



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102844334 A

(43) 申请公布日 2012. 12. 26

(21) 申请号 201180018469. 2

(22) 申请日 2011. 03. 18

(30) 优先权数据

61/315, 937 2010. 03. 20 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 10. 10

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2011/028950 2011. 03. 18

(87) PCT申请的公布数据

W02011/119422 EN 2011. 09. 29

(71) 申请人 瑞立普萨公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 G·泰森

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 陈文平

(51) Int. Cl.

C08F 2/00 (2006. 01)

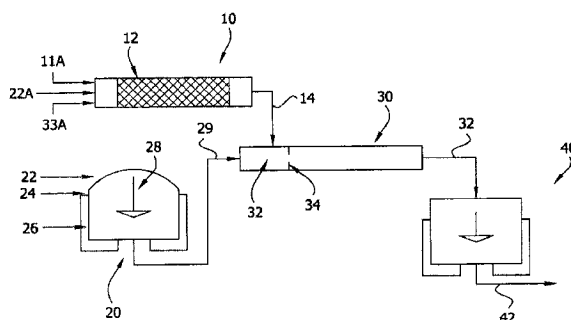
权利要求书 3 页 说明书 12 页 附图 1 页

(54) 发明名称

用于制备聚氟代丙烯酸酯粒子的连续方法

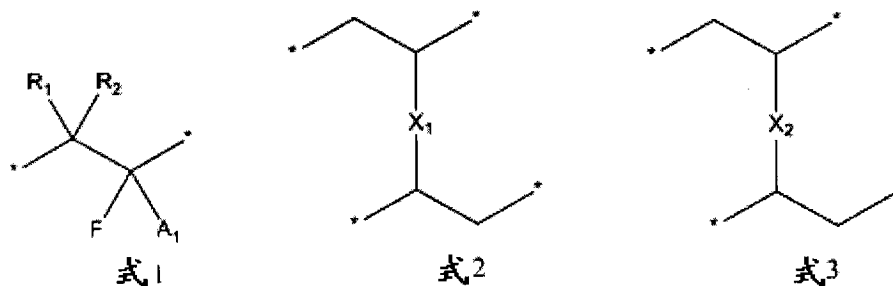
(57) 摘要

本发明涉及用于制备含有氟基团的交联聚合物的连续方法。



1. 一种用于制备交联聚合物的连续方法,所述交联聚合物包含对应于式 1 和 2、式 1 和 3、或式 1、2 和 3 的结构单元,其中

式 1、式 2 和式 3 由以下结构表示:



其中

R_1 和 R_2 各自独立地为氢、烷基、环烷基或芳基;

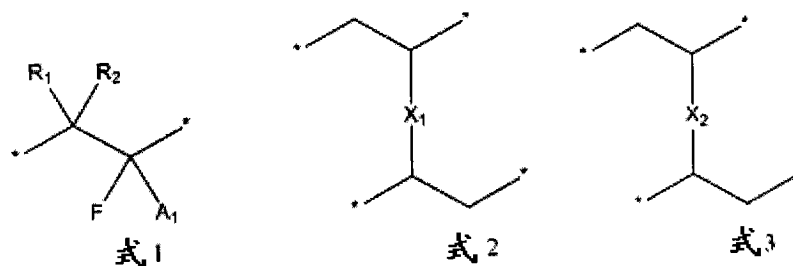
A_1 为羧基、膦酸基或磷酸基;

X_1 为亚芳基;并且

X_2 为亚烷基、醚部分或酰胺部分。

2. 一种用于制备交联聚合物的连续方法,所述交联聚合物包含对应于式 1 和 2、式 1 和 3、或式 1、2 和 3 的结构单元,其中

式 1、式 2 和式 3 由以下结构表示:



其中

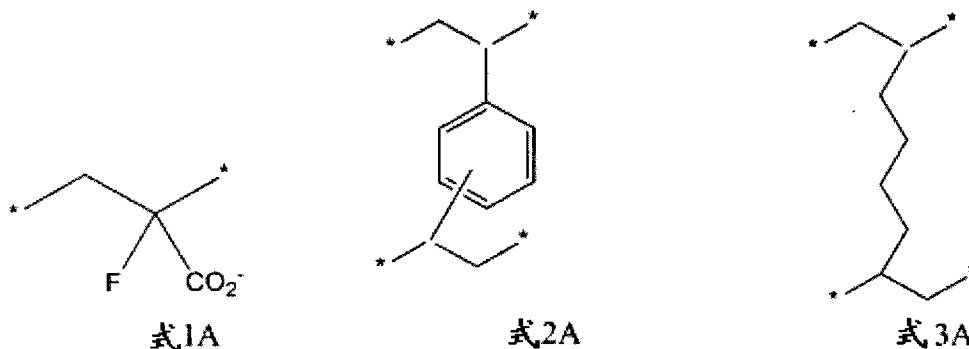
R_1 和 R_2 各自独立地为氢、烷基、环烷基或芳基;

A_1 为羧基、膦酸基或磷酸基;

X_1 为亚芳基;并且

X_2 为亚烷基、醚部分或酰胺部分。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法,其中由式 1、2 和 3 表示的所述结构单元由以下结构表示:



4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的方法,其中所述聚合物包含对应于式 1、2 和 3

的结构单元。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的方法, 其中:

(i) 以由聚合反应中使用的单体的量计算的所述聚合物中式 1、2 和 3 的结构单元的总重量计, 对应于式 1 的所述结构单元占至少约 85 重量%, 并且对应于式 2 的所述结构单元与对应于式 3 的所述结构单元的重量比为约 4 : 1 至约 1 : 4, 或

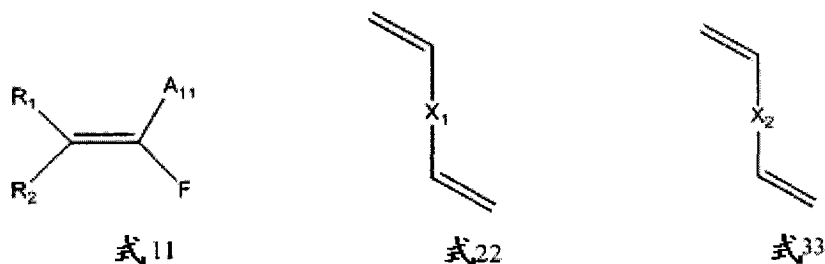
(ii) 以由所述聚合反应中使用的单体的量计算的式 1、2 和 3 的所述结构单元的总摩尔数计, 所述聚合物中式 1 的所述结构单元的摩尔份数为至少约 0.87, 并且式 2 的所述结构单元与式 3 的所述结构单元的摩尔比为约 0.2 : 1 至约 7 : 1。

6. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的方法, 其中所述聚合物包含对应于式 1 和 2 的结构单元。

7. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的方法, 其中所述聚合物包含对应于式 1 和 3 的结构单元。

8. 一种用于制备交联聚合物的连续方法, 所述交联聚合物为包含 (i) 式 11 和 22、(ii) 式 11 和 33、或 (iii) 式 11、22 和 33 的单体的聚合混合物的反应产物, 其中

式 11、式 22 和式 33 由以下结构表示:



并且其中

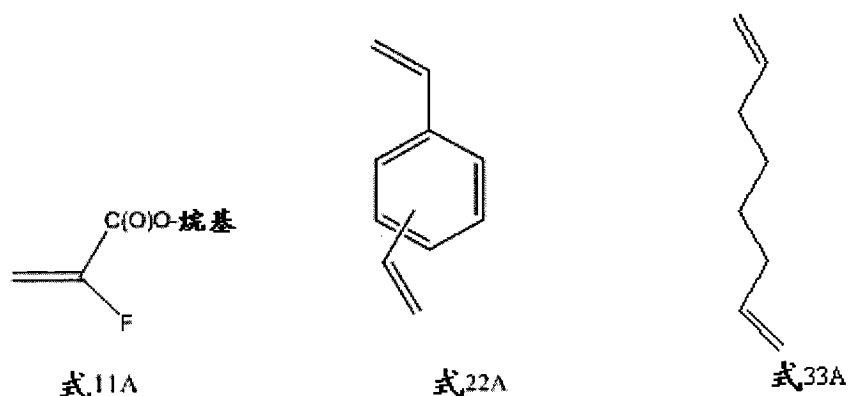
R_1 和 R_2 各自独立地为氢、烷基、环烷基或芳基;

A_{11} 为任选地受保护的羧基、膦酸基或磷酸基;

X_1 为亚芳基; 并且

X_2 为亚烷基、醚部分或酰胺部分。

9. 根据权利要求 8 所述的方法, 其中式 11、22 和 33 由以下结构表示:



其中烷基如说明书中所定义。

10. 根据权利要求 1 至 9 中任一项所述的方法, 其中所述聚合混合物还包含聚合引发剂。

11. 根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的方法,还包括连续反应器,其具有加入到所述反应器的水相和有机相。

12. 根据权利要求 11 所述的方法,其中所述有机相包括在加入到所述反应器之前在混合器中混合的单体混合物。

13. 根据权利要求 11 所述的方法,其中所述水相包括在加入到所述反应器之前混合的水、表面活性剂和盐的混合物。

14. 根据权利要求 11 所述的方法,其中所述反应器为活塞流反应器。

15. 根据权利要求 14 所述的方法,其中所述活塞流反应器还包括孔板。

16. 根据权利要求 15 所述的方法,其中所述孔板具有一个或多个按规定尺寸制成并成形以产生大致球形的聚合物粒子的孔。

17. 根据权利要求 11 至 15 中任一项所述的方法,还包括用于接纳来自所述反应器的出口流的连续搅拌釜反应器。

18. 根据权利要求 1 至 17 中任一项所述的方法,其中所述聚合物为交联(2-氟代丙烯酸酯)-二乙烯基苯-1,7-辛二烯聚合物。

用于制备聚氟代丙烯酸酯粒子的连续方法

发明领域

[0001] 本发明涉及用于制备含有氟基团和酸基团的交联聚合物的方法。所述方法允许以商业规模制备所述聚合物,并且所述聚合物可用于结合胃肠道中的钾。

[0002] 发明背景

[0003] 钾 (K^+) 是最丰富的细胞内阳离子之一。钾稳态主要通过调节肾排泄来保持。诸如肾功能减低、泌尿生殖系统疾病、癌症、严重糖尿病、充血性心力衰竭的各种医学病症和 / 或这些病症的治疗可导致高钾血症或使患者易患高钾血症。高钾血症可使用各种阳离子交换聚合物来治疗,所述阳离子交换聚合物包括 W02005/097081、W02010/022381、W02010/022382 和 W02010/022383 中所公开的聚氟代丙烯酸 (polyFAA),这些专利申请中的每一个均以引用方式整体并入本文。

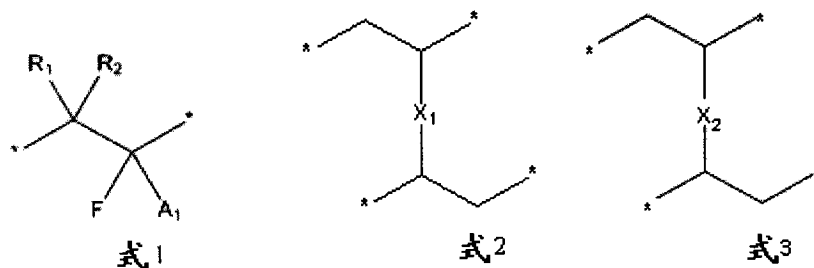
[0004] 在此前的制备方法中,使用间歇式或半连续方法。然而,这类方法由于增加的成本而不适合这种聚合物的商业生产,并且因此本发明的目的是寻找一种用于制备交联 (2- 氟代丙烯酸酯) - 二乙烯基苯 -1,7- 辛二烯聚合物粒子的方法,其适合工业规模的生产方法。所述目的尤其是用于制备粗粒子 (交联)、其洗涤、干燥、盐的制备的工业方法,以及这些方法彼此间的一致性协调,以便最终获得尽可能简单有效地保证质量要求 (尽可能低的副产物形成) 和高产率的制备方法。

[0005] 发明概述

[0006] 本发明提供用于制备交联聚合物的连续方法。

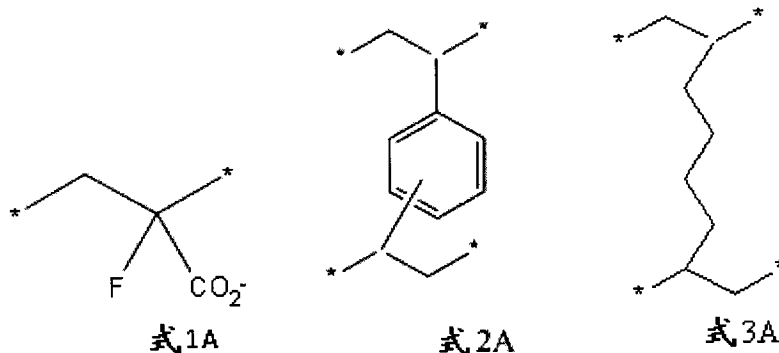
[0007] 所述交联聚合物包含对应于式 1 和 2、式 1 和 3、或式 1、2 和 3 的结构单元,其中式 1、式 2 和式 3 由以下结构表示:

[0008]



[0009] 其中 R_1 和 R_2 各自独立地为氢、烷基、环烷基或芳基; A_1 为羧基、膦酸基或磷酸基; X_1 为亚芳基; 并且 X_2 为亚烷基、醚部分或酰胺部分。在某些情况下,式 1、式 2 和式 3 由以下结构表示:

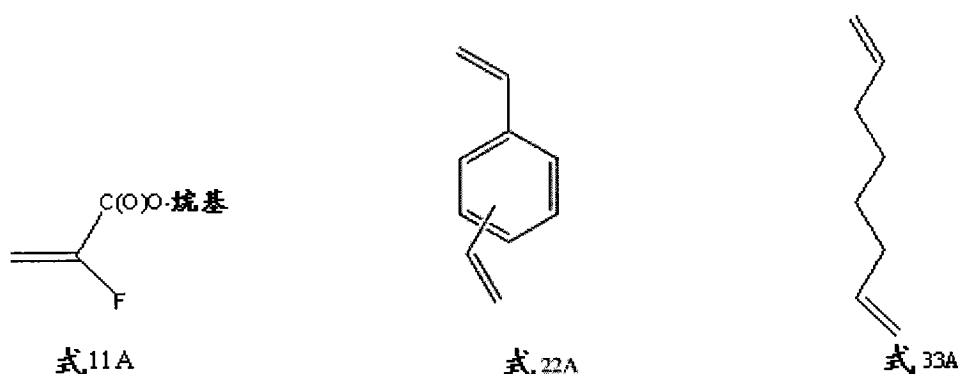
[0010]



[0011] 另一方面是,交联聚合物包含对应于式 1 和 2、式 1 和 3、或式 1、2 和 3 的结构单元。在某些情况下,式 1、式 2 和式 3 的结构单元分别对应于式 1A、式 2A 和式 3A。

[0012] 在某些情况下,式 11、式 22 和式 33 由以下结构表示:

[0013]



[0014] 所述方法通常使用连续反应器,优选具有前孔的夹套活塞流反应器,所有的均按规定尺寸制成以产生具有所需物理特性的粒子。

[0015] 附图简述

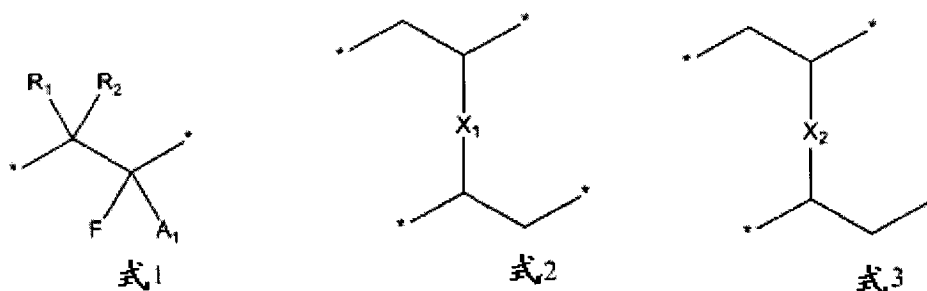
[0016] 图 1 为本发明的方法的示意图。

[0017] 详述

[0018] 本发明为用于制备交联聚合物的连续方法。一种间歇式悬浮聚合法,如 W02010/022380 中所公开,该专利为了所有目的以引用方式并入本文。例如,一种间歇式方法,产生符合规范的产物,但该方法费时,包含大量的反应材料,并且可导致批次差异性。连续反应器和方法具有若干重要的潜在优势,包括 (1) 连续反应器和方法可在高体积效率下操作,从而占用较少的空间并比间歇式反应器需要更少的资本花费;(2) 连续反应器和方法中冷却剂对反应物的高表面积允许更好的温度控制,从而提供更佳反应转化率同时使在任何给定时间或位置的反应组分的量最小化,这改善了安全性;(3) 可将原料的加入以及温度控制优化以使随时间推移的产物差异性最小化,从而导致更均一的产物制备;和 (4) 连续设备的高度自动化可导致降低的劳动力成本。本领域技术人员可以利用连续方法的这些有益效果以产生各种反应器设计,包括例如活塞流反应器或连续搅拌釜反应器。这些反应器中的任一种可用于连续方法以制备所需交联聚合物。

[0019] 所述交联聚合物包含对应于式 1 和 2、式 1 和 3、或式 1、2 和 3 的结构单元,其中式 1、式 2 和式 3 由以下结构表示:

[0020]



[0021] 其中 R_1 和 R_2 各自独立地为氢、烷基、环烷基或芳基； A_1 为羧基、膦酸基或磷酸基； X_1 为亚芳基；并且 X_2 为亚烷基、醚部分或酰胺部分。更具体地， R_1 和 R_2 各自独立地为氢、烷基、环烷基或芳基； A_1 为羧基、膦酸基或磷酸基； X_1 为亚芳基；并且 X_2 为亚烷基、醚部分或酰胺部分。

[0022] 当 X_2 为醚部分时，该醚部分可为 $-(CH_2)_d-O-(CH_2)_e-$ 或 $-(CH_2)_d-O-(CH_2)_e-O-(CH_2)_d-$ ，其中 d 和 e 独立地为 1 至 5 的整数。在某些情况下， d 为 1 至 2 的整数并且 e 为 1 至 3 的整数。当 X_2 为酰胺部分时，该酰胺部分可为 $-C(O)-NH-(CH_2)_p-NH-C(O)-$ ，其中 p 为 1 至 8 的整数。在某些情况下， p 为 4 至 6 的整数。

[0023] 对应于式 2 的单元可衍生自具有式 $CH_2=CH-X_1-CH=CH_2$ 的双官能交联单体，其中 X_1 如结合式 2 所定义。此外，对应于式 3 的单元可衍生自具有式 $CH_2=CH-X_2-CH=CH_2$ 的双官能交联单体，其中 X_2 如结合式 3 所定义。

[0024] 结合式 1，在一个实施方案中， R_1 和 R_2 为氢并且 A_1 为羧基。结合式 2，在一个实施方案中， X_1 为任选地取代的亚苯基，并且优选为亚苯基。结合式 3，在一个实施方案中， X_2 为任选地取代的亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基或亚己基；更具体地， X_2 为亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基或亚己基；并且优选地 X_2 为亚丁基。在一个具体实施方案中， R_1 和 R_2 为氢， A_1 为羧基， X_1 为亚苯基并且 X_2 为亚丁基。

[0025] 在一个实施方案中，以聚合反应中所用的对应于 (i) 式 1 和 2，(ii) 式 1 和 3，或 (iii) 式 1、2 和 3 的结构单元的总重量计，所述交联聚合物包含至少约 80 重量%，特别地至少约 85 重量%，并且更特别地至少约 90 重量%或约 80 重量%至约 95 重量%或约 85 重量%至约 95 重量%的对应于式 1 的结构单元。此外，以对应于 (i) 式 1 和 2，(ii) 式 1 和 3，或 (iii) 式 1、2 和 3 的单元总摩尔数计，所述聚合物可包含摩尔份数为至少约 0.87 或约 0.87 至约 0.94 或约 0.90 至约 0.92 的式 1 的单元。

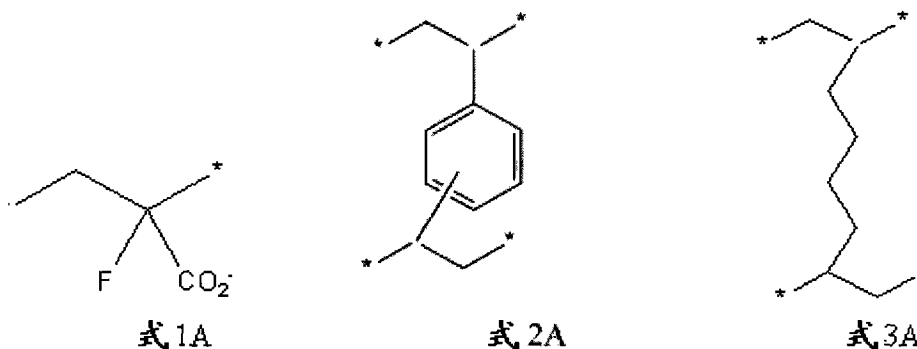
[0026] 在一个实施方案中，所述聚合物包含式 1、2 和 3 的结构单元并且对应于式 2 的结构单元与对应于式 3 的结构单元的重量比为约 4 : 1 至约 1 : 4、约 2 : 1 至 1 : 2、或约 1 : 1。此外，该聚合物具有的式 2 的结构单元与式 3 的结构单元的摩尔比可为约 0.2 : 1 至约 7 : 1；约 0.2 : 1 至约 3.5 : 1；约 0.5 : 1 至约 1.3 : 1；约 0.8 至约 0.9；或 0.85 : 1。

[0027] 一般来讲，三元共聚物的式 1、2 和 3 结构单元具有特定比率，例如，其中以聚合物中式 1、2 和 3 的结构单元的总重量（基于聚合反应中使用的式 11、22 和 33 的单体的量而计算）计，对应于式 1 的结构单元占至少约 85 重量%或约 80 重量%至约 95 重量%，约 85 重量%至约 93 重量%，或约 88 重量%至约 92 重量%，并且对应于式 2 的结构单元与对应于式 3 的结构单元的重量比为约 4 : 1 至约 1 : 4，或约 1 : 1。此外，当以聚合物中式 1 的结构单元的摩尔份数表示时，结构单元的比率以式 1、2 和 3 的结构单元的总摩尔数计为至少约 0.87 或约 0.87 至约 0.94，或约 0.9 至约 0.92，并且式 2 的结构单元与式 3 的结构

单元的摩尔比为约 0.2 : 1 至约 7 : 1, 约 0.2 : 1 至约 3.5 : 1; 或约 0.8 至约 0.9; 或 0.85 : 1; 再次使用聚合反应中使用的式 11、22 和 33 的单体来进行这些计算。不必计算转化率。

[0028] 在一些方面, 所述交联聚合物包含对应于 (i) 式 1A 和 2A, (ii) 式 1A 和 3A, 或 (iii) 式 1A、2A 和 3A 的单元, 其中式 1A、2A 和 3A 通常由以下结构表示。

[0029]

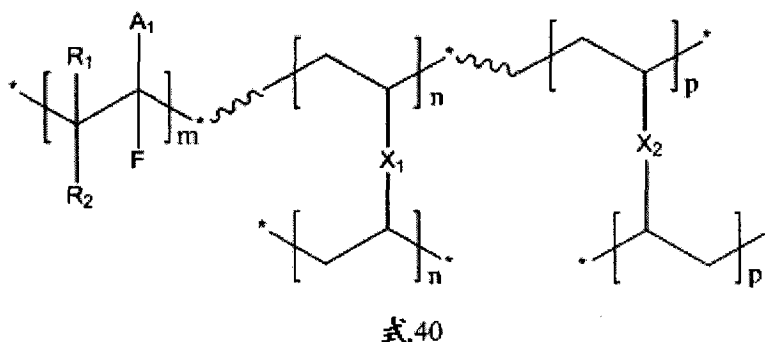


[0030] 三元共聚物的结构单元可具有特定比率, 例如, 其中以式 1A、2A 和 3A 的结构单元的总重量 (基于聚合反应中使用的式 11A、22A 和 33A 的单体量而计算) 计, 对应于式 1A 的结构单元占至少约 85 重量% 或约 80 重量% 至约 95 重量%, 约 85 重量% 至约 93 重量%, 或约 88 重量% 至约 92 重量%, 并且对应于式 2A 的结构单元与对应于式 3A 的结构单元的重量比为约 4 : 1 至约 1 : 4, 或约 1 : 1。此外, 当以聚合物中式 1A 的结构单元的摩尔份数表示时, 结构单元的比率以由聚合反应中使用的式 11A、22A 和 33A 的单体量计算的式 1A、2A 和 3A 的结构单元的总摩尔数计为至少约 0.87 或约 0.87 至约 0.94, 或约 0.9 至约 0.92, 并且式 2A 的结构单元与式 3A 的结构单元的摩尔比为约 0.2 : 1 至约 7 : 1, 约 0.2 : 1 至约 3.5 : 1; 约 0.5 : 1 至约 1.3 : 1, 约 0.8 : 1 至约 0.9 : 1; 或约 0.85 : 1。

[0031] 本文所述的聚合物通常为无规共聚物, 其中式 1、2 或 3 的结构单元 (衍生自式 11、22 或 33 的单体) 或式 1A、2A 或 3A 的结构单元 (衍生自式 11A、22A 或 33A 的单体) 的确切顺序并非预先确定的。

[0032] 衍生自式 11、22 和 33 的单体, 随后水解的聚合物可具有如下所示的结构:

[0033]

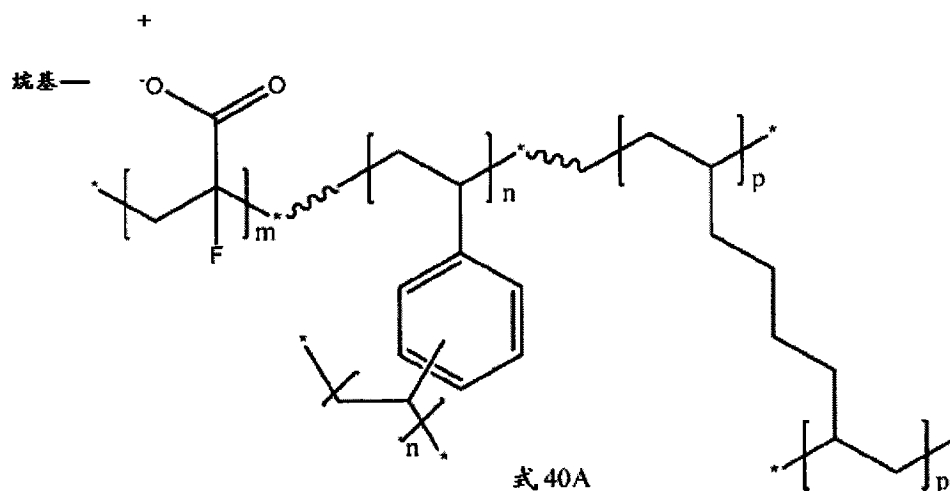


[0034] 其中 R_1 、 R_2 、 A_1 、 X_1 和 X_2 如结合式 1、2 和 3 所定义并且 m 在约 85 摩尔% 至约 93 摩尔% 的范围内, n 在约 1 摩尔% 至约 10 摩尔% 的范围内并且 p 在约 1 摩尔% 至约 10 摩尔% 的范围内, 基于添加至聚合混合物中的单体的比率而计算。式 40 的聚合物结构中包括的波浪键表示结构单元彼此间的无规连接, 其中式 1 的结构单元可连接到另一个式 1 的结构单元、式 2 的结构单元或式 3 的结构单元; 式 2 和式 3 的结构单元具有相同范围的连接可能

性。

[0035] 使用本文所述的聚合方法,并使用通常由式 11A、22A 和 33A 表示的单体,产生由以下所示的通式结构表示的聚合物:

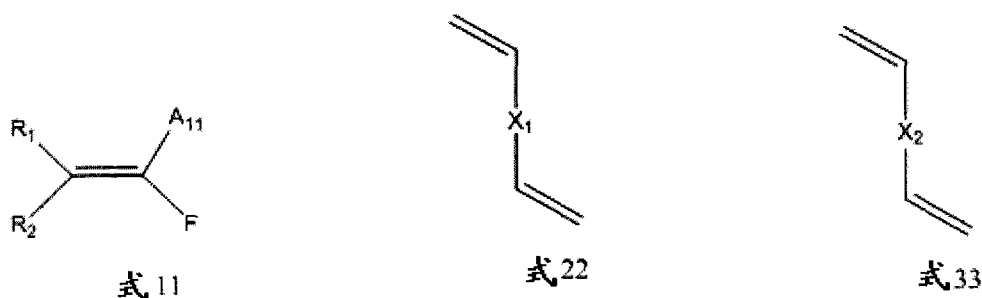
[0036]



[0037] 其中 m 在约 85 摩尔%至约 93 摩尔%的范围内, n 在约 1 摩尔%至约 10 摩尔%的范围内并且 p 在约 1 摩尔%至约 10 摩尔%的范围内, 基于添加至聚合混合物中的单体的比率而计算。式 40A 的聚合物结构中包括的波浪键表示结构单元彼此间的无规连接, 其中式 1A 的结构单元可连接到另一个式 1A 的结构单元、式 2A 的结构单元或式 3A 的结构单元; 式 2A 和式 3A 的结构单元具有相同范围的连接可能性。

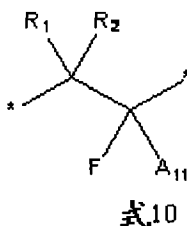
[0038] 所述交联聚合物通常为经受聚合条件的聚合混合物的反应产物。聚合混合物还可包含非化学地掺入到聚合物中的组分。所述交联聚合物通常包含氟基团和受保护的酸基团, 其为至少两种、并且任选地三种不同单体单元的聚合产物, 其中一种单体包含氟基团和受保护的酸基团并且另一种单体为双官能亚芳基单体或双官能亚烷基、含醚或酰胺单体、或其组合。更具体地, 所述交联聚合物可为包含 (i) 式 11 和 22, (ii) 式 11 和 33, 或 (iii) 式 11、22 和 33 的单体的聚合混合物的反应产物。式 11、22 和 33 的单体通常由如下表示

[0039]



[0040] 其中 R_1 和 R_2 如结合式 1 所定义, X_1 如结合式 2 所定义, X_2 如结合式 3 所定义, 并且 A_{11} 为任选地受保护的羧基、膦酸基或磷酸基。在一个优选的实施方案中, A_{11} 为受保护的羧基、膦酸基或磷酸基。包含 (i) 式 11 和 22, (ii) 式 11 和 33, 或 (iii) 式 11、22 和 33 的单体的聚合反应的产物包括具有任选地受保护的酸基团并包含对应于式 10 的单元和对应于式 2 和 3 的单元的聚合物。可将具有受保护的酸基团的聚合物产物水解以形成具有不受保护的酸基团并包含对应于式 1、2 和 3 的单元的聚合物。通常由式 10 表示的结构单元具有如下结构

[0041]

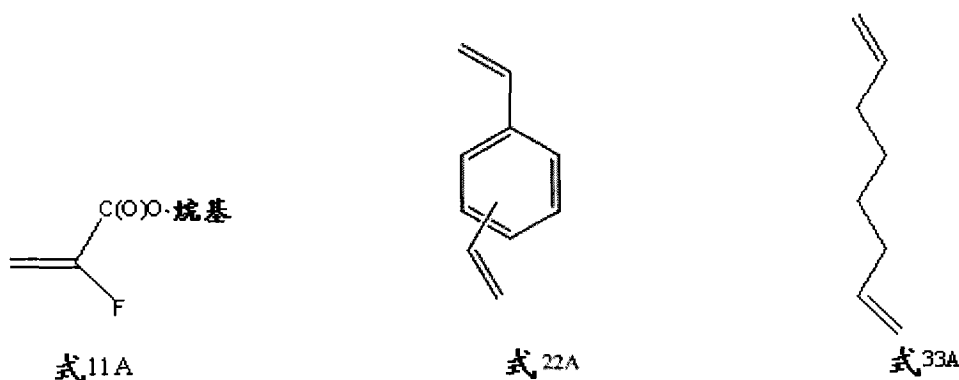
[0042] 其中 R_1 、 R_2 和 A_{11} 如结合式 11 所定义。[0043] 在其中所述交联聚合物为单体的聚合混合物的反应产物的本发明的任何方法的优选实施方案中， A_{11} 为受保护的羧基、膦酸基或磷酸基。聚合反应中形成的聚合物包含受保护的羧基、膦酸基或磷酸基。

[0044] 在一个实施方案中，以对应于 (i) 式 11 和 22，(ii) 式 11 和 33，或 (iii) 式 11、22 和 33 的单体的总重量计，所述反应混合物包含至少约 85 重量%或约 80 重量%至约 95 重量%的对应于式 11 的单体。此外，以对应于 (i) 式 11 和 22，(ii) 式 11 和 33，或 (iii) 式 11、22 和 33 的单体的总摩尔数计，所述反应混合物可包含摩尔份数为至少约 0.87 或约 0.87 至约 0.94 的式 11 的单元。

[0045] 在一个实施方案中，所述聚合反应混合物包含式 11、22 和 33 的单体并且对应于式 22 的单体与对应于式 33 的单体的重量比为约 4 : 1 至约 1 : 4、约 2 : 1 至 1 : 2、或约 1 : 1。此外，该混合物具有的式 22 的单体与式 33 的单体的摩尔比可为约 0.2 : 1 至约 7 : 1；0.2 : 1 至 3.5 : 1；约 0.5 : 1 至约 1.3 : 1；约 0.8 : 1 至约 0.9 : 1；或约 0.85 : 1。

[0046] 具体的交联聚合物为包含 (i) 式 11 和 22，(ii) 式 11 和 33，或 (iii) 式 11、22 和 33 的单体的聚合混合物的反应产物。所述单体通常由具有如下结构的式 11A、22A 和 33A 表示：

[0047]



[0048] 其中烷基优选地选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、仲戊基或叔戊基。更优选地，所述烷基为甲基或叔丁基。-O-烷基部分保护羧基部分以避免在聚合反应期间与其他反应性部分反应，并且可如下文更加详细描述通过水解移除。式 11A 中的烷基优选地为甲基或乙基。

[0049] 另外，以通常由 (i) 式 11A 和 22A，(ii) 式 11A 和 33A，或 (iii) 式 11A、22A 和 33A 表示的单体的总重量计，聚合反应混合物包含至少约 85 重量%或约 80 重量%至约 95 重量%的对应于式 11A 的单体。此外，以聚合物中存在的通常由 (i) 式 11A 和 22A，(ii) 式

11A 和 33A, 或 (iii) 式 11A、22A 和 33A 表示的单体的总摩尔数计, 反应混合物可包含摩尔份数为至少约 0.87 或约 0.87 至约 0.94 或约 0.9 至约 0.92 的式 11A 的单元。

[0050] 在某些情况下, 反应混合物包含式 11、22 和 33 的单体并且通常由式 22A 表示的单体与通常由 33A 表示的单体的重量比为约 4 : 1 至约 1 : 4 或约 1 : 1。另外, 该混合物具有的式 22A 的单体与式 33A 的单体的摩尔比为约 0.2 : 1 至约 7 : 1, 约 0.2 : 1 至约 3.5 : 1, 约 0.5 : 1 至约 1.3 : 1, 约 0.8 : 1 至约 0.9 : 1, 或约 0.85 : 1。

[0051] 对于在聚合混合物中包含并非意图掺入到聚合物中的其他组分的那些聚合反应而言, 这类其他组分通常包括表面活性剂、溶剂、盐、缓冲剂、水相聚合抑制剂和 / 或本领域技术人员已知的其他组分。可以使用聚合引发剂并且其可选自多类引发剂。例如, 在暴露于热时产生聚合物引发自由基的引发剂包括过氧化物、过硫酸盐或偶氮型引发剂 (例如, 2,2' - 偶氮二 (2- 甲基丙腈)、月桂酰过氧化物、叔丁基过氧化氢、二甲基 -2,2' - 偶氮二 (2- 甲基丙酸酯)、2,2' - 偶氮二 (2- 甲基 -N-(2- 羟乙基) 丙酰胺)、2,2' - 偶氮二 (2-(2- 咪唑啉 -2- 基) 丙烷)、(2,2'' - 偶氮二 (2,4- 二甲基戊腈)、过氧化新戊酸叔丁酯月桂酰过氧化物 (LPO)、或其组合。另一类聚合物引发自由基为由氧化还原反应产生的自由基, 例如过硫酸盐和胺。表面活性剂可选自阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂、非离子表面活性剂、两性表面活性剂、两性离子表面活性剂、或其组合。阴离子表面活性剂通常基于硫酸根、磺酸根或羧酸根阴离子。这些表面活性剂包括十二烷基硫酸钠 (SDS)、十二烷基硫酸铵、其他烷基硫酸盐、月桂醇醚硫酸钠 (或十二烷基醚硫酸钠 (SLES))、N- 月桂酰肌氨酸钠盐、月桂基二甲基氧化胺 (LDAO)、乙基三甲基溴化铵 (CTAB)、二 (2- 乙基己基) 磺基琥珀酸钠盐、烷基苯磺酸盐、皂、脂肪酸盐、或其组合。阳离子表面活性剂例如包含季铵阳离子。这些表面活性剂为鲸蜡基三甲基溴化铵 (CTAB 或十六烷基三甲基溴化铵)、氯化鲸蜡基吡啶 (CPC)、聚乙氧基化牛脂胺 (POEA)、苯扎氯铵 (BAC)、苄索氯铵 (BZT)、或其组合。两性离子或两性表面活性剂包括十二烷基甜菜碱、十二烷基二甲基氧化胺、椰油酰氨基丙基甜菜碱、椰油酰胺两性基甘氨酸盐、或其组合。非离子表面活性剂包括烷基聚 (环氧乙烷)、聚 (环氧乙烷) 和聚 (环氧丙烷) 的共聚物 (商业上称泊洛沙姆或泊洛沙胺)、烷基聚葡萄糖苷 (包括辛基葡萄糖苷、癸基麦芽糖苷、脂肪醇、鲸蜡醇、油醇、椰油酰胺 MEA、椰油酰胺 DEA)、或其组合。

[0052] 聚合反应稳定剂可选自有机聚合物和无机颗粒稳定剂。例子包括聚乙烯醇 - 共 - 乙酸乙烯酯及其水解产物范围、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯基吡咯烷酮、聚丙烯酸的盐、纤维素醚、天然树胶、或其组合。缓冲剂可选自例如 4-2- 羟乙基 -1- 哌嗪乙磺酸、2- { [三 (羟甲基) 甲基] 氨基 } 乙磺酸、3-(N- 吗啉代) 丙烷磺酸、哌嗪 -N,N' - 二 (2- 乙磺酸)、或其组合。聚合反应盐可选自氯化钾、氯化钙、溴化钾、溴化钠、碳酸氢钠、过氧二硫酸铵、或其组合。

[0053] 一般来讲, 连续方法以图 1 所示的方式进行。如图 1 所示, 存在混合器 10, 其在有机相添加至反应器 30 之前混合有机相 (例如, 单体)。该混合器 10 可具有本领域技术人员已知的设计, 例如静态混合器, 其因为不具有移动部分并且最有益于空间考虑而被优选。存在多种向混合器 10 的输入, 例如如上所述的单体 11A、22A 和 33A。其他输入可包括上述的引发剂 12 和 / 或本领域中已知的其他有机元素。在混合器 10 和反应器 30 之间可有其他设备, 例如泵、过滤器等 (未示出)。此外, 可将单体 11A、22A 和 33A 泵入到混合器 10 中, 但

未示出这种泵。

[0054] 图 1 还示出容器 20, 其为用于混合反应器 30 的水性进料的容器。容器 20 具有包括编号 22、24 和 26 的各种进料, 其包括水、聚合盐、表面活性剂和稳定剂, 所有这些均在上文列出。此外, 容器 20 中示出的搅拌器 28 用于在引入至反应器 30 之前进行良好混合。在容器 20 和反应器 30 之间可有其他设备, 例如泵、过滤器等 (未示出)。

[0055] 图 1 中示出的反应器 30 具有来自混合器 10 和容器 20 的进料。该进料在孔 34 的上游 32 被引入并混合。在一个实施方案中, 反应器 30 为活塞流反应器。反应器 30 相关的设计要素包括以适当的比率精确加入来自容器 20 的水相 29 和来自混合器 10 的有机相 14, 这在上文详细说明。各种设备可恰当地计量进料 14、29, 包括泵、压力控制等。活塞流反应器将包括孔 34, 其按规定尺寸制成以将有机相分散到水相中, 从而使得分散的 (或悬浮的) 粒子处于用于聚合物产物的恰当粒度分布 (下文讨论)。活塞流反应器包括在适当范围内的管直径以引起湍流, 使得悬浮的有机物在聚合完成之前保持悬浮状态并且不聚结。这种管直径可由本领域技术人员使用已知的化学工程方法计算。活塞流反应器还可包括夹套温度控制器 (未示出), 使得反应热受控从而使得悬浮液达到产生基本上完成的反应进程的时间 / 温度特征。

[0056] 反应器 30 的具体例子包括: 产量约 20kg/hr 聚合物的小型反应器, 其基于具有 4.09mm 的孔直径的 1/8" 管 (规格 80) 以产生 100 微米的平均粒子。另一个具体例子为产量约 295kg/hr 聚合物 (或 2.2 百万千克 / 年) 的全尺寸反应器, 其基于具有 14.5mm 的孔直径的 3/4" 管 (规格 40) 以产生 100 微米的平均粒子。第三个例子为产量约 477kg/hr 聚合物 (或 3.55 百万千克 / 年) 的扩大的全尺寸反应器, 其基于具有 18.2mm 的孔直径的 1" 管 (规格 40) 以产生 100 微米的平均粒子。

[0057] 孔设计是本领域技术人员已知的, 包括构成总孔尺寸的一个或多个洞。孔洞可以成形, 例如锥形的或平坦的, 例如本领域技术人员会基于对剪应力和微滴尺寸的控制而理解。反应器 30 可包括一个以上的管, 包括成束的多个管。反应器 30 可设计用于保持用于粒子形成和热转移的某种湍流。在一个优选的实施方案中, 活塞流反应器可包括形成封闭在外壳内的单个反应器的成束管。

[0058] 图 1 还示出从反应器 30 到搅拌釜反应器 40 的出口流 32。该出口流 32 可为包含所需聚合物的浆料, 取决于所选的反应器。搅拌釜反应器 40 可允许完成反应以防止聚合物粒子凝聚。搅拌釜反应器 40 还可允许通过出口 42 向其他下游设备 (未示出) 更加连续地进料; 所述下游设备可为间歇式或连续工艺。

[0059] 聚合在聚合条件下进行, 所述聚合条件包括通常在约 0°C 至约 100°C 范围内、更优选地在约 50-70°C 范围内的温度与高达 90°C 的反应后温度。反应压力为本领域技术人员已知的并且通常足以确保单体在反应温度下保持在液相中的标准聚合条件 (例如大于大气压)。静态混合器和连续反应器两者的构造材料应为不受处理流体腐蚀的材料。

[0060] 所述交联聚合物呈大致球形的粒子形式。如本文所用, 术语“大致”是指平均纵横比为约 1.0 至约 2.0 的大体圆形粒子。纵横比为粒子的最大线性维度与粒子的最小线性维度的比率。本领域普通技术人员可以容易地确定纵横比。该定义包括球形粒子, 其根据定义纵横比为 1.0。在一些实施方案中, 粒子的平均纵横比为约 1.0、1.2、1.4、1.6、1.8 或 2.0。当放大观察 (其中视野为粒子直径的至少两倍) 时, 粒子可为圆形或椭圆形。

[0061] 所述交联聚合物粒子的平均直径为约 20 μm 至约 200 μm 。具体范围为交联粒子的平均直径为约 20 μm 至约 200 μm ，约 20 μm 至约 150 μm ，或约 20 μm 至约 125 μm 。其他范围包括约 35 μm 至约 150 μm ，约 35 μm 至约 125 μm ，或约 50 μm 至约 125 μm 。粒度，包括平均直径、分布等，可以使用本领域技术人员已知的技术进行确定。例如，美国药典 (USP) <429> 公开了用于确定粒度的方法。

[0062] 多种交联聚合物粒子还具有小于约 4 体积%的直径小于约 10 μm 的粒子；特别地，具有小于约 2 体积%的直径小于约 10 μm 的粒子；更特别地，具有小于约 1 体积%的直径小于约 10 μm 的粒子；并且甚至更特别地，具有小于约 0.5 体积%的直径小于约 10 μm 的粒子。在其他情况下，具体范围为小于约 4 体积%的直径小于约 20 μm 的粒子；小于约 2 体积%的直径小于约 20 μm 的粒子；小于约 1 体积%的直径小于约 20 μm 的粒子；小于约 0.5 体积%的直径小于约 20 μm 的粒子；小于约 2 体积%的直径小于约 30 μm 的粒子；小于约 1 体积%的直径小于约 30 μm 的粒子；小于约 1 体积%的直径小于约 40 μm 的粒子；或小于约 0.5 体积%的直径小于约 40 μm 的粒子。在多个实施方案中，交联聚合物具有如下粒度分布，其中不超过约 5 体积%的粒子的直径小于约 30 μm (即 $D(0.05) < 30 \mu\text{m}$)，不超过约 5 体积%的粒子的直径大于约 250 μm (即 $D(0.05) > 250 \mu\text{m}$)，并且至少约 50 体积%的粒子的直径在约 70 μm 至约 150 μm 的范围内。

[0063] 交联聚合物的粒度分布可描述为跨度。粒度分布的跨度定义为 $(D(0.9) - D(0.1)) / D(0.5)$ ，其中 $D(0.9)$ 为其中 90% 的粒子的直径低于该值的值， $D(0.1)$ 为其中 10% 的粒子的直径低于该值的值，而 $D(0.5)$ 为其中 50% 的粒子的直径高于该值并且 50% 的粒子的直径低于该值 (通过激光衍射测定) 的值。粒度分布的跨度通常为约 0.5 至约 1，约 0.5 至约 0.95，约 0.5 至约 0.90，或约 0.5 至约 0.85。粒度分布可以使用 Malvern 粒度分析仪采用可得自 GEA Niro, Denmark 的 Niro 方法 No. A 8d (2005 年 9 月修订) 进行测定。

[0064] 用于本发明的交联聚合物还具有呈干粉形式时所需的压缩性和堆密度。一些干燥形式的交联聚合物粒子的堆密度为约 0.8g/cm³ 至约 1.5g/cm³，约 0.82g/cm³ 至约 1.5g/cm³，约 0.84g/cm³ 至约 1.5g/cm³，约 0.86g/cm³ 至约 1.5g/cm³，约 0.8g/cm³ 至约 1.2g/cm³，或约 0.86g/cm³ 至约 1.2g/cm³。

[0065] 由于干燥形式的交联聚合物粒子构成的粉末的压缩性指数为约 3 至约 15，约 3 至约 14，约 3 至约 13，约 3 至约 12，约 3 至约 11，约 5 至约 15，约 5 至约 13，或约 5 至约 11。该压缩性指数定义为 $100 * (TD - BD) / TD$ ，其中 BD 和 TD 分别为堆密度和振实密度。另外，粉末形式的聚合物比常规用于治疗高钾血症的聚合物更容易紧实成其最小体积。这使得堆密度和振实密度 (在振实一定的次数之后测定的粉末密度) 之间的差异为堆密度的约 3% 至约 14%，约 3% 至约 13%，约 3% 至约 12%，约 3% 至约 11%，约 3% 至约 10%，约 5% 至约 14%，约 5% 至约 12%，或约 5% 至约 10%。

[0066] 一般来讲，粒子形式的聚合物不经胃肠道吸收。术语“不吸收”和其语法等同形式并非意图指施用的聚合物一点都不被吸收。预期的是一定量的聚合物可被吸收。特别地，约 90% 或更多的聚合物不被吸收，更特别地，约 95% 或更多不被吸收，甚至更特别地，约 97% 或更多不被吸收，并且最特别地，约 98% 或更多的聚合物不被吸收。

[0067] 聚合物在代表胃肠道的生理等渗缓冲液中的溶胀率通常为约 1 至约 7，特别地为约 1 至约 5，更特别地为约 1 至约 3，并且更具体地，为约 1 至约 2.5。在一些实施方案中，本

发明的交联聚合物的溶胀率小于 5, 小于约 4, 小于约 3, 小于约 2.5, 或小于约 2。如本文所用, “溶胀率”是指当在水性环境中平衡时被一克另外非溶剂化交联聚合物吸收的溶剂的克数。当针对给定聚合物进行不止一次溶胀测定时, 则测定结果的平均值被视为溶胀率。聚合物溶胀也可以通过另外非溶剂化聚合物在吸收溶剂时的重量增加百分比来计算。例如, 溶胀率为 1 对应于 100% 的聚合物溶胀。

[0068] 具有有利表面形态的交联聚合物为具有大致平滑表面的大致球形粒子形式的聚合物。大致平滑表面为这样的表面: 其中在若干不同表面特征上和若干不同粒子上随机测定的表面特征的峰到谷的平均距离小于约 2 μm , 小于约 1 μm , 或小于约 0.5 μm 。通常, 表面特征的峰和谷之间的平均距离小于约 1 μm 。

[0069] 表面形态可以使用包括用于测量粗糙度的那些在内的若干技术进行测量。粗糙度是表面纹理的量度。其通过真实表面与其理想形式的垂直偏差来量化。如果这些偏差较大, 则表面为粗糙的; 如果这些偏差较小, 则表面为平滑的。粗糙度通常被视为所测定表面的高频、短波长分量。例如, 粗糙度可使用接触或非接触方法进行测量。接触方法涉及在整个表面上牵引测量触针; 这些仪器包括轮廓曲线仪和原子力显微镜 (AFM)。非接触方法包括干涉测量法、共聚焦显微镜法、电容和电子显微镜法。这些方法更详细地描述于 L. Mattson 在 Surface Characterization (《表面表征》) 中的第 4 章: Surface Roughness and Microtopography (表面粗糙度和微形貌), 由 D. Brune、R. Hellborg、H. J. Whitlow、O. Hunderi 编辑, Wiley-VCH, 1997。

[0070] 对于三维测量, 控制探针以在表面上的二维区域上扫描。数据点之间的间距在两个方向上可不相同。另一种测量表面粗糙度的方法是将样品粒子破碎并获得 SEM 显微图。用这种方法, 可以获得表面的侧视图并且可以测量表面的浮雕。

[0071] 可以使用多种已建立的测试程序对聚合物测试其特征和性质。例如, 无机氟化物百分比可以通过如下步骤来测试: 将干燥组合物样品与 C-Wax 以限定比率混合, 并通过在铝杯中使用约 40kN 的力对其压挤制成丸粒。氟含量百分比通过以本领域技术人员已知的方式, 例如使用 Bruker AXS SRS 3400 (Bruker, Wisconsin), 由 X 射线荧光进行分析。通常, 组合物中无机氟的量以组合物的总重量计小于 25 重量%, 并且优选地小于 20 重量%。

[0072] 又如, 钾结合容量可用于聚合物或组合物表征。在该例子中, 钾结合容量在体外通过如下步骤进行: 称量并转移大约 300mg 的干燥聚合物样品到 40mL 带螺口盖的小瓶中, 然后添加计算体积的 200mM KCl 溶液以得到浓度为 20mg/mL 的测试物质。将小瓶剧烈振摇两小时, 并将上清液通过 0.45 μm 过滤器过滤, 然后用水稀释到 1 : 20。通过 ICP-OES 分析上清液的钾浓度, 并且使用下式计算钾结合。

[0073]

$$\text{钾结合} = \frac{20 \text{ (稀释因子)}}{20 \text{ mg/mL (样品浓度)}} \times ([K]_{\text{空白}} - [K]_{\text{样品}}) \frac{\text{mmol K}}{\text{g 材料}}$$

[0074] 结合需要的患者使用的术语“治疗”包括实现治疗有益效果。所谓治疗有益效果是指根治、改善或预防正在治疗的潜在疾病。例如, 在高钾血症患者中, 治疗有益效果包括根治或改善潜在高钾血症。另外, 伴随根治、改善或预防一种或多种与潜在疾病相关的生

理症状使得观察到患者的改善而实现治疗有益效果,但患者可能仍然遭受该潜在疾病的折磨。例如,给患有高钾血症的患者施用钾结合聚合物不仅在患者的血清钾水平降低时,而且还在相对于伴随高钾血症的其他疾病(如肾衰竭)观察到患者的改善时提供治疗有益效果。在一些治疗方案中,可将本发明的交联聚合物或组合物施用给具有发展成高钾血症的风险的患者或报告有高钾血症的一种或多种生理症状的患者,即使在可能未进行高钾血症的诊断的情况下。

[0075] 除非另外指明,本文中单独或作为另一基团的部分描述的烷基为包含一至二十个碳原子并且优选地包含一至八个碳原子的任选地取代的直链饱和一价烃基,或包含三至二十个碳原子,并且优选地包含三至八个碳原子的任选地取代的支链饱和一价烃基。未取代的烷基的例子包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基等。

[0076] 如本文所用的术语“酰胺部分”表示包括至少一个酰胺键(即 $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—N—}$)的二价(即双官能)基团,例如 $\text{—C(O)—NR}_A\text{—R}_C\text{—NR}_B\text{—C(O)—}$,其中 R_A 和 R_B 独立地为氢或烷基并且 R_C 为亚烷基。例如,酰胺部分可为 $\text{—C(O)—NH—(CH}_2\text{)}_p\text{—NH—C(O)—}$,其中 p 为 1 至 8 的整数。

[0077] 本文中单独或作为另一基团的部分使用的术语“芳基”表示任选地取代的一价芳族烃基,优选环部分包含 6 至 12 个碳原子的一价单环或双环基团,例如苯基、联苯基、萘基、取代的苯基、取代的联苯基或取代的萘基。苯基和取代的苯基为更加优选的芳基。术语“芳基”还包括杂芳基。

[0078] 术语“羧酸基团”或“羧基”表示一价基团 —C(O)OH 。根据 pH 条件,该一价基团可为 $\text{—C(O)O}^-\text{X}^+$ 形式,其中 X^+ 为阳离子,或者紧密靠近的两个一价基团可与二价阳离子 X^{2+} 键合,或者存在这些一价基团和 —C(O)OH 的组合。

[0079] 如本文所用的术语“环烷基”任选地表示在一个环中包含三至八个碳原子和在多个环基团中包含最多 20 个碳原子的任选地取代的环状饱和一价桥环或非桥环烃基。示例性未取代的环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、金刚烷基、降茛基等。

[0080] 作为另一基团的部分用作前缀的术语“亚”表示二价基团,其中氢原子从该基团的两个末端碳中的每一个移除,或在该基团为环状的情况下,氢原子从该环中的两个不同碳原子中的每一个移除。例如,亚烷基表示诸如亚甲基($\text{—CH}_2\text{—}$)或亚乙基($\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—}$)的二价烷基,并且亚芳基表示诸如邻亚苯基、间亚苯基或对亚苯基的二价芳基。

[0081] 如本文所用的术语“醚部分”表示包括至少一个醚键(即 —O—)的二价(即双官能)基团。例如,在如本文所限定的式 3 或 33 中,醚部分可为 $\text{—R}_A\text{OR}_B\text{—}$ 或 $\text{—R}_A\text{OR}_C\text{OR}_B\text{—}$,其中 R_A 、 R_B 和 R_C 独立地为亚烷基。

[0082] 本文中单独或作为另一基团的部分使用的术语“杂芳基”表示具有 5 至 10 个环原子的任选地取代的一价单环或双环芳族基,其中一个或多个,优选地一个、两个或三个环原子为独立地选自 N、O 和 S 的杂原子,并且其余环原子为碳。示例性杂芳基部分包括苯并咪唑基、苯并[d]噻唑基、异噻唑基、噻唑基、苯硫基、咪唑基、噁唑基、噻吩基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、噁唑基、吡咯基、吡啶基、噻吩基、异噻唑基等。

[0083] 本文中单独或作为另一基团的部分使用的术语“杂环基”表示具有 4 至 8 个环原

子的饱和或不饱和一价单环基团,其中一个或多个环原子为独立地选自N、O和S的杂原子,并且其余环原子为碳原子。另外,杂环可与苯基或杂芳基环稠合,前提条件是整个杂环不是完全芳族的。示例性杂环基团包括上述的杂芳基基团、吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代、哌嗪子基等。

[0084] 如本文所用的术语“烃”描述仅由元素碳和氢构成的化合物或基团。

[0085] 术语“膦酸基”或“膦酰基”表示一价基团 —P(=O)(OH)_2 。

[0086] 术语“磷酸基”或“磷酰基”表示一价基团 —O—P(=O)(OH)_2 。

[0087] 本文中作为另一基团的部分使用的术语“受保护的”表示这样的基团:其阻断化合物的受保护部分处的反应,同时在足够温和以便不干扰化合物的其他取代基的条件下容易移除。例如,受保护的羧酸基团 —C(O)OP_g 或受保护的磷酸基团 —OP(O)(OH)OP_g 或受保护的膦酸基团 —P(O)(OH)OP_g 各自具有与酸基团的氧相连的保护基团 P_g , 其中 P_g 可为烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基等)、苄基、甲硅烷基(例如,三甲基甲硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TES)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、三苯基甲硅烷基(TPS)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)等)。多种保护基团及其合成可见于 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts 的“Protective Groups in Organic Synthesis(有机合成中的保护基团)”, John Wiley & Sons, 1999。当术语“受保护的”引入一系列可能的受保护基团时,该术语旨在适用于该组的每个成员。也就是说,短语“受保护的羧基、膦酸基或磷酸基”应当理解为“受保护的羧基、受保护的膦酸基或受保护的磷酸基”。同样,短语“任选地受保护的羧基、膦酸基或磷酸基”应当理解为“任选地受保护的羧基、任选地受保护的膦酸基或任选地受保护的磷酸基”。

[0088] “取代的芳基”、“取代的烷基”等中的术语“取代的”意指在所考虑的基团(即烷基、芳基或跟随该术语的其他基团)中,至少一个与碳原子结合的氢原子被一个或多个取代基置换,所述取代基例如羟基(—OH)、烷硫基、膦基、酰胺基($\text{—CON(R}_A\text{)(R}_B\text{)}$), 其中 R_A 和 R_B 独立地为氢、烷基或芳基), 氨基($\text{—N(R}_A\text{)(R}_B\text{)}$), 其中 R_A 和 R_B 独立地为氢、烷基或芳基)、卤素(氟、氯、溴、碘)、甲硅烷基、硝基(—NO_2)、醚(—OR_A , 其中 R_A 为芳基或烷基)、酯(—OC(O)R_A , 其中 R_A 为芳基或烷基)、酮基(—C(O)R_A , 其中 R_A 为芳基或烷基)、杂环基等。当术语“取代的”引入一系列可能的取代的基团时,该术语旨在适用于该组的每个成员。也就是说,短语“任选地取代的烷基或芳基”应当理解为“任选地取代的烷基或任选地取代的芳基”。

[0089] 已详细描述本发明,显而易见的是,在不脱离所附权利要求书中限定的本发明的范围的情况下,可以进行修改和变型。由于可在不脱离本发明的范围的情况下对上述方法进行各种改变,因此上述说明中包含的所有物质均旨在理解为示例性的并且不具有限制性意义。

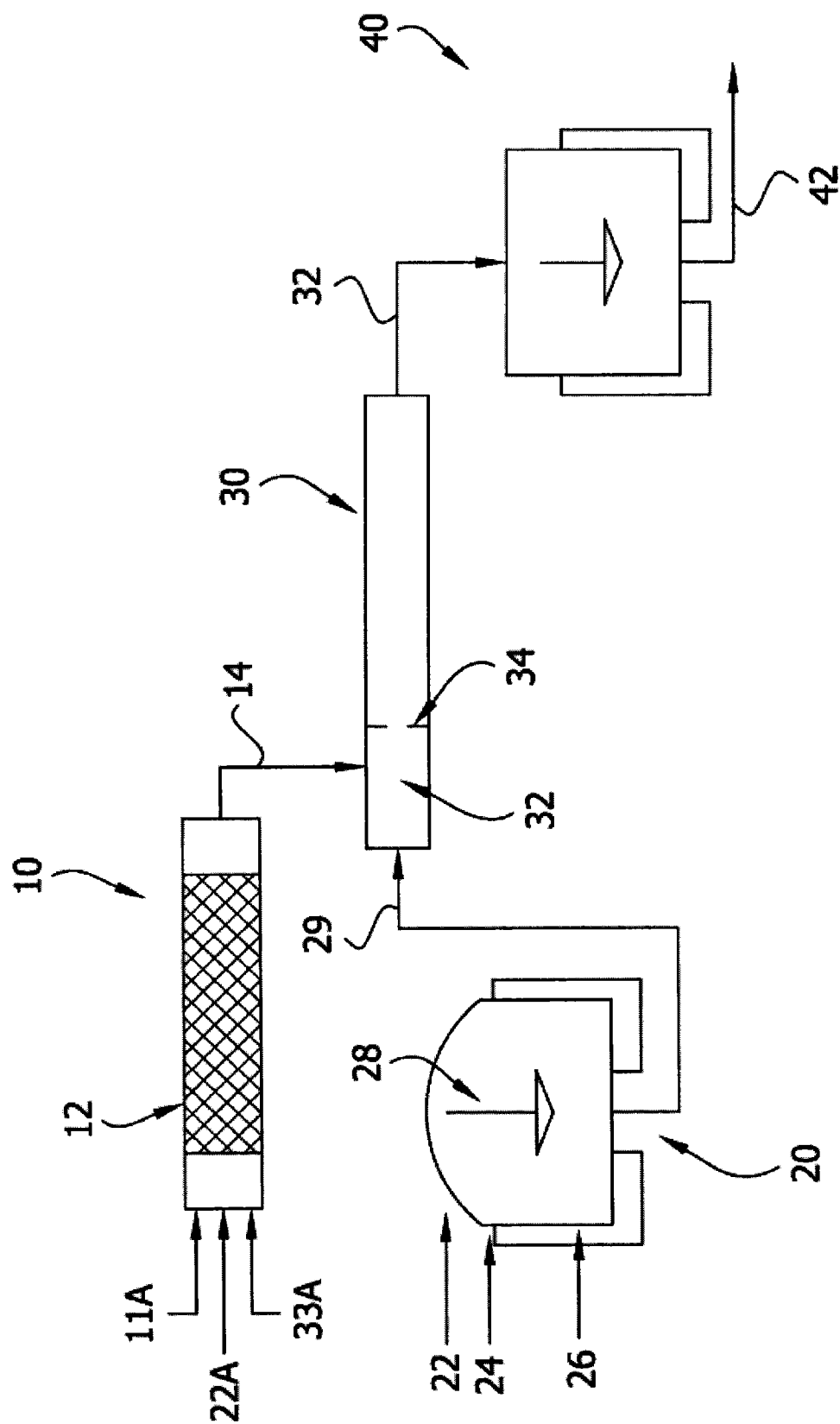


图 1