitarea mecanică. A fost adăugată apă direct la dispersie, și agitarea a fost continuată timp de 30 de minute. După 30 de minute, flaconul a fost imersat într-o baie cu ulei ținută la o temperatură aleasă. Reacția a fost ținută în baia de ulei și agitată utilizând agitarea mecanică sub o atmosferă de azot pentru o perioadă de timp aleasă. A fost adăugat metanol la reacție și, a fost
- 25 îndepărtat solventul prin decantare. Perlele au fost apoi filtrate, și purificate apoi prin spălare (MeOH de două ori, H₂O o dată, HCl 1N de două ori, H₂O o dată, 1N NaOH de trei ori, și apoi H₂O până când pH-ul soluției după spălare a fost 7). Perlele purificate au fost apoi uscate prin liofilizare timp de 48 de ore.

PROCEDURĂ DE EXEMPLU SPECIFIC PENTRU RETICULAREA DISPERSATĂ ÎN DCE

- 30 [0388] În afară de cazul când s-a notat altfel, procedura de exemplu de mai jos este rețeta standard pentru toate exemplele din această secțiune. Mai specific, aceasta înseamnă un raport al perlei la DCE (g/mL) de 1:6, raport de masă al apei la perlă de 0,25:1, temperatură a jachetei (baia de ulei) de 70 °C, și timp de reacție de 16 ore.

- 35 [0389] Perlele uscate de polimer aminic preformat (15,00 g) au fost adăugate la un balon cu fund rotund de 250 mL echipat cu o padelă de agitare și intrare a gazelor de azot. La perle a fost adăugat 1,2-dicloroetan (DCE) (90 mL, conducând la un raport al perlei la DCE (g/mL) de 1:6). Perlele au fost dispersate în DCE utilizând agitarea mecanică (agitare de □150 rpm). A fost adăugată apă (3,75 mL, conducând la un raport de masă al apei la perlă de 0,25:1) direct la dispersie, și agitarea a fost continuată timp de 30 de minute. După 30 de minute, flaconul a fost imersat într-o baie cu ulei ținută
- 40 la 70°C. Reacția a fost ținută în baia de ulei și agitată utilizând agitarea mecanică sub o atmosferă de azot timp de 16 ore. A fost adăugat metanol (100 mL) la reacție și, a fost îndepărtat solventul prin decantare. Perlele au fost apoi filtrate, și purificate apoi prin spălare (MeOH de două ori, H₂O o dată, HCl 1N de două ori, H₂O o dată, 1N NaOH de trei ori, și apoi H₂O până când pH-ul soluției după spălare a fost 7). Perlele purificate au fost apoi uscate prin liofilizare timp de 48 de ore.

- 45 - EFECTUL APEI ASUPRA REACȚIEI DE RETICULARE DISPERSATĂ ÎN DCE

- [0390] A fost explorat efectul cantității de apă adăugată la un amestec de reacție de exemplu (Tabelul 1). În aceste condiții, legarea clorurii în SIB și SOB a crescut în timp ce legarea de fosfat, citrat și taurocolat a scăzut față de cea a polimerului aminic preformat (mostra 019069-A1). Dimensiunile particulelor au scăzut după a doua etapă de reticulare. Conținutul de apă care a dat cea mai mare
- 50 selectivitate și cea mai mare legare a clorurii totale după cum s-a măsurat în SIB s-a descoperit ca fiind în intervalul de 0,25 - 0,35 al raportului apei la perlă.

- [0391] Perlele de polimer aminic preformat care au fost sursa de perle uscate pentru reacția de reticulare dispersată în DCE au fost preparate după cum urmează. Două soluții apoase de stoc de monomer (50% g/g) au fost preparate dizolvând în mod independent 43,83 g clorhidrat de alilamină și
- 55 45,60 g DAPDA în apă. Un balon cu fund rotund cu 3 găuri, de 2 L, cu patru deflectoare laterale echipat cu un agitator deasupra (agitare la 180 rpm), aparat Dean-Stark și condensator, și intrare de azot, a fost încărcat cu 12 g surfactant (Stepan Sulfonic 100) dizolvat în 1,200 g dintr-o soluție de heptan/clorobenzen (26/74 v/v), urmat de soluțiile apoase de stoc, și o porție suplimentară de apă (59,14 g). Într-un vas separat, a fost preparată o soluție de 15 g% de inițiator V-50 (9,08 g) în apă.
- 60 Cele două amestecuri au fost barbotate în mod independent cu azot în timp ce vasul de reacție a fost adus până la 67 °C într-o baie cu ulei (aproximativ 30 min). Sub atmosferă inertă, a fost adăugată

soluția de inițiator la amestecul de reacție, și ulterior încălzită până la 67 °C timp de 16 ore. O a doua alicotă din soluția de inițiator (egală cu prima) și amestecul de reacție, au fost barbotate cu azot timp de 30 de minute și combinate înainte de creșterea temperaturii până la 115 °C pentru o etapă finală de deshidratare (Dean-Stark). Reacția a fost ținută la 115 °C până când apa a încetat colectarea în captatorul Dean-Stark (6 ore, 235 mL îndepărtați, >90% din apa totală, $T_{\text{internă}} > 99^{\circ}\text{C}$). Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura camerei, și agitare a fost oprită pentru a permite perlelor să se așeze. Faza organică a fost îndepărtată din turta de perle prin decantare. Perlele au fost purificate prin spălare (MeOH de două ori, H₂O o dată, HCl 1N de două ori, H₂O o dată, 1N NaOH de trei ori, și apoi H₂O până când pH-ul soluției după spălare a fost 7) și uscate prin liofilizare.

10 **Tabelul 1.**

Gradientul conținutului de apă pentru reticularea dispersată în DCE din a doua etapă.												
ID unic	Apă: Perlă	Expandare	Dimensiunea particulei (microni)			Legare (mmol/g)						
			D10	D50	D90	SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl (2 ore)	SOB-P (2 ore)	SOB-Cl (24 ore)	SOB-P (24 ore)
Au fost în medie din lotul comun* de 019069-A1 FA	-	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

* Date medii din 4 loturi de perle de poliamamină preformate; NM: nemăsurat

- EFECTUL TIMPULUI ȘI TEMPERATURII

[0392] Efectul temperaturii asupra reacției a fost studiat prin urmărirea progresului reacției în funcție de timp. În aceste experimente, s-a descoperit că performanța dorită a putut fi obținută la toate temperaturile studiate între 55 °C și 70 °C, deși progresul reacției este mai mic la temperaturi mai scăzute (Tabelul 2, Tabelul 3, Tabelul 4 și Tabelul 5).

15

Tabelul 2.

Cursul timpului pentru reticularea dispersată în DCE din a doua etapă la 70°C. Procedura de exemplu a fost utilizată cu următoarele modificări: 20g de perle uscate au fost utilizate pentru reacție, utilizând rapoartele descrise, și mostre de 1 g au fost îndepărtate la intervalele de timp indicate în tabel.												
ID unic	Timp (ore)	Expandare	Dimensiunea particulei (microni)			Legare (mmol/g)						
			D10	D50	D90	SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl (2 ore)	SOB-P (2 ore)	SOB-Cl (24 ore)	SOB-P (24 ore)
019076-A7 FA	(2 ore)	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	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: Nemăsurat

Tabelul 3.

Cursul timpului pentru reticularea dispersată în DCE din a doua etapă la 65°C. Procedura de exemplu a fost utilizată cu următoarele modificări: 20g de perle uscate au fost utilizate pentru reacție, utilizând rapoartele descrise, și mostre de 1 g au fost îndepărtate la intervalele de timp indicate în tabel.

ID unic	Timp (ore)	Expandare	Dimensiunea particulei (microni)			Legare (mmol/g)						
			D10	D50	D90	SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl (2 ore)	SOB-P (2 ore)	SOB-Cl (24 ore)	SOB-P (24 ore)
019079-A1 FA	(2 ore)	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: Nemăsurat

Tabelul 4.

Cursul timpului pentru reticularea dispersată în DCE din a doua etapă la 60°C. Procedura de exemplu a fost utilizată cu următoarele modificări: 20g de perle uscate au fost utilizate pentru reacție, utilizând rapoartele descrise, și mostre de 1 g au fost îndepărtate la intervalele de timp indicate în tabel.

ID unic	Timp (ore)	Expandare	Dimensiunea particulei (microni)			Legare (mmol/g)						
			D10	D50	D90	SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl (2 ore)	SOB-P (2 ore)	SOB-Cl (24 ore)	SOB-P (24 ore)
025002-A1 FA	(2 ore)	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: Nemăsurat

Tabelul 5.

Cursul timpului pentru reticularea dispersată în DCE din a doua etapă la 55°C. Procedura de exemplu a fost utilizată cu următoarele modificări: 20g de perle uscate au fost utilizate pentru reacție, utilizând rapoartele descrise, și mostre de 1 g au fost îndepărtate la intervalele de timp indicate în tabel.

ID unic	Timp (ore)	Expandare	Dimensiunea particulei (microni)			Legare (mmol/g)						
			D10	D50	D90	SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl (2 ore)	SOB-P (2 ore)	SOB-Cl (24 ore)	SOB-P (24 ore)
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: Nemăsurat

EFFECTUL RAPORTULUI DE DCE LA POLIMERUL AMINIC PREFORMAT IN A DOUA ETAPĂ DE RETICULARE

- 5 [0393] A fost explorat efectul cantității de DCE adăugată la amestecul de reacție pentru a dispersa perlele (Tabelul 6). În aceste condiții, s-a descoperit că raportul de DCE la perlă (polimer aminic preformat) nu modifică substanțial legarea clorurii sau selectivitatea în SIB sau SOB. De notat că raportul de 3:1 este aproximativ minim pentru a avea destul DCE pentru dispersarea perlelor.

Tabelul 6.

Serie examinând efectul raportului DCE la perlă. Procedura de exemplu a fost utilizată pentru raportul DCE la perlă de 6:1, care a utilizat 90 mL de DCE într-un flacon de 250 mL. Pentru fiecare dintre celelalte rapoarte, s-a menținut constant 90 mL de DCE, și cantitatea de perle utilizată a fost ajustată pentru a satisface raportul de DCE la perlă. Apa a fost ajustată în mod corespunzător (de exemplu raportul de DCE la perlă de 10:1 a utilizat 9g de perle, și 2,25 g de apă)

ID unic	DCE: Perlă	Expandare	Dimensiunea particulei (microni)			Legare (mmol/g)						
			D10	D50	D90	SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl (2 ore)	SOB-P (2 ore)	SOB-Cl (24 ore)	SOB-P (24 ore)
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	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

10

- EFFECTUL HCL DIN POLIMERUL AMINIC PREFORMAT ASUPRA RETICULĂRII DIN A DOUA ETAPĂ

[0394] A fost studiat efectul acidului clorhidric rezidual din polimerul aminic preformat (de exemplu din cauza unei spălări insuficiente) asupra reticulării din a doua etapă (Tabelul 7). În aceste

experimente, s-a descoperit că selectivitatea și capacitatea de legare a clorurii au fost neafectate dacă mai puțin de 3% dintre aminele din polimerul aminic pre-format sunt protonate.

Tabelul 7.

Efectul acidului clorhidric rezidual din polimerul aminic preformat asupra reticulării din a doua etapă de reacție. (vas de 100 mL, 3g de perle, raport DCE la heptan de 6:1, raport al apei la perlă de 0,5:1, 70°C, 16 ore, fără Dean-Stark). Acidul clorhidric a fost adăugat la perlă în apa utilizată în reacție.

ID unic	mol % HCl: Perlă aminică	Expandare	Dimensiunea particulei (microni)			Legare (mmol/g)					SOB-Cl (24 ore)	SOB-P (24 ore)
			D10	D50	D90	SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl (2 ore)	SOB-P (2 ore)		
015046-A1 FA	0	1,0	NM	NM	NM	11,6	5,2	1,4	1,7	0,0	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	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	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: Nemăsurat

5 - 2) PROCEDURĂ GENERALĂ PENTRU RETICULAREA DISPERSATĂ ÎN SOLVENT - DCE

- [0395] Perlele uscate de polimer aminic preformat au fost adăugate într-un vas de reacție echipat cu o padelă de agitare și intrare a gazelor de azot. La perle a fost adăugat un solvent inert de dispersare (adică nu un reticulant). Perlele au fost dispersate în solvent utilizând agitarea mecanică. A fost adăugată apă direct la dispersie, și agitarea a fost continuată timp de 30 de minute. Dicloroetan simplu a fost adăugat la flacon, care a fost apoi imersat într-o baie cu ulei încălzită la o temperatură aleasă. Reacția a fost încălzită utilizând agitarea mecanică sub o atmosferă de azot timp de 16 ore. A fost adăugat metanol la reacție și, a fost îndepărtat solventul prin decantare. Perlele au fost apoi filtrate, și purificate apoi prin spălare (MeOH de două ori, H₂O o dată, HCl 1N de două ori, H₂O o dată, 1N NaOH de trei ori, și apoi H₂O până când pH-ul soluției după spălare a fost 7). Perlele purificate au fost apoi uscate prin liofilizare timp de 48 de ore.

- PROCEDURĂ DE EXEMPLU SPECIFIC PENTRU RETICULAREA DISPERSATĂ ÎN SOLVENT - RETICULANTUL DCE

- [0396] În afară de cazul când s-a notat altfel, procedura de exemplu de mai jos este rețeta standard pentru toate exemplele din această secțiune. Mai specific, aceasta înseamnă un raport al perlei la solventul de dispersare (g/mL) de 1:6, raport de masă al apei la perlă de 1:1, temperatură a jachetei de 70°C, și timp de reacție de 16 ore.

- [0397] Perlele uscate (3,00 g) au fost adăugate la un balon cu fund rotund de 250 mL echipat cu o padelă de agitare și intrare a gazelor de azot. La perle a fost adăugat heptan (18 mL, conducând la un raport al perlei la DCE g/mL de 1:6). Perlele au fost dispersate în heptan utilizând agitarea mecanică (agitare de □100 rpm). A fost adăugată apă (3 mL, conducând la un raport al apei la perlă de 1:1) direct la dispersie, și agitarea a fost continuată timp de 20 de minute. Dicloroetan simplu (3,57 g, 35,9 mmol) a fost adăugat la flacon, care a fost apoi încălzit la 70°C. Reacția a fost încălzită utilizând agitarea mecanică sub o atmosferă de azot timp de 16 ore. A fost adăugat metanol (100 mL) la reacție și, a fost îndepărtat solventul prin decantare. Perlele au fost apoi filtrate, și purificate apoi prin spălare (MeOH de două ori, H₂O o dată, HCl 1N de două ori, H₂O o dată, 1N NaOH de trei ori, și apoi H₂O până când pH-ul soluției după spălare a fost 7). Perlele purificate au fost apoi uscate prin liofilizare timp de 48 de ore.

EFFECTUL CANTITĂȚII DE RETICULANT DCE ASUPRA REACȚIEI DISPERSATE ÎN HEPTAN

[0398] A fost explorat efectul cantității de DCE adăugată la o reticulare din a doua etapă dispersată în solvent inert (Tabelul 8). În aceste experimente, 2 echivalenți de DCE (față de azot în polimerul aminic preformat) au dat materialul cu cea mai bună combinație de selectivitate ridicată și legare ridicată a clorurii după cum s-a măsurat în SIB și SOB.

Tabelul 8.

Efectul cantității de DCE (exprimată ca echivalent molar) din reacția dispersată în heptan asupra selectivității clorurii												
ID unic	DCE mol ec	Expandare	Dimensiunea particulei (microni)			Legare (mmol/g)						
			D10	D50	D90	SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl (2 ore)	SOB-P (2 ore)	SOB-Cl (24 ore)	SOB-P (24 ore)
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: Nemăsurat												

EFFECTUL SOLVENȚILOR DE DISPERSARE - RETICULANTUL DCE

- 10 [0399] A fost explorat efectul utilizării de diferiți solvenți inerti de dispersare (Tabelul 9). S-a descoperit că dimetilformamida (DMF, miscibil în apă) a furnizat materiale cu legare ridicată a clorurii în SOB, dar selectivitate a clorurii și legare a clorurii relativ scăzute în SIB. Adăugarea de apă la amestecurile de reacție cu DMF nu a afectat performanța în SIB, dar a scăzut semnificativ selectivitatea și legarea clorurii în SOB.

15 **Tabelul 9.**

Reticularea din a doua etapă utilizând DCE ca reticulant în DMF și clorobenzen (PhCl) ca solvent de dispersare.														
ID unic	Solvent	Apă Perlă	DCE ec	Expandare	Dimensiunea particulei (microni)			Legare (mmol/g)						
					D10	D50	D90	SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl (2 ore)	SOB-P (2 ore)	SOB-Cl (24 ore)	SOB-P (24 ore)
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-	DMF	4	1,33	3,3	NM	NM	NM	12,2	2,2	4,6	1,4	1,2	1,4	1,2

Reticularea din a doua etapă utilizând DCE ca reticulant în DMF și clorobenzen (PhCl) ca solvent de dispersare.

ID unic	Solvent	Apă Perlă	DCE ec	Expandare	Dimensiunea particulei (microni)			Legare (mmol/g)						
					D10	D50	D90	SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl (2 ore)	SOB-P (2 ore)	SOB-Cl (24 ore)	SOB-P (24 ore)
C3 FA														
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: Nemăsurat

3) PROCEDURĂ GENERALĂ PENTRU RETICULAREA DISPERSATĂ ÎN SOLVENT: SISTEMUL RETICULANȚILOR AMESTECAȚI DCE/DCP

- [0400] Perlele uscate de polimer aminic preformat au fost adăugate la un vas de reactor echipat cu o padelă de agitare și intrare a gazelor de azot. La perle au fost adăugați secvențial 1,3-dicloropropan (DCP) și 1,2-dicloroetan (DCE). Perlele au fost dispersate în soluția de DCE/DCP utilizând agitarea mecanică. A fost adăugată apă direct la dispersie, și agitarea a fost continuată timp de 30 de minute. După 30 de minute, flaconul a fost imersat într-o baie cu ulei ținută la o temperatură aleasă. Reacția a fost ținută în baia de ulei și agitată utilizând agitarea mecanică sub o atmosferă de azot pentru o perioadă de timp aleasă. A fost adăugat metanol la reacție și, a fost îndepărtat solventul prin decantare. Perlele au fost apoi filtrate, și purificate apoi prin spălare (MeOH de două ori, H₂O o dată, HCl 1N de două ori, H₂O o dată, 1N NaOH de trei ori, și apoi H₂O până când pH-ul soluției după spălare a fost 7). Perlele purificate au fost apoi uscate prin liofilizare timp de 48 de ore.

15 PROCEDURĂ DE EXEMPLU SPECIFIC PENTRU RETICULAREA DISPERSATĂ ÎN SOLVENT: SISTEMUL RETICULANȚILOR AMESTECAȚI DCE/DCP

- [0401] În afară de cazul când s-a notat altfel, procedura de exemplu de mai jos este rețeta standard pentru toate exemplele din această secțiune. Mai specific, aceasta înseamnă un raport al perlei la reticulant (g/mL) de 1:6, raport de masă al apei la perlă de 1:1, temperatură a jachetei (baia de ulei) de 70 °C, și timp de reacție de 16 ore.

- 20 [0402] Perlele uscate de polimer aminic preformat (3,00 g) au fost adăugate la un balon cu fund rotund de 100 mL echipat cu o padelă de agitare și intrare a gazelor de azot. La perle au fost adăugați DCP (4,30 mL) și DCE (13,70 mL), conducând la un raport al perlei la DCE (masă/volum) de 1:6. Perlele au fost dispersate în DCE utilizând agitarea mecanică (agitare de □150 rpm). A fost adăugată apă (3,00 mL, conducând la un raport de masă al apei la perlă de 1:1) direct la dispersie, și agitarea a fost continuată timp de 30 de minute. După 30 de minute, flaconul a fost imersat într-o baie cu ulei ținută la 70 °C. Reacția a fost ținută în baia de ulei și agitată utilizând agitarea mecanică sub o atmosferă de azot timp de 16 ore. A fost adăugat metanol (60 mL) la reacție și, a fost îndepărtat solventul prin decantare. Perlele au fost apoi filtrate, și purificate apoi prin spălare (MeOH de două ori, H₂O o dată, HCl 1N de două ori, H₂O o dată, 1N NaOH de trei ori, și apoi H₂O până când pH-ul soluției după spălare a fost 7). Perlele purificate au fost apoi uscate prin liofilizare timp de 48 de ore.

30 - RETICULAREA DISPERSATĂ ÎN DCE/DCP - EFECTUL CANTITĂȚII DE DCE

- [0403] A fost explorat efectul utilizării diferitelor rapoarte într-un sistem de reticulanti amestecați în care reticulantul(ții) este de asemenea solventul de dispersare (Tabelul 10). S-a descoperit că creșterea cantității de DCP a condus la o selectivitate scăzută pentru clorură față de fosfat în SIB.

35 Tabelul 10.

Efectul utilizării diferitelor rapoarte de DCE și DCP într-o a doua etapă de reticulare. Partea non-DCE din soluție este DCP (adică pentru 84% din volum DCE, restul de 16% din volum este DCP).

ID unic	Vol % DCE	Expandare	Dimensiunea particulei (microni)			Legare (mmol/g)						
			D10	D50	D90	SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl (2 ore)	SOB-P (2 ore)	SOB-Cl (24 ore)	SOB-P (24 ore)
019031-B1	100	1,1	NM	NM	NM	11,3	5,2	1,3	1,5	0,0	3,7	0,1

Efectul utilizării diferitelor rapoarte de DCE și DCP într-o a doua etapă de reticulare. Partea non-DCE din soluție este DCP (adică pentru 84% din volum DCE, restul de 16% din volum este DCP).

ID unic	Vol % DCE	Expandare	Dimensiunea particulei (microni)			Legare (mmol/g)						SOB-Cl (24 ore)	SOB-P (24 ore)
			D10	D50	D90	SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl (2 ore)	SOB-P (2 ore)			
FA													
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: Nemăsurat

RETICULAREA DISPERSATĂ ÎN DCE/DCP - EFECTUL CANTITĂȚII DE APĂ

[0404] A fost studiat efectul conținutului de apă adăugat la o reticulare din a doua etapă cu reticulant amestecat (Tabelul 11). În aceste condiții, conținutul ideal de apă s-a descoperit ca fiind de 0,5 - 1,0 g apă / g polimer aminic preformat.

Tabelul 11.

Efectul conținutului de apă într-o reacție de reticulare cu reticulant amestecat în a doua etapă. A fost utilizată procedura de exemplu, dar cu 1 g de polimer aminic preformat.

ID unic	Apă Perlă	Expandare	Dimensiunea particulei (microni)			Legare (mmol/g)						SOB-Cl (2 ore)	SOB-P (2 ore)
			D10	D50	D90	SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl (2 ore)				
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	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: Nemăsurat

- EFECTUL CANTITĂȚII DE HEPTAN ASUPRA SISTEMULUI DE RETICULAȚII AMESTECAȚI DCE/DCP

- 10 [0405] A fost explorat efectul diluării unui sistem al reticulanților DCE/DCP amestecați cu heptan (Tabelul 12). Pe măsură ce cantitatea de heptan crește (de exemplu 80% heptan), amestecul de reacție seamănă mult mai mult cu o reacție de reticulare unde solventul de dispersare este un solvent inert (adică nu un reticulant). În aceste condiții, atât selectivitatea pentru clorură cât și legarea clorurii totale în SIB au fost afectate pe măsură ce s-a adăugat mai mult heptan. Alternativ, nici selectivitatea nici
- 15 legarea clorurii totale după cum s-a măsurat prin SOB nu au fost afectate substanțial până la 40% din volum de heptan.

Tabelul 12.

A fost studiat efectul diluării unui sistem mixt de reticulanti cu heptan. A fost utilizată procedura de exemplu, dar pe o scară de 1 g de amină polimerică preformată, unde procentajul descris al reticulantului a fost înlocuit cu heptan.

ID unic	Vol % de heptan în amestecul de solvenți de dispersare	Expandare	Dimensiunea particulei (microni)			Legare (mmol/g)				
			D10	D50	D90	SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl (2 ore)	SOB-P (2 ore)
019026-A1 FA	0	1,1	NM	NM	NM	11,6	3,8	2,7	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	0,2
019026-A4 FA	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: Nemăsurat

- 4) PROCEDURĂ GENERALĂ PENTRU RETICULAREA DIN REACȚIA „NE-DISPERSATĂ”- RETICULANT DCP

- 5 [0406] Perlele uscate de polimer aminic preformat au fost adăugate într-un vas de reacție. La perle s-a adăugat apă. Perlele au fost apoi agitate ușor cu o spatulă pentru a asigura umezirea egală a perlelor de către apă. Perlele au fost lăsate să se echilibreze timp de 20 de minute. Dicloropropan simplu a fost adăugat la fiolă, și perlele au fost agitate din nou cu o spatulă. Fiola a fost încălzită la 70°C timp de 16 ore. A fost adăugat metanol la reacție. Perlele au fost filtrate, și purificate apoi prin spălare (MeOH de două ori, H₂O o dată, HCl 1N de două ori, H₂O o dată, 1N NaOH de trei ori, și apoi H₂O până când pH-ul soluției după spălare a fost 7). Perlele purificate au fost apoi uscate prin liofilizare timp de 48 de ore.

- PROCEDURĂ DE EXEMPLU SPECIFIC PENTRU RETICULAREA DIN REACȚIA „NE-DISPERSATĂ”- RETICULANT DCP

- 15 [0407] În afară de cazul când s-a notat altfel, procedura de exemplu de mai jos este rețeta standard pentru toate exemplele din această secțiune. Mai specific, aceasta înseamnă un raport de 0,68 mol ec DCP (raport molar de DCP la azot total în polimerul aminic preformat), raport de masă al apei la perlă de 0,25:1, temperatură a jachetei (manta de încălzire) de 70°C, și timp de reacție de 16 ore.
- 20 [0408] Perlele uscate de polimer aminic preformat (0,40 g) au fost adăugate la o fiolă de scintilație de 20 mL. La perle s-a adăugat apă (0,10 g, conducând la un raport de masă al apei la perlă de 0,25:1). Perlele au fost apoi agitate ușor cu o spatulă pentru a asigura umezirea egală a perlelor de către apă. Perlele au fost lăsate să se echilibreze timp de 20 de minute. S-a adăugat 1,3-dicloropropan simplu (0,46 g, 4,1 mmol, 0,68 mol ec DCP per 1 mol azot în polimerul aminic preformat) la fiolă, și perlele au fost agitate din nou cu o spatulă. Fiola a fost încălzită la 70°C timp de 16 ore. A fost adăugat metanol (10mL) la reacție. Perlele au fost filtrate, și purificate apoi prin spălare (MeOH de două ori, H₂O o dată, HCl 1N de două ori, H₂O o dată, 1N NaOH de trei ori, și apoi H₂O până când pH-ul soluției după spălare a fost 7). Perlele purificate au fost apoi uscate prin liofilizare timp de 48 de ore.

Efectul cantității de apă în reacția de reticulare ne-dispersată

- 30 [0409] A fost studiat efectul apei adăugate la reacțiile de reticulare ne-dispersată (Tabelul 13). În aceste experimente, s-a descoperit că conținutul de apă care a dat cea mai mare selectivitate și cea mai mare legare a clorurii după cum s-a măsurat în SIB s-a descoperit ca fiind mai puțin decât raportul apei la perlă de 0,5:1.

Tabelul 13.

Efectul conținutului de apă în reacția de reticulare ne-dispersată												
ID unic	Apă: Perlă	Expandare	Dimensiunea particulei (microni)			Legare (mmol/g)						
			D10	D50	D90	SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl (2 ore)	SOB-P (2 ore)	SOB-Cl (24 ore)	SOB-P (24 ore)
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: Nemăsurat												

Efectul echivalenților molari de reticulant DCP asupra reticulării din reacția „ne-dispersată“

[0410] A fost explorat efectul cantității de DCP adăugată la reacția de reticulare ne-dispersată (Tabelul 14). În aceste condiții, s-a descoperit că echivalenții molari de DCP care au dat cea mai mare selectivitate și cea mai mare legare a clorurii totale după cum s-a măsurat în SIB s-a descoperit ca fiind mai puțin decât raportul de masă al apei la perlă de 0,5:1.

Tabelul 14.

Efectul echivalenților molari de DCP asupra reticulării din a doua etapă ne-dispersată.												
ID unic	DCP ec	Expandare	Dimensiunea particulei (microni)			Legare (mmol/g)						
			D10	D50	D90	SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl (2 ore)	SOB-P (2 ore)	SOB-Cl (24 ore)	SOB-P (24 ore)
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: Nemăsurat												

10 **5) PROCEDURĂ GENERALĂ PENTRU RETICULAREA DISPERSATĂ ÎN SOLVENT - RETICULANT DCP**

[0411] Perlele uscate de polimer aminic preformat au fost adăugate într-un vas de reacție echipat cu o padelă de agitare și intrare a gazelor de azot. La perle a fost adăugat un solvent de dispersare inert (adică nu un reticulant). Perlele au fost dispersate în solvent utilizând agitarea mecanică. A fost adăugată apă direct la dispersie, și agitarea a fost continuată timp de 30 de minute. S-a adăugat 1,3-dicloropropan (DCP) simplu la flacon, care a fost apoi imersat într-o baie cu ulei încălzită la 70°C. Reacția a fost încălzită utilizând agitarea mecanică sub o atmosferă de azot timp de 16 ore. A fost

15

adăugat metanol la reacție și, a fost îndepărtat solventul prin decantare. Perlele au fost apoi filtrate, și purificate apoi prin spălare (MeOH de două ori, H₂O o dată, HCl 1N de două ori, H₂O o dată, 1N NaOH de trei ori, și apoi H₂O până când pH-ul soluției după spălare a fost 7). Perlele purificate au fost apoi uscate prin liofilizare timp de 48 de ore.

5 **- PROCEDURĂ DE EXEMPLU SPECIFIC PENTRU RETICULAREA DISPERSATĂ ÎN SOLVENT -- RETICULANT DCP**

[0412] În afară de cazul când s-a notat altfel, procedura de exemplu de mai jos este rețeta standard pentru toate exemplele din această secțiune. Mai specific, aceasta înseamnă un raport al perlei la solventul de dispersare (g/mL) de 1:6, raport de masă al apei la perlă de 1:1, 1 echivalent molar de DCP la azot în polimerul aminic preformat, temperatură a jachetei (manta de încălzire) de 70°C, și timp de reacție de 16 ore.

15 [0413] Perlele uscate de polimer aminic preformat (3,00 g) au fost adăugate la un balon cu fund rotund de 100 mL cu o padelă de agitare și intrare a gazelor de azot. La perle a fost adăugat un solvent de dispersare inert (adică nu un reticulant) (18 mL, conducând la un raport al perlei la solvent (g/mL) de 1:6). Perlele au fost dispersate în solvent utilizând agitarea mecanică. A fost adăugată apă (3 mL, conducând la un raport de masă al apei la perlă de 1:1) direct la dispersie, și agitarea a fost continuată timp de 30 de minute. S-a adăugat 1,3-dicloropropan (DCP) simplu (5,22 g, 46,2 mmol) la flacon, care a fost apoi imersat într-o baie cu ulei încălzită la 70 °C. Reacția a fost încălzită utilizând agitarea mecanică sub o atmosferă de azot timp de 16 ore. A fost adăugat metanol (100 mL) la reacție și, a fost îndepărtat solventul prin decantare. Perlele au fost apoi filtrate, și purificate apoi prin spălare (MeOH de două ori, H₂O o dată, HCl 1N de două ori, H₂O o dată, 1N NaOH de trei ori, și apoi H₂O până când pH-ul soluției după spălare a fost 7). Perlele purificate au fost apoi uscate prin liofilizare timp de 48 de ore.

25 **- EFECTUL ECHIVALENȚILOR MOLARI DE RETICULANT ASUPRA REACȚIEI DISPERSATE ÎN HEPTAN - RETICULANT DCP**

30 [0414] A fost explorat efectul echivalențelor de DCP adăugați la o reticulare din a doua etapă dispersată în solvent inert (Tabelul 15). În aceste experimente, 1,0 - 1,2 echivalenți molari de DCP la azot în polimerul aminic preformat au dat materialul cu cea mai bună combinație de selectivitate ridicată și legare ridicată a clorurii totale după cum s-a măsurat în SIB și SOB (Tabelul 15). Efectul conținutului de apă în reacția cu DCP - heptan asupra selectivității clorurii. (vas de 100 mL, 1 g de perle, raport al perlei la heptan (g/mL) de 1:3, raport de masă al apei la perlă de 1:1, 70°C, 16 ore, fără Dean Stark). A fost utilizată procedura de exemplu de mai sus, dar cu un raport de 1:3 ::perlă la heptan (g/mL).

35 **Tabelul 15**

ID unic	DCP mol ec	Expandare	Dimensiunea particulei (microni)			Legare (mmol/g)						
			D10	D50	D90	SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl (2 ore)	SOB-P (2 ore)	SOB-Cl (24 ore)	SOB-P (24 ore)
011088-A1 FA	0,2	1,4	NM	NM	NM	13,5	2,3	5,9	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	12,5	2,4	5,1	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: Nemăsurat

EFFECTUL APEI ASUPRA REACȚIEI DISPERSATE ÎN HEPTAN - RETICULANT DCP

[0415] A fost explorat efectul cantității de apă adăugată la o reticulare din a doua etapă dispersată în solvent inert (Tabelul 16). În aceste condiții, un conținut de apă de mai puțin decât raportul apei la perlă de 0,5:1 a dat materialul cu cea mai bună combinație de selectivitate ridicată și legare ridicată a clorurii totale după cum s-a măsurat în SIB și SOB.

5

Tabelul 16. Efectul conținutului de apă în reacția cu DCP - heptan asupra selectivității clorurii. A fost utilizată procedura de exemplu de mai sus, dar cu un gram de polimer aminic preformat, și un raport al perlei la heptan (g/mL) de 1:3.

ID unic	Apă: Perlă	Expandare	Dimensiunea particulei (microni)			Legare (mmol/g)				
			D10	D50	D90	SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl (2 ore)	SOB-P (2 ore)
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: Nemăsurat

10 **EFFECTUL SOLVENȚILOR DE DISPERSARE - RETICULANT DCP**

[0416] Exemplele de reticulare din a doua etapă a polimerului aminic preformat utilizând diferiți solvenți de dispersare ne-polari sunt rezumate în Tabelul 17. Reacțiile cu 1-octanol și 2-MeTHF au fost efectuate pe 0,4 g de polimer aminic preformat într-o fiolă de scintilație de 20 mL cu un raport al perlei la solvent (g/mL) de 1:10, și 0,68 echivalenți molari de DCP față de 1 mol de azot în polimerul aminic preformat. Ciclohexanul a fost utilizat în procedura de exemplu pe o scară de 1 g utilizând un raport al perlei la solvent (g/mL) de 1:3. Reacțiile cu clorobenzen au utilizat procedura de exemplu.

15

Tabelul 17. A doua etapă de reticulare utilizând diferiți solvenți de dispersare nepolari.

ID unic	Solvent	Apă : Perlă	DCP ec	Expandare	Dimensiunea particulei (microni)			Legare (mmol/g)						
					D10	D50	D90	SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl (2 ore)	SOB-P (2 ore)	SOB-Cl (24 ore)	SOB-P (24 ore)
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	Ciclohexan	0,25	1,36	1,2	53	86	146	12,8	2,6	5,0	4,4	0,2	NM	NM
011043-A3 FA	Ciclohexan	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-C1 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

ID unic	Solvent	Apă : Perlă	DCP ec	Expandare	Dimensiunea particulei (microni)			Legare (mmol/g)						
					D10	D50	D90	SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl (2 ore)	SOB-P (2 ore)	SOB-Cl (24 ore)	SOB-P (24 ore)
C2 FA														
019050-C3 FA	PhCl	1,00	2,00	1,5	NM	NM	NM	11,9	2,6	4,5	2,1	0,0	0,5	1,2
NM: Nemăsurat														

- SOLVENȚI DE DISPERSARE MISCIBILI CU APA - RETICULANT DCP

[0417] Exemplele de reticulare din a doua etapă a polimerului aminic preformat utilizând diferiți solvenți de dispersare miscibili cu apa sunt rezumate în procedura de exemplu de mai sus care a fost utilizată, dar pe 0,5 g de polimer aminic preformat într-o fiolă de scintilație, și nu a fost adăugată apă la nici una dintre reacții.

Tabelul 18.

Reticularea din a doua etapă cu DCP utilizând metanol (MeOH) și izopropanol (IPA) ca solvenți de dispersare.														
ID unic	Solvent	Solvent : Perlă (vol)	DCP ec	Expandare	Dimensiunea particulei (microni)			Legare (mmol/g)						
					D10	D50	D90	SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl (2 ore)			SOB-P (2 ore)
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	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	2,7	0,5	NM	NM
NM: Nemăsurat														

AGENȚI DE EXPANDARE ALTERNATIVI

- 10 [0418] În majoritatea exemplelor din Tabelul 17 (DMF este excepția), se adaugă apă pentru a expanda perla și este nemiscibilă cu solventul de dispersare care este utilizat. Efectul utilizării agenților de expandare alternativi, ne-miscibili, ne-apoși a fost rezumat în Tabelul 19. Reacțiile utilizând metanol au fost efectuate pe 0,5 g de polimer aminic preformat într-o fiolă de scintilație de 20 mL. Reacțiile utilizând DMF au urmărit procedura de exemplu de mai sus. Toate condițiile testate au dat materiale
- 15 cu selectivitate și legare a clorurii totale mai scăzute decât reacțiile analoage în care apa a fost agentul de expandare de elecție.

Tabelul 19.

Efectul utilizării agenților de expandare ne-apoși în reticularea din a doua etapă.													
ID unic	Solvent de dispersare	Solvent de expandare	Solvent de expandare/Perlă (v/m)	Reticulant	Reticulant ec	Expandare	Legare (mmol/g)						
							SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl (2 ore)	SOB-P (2 ore)	SOB-Cl (24 ore)	SOB-P (24 ore)
012010-B1 FA	Heptan	MeOH	2,1	DCP	0,01	1,7	11,9	2,2	4,3	2,8	0,5	NM	NM
012010-B2 FA	Heptan	MeOH	1,6	DCP	0,27	1,4	11,9	2,2	4,2	3,4	0,4	NM	NM
012010-B3 FA	Heptan	MeOH	1,4	DCP	0,54	1,2	11,7	2,2	4,2	3,8	0,2	NM	NM
012010-B4 FA	Heptan	MeOH	1,1	DCP	0,68	1,1	11,9	2,3	4,2	3,5	0,1	NM	NM
015036-A1* FA	Heptan	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	Heptan	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	Heptan	DMF	0,3	DCE	0,68	2,2	15,5	3,0	5,7	1,4	0,2	3,1	0,3
NM: Nemăsurat; *Perle sursă realizate din PAH/DCE cum s-a descris în exemplul „EXEMPLU SPECIFIC PENTRU PREPARAREA POLIMERULUI AMINIC PREFORMAT DE POLIALILAMINĂ/DCE“													

6) PROCEDURĂ GENERALĂ PENTRU TRATAMENTUL CU HIDROXID DE AMONIU DUPĂ POSTRETICULARE

[0419] Procedura generală poate fi efectuată cu perle care au fost purificate prin spălare și uscate prin liofilizare, sau cu perle care au fost parțial purificate prin spălare. În cel din urmă caz, tratamentul cu hidroxid de amoniu este de obicei efectuat după cele trei spălări cu metanol, și purificarea normală prin spălare este reluată prin spălarea cu HCl 1N.

[0420] La perlele post-reticulate (uscate sau în procedeul de spălare) a fost adăugată o soluție apoasă de NH_4OH care a fost pre-încălzită până la temperatura dorită de reacție. Perlele au fost dispersate în soluție utilizând agitarea mecanică, și încălzite în soluția de hidroxid de amoniu pentru o perioadă de timp aleasă. După terminarea tratamentului, perlele au fost filtrate, și purificate apoi prin spălare (HCl 1N de două ori, H_2O o dată, 1N NaOH de trei ori, și apoi H_2O până când pH-ul soluției după spălare a fost 7). Perlele purificate au fost apoi uscate prin liofilizare timp de 48 de ore.

PROCEDURĂ DE EXEMPLU SPECIFIC PENTRU TRATAMENTUL CU HIDROXID DE AMONIU DUPĂ POSTRETICULARE

[0421] O reticulare secundară a fost efectuată prin punerea în reacție a polimerului aminic preformat (100 g perle uscate) cu DCE în prezența apei ca agent de expandare. Perlele au fost filtrate după reacție, și spălate de trei ori cu metanol. Perlele ude au fost transferate la un flacon cu fund rotund de 2000 mL, echipat cu o intrare de azot și agitator deasupra. La perle s-a adăugat până la 1000 mL (10:1 :: 1 N NH_4OH :perle uscate (mL/g)) dintr-o soluție de 1N NH_4OH pre-încălzită la 70 °C. Flaconul cu fund rotund a fost imersat într-o baie cu ulei încălzită la 75 °C, și perlele au fost agitate sub o atmosferă de azot timp de patru ore. Perlele au fost filtrate, și purificate apoi prin spălare (HCl 1N de două ori, H_2O o dată, 1N NaOH de trei ori, și apoi H_2O până când pH-ul soluției după spălare a fost 7). Perlele purificate au fost apoi uscate prin liofilizare timp de 48 de ore.

TRATAMENTUL CU AMONIAK CA O PARTE DIN PROTOCOLUL DE SPĂLARE

[0422] Tratamentul cu amoniac al polimerului postreticulat a fost efectuat în conformitate cu procedura de exemplu de mai sus, dar cu 10 g de perle unde mostre de 0,5 g au fost luate, și temperatura jachetei a fost de 75°C. Tratamentul cu amoniac a fost efectuat ca o parte din spălare, după spălările cu metanol, și înaintea spălării cu HCl 1N. Durata tratamentului a variat între 0 și 24 de ore și datele sunt rezumate în Tabelul 20.

Tabelul 20

ID unic	Timp (ore)	Expandare	Dimensiunea particulei (microni)			Legare (mmol/g)						
			D10	D50	D90	SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl (2 ore)	SOB-P (2 ore)	SOB-Cl (24 ore)	SOB-P (24 ore)
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: Nemăsurat

Tratamentul cu amoniac al perlelor postreticulate purificate și uscate

[0423] Tratamentul cu amoniac al polimerului postreticulat a fost efectuat în conformitate cu procedura de exemplu de mai sus cu excepția tratamentului efectuat după ce polimerul postreticulat este purificat și uscat (Tabelul 21).

Tabelul 21

ID unic	Expandare	Dimensiunea particulei (microni)			Legare (mmol/g)						
		D10	D50	D90	SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl (2 ore)	SOB-P (2 ore)	SOB-Cl (24 ore)	SOB-P (24 ore)
019092-A1 FA	1,4	44	72	112	11,4	4,6	1,9	0,5	0,0	2,5	0,0

ID unic	Expandare	Dimensiunea particulei (microni)			Legare (mmol/g)						
		D10	D50	D90	SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl (2 ore)	SOB-P (2 ore)	SOB-Cl (24 ore)	SOB-P (24 ore)
(netratat)											
019092-A2 FA (tratat)	1,3	NM	NM	NM	11,2	4,5	2,1	1,0	0,0	4,2	0,1
NM: Nemăsurat											

7) EXEMPLU AL EFECTULUI ÎNCĂLZIRII POLIMERULUI POSTRETICULAT ÎN TIMPUL ETAPEI DE USCARE ASUPRA SELECTIVITĂȚII CLORURII ÎN SOB

[0424] Perlele de polimer aminic preformat au fost preparate după cum urmează. Două soluții apoase de stoc de monomer (50% g/g) au fost preparate dizolvând în mod independent clorhidrat de alilamină (93,9 g) și DAPDA (97,7) în apă. Reactorul cu manta Ace Glass de 3 L, echipat cu un agitator deasupra (agitare la 180 rpm), pâlnie de adăugare, sondă de temperatură, și intrare de azot, a fost încărcat cu Stepan Sulf-100 (25,7 g) dizolvat într-o soluție de heptan/clorobenzen (26/74 v/v, 2571,4 g), urmată de soluțiile apoase de stoc, și apă suplimentară (126,7 g). Într-un vas separat, a fost preparată o soluție 15 g% de V-50 (19,4 g) în apă și adăugată la pâlnia de adăugare. Cele două amestecuri au fost barbotate în mod independent cu azot în timp ce vasul de reacție a fost adus până la 67 °C (□1 oră, $T_{\text{internă}} > 60$ °C). Sub atmosferă inertă, soluția de inițiator a fost adăugată la amestecul de reacție, și ulterior încălzită la 67 °C timp de 16 ore. O a doua alicotă din soluția de inițiator (egală cu prima) și amestecul de reacție, au fost barbotate cu azot timp de 30 de minute și combinate înainte de creșterea temperaturii până la 115 °C pentru o etapă finală de deshidratare (Dean-Stark). Reacția a fost ținută la 115 °C până când apa a încetat colectarea în captatorul Dean-Stark (6 ore, >90% din apa totală îndepărtată, $T_{\text{internă}} > 99$ °C). Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura camerei, și agitarea a fost oprită pentru a permite perlelor să se așeze. Faza organică a fost sifonată din turta de perle și a fost adăugat metanol (1 L) pentru a resuspenda perlele (cu agitare, 150 rpm). Etapa de îndepărtare a solventului organic a fost repetată de două ori. Perlele au fost lăsate să se usuce într-o sticlă pentru medii de 2 L și reactorul a fost clătit cu metanol (500 mL). Perlele au fost purificate prin spălare (MeOH de două ori, H₂O o dată, HCl 1N de două ori, H₂O o dată, 1N NaOH de trei ori, și apoi H₂O până când pH-ul soluției după spălare a fost 7), și au fost uscate prin liofilizare.

[0425] Perlele de polimer aminic preformat au fost supuse la o a doua etapă de reticulare în conformitate cu procedura generală pentru reticulare dispersată în solvent: DCE, utilizând procedura de exemplu specific descrisă mai sus scalată până la 10 g de perle de polimer aminic preformat. La finalul etapelor de spălare, polimerii rezultați au fost din nou fie uscați într-un liofilizator, fie într-un cuptor convențional la 60°C timp de 40 de ore. Polimerul uscat în cuptor a avut o legare similară în SIB, dar o legare îmbunătățită a clorurii în SOB, în comparație cu polimerul liofilizat (Tabelul 22).

Tabelul 22

ID unic	Descriere	Dimensiunea particulei (microni)			Expandare	Legare (mmol/g)						
		D10	D50	D90		SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl (2 ore)	SOB-P (2 ore)	SOB-Cl (24 ore)	SOB-P (24 ore)
026001-A1	Polimer aminic preformat	67	110	173	4,9	13,7	2,2	6,2	1,1	1,4	0,6	1,3
027076-A1	Polimer post-reticulat, uscat prin liofilizare	48	74	109	1,3	10,6	5,0	1,1	1,1	0,1	4,1	0,1
027076-A2	Polimer post-reticulat, uscat în cuptor	51	77	112	0,8	10,3	4,8	1,1	2,4	0,1	4,3	0,3

8) EXEMPLE ALE CINETICII LEGĂRII

[0426] Polimerii selectați au fost evaluați în testele cu SGF, SIB și SOB (descrise în altă parte), cu mostre luate la mai multe momente de timp (1, 2, 4, și 24 ore de incubare) pentru a evalua cinetica legării anionilor în aceste condiții de test. Rezultatele sunt prezentate în Tabelele 23, 24 și 25, mai jos, care reprezintă trei seturi de experimente. Acești polimeri au fost sintetizați prin supunerea unui polimer aminic preformat, preparat utilizând metoda generală pentru prepararea polimerului aminic preformat descrisă mai sus, la o a doua etapă de reticulare în conformitate cu „procedura generală pentru reticularea dispersată în solvent: DCE” descrisă mai sus.

Tabelul 23: Cinetica legării în SGF

ID al polimerului	Descrierea compozitului	Reticulant	Dispersant	Raportul apă/perlă	Legarea Cl (mmol/g)				Saturația de Cl la 1 oră (% din valoarea de 24 ore)
					1 oră	2 ore	4 ore	24 ore	
Sevelamer	Polialilamină/ECH	ECH	n/a	n/a	15,3	15,4	15,5	15,6	98
Bix-30	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: neaplicabil									

Tabelul 24: Cinetica legării în SIB

ID al polimerului	Descrierea compozitului	Reticulant	Dispersant	Raportul apă/perlă	Legarea de anioni (mmol/g)	1 oră	2 ore	4 ore	24 ore
Sevelamer	Polialilamină/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: neaplicabil									

Tabelul 25: Cinetica legării în SOB

ID al polimerului	Descrierea compozitului	Reticulant	Dispersant	Raportul apă/perlă	Legarea de anioni (mmol/g)	1 oră	2 ore	4 ore	24 ore
Sevelamer	Polialilamină/ECH	ECH	n/a	n/a	Cl	0,5	0,4	0,3	0,4
					PO4	1,4	1,2	1,2	1,1
					Citrat	0,5	0,5	0,4	0,4
					Taurocolat	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
					Citrat	0,5	0,5	0,5	0,5
					Taurocolat	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
					Citrat	0,0	0,0	0,0	0,0
					Taurocolat	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
					Citrat	0,0	0,0	0,0	0,0
					Taurocolat	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
					Acetat	2,4	1,9	1,9	1,2
					Citrat	0,0	0,0	0,0	0,0
019070-A4	AAH/30%DAPDA/DCE	DCE	DCE	0,35	Taurocolat	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
					Citrat	0,0	0,0	0,0	0,0
019070-A5	AAH/30%DAPDA/DCE	DCE	DCE	0,45	Taurocolat	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
					Citrat	0,0	0,0	0,0	0,0

ID al polimerului	Descrierea compozitului	Reticulant	Dispersant	Raportul apă/perlă	Legarea de anioni (mmol/g)	1 oră	2 ore	4 ore	24 ore
					Taurocolat	0,0	0,0	0,0	0,0
019068-A1*	AAH/30%DAPDA/DCE	DCE	DCE	0,5	Cl	0,9	1,2	2,0	4,6
					PO4	0,0	0,0	0,0	0,1
					Citrat	0,0	0,0	0,0	0,0
					Taurocolat	0,0	0,0	0,0	0,0
019063-A2	AAH/30%DAPDA/DCE	DCE	DCE	1	Cl	2,6	2,7	3,1	3,9
					PO4	0,1	0,1	0,1	0,2
					Citrat	0,0	0,0	0,0	0,0
					Taurocolat	0,0	0,0	0,0	0,0
n/a: neaplicabil									

Măsurarea legării clorurii la echilibru a polimerilor aminici

[0427] Legarea clorurii la echilibru dependentă de pH a polimerilor selectați a fost măsurată utilizând un autotitrator. Polimerii la o concentrație inițială de 4 mg/ml au fost încubați într-o soluție conținând 100 mM clorură de sodiu timp de 16 ore la temperatura camerei. Mostrele au fost agitate continuu și au fost menținute la un pH stabilit pe timpul întregii durate de incubare prin adăugarea lentă a soluției de HCl 0,1N prin autotitrator. După incubare, 400 microlitri din mostră au fost îndepărtați, filtrați, diluați dacă este necesar și apoi testați pentru conținutul de clorură utilizând cromatografia ionică. Pentru fiecare polimer testat, legarea clorurii este calculată utilizând următoarea ecuație:

$$\frac{([Cl]_{\text{start}} + [Cl]_{\text{HCl}}) - [Cl]_{\text{final}}}{\text{Concentrație (mg/ml)}} \times \text{Factor de diluție}$$

[0428] Unde, $[Cl]_{\text{start}}$ este concentrația inițială de clorură din soluția de incubare (mM), $[Cl]_{\text{HCl}}$ este clorura adăugată prin autotitrare utilizând HCl 0,1N (mM), și concentrație (mg/ml) este concentrația finală a polimerului în soluție (după calcularea volumului de HCl 0,1N adăugat).

[0429] Legarea clorurii la echilibru a fost măsurată utilizând metoda descrisă mai sus la pH care variază de la 1,5 până la 12. O reprezentare grafică a legării clorurii vs pH permite construcția unei curbe de titrare și determinarea pKa medie a unui polimer dat (Figura 3). Exemplul de mai jos prezintă legarea clorurii la echilibru (Tabelul 26) și o reprezentare grafică a legării clorurii vs pH de exemplu 019067-A2 sub formă de amină liberă, măsurată utilizând procedura descrisă mai sus (vezi Figura 2).

[0430] Media pKa din acest exemplu a fost determinată ca fiind 6,15. Datele au fost ajustate utilizând o ajustare polinomială de gradul al patrulea. Legarea clorurii la echilibru la diferite valori ale pH-ului a fost calculată din ecuația obținută prin ajustarea curbei și valoarea pH-ului la care s-a observat jumătate din legarea maximă a fost considerată ca media pKa a polimerilor.

Tabelul 26: Legarea clorurii la echilibru măsurată la pH diferit

Mostră: 019067-A2									
pH	1,6	3,0	5,0	6,0	7,0	8,0	9,0	10,3	12,0
Legare a clorurii la echilibru (mmol/g)	11,6	9,53	7,35	6,49	4,83	3,4	1,25	0	0

9) EXEMPLU DE DATE GICTA

[0431] Polimerii descriși în tabelul de mai jos au fost sintetizați prin supunerea unui polimer aminic preformat, preparat utilizând metoda generală pentru prepararea polimerului aminic preformat descrisă mai sus, la o a doua etapă de reticulare în conformitate cu „procedura generală pentru reticulare dispersată în solvent - DCE” sau „procedura generală pentru reticulare dispersată în solvent - Sistemul de reticulanți amestecați DCE/DCP” descrise mai sus. Pentru 019067-A2, îndepărtarea apei a fost efectuată prin aplicarea etapei de adăugare Dean-Stark după reacție. Polimerii rezultați au fost evaluați utilizând testul GICTA. Rezultatele sunt descrise în Tabelul 27.

Tabelul 27

ID al mostrei	Monomer	Reticulant	Echivalenți de reticulant	Raport apă/ perlă	Dispersant	Scară	Datele testului GICTA				Retenție de Cl (%) NaOH eluare/SGF
							SGF 1 oră-Cl (mmol/g)	SOB Cl- (mmol/g)	Ret - Cl (mmol/g)	NaOH eluare - Cl (mmol/g)	
014003-A1	Sevelamer FA						155	39	25	00	8
010080-A1	C4A3BTA	ECH	23	NA	NA	NA	134	55	14	02	6
019001-A1	AAH / 30% Perlă DAPDA	DCE	3	1	DCE	1	99	8,1	5,7	4,3	51
019033-A4	AAH / 30% Perlă DAPDA	DCP/DCE	1/3,9	0,5	DCE/DCP	3	9,4	74	61	45	56
019014-A2	AAH / 30% Perlă DAPDA	DCP/DCE	0,5/4,5	1	DCP/DCE	1	9,7	8,2	6,6	49	59
019036-A1	AAH / 30% Perlă DAPDA	DCP/DCE	1/3,9	1	DCE/DCP	3	11,8	8,1	6,0	43	43
019063-C1	AAH / 30% Perlă DAPDA	DCE	5,2	1	DCE	1	10,0	74	4,0	2,6	33
019064-C2	AAH / 30% Perlă DAPDA	DCE	52	1	DCE	1	10,0	78	36	2,5	30
019067-A2	AAH / 30% Perlă DAPDA	DCE	5,2	0,25	DCE	10	93	7,7	54	3,8	49
019070-A4	AAH / 30% Perlă DAPDA	DCE	5,2	0,35	DCE	15	84	7,2	4,5	3,2	46
NA: Neaplicabil											

10) EXEMPLE DE PREPARARE A POLIMERILOR DIN POLIALILAMINĂ**EXEMPLU SPECIFIC PENTRU PREPARAREA POLIMERULUI AMINIC PREFORMAT DE POLIALILAMINĂ/DCE**

- 5 [0432] La un balon cu fund rotund de 500 mL, au fost adăugate polialilamină (14 g, 15 kDa), și apă (28 mL). Soluția a fost purjată cu azot și agitată deasupra la 220 rpm timp de 1 oră pentru a dizolva complet polimerul. Apoi, s-a adăugat 30 g% NaOH apos (7 mL) și s-a agitat timp de 5 minute. O soluție pre-realizată de DCE (175 mL), n-heptan (105 mL), și Span 80 (2,8 g) a fost adăugată la soluția apoasă. Soluția a fost încălzită până la 70 °C și agitată timp de 16 ore. Etapa Dean-Stark a fost
- 10 inițiată prin adăugarea de ciclohexan (100 mL) și încălzirea reacției până la 95 °C pentru a îndepărta apa (>90%) din perle (Tabelul 28).

EXEMPLU SPECIFIC PENTRU POLIMERUL AMINIC PREFORMAT DE POLIALILAMINĂ/DCP

- 15 [0433] La un balon cu fund rotund de 100 mL, s-au adăugat DCP (31 mL), n-heptan (19 mL), și Span 80 (0,5 g). A fost preparată o soluție stoc apoasă separată de polialilamină (2,3 g, 900 kDa), NaOH ap (1 mL, 30 g%), și apă (4 mL). Soluția stoc apoasă a fost adăugată la soluția organică în balonul cu fund rotund. Soluția a fost purjată cu azot timp de 15 minute, încălzită la 70 °C, și agitată timp de 16 ore. A fost adăugat metanol (30 mL) la amestecul de reacție și solventul organic a fost îndepărtat prin decantare. Perlele rezultate au fost purificate și izolate prin spălarea perlelor utilizând, MeOH, HCl,
- 20 hidroxid de sodiu apos, și apă. Perlele au fost uscate utilizând tehnici de liofilizare (Tabelul 28).

EXEMPLU SPECIFIC PENTRU POLIMERUL AMINIC PREFORMAT DE POLIALILAMINĂ/DICLORO-2-PROPANOL

- 25 [0434] Au fost dizolvate polialilamină 15 kDa (3,0 g) și apă (9,05 g) într-un flacon conic. A fost adăugat hidroxid de sodiu (0,71 g) la soluție și amestecul a fost agitat timp de 30 de minute. La un balon cu fund rotund de 100 mL, echipat cu braț lateral și agitator deasupra au fost adăugate 0,38 g de sesquioleat de sorbitan și 37,9 g de toluen. Agitatorul de deasupra a fost pornit pentru a agita soluția de reacție. A fost adăugat dicloropropanol (0,41 g) direct la soluția de polialilamină în timpul agitării. Soluția apoasă de polialilamină rezultată a fost adăugată la soluția de toluen în flaconul de 100 mL. Reacția a fost încălzită până la 50 °C timp de 16 ore. După acest timp reacția a fost încălzită până la
- 30 80 °C timp de 1 oră și apoi răcită până la temperatura camerei. Perlele rezultate au fost purificate și izolate prin spălarea perlelor utilizând, MeOH, HCl, hidroxid de sodiu apos, și apă. Perlele au fost uscate utilizând tehnici de liofilizare (Tabelul 28).

EXEMPLU SPECIFIC PENTRU POLIMERUL AMINIC PREFORMAT DE POLIALILAMINĂ/EPICLORHIDRINĂ

- 35 [0435] Au fost dizolvate polialilamină 15 kDa (3,1 g) și apă (9,35 g) într-un flacon conic. A fost adăugat hidroxid de sodiu (0,73 g) la soluție și amestecul a fost agitat timp de 30 de minute. La un balon cu fund rotund de 100 mL, echipat cu braț lateral și agitator deasupra au fost adăugate 0,31 g de trioleat de sorbitan și 39,25 g de toluen. Agitatorul de deasupra a fost pornit pentru a agita soluția de reacție. Soluția apoasă de polialilamină a fost adăugată la soluția de toluen în flaconul de 100 mL. A
- 40 fost adăugată epiclorhidrină (0,30 g) direct la amestecul de reacție utilizând o seringă. Reacția a fost încălzită până la 50 °C timp de 16 ore. După acest timp reacția a fost încălzită până la 80°C timp de 1 oră și apoi răcită la temperatura camerei. Perlele rezultate au fost purificate și izolate prin spălarea perlelor utilizând, MeOH, HCl, hidroxid de sodiu apos, și apă. Perlele au fost uscate utilizând tehnici de liofilizare.

- 45 [0436] Perlele de polimer aminic preformat pot fi formate prin reacția unui polimer solubil (ne-reticulat) cu un reticulant. În acest experiment, polimerul solubil a fost polialilamina liniară și a fost reticulat cu reticulanți bifuncționali. Reticulanții apoși-solubili pot fi selectați pentru aceste polimerizări, deoarece reacția de reticulare are loc în faza apoasă. Totuși, există reticulanți apoși-nemiscibili (de exemplu DCE și DCP) care pot da perle de poliamină cu capacitate mai mare datorită
- 50 masei lor moleculare mai mici. Pentru a reticula suficient polialilamina liniară, au fost utilizați reticulanți apoși-nemiscibili ca un cosolvent de reticulare în timpul formării perlelor. Perlele de poliamină formate cu reticulanții apoși-nemiscibili au dat o capacitate mai mare de legare a clorurii totale (cum s-a descris prin SGF) decât acelea făcute cu reticulanți apoși-miscibili (Tabelul 28).

Tabelul 28

ID unic	Reticulant	Expandare	SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl (2 ore)	SOB-P (2 ore)	SOB-Cl (24 ore)	SOB-P (24 ore)
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

ID unic	Reticulant	Expandare	SGF	SIB- CI	SIB- P	SOB-CI (2 ore)	SOB-P (2 ore)	SOB-CI (24 ore)	SOB-P (24 ore)
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

Valorile SGF, SIB și SOB exprimate în mmol/g perlă uscată; NM: nemăsurat

EXEMPLU SPECIFIC DE POSTRETICULARE A POLIMERULUI AMINIC PREFORMAT PAH/DCE

- 5 [0437] La un balon cu fund rotund de 100 mL, s-au adăugat perle de poliamină preformate (0,5 g) și DCE (3 mL). Soluția a fost purjată cu azot și agitată deasupra timp de 5 minute. A fost adăugată apă (0,5 g) și soluția a fost agitată timp de 20 de minute. Amestecul de reacție a fost apoi încălzit la 70 °C și agitat timp de 16 ore. A fost adăugat metanol (5 mL) la amestecul de reacție, a fost oprită agitarea, și s-a decantat solvenul (Tabelul 29).

10 EXEMPLU SPECIFIC DE POSTRETICULARE A POLIMERULUI AMINIC PREFORMAT DE POLIALILAMINĂ /DICLORO-2-PROPANOL

- [0438] La o fiolă de 20 mL, s-au adăugat perle de poliamină preformate (0,4 g) și metanol (2,8 g). A fost adăugat DCP (0,5 g pentru 002064-B4 FA, 0,7 g pentru 002064-B5 FA). Amestecul de reacție a fost apoi încălzit la 70 °C și agitat timp de 16 ore. Temperatura a fost crescută până la 80 °C timp de 1 oră. A fost adăugat metanol (5 mL) la amestecul de reacție și solvenul a fost decantat.

- 15 [0439] Perlele de poliamină formate cu polialilamina liniară și reticulantii apoși-nemiscibili de asemenea au o capacitate de legare a clorurii ridicate (cu SGF) după o a doua etapă de reticulare. Mai mult, perlele formate cu reticulantii apoși-nemiscibili pot obține valori ridicate de SIB-CI (>6 mmol/g) după o reticulare din a doua etapă (Tabelul 29).

Tabelul 29

ID unic	Polimer aminic preformat	Etapă 1 Reticulant	Expandare	SGF	SIB- CI	SIB- P	SOB-CI (2 ore)	SOB-P (2 ore)	SOB-CI (24 ore)	SOB-P (24 ore)
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

Valorile SGF, SIB și SOB exprimate în mmol/g masă uscată; NM: nemăsurat

20

EXEMPLU DE POSTRETICULARE A UNUI POLIMER AMINIC PREFORMAT FĂRĂ IZOLAREA POLIMERULUI AMINIC PREFORMAT

- 25 [0440] Se dizolvă clorhidrat de polialilamină în apă. Se adaugă hidroxid de sodiu la clorhidratul de polialilamină parțial deprotonat (preferabil 50 mol%). Faza apoasă generată are un conținut de apă (din masă) de 2,42 ori masa clorhidratului de polialilamină. Un flacon deformat cu 3 găuri, echipat cu un agitator mecanic deasupra, intrare de azot, aparat Dean Stark cu condensator este stabilit să desfășoare reacția de suspensie. Un amestec de dicloroetan heptan este preparat, astfel încât există de 3 ori din masă dicloroetan la heptan. Acest solvent amestecat cu dicloroetan, heptan, se adaugă la flaconul deformat cu 3 găuri. Soluția apoasă se adaugă la flacon, astfel încât raportul este de 6,4 dicloroetan la o apă în volum. Amestecul de reacție este agitat și încălzit la 70 °C timp de 16 ore. La acest punct sunt formate perlele. Este inițiată etapa Dean Stark pentru a îndepărta toată apa din perle, în timp ce se returnează diclorometanul și heptanul înapoi la amestecul de reacție. De îndată ce nu se mai îndepărtează apă, amestecul de reacție este răcit. Apa și hidroxidul de sodiu se adaugă înapoi la
- 30

amestecul de reacție la un raport de 0,25 apă la polialilamină și până la 1 echivalent de hidroxid de sodiu per clorură pe alilamina adăugată (ambele calculate de la clorhidratul de polialilamină adăugat la începutul reacției). Masa de reacție este încălzită timp de încă 16 ore la 70 °C. Reacția este răcită la temperatura camerei. Perlele sunt purificate utilizând un filtru de frită cu următorii solvenți de spălare; metanol, apă, soluție apoasă de HCl, apă, soluție apoasă de hidroxid de sodiu și 3 spălări cu apă sau până când filtratul măsoară un pH de 7.

5

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

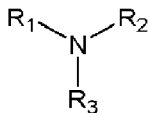
- EP-A1- 2 168 992
- WO-A1-2014/197725
- WO-A2-2009/125433

(57) Revendicări:

1. Un procedeu pentru prepararea unui polimer aminic reticulat cuprinzând reticularea unui polimer aminic preformat într-un amestec de reacție pentru a forma un polimer aminic reticulat, amestecul de reacție cuprinzând polimerul aminic preformat, un solvent, un agent de reticulare, și un agent de expandare pentru polimerul aminic preformat, în care polimerul aminic preformat are o capacitate de absorbție pentru agentul de expandare, și cantitatea agentului de expandare în amestecul de reacție este mai mică decât capacitatea de absorbție a polimerului aminic preformat pentru agentul de expandare;

în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție este mai mic de 1:1,

polimerul aminic preformat cuprinde restul unei amine care corespunde cu Formula 1:



Formula 1

în care R_1 , R_2 și R_3 sunt în mod independent hidrogen, hidrocarbیل, hidrocarbیل substituit cu condiția, totuși, ca cel puțin unul dintre R_1 , R_2 și R_3 să fie altul decât hidrogen; în care un solvent este inclus în etapa de reticulare pentru a dispersa perlele de polimer reticulat preformat și

opțional agentul de reticulare și solventul pot fi aceiași.

2. Procedul conform revendicării 1 în care agentul de expandare este apă, metanol, etanol, n-propanol, izopropanol, n-butanol, acid formic, acid acetic, acetonitril, dimetilformamidă, dimetilsulfoxid, nitrometan, carbonat de propilenă, sau o combinație a acestora.

3. Procedul din oricare revendicare precedentă în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție este mai mic de 0,5:1.

4. Procedul din oricare revendicare precedentă în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție este mai mic de 0,4:1.

5. Procedul din oricare revendicare precedentă în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție este mai mic de 0,3:1.

6. Procedul din oricare revendicare precedentă în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție este de cel puțin 0,15:1.

7. Procedul din oricare revendicare precedentă, în care agentul de reticulare este un dihaloalkan.

8. Procedul conform oricare dintre revendicările 1-6, în care agentul de reticulare este 1,2-dibromoetan, 1,3-dicloropropan, 1,2-dicloroetan, 1-bromo-2-cloroetan, 1,3-dibromopropan, bis(2-

cloroetil)amină, bis(2-cloroetil)metilamină, 1,2-bis(3-cloropropilamino)etan, Bis(3-cloropropil)amină, 1,3-Dicloro-2-propanol, 1,3-Dicloropropan.

9. Procedeu conform oricare dintre revendicările 1-6, în care agentul de reticulare este un dicloroalcan.

10. Procedeu din oricare revendicare precedentă, în care agentul de reticulare este dicloroetan.

11. Procedeu din oricare revendicare precedentă, în care agentul de expandare și solventul sunt nemiscibili.

12. Procedeu din oricare revendicare precedentă, în care agentul de expandare și agentul de reticulare sunt nemiscibili.

13. Procedeu din oricare revendicare precedentă, în care polimerul aminic preformat, agentul de expandare și reticulantul sunt dispersați într-un solvent care este miscibil cu reticulantul și nemiscibil cu agentul de expandare.

14. Procedeu din oricare revendicare precedentă, în care amestecul de reacție cuprinde un solvent de reticulare.

15. Procedeu din oricare revendicare precedentă, în care raportul solventului de dispersare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacție este de cel puțin 3:1 mililitri de solvent: grame de polimer aminic preformat.

16. Procedeu din oricare revendicare precedentă în care amestecul de reacție cuprinde un solvent inert.

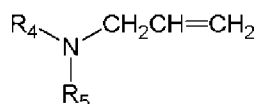
17. Procedeu din oricare revendicare precedentă în care polimerul preformat este combinat cu agentul de reticulare și solventul înainte ca polimerul să fie combinat cu agentul de expandare.

18. Procedeu din oricare revendicare precedentă în care procedeul suplimentar cuprinde formarea polimerului aminic preformat într-un sistem de solvenți și polimerul aminic reticulat este format fără izolarea polimerului aminic preformat din sistemul de solvenți.

19. Procedeu din oricare revendicare precedentă în care polimerul aminic preformat este **caracterizat prin** o primă selectivitate pentru clorură față de citrat, fosfat și/sau taurocolat în SIB și polimerul reticulat este **caracterizat prin** o a doua selectivitate pentru clorură față de citrat, fosfat și/sau taurocolat în SIB în care, polimerul reticulat are o capacitate crescută de legare pentru clorură și o capacitate redusă de legare pentru fosfat în SIB față de polimerul aminic preformat; în care tamponul utilizat pentru testul SIB cuprinde 36 mM NaCl, 20 mM NaH₂PO₄, și 50 mM acid 2-(N-morfolino)etansulfonic (MES) tamponat până la pH 5,5, și este la 37 °C.

20. Procedeu conform revendicării 19 în care față de polimerul aminic preformat polimerul reticulat post-polimerizare are (i) o capacitate crescută de legare pentru clorură și o capacitate redusă de legare pentru fosfat în SIB și (ii) o capacitate redusă de legare în SGF, în care fluidul gastric simulat (SGF) constă din 35 mM NaCl, 63 mM HCl, pH 1,2, și este la 37 °C.

21. Procedeu din oricare revendicare precedentă în care polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat cuprinzând restul unei amine care corespunde cu Formula 1a și polimerul aminic reticulat este preparat prin polimerizarea radicală a unei amine care corespunde cu Formula 1a:

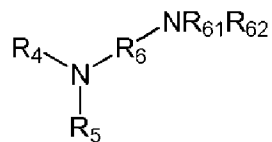


Formula 1a

în care R₄ și R₅ sunt în mod independent hidrogen, hidrocarbیل, sau hidrocarbیل substituit.

22. Procedeu conform oricare dintre revendicările 1 până la 20 în care polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat cuprinzând restul unei amine care corespunde cu Formula 1b și

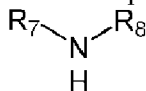
polimerul aminic reticulat este preparat prin polimerizarea cu substituție a aminei care corespunde cu Formula 1b cu un reticulant polifuncțional (opțional cuprinzând de asemenea radicali de amină):



Formula 1b

în care R_4 și R_5 sunt în mod independent hidrogen, hidrocarbil, sau hidrocarbil substituit, R_6 este alifatic și R_{61} și R_{62} sunt în mod independent hidrogen, alifatic, sau heteroalifatic.

23. Procedeul conform oricare dintre revendicările 1 până la 20 în care polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat cuprinzând restul unei amine care corespunde cu



Formula 1c

în care R_7 este hidrogen, alifatic sau heteroalifatic și R_8 este alifatic sau heteroalifatic.

24. Procedeul conform oricare dintre revendicările 1 până la 20 în care polimerul aminic preformat cuprinde restul unei amine selectată dintre: 1,4-Bis(alilamino)butan, 1,2-Bis(alilamino)etan, 2-(Alilamino)-1-[2-(alilamino)etilamino]etan, 1,3-Bis(alilamino)propan, 1,3-Bis(alilamino)-2-propanol, 2-Propen-1-ilamină, 1-(Alilamino)-2-aminoetan, 1-[N-Alil(2-aminoetil)amino]-2-aminoetan, N,N,N-trialilamină.

25. Un polimer aminic reticulat poate fi obținut prin procedeul din oricare revendicare precedentă.

Fig 1A

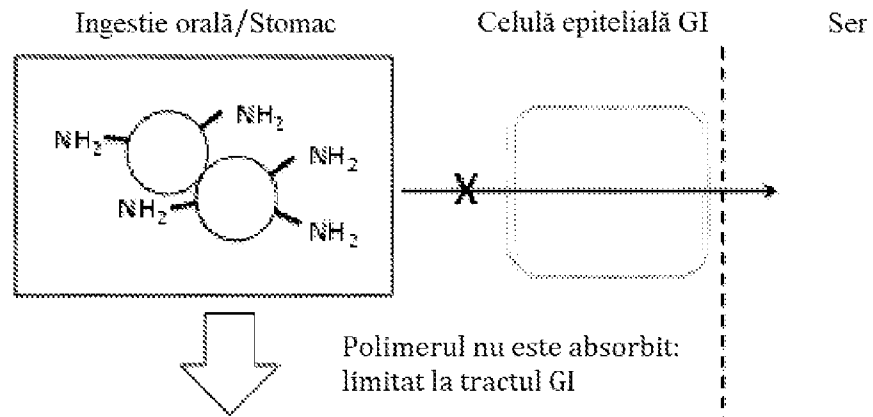


Fig 1B

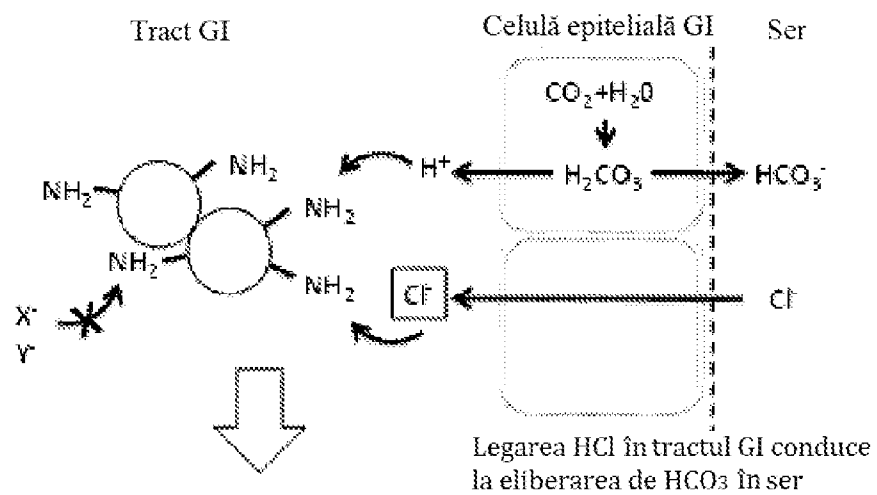


Fig 1C

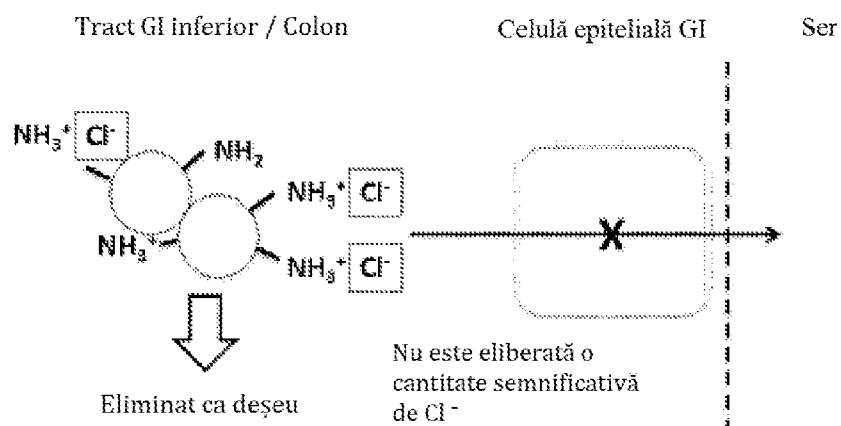


Fig 2

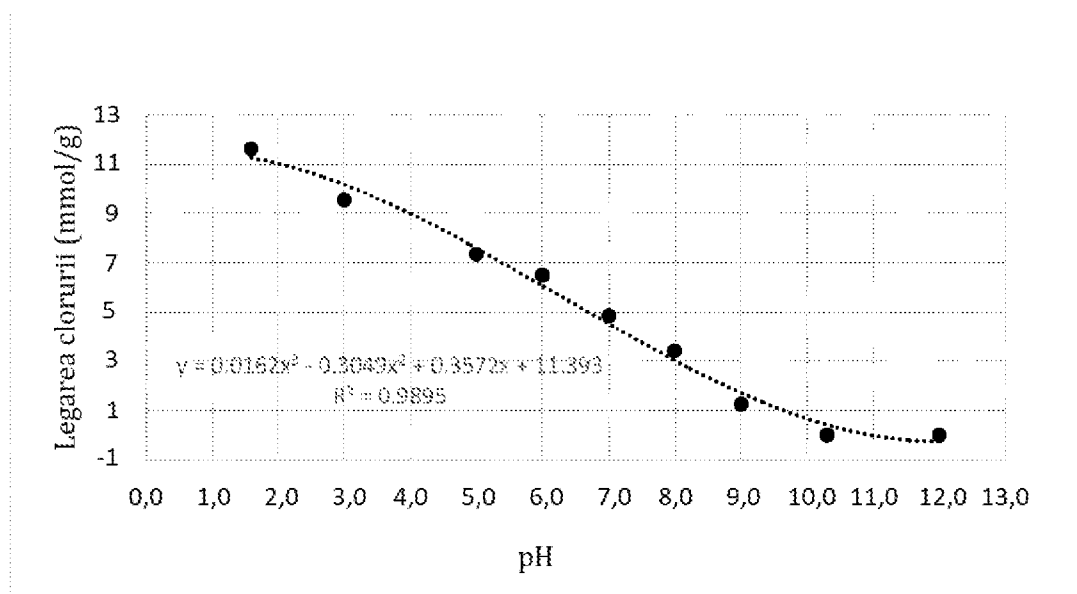


Fig 3

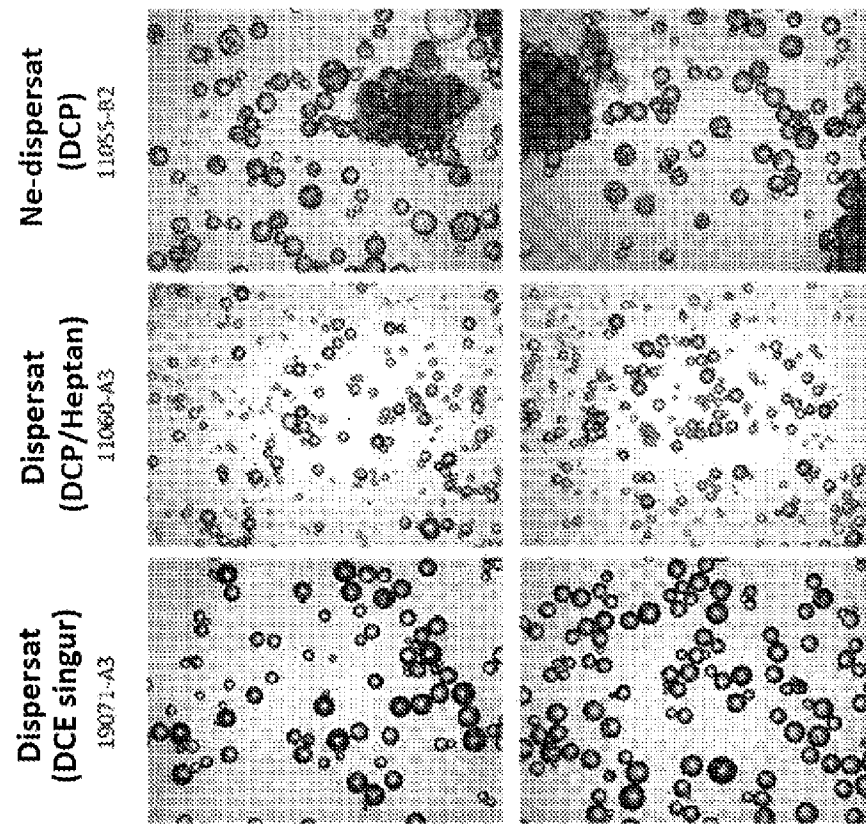


Fig 4

