MD/EP 3593808 T2 2021.05.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenţia de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3593808 (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 INVENŢIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2020 0240

(22) Data de depozit: 2015.12.10

(96) Numărul cererii şi data de depozit a cererii de brevet european:19191396.1, 2015.12.10

(97) Numărul de publicare şi data publicării de către OEB a cererii de brevet european:3593808, 2020.01.15

(31) Numărul cererii prioritare: 201462090287 P

(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2014.12.10

(33) Ţara cererii prioritare: US

(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 05/2021, 2021.05.31

(80) Data publicării menţiunii acordării de către OEB: EPB nr. 50/2020, 2020.12.09

(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 04/2020, 2020.04.30

(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; BUYSSE 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

MD/EP 3593808 T2 2021.05.31

(54) Polimeri de legare a protonilor pentru administrare orală

(57) Rezumat:

1

Compoziții farmaceutice și metode pentru tratarea unui animal, incluzând un om, și metode de preparare a unor astfel de compoziții. Compozițiile farmaceutice conțin polimeri aminici reticulați și pot fi utilizate, 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 psihologice cum ar fi normalizarea concentrațiilor de bicarbonat din ser și pH-ul sângelui la un animal, incluzând un om.

Revendicări: 20

Figuri: 4

Fig 1A

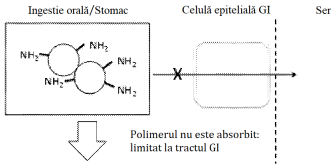
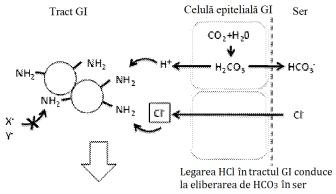


Fig 1B



(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: 20

Fig.: 4

Descriere:
(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)

Prezenta invenţie, cum este definită prin revendicări, se referă în general la polimeri de legare a protonilor pentru administrare orală care pot fi utilizaţi în tratamentul acidozei metabolice.

Acidoza metabolică este rezultatul proceselor metabolice şi de alimentaţie care în diferite stări de boală crează o afecţiune 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 şi de alimentaţie şi excesul de acid nu este îndepărtat complet din corp de către rinichi. Boala renală cronică este adesea însoţită de acidoză metabolică din cauza capacităţii reduse a rinichilor de a excreta ioni de hidrogen secundar unei inabilităţi de a recupera bicarbonatul filtrat (HCO_3^-), a sintetiza amoniacul (amoniogeneză), şi a excreta acizi titrabili. Ghidurile de practică clinică recomandă începerea terapiei alcaline la pacienţii cu boală renală cronică (CKD) ne-dependentă de dializă atunci când nivelul bicarbonatului seric este <22 mEc/L pentru a preveni sau trata complicaţiile 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, şi colab. 2013, Serum bicarbonate and mortality in adults in NHANES III, Nephrol. Dial. Transplant 28: 1207-1213). Aceste complicaţii includ malnutriţia şi întârzierea creşterii la copii, exacerbarea bolii osoase, degradarea musculară crescută, sinteza redusă de albumină, şi inflamaţia crescută. (Leman, J, Litzow, JR, Lennon, EJ. 1966. The effects de chronic acid loads in normal man: further evidence for the participation de 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 de metabolic acidosis, J. Am. Soc. Nephrol. 9: S78-81; Ballmer, PE, McNurlan, MA, Hulter, HN, şi 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 de inflammation in healthy individuals in a national survey, CMAJ 182:137-141). Acidoza metabolică clară este prezentă la o proporţie mare de pacienţi atunci când rata de filtrare glomerulară estimată este sub 30 ml/min/1,73m^2. (KDOQI bone guidelines: American Journal de Kidney Diseases (2003) 42:S1-S201. (suppl); Widmer B, Gerhardt RE, Harrington JT, Cohen JJ, Serum electrolyte and acid base composition: The influence de graded degrees de chronic renal failure, Arch Intern Med139:1099-1102, 1979; Dobre M, Yang, W, Chen J, şi colab., Association de serum bicarbonate with risk de 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 de chronic kidney disease. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 19: 489-492, 2010).

Acidoza metabolică, indiferent de etiologie, reduce bicarbonatul din fluidul extracelular şi, astfel, scade pH-ul extracelular. Relaţia dintre pH-ul seric şi bicarbonatul seric este descrisă prin ecuaţia Henderson-Hasselbalch

$$pH = pK' + \log [HCO_3^-]/[(0.03X\ PaCO_2)]$$

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

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

Cele mai utile măsurători pentru determinarea acidozei se bazează pe o măsurare a bicarbonatului plasmatic venos (sau dioxidul de carbon total [tCO_2]), a electroliţilor serici Cl^-, K^+, şi Na^+, şi pe o determinare a decalajului anionic. În laboratorul clinic, măsurarea electroliţilor din plasma venoasă sau ser include o estimare a tCO2. Această măsurare reflectă suma de CO_2 in circulaţie [adică, CO_2 total reprezentat de bicarbonat (HCO_3^-), acid carbonic, (H_2CO_3) şi CO_2 dizolvat (0,03 X PCO_2)]. tCO2 poate fi de asemenea legat de HCO_3^- prin utilizarea unei forme simplificate şi standardizate a ecuaţiei Henderson-Hasselbalch: $tCO_2 = HCO_3^- + 0{,}03\ PCO_2$, unde PCO_2 este presiunea parţială măsurată a CO_2. Deoarece concentraţia HCO_3^- este mai mare decat 90% din tCO_2, şi există cantităţi mici de H_2CO_3, atunci tCO_2 venos este utilizat adesea ca o aproximare rezonabilă a concentraţiei venoase de HCO_3^- in sange. In special in timpul bolii renale cronice, o valoare anormală a HCO_3^- în plasmă <22 mEc/L indică în general acidoză metabolică.

Modificările în concentraţia serică de Cl^- pot furniza informaţii suplimentare cu privire la posibile tulburări acido-bazice, în special atunci când acestea sunt disproporţionate faţă de modificările concentraţiei serice de Na^+. Când aceasta are loc, modificările concentraţiei serice de

Cl^- sunt asociate de obicei cu modificările reciproce ale bicarbonatului seric. Astfel, în acidoza metabolică cu decalaj anionic normal, Cl^- seric creşte >105 mEc/L pe măsură ce bicarbonatul seric scade <22 mEc/L.

Calcularea decalajului anionic [definit ca Na^+ seric - (Cl^- + HCO_3^-)] este un aspect important al diagnosticului acidozei metabolice. Acidoza metabolică poate fi prezentă cu un decalaj anionic normal sau unul ridicat. Totuşi, un decalaj anionic ridicat în mod obişnuit semnifică prezenţa acidozei metabolice, indiferent de modificarea din HCO_3^- seric. Un decalaj anionic mai mare decât 20 mEc/L (decalajul anionic normal este de 8 până la 12 mEc/L) este o caracteristică tipică a acidozei metabolice.

Gazele din sangele arterial sunt utilizate pentru a identifica tipul unei tulburări acido-bazice şi pentru a determina dacă există tulburări mixte. În general, rezultatul măsurătorilor gazului din sângele arterial ar trebui să fie coordonat cu istoricul, examenul fizic şi datele de laborator de rutină listate mai sus. Un gaz sanguin arterial măsoară tensiunea dioxidului de carbon arterial (P_aCO_2), aciditatea (pH), şi tensiunea oxigenului (P_aO_2). Concentraţia HCO_3^- este calculată de la pH şi $PaCO_2$. Semnele distinctive de acidoză metabolică sunt un pH <7,35, P_aCO_2 <35 mm Hg şi HCO_3^- <22 mEc/L. Valoarea P_aO_2 (normal 80-95 mmHg) nu este utilizată în stabilirea diagnosticului de acidoză metabolică dar poate fi de ajutor în determinarea cauzei. Tulburările acido-bazice sunt clasificate mai intâi 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 iniţial o consecinţă directă a modificării PCO_2 cu o creştere mai mare a PCO_2 conducând la o creştere 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 in fluidul extracelular. Aceste modificări sunt reflectate prin modificări în concentraţia anionului de bicarbonat (HCO_3^-) în sânge; adaptarea în acest caz implică atât mecanisme de tamponare (imediată), respiratorii (ore până la zile) şi 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).

Concentraţia totală a ionilor de hidrogen în sânge este definită prin raportul a două cantităţi, conţinutul de HCO_3^- seric (reglat de rinichi) şi conţinutul de PCO_2 (reglat de plămâni) şi este exprimată după cum urmează:

$$[H^+] \propto (PCO_2/[HCO_3^-])$$

Consecinţa unei creşteri a concentraţiei totale a ionilor de hidrogen este o scădere a tamponului extracelular principal, bicarbonatul. pH-ul normal al sângelui este între 7,38 şi 7,42, care corespunde unei concentraţii 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 acţionează pentru a tampona împotriva tulburărilor de pH din corp, şi nivelurile normale ale bicarbonatului plasmatic variază de la 22-26 mEc/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) şi reflectă acumularea ionului de hidrogen (H^+) şi tamponarea sa ulterioară prin ionul de bicarbonat (HCO_3^-) conducând la o scădere a bicarbonatului seric. Acidoza metabolică poate fi reprezentată după cum urmează:

$$2\,CO_2 + 2\,H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 + HCO_3^- + H^+$$

HCO_3^- ↓ scăzut; H^+ ↑ ridicat

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

Pentru a menţine pH-ul extracelular în intervalul normal, producţia zilnică de acid trebuie să fie excretată din corp. Producţia de acid din corp rezultă din metabolismul carbohidraţilor,

grăsimilor şi aminoacizilor din dietă. Oxidarea completă a acestor substraturi metabolice produce apă şi CO_2. Dioxidul de carbon generat prin această oxidare (□20.000 mmol/zi) este expirat eficient prin plămâni, şi reprezintă componenta de acid volatil a echilibrului acido-bazic.

În contrast, acizii nevolatili (□50-100 mEc/zi) sunt produşi prin metabolismul aminoacizilor conţinând sulfat şi fosfat şi al acizilor nucleici. Acizii nevolatili suplimentari (acid lactic, acid butiric, acid acetic, alţi acizi organici) apar din oxidarea incompletă a grăsimilor şi carbohidraţilor, şi din metabolismul carbohidraţilor în colon, unde bacteriile care rezidă în lumenul colonului convertesc substraturile în acizi organici mici care sunt apoi absorbiţi în fluxul sanguin. Impactul acizilor graşi cu catenă scurtă asupra acidozei este oarecum minimizat prin anabolism, de exemplu în acizi graşi cu catenă lungă, sau catabolism către apă şi CO_2.

Rinichii menţin echilibrul pH-ului din sânge prin două mecanisme: recuperarea HCO_3^- filtrat pentru a preveni depleţia generală a bicarbonatului şi eliminarea acizilor nevolatili în urină. Ambele mecanisme sunt necesare pentru a preveni depleţia bicarbonatului şi acidoza.

În primul mecanism, rinichii recuperează HCO_3^- care este filtrat prin glomerul. Această recuperare are loc în tubul proximal şi reprezintă -4500 mEc/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 producţia zilnică de acizi nevolatili prin metabolismul şi oxidarea proteinei, grăsimilor şi carbohidraţilor. Eliminarea acestei încărcături de acid este realizată prin două căi distincte în rinichi, cuprinzând secreţia activă a ionului de H^+ şi amoniogeneză. Rezultatul net al acestor două procese interconectate este eliminarea a 50-100 mEc/zi de acid nevolatil generat de către metabolismul normal.

Astfel, este necesară o funcţie renală normală pentru a menţine echilibrul acido-bazic. In timpul bolii renale cronice, filtrarea şi recuperarea HCO_3^- este alterată precum şi generarea şi secreţia 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 producţia continuă de acid din metabolism, o reducere a eliminării acidului va perturba echilibrul H^+/HCO_3^- astfel incat pH-ul din sânge cade sub valoarea normală de pH = 7,38 -7,42.

Tratamentul acidozei metabolice prin terapie alcalină este uzual indicat pentru a creşte şi menţine pH-ul plasmatic la peste 7,20. Bicarbonatul de sodiu ($NaHCO_3$) este agentul utilizat cel mai obişnuit pentru a corecta acidoza metabolică. $NaHCO_3$ poate fi administrat intravenos pentru a creşte nivelul seric de HCO_3^- în mod adecvat pentru a creşte pH-ul la peste 7,20. Corecţia suplimentară depinde de situaţia individuală şi poate să nu fie indicată dacă procesul subiacent este tratabil sau pacientul este asimptomatic. Acest lucru este valabil mai ales in anumite forme de acidoză metabolică. De exemplu, în acidoza cu decalaj anionic (AG) ridicat secundară acumulării de acizi organici, acid lactic, şi cetone, anionii înrudiţi sunt în cele din urmă metabolizaţi până la HCO_3^-. Când tulburarea subiacentă este tratată, pH-ul seric se corectează; astfel, ar trebui să se manifeste precauţie la aceşti pacienţi atunci când se furnizează alcali pentru a creşte pH-ul mult peste 7,20, pentru a preveni o creştere a bicarbonatului peste intervalul normal (> 26 mEc/L).

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 şi conduce la formarea a trei moli de bicarbonat pentru fiecare mol de citrat. Citratul de potasiu administrat IV ar trebui să fie utilizat cu precauţie în prezenţa deprecierii renale şi strâns monitorizat pentru a evita hiperkalemia.

Soluţia intravenoasă de bicarbonat de sodiu ($NaHCO_3$) poate fi administrată dacă acidoza metabolică este severă sau dacă corecţia este puţin 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 mEc de HCO_3^-. Totuşi, forma orală de $NaHCO_3$ nu este aprobată pentru uz medical şi prospectul soluţiei intravenoase de bicarbonat de sodiu include următoarele contraindicaţii, avertizări şi precauţii (etichetă Hospira pentru NDC 0409-3486-16):

Contraindicaţii: Sodium Bicarbonate Injection, USP este contraindicat la pacienţii care pierd clorură prin vărsături sau prin aspiraţie gastrointestinală continuă, şi la pacienţii care primesc diuretice cunoscute că produc o alcaloză hipoclorică.

Avertizări: Soluţiile conţinând ioni de sodiu ar trebui să fie utilizate cu mare grijă, dacă sunt utilizate, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă, insuficienţă renală severă şi în stările clinice în care există edem cu retenţie de sodiu. La pacienţii cu funcţia renală diminuată, administrarea soluţiilor conţinând ioni de sodiu poate conduce la retenţie de sodiu. Administrarea intravenoasă a acestor soluţii poate determina supraîncărcare cu fluid şi/sau solut conducând la diluţia concentraţiilor serice de electroliţi, hiperhidratare, stări congestive sau edem pulmonar.

Precauţii: [...] Potenţialele încărcături mari de sodiu date cu bicarbonat necesită să se manifeste precauţie în utilizarea bicarbonatului de sodiu la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă sau alte stări edematoase sau ale retenţiei de sodiu, precum şi la pacienţii cu oligurie sau anurie.

Tulburările acido-bazice sunt comune la pacienţii cu boală renală cronică şi insuficienţă cardiacă. Boala renală cronică (CKD) afectează progresiv excreţia renală a aproximativ 1 mmol/kg greutate corporală de ioni de hidrogen generaţi la adulţii sănătoşi (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 depleţia de bază (HCO_3^-) in corp, este o complicaţie comună a pacienţilor cu CKD, în special când rata de filtrare glomerulară (GFR, o măsură a funcţiei renale) cade sub 30 ml/min/1,73m^2. Acidoza metabolică are efecte profunde pe termen lung asupra metabolismului proteinei şi muscular, masei osoase şi dezvoltării osteodistrofiei renale. În plus, acidoza metabolică influenţează o varietate de funcţii paracrine şi endocrine, din nou cu consecinţe pe termen lung cum ar fi creşterea mediatorilor inflamatori, reducerea leptinei, rezistenţa la insulină, şi creşterea producţiei de hormoni corticosteroizi şi paratiroizi (Mitch WE, 1997, Influence of metabolic acidosis on nutrition, Am. J. Kidney Dis. 29:46-48). Efectul net al acidozei metabolice susţinute la pacientul cu CKD este pierderea osoasă şi de masă musculară, un echilibru negativ al azotului, şi accelerarea insuficienţei renale cronice din cauza anormalităţilor hormonale şi celulare (De Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, şi colab, 2009, Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. J. Am. Soc. Nephrol. 20: 2075-2084). Invers, potenţialele preocupări cu terapia alcalină la pacienţii cu CKD includ extinderea volumului de lichid extracelular asociată cu ingestia de sodiu, conducand la dezvoltarea sau agravarea hipertensiunii, facilitarea calcificării vasculare, şi decompensarea insuficienţei cardiace existente. Pacienţii cu CKD de grad moderat (GFR la 20-25% din normal) dezvoltă mai întâi acidoză hipercloremică cu un decalaj anionic normal din cauza inabilităţii de a recupera bicarbonatul filtrat şi a excreta protoni şi cationi de amoniu. Pe măsură ce aceştia progresează spre stadiile avansate de CKD decalajul anionic creşte, reflectând degradarea continuă a abilităţii rinichiului de a excreta anionii care au fost asociaţi cu protonii neexcretaţi. Bicarbonatul seric la aceşti pacienţi 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 tamponaţi 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).

Majoritatea pacienţilor cu boală renală cronică au diabet subiacent (nefropatie diabetică) şi hipertensiune, conducând la deteriorarea funcţiei renale. La aproape toţi pacienţii cu hipertensiune o ingestie ridicată de sodiu va înrăutăţi hipertensiunea. În mod corespunzător, ghidurile pentru rinichi, insuficienţă cardiacă, diabet şi hipertensiune limitează strict ingestia de sodiu la aceşti pacienţi până la mai puţin de 1,5 g sau 65 mEc per zi (ghiduri HFSA 2010, Lindenfeld 2010, J Cardiac Failure V16 Nr 6 P475). Terapiile antihipertensiune cronică induc adesea excreţia de sodiu (diuretice) sau modifică abilitatea rinichiului de a excreta sodiu şi apă (cum ar fi, de exemplu, medicamente de inhibare a Sistemului Renină Angiotensină Aldosteronă „RAASi“). Totuşi, pe măsură ce funcţia renală se deteriorează, diureticele devin mai puţin eficiente din cauza unei inabilităţi a tubului de a răspunde. Medicamentele RAASi induc hiperkalemie care periclitează viaţa deoarece inhibă excreţia renală a potasiului. Dată fiind încărcătura suplimentară de sodiu, tratarea cronică a pacienţilor cu acidoză metabolică cu cantităţi de bază conţinând sodiu care adesea depăşesc ingestia totală zilnică recomandată de sodiu nu este o practică rezonabilă. Ca o consecinţă, bicarbonatul de sodiu oral nu este prescris în mod obişnuit cronic la aceşti pacienţi cu nefropatie diabetică. Bicarbonatul de potasiu este de asemenea inacceptabil deoarece pacienţii cu CKD sunt incapabili să excrete cu uşurinţă potasiul, conducând la hiperkalemie severă.

In ciuda acestor neajunsuri, a fost studiat rolul bicarbonatului de sodiu oral la subpopulaţia mică de pacienţi cu CKD ne-hipertensivi. Ca parte a Kidney Research National Dialogue, terapia alcalină a fost identificată ca având potenţialul de a încetini progresul CKD, precum şi de a corecta acidoza metabolică. Scăderea anuală legată de vârstă a ratei de filtrare glomerulară (GFR) după vârsta de 40 este 0,75-1,0 ml/min/1,73m^2 la indivizii normali. La pacienţii cu CKD cu progres rapid, poate fi observată o scădere mai abruptă de >4 ml/min/1,73m^2 anual.

Intr-un studiu al rezultatului, De Brito-Ashurst şi colab au arătat că suplimentarea cu bicarbonat păstrează funcţia renală în CKD (De Brito-Ashurst I, Varagunam M. Raftery MJ, şi 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 pacienţi adulţi cu CKD (eliberarea creatininei [CrCI] 15 până la 30 ml/min per 1,73 m^2) şi bicarbonat seric 16 până la 20 mmol/L la fie suplimentare cu bicarbonat de sodiu oral fie ingrijire standard timp de 2 ani.

Doza medie de bicarbonat in acest studiu a fost 1,82 g/zi, care furnizează 22 mEc de bicarbonat per zi. Principalele puncte finale au fost rata de scădere a CrCl, proporţia pacienţilor cu scădere rapidă a CrCl (>3ml/min per 1,73 m^2/an), şi boala renală de stadiu final („ESRD“) (CrCl <10 ml/min). Comparativ cu grupul de control, scăderea CrCl a fost mai lentă cu suplimentarea de bicarbonat (scădere de 1,88 ml/min per 1,73 m^2 pentru pacienţii care au primit bicarbonat versus o scădere de 5,93 ml/min per 1,73 m^2 pentru grupul de control; P<0,0001). Pacienţii suplimentaţi cu bicarbonat aveau să sufere semnificativ mai puţin 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 puţini pacienţi suplimentaţi 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).

Hiperfosfatemia este o co-morbiditate comună la pacienţii 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 obişnuit care reduce concentraţia fosfatului seric. Totuşi, dezavantajele raportate ale acestui agent includ acidoza metabolică aparent din cauza absorbţiei nete de HCI în procesul de legare a fosfatului în intestinul mic. Câteva studii la pacienţii cu CKD şi hiperfosfatemie care au primit hemodializă sau dializă peritoneală au descoperit scăderi ale concentraţiilor 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).

Prezenta invenție, stabilită în revendicările anexate, se referă la o compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având un raport al capacității de legare a ionului clorură și capacității de legare a ionului fosfat în Tamponul Anorganic Simulat al Intestinului Mic („SIB") de cel puțin 2,3:1, respectiv, când tamponul utilizat pentru testul SIB cuprinde 36 mM NaCl, 20 mM NaH_2PO_4, și 50 mM acid 2-(N-morfolino)etansulfonic (MES) tamponat la pH 5,5.

Dintre diferitele aspecte ale prezentei invenții, prin urmare, pot fi notate compoziţiile pentru utilizarea în tratarea unui animal, incluzând un om, şi sunt de asemenea divulgate ca instanțe metodele de preparare a unor astfel de compoziţii. Compoziţiile cuprind polimeri aminici reticulaţi şi pot fi utilizate, de exemplu, pentru a trata boli sau alte afecţiuni metabolice în care îndepărtarea protonilor şi/sau a ionilor de clorură din tractul gastrointestinal ar furniza beneficii fiziologice. De exemplu, polimerii descrişi în acest document pot fi utilizaţi pentru reglarea bolilor legate de acid-bază la un animal, incluzând un om. Într-o astfel de realizare, polimerii descrişi în acest document pot fi utilizaţi pentru a normaliza concentraţiile bicarbonatului seric şi pH-ul din sânge la un animal, incluzând un om. Ca exemplu suplimentar, polimerii descrişi în acest document pot fi utilizaţi în tratamentul acidozei. Există câteva stări fiziologice distincte care descriu acest dezechilibru, fiecare dintre acestea poate fi tratată cu un polimer care leagă şi elimină HCI.

Acidoza metabolică care rezultă dintr-un câştig net de acid include procesele care cresc producţia endogenă de ioni de hidrogen, cum ar fi cetoacidoza. L-acidoza lactică, D-acidoza lactică şi intoxicaţia cu salicilat. Metabolismul toxinelor ingerate cum ar fi metanol, etilen glicol şi paraldehidă poate creştere de asemenea concentraţia ionilor de hidrogen. Excreţia renală scăzută a ionilor de hidrogen ca în acidoza uremică şi acidoza tubulară renală distală (tip I) este o altă cauză a câştigului 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 şi acidoză metabolică şi stau la baza clasificării acidozei tubulare renale de tip IV. Hipoaldosteronismul hiporeninemic este cea mai frecvent întâlnită varietate a cestei tulburări.

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 insuficienţă renală avansată (CKD Stadiile 4 - 5), intoxicaţia cu salicilat, şi expunerea selectată la toxine din cauza ingestiei incluzând metanol, etilen, propilen glicol şi paraldehidă. Cauzele acidozei cu decalaj anionic normal includ insuficienţa renală de stadiu timpuriu (CKD Stadiile 1 - 3), pierderea gastrointestinală a bicarbonatului din cauza diareei acute sau cronice, acidoza tubulară renală distal (tip I), acidoza tubulară renală proximală (tip II), acidoza tubulară renală de tip IV, acidoza diluţională asociată cu administrarea de lichid intravenos în volum mare, şi tratamentul cetoacidozei diabetice care rezultă de la cetonele pierdute în urină.

Referitor la acidoza lactică, acidoza lactică hipoxică rezultă de la un dezechilibru între echilibrul de oxigen şi aportul de oxigen şi este asociată cu ischemia tisulară, convulsiile, exerciţiile extreme, şocul, stopul cardiac, debitul cardiac scăzut şi insuficienţa cardiacă congestivă,

anemia severă, hipoxemia severă şi intoxicaţiile cu monoxid de carbon, deficienţa de vitamine şi sepsisul. In 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 obişnuit în erorile înnăscute ale metabolismului sau în ingestia de medicamente sau toxine. Zaharurile alternative utilizate pentru hrănire prin tub sau ca irigante în timpul intervenţiei chirurgicale (*de exemplu*, fructoză, sorbitol) pot conduce de asemenea la metabolismul care declanşează acidoza lactică.

Există trei clasificări principale ale acidozei tubulare renale, fiecare cu etiologii distincte cu cateva sub-tipuri. Acidoza tubulară renală distală (tip I) poate fi cauzată de modificări ereditare şi genomice, în special mutaţie în schimbătorul de HCO_3^-/Cl^- (AE1) sau H^+/ATPază. 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 tubulointerstiţială cronică şi expunerea la diferite medicamente incluzand amfotericină B, litiu, ifosfamidă, foscarnet, toluen şi vanadiu. O clasificare specială a acidozei tubulare renale distale (tip IV) cu hiperkalemie se găseşte în nefrita lupică, nefropatia obstructivă, anemia cu celule seceră, şi defectele de tensiune. Exemplele ereditare includ pseudohipoaldosteronismul de tip I şi pseudohipoaldosteronismul de tip II (boala Gordon) şi expunerea la anumite medicamente (amiloridă, triamteren, trimetoprim, şi 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 şi sindromul Lowe. Cauzele dobândite includ cistinoza, galactozemia, mielomul multiplu, boala lanţului uşor, amiloidoza, deficienţa de vitamină D, ingestia de plumb şi mercur, şi expunerea la anumite medicamente incluzând ifosfamidă, cidofovir, aminoglicozide, şi acetazolamidă. Defectele izolate în reabsorbţia 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 şi deficienţa de anhidrază carbonică. Acidoza tubulară renală combinată proximală şi distală (tip III) este mai puţin frecventă şi rezultă din defecte atât în reabsorbţia proximală a bicarbonatului cât şi în secreţia distală de protoni. Mutaţiile în gena pentru anhidraza carbonică cistolică pot cauza defectul, precum şi 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 deficienţa de aldosteronă; hipoaldosteronismul rezultă din insuficienţa adrenală primară, sindromul de hipoaldosteronism hiporeninemic (Tipul IV de RTA) observat în mod obişnuit la indivizii vârstnici, boala Addison, şi pseudohipoaldosteronismul tip I din cauza rezistenţei la mineralocorticoid. Nefrita interstiţială cronică din cauza nefropatiei analgezice, pielonefritei cronice, nefropatiei obstructive şi 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, blocanţi ai receptorului angiotensinei şi inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei pot induce acidoză metabolică însoţită de hiperkalemie.

Toate cauzele şi etiologiile de mai sus ale acidozei metabolice sunt tratabile cu un polimer conceput pentru a lega şi a îndepărta HCI din tractul gastrointestinal.

Metoda de tratament implică în general administrarea unei cantităţi eficiente terapeutic dintr-un polimer aminic reticulat având capacitatea de a îndepărta protonii şi ionii de clorură din tractul gastrointestinal al unui animal, cum ar fi un om. In general, astfel de polimeri aminici reticulaţi pot avea caracteristici avantajoase cum ar fi expandare relativ scăzută, legare relativ ridicată a protonilor şi ionilor de clorură, şi/sau legare relativ scăzută a anionilor interferenţi cum ar fi fosfat, bicarbonat, citrat, acizi graşi cu catenă scurtă şi acizi biliari.

În general, este preferabil pentru polimeri, odată ce aceştia devin protonaţi, să lege clorură ca un contra ion mai degrabă decât, de exemplu, ceilalţi anioni „interferenţi“ listaţi mai sus, deoarece aceşti anioni interferenţi pot fi metabolic echivalenţi 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.

În anumite realizări, polimerii preferabil leagă şi menţin abilitatea lor de a lega protoni şi anioni la condiţiile fiziologice găsite de-a lungul lumenului gastrointestinal (GI). Aceste condiţii se pot modifica in 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) şi locaţia de-a lungul tractului gastrointestinal (Binder, H şi colab. Capitolele 41-45 în „Medical Physiology“, ediţia a 2-a, Elsevier Boron şi Boulpaep [Ed.]). Legarea rapidă a protonului şi clorurii în stomac şi intestin mic este dezirabilă. Nivelurile ridicate de legare şi selectivitatea pentru clorură mai târziu în tractul gastrointestinal (intestinul mic inferior şi

intestinul mare) sunt de asemenea dezirabile. In general, polimerii de asemenea au preferabil o pK_a astfel încât majoritatea aminelor sunt protonate în diferitele condiţii de pH şi electroliţi intalnite de-a lungul tractului gastrointestinal şi sunt prin urmare capabili să îndepărteze protonul, împreună cu un contra anion adecvat (preferabil clorură), din corp în fecale.

Deoarece stomacul este o sursă abundentă de HCI, şi stomacul este primul loc al potenţialei legări de HCI (după gură), şi deoarece timpul de şedere în stomac este scurt (perioadă de înjumătăţire a şederii gastrice de aproximativ 90 minute), în comparaţie cu restul tractului gastrointestinal (timpul de tranzitare a intestinului mic de aproximativ 4 ore; timpul de tranzitare a intregului intestin de 2-3 zile; Citeşte, NW şi colab. Gastroenterology 79:1276), este dezirabil ca polimerul din prezenta divulgare să demonstreze o cinetică rapidă la legarea protonului şi clorurii în lumenul acestui organ, precum şi în condiţiile in vitro concepute pentru a imita lumenul stomacului (de exemplu SGF). Fosfatul este un potenţial anion interferent pentru legarea clorurii în stomac şi intestinul mic, unde fosfatul este absorbit în cea mai mare parte (Cross, HS şi colab Miner Electrolyte Metab 16:115-24). Prin urmare legarea rapidă şi preferenţială a clorurii faţă de fosfat este dezirabilă în intestinul mic şi în condiţiile in vitro concepute pentru a imita lumenul intestinului mic (de exemplu SIB). Deoarece timpul de tranzitare a colonului este lent (2-3 zile) faţă de intestinul mic, şi deoarece condiţiile din colon nu vor fi întâlnite de un polimer administrat oral decât după ce au fost întâlnite condiţiile din stomac şi intestinul mic, cinetica legării clorurii de către un polimer din prezenta divulgare nu trebuie să fie la fel de rapidă în colon sau în condiţiile in vitro concepute pentru a imita intestinul mic inferior/colonul (de exemplu SOB). Este, totuşi, important ca legarea clorurii şi selectivitatea faţă de alţi anioni interferenţi să fie ridicate, de exemplu, la 24 şi/sau 48 de ore sau mai mult.

Intr-o realizare, polimerul aminic reticulat este administrat ca o compoziţie farmaceutică cuprinzând polimerul aminic reticulat şi, opţional, un purtător, diluant sau excipient acceptabil farmaceutic, sau combinaţie a acestora care nu interferează semnificativ cu caracteristicile de legare a protonului şi/sau clorurii ale polimerului aminic reticulat *in vivo*. Opţional, compoziţia farmaceutică poate cuprinde de asemenea un agent terapeutic suplimentar.

O altă instanță din prezenta divulgare este un procedeu pentru prepararea unui polimer aminic reticulat care poate fi administrat ca o compoziţie farmaceutică. Procedeul cuprinde reticularea unui polimer aminic preformat intr-un amestec de reacţie conţinând polimerul aminic preformat, un solvent, un agent de reticulare, şi un agent de expandare pentru polimerul aminic preformat. Agentul de expandare este preferabil nemiscibil cu solventul, polimerul aminic preformat are o capacitate de absorbţie pentru agentul de expandare, şi cantitatea agentului de expandare în amestecul de reacţie este mai mică decât capacitatea de absorbţie a polimerului aminic preformat pentru agentul de expandare.

O altă instanță din prezenta divulgare este un procedeu pentru prepararea unui polimer aminic reticulat care poate fi administrat ca o compoziţie farmaceutică. Procedeul cuprinde reticularea unui polimer aminic preformat intr-un amestec de reacţie conţinând polimerul aminic preformat, un solvent, şi un agent de reticulare pentru a forma un polimer aminic reticulat. Inainte de etapa de reticulare, polimerul aminic preformat leagă o primă cantitate de clorură şi anioni concurenţi (*de exemplu*, fosfat, citrat şi/sau taurocolat) şi după etapa de reticulare, polimerul aminic reticulat leagă o a doua (diferită) cantitate de clorură şi anioni concurenţi (de exemplu, fosfat, citrat şi/sau taurocolat) într-un test adecvat (de exemplu, SIB sau SOB). De exemplu, intr-o astfel de realizare, a doua cantitate din anionii concurenţi (*de exemplu* fosfat, citrat şi/sau taurocolat) legată este relativ mai mică decât prima cantitate din anionii concurenţi.

Monomerii aminici sunt de obicei polimerizaţi în polimerizări radicale prin forma lor protonată deoarece amina liberă induce reacţii de transfer a catenei şi adesea limitează gradul de polimerizare la mase moleculare mici. Pentru a reticula peste limita de repulsie electrostatică şi a obţine un grad de reticulare într-o particulă reticulată, sunt efectuate două etape discrete de polimerizare/reticulare in conformitate cu un aspect din prezenta divulgare. În prima etapă, este preparat un polimer aminic preformat. Polimerul aminic preformat este deprotonat şi reticulat suplimentar intr-o etapă secundară de polimerizare/reticulare pentru a forma un polimer reticulat post-polimerizare. În mod avantajos, reacţia 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 cuprinşi de polimerul aminic preformat.

O altă instanță 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 avand o capacitate de legare a clorurii de cel puţin 10 mmol/g în Fluid gastric simulat („SGF“) şi un Raport al expandării în intervalul de 2 până la 10. În a doua etapă, polimerul aminic preformat este reticulat cu un reticulant conţinând 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 concurenţi (*de exemplu*, fosfat, citrat şi/sau taurocolat) într-un test adecvat (*de exemplu*, SIB sau SOB) care este mai mică decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru anionii concurenţi (*de exemplu*, fosfat, citrat şi/sau taurocolat) în acelaşi test adecvat (*de exemplu*, SIB sau SOB). Intr-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.

O altă instanță 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 avand o capacitate de legare a clorurii de cel puţin 10 mmol/g în Fluid gastric simulat („SGF“) şi un Raport al expandării în intervalul de 2 până la 10 şi o dimensiune medie a particulei de cel puţin 80 microni. Polimerul aminic preformat este (cel puţin parţial) deprotonat cu o bază şi, în a doua etapă, polimerul aminic preformat deprotonat este reticulat cu un reticulant conţinând radicali amino-reactivi pentru a forma un polimer aminic reticulat post-polimerizare. Intr-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.

O altă instanță 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 puţin 10 mmol/g în Fluid gastric simulat („SGF“) şi un Raport al expandării în intervalul de 2 până la 10. Polimerul aminic preformat este (cel puţin parţial) deprotonat cu o bază şi 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 conţinând radicali amino-reactivi pentru a forma un polimer aminic reticulat post-polimerizare. Intr-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.

Prezenta invenție este o compoziţie farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat și un excipient acceptabil farmaceutic, cum s-a definit în revendicări. Polimerul aminic reticulat, de exemplu, poate fi preparat cum s-a stabilit in paragraful

sau

In unele realizări din prezenta divulgare compoziţia farmaceutică cuprinde un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puţin 4 mmol/g în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“). Intr-o realizare, polimerul aminic reticulat are o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puţin 4,5, 5, 5,5, sau chiar cel puţin 6 mmol/g în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“).

Prezenta invenție divulgată aici se referă la o compoziţie farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având un raport al capacităţii de legare a ionilor de clorură faţă de capacitatea de legare a ionilor de fosfat in Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“) de cel puţin 2,3:1, în mod respectiv. Într-o realizare, polimerul aminic reticulat are un raport al capacităţii de legare a ionilor de clorură faţă de capacitatea de legare a ionilor de fosfat în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“) de cel puţin 2,5:1, 3:1, 3,5:1, sau chiar 4:1, în mod respectiv.

Un alt aspect din prezenta divulgare este o compoziţie farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puţin 1 mmol/g în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“), o capacitate de legare a ionilor de fosfat de mai puţin de 0,4 mmol/g în SIB, şi un raport al legării ionilor de clorură faţă de ionii de fosfat în SIB de cel puţin 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 puţin 1,5 mmol/g in Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“), o capacitate de legare a ionilor de fosfat de mai puţin de 0,6 mmol/g în SIB, şi un raport al legării ionilor de clorură faţă de ionii de fosfat în SIB de cel puţin 2,3:1, în mod respectiv. Intr-o altă astfel de realizare, polimerul aminic reticulat are o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puţin 2,0 mmol/g în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“), o capacitate de legare a ionilor de fosfat de mai puţin de 0,8 mmol/g în SIB, şi un raport al legării ionilor de clorură faţă de ionii de fosfat în SIB de cel puţin 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 puţin 2,5 mmol/g in Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“), o capacitate de legare a ionilor de fosfat de mai puţin de 1,0 mmol/g în SIB, şi un raport al legării ionilor de clorură faţă de ionii de fosfat în SIB de cel puţin 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 puţin 3,0 mmol/g în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“), o capacitate de legare a ionilor de fosfat de mai puţin de 1,3 mmol/g în SIB, şi un raport al legării ionilor de clorură faţă de ionii de fosfat în SIB de cel

puţin 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 puţin 3,5 mmol/g în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“), o capacitate de legare a ionilor de fosfat de mai puţin de 1,5 mmol/g în SIB, şi un raport al legării ionilor de clorură faţă de ionii de fosfat în SIB de cel puţin 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 puţin 4,0 mmol/g în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“), o capacitate de legare a ionilor de fosfat de mai puţin de 1,7 mmol/g în SIB, şi un raport al legării ionilor de clorură faţă de ionii de fosfat în SIB de cel puţin 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 puţin 4,5 mmol/g în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“), o capacitate de legare a ionilor de fosfat de mai puţin de 1,9 mmol/g în SIB, şi un raport al legării ionilor de clorură faţă de ionii de fosfat în SIB de cel puţin 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 puţin 5,0 mmol/g în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“), o capacitate de legare a ionilor de fosfat de mai puţin de 2,1 mmol/g în SIB, şi un raport al legării ionilor de clorură faţă de ionii de fosfat în SIB de cel puţin 2,3:1, în mod respectiv. În fiecare dintre realizările anterioare, polimerul aminic reticulat poate avea un raport al legării ionilor de clorură faţă de ionii de fosfat în SIB de cel puţin 2,5, cel puţin 3, cel puţin 3,5 sau chiar cel puţin 4, în mod respectiv.

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

In unele realizări din prezenta divulgare compoziţia farmaceutică cuprinde un polimer aminic reticulat care are un conţinut de clorură reţinută de cel puţin 30% din clorura care a fost iniţial legată într-un Test de tranzit al compartimentului GI („GICTA“) (*adică*, legată în timpul etapei de legare in SGF). Intr-o astfel de realizare, polimerul aminic reticulat are un conţinut de clorură reţinută de cel puţin 30%, cel puţin 40%, cel puţin 50%, cel puţin 60%, cel puţin 70%, cel puţin 80% sau chiar cel puţin 90% din clorura care a fost iniţial legată într-un Test de tranzit al compartimentului GI.

În unele realizări din prezenta divulgare compoziţia farmaceutică cuprinde un polimer aminic reticulat care are un conţinut de clorură reţinută de cel puţin 0,5 mmol clorură/g de polimer intr-un Test de tranzit al compartimentului GI („GICTA“). Intr-o astfel de realizare, polimerul aminic reticulat are un conţinut de clorură reţinută de cel puţin 0,5, cel puţin 1, cel puţin 1,5, cel puţin 2, cel puţin 2,5, cel puţin 3, cel puţin 3,5, cel puţin 4, cel puţin 4,5. sau chiar cel puţin 5 mmol clorură/g de polimer într-un Test de tranzit al compartimentului GI („GICTA“).

În unele realizări din prezenta divulgare compoziţia farmaceutică cuprinde un polimer aminic reticulat care are un conţinut de clorură reţinută de cel puţin 0,5 mmol clorură/g de polimer intr-un Test de tranzit al compartimentului GI („GICTA“) şi o retenţie de clorură la finalul GICTA de cel puţin 30% din clorura care a fost legată iniţial în GICTA (*adică*, legată in timpul etapei de legare in SGF). Intr-o astfel de realizare, polimerul aminic reticulat are un conţinut de clorură reţinută de cel puţin 30%, cel puţin 40%, cel puţin 50%, cel puţin 60%, cel puţin 70%, cel puţin 80% sau chiar cel puţin 90% din clorura care a fost iniţial legată într-un Test de tranzit al compartimentului GI şi un conţinut de clorură reţinută de cel puţin 0,5, cel puţin 1, cel puţin 1,5, cel puţin 2, cel puţin 2,5, cel puţin 3, cel puţin 3,5, cel puţin 4, cel puţin 4,5, sau chiar cel puţin 5 mmol clorură/g de polimer într-un Test de tranzit al compartimentului GI („GICTA“).

În unele realizări din prezenta divulgare compoziţia farmaceutică cuprinde un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puţin 5 mmol/g intr-un test de 1 oră cu Fluid gastric simulat („SGF“) şi o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puţin 8 mmol/g intr-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 puţin 5 mmol/g într-un test de 1 oră cu Fluid gastric simulat („SGF“) şi o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puţin 8, cel puţin 9, cel puţin 10, cel puţin 11, cel puţin 12, cel puţin 13, sau chiar cel puţin 14 mmol/g intr-un test de 24 de ore cu Fluid gastric simulat („SGF“).

În unele realizări din prezenta divulgare compoziţia farmaceutică cuprinde 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 puţin 50% din capacitatea sa de legare a ionilor de clorură intr-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 într-un test de 1 oră cu Fluid gastric simulat („SGF“) care este cel puţin 50%, cel puţin 60%, cel puţin 70%, cel puţin 80%, sau chiar cel puţin 90% din capacitatea sa de legare a ionilor de clorură într-un test de 24 de ore cu Fluid gastric simulat („SGF“).

În unele realizări din prezenta divulgare compoziţia farmaceutică cuprinde un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puţin 5 mmol/g într-un test de 1 oră cu Fluid gastric simulat („SGF“), o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puţin 8 mmol/g intr-un test de 24 de ore cu Fluid gastric simulat („SGF“), şi o capacitate de legare a ionilor de clorură într-un test de 1 oră cu Fluid gastric simulat („SGF“) care este cel puţin 50% din capacitatea sa de legare a ionilor de clorură 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 puţin 5 mmol/g într-un test de 1 oră cu Fluid gastric simulat („SGF“) şi o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puţin 8, cel puţin 9, cel puţin 10, cel puţin 11, cel puţin 12, cel puţin 13, sau chiar cel puţin 14 mmol/g într-un test de 24 de ore cu Fluid gastric simulat („SGF“) şi 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 puţin 50%, cel puţin 60%, cel puţin 70%, cel puţin 80%, sau chiar cel puţin 90% din capacitatea sa de legare a ionilor de clorură într-un test de 24 de ore cu Fluid gastric simulat („SGF“).

În unele realizări din prezenta divulgare compoziţia farmaceutică cuprinde un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură într-un test de 24 de ore cu Tampon organic şi anorganic de intestin mic simulat („SOB“) de cel puţin 2,5 mmol clorură/g polimer. Intr-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 şi anorganic de intestin mic simulat („SOB“) de cel puţin 2,5, cel puţin 3, cel puţin 3,5. cel puţin 4, cel puţin 4,5, sau chiar cel puţin 5 mmol clorură/g polimer.

În unele realizări din prezenta divulgare compoziţia farmaceutică cuprinde un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură într-un test de 2 ore cu Tampon organic şi anorganic de intestin mic simulat („SOB“) de cel puţin 0,5 mmol clorură/g polimer şi un test de 24 de ore cu Tampon organic şi anorganic de intestin mic simulat („SOB“) de cel puţin 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 şi anorganic de intestin mic simulat („SOB“) de cel puţin 0,5, cel puţin 1, cel puţin 1,5, cel puţin 2, cel puţin 2,5, sau chiar cel puţin 3 mmol clorură/g polimer şi un test de 24 de ore cu Tampon organic şi anorganic de intestin mic simulat („SOB“) de cel puţin 2,5, cel puţin 3, cel puţin 3,5, cel puţin 4, cel puţin 4,5, sau chiar cel puţin 5 mmol clorură/g polimer.

În unele realizări din prezenta divulgare compoziţia farmaceutică cuprinde un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puţin 2 mmol clorură/g polimer la 4 ore in Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“). Intr-o astfel de realizare, polimerul aminic reticulat are o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puţin 2, cel puţin 2,5, cel puţin 3, cel puţin 3,5, sau chiar cel puţin 4 mmol clorură/g polimer la 4 ore in Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“).

În unele realizări din prezenta divulgare compoziţia farmaceutică cuprinde un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puţin 2 mmol clorură/g polimer la 4 ore în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“) şi un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puţin 2 mmol clorură/g polimer la 24 ore in Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“). Intr-o astfel de realizare, polimerul aminic reticulat are o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puţin 2, cel puţin 2,5, cel puţin 3, cel puţin 3,5, sau chiar cel puţin 4 mmol clorură/g polimer la 4 ore în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“) şi un polimer aminic reticulat avand o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puţin 2, cel puţin 2,5, cel puţin 3, cel puţin 3,5, sau chiar cel puţin 4 mmol clorură/g polimer la 24 ore in Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“).

In unele realizări din prezenta divulgare compoziţia farmaceutică cuprinde un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură într-un test de 24 de ore cu Tampon organic şi anorganic de intestin mic simulat („SOB“) de cel puţin 5,5 mmol clorură/g polimer. Intr-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 şi anorganic de intestin mic simulat („SOB“) de cel puţin 6 mmol clorură/g polimer.

In unele realizări din prezenta divulgare compoziţia farmaceutică cuprinde un polimer aminic reticulat cum s-a descris in oricare dintre paragrafele până la in care polimerul aminic reticulat are o pKa de cel puţin 6 (la echilibru, măsurată în 100 mM NaCl). Într-o astfel de

realizare, polimerul aminic reticulat are o pKa de cel puţin 6,5, cel puţin 7, sau chiar cel puţin 7,5 (la echilibru, măsurată în 100 mM NaCl).

În unele realizări din prezenta divulgare compoziţia farmaceutică cuprinde un polimer aminic reticulat având (i) o capacitate de legare a protonului şi o capacitate de legare a clorurii de cel puţin 5 mmol/g în Fluid gastric simulat; şi (ii) o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puţin 4 mmol/g la 1 oră în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“).

În unele realizări din prezenta divulgare compoziţia farmaceutică cuprinde un polimer aminic reticulat având (i) o capacitate de legare a protonului şi o capacitate de legare a clorurii de cel puţin 5 mmol/g în Fluid gastric simulat; şi (ii) o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puţin 4 mmol/g, şi o capacitate de legare a ionilor de fosfat de mai puţin de 2 mmol/g în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“).

În unele realizări din prezenta divulgare compoziţia farmaceutică cuprinde un polimer aminic reticulat având (i) o capacitate de legare a protonului şi o capacitate de legare a clorurii de cel puţin 5 mmol/g în Fluid gastric simulat; şi (ii) o capacitate de legare a ionilor de clorură la 1 oră în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“) de cel puţin (i) 2 mmol/g, (ii) 2,5 mmol/g, sau (iii) 3 mmol/g.

În unele realizări din prezenta divulgare compoziţia farmaceutică cuprinde un polimer aminic reticulat având (i) o capacitate de legare a protonului şi o capacitate de legare a clorurii de cel puţin 5 mmol/g în Fluid gastric simulat; şi (ii) un raport al legării clorurii faţă de ionii de fosfat de cel puţin 2,3:1, în mod respectiv, în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“).

În unele realizări din prezenta divulgare compoziţia farmaceutică cuprinde un polimer aminic reticulat având (i) o capacitate de legare a protonului şi o capacitate de legare a clorurii de cel puţin 5 mmol/g la o oră în Fluid gastric simulat şi (ii) o capacitate de legare a protonului şi o capacitate de legare a clorurii în Fluid gastric simulat de cel puţin (a) 8 mmol/g, (b) 10 mmol/g, (c) 12 mmol/g, sau (d) 14 mmol/g.

În unele realizări din prezenta divulgare compoziţia farmaceutică cuprinde un polimer aminic reticulat avand o capacitate de legare a protonului şi o capacitate de legare a clorurii la o oră în Fluid gastric simulat care este cel puţin X% din capacitatea de legare a protonului şi capacitatea de legare a clorurii, in mod respectiv, a polimerului aminic reticulat la 24 ore in Fluid gastric simulat în care X% este cel puţin (i) 50%, (ii) 60%, (iii) 70%, (iv) 80%, sau chiar (v) 90%.

În unele realizări din prezenta divulgare compoziţia farmaceutică cuprinde un polimer aminic reticulat avand (i) o selectivitate pentru clorură faţă de citrat, fosfat şi taurocolat în Tampon organic şi anorganic de intestin mic simulat („SOB“), şi (ii) o capacitate de legare a clorurii la 24 ore în SOB de cel puţin 4 mmol/g.

În unele realizări din prezenta divulgare compoziţia farmaceutică cuprinde un polimer aminic reticulat având o selectivitate pentru clorură faţă de citrat, fosfat şi taurocolat în Tampon organic şi 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.

În unele realizări din prezenta divulgare compoziţia farmaceutică cuprinde un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puţin 4 mmol/g, şi o capacitate de legare a ionilor de fosfat de mai puţin 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, şi/sau (v) mai mult de 4 ore.

Alte aspecte şi caracteristici vor fi în parte evidente şi în parte indicate în continuare în acest document.

SCURTĂ DESCRIERE A DESENELOR

Fig. 1A-1C este o diagramă de flux care ilustrează schematic mecanismul de acţiune 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 in Exemple.

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

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

ABREVIERI ŞI DEFINIŢII

Următoarele definiţii şi metode sunt furnizate pentru a defini mai bine prezenta invenţie şi pentru a ghida pe cei având calificare obişnuită în domeniu în practica prezentei invenţii. În afară

de cazul cand s-a notat altfel, termenii trebuie să fie înţeleşi în conformitate cu utilizarea convenţională de către cei având calificare obişnuită în domeniul relevant.

Termenul „capacitate de absorbţie“ aşa cum s-a utilizat în acest document în legătură cu un polimer şi un agent de expandare (sau în cazul unui amestec de agenţi de expandare, amestecul de agenţi de expandare) este cantitatea de agent de expandare (sau a unui astfel de amestec) absorbită în timpul unei perioade de cel puţin 16 ore la temperatura camerei de către o cantitate dată dintr-un polimer uscat (*de exemplu*, sub forma unei perle uscate) imersat intr-o cantitate in exces din agentul de expandare (sau a unui astfel de amestec).

Termenul „acrilamidă“ înseamnă un radical având formula structurală H_2C=CH-C(O)NR-*, unde * înseamnă punctul de ataşare a radicalului la restul moleculei şi R este hidrogen, hidrocarbil, sau hidrocarbil substituit.

Termenul „acrilic“ înseamnă un radical având formula structurală H_2C=CH-C(O)O-*, unde * înseamnă punctul de ataşare a radicalului la restul moleculei.

Termenul „aliciclic“, „aliciclo“ sau „aliciclil“ înseamnă o grupare monociclică saturată de 3 până la 8 atomi de carbon şi include ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, şi altele asemenea.

Termenul „alifatic“ înseamnă radicali saturaţi şi ne-aromatici nesaturaţi 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 alifatice includ, de exemplu, radicali de alchil cum ar fi metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, izobutil, sec-butil, terţ-butil, pentil, izo-amil, hexil şi alţii asemenea, şi radicali de alchenil cu lungime a catenei comparabilă.

Termenul „alcanol“ înseamnă un radical alchil care a fost substituit cu cel puţin o grupare hidroxil. În unele realizări, grupările de alcanol sunt grupări de „alcanol inferior“ cuprinzând unul până la şase atomi de carbon, unul fiind ataşat la un atom de oxigen. În alte realizări, grupările de alcanol inferior cuprind unu până la trei atomi de carbon.

Termenul „grupare alchenil“ cuprinde radicali liniari sau ramificaţi de carbon având cel puţin o legătură dublă de carbon-carbon. Termenul „grupare alchenil“ poate cuprinde legături duble conjugate şi ne-conjugate de carbon-carbon sau combinaţii ale acestora. O grupare alchenil, de exemplu şi fără a fi limitată la aceasta, poate cuprinde doi până la aproximativ douăzeci de atomi de carbon sau, intr-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 şi 4-metilbutenil. Termenii „grupare alchenil“ şi „grupare de alchenil inferior“, cuprind grupări având orientări „cis“ sau „trans“, sau alternativ, orientări „E“ sau „Z“.

Termenul „grupare alchil“ aşa cum s-a utilizat, fie singur fie în alţi termeni cum ar fi „grupare haloalchil“, „grupare aminoalchil“ şi „grupare alchilamino“, cuprinde radicali saturaţi liniari sau ramificaţi 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 şase 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, terţ-butil, pentil, izo-amil, hexil şi altele asemenea. În alte realizări specifice, grupările de alchil inferior au unul până la patru atomi de carbon.

Termenul „grupare alchilamino“ se referă la grupările amino ataşate direct la restul moleculei prin atomul de azot al grupării amino şi 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 şase atomi de carbon, ataşate la un atom de azot. În alte realizări, grupările de alchilamino inferior au unu 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, pentametilenamină şi altele asemenea.

Termenul „alil“ înseamnă un radical având formula structurală H_2C=CH-CH_2-*, unde * înseamnă punctul de ataşare a radicalului la restul moleculei şi punctul de ataşare este la un heteroatom sau un radical aromatic.

Termenul „alilamină“ înseamnă un radical având formula structurală H_2C=CH-$CH_2N(X_8)(X_9)$, in care X_8 şi X_9 sunt in mod independent hidrogen, hidrocarbil, sau hidrocarbil substituit, sau X_8 şi 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 avand de la 3 până la 8 atomi în inel.

Termenul „amină“ sau „amino“ aşa cum s-a utilizat singur sau ca o parte dintr-o altă grupare, reprezintă o grupare cu formula -N(X_8)(X_9), in care X_8 şi X_9 sunt in mod independent hidrogen, hidrocarbil, sau hidrocarbil substituit, heteroaril, sau heterociclo, sau X_8 şi 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.

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

Termenul „grupare aromatică“ sau „grupare aril“ înseamnă o grupare aromatică având unul sau mai multe inele în care astfel de inele pot fi ataşate împreună intr-o manieră pendentivă sau pot fi fuzionate. În realizări particulare, o grupare aromatică reprezintă unul, două sau trei inele. Grupările aromatice monociclice pot conţine 5 până la 10 atomi de carbon, de obicei 5 până la 7 atomi de carbon, şi mai obişnuit 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.

Termenul „perlă“ este utilizat pentru a descrie un polimer reticulat care este substanţial sferic ca formă.

Termenul „leagă“ aşa cum s-a utilizat în acest document în legătură cu un polimer şi unul sau mai mulţi ioni, adică, un cation (de exemplu polimer de „legare a protonului“) şi un anion, este un polimer de „legare a ionului“ şi/sau atunci când se asociază cu ionul, in general gandit nu in mod necesar intr-o manieră ne-covalentă, este cu rezistenţă de asociere suficientă încât cel puţin o porţiune din ion rămâne legată în condiţiile in vitro sau in vivo în care polimerul este utilizat pentru un timp suficient pentru a efectua o îndepărtare a ionului din soluţie sau din corp.

Termenul „reticulant“ aşa cum s-a utilizat, fie singur fie în alţi termeni, cuprinde moleculele de hidrocarbil sau hidrocarbil substituit, liniare sau ramificate capabile să reacţioneze cu oricare dintre monomerii descrişi, sau reţeaua infinită de polimer, cum s-a descris in 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, esteri, esteri activaţi, acizi carboxilici şi derivaţi, sulfonaţi şi derivaţi, halogenuri de acil, aziridine, alfa,beta-carbonili nesaturaţi, cetone, aldehide, grupări pentafluoroaril, vinil, alil, acrilat, metacrilat, acrilamidă, metacrilamidă, stirenic, acrilonitrili şi combinaţii ale acestora. Într-o realizare exemplară, gruparea reactivă a reticulantului va include halogenură de alchil, epoxid, anhidride, izocianaţi, alil, vinil, acrilamidă, şi combinaţii ale acestora. Într-o astfel de realizare, gruparea reactivă a reticulantului va fi halogenură de alchil, epoxid, sau alil.

Termenul „dialilamină“ înseamnă un radical amino având două grupări alil.

Termenii „perlă uscată“ şi „polimer uscat“ se referă la perle sau polimeri care conţin nu mai mult decat 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 in cuptor inainte 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) şi măsurarea modificării de masă rezultate. Aceasta este menţionată ca o „pierdere la uscare“ sau „LOD“.

Termenul „eteric“ înseamnă un radical având un oxigen legat la doi atomi de carbon separaţi aşa cum s-a reprezent în formula structurală *-H_xC-O- CH_x-*, unde * înseamnă punctul de ataşare la restul radicalului şi x în mod independent este egal cu 0, 1, 2, sau 3.

Termenul „gel“ este utilizat pentru a descrie un polimer reticulat care are o formă neregulată.

Termenul „Test de tranzit al compartimentului GI“ sau „GICTA“ înseamnă un test în care polimerii cu amină liberă ai testului, incluzând controalele sevelamer şi bixalomer cu amină liberă, sunt expuşi secvenţial la diferite tampoane care simulează diferite condiţii la care un polimer va fi expus in timp ce trece prin tractul gastrointestinal uman. Timpii de incubare in aceste condiţii diferite sunt selectaţi ca să reprezinte timpul aproximativ de tranzitare a polimerilor printr-o secţiune particulară a tractului gastrointestinal. Prima etapă în „GICTA“ este de a efectua un test cu „fluid gastric simulat (SGF)“, in care, polimerii sunt incubaţi în tampon de SGF la o concentraţie a polimerului de 2,5 mg/ml. Compoziţia de SGF reflectă concentraţia ionică tipică

intr-un stomac în repaus alimentar (şi sunt descrise în altă parte). Polimerii sunt incubaţi 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 conţin tampon de SGF fără polimer sunt incluse şi procesate într-o manieră identică prin evaluarea „GICTA“. O mostră de 400 microlitri este îndepărtată, filtrată, diluată dacă este necesar, şi testată pentru conţinutul de clorură utilizând cromatografia ionică. Pentru fiecare polimer testat, legarea clorurii este calculată utilizând următoarea ecuaţie

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

Capacitatea de legare exprimată ca mmol clorură/g polimer: unde Cl start corespunde cu concentraţia iniţială 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 diluţie şi 2,5 este concentraţia polimerului în mg/ml. Tuburile de SPE sunt clătite suplimentar cu apă DI de două ori şi lichidul în exces este îndepărtat aplicând presiune negativă în partea de jos. Tamponul organic şi anorganic de intestin mic simulat (SOB) este adăugat apoi la tuburi pentru a obţine concentraţia 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). Concentraţiile potenţialilor anioni concurenţi în tamponul SOB reflectă compoziţia tipică a fluidului prezent în intestinul mic (şi sunt descrise în altă parte). Polimerii sunt incubaţi în acest tampon timp de 2 ore la 37 °C. O mostră de 400 microlitri este îndepărtată, filtrată, diluată dacă este necesar, şi testată pentru ionii legaţi sau eliberaţi în acest tampon utilizând cromatografia ionică. Pentru fiecare polimer testat, şi pentru fiecare anion prezent în tamponul SOB legarea este calculată ca mmol de anion legat per gram de polimer.

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

unde $[\text{Ion}]_{\text{start}}$ corespunde cu concentraţia iniţială a unui ion în tamponul SOB (mM), $[\text{Ion}]_{\text{final}}$ corespunde cu valoarea finală a acelui ion particular în filtratele măsurate după expunere la polimerul testului (mM), şi 2,5 este concentraţia polimerului în mg/ml. Tamponul SOB în exces este apoi îndepărtat aplicând presiune negativă în partea de jos a tubului şi tuburile sunt clătite suplimentar cu apă DI de două ori şi lichidul în exces este îndepărtat aplicând presiune negativă în partea de jos. Apoi este adăugat „Tampon de retenţie“ la tuburi pentru a obţine concentraţia 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 şi SOB). Tamponul de retenţie cuprinde 50 mM acid N,N-bis(2-hidroxietil)-2-aminoetansulfonic (BES), 100 mM acetat de sodiu, 2 mM fosfat de sodiu, 3 mM sulfat de sodiu, 17 mM clorură de sodiu şi 30 mM bicarbonat de sodiu ajustat la pH 7. Compoziţia de anioni în Tamponul de retenţie reprezintă concentraţiile tipice din lumenul colonului inferior (Wrong, O şi colab. Clinical Science 28, 357-375). Tuburile de SPE sunt acoperite şi etanşate şi incubate la 37 °C timp de aproximativ 40 de ore, care este timpul tipic de tranzitare pentru intestinul mare uman (Metcalf, AM şi colab. Gastroenterology 92: 40-47). O mostră de 400 microlitri este îndepărtată, filtrată, diluată dacă este necesar, şi testată pentru conţinutul de anioni aşa cum s-a descris mai sus pentru SOB. Pentru fiecare polimer testat, ionii legaţi sau eliberaţi din polimer în matricea de retenţie sunt calculaţi utilizând următorul calcul

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

unde $[\text{Ion}]_{\text{start}}$ corespunde cu concentraţia iniţială a unui ion în Tamponul de retenţie (mM), $[\text{Ion}]_{\text{final}}$ corespunde cu valoarea finală a acelui ion particular în filtratele măsurate după expunere la polimerul testului timp de 40 de ore (mM), şi 2,5 este concentraţia polimerului în mg/ml. Excesul de matrice de retenţie este îndepărtat aplicând presiune negativă în partea de jos a tuburilor de SPE. Tuburile sunt clătite suplimentar cu apă DI de două ori şi lichidul în exces este îndepărtat aplicând presiune negativă în partea de jos. Ionii care rămân legaţi la polimeri sunt eluaţi adăugând 0,2M NaOH la tuburile de SPE pentru a obţine o concentraţie finală a polimerului de 2,5 mg/ml (presupunând nici o pierdere de polimer în cele trei etape de legare anterioare) şi se incubează timp de 16-20 de ore la 37 °C. O mostră de 600 microlitri este îndepărtată, filtrată,

diluată dacă este necesar, şi testată pentru conţinutul de anioni aşa cum s-a descris mai sus pentru SOB. Pentru fiecare polimer testat, ionii eliberaţi din polimer în matricea de retenţie se calculează utilizând următorul calcul

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

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

Termenul „halo“ înseamnă halogeni cum ar fi atomi de fluor, clor, brom sau iod.

Termenul „grupare haloalchil“ cuprinde grupările în care oricare unul sau mai mulţi dintre atomii de carbon ai alchilului este substituit cu halo cum s-a definit mai sus. In special sunt cuprinse grupările monohaloalchil, dihaloalchil şi polihaloalchil incluzând perhaloalchil. O grupare monohaloalchil, de exemplu, poate avea un atom de iod, brom, clor sau fluor in grupare. Grupările de dihalo şi polihaloalchil pot avea doi sau mai mulţi dintre aceiaşi atomi halo sau o combinaţie 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, difluorociorometil, diclorofluorometil, difluoroetil, difluoropropil, dicloroetil şi dicloropropil.

Termenul „heteroalifatic“ descrie o catenă de 1 până la 25 atomi de carbon, de obicei 1 până la 12 atomi de carbon, mai obişnuit 1 până la 10 atomi de carbon, şi cel mai de obicei 1 până la 8 atomi de carbon, şi în unele realizări 1 până la 4 atomi de carbon care poate fi saturată sau nesaturată (dar nu aromatică), conţinând unul sau mai mulţi heteroatomi, cum ar fi halogen, oxigen, azot, sulf, fosfor, sau bor. Un atom heteroatom poate fi o parte a unei grupări pendante (sau laterală) ataşată la un lanţ de atomi (*de exemplu*, -CH(OH)- - $CH(NH_2)$- unde atomul de carbon este un membru al unui lanţ de atomi) sau poate fi unul dintre atomii lanţului (*de exemplu*, -ROR- sau -RNHR- unde fiecare R este alifatic). Heteroalifatic cuprinde heteroalchil şi heterociclo dar nu cuprinde heteroaril.

Termenul „heteroalchil“ descrie un radical heteroalifatic complet saturat.

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 mulţi, (într-o realizare, unul, doi, sau trei), atomi din inel sunt heteroatomul selectat dintre N, O, sau S, atomii din inel rămaşi 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, şi altele asemenea. Aşa cum s-a definit în acest document, termenii „heteroaril“ şi „aril“ se exclud reciproc. „Heteroarilen“ înseamnă un radical heteroaril divalent.

Termenul „heteroatom“ înseamnă un atom altul decât carbon şi hidrogen. De obicei, dar nu exclusiv, heteroatomii sunt selectaţi din grupul constând din atomii de halogen, sulf, fosfor, azot, bor şi oxigen. Grupările conţinând mai mult de un heteroatom pot conţine heteroatomi diferiţi.

Termenul „heterociclo“, „heterociclic“, sau heterociclil“ 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 şi $S(O)_n$, unde n este un număr întreg de la 0 până la 2, atomii din inel rămaşi fiind carbon. Suplimentar, unul sau doi atomi de carbon ai inelului din inelul de heterociclil pot fi înlocuiţi opţional cu o grupare -C(O)-. Mai specific termenul heterociclil include, dar nu este limitat la, pirolidino, piperidino, homopiperidino, 2-oxopirolidinil, 2-oxopiperidinil, morfolino, piperazino, tetrahidro-piranil, tiomorfolino, şi altele asemenea. Când inelul de heterociclil este nesaturat el poate conţine una sau două legături duble în inel cu condiţia ca inelul să nu fie aromatic. Când gruparea de heterociclil conţine cel puţin un atom de azot, aceasta este de asemenea menţionată în acest document ca heterocicloamino şi este un subset al grupării heterociclil.

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 obişnuit 1 până la 10 atomi de carbon, şi 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 combinaţii ale acestora. Grupările de hidrocarbură nesaturate tipice au una sau două legături duble sau o legătură triplă; mai obişnuit grupările de hidrocarbură nesaturate au o legătură dublă.

„Iniţiator“ este un termen utilizat pentru a descrie un reactiv care iniţiază o polimerizare.

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 funcţie a aminei în polimerul reticulat. Se calculează împărţind masa unei mostre de polimer la molii de azot prezenţi în mostră. „MW/N“ este inversul capacităţii teoretice, şi calculele sunt bazate pe raportul de alimentare, presupunând reacţia completă a reticulantului şi monomerului. Cu cât masa moleculară este mai scăzută per azot cu atât este mai ridicată capacitatea teoretică a polimerului reticulat.

„Opţional“ sau „în mod opţional“ înseamnă că evenimentul descris ulterior sau circumstanţa poate dar nu este nevoie să apară, şi că descrierea include cazurile în care evenimentul sau circumstanţa are loc şi cazurile în care nu. De exemplu, „gruparea heterociclil substituită opţional cu o grupare alchil“ înseamnă că alchilul poate dar nu este nevoie să fie prezent, şi descrierea include realizările în care gruparea heterociclil este substituită cu o grupare alchil şi realizările în care gruparea heterociclil nu este substituită cu alchil.

„Acceptabil farmaceutic“ aşa 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 compoziţii farmaceutice care este în general sigură, ne-toxică şi nici biologic nici altfel indezirabilă pentru utilizare veterinară şi/sau utilizare farmaceutică umană.

Metoda A - Test de „Fluid Gastric Simulat" sau „SGF"

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 conţinutul de fluid gastric după cum urmează: Fluid gastric simulat (SGF) care constă din 35 mM NaCl, 63 mM HCI, pH 1,2. Pentru a efectua testul, polimerul cu amină liberă care este testat este preparat la o concentraţie 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 stabileşte altfel o altă perioadă de timp, datele de legare în SGF sau capacităţile de legare enumerate in acest document sunt determinate intr-o perioadă de timp a acestei durate. După incubare şi amestecare, tuburile conţinând polimerul sunt centrifugate timp de 2 minute la 500-1000Xg pentru peletizarea mostrelor testului. Se îndepărtează aproximativ 750 microlitri de supernatant şi 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 in tampon de SGF pentru analiză, incluzând controalele standard de sevelamer cu amină liberă, bixalomer cu amină liberă şi un tub de control conţinând tampon gol care este procesat prin toate etapele testului. Cu mostrele aranjate in placa de filtrare şi 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 intr-un recipient de 15 mL. După filtrare, filtratele respective sunt diluate de 4X cu apă şi conţinutul de clorură al filtratului este măsurat prin cromatografie ionică (IC). Metoda IC (de exemplu Dionex ICS-2100, Thermo Scientific) constă dintr-o coloană AS11 şi o fază mobilă de 15 mM KOH, un volum al injecţiei de 5 microlitri, cu un timp de rulare de 3 minute, un volum de spălare/clătire de 1000 microlitri, şi debit de 1,25 mL /min. Pentru a determina legarea clorurii la polimer, este completat următorul calcul:

$$\frac{(\text{Cl start} - \text{Cl ec}) \times 4}{2{,}5}.$$

Capacitatea de legare exprimată ca mmol clorură/g polimer: unde Cl start corespunde cu concentraţia iniţială 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 diluţie şi 2,5 este concentraţia polimerului în mg/ml.

Metoda B - „Tampon anorganic simulat al intestinului mic" sau „SIB"

„Tamponul anorganic de intestin mic simulat“ sau „SIB“ este un test pentru a determina capacitatea de legare a clorurii şi fosfatului a polimerilor cu amină liberă ai testului într-un test cu tampon de interferare specific selectiv (SIB). Capacitatea de legare a clorurii şi fosfatului a

polimerilor cu amină liberă ai testului, împreună cu capacitatea de legare a clorurii şi fosfatului a polimerilor de control sevelamer şi 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 NaH_2PO_4, 50 mM acid 2-(N-morfolino)etansulfonic (MES) tamponat până la pH 5,5. Tamponul SIB conţine concentraţiile de clorură, fosfat şi pH care sunt prezente în duodenul uman şi tractul gastrointestinal superior (Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G, Van Lente F, Khandwala F, Purich E, şi 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) şi este o măsură eficientă de selectivitate a legării clorurii în comparaţie cu legarea fosfatului de către un polimer. Pentru a efectua testul, polimerul cu amină liberă care este testat este preparat la o concentraţie 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 stabileşte altfel o altă perioadă de timp, datele de legare în SIB sau capacităţile de legare enumerate în acest document sunt determinate intr-o perioadă de timp a acestei durate. După incubare şi amestecare, tuburile conţinând polimerul sunt centrifugate timp de 2 minute la 1000Xg pentru peletizarea mostrelor testului. Se îndepărtează 750 microlitri de supernatant şi 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 şi un tub de control conţinând tampon gol care este procesat prin toate etapele testului. Cu mostrele aranjate în placa de filtrare şi placa de colectare fixată pe partea inferioară, unitatea este centrifugată la 1000Xg timp de 1 minut pentru a filtra mostrele. In 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 intr-o fiolă de 15 mL. După filtrare în placa de colectare, filtratele respective sunt diluate înainte de măsurarea conţinutului de clorură sau fosfat. Pentru măsurarea clorurii şi fosfatului, filtratele de sub analiză sunt diluate de 4X cu apă. Conţinutul de clorură şi 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 injecţiei de 5 microlitri, cu un timp de rulare de aproximativ 10 minute, un volum de spălare/clătire de 1000 microlitri, şi debit de 0,3 mL/min. Pentru a determina legarea clorurii la polimer, este completat următorul calcul:

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

unde Cl_{start} corespunde cu concentraţia iniţială 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 diluţie şi 2,5 este concentraţia polimerului în mg/ml. Pentru a determina legarea fosfatului la polimer, este completat următorul calcul:

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

unde P_{start} corespunde cu concentraţia iniţială 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 diluţie şi 2,5 este concentraţia polimerului în mg/ml.

Metoda C - „Tampon organic şi anorganic simulat al intestinului mic" sau „SOB"

„Tamponul organic şi anorganic de intestin mic simulat“ sau „SOB“ este un test pentru a determina capacitatea de legare a clorurii, măsurată în prezenţa interferenţilor organici şi anorganici specifici care se găsesc în mod obişnuit in tractul gastrointestinal. Capacitatea de legare a clorurii, precum şi capacitatea de legare a altor anioni, a polimerilor cu amină liberă ai testului şi a polimerilor de control sevelamer şi bixalomer cu amină liberă, a fost măsurată în prezenţa interferenţilor organici specifici care se găsesc în mod obişnuit în tractul gastrointestinal după cum urmează: Pentru a imita condiţiile lumenului GI, este utilizată evaluarea în SOB pentru a determina capacitatea de legare a clorurii a polimerilor cu amină liberă atunci când aceştia sunt expuşi la clorură în prezenţa altor potenţiali anioni concurenţi cum ar fi acid biliar, acid gras, fosfat, acetat şi 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 şi 5 mM Taurocolat de sodiu, tamponat la pH 6,2.

Concentraţiile potenţialilor anioni concurenţi reflectă concentraţiile tipice din lumenul gastrointestinal care se găsesc în diferite puncte ale tractului gastrointestinal şi pH-ul este o valoare medie reprezentativă a valorilor de pH întâlnite atât în duoden cât şi în intestinul gros. Concentraţia de clorură utilizată este aceeaşi 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 etanşarea lichidelor. O cantitate adecvată de tampon SOB se adaugă la tubul testului pentru a obţine o concentraţie 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 stabileşte altfel o altă perioadă de timp, datele de legare în SOB sau capacităţile de legare enumerate în acest document sunt determinate într-o perioadă de timp a acestei durate. După incubare şi amestecare, se îndepărtează 600 microlitri de supernatant şi se filtrează utilizând o placă cu filtru din sticlă cu 96 de godeuri. Cu mostrele aranjate în placa de filtrare şi 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 intr-o fiolă de 15 mL. După filtrare în placa de colectare, filtratele respective sunt diluate adecvat înainte de măsurarea pentru conţinutul 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 injecţiei de 5 microlitri, cu un timp de rulare de aproximativ 30 minute, un volum de spălare/clătire de 1000 microlitri, şi debit de 0,3 mL/min. Această metodă este adecvată pentru cuantificarea clorurii, fosfatului, şi taurocolatului. Alte metode adecvate pot fi înlocuite. Pentru a determina ionii legaţi la polimer, este completat următorul calcul

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

unde $[\text{Ion}]_{start}$ corespunde cu concentraţia iniţială a unui ion în tamponul SOB, $[\text{Ion}]_{final}$ corespunde cu valoarea finală a acelui ion particular în filtratele măsurate după expunere la polimerul testului, factorul de diluţie este factorul de diluţie şi 2,5 este concentraţia polimerului in mg/ml.

Termenul „hidrocarbil substituit“, „alchil substituit“, „alchenil substituit“, „aril substituit“, „heterociclo substituit“, sau „heteroaril substituit“ aşa cum s-a utilizat in acest document înseamnă radicalii de hidrocarbil, alchil, alchenil, aril, heterociclo, sau heteroaril care sunt substituiţi cu cel puţin un atom altul decât carbon şi hidrogen, incluzând radicalii în care un atom al lanţului de carbon este substituit cu un hetero atom cum ar fi azot, oxigen, siliciu, fosfor, bor, sulf, sau un atom de halogen. Aceşti substituenţi includ halogen, heterociclo, alcoxi, alchenoxi, alchinoxi, ariloxi, hidroxi, ceto, acil, aciloxi, nitro, amino, amido, nitro, ciano, tiol, cetali, acetali, esteri şi eteri.

„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 puţin de 5% din masă conţinutul de apă) într-o eprubetă de testare etanşabilă de 11 mL (cu capac filetabil) cu masă cunoscută (masa eprubetei = Masa A).

b. Se adaugă apă deionizată (10mL) la eprubeta conţinând polimerul. Eprubeta este etanşată şi agitată timp de 16 ore (peste noapte) la temperatura camerei. După incubare, eprubeta este centrifugată la 3000xg timp de 3 minute şi supernatantul este îndepărtat cu grijă prin aspiraţie 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 cântăreşte polimerul uscat şi eprubeta de testare (înregistrată ca Masa C).

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

Un „ion ţintă“ este un ion de care se leagă polimerul, şi uzual se referă la majoritatea ionilor legaţi de polimer, sau la ionii a căror legare la polimer se crede că produce efectul terapeutic al polimerului (de exemplu legarea protonului şi clorurii care conduce la îndepărtarea netă a HCI).

Termenul „capacitate teoretică“ reprezintă legarea calculată, aşteptată de acid clorhidric intr-un test „SGF“, exprimată în mmol/g. Capacitatea teoretică este bazată pe presupunerea că 100

% dintre aminele din monomer(i) şi reticulant(i) sunt încorporate în polimerul reticulat pe baza rapoartelor lor de alimentare respective. Capacitatea teoretică este astfel egală cu concentraţia funcţionalităţilor de amină din polimer (mmol/g). Capacitatea teoretică presupune că fiecare amină este disponibilă pentru a lega anionii şi cationii respectivi şi nu este ajustată pentru tipul de amină formată (de exemplu nu scade capacitatea aminelor cuaternare care nu sunt disponibile să lege proton).

„Cantitate eficientă terapeutic“ 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 terapeutic“ va varia în funcţie de polimer, severitatea bolii şi vârsta, greutatea, etc., a mamiferului care trebuie tratat.

„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.

Termenul „trialilamină“ înseamnă un radical amino având trei grupări alil.

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

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 utilizand raportul de alimentare al polimerizării, şi presupune conversia completă a monomerului şi reticulantului(lor). Masa atribuită reticulantului este egală cu creşterea aşteptată de masă moleculară în reţeaua infinită de polimer după reacţie (de exemplul 1,3-dicloropropan este 113 amu, dar numai 42 amu se adaugă la o reţea de polimer după reticulare cu DCP deoarece atomii de clor, ca grupări îndepărtabile, nu sunt încorporaţi în reţeaua polimerului).

Când se introduc elemente din prezenta invenţie sau realizările preferate ale acestora, articolele „o“, „un“, formele articulate şi „menţionat“ sunt destinate să însemne că există unul sau mai multe elemente. Termenii „cuprinzând“, „incluzând“ şi „având“ sunt destinaţi să fie inclusivi şi nu exclusivi (*adică*, pot fi şi alte elemente în plus faţă de elementele enumerate).

REALIZĂRI

După cum s-a notat anterior, dintre diferitele aspecte din prezenta divulgare pot fi notate compoziţii cuprinzând un polimer reticulat, neabsorbit conţinând radicali de amină liberă. Într-o realizare, polimerii aminici reticulaţi au capacitatea de a îndepărta cantităţi semnificative clinic de protoni şi ioni de clorură din tractul gastrointestinal al unui animal, incluzând de exemplu oamenii, după administrarea unei cantităţi eficiente terapeutic (*adică*, o doză eficientă) din polimerul aminic reticulat pentru a obţine un beneficiu terapeutic sau profilactic.

O doză eficientă terapeutic din polimerii aminici reticulaţi divulgaţi în acest document va depinde, cel puţin parţial, de boala care este tratată, capacitatea polimerului cu amină liberă reticulat, şi efectul intenţionat. 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 menţine nivelurile de bicarbonat seric pe o perioadă prelungită. Într-o altă realizare, doza zilnică a polimerului cu amină liberă reticulat este suficientă pentru a creşte nivelurile de bicarbonat seric pe o perioadă prelungită. De exemplu, într-o realizare, doza zilnică este suficientă pentru a obţine sau menţine un nivel seric de bicarbonat de cel puţin aproximativ 20 mEc/L pe o perioadă prelungită. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare, doza zilnică este suficientă pentru a obţine sau menţine un nivel seric de bicarbonat de cel puţin aproximativ 21 mEc/L pe o perioadă prelungită. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare, doza zilnică este suficientă pentru a obţine sau menţine un nivel seric de bicarbonat de cel puţin aproximativ 22 mEc/L pe o perioadă prelungită. Într-o încă altă realizare, doza zilnică este suficientă pentru a obţine sau menţine un nivel seric de bicarbonat de cel puţin aproximativ 24 mEc/L pe o perioadă prelungită. În fiecare dintre realizările anterioare, o perioadă prelungită este o perioadă de cel puţin o lună; de exemplu, cel puţin două luni, cel puţin trei luni, sau chiar cel puţin câteva luni.

În general, nivelurile dozajului polimerilor aminici reticulaţi pentru utilizări terapeutice şi/sau profilactice pot varia de la aproximativ 0,5 g/zi până la aproximativ 20 g/zi. Pentru a facilita complianţa 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. Opţional, 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 reticulaţi pentru utilizări terapeutice şi/sau profilactice pot fi administraţi ca o doză zilnică fixă sau titraţi pe baza valorilor de bicarbonat seric ale pacientului care are nevoie de tratament sau a altor indicatori ai acidozei. Titrarea poate avea loc la debutul tratamentului sau pe parcurs, după cum este necesar, şi nivelurile dozajului de pornire şi de întreţinere pot diferi de la pacient la pacient pe baza severităţii bolii subiacente.

După cum s-a reprezentat schematic in Figurile 1A-1C şi în conformitate cu o realizare, un polimer ne-absorbit, cu amină liberă din prezenta divulgare este ingerat oral şi utilizat pentru a trata acidoza metabolică (incluzând prin creşterea bicarbonatului seric şi normalizarea pH-ului sanguin) la un mamifer prin legarea HCI în tractul gastrointestinal („GI“) şi îndepărtarea HCI prin fecale. Polimerul cu amină liberă este luat oral (Fig. 1A) la complianţă amplificând doza ţintită pentru a lega cronic cantităţi suficiente de HCI pentru a permite creşterea însemnată clinic a bicarbonatului seric de 3 mEc/L. În stomac (Fig. 1B), amina liberă devine protonată prin legarea H^+. Sarcina pozitivă de pe polimer este apoi disponibilă pentru a lega Cl^-; controland accesul la situsurile de legare prin reticulare şi proprietăţile de hidrofilie/ hidrofobie, alţi anioni organici mai mari (de exemplu, acetat, propionat, butirat, etc., reprezentaţi ca X^- şi Y^-) sunt legaţi într-un grad mai mic, dacă sunt legaţi. Efectul net este prin urmare legarea de HCl. În tractul gastrointestinal inferior/colon (Fig. 1C), Cl^- nu este eliberat complet şi HCl este îndepărtat din corp prin mişcarea intestinală regulată şi excreţie fecală, conducând la alcalinizarea netă a serului. Cl^- legat în această manieră nu este disponibil pentru schimb prin sistemul antiportor Cl^-/HCO_3^- .

Intr-o realizare, polimerul este conceput pentru ca simultan să maximizeze eficacitatea (legarea şi excreţia netă a HCI) şi să minimizeze efectele GI secundare (prin design-ul particulelor cu expandare redusă şi distribuţia dimensiunii particulelor). Legarea optimizată a HCI poate fi realizată printr-un echilibru atent al capacităţii (numărul situsurilor de legare la amină), selectivităţii (legarea preferată a clorurii versus alţi anioni, în particular anionii organici din colon) şi retenţiei (neeliberarea de cantităţi semnificative de clorură în tractul gastrointestinal inferior pentru a evita activitatea schimbătorului [antiportorului] Cl^-/HCO_3^- în colon şi intestin; dacă clorura nu este legată strâns la polimer schimbătorul Cl^-/HCO_3^- poate media absorbţia ionului de clorură din lumenul intestinal şi schimbul reciproc pentru bicarbonatul din ser, scăzând astfel eficient bicarbonatul seric.

Anionii concurenţi 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 şi va determina o reducere a bicarbonatului extracelular total (Davis, 1983; D'Agostino, 1953). Legarea acizilor graşi cu catenă scurtă (SCFA) în schimbul clorurii legate de pe polimer, va conduce la depleţia depozitelor extracelulare de HCO^{3-} . Acizii graşi cu catenă scurtă sunt produsul metabolismului bacterian a carbohidraţilor complecşi care nu sunt catabolizaţi prin procesele digestive normale (Chemlarova, 2007). Acizii graşi cu catenă scurtă care ajung în colon sunt absorbiţi şi distribuiţi la diferite ţesuturi, destinul metabolic obişnuit fiind generarea de H_2O şi CO_2, care este convertită la echivalenţi ai bicarbonatului. Astfel, legarea SCFA la polimer pentru a neutraliza sarcina protonului ar fi in detrimentul depozitelor totale de bicarbonat şi al capacităţii de tamponare, necesitând un design al caracteristicilor chimice şi 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 capacităţii de tamponare în situaţia în care amoniogeneza şi/sau secreţia de ioni de hidrogen este compromisă în boala renală cronică.

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 puţin aproximativ 0,2 mmol de ion/g de polimer, cel puţin aproximativ 1 mmol de ion/g de polimer în unele realizări, cel puţin aproximativ 1,5 mmol de ion/g de polimer în unele realizări, cel puţin aproximativ 3 mmol de ion/g de polimer în unele realizări, cel puţin aproximativ 5 mmol de ion/g de polimer în unele realizări, cel puţin aproximativ 10 mmol de ion/g de polimer în unele realizări, cel puţin aproximativ 12 mmol de ion/g de polimer în unele realizări, cel puţin aproximativ 13 mmol de ion/g de polimer în unele realizări, sau chiar cel puţin aproximativ 14 mmol de ion/g de polimer în unele realizări. Într-o realizare, polimerii sunt caracterizaţi prin capacitatea lor ridicată de legare a protonilor în timp ce furnizează în acelaşi timp selectivitate pentru anioni; selectivitatea pentru clorură este realizată prin reducerea legării

anionilor interferenţi care includ dar nu sunt limitaţi la fosfat, citrat, acetat, acizi biliari şi acizi graşi. De exemplu, în unele realizări, polimerii din prezenta divulgare leagă fosfatul cu o capacitate de legare de mai puţin decât aproximativ 5 mmol/g, mai puţin decât aproximativ 4 mmol/g, mai puţin decât aproximativ 3 mmol/g, mai puţin decât aproximativ 2 mmol/g sau chiar mai puţin decât aproximativ 1 mmol/g. În unele realizări, polimerii invenţiei leagă acizii biliari şi graşi cu o capacitate de legare mai puţin decât aproximativ 5 mmol/g, mai puţin decât aproximativ 4 mmol/g, mai puţin decât aproximativ 3 mmol/g, mai puţin decât aproximativ 2 mmol/g, mai puţin decât aproximativ 1 mmol/g în unele realizări, mai puţin decât aproximativ 0,5 mmol/g în unele realizări, mai puţin decât aproximativ 0,3 mmol/g în unele realizări, şi mai puţin decât aproximativ 0,1 mmol/g în unele realizări.

Eficacitatea polimerului poate fi stabilită cu modele la animale, sau cu voluntarii şi pacienţii umani. În plus, abordările *in vitro, ex vivo* şi *in vivo* sunt utile pentru a stabili legarea HCI. Soluţiile de legare *in vitro* pot fi utilizate pentru a măsura capacitatea de legare pentru proton, clorură şi alţi ioni la diferite pH-uri. Extractele *ex vivo*, cum ar fi conţinuturile lumenului gastrointestinal de la voluntari umani sau de la modelele la animale pot fi utilizate pentru scopuri similare. Selectivitatea de a lega şi/sau a reţine anumiţi ioni preferenţial faţă de alţii poate fi demonstrată de asemenea în astfel de soluţii *in vitro* şi *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 şobolani nefrectomizaţi alimentaţi cu mâncare conţinând cazeină (cum s-a descris in 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 şobolani alimentaţi cu adenină (Terai K, K Mizukami şi M Okada. 2008. Comparison of chronic renal failure rats and modification of the preparation protocol as a hyperphosphatemia model. Nephrol. 13: 139-146).

Intr-o realizare, polimerii descrişi în curenta divulgare sunt furnizaţi la un animal, incluzand un om, intr-o dozare de o dată, de două ori sau de trei ori pe zi (cel mai preferabil care nu depăşeşte o doză zilnică de 5 g sau mai puţin pe zi) pentru a trata acidoza metabolică şi a obţine o creştere clinic semnificativă şi susţinută de bicarbonat seric de aproximativ 3 mEc/L la aceste doze zilnice. Cantitatea de HCI legat obţinută prin administrarea orală a polimerului este determinată prin capacitatea de legare a polimerului, care este în general în intervalul de 5 - 25 mEc de HCI per 1 g de polimer. Suplimentar, polimerul preferabil este selectiv în ceea ce priveşte anionul care este legat pentru a contrabalansa legarea de proton, clorura fiind anionul preferat. Anionii alţii decât clorură, legaţi pentru a neutraliza sarcina pozitivă a protonului, includ fosfat, acizi graşi cu catenă scurtă, acizi graşi cu catenă lungă, acizi biliari sau alţi anioni organici sau anorganici. Legarea acestor anioni, alţii decât clorură, influenţează depozitele totale de bicarbonat in compartimentele intracelulare şi extracelulare.

Intr-o realizare, mecanismul de acţiune pentru liantul polimeric al HCI 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 ieşirea din stomac, polimerul întâlneşte secvenţial diferite medii ale tractului gastrointestinal în ordinea duoden, jejun, ileon şi colon, fiecare cu un complement de anioni organici şi anorganici distincţi. Proprietăţile fizice şi chimice ale polimerului sunt concepute pentru a controla accesul situsurilor de legare protonate la această colecţie de anioni. Barierele fizice includ reticularea (excludere de dimensiune pentru a preveni legarea anionului) şi radicalii chimici (pentru a respinge ionii mai mari, organici cum ar fi acetat, propionat, butirat sau alţi acizi graşi cu catenă scurtă prezenţi în mod obişnuit în colon), şi combinaţii ale celor două proprietăţi pentru a limita legarea de fosfat, acid biliar şi acid gras. Prin modelarea reticulării perlei şi natura chimică a situsurilor de legare ale aminei, clorura poate fi legată strâns astfel încât este redusă sau eliminată schimbarea cu alţi anioni şi eliberarea în tractul gastrointestinal inferior. Fără a fi legat de teorie, anionii cu o rază ionică şi/sau de hidratare mai mare decât clorura pot fi excluşi, sau legarea lor redusă, prin încorporarea acestor proprietăţi 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 şi alţi anioni întâlniţi în mod obişnuit 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 afişează de obicei densităţi ridicate ale reticulării pentru a crea accesul preferenţial la situsurile de legare ale polimerului. Materialele cu densitate a reticulării ridicată sunt, totuşi, de obicei caracterizate prin Rapoarte ale expandării scăzute. Raportul expandării, poate fi afectat de următoarele variabile ale compoziţiei şi procedeului: 1) raportul molar dintre monomerul (sau polimerul) aminic şi reticulant, 2) raportul monomer+reticulant la solvent în reacţia de reticulare, 3) sarcina netă a polimerului (la pH-ul fiziologic şi tonicitatea mediului în

care va fi utilizat), 4) echilibrul hidrofil/hidrofob al polimerului scheletului şi/sau 5) post-reticularea unui material existent.

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. Intr-o altă realizare, capacitatea de legare a clorurii teoretică a polimerului este de aproximativ 6 mmol/g până la aproximativ 20 mmol/g. Intr-o altă realizare, capacitatea de legare a clorurii teoretică a polimerului este de aproximativ 9 mmol/g până la aproximativ 17 mmol/g.

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

Intr-o realizare, un polimer reticulat din prezenta divulgare este caracterizat printr-o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puţin 4 mmol/g, şi o capacitate de legare a ionilor de fosfat de mai puţin de 2 mmol/g în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“). De exemplu, intr-o astfel de realizare polimerul aminic reticulat are o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puţin 4 mmol/g, şi o capacitate de legare a ionilor de fosfat de mai puţin 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 puţin 4 mmol/g, şi o capacitate de legare a ionilor de fosfat de mai puţin de 2 mmol/g după 2 ore în SIB. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare polimerul aminic reticulat are o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puţin 4 mmol/g, şi o capacitate de legare a ionilor de fosfat de mai puţin de 2 mmol/g după 3 ore in SIB. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare polimerul aminic reticulat are o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puţin 4 mmol/g, şi o capacitate de legare a ionilor de fosfat de mai puţin 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 faţă de ionii de fosfat de cel puţin 2,5:1, în mod respectiv, în SIB. Într-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.

Intr-o realizare, un polimer reticulat din prezenta divulgare este caracterizat printr-o capacitate de legare a protonului şi o capacitate de legare a clorurii în Fluid gastric simulat de cel puţin 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 şi o capacitate de legare a clorurii în Fluid gastric simulat de cel puţin 10 mmol/g în SGF. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare polimerul reticulat din prezenta divulgare este caracterizat printr-o capacitate de legare a protonului şi o capacitate de legare a clorurii în SGF de cel puţin 12 mmol/g in SGF. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare polimerul reticulat din prezenta divulgare este caracterizat printr-o capacitate de legare a protonului şi o capacitate de legare a clorurii în SGF de cel puţin 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 şi o capacitate de legare a clorurii după 1 oră în SGF care este cel puţin 50% din capacitatea de legare a protonului şi capacitatea de legare a clorurii, în mod respectiv, a polimerului aminic reticulat la 24 ore in SGF. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare

polimerul reticulat din prezenta divulgare este caracterizat printr-o capacitate de legare a protonului şi o capacitate de legare a clorurii după 1 oră în SGF care este cel puţin 60% din capacitatea de legare a protonului şi capacitatea de legare a clorurii, in mod respectiv, a polimerului aminic reticulat la 24 ore in SGF. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare polimerul reticulat din prezenta divulgare este caracterizat printr-o capacitate de legare a protonului şi o capacitate de legare a clorurii după 1 oră în SGF care este cel puţin 70% din capacitatea de legare a protonului şi capacitatea de legare a clorurii, în mod respectiv, a polimerului aminic reticulat la 24 ore in SGF. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare polimerul reticulat din prezenta divulgare este caracterizat printr-o capacitate de legare a protonului şi o capacitate de legare a clorurii după 1 oră în SGF care este cel puţin 80% din capacitatea de legare a protonului şi capacitatea de legare a clorurii, în mod respectiv, a polimerului aminic reticulat la 24 ore in SGF. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare polimerul reticulat din prezenta divulgare este caracterizat printr-o capacitate de legare a protonului şi o capacitate de legare a clorurii după 1 oră în SGF care este cel puţin 90% din capacitatea de legare a protonului şi capacitatea de legare a clorurii, în mod respectiv, a polimerului aminic reticulat la 24 ore in SGF.

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

Intr-o realizare, un polimer reticulat din prezenta divulgare este caracterizat printr-o selectivitate pentru clorură faţă de citrat, fosfat şi taurocolat după 1 oră în Tampon organic şi anorganic de intestin mic simulat („SOB“). De exemplu, intr-o astfel de realizare polimerul reticulat este caracterizat printr-o selectivitate pentru clorură faţă de citrat, fosfat şi taurocolat după 4 ore in SOB. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare polimerul reticulat este caracterizat printr-o selectivitate pentru clorură faţă de citrat, fosfat şi taurocolat după 12 ore în SOB. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare polimerul reticulat este caracterizat printr-o selectivitate pentru clorură faţă de citrat, fosfat şi taurocolat după 18 ore în SOB. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare polimerul reticulat este caracterizat printr-o selectivitate pentru clorură faţă de citrat, fosfat şi taurocolat după 24 ore în SOB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat este caracterizat printr-o selectivitate pentru clorură faţă de citrat, fosfat şi taurocolat după 30 ore în SOB. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat este caracterizat printr-o selectivitate pentru clorură faţă de citrat, fosfat şi taurocolat după 36 ore în SOB. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare polimerul reticulat este caracterizat printr-o selectivitate pentru clorură faţă de citrat, fosfat şi taurocolat după 42 ore in SOB. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare polimerul reticulat este caracterizat printr-o selectivitate pentru clorură faţă de citrat, fosfat şi taurocolat după 48 ore în SOB.

In general, este de preferat ca un polimer reticulat avand caracteristicile descrise mai sus şi în altă parte în acest document să aibă o pK_a de cel puţin 6, cel puţin 6,5, cel puţin 7, cel puţin 7,5, sau cel puţin în condiţii ionice fiziologice, care sunt capătul superior al valorilor de pH intalnite de-a lungul tractului gastrointestinal (Fallingborg, J Aliment. Pharmacol. Therap 3:05-613).

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. Intr-o altă realizare, masa moleculară per azot a polimerului este de la aproximativ 50 până la aproximativ 170 Daltoni. Intr-o altă realizare, masa moleculară per azot a polimerului este de la aproximativ 60 până la aproximativ 110 Daltoni.

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.

După cum s-a notat anterior, polimerii aminici reticulaţi având o capacitate ridicată pentru legarea clorurii şi selectivitate ridicată pentru clorură faţă de alţi anioni concurenţi cum ar fi fosfat pot fi preparaţi într-un procedeu cu două etape în conformitate cu o realizare din prezenta divulgare. În general, selectivitatea polimerului este în funcţie de densitatea reticulării sale şi capacitatea polimerului este în funcţie 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 şi selectivitate ridicată pentru clorură faţă de alţi ioni

competitivi bazandu-se in primul rand pe reticularea carbon-carbon în prima etapă, şi reticularea azot-azot în a doua etapă.

În prima etapă, reticularea este preferabil economă privind capacitatea, adică, economiseşte amina liberă, reticulând de la carbon la carbon. În a doua etapă, reticularea este consumatoare de amină şi este direcţionată către ajustarea selectivităţii. Pe baza capacităţii ridicate dorite, este optimizat raportul C-N preferabil pentru a maximiza funcţiile aminei privind legarea HCI, menţinând în acelaşi timp o particulă sferică a polimerului de dimensiune controlată a particulei pentru a asigura ne-absorbţia şi palatabilitata acceptabilă care este stabilă în condiţiile GI. Gradul preferat de reticulare carbon-carbon obţinută după prima etapă este suficient pentru a permite perlei rezultate o expandare de între 4X şi 6X în apă (adică, un Raport al expandării de 4 până la 6).

În general, polimerii aminici reticulaţi pot fi homopolimeri reticulaţi sau copolimeri reticulaţi cuprinzând radicali de amină liberă. Radicalii de amină liberă pot fi separaţi, de exemplu, prin lungimi identice sau variabile de unităţi linker repetitive (sau interveniente). În unele realizări, polimerii cuprind unităţi repetitive conţinând un radical de amină şi o unitate intervenientă de linker. În alte realizări, unităţile repetitive multiple conţinând amină sunt separate prin una sau mai multe unităţi linker. Suplimentar, reticulanţii polifuncţionali pot cuprinde grupări funcţionale de legare a HCI, de exemplu, amine, („reticulanţi activi“) sau poate fi lipsiţi de grupări funcţionale de legare a HCI cum ar fi amine („reticulanţi pasivi“).

Intr-o realizare preferată, prima etapă de polimerizare (reticulare) dă perle de polimer aminic preformat avand o dimensiune ţintă şi capacitate de legare a clorurii. De exemplu, într-o astfel de realizare perlele au o capacitate de legare a clorurii de cel puţin 10 mmol/g în Fluid gastric simulat („SGF“) şi un Raport al expandării în intervalul de 4 până la 6. Polimerul aminic preformat rezultat este apoi preferabil (cel puţin parţial) deprotonat cu o bază şi combinat cu un agent de expandare care nu protonează pentru a expanda polimerul cu amină liberă fără să protoneze funcţiile 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 conţinând radicali amino-reactivi pentru a forma un polimer aminic reticulat post-polimerizare.

În general, selectivitatea pentru clorură faţă de alţi ioni competitivi este obţinută cu polimeri aminici inalt reticulaţi. De exemplu, o capacitate de legare a clorurii relativ înaltă poate fi obţinută prin punerea în reacţie a unei perle de polimer aminic preformat cu reticulant simplu în prezenţa unui agent de expandare (apă). În timp ce această reacţie „ne-dispersată“ asigură acces la selectivitate ridicată pentru clorură faţă de ionii competitivi în testele cu SIB şi SOB, ea conduce de asemenea la perle macroscopice (şi microscopice) de polimer agregat. În consecinţă, 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 reacţiile între perle şi agregarea care rezultă. Utilizarea de prea mult solvent (dispersant), totuşi, poate dilua soluţia de reacţie până la punctul în care perla rezultată nu este reticulată suficient pentru a avea selectivitatea dorită pentru clorură faţă de alţi anioni concurenţi (vezi Tabelul 12). Prin utilizarea unui agent de reticulare care de asemenea acţionează ca un solvent (dispersant), totuşi, poate fi inclus suficient solvent (dispersant) în amestecul de reacţie pentru a evita reacţiile între perle şi agregarea fără să dilueze amestecul până la punctul în care gradul de reticulare care consumă amină să fie insuficient. De exemplu, intr-un efort de a utiliza proprietăţile de dispersare ale unui solvent (pentru a evita agregarea în timpul reacţiei) menţinând în acelaşi timp reactivitatea, s-au utilizat DCE şi DCP simplu, îndeplinind astfel un rol dublu, atât de solvent (dispersant) cât şi de reticulant. In mod interesant, s-a descoperit că DCE are proprietăţi excelente de dispersare ca solvent, în comparaţie cu reacţii similare cu DCP şi/sau heptan. Suplimentar, s-a observat mai puţină agregare atunci când perlele au fost mai întâi dispersate în DCE şi apoi într-o a doua operaţie, 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.

Utilizarea de 1,2-dicloroetan („DCE“) ca solvent de reticulare generează de asemenea molecule de HCI în timpul etapei a doua. Aceste molecule de HCI protonează unele dintre situsurile de amină liberă care blochează situsurile de reacţie pentru reacţia de reticulare şi prin urmare limitează numărul situsurilor de legare disponibile pentru reticulare. În consecinţă, utilizarea de DCE creează un efect de auto-limitare asupra reticulării secundare.

În fiecare dintre realizările anterioare, amestecul de reacţie poate conţine o gamă largă de cantităţi ale agenţilor de reticulare. De exemplu, într-o realizare reticulantul poate fi utilizat in mare exces faţă de cantitatea de polimer aminic preformat din amestecurile de reacţie. Altfel spus, în astfel de realizări agentul de reticulare este un solvent de reticulare, *adică,* este atat un solvent

pentru amestecul de reacţie cât şi un agent de reticulare pentru polimerul aminic preformat. În astfel de realizări, alţi solvenţi pot fi opţional incluşi în amestecul de reacţie dar nu sunt necesari. Alternativ, polimerul aminic preformat, agentul de expandare şi reticulantul pot fi dispersaţi într-un solvent care este miscibil cu reticulantul şi 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 combinaţie a acestora. Ca exemplu suplimentar, cand agentul de expandare cuprinde un solvent polar, sistemul de solvenţi pentru amestecul de reacţie 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 combinaţie a acestora. În anumite realizări, reticulantul şi solventul pot fi aceiaşi; adică, solventul este un solvent de reticulare cum ar fi 1,2-dicloroetan, 1,3-dicloropropan, 1,4-diclorobutan sau o combinaţie a acestora.

Intr-o realizare, polimerul aminic preformat este dispersat intr-un amestec de reacţie cuprinzând un agent de reticulare, un agent de expandare pentru polimerul aminic preformat, şi un solvent (de dispersare). Intr-o astfel de realizare, de exemplu, raportul solventului (de dispersare) la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie este de cel puţin 2:1 (mililitri de solvent: grame de polimer aminic preformat). Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare raportul solventului (de dispersare) la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie este de cel puţin 3:1 (mililitri de solvent: grame de polimer aminic preformat). Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare raportul solventului (de dispersare) la polimerul aminic preformat in amestecul de reacţie este de cel puţin 4:1 (mililitri de solvent: grame de polimer aminic preformat). Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare raportul solventului (de dispersare) la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie este de cel puţin 5:1 (mililitri de solvent: grame de polimer aminic preformat). Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare raportul solventului (de dispersare) la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie este de cel puţin 7,5:1 (mililitri de solvent: grame de polimer aminic preformat). Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare raportul solventului (de dispersare) la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie este de cel puţin 10:1 (mililitri de solvent: grame de polimer aminic preformat). In fiecare dintre realizările anterioare, solventul (de dispersare) poate cuprinde o combinaţie dintre un solvent inert (faţă de polimerul aminic preformat) cum ar fi unul dintre solvenţii ne-polari identificaţi anterior şi un solvent de reticulare sau solventul (de dispersare) poate cuprinde exclusiv un solvent de reticulare (de exemplu, DCE sau DCP).

Este de notat că într-un solvent de reticulare (*de exemplu*, o reacţie 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 şi 1 g:10 mL::perlă:DCE reprezintă un mare exces de reticulant, cea mai mare parte din el nefiind consumată în timpul reacţiei). În ciuda acestui fapt, gradul relativ de reticulare, şi performanţa în testele cu SIB şi SOB, sunt neafectate de către modificările în raportul dintre reticulantul reactiv şi perla de polimer (vezi Tabelul 6). Acest lucru este posibil deoarece reacţia este limitată de capacitatea de neutralizare a acidului a perlei de polimer, mai degrabă decât cantitatea de reticulant (*de exemplu*, DCE).

Pentru a reacţiona 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 reacţionează cu reticulantul (de exemplu, DCE), este produs HCI şi aminele devin protonate, limitând astfel reacţia. 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 faţă de alţi ioni competitivi. Acest lucru s-a demonstrat adăugând cantităţi cunoscute de HCI la perlele de polimer aminic preformat imediat înainte de a doua etapă de reticulare cu DCE (TABELUL 7). Când mai puţin de 3 mol % HCI (la amina din perla aminată polimerică preformată) se adaugă înainte de a doua etapă de reticulare, capacitatea totală de clorură (SGF) şi selectivitatea pentru clorură în SIB şi SOB sunt similare cu perlele netratate cu HCI in a doua etapă. Atunci când se adaugă mai mult de 5 mol % HCI (la amina din perla aminată polimerică preformată) înainte de a doua etapă de reticulare, capacitatea totală de clorură (SGF) creşte şi selectivitatea pentru clorură în SIB şi SOB scade, indicând o încorporare mai scăzută de reticulant.

Beneficiile perlelor polimerice preformate deprotonate în a doua etapă de reticulare evidenţiază avantajele utilizării a două etape pentru a obţine produsul final. În prima etapă, pentru a forma perla de polimer aminic, toţi monomerii (*de exemplu*, alilamină şi DAPDA) sunt protonaţi pentru a rămâne în faza apoasă şi pentru a evita reacţiile cu transfer de radical care limitează sever

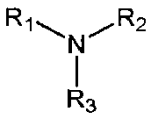
polimerizarea alilaminei ne-protonate (şi derivaţii). O dată ce perla este formată prin reticulări carbon-carbon, perla poate fi apoi deprotonată şi reticulată suplimentar cu un reticulant reactiv cu amina intr-o a doua etapă.

Dat fiind excesul mare de reticulant/solvent dual, poate avea loc mono-incorporarea acestui reactiv conducând la grupări funcţionale de clorură de alchil pe perla polimerului reticulat care sunt hidrofobe în natură şi pot creşte interacţiunile ne-specifice cu soluţii indezirabili alţii decât HCI care sunt mai hidrofobi în natură. Spălarea cu soluţie de hidroxid de amoniu transformă funcţiile de alchil-clorură la alchil-amină care sunt hidrofile şi minimizează interacţiunile ne-specifice cu soluţii 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.

Oricare dintr-o serie de chimicale pentru polimerizare poate fi utilizat în prima etapă de reacţie, cu condiţia ca atunci mecanismul de reticulare să fie în primul rând reticulare carbon-carbon. Astfel, intr-o realizare exemplară, prima etapă de reacţie cuprinde polimerizarea radicală. În astfel de reacţii, monomerul aminic va fi de obicei un vinil, alil, sau acrilamidă monofuncţională (*de exemplu*, alilamină) şi reticulanţii vor avea două sau mai multe funcţionalităţi de vinil, alil sau acrilamidă (*de exemplu*, dialilamină). Polimerizarea şi reticularea simultană are loc prin polimerizare iniţiată radical a unui amestec de alilamine mono- şi multifuncţionale. Reţeaua polimerică rezultată este astfel reticulată prin scheletul de carbon. Fiecare reacţie de reticulare formează o legătură de carbon-carbon (spre deosebire de reacţiile de substituţie în care este formată o legătură de carbon-heteroatom în timpul reticulării). În timpul polimerizării şi reticulării simultane, funcţionalităţile aminei monomerilor nu suferă reacţii de reticulare şi sunt conservate în polimerul final (*adică,* aminele primare rămân primare, aminele secundare rămân secundare, şi aminele terţiare rămân terţiare).

In acele realizări în care prima etapă de reacţie cuprinde polimerizarea radicală, se pot utiliza o gamă largă de iniţiatori incluzând iniţiatori cationici şi radicali. Unele exemple de iniţiatori adecvaţi care pot fi utilizaţi includ: compuşii de tip peroxi şi azo de radicali liberi, cum ar fi azodiizobutironitril, azodiizovaleronitril, dimetilazodiizobutirat, 2,2'azo bis(izobutironitril), 2,2'-azobis(N,N'-dimethy1-eneizobutiramidin)diclorhidrat, 2,2'-azobis(2-amidinopropan)diclorhidrat, 2,2'-azobis(N,N'-dimetilenlsobutiramidin), 1,1'-azo bis(I-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, peroxipivalaţii, peroxid de dodecilbenzen, peroxid de benzoil, di-t-butil hidroperoxid, t-butil peracetat, peroxid de acetil, peroxid de dicumil, cumilhidroperoxid, dimetil bis(butilperoxi)hexan.

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



Formula 1

in care R_1, R_2 şi R_3 sunt in mod independent hidrogen, hidrocarbil, hidrocarbil substituit cu condiţia, totuşi, ca cel puţin unul dintre R_1, R_2 şi R_3 să fie altul decât hidrogen. Altfel spus, cel puţin unul dintre R_1, R_2 şi R_3 este hidrocarbil sau hidrocarbil substituit, şi ceilalţi dintre R_1, R_2 şi R_3 sunt in mod independent hidrogen, hidrocarbil, sau hidrocarbil substituit. Intr-o realizare, de exemplu, R_1, R_2 şi R_3 sunt in mod independent hidrogen, aril, alifatic, heteroaril, sau heteroalifatic cu condiţia, totuşi, ca fiecare dintre R_1, R_2 şi R_3 să nu fie hidrogen. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare R_1, R_2 şi R_3 sunt in mod independent hidrogen, hidrocarburi saturate, alifatic nesaturat, heteroalifatic nesaturat, heteroalchil, heterociclic, aril sau heteroaril, cu condiţia, totuşi, ca fiecare dintre R_1, R_2 şi R_3 să nu fie hidrogen. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare R_1, R_2 şi R_3 sunt in mod independent hidrogen, alchil, alchenil, alil, vinil, aril, aminoalchil, alcanol, haloalchil, hidroxialchil, eteric, heteroaril sau heterociclic cu condiţia, totuşi, ca fiecare dintre R_1, R_2 şi R_3 să nu fie hidrogen. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare R_1, R_2 şi R_3 sunt in mod independent hidrogen, alchil, aminoalchil, alcanol, aril, haloalchil, hidroxialchil, eteric, heteroaril sau heterociclic cu condiţia, totuşi, ca fiecare dintre R_1, R_2 şi R_3 să nu fie hidrogen. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare R_1 şi R_2 (în combinaţie cu atomul de azot la care sunt ataşaţi) împreună constituie o parte dintr-o structură inelară, astfel încât monomerul cum s-a descris prin Formula 1 este un heterociclu conţinând azot (*de exemplu*, piperidină) şi R_3 este hidrogen, sau heteroalifatic. Ca exemplu suplimentar, intr-o realizare R_1, R_2 şi R_3 sunt în mod independent hidrogen, alifatic sau heteroalifatic cu condiţia, totuşi, ca cel

puţin unul dintre R_1, R_2 şi R_3 să fie altul decât hidrogen. Ca exemplu suplimentar, într-o realizare R_1, R_2 şi R_3 sunt in mod independent hidrogen, alil, sau aminoalchil.

Intr-o realizare, polimerul aminic preformat cuprinde restul unei amine care corespunde cu Formula 1 in care R_1, R_2, şi R_3 sunt in mod independent hidrogen, heteroaril, aril, alifatic sau heteroalifatic cu condiţia, totuşi, ca cel puţin unul dintre R_1, R_2, şi R_3 să fie aril sau heteroaril. De exemplu, în această realizare R_1 şi R_2, în combinaţie cu atomul de azot la care sunt ataşaţi, pot forma un inel heterociclic conţinând azot saturat sau nesaturat. Ca exemplu suplimentar, R_1 şi R_2, în combinaţie cu atomul de azot la care sunt ataşaţi 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 şi R_2, în combinaţie cu atomul de azot la care sunt ataşaţi pot constitui o parte a unei structuri inelare de piperidină.

Intr-o realizare, polimerul aminic preformat cuprinde restul unei amine care corespunde cu Formula 1 in care R_1, R_2, şi R_3 sunt in mod independent hidrogen, alifatic, sau heteroalifatic cu condiţia, totuşi, ca cel puţin unul dintre R_1, R_2, şi R_3 să fie altul decât hidrogen. De exemplu, în această realizare R_1, R_2, şi R_3 poate fi in mod independent hidrogen, alchil, alchenil, alil, vinil, aminoalchil, alcanol, haloalchil, hidroxialchil, eteric, sau heterociclic cu condiţia, totuşi, ca cel puţin unul dintre R_1, R_2, şi R_3 să fie altul decât hidrogen. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare R_1 şi R_2, în combinaţie cu atomul de azot la care sunt ataşaţi, pot forma un inel heterociclic conţinând azot saturat sau nesaturat. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare R_1 şi R_2, în combinaţie cu atomul de azot la care sunt ataşaţi 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 şi R_2, în combinaţie cu atomul de azot la care sunt ataşaţi pot constitui o parte a unei structuri inelare de piperidină. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare amina care corespunde cu Formula 1 este aciclică şi cel puţin unul dintre R_1, R_2, şi R_3 este alifatic sau heteroalifatic. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare R_1, R_2, şi R_3 sunt in mod independent hidrogen, alchil, alil, vinil, aliciclic, aminoalchil, alcanol, sau heterociclic, cu condiţia ca cel puţin unul dintre R_1, R_2, şi R_3 să fie altul decât hidrogen.

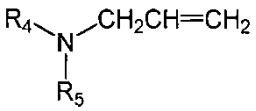
În unele realizări, un monomer conţinând amină este polimerizat şi polimerul este reticulat concomitent intr-o reacţie de polimerizare cu substituţie în prima etapă de reacţie. Reactantul aminic (monomerul) din reacţia simultană de polimerizare şi reticulare poate reacţiona mai mult de o dată pentru polimerizarea cu substituţie. Într-o astfel de realizare, monomerul aminic este o amină liniară care posedă cel puţin doi radicali amino-reactivi pentru a participa la reacţia de polimerizare cu substituţie. Într-o altă realizare, monomerul aminic este o amină ramificată care posedă cel puţin doi radicali amino-reactivi pentru a participa la reacţia de polimerizare cu substituţie. Reticulanţii pentru polimerizarea cu substituţie şi reticularea concomitentă de obicei au cel puţin doi radicali amino-reactivi cum ar fi alchil-cloruri, şi alchil-epoxizi. Pentru a fi încorporate în polimer, aminele primare reacţionează cel puţin o dată şi potenţial pot reacţiona de până la trei ori cu reticulantul, aminele secundare pot reacţiona până la de două ori cu reticulanţii, şi aminele terţiare pot reacţiona numai o dată cu reticulantul. În general, totuşi, formarea unui număr semnificativ de atomi de azot/amine cuaternare nu este în general de preferat deoarece aminele cuaternare nu pot lega protoni.

Aminele exemplare care pot fi utilizate în reacţiile de polimerizare cu substituţie descrise in acest document includ 1,3-Bis[bis(2-aminoetil)amino]propan, 3-Amino-1-{[2-(bis{2-[bis(3-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-terţ-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-hidroxietil)etilendiamină, piperazină, bis(hexametilen)triamină, N-(3-hidroxipropil)etilendiamină, N-(2-Aminoetil)piperazină, 2-

Metilpiperazină, Homopiperazină, 1,4,8,11-Tetraazaciclotetradecan, 1,4,8,12-Tetraazaciclopentadecan, 2-(Aminometil)piperidină, 3-(Metilamino)pirolidină.

Agenţii de reticulare exemplari care pot fi utilizaţi în reacţiile de polimerizare cu substituţie şi reacţiile de reticulare post-polimerizare includ, dar nu sunt limitaţi la, unul sau mai mulţi agenţi de reticulare multifuncţionali cum ar fi: dihaloalcani, haloalchiloxirani, alchiloxirani sulfonaţi, di(haloalchil)amine, tri(haloalchil)amine, diepoxizi, triepoxizi, tetraepoxizi, bis (halometil)benzeni, tri(halometil)benzeni, tetra(halometil)benzeni, epihalohidrine cum ar fi epiclorohidrin şi 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, I-bromo-2-cloroetan, 1,3-dibromopropan, bis(2-cloroetil)amină, tris(2- cloroetil)amină, şi 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-diglicidilanilină, neopentil glicol diglicidil eter, dietilen glicol diglicidil eter, 1,4-bis(glicidiloxi)benzen, resorcinol digilcidil eter, 1,6-hexandiol diglicidil eter, trimetilolpropan diglicidil eter, 1,4-ciclohexandimetanol diglicidil eter, 1,3-bis-(2,3-epoxipropiloxi)-2-(2,3-dihidroxipropiloxi)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-hexahidropirolo[3,4-f]izoindol-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-heptaciclopentiltriciclo [7,3,3,15, 11]heptasiloxan, 4,4'metilenbis(N,N-diglicidilanilină), bis(halometil)benzen, bis(halometil)bifenil şi 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.

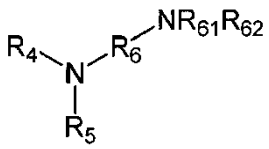
În unele realizări, polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat cuprinzând restul unei amine care corespunde cu Formula 1a şi polimerul aminic reticulat este preparat prin polimerizarea radicală a unei amine care corespunde cu Formula 1a:



Formula 1a

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

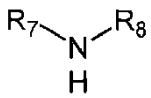
În unele realizări, polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat cuprinzand restul unei amine care corespunde cu Formula 1b şi polimerul aminic reticulat este preparat prin polimerizarea cu substituţie a aminei care corespunde cu Formula 1 b cu un reticulant polifuncţional (opţional de asemenea cuprinzând radicali de amină):



Formula 1b

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

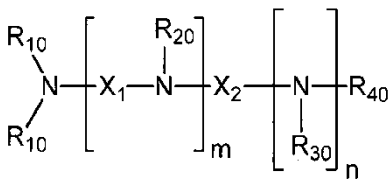
În unele realizări, polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat cuprinzând restul unei amine care corespunde cu Formula 1c:



Formula 1c

in care R_7 este hidrogen, alifatic sau heteroalifatic şi R_8 este alifatic sau heteroalifatic. De exemplu, intr-o astfel de realizare, de exemplu, R_7 este hidrogen şi R_8 este alifatic sau heteroalifatic. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare R_7 şi R_8 sunt in mod independent alifatic sau heteroalifatic. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare cel puţin unul dintre R_7 şi R_8 cuprinde un radical alil. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare cel puţin unul dintre R_7 şi R_8 cuprinde un radical de aminoalchil. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare R_7 şi R_8 cuprinde fiecare un radical alil. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare R_7 şi R_8 cuprinde fiecare un radical de aminoalchil. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare R_7 cuprinde un radical de alil şi R_8 cuprinde un radical de aminoalchil.

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



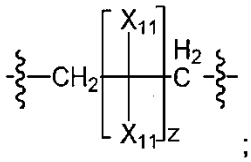
Formula 2

in care

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

R_{10}, R_{20}, R_{30}, şi R_{40} sunt in mod independent hidrogen, hidrocarbil, sau hidrocarbil substituit;

X_1 este



;

X_2 este hidrocarbil sau hidrocarbil substituit;
fiecare X_{11} este in mod independent hidrogen, hidrocarbil, hidrocarbil substituit, hidroxil, amino, acid boronic, sau halo; şi
z este un număr non-negativ.

Intr-o realizare, polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat cuprinzand restul unei amine care corespunde cu Formula 2, polimerul aminic reticulat este preparat prin (i) polimerizarea cu substituţie a aminei care corespunde cu Formula 2 cu un reticulant polifuncţional (opţional de asemenea cuprinzând radicali de amină) sau (2) polimerizarea radicală a unei amine care corespunde cu Formula 2, şi m şi n sunt în mod independent 0, 1, 2 sau 3 şi n este 0 sau 1.

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

Intr-o realizare, polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat cuprinzand restul unei amine care corespunde cu Formula 2, polimerul aminic reticulat este preparat prin (i) polimerizarea cu substituţie a aminei care corespunde cu Formula 2 cu un reticulant polifuncţional (opţional de asemenea cuprinzând radicali de amină) sau (2) polimerizarea radicală a unei amine care corespunde cu Formula 2, şi X_2 este alifatic sau heteroalifatic. De exemplu, intr-o astfel de realizare X_2 este alifatic sau heteroalifatic şi R_{10}, R_{20}, R_{33}, şi R_{40} sunt in mod independent hidrogen, alifatic, heteroalifatic. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare X_2 este alchil sau aminoalchil şi R_{10}, R_{20}, R_{33}, şi R_{40} sunt in mod independent hidrogen, alifatic, sau heteroalifatic. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare X_2 este alchil sau aminoalchil şi R_{10}, R_{20}, R_{30}, şi R_{40} sunt in mod independent hidrogen, alchil, alil, vinil, sau aminoalchil. In fiecare dintre realizările anterioare exemplare din acest paragraf, m şi z pot fi în mod independent 0, 1, 2 sau 3 şi n este 0 sau 1.

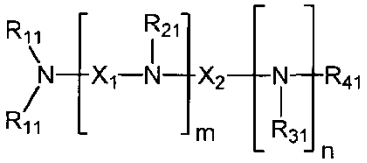
Intr-o realizare, polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat cuprinzand restul unei amine care corespunde cu Formula 2, polimerul aminic reticulat este preparat prin (i) polimerizarea cu substituţie a aminei care corespunde cu Formula 2 cu un reticulant polifuncţional (opţional de asemenea cuprinzând radicali de amină) sau (2) polimerizarea radicală a unei amine care corespunde cu Formula 2, şi m este un întreg pozitiv. De exemplu, într-o astfel de realizare m este un întreg pozitiv, z este zero şi R_{20} este hidrogen, alifatic sau heteroalifatic. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare m este un intreg pozitiv (*de exemplu*, 1 până la 3). z este un intreg pozitiv (*de exemplu*, 1 până la 2), X_{11} este hidrogen, alifatic sau heteroalifatic, şi R_{20} este hidrogen, alifatic sau heteroalifatic. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare m este un intreg pozitiv, z este zero, unu sau doi. X_{11} este hidrogen, alchil, alchenil, sau aminoalchil, şi R_{20} este hidrogen, alchil, alchenil, sau aminoalchil.

Intr-o realizare, polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat cuprinzand restul unei amine care corespunde cu Formula 2, polimerul aminic reticulat este preparat prin (i) polimerizarea cu substituţie a aminei care corespunde cu Formula 2 cu un reticulant polifuncţional (opţional de asemenea cuprinzând radicali de amină) sau (2) polimerizarea radicală a unei amine care corespunde cu Formula 2, şi n este un întreg pozitiv şi R_{30} este hidrogen, alifatic sau heteroalifatic. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare n este 0 sau 1, şi R_{30} este hidrogen, alchil, alchenil, sau aminoalchil.

Intr-o realizare, polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat cuprinzand restul unei amine care corespunde cu Formula 2, polimerul aminic reticulat este preparat prin (i)

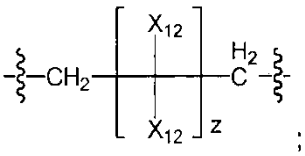
polimerizarea cu substituţie a aminei care corespunde cu Formula 2 cu un reticulant polifuncţional (opţional de asemenea cuprinzând radicali de amină) sau (2) polimerizarea radicală a unei amine care corespunde cu Formula 2, şi m şi n sunt în mod independent întregi non-negativi şi X_2 este alifatic sau heteroalifatic. De exemplu, intr-o astfel de realizare m este 0 până la 2, n este 0 sau 1, X_2 este alifatic sau heteroalifatic, şi R_{10}, R_{20}, R_{30}, şi R_{40} sunt in mod independent hidrogen, alifatic, sau heteroalifatic. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare m este 0 până la 2, n este 0 sau 1, X_2 este alchil sau aminoalchil, şi R_{10}, R_{20}, R_{30}, şi R_{40} sunt in mod independent hidrogen, alifatic, sau heteroalifatic. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare m este 0 până la 2, n este 0 sau 1, X_2 este alchil sau aminoalchil, şi R_{10}, R_{20}, R_{30}, şi R_{40} sunt in mod independent hidrogen, alchil, alchenil, sau aminoalchil.

În unele realizări, polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat cuprinzând restul unei amine care corespunde cu Formula 2a şi polimerul aminic reticulat este preparat prin polimerizarea cu substituţie a aminei care corespunde cu Formula 2a cu un reticulant polifuncţional (opţional de asemenea cuprinzând radicali de amină):



Formula 2a

in care
m şi n sunt în mod independent întregi non-negativi;
fiecare R_{11} este in mod independent hidrogen, hidrocarbil, heteroalifatic, sau heteroaril;
R_{21} şi R_{31}, sunt in mod independent hidrogen sau heteroalifatic;
R_{41} este hidrogen, hidrocarbil substituit, sau hidrocarbil;
X_1 este



;

X_2 este alchil sau hidrocarbil substituit;
fiecare X_{12} este in mod independent hidrogen, hidroxi, amino, aminoalchil, acid boronic sau halo; şi
z este un număr non-negativ.

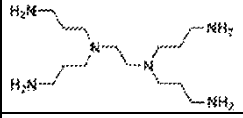
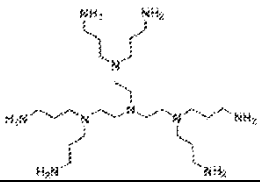
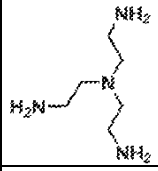
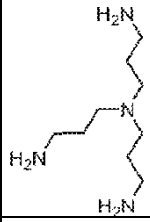
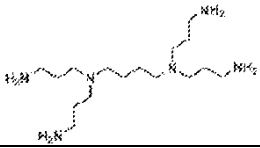
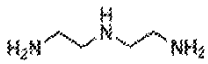
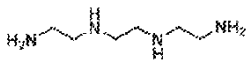
Intr-o realizare, polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat cuprinzand restul unei amine care corespunde cu Formula 2a şi polimerul aminic reticulat este preparat prin polimerizarea cu substituţie a aminei care corespunde cu Formula 1 cu un reticulant polifuncţional (opţional de asemenea cuprinzând radicali de amină). De exemplu, într-o astfel de realizare, m şi z sunt în mod independent 0, 1, 2 sau 3, şi n este 0 sau 1.

Intr-o realizare, polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat cuprinzand restul unei amine care corespunde cu Formula 2a, polimerul aminic reticulat este preparat prin polimerizarea cu substituţie a aminei care corespunde cu Formula 2a cu un reticulant polifuncţional (opţional de asemenea cuprinzând radicali de amină), şi fiecare R_{11} este in mod independent hidrogen, alifatic, aminoalchil, haloalchil, sau heteroaril, R_{21} şi R_{31} sunt in mod independent hidrogen sau heteroalifatic şi R_{41} este hidrogen, alifatic, aril, heteroalifatic, sau heteroaril. De exemplu, intr-o astfel de realizare fiecare R_{11} este hidrogen, alifatic, aminoalchil, sau haloalchil, R_{21} şi R_{31} sunt în mod independent hidrogen sau heteroalifatic şi R_{41} este hidrogen, alchilamino, aminoalchil, alifatic, sau heteroalifatic. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare fiecare R_{11} este hidrogen, alifatic, aminoalchil, sau haloalchil, R_{21} şi R_{31} sunt hidrogen sau aminoalchil, şi R_{41} este hidrogen, alifatic, sau heteroalifatic. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare fiecare R_{11} şi R_{41} este în mod independent hidrogen, alchil, sau aminoalchil, şi R_{21} şi R_{31} sunt in mod independent hidrogen sau heteroalifatic. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare fiecare R_{11} şi R_{41} este in mod independent hidrogen, alchil, $-(CH_2)_dNH_2$, $-(CH_2)_dN[(CH_2)_eNH_2)]_2$ unde d şi e sunt în mod independent 2-4, şi R_{21} şi R_{31} sunt in mod

independent hidrogen sau heteroalifatic. În fiecare dintre realizările anterioare exemplare din acest paragraf, m şi z pot fi în mod independent 0, 1, 2 sau 3 şi n este 0 sau 1.

Aminele exemplare pentru sinteza polimerilor cuprinzând unităţi repetitive care corespund cu Formula 2a includ, dar nu sunt limitate la, aminele care apar in Tabelul A.

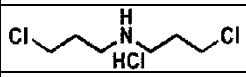
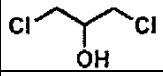
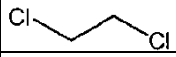
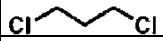
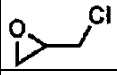
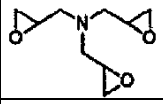
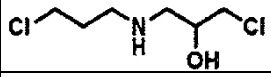
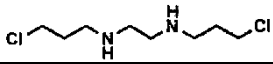
Tabelul A

Abreviaţie	**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 sau 2,2'-Diaminodietilamină		103,17
EDA3	1,2-Bis(2-aminoetilamino)etan	*N,N'-Bis*(2-aminoetil)etan-1,2-diamină		146,24
PDA1	1,3-Propandiamină			74,3
PDA2	3,3'-Diaminodipropilamină			131,22

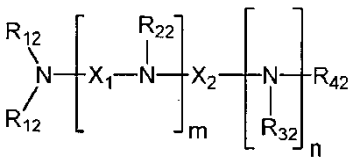
Reticulanţii exemplari pentru sinteza polimerilor cuprinzand restul aminelor care corespund cu Formula 2a includ dar nu sunt limitaţi la reticulanţii care apar în Tabelul B.

Tabelul B

Abreviaţie	**Denumirea comună**	**Denumirea IUPAC**		**MW (g/mol)**
BCPA	Bis(3-cloropropil)amină	Bis(3-cloropropil)amină		206,54

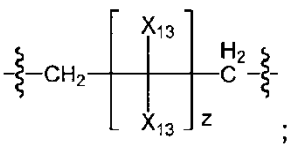
Abreviaţie	Denumirea comună	Denumirea IUPAC		MW (g/mol)
				
DC2OH	1,3-dicloroizopropanol	1,3-Dicloro-2-propanol		128,98
DCE	dicloroetan	1,2-dicloroetan		98,96
DCP	Dicloropropan	1,3-Dicloropropan		112,98
ECH	Epiclorohidrin	1-cloro-2,3-epoxipropan		92,52
TGA	Triglicidil amină	Tris[(2-oxiranil)metil]amină		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

În unele realizări, polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat cuprinzand restul unei amine care corespunde cu Formula 2b şi polimerul aminic reticulat este preparat prin polimerizarea radicală a unei amine care corespunde cu Formula 2b:



Formula 2b

in care
m şi n sunt în mod independent întregi non-negativi;
fiecare R_{12} este in mod independent hidrogen, hidrocarbil substituit, sau hidrocarbil;
R_{22} şi R_{32} sunt in mod independent hidrogen hidrocarbil substituit, sau hidrocarbil;
R_{42} este hidrogen, hidrocarbil sau hidrocarbil substituit;
X_1 este



;

X_2 este alchil, aminoalchil, sau alcanol;
fiecare X_{13} este in mod independent hidrogen, hidroxi, aliciclic, amino, aminoalchil, halogen, alchil, heteroaril, acid boronic sau aril;
z este un număr non-negativ, şi
amina care corespunde cu Formula 2b cuprinde cel puţin o grupare alil.

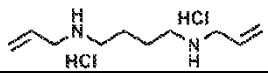
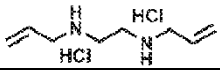
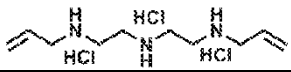
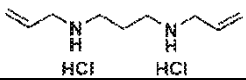
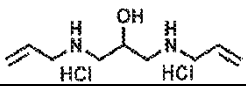
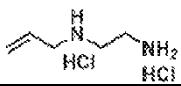
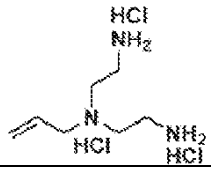
Intr-o realizare, polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat cuprinzand restul unei amine care corespunde cu Formula 2b, polimerul aminic reticulat este preparat prin polimerizarea radicală a unei amine care corespunde cu Formula 2b, şi m şi z sunt în mod independent 0, 1, 2 sau 3, şi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

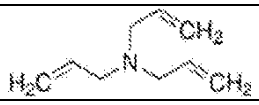
Intr-o realizare, polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat cuprinzand restul unei amine care corespunde cu Formula 2b, polimerul aminic reticulat este preparat prin polimerizarea radicală a unei amine care corespunde cu Formula 1, şi (i) R_{12} sau R_{42} in mod independent cuprinde cel puţin un radical alil sau vinil, (ii) m este un întreg pozitiv şi R_{22} cuprinde cel puţin un radical alil sau vinil, şi/sau (iii) n este un întreg pozitiv şi R_{32} cuprinde cel puţin un radical alil. De exemplu, intr-o astfel de realizare, m şi z sunt în mod independent 0, 1, 2 sau 3 şi n este 0 sau 1. De exemplu, intr-o astfel de realizare R_{12} sau R_{42}, în combinaţie cuprinde cel puţin doi radicali de alil sau vinil. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare, m este un intreg pozitiv şi R_{12}, R_{22} şi R_{42}, în combinaţie cuprind cel puţin doi radicali de alil sau vinil. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare, n este un intreg pozitiv şi R_{12}, R_{32} şi R_{42}, în combinaţie cuprind cel puţin doi radicali de alil sau vinil. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare, m este un întreg pozitiv, n este un întreg pozitiv şi R_{12}, R_{22}, R_{32} şi R_{42}, în combinaţie, cuprind cel puţin doi radicali de alil sau vinil.

Intr-o realizare, polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat cuprinzand restul unei amine care corespunde cu Formula 2b, polimerul aminic reticulat este preparat prin polimerizarea radicală a unei amine care corespunde cu Formula 2b, şi fiecare R_{12} este in mod independent hidrogen, aminoalchil, alil, sau vinil, R_{22} şi R_{32} sunt in mod independent hidrogen, alchil, aminoalchil, haloalchil, alchenil, alcanol, heteroaril, aliciclic, heterociclic, sau aril, şi R_{42} este hidrogen sau hidrocarbil substituit. De exemplu, intr-o astfel de realizare fiecare R_{12} este aminoalchil, alil sau vinil, R_{22} şi R_{32} sunt in mod independent hidrogen, alchil, aminoalchil, haloalchil, alchenil, sau alcanol, şi R_{42} este hidrogen sau hidrocarbil substituit. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare fiecare R_{12} şi R_{42} este in mod independent hidrogen, alchil, alil, vinil, $-(CH_2)_dNH_2$ sau $-(CH_2)_dN[(CH_2)_eNH_2]_2$ unde d şi e sunt în mod independent 2-4, şi R_{22} şi R_{32} sunt in mod independent hidrogen sau heteroalifatic.

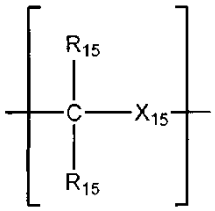
Exemplele de amine şi reticulanţi (sau sărurile acestora, de exemplu sărurile de acid clorhidric, acid fosforic, acid sulfuric, sau acid bromhidric ale acestora) pentru sinteza polimerilor descrişi prin Formula 2b includ dar nu sunt limitate la cele din Tabelul C.

Tabelul C

Abreviaţie	**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
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

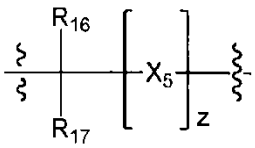
Abreviaţie	Denumirea comună	Denumirea IUPAC		MW (g/mol)
				

În unele realizări, polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat derivat dintr-o reacţie a polimerilor preformaţi rezultaţi care utilizează monomerii descrişi în oricare dintre Formulele 1, 1a, 1b, 1c, 2, 2a şi 2b sau un polimer liniar cuprins dintr-o unitate de repetare descrisă cu Formula 3 cu reticulanţi externi sau funcţionalitatea 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 X_{15} 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
R_{15}, R_{16} şi R_{17} sunt in mod independent hidrogen, hidrocarbil, hidrocarbil substituit, hidroxil, amino, acid boronic sau halo;
X_{15} este



,

X_5 este hidrocarbil, hidrocarbil substituit, oxo (-O-), sau amino şi
z este un număr non-negativ.

Intr-o realizare, R_{15}, R_{16} şi R_{17} sunt in mod independent hidrogen, aril, sau heteroaril, X_5 este hidrocarbil, hidrocarbil substituit, oxo sau amino, şi m şi z sunt întregi non-negativi. Intr-o altă realizare, R_{15}, R_{16} şi R_{17} sunt in mod independent alifatic sau heteroalifatic, X_5 este hidrocarbil, hidrocarbil substituit, oxo (-O-) sau amino, şi m şi z sunt întregi non-negativi. Intr-o altă realizare, R_{15}, R_{16} şi R_{17} sunt in mod independent alifatic nesaturat sau heteroalifatic nesaturat, X_5 este hidrocarbil, hidrocarbil substituit, oxo, sau amino, şi z este un intreg non-negativ. Intr-o altă realizare, R_{15}, R_{16} şi R_{17} sunt in mod independent alchil sau heteroalchil, X_5 este hidrocarbil, hidrocarbil substituit, oxo, sau amino, şi z este un întreg non-negativ. Intr-o altă realizare, R_{15}, R_{16} şi R_{17} sunt in mod independent alchilamino, aminoalchil, hidroxil, amino, acid boronic, halo, haloalchil, alcanol, sau eteric. X_5 este hidrocarbil, hidrocarbil substituit, oxo, sau amino, şi z este un intreg non-negativ. Intr-o altă realizare, R_{15}, R_{16} şi R_{17} sunt in mod independent hidrogen, hidrocarbil, hidrocarbil substituit, hidroxil, amino, acid boronic sau halo, X_5 este oxo, amino, alchilamino, eteric, alcanol, sau haloalchil, şi z este un întreg non-negativ.

Agenţii de reticulare exemplari care pot fi utilizaţi în reacţiile de polimerizare radicală includ, dar nu sunt limitaţi la, unul sau mai mulţi agenţi de reticulare multifuncţionali 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, trialilamină, 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, şi combinaţii ale acestora.

Polimerii reticulaţi derivaţi din monomerii şi polimerii din formulele 1 până la 3 pot fi sintetizaţi fie în soluţie sau bulk fie în medii dispersate. Exemplele de solvenţi care sunt adecvaţi pentru sinteza polimerilor din prezenta divulgare includ, dar nu sunt limitate la apă, alcooli cu fierbere joasă (metanol, etanol, propanol, butanol), dimetilformamidă, dimetilsulfoxid, heptan, clorobenzen, toluen.

Aşa 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 şi cel mai preferat 40 - 180 microni.

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

Suplimentar, dacă perlele de polimer reticulat care rezultă din prima etapă de polimerizare sunt protonate, acest lucru poate reduce cantitatea de reticulare azot-azot in a doua etapă de reticulare. În mod corespunzător, în anumite realizări polimerul aminic preformat este cel puţin parţial deprotonat prin tratamentul cu o bază, preferabil o bază puternică cum ar fi o bază hidroxid. De exemplu, intr-o realizare baza poate fi NaOH, KOH, NH_4OH, $NaHCO_3$, Na_2CO_3, K_2CO_3, LiOH, Li_2CO_3, CsOH sau alţi hidroxizi metalici. Dacă sarcinile sunt îndepărtate din perla polimerului aminic reticulat preformat prin deprotonare, perla va tinde să colapseze şi 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 împedicare a perlei de polimer reticulat să colapseze este utilizarea unui agent de expandare cum ar fi apă pentru a expanda perla, prin urmare permiţând reticulantului din etapa a doua să acceseze situsurile de legare.

Polimerul preformat poate fi reticulat pentru a forma polimerul reticulat post-polimerizare utilizand oricare dintr-un interval de compuşi de reticulare conţinând cel puţin două grupări funcţionale amino-reactive. Intr-o astfel de realizare, reticulantul este un compus conţinând cel puţin două grupări amino-reactive selectate din grupul constand din halogenuri, epoxizi, fosgen, anhidride, carbamaţi, carbonaţi, izocianaţi, tioizocianaţi, esteri, esteri activaţi, acizi carboxilici şi derivaţi ai acestora, sulfonaţi şi derivaţi ai acestora, halogenuri de acil, aziridine, α,β-carbonili nesaturaţi, cetone, aldehide, şi grupări de pentafluoroaril. Reticulantul poate fi, de exemplu, oricare dintre reticulanţii divulgaţi în acest document, incluzând un reticulant selectat din Tabelul B. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare reticulantul este o dihalogenură cum ar fi un dicloroalcan.

Aşa cum s-a notat mai sus, în anumite realizări poate fi inclus un agent de expandare pentru polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie pentru a doua etapă de polimerizare împreună cu agentul de reticulare. În general, agentul de expandare şi agentul de reticulare pot fi miscibli sau nemiscibili şi agentul de expandare poate fi orice compoziţie sau combinaţie de compoziţii care are capacitatea de a expanda polimerul aminic preformat. Agenţii de expandare exemplari includ solvenţi 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 combinaţie a acestora. Suplimentar, cantitatea agentului de expandare inclus în amestecul de reacţie va fi de obicei mai mică decât capacitatea de absorbţie a polimerului aminic preformat pentru agentul de expandare. De exemplu, se preferă în general ca raportul de masă dintre agentul de expandare și polimerul preformat în amestecul de reacție să fie mai mic de 4:1. Ca exemplu suplimentar, în unele realizări raportul de masă între agentul de expandare și polimerul preformat in amestecul de reacție va fi mai mic de 3:1. Ca exemplu suplimentar, în unele realizări raportul de masă între agentul de expandare și polimerul preformat în amestecul de reacție va fi mai mic de 2:1. Ca exemplu suplimentar, raportul de masă al agentului de expandare la polimerul preformat în amestecul de reacţie 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 reacţie 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 reacţie 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 reacţie va fi mai mic de 0,3:1. În general, totuşi, raportul de masă al agentului de expandare la polimerul preformat în amestecul de reacţie va fi de obicei de cel puţin 0,05:1, in mod respectiv.

Cand agentul de expandare cuprinde apă, raportul de masă al apei la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie va fi de obicei mai mic de aproximativ 4:1 (apă la polimer). De exemplu, intr-o astfel de realizare amestecul de reacție cuprinde apă ca agent de expandare și raportul de masă dintre apă și polimerul aminic preformat în amestecul de reacție va fi de obicei mai mic de aproximativ 3,5:1. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare amestecul de

reacție cuprinde apă ca un agent de expandare și raportul de masă între apă și polimerul aminic preformat in amestecul de reacție va fi de obicei mai mic de aproximativ 3:1. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare amestecul de reacție cuprinde apă ca un agent de expandare și raportul de masă între apă și polimerul aminic preformat in amestecul de reacție va fi de obicei mai mic de aproximativ 2,5:1. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare amestecul de reacție cuprinde apă ca un agent de expandare și raportul de masă între apă și polimerul aminic preformat in amestecul de reacție va fi de obicei mai mic de aproximativ 2:1. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare amestecul de reacție cuprinde apă ca un agent de expandare și raportul de masă între apă și polimerul aminic preformat în amestecul de reacție va fi de obicei mai mic de aproximativ 1,5:1. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare amestecul de reacție cuprinde apă ca un agent de expandare și raportul de masă între apă și polimerul aminic preformat in amestecul de reacție va fi de obicei mai mic de aproximativ 1:1. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare amestecul de reacţie cuprinde apă ca agent de expandare şi raportul de masă al apei la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie va fi de obicei mai mic decat aproximativ 0,75:1. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare amestecul de reacţie cuprinde apă ca agent de expandare şi raportul de masă al apei la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie va fi de obicei mai mic decât aproximativ 0,5:1. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare amestecul de reacţie cuprinde apă ca agent de expandare şi raportul de masă al apei la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie va fi de obicei mai mic decat aproximativ 0,25:1. In general, totuşi, când apa este utilizată ca agent de expandare raportul de masă al apei la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie va fi de obicei de cel puţin aproximativ 0,15:1 (apă la polimer) dar mai mic decât capacitatea de absorbţie a apei a polimerului aminic preformat. Ca exemplu suplimentar, intr-o realizare raportul de masă al apei la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie va fi de obicei de cel puţin aproximativ 0,2:1 dar mai mic decât capacitatea de absorbţie a apei a polimerului aminic preformat. Ca exemplu suplimentar, intr-o realizare raportul de masă al apei la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie va fi de obicei de cel puţin aproximativ 0,25:1 dar mai mic decât capacitatea de absorbţie a apei a polimerului aminic preformat. Ca exemplu suplimentar, intr-o realizare raportul de masă al apei la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie va fi de obicei de cel puţin aproximativ 0,5:1 dar mai mic decât capacitatea de absorbţie a apei a polimerului aminic preformat. Ca exemplu suplimentar, intr-o realizare raportul de masă al apei la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie va fi de obicei de cel puţin aproximativ 0,75:1 dar mai mic decât capacitatea de absorbţie a apei a polimerului aminic preformat. Ca exemplu suplimentar, intr-o realizare raportul de masă al apei la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie va fi de obicei de cel puţin aproximativ 1:1 dar mai mic decât capacitatea de absorbţie a apei a polimerului aminic preformat. Ca exemplu suplimentar, intr-o realizare raportul de masă al apei la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie va fi de obicei de cel puţin aproximativ 1,5:1 dar mai mic decât capacitatea de absorbţie a apei a polimerului aminic preformat. Ca exemplu suplimentar, intr-o realizare raportul de masă al apei la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie va fi de obicei de cel puţin aproximativ 2:1 dar mai mic decât capacitatea de absorbţie a apei a polimerului aminic preformat. Ca exemplu suplimentar, intr-o realizare raportul de masă al apei la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie va fi de obicei de cel puţin aproximativ 2,5:1 dar mai mic decât capacitatea de absorbţie a apei a polimerului aminic preformat. Ca exemplu suplimentar, intr-o realizare raportul de masă al apei la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie va fi de obicei de cel puţin aproximativ 3:1 dar mai mic decât capacitatea de absorbţie a apei a polimerului aminic preformat. Ca exemplu suplimentar, intr-o realizare raportul de masă al apei la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie va fi de obicei de cel puţin aproximativ 3,5:1 dar mai mic decât capacitatea de absorbţie a apei a polimerului aminic preformat. Astfel, în anumite realizări raportul de masă al apei la polimerul aminic preformat va fi in intervalul de la aproximativ 0,15:1 până la aproximativ 4:1. Ca exemplu suplimentar, în anumite realizări raportul de masă al apei la polimerul aminic preformat va fi în intervalul de la aproximativ 0,2:1 până la 3,5:1. Ca exemplu suplimentar, în anumite realizări raportul de masă al apei la polimerul aminic preformat va fi in intervalul de la aproximativ 0,2:1 până la 3:1.

În fiecare dintre realizările anterioare, amestecul de reacţie poate conţine un interval larg de cantităţi ale agenţilor de reticulare. De exemplu, într-o realizare reticulantul poate fi utilizat in mare exces faţă de cantitatea de polimer aminic preformat în amestecurile de reacţie. Altfel spus, în astfel de realizări agentul de reticulare este un solvent de reticulare, adică, este atât un solvent pentru amestecul de reacţie cât şi un agent de reticulare pentru polimerul aminic preformat. În astfel de realizări, alţi solvenţi pot fi incluşi opţional în amestecul de reacţie dar nu sunt necesari. Alternativ, polimerul aminic preformat, agentul de expandare şi reticulantul pot fi dispersaţi într-un solvent care este miscibil cu reticulantul şi 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 combinaţie a acestora. Ca exemplu suplimentar, cand agentul de expandare cuprinde un solvent polar, sistemul de solvenţi pentru amestecul de reacţie 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 combinaţie a acestora. În anumite realizări, reticulantul şi solventul pot fi aceiaşi; adică, solventul este un solvent de reticulare cum ar fi 1,2-dicloroetan, 1,3-dicloropropan, 1,4-diclorobutan sau o combinaţie a acestora.

În acele realizări în care amestecul de reacţie cuprinde un agent de expandare, uneori este de preferat să se combine polimerul aminic preformat cu solventul (uneori alternativ menţionat ca dispersant) inainte ca polimerul aminic preformat să fie combinat cu agentul de expandare în amestecul de reacţie. În anumite realizări, polimerul reticulat rezultat tinde să fie mai puţin agregat atunci cand 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 puţin de 25% din particulele dintr-o mostră reprezentativă a unei populaţii de particule aminice reticulate post-polimerizare sunt agregate in aglomerate. De exemplu, în unele realizări mai puţin de 20% din particulele dintr-o mostră reprezentativă a unei populaţii de particule aminice reticulate post-polimerizare sunt agregate in aglomerate. Ca exemplu suplimentar, în unele realizări mai puţin de 15% din particulele dintr-o mostră reprezentativă a unei populaţii de particule aminice reticulate post-polimerizare sunt agregate în aglomerate. Ca exemplu suplimentar, în unele realizări mai puţin de 10% din particulele dintr-o mostră reprezentativă a unei populaţii de particule aminice reticulate post-polimerizare sunt agregate în aglomerate. Ca exemplu suplimentar, în unele realizări mai puţin de 5% din particulele dintr-o mostră reprezentativă a unei populaţii de particule aminice reticulate post-polimerizare sunt agregate în aglomerate. Ca exemplu suplimentar, în unele realizări mai puţin de 1 % din particulele dintr-o mostră reprezentativă a unei populaţii de particule aminice reticulate post-polimerizare sunt agregate în aglomerate. Agregarea poate fi evaluată utilizând microscopia sau alte mijloace de măsurare a distribuţiei dimensiunilor particulelor. Lipsa de agregare poate fi definită ca perle în general separate, având curgere liberă care nu prezintă aglomeraţii macroscopice şi/sau microscopice. Distribuţia dimensiunilor particulelor (aşa cum s-a definit în altă parte) poate indica dacă agregarea a avut loc, de exemplu dacă dimensiunea medie (d(50)) şi/sau d(90) a polimerului aminic reticulat post-polimerizare creşte după etapa de reticulare faţă de perlele polimerului aminic preformat cum s-a descris anterior.

Intr-o realizare, un polimer aminic preformat este format intr-o primă etapă şi polimerul aminic preformat este reticulat intr-o a doua etapă la polimerul reticulat post-polimerizare fără izolarea polimerului aminic preformat între prima şi a doua etapă (uneori menţionată ca „sinteză intr-un singur vas“). De exemplu, intr-o astfel de realizare un polimer aminic preformat este format intr-un prim amestec de reacţie (cum s-a descris anterior în acest document) şi, fără izolarea polimerului aminic preformat format în primul amestec de reacţie, polimerul aminic preformat este apoi reticulat utilizând oricare dintre reticulanţii divulgaţi în acest document (incluzand, de exemplu, un reticulant selectat din Tabelul B). Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare polimerul preformat poate fi dispersat în oricare dintre solvenţii ne-polari divulgaţi în acest document (incluzand de exemplu, un solvent de reticulare) pentru a forma un amestec de reacţie şi este adăugat un agent de expandare la amestecul de reacţie. 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“), şi agentul de expandare cuprinde apă. În fiecare dintre realizările anterioare, polimerul preformat poate fi un polimer conţinând amină care conţine un rest al unui monomer descris în oricare dintre Formulele 1, 1a, 1b, 1c, 2, 2a şi 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 conţine restul de două sau mai multe amine cu moleculă mică şi reticulanţii divulgaţi în Tabelul C.

Intr-o realizare exemplară, un polimer poliaminic preformat este reticulat, de exemplu în condiţii de suspensie pentru a genera o particulă de dimensiune şi morfologie ţintite 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 obţinute selectivităţi ridicate de legare a clorurii, după cum s-a demonstrat, de exemplu, în SIB şi/sau SOB.

Intr-o realizare poate fi format un polimer aminic şi apoi reticulat mai departe în acelaşi flacon de reacţie şi într-o serie de reacţii. Un polimer aminic reticulat poate fi preparat, de exemplu, în condiţii de suspensie pentru a genera o particulă de dimensiune şi morfologie ţintite ale particulei. În acelaşi flacon de reacţie, şi fără izolare, conţinutul de apă din perle poate fi scăzut

prin metode Dean Stark sau alte tehnici similare de evaporare. Apa este ajustată la cantitatea ţintită astfel incat poate fi efectuată o a doua reacţie de reticulare pentru a produce un polimer final cu proprietăţile şi caracteristicile dorite.

Intr-o realizare, polimerul aminic reticulat este tratat pentru a reduce concentraţia oricărei grupări reziduale amino-reactive (*de exemplu*, grupări funcţionale amino-reactive) introduse la polimerul reticulat printr-un reticulant. De exemplu, intr-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, intr-o realizare polimerul reticulat este tratat cu hidroxid de amoniu. Tratamentul cu hidroxid de amoniu poate avea loc imediat după reacţie, în timpul etapelor de spălare, sau după ce polimerul a fost spălat şi 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 convenţional 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.

Intr-o realizare, un polimer aminic preformat caracterizat printr-o primă selectivitate pentru clorură faţă de citrat, fosfat şi/sau taurocolat în SGF, SIB şi/sau SOB este reticulat într-o reacţie de reticulare post-polimerizare pentru a furniza un polimer reticulat (*adică*, polimerul reticulat post-polimerizare) având o a doua selectivitate (diferită) pentru clorură faţă de citrat, fosfat şi/sau taurocolat în SGF, SIB şi/sau SOB. Într-o astfel de realizare, polimerul aminic preformat este produsul de reacţie al unei polimerizări cu substituţie a reactivilor polifuncţionali cel puţin unul dintre aceştia cuprinzând radicali de amină. Într-o altă astfel de realizare, polimerul preformat este produsul de reacţie al unei polimerizări radicale a unui monomer cuprinzand cel puţin un radical de amină sau radical conţinând azot. Într-o a doua etapă de reticulare (care poate fi efectuată opţional după ce polimerul preformat este izolat sau ca o a doua etapă dintr-o reacţie într-un singur vas), polimerul aminic preformat este reticulat cu un reticulant polifuncţional, conţinând opţional radicali de amină.

Intr-o realizare exemplară polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate crescută de legare pentru clorură şi o capacitate redusă de legare pentru fosfat în SIB faţă de polimerul aminic preformat. De exemplu, intr-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate crescută de legare pentru clorură şi o capacitate redusă de legare pentru fosfat în SIB faţă de polimerul preformat. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru clorură în SIB care este cu cel puţin 10% mai mare decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru clorură în SIB. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru clorură în SIB care este cu cel puţin 25% mai mare decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru clorură în SIB. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru clorură în SIB care este cu cel puţin 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 puţin 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 puţin 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 puţin 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 puţin 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 puţin 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 puţin 10% mai mică decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru fosfat in SIB. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru fosfat in SIB care este cu cel puţin 20% mai mică decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru fosfat în SIB. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru fosfat în SIB care este cu cel puţin 30% mai mică decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru fosfat in SIB. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru fosfat în SIB care este cu cel puţin 40% mai mică decat capacitatea de legare a polimerului preformat pentru fosfat in SIB. Ca

exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru fosfat în SIB care este cu cel puţin 50% mai mică decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru fosfat in SIB. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru fosfat în SIB care este cu cel puţin 60% mai mică decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru fosfat in SIB. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru fosfat în SIB care este cu cel puţin 70% mai mică decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru fosfat in SIB. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru fosfat în SIB care este cu cel puţin 80% mai mică decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru fosfat în SIB. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru fosfat în SIB care este cu cel puţin 90% mai mică decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru fosfat in SIB. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru fosfat în SIB care este cu cel puţin 95% mai mică decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru fosfat în SIB. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are (i) o capacitate crescută de legare pentru clorură (creşterea procentuală fiind de cel puţin 10%, 25%, 50%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175%, sau chiar cel puţin 200%) şi o capacitate redusă de legare pentru fosfat în SIB (scăderea procentuală fiind de cel puţin 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% sau chiar cel puţin 95%) faţă de polimerul aminic preformat şi (ii) o capacitate redusă de legare pentru clorură în SGF faţă de polimerul aminic preformat.

Intr-o realizare exemplară polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate crescută de legare pentru clorură şi o capacitate redusă de legare pentru fosfat, citrat sau taurocolat în SOB faţă de polimerul aminic preformat. De exemplu, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate crescută de legare pentru clorură şi o capacitate redusă de legare pentru fosfat în SOB faţă de polimerul preformat. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate crescută de legare pentru clorură şi o capacitate redusă de legare pentru citrat în SOB faţă de polimerul aminic preformat. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate crescută de legare pentru clorură şi o capacitate redusă de legare pentru taurocolat în SOB faţă de polimerul aminic preformat. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate crescută de legare pentru clorură şi o capacitate redusă de legare pentru fosfat, citrat şi taurocolat, combinate, în SOB faţă de polimerul aminic preformat.

Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru clorură în SOB care este cu cel puţin 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 puţin 25% mai mare decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru clorură în SOB. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru clorură în SOB care este cu cel puţin 50% mai mare decat 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 puţin 75% mai mare decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru clorură în SOB. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru clorură în SOB care este cu cel puţin 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 puţin 125% mai mare decat capacitatea de legare a polimerului preformat pentru clorură în SOB. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru clorură în SOB care este cu cel puţin 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 puţin 200% mai mare decat capacitatea de legare a polimerului preformat pentru clorură în SOB. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru fosfat, citrat şi taurocolat în SOB care este cu cel puţin 10% mai mică decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru fosfat, citrat şi taurocolat în SOB. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru fosfat, citrat şi taurocolat în SOB care este cu cel puţin 20% mai mică decât capacitatea de legare a polimerului preformat pentru fosfat, citrat şi taurocolat în SOB. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare polimerul reticulat post-polimerizare are o capacitate pentru fosfat, citrat şi taurocolat în SOB care este cu cel puţin 30% mai mică decât

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

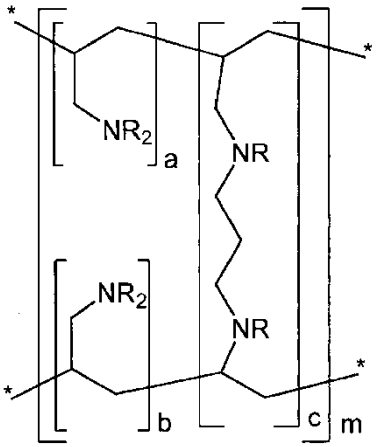
Moleculele de pornire descrise în formulele 1 până la 3 pot fi copolimerizate cu unul sau mai mulţi alţi monomeri ai invenţiei, oligomeri sau alte grupări polimerizabile. Astfel de arhitecturi copolimerice pot include, dar nu sunt limitate la, polimeri bloc sau de tip bloc, copolimeri grefă, şi copolimeri aleatorii. Încorporarea monomerilor descrişi prin formulele 1 până la 3 poate varia de la 1% până la 99%. În unele realizări, încorporarea de comonomer este intre 20% şi 80%.

Exemplele nelimitative de comonomeri care pot fi utilizaţi singuri sau în combinaţie 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, derivaţi de acid maleic, eter de vinil, alil, metalil şi combinaţii ale acestora. Versiunile funcţionalizate ale acestor monomeri pot fi de asemenea utilizate. Monomerii sau comonomerii specifici suplimentari care pot fi utilizaţi în această invenţie includ, dar nu sunt limitaţi la, 2-propen-1-ilamină, 1-(alilamino)-2-aminoetan, 1-[N-alil(2-aminoetil)amino]-2-aminoetan, metil metacrilat, etil metacrilat, propil metacrilat (toţi izomerii), butil metacrilat (toţi izomerii), 2-etilhexil metacrilat, izobornil metacrilat, acid metacrilic, benzil metacrilat, fenil metacrilat, metacrilonitril, ametilstiren, metil acrilat, etil acrilat, propil acrilat (toţi izomerii), butil acrilat (toţi izomerii), 2-etilhexil acrilat, izobornil acrilat, acid acrilic, benzil acrilat, fenil acrilat, acrilonitril, stiren, glicidil metacrilat, 2-hidroxietil metacrilat, hidroxipropil metacrilat (toţi izomerii), hidroxibutil metacrilat (toţi izomerii), N,N-dimetilaminoetil metacrilat, N,N-dietilaminoetil metacrilat, trietilenglicol metacrilat, anhidridă itaconică, acid itaconic, glicidil acrilat, 2-hidroxietil acrilat, hidroxipropil acrilat (toţi izomerii), hidroxibutil acrilat (toţi izomerii), N,N-dimetilaminoetil acrilat, N,N-dietilaminoetil acrilat, trietilenglicol acrilat, metacrilamidă, N-metilacrilamidă, N,N-dimetilacrilamidă, N-terţ-butilmetacrilamidă, N-N-butilmetacrilamidă, N-metilolmetacrilamidă, N-etilolmetacrilamidă, N-terţ-butilacril amidă, N-Nbutilacrilamidă, N-metilolacrilamidă, N-etilolacrilamidă, 4-acriloilmorfolină, acid vinil benzoic (toţi izomerii), dietilaminostiren (toţi izomerii), acid a-metilvinilbenzoic (toţi izomerii), dietilamino ametilstiren (toţi 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, şi combinaţii ale acestora.

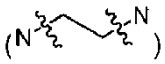
Modificarea suplimentară a polimerului reticulat preformat poate fi obţinută prin adăugarea de modificatori, incluzând dar fără limitare la monomeri de amină, reticulanţi suplimentari, şi polimeri. Modificarea poate fi realizată prin metode covalente sau ne-covalente. Aceste modificări pot fi dispersate uniform sau egal prin materialul polimeric preformat, incluzand modificările laterale de la suprafaţa polimerului reticulat preformat. Mai mult, modificările pot fi făcute pentru a schimba proprietăţile fizice ale polimerului reticulat preformat, incluzând dar fără limitare la reacţiile care apar cu grupările reactive rămase cum ar fi grupările haloalchil şi grupările alil din polimerul preformat. Reacţiile şi modificările la polimerul reticulat preformat pot include dar nu sunt limitate la reacţii acido-bazice, reacţii de substituţie nucleofile, reacţii Michael, interacţiuni electrostatice ne-covalente, interacţiuni hidrofobe, interacţiuni fizice (reticulare) şi reacţii radicale.

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

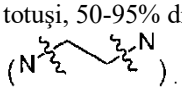


Formula 4

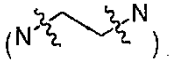
in care fiecare R este in mod indendent hidrogen sau o reticulare de etilen intre doi atomi de azot ai polimerului aminic reticulat



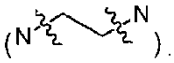
şi a, b, c, şi m sunt întregi. De obicei, m este un întreg mare care indică o reţea extinsă a polimerului. Intr-o astfel de realizare, un raport al sumei dintre a şi b la c (*adică,* a+b:c) este in intervalul de aproximativ 1:1 până la 5:1. De exemplu, într-o astfel de realizare un raport al sumei dintre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



De exemplu, intr-o astfel de realizare, 55-90% dintre substituenţii R sunt hidrogen şi 10-45% sunt o reticulare de etilen



Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare, 60-90% dintre substituenţii R sunt hidrogen şi 10-40% sunt o reticulare de etilen. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare, 65-90% dintre substituenţii R sunt hidrogen şi 10-35% sunt o reticulare de etilen.



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

După cum s-a descris mai detaliat in Exemple, polimerii in care reticularea şi/sau reţeaua au fost crescute s-a descoperit că prezintă o expandare mai scăzută decât aceia cu reticulare şi/sau reţea mai redusă, totuşi de asemenea prezentau o capacitate de legare pentru ionul ţintă (de exemplu, clorură) care a fost la fel de mare sau mai mare decât polimerii cu reticulare şi/sau reţea mai redusă în timp ce legarea ionilor interferenţi 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. Reticulanţii care nu includ situsuri de legare a clorurii (de exemplu epiclorhidrină) permit reticulare crescută în timp ce capacitatea totală este scăzută proporţional cu cantitatea de reticulant incorporat în polimer. 2) Capacitatea totală este conservată pentru specificitatea la clorură. Reticulanţii care includ situsuri de legare a clorurii (de exemplu dialilaminele) permit reticulare crescută în timp ce capacitatea totală rămâne aceeaşi sau este redusă cu numai o cantitate mică.

Polimerii descrişi în acest document prezintă proprietăţi de legare a ionilor, în general legare a protonilor pentru a forma sarcina pozitivă urmată de legarea de anioni. În realizările preferate, polimerii prezintă proprietăţi de legare a clorurii. Capacitatea de legare a ionilor (de exemplu, clorură) este o măsură a cantităţii unui ion particular pe care un liant al ionului o poate leaga intr-o soluţie dată. De exemplu, capacităţile de legare ale polimerilor de legare a ionilor pot fi măsurate in vitro, de exemplu, în apă sau în soluţie salină sau în soluţii/matrice conţinând cationi şi anioni reprezentative pentru condiţiile din lumenul gastrointestinal, sau in vivo, de exemplu, din excreţia urinară ionică (de exemplu, bicarbonat sau citrat), sau ex vivo, de exemplu utilizand lichide aspirate, de exemplu, chim/conţinuturi ale lumenului gastrointestinal obţinute de la animale de laborator, pacienţi sau voluntari. Măsurătorile pot fi făcute într-o soluţie conţinând numai ionul ţintă, sau cel puţin fără alţi soluţi de competiţie care concurează cu ionii ţintă pentru legarea la polimer. În aceste cazuri, ar fi utilizat un tampon care nu interferează (de exemplu o soluţie de acid clorhidric, cu sau fără clorură de sodiu suplimentară). Alternativ, măsurătorile pot fi făcute într-un tampon de interferare care conţine alţi soluţi competitivi, de exemplu, alţi ioni sau metaboliţi care concurează cu ionii ţintă pentru legarea la răşină.

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

Capacitatea de legare a clorurii in vitro a polimerilor invenţiei în HCl poate fi mai mare decat 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 invenţiei pentru ionul ţintă este mai mare decât aproximativ 5,0 mmol/g, preferabil mai mare decat aproximativ 7,0 mmol/g, chiar mai preferabil mai mare decât aproximativ 9,0 mmol/g, şi 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, şi 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.

Capacitatea maximă de legare in vivo (adică cantitatea maximă de [proton şi] clorură legată în condiţiile 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“) şi este o măsură

structurală pentru cât de bine monomerii şi reticulanţii au fost încorporaţi. Valorile SGF reprezintă o confirmare experimentală a capacităţii maxime teoretice de legare a polimerilor şi cad în acelaşi interval precum capacitatea calculată pe baza stoichiometriei materiilor prime.

Pentru a contrabalansa legarea protonilor, clorura este anionul de elecţie care trebuie legat deoarece îndepărtarea sa nu are impact negativ asupra bicarbonatului seric. Anionii alţii decât clorura, legaţi pentru a neutraliza sarcina pozitivă a protonilor, includ fosfat, acizi graşi cu catenă scurtă, acizi graşi cu catenă lungă, acizi biliari sau alţi anioni organici sau anorganici. Legarea acestor anioni, alţii decât clorură, influenţează depozitele totale de bicarbonat din compartimentele intracelulare şi extracelulare.

Selectivitatea polimerului pentru legarea clorurii poate fi evaluată in vitro utilizând condiţiile care imită diferitele condiţii, anioni şi concentraţii 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 găsiţi în tractul gastrointestinal (de exemplu, SOB).

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 decat aproximativ 2,0 mmol per gram de polimer, preferabil mai mare decat aproximativ 2,5 mmol/g de polimer, mai preferabil mai mare decat aproximativ 3,0 mmol/g de polimer, chiar mai preferabil mai mare decat aproximativ 3,5 mmol/g de polimer şi cel mai preferabil mai mare decât aproximativ 4,0 mmol/g de polimer.

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 decat aproximativ 1,0 mmol per gram de polimer, preferabil mai mare decat aproximativ 2,0 mmol/g de polimer, mai preferabil mai mare decat aproximativ 3,0 mmol/g de polimer, chiar mai preferabil mai mare decat aproximativ 3,5 mmol/g de polimer şi cel mai preferabil mai mare decat aproximativ 4,0 mmol/g de polimer.

În unele realizări, legarea clorurii în acest test cu SOB după douăzeci şi patru de ore de expunere a polimerului la tamponul de testare la 37 °C este mai mare decat aproximativ 0,5 mmol per gram de polimer, preferabil mai mare decat aproximativ 1 mmol/g de polimer, mai preferabil mai mare decat aproximativ 1,5 mmol/g de polimer, chiar mai preferabil mai mare decat aproximativ 2,0 mmol/g de polimer, chiar mai preferabil mai mare decat aproximativ 2,5 mmol/g de polimer şi 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 abilităţii unui polimer de a reţine clorura pe măsură ce ea trece prin tractul gastrointestinal.

O altă cale de măsurare a retenţiei de (proton şi) 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 şi apoi a expune polimerul la condiţii care sunt tipice pentru lumenul colonului, de exemplu utilizand tamponul din „Testul de tranzit al compartimentului GI“ (GICTA). In 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 şi apoi 48 de ore de expunere la GICTA la 37 °C este mai mare decat aproximativ 0,5 mmol per gram de polimer, preferabil mai mare decat aproximativ 0,5 mmol/g de polimer, mai preferabil mai mare decat aproximativ 1,0 mmol/g de polimer, chiar mai preferabil mai mare decât aproximativ 2,0 mmol/g de polimer şi cel mai preferabil mai mare decât aproximativ 3,0 mmol/g de polimer. Intr-o realizare, polimerul are un conţinut de clorură reţinută de cel puţin 30% din clorura care a fost iniţial 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 conţinut de clorură reţinută de cel puţin 30%, cel puţin 40%, cel puţin 50%, cel puţin 60%, cel puţin 70%, cel puţin 80% sau chiar cel puţin 90% din clorura care a fost iniţial legată într-un Test de tranzit al compartimentului GI. Intr-o realizare, polimerul are un conţinut de clorură reţinută de cel puţin 0,5, cel puţin 1, cel puţin 1,5, cel puţin 2, cel puţin 2,5, cel puţin 3, cel puţin 3,5, cel puţin 4, cel puţin 4,5, sau chiar cel puţin 5 mmol clorură/g de polimer într-un Test de tranzit al compartimentului GI („GICTA“). Intr-o realizare, polimerul aminic reticulat are un conţinut de clorură reţinută de cel puţin 30%, cel puţin 40%, cel puţin 50%, cel puţin 60%, cel puţin 70%, cel puţin 80% sau chiar cel puţin 90% din clorura care a fost iniţial legată într-un Test de tranzit al compartimentului GI şi un conţinut de clorură reţinută de cel puţin 0,5, cel puţin 1, cel puţin 1,5, cel puţin 2, cel puţin 2,5, cel puţin 3. cel puţin 3,5, cel puţin 4, cel puţin 4,5, sau chiar cel puţin 5 mmol clorură/g de polimer într-un Test de tranzit al compartimentului GI („GICTA“).

În unele realizări, performanţa 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 funcţie renală normală. Îndepărtarea de HCl suplimentar (sau HCl echivalent) din corp prin acţiunea polimerului administrat, dat destul timp pentru a atinge echilibrul metabolic, este reflectată în modificările bicarbonatului din urină, acidului titrabil, citratului sau alţi indicatori ai excreţiei urinare de acid.

Pentru a leaga protonii, constituenţii aminici ai polimerilor pot fi amine primare, secundare sau terţiare, dar nu amine cuaternare. Aminele cuaternare rămân substanţial încărcate în toate condiţiile fiziologice şi 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 şi titrarea înapoi. O altă metodă simplă dar precisă este de a compara legarea anionilor (de exemplu clorură) la pH scăzut şi ridicat. În timp ce legarea clorurii la pH scăzut (de exemplu condiţiile tamponului SGF; pH 1,2) nu distinge aminele cuaternare de alte amine, testul de legare a clorurii la pH ridicat (de exemplu condiţiile tamponului QAA; pH 11,5) o face. La acest pH ridicat, aminele primare, secundare şi terţiare nu sunt protonate substanţial şi nu contribuie la legarea clorurii. Prin urmare orice legare observată în aceste condiţii poate fi atribuită prezenţei aminelor cuaternare încărcate permanent. O comparaţie a legării clorurii la pH scăzut (de exemplu condiţiile SGF) versus pH ridicat (de exemplu condiţiile QAA) este o măsură a gradului de cuaternizare şi prin extensie este o măsură a cantităţii de proton legat împreună cu clorura. Polimerii din curenta divulgare conţin nu mai mult de 40%, 30%, 20%, 10%, cel mai preferabil 5% amine cuaternare.

Raportul de expandare al polimerilor din prezenta divulgare reprezintă o confirmare experimentală a gradului de reticulare şi prin extensie a dimensiunilor relative ale porilor din polimeri şi a accesibilităţii la anioni mai mari decât (sau cu un raport de hidratare mai mare decât) clorura. În unele realizări expandarea este măsurată în apă deionizată şi 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 ≤5g/g, ≤4g/g, ≤3g/g, ≤2g/g sau ≤1g/g.

Abilitatea polimerului de a reţine clorura (şi a nu o elibera, permiţând schimbul cu alţi anioni) pe măsură ce trece prin diferite condiţii întâlnite în lumenul GI este o caracteristică importantă care este probabil să fie un predictor al eficacităţii relative in vivo. Testul de tranzit al compartimentului GI (GICTA) poate fi utilizat pentru a evalua retenţia clorurii. O evaluare cu SGF şi apoi una cu SOB (Tampon organic/anorganic intestinal simulat) sunt efectuate mai intai pentru a permite clorurii şi altor anioni să se lege la polimeri, polimerii sunt izolaţi şi expuşi la condiţii care mimează lumenul colonului (de exemplu matrice a testului de retenţie GICTA) timp de 40 de ore. Polimerii sunt din nou izolaţi şi anionii rămaşi legaţi la polimer sunt eluaţi în hidroxid de sodiu şi măsuraţi. Polimerii din curenta divulgare reţin 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 supuşi testului de retenţie a clorurii cum s-a descris.

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

În general, o compoziţie farmaceutică din prezenta divulgare cuprinde un polimer aminic reticulat, de legare a protonilor, descris in acest document. Preferabil, compoziţia farmaceutică cuprinzând polimerul aminic reticulat este formulată pentru administrare orală. Forma farmaceutică în care este administrat polimerul include pulberi, tablete, pilule, pastile, pliculeţe, caşete, elixire, suspensii, siropuri, capsule de gelatină moi sau tari, şi altele asemenea. Într-o realizare, compoziţia farmaceutică cuprinde numai polimerul aminic reticulat. Alternativ, compoziţia farmaceutică poate cuprinde un purtător, un diluant, sau excipient în plus faţă de polimerul aminic reticulat. Exemplele de purtători, excipienţi, şi diluanţi care pot fi utilizaţi în aceste formulări precum şi alţii, includ alimente, băuturi, lactoză, dextroză, zaharoză, sorbitol, manitol, amidonuri, gumă de salcâm, alginaţi, tragacant, gelatină, silicat de calciu, celuloză microcristalină, polivinilpirolidonă, celuloză, metil celuloză, metilhidroxibenzoaţi, propilhidroxibenzoaţi, propilhidroxibenzoaţi, şi talc. Excipienţii farmaceutici utili în compoziţiile farmaceutice includ in plus un liant, cum ar fi celuloză microcristalină, silice coloidală şi combinaţii ale acestora (Prosolv 90), carbopol, providonă şi 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 şi acizi graşi pe bază vegetală; şi, opţional, un dezintegrant, cum ar fi croscarmeloză de sodiu, gumă gelan, hidroxipropil eter slab substituit de celuloză, amidon glicolat de sodiu. Alţi aditivi pot include plastifianţi, pigmenţi, talc, şi alţii asemenea. Astfel de aditivi şi alte ingrediente adecvate sunt bine cunoscute în domeniu; vezi, de exemplu, Gennaro A R (ed), Remington's Pharmaceutical Sciences, Ediţia a 20-a.

Intr-o realizare, compoziţiile farmaceutice cuprinzand un polimer aminic reticulat din prezenta divulgare conţin cantităţi relativ scăzute de sodiu. De exemplu, într-o astfel de realizare compoziţia farmaceutică cuprinde mai puţin de 1g de sodiu per doză. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare compoziţia farmaceutică cuprinde mai puţin de 0,5 g sodiu per doză. Ca exemplu suplimentar, intr-o astfel de realizare compoziţia farmaceutică cuprinde mai puţin de 0,1

g sodiu per doză. Ca exemplu suplimentar, într-o astfel de realizare compoziţia farmaceutică este fără sodiu.

Intr-o realizare, doza zilnică a noului tratament al acidozei metabolice cronice îmbunătăţeşte complianţa (aproximativ 5 g sau mai puţin per zi) şi obţine o creştere semnificativă clinic şi susţinută a bicarbonatului seric de aproximativ 3 mEc/L la aceste doze zilnice. Natura ne-absorbită a polimerului şi lipsa încărcăturii de sodiu şi/sau a introducerii de alţi ioni dăunători pentru un astfel de medicament oral permite pentru prima oară un tratament sigur, cronic al acidozei metabolice fără să înrăutăţească presiunea sanguină / hipertensiunea şi/sau fără să cauzeze retenţie crescută de fluide şi supraîncărcare de fluide. Un alt beneficiu este încetinirea în continuare a progresului bolii renale şi a timpului până la debutul terapiei de înlocuire renală pe tot parcursul vieţii (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 vieţii şi povară semnificativă a sistemelor de sănătate din lume. Numai în Statele unite, aproximativ 20% din 400.000 de pacienţi cu ESRD mor şi 100.000 de noi pacienţi încep dializa în fiecare an.

Intr-o realizare, compoziţia farmaceutică cuprinde un polimer aminic, reticulat, ne-absorbit, fără sodiu, pentru tratamentul acidozei metabolice care creşte bicarbonatul seric şi normalizează pH-ul din sânge la un mamifer prin legarea HCl. O realizare preferată include polimerul care leagă H^+ in stomac/tractul gastrointestinal superior urmată de legarea Cl^- în cantităţi suficiente pentru a determina o creştere însemnată clinic a bicarbonatului seric de cel puţin 1,6 mEc/L, mai preferată de cel puţin 2 mEc/L şi cel mai preferată de egal sau peste 3 mEc/L. Cantitatea de legare a HCl este determinată prin capacitatea polimerului (intervalul ţintit al capacităţii de legare a HCl de 5 - 20 mEc de HCl per 1 g de polimer) şi 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 reţelei) şi radicalii chimici (pentru a respinge ionii mai mari, organici (cum ar fi acetat, propionat şi butirat sau alţi acizi graşi cu catenă scurtă prezenţi în mod obişnuit în colon), fosfatul, acizii biliari şi graşi prin hidrofilie/hidrofobie adaptată), anionii alţii decât clorura sunt legaţi într-un grad mai mic dacă sunt legaţi. Prin modelarea reticulării perlei şi 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 mişcarea 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 şi legarea clorurii este obţinută 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 şi/sau carbonat precum contra-ion.

Intr-o realizare, o caracteristică cheie a polimerului aminic ne-absorbit, fără sodiu, pentru tratamentul acidozei metabolice care creşte bicarbonatul seric şi normalizează pH-ul din sange la un mamifer este că nu creşte presiunea sanguină sau înrăutăţeşte hipertensiunea care este o preocupare deosebită la pacienţii cu boală renală diabetică. Un beneficiu suplimentar al neintroducerii sodiului este lipsa creşterii înrudite a retenţiei de fluid care determină supraîncărcarea cu lichid care este o grijă particulară la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Abilitatea polimerului de a trata în siguranţă şi eficient acidoza metabolică fără introducerea contra-ionilor dăunători permite încetinirea progresului bolii renale care este o preocupare deosebită la pacienţii cu boală renală cronică care nu sunt încă pe dializă. Debutul dializei ar putea fi întârziat cu cel puţin 3, 6, 9 sau 12 luni.

Intr-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 absorbţia pasivă sau activă pe parcursul tractului gastrointestinal şi (ii) destul de mică pentru a nu determina o senzaţie nisipoasă sau neplăcută în gură atunci când este ingerată ca pulbere, pliculeţ şi/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 reacţie de polimerizare heterogenă cum ar fi o polimerizare in suspensie sau emulsie. Pentru a se minimiza efectele secundare gastrointestinale la pacienţi 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 ataşată permanent/covalent şi/sau temporar la un polimer sau de una singură care blochează schimbătorul (antiportorul) de Cl^-/HCO_3^- din colon şi intestin. Efectul net al blocării antiportorului este de a reduce absorbţia de Cl^- din lumenul intestinal şi schimbul înrudit pentru bicarbonatul din ser, astfel crescand eficient bicarbonatul seric.

Intr-o realizare, polimerul aminic reticulat poate fi co-administrat cu alţi agenţi farmaceutici activi în funcţie de afecţiunea care este tratată. Această co-administrare poate include administrarea simultană a celor doi agenţi în aceeaşi formă de dozare, administrarea simultană în forme de dozare separate, şi administrarea separată. De exemplu, pentru tratamentul acidozei metabolice, polimerul aminic reticulat poate fi co-administrat cu tratamentele obişnuite care sunt necesare pentru a trata co-morbidităţile subiacente incluzând dar fără limitare la hipertensiune, diabet, obezitate, insuficienţă cardiacă şi complicaţii ale Bolii renale cronice. Aceste medicaţii şi polimerul aminic reticulat pot fi formulate împreună în aceeaşi formă de dozare şi administrate simultan atâta timp cât ele nu afişează orice interacţiune medicament-medicament semnificativă clinic. Alternativ, aceste tratamente și polimerul aminic reticulat pot fi separate şi administrate secvenţial cu administrarea unuia fiind urmată de administrarea celuilalt.

Următoarele instanțe sunt metode care pot fi utilizate pentru a prepara un polimer aminic reticulat al prezentei invenții. Metodele din următoarele instanțe nu sunt revendicate. Invenția insuși este definită în revendicările anexate.

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

Instanța 2. Un procedeu pentru prepararea unui polimer aminic reticulat particular, procedeul cuprinzând (i) polimerizarea unui monomer conţinând 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, şi (iv) reticularea polimerului aminic preformat cu un agent de reticulare cuprinzand radicali amino-reactivi intr-un amestec de reacţie, în care reticulările carbon-carbon sunt formate în primul rând în etapa de polimerizare şi reticulările azot-azot sunt formate in primul rand in etapa de reticulare.

Instanța 3. Un procedeu pentru prepararea unui polimer aminic reticulat particular, procedeul cuprinzând formarea polimerului aminic reticulat particular în cel puţin două etape de polimerizare/reticulare, prima etapă cuprinzând polimerizarea unui monomer conţinând amină pentru a forma un polimer aminic preformat având o capacitate de legare a clorurii de cel puţin 10 mmol/g în Fluid gastric simulat („SGF“) şi un Raport al expandării în intervalul de 2 până la 10, a doua etapă cuprinzând reticularea polimerului aminic preformat cu un agent de reticulare într-un amestec de reacţie pentru a produce reticulări azot-azot in polimerul aminic preformat.

Instanța 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 puţin 10 mmol/g în Fluid gastric simulat („SGF“) şi un Raport al expandării în intervalul de 2 până la 10, a doua etapă cuprinzând reticularea polimerului aminic preformat cu un agent de reticulare conţinând radicali amino-reactivi pentru a forma un polimer aminic reticulat post-polimerizare intr-un amestec de reacţie, polimerul aminic reticulat post-polimerizare rezultat avand o capacitate de legare pentru fosfat, citrat şi/sau taurocolat în SIB sau SOB care este mai mică decât capacitatea de legare a polimerului aminic preformat pentru fosfat, citrat şi/sau taurocolat din acelaşi test.

Instanța 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 puţin 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 puţin 80 microni, (ii) deprotonarea cel puţin parţial a polimerului aminic preformat cu o bază şi (iii) reticularea polimerului aminic preformat deprotonat intr-un amestec de reacţie cu un agent de reticulare conţinând radicali amino-reactivi pentru a forma un polimer aminic reticulat post-polimerizare.

Instanța 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 puţin 10 mmol/g în Fluid gastric simulat („SGF“) și un Raport al expandării în intervalul de 2 până la 10, (ii) deprotonarea cel puţin parţial 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, şi (iv) reticularea într-un amestec de reacţie a polimerului aminic preformat deprotonat, expandat cu un agent de reticulare conţinând radicali amino-reactivi pentru a forma un polimer aminic reticulat post-polimerizare.

Instanța 7. Procedeul din oricare Instanță enumerată precedentă în care agentul de expandare este un solvent polar.

Instanța 8. Procedeul din oricare Instanță 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 combinaţie a acestora.

Instanța 9. Procedeul din oricare Instanța enumerată precedentă în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie este mai mic de 4:1.

Instanța 10. Procedeul din oricare Realizare enumerată precedentă în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie este mai mic de 3:1.

Instanța 11. Procedeul din oricare Instanța enumerată precedentă în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie este mai mic de 2:1.

Instanța 12. Procedeul din oricare Instanța enumerată precedentă în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat in amestecul de reacţie este mai mic de 1:1.

Instanța 13. Procedeul din oricare Instanța enumerată precedentă în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie este mai mic de 0,5:1.

Instanța 14. Procedeul din oricare Instanța enumerată precedentă în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie este mai mic de 0,4:1.

Instanța 15. Procedeul din oricare Instanța enumerată precedentă în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie este de cel puţin 0,3:1.

Instanța 16. Procedeul din oricare Instanță enumerată precedentă în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat in amestecul de reacţie este de cel puţin 0,15:1.

Instanța 17. Procedeul din oricare Instanță enumerată precedentă în care agentul de reticulare cuprinde cel puţin două grupări funcţionale amino-reactive.

Instanța 18. Procedeul din oricare Instanță enumerată precedentă în care agentul de reticulare este un compus conţinând cel puţin două grupări amino-reactive selectate din grupul constand din halogenuri de alchil, epoxizi, fosgen, anhidride, carbamaţi, carbonaţi, izocianaţi, tioizocianaţi, esteri, esteri activaţi, acizi carboxilici şi derivaţi ai acestora, sulfonaţi şi derivaţi ai acestora, halogenuri de acil, aziridine, α,β-carbonili nesaturaţi, cetone, aldehide, și grupări de pentafluoroaril.

Instanța 19. Procedeul din oricare Instanță enumerată precedentă în care agentul de reticulare este un agent de reticulare selectat din Tabelul B.

Instanța 20. Procedeul din oricare Instanță enumerată precedentă în care agentul de reticulare este un dicloroalcan.

Instanța 21. Procedeul din oricare Instanță enumerată precedentă în care agentul de reticulare este dicloroetan sau dicloropropan.

Instanța 22. Procedeul din oricare Instanță enumerată precedentă în care amestecul de reacţie cuprinde un solvent nepolar.

Instanța 23. Procedeul din oricare Instanță enumerată precedentă în care amestecul de reacţie cuprinde un solvent de reticulare.

Instanța 24. Procedeul din oricare Instanță enumerată precedentă în care agentul de expandare și solventul sunt nemiscibili.

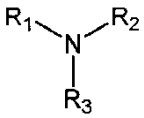
Instanța 25. Procedeul din oricare Instanță enumerată precedentă în care agentul de expandare și agentul de reticulare sunt nemiscibili.

Instanța 26. Procedeul din oricare Instanță enumerată precedentă în care polimerul preformat este combinat cu agentul de reticulare și solventul înainte ca polimerul să fie combinat cu agentul de expandare.

Instanța 27. Procedeul din oricare Instanță enumerată precedentă în care procedeul cuprinde suplimentar formarea polimerului aminic preformat intr-un sistem de solvenţi şi polimerul aminic reticulat este format fără izolarea polimerului aminic preformat din sistemul de solvenţi.

Instanța 28. Procedeul din oricare Instanță enumerată precedentă în care polimerul aminic preformat cuprinde restul unei amine selectate din Tabelul C.

Instanța 29. Procedeul din oricare Instanță enumerată precedentă în care polimerul aminic preformat cuprinde restul unei amine care corespunde cu Formula 1:



Formula 1

in care R_1, R_2 şi R_3 sunt in mod independent hidrogen, hidrocarbil, hidrocarbil substituit cu condiţia, totuşi, ca cel puţin unul dintre R_1, R_2 şi R_3 să fie altul decât hidrogen.

Instanța 30. Procedeul din oricare Instanță enumerată precedentă în care polimerul aminic preformat este caracterizat printr-o primă selectivitate pentru clorură faţă de citrat, fosfat şi/sau taurocolat în SIB şi/sau SOB şi polimerul reticulat este caracterizat printr-o a doua selectivitate pentru clorură faţă de citrat, fosfat şi/sau taurocolat în SIB şi/sau SOB în care:

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

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

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

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

Instanța 31. Procedeul din Instanța 30 în care polimerul reticulat are o capacitate redusă de legare pentru clorură în SGF faţă de polimerul aminic preformat.

Instanța 32. Procedeul din Instanța 30 în care faţă de polimerul aminic preformat polimerul reticulat post-polimerizare are (i) o capacitate crescută de legare pentru clorură şi o capacitate redusă de legare pentru fosfat în SIB şi (ii) o capacitate redusă de legare în SGF.

Instanța 33. Procedeul din Instanța 30 în care faţă de polimerul aminic preformat polimerul reticulat post-polimerizare are (i) o capacitate crescută de legare pentru clorură şi o capacitate redusă de legare pentru fosfat, citrat şi/sau taurocolat, în combinaţie, în SOB şi (ii) o capacitate redusă de legare în SGF.

Instanța 34. Un procedeu pentru prepararea unui polimer aminic reticulat cuprinzând reticularea unui polimer aminic preformat intr-un amestec de reacţie pentru a forma un polimer aminic reticulat, amestecul de reacţie cuprinzând polimerul aminic preformat, un solvent, şi un agent de reticulare, in care polimerul aminic preformat este caracterizat printr-o primă selectivitate pentru clorură faţă de citrat, fosfat şi/sau taurocolat în SIB şi/sau SOB şi polimerul reticulat este caracterizat printr-o a doua selectivitate pentru clorură faţă de citrat, fosfat şi/sau taurocolat în SIB şi/sau SOB în care:

(i) polimerul reticulat are o capacitate crescută de legare pentru clorură şi o capacitate redusă de legare pentru fosfat in SIB faţă de polimerul aminic preformat,

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

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

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

Instanța 35. Procedeul din Instanța 34 în care polimerul reticulat are o capacitate redusă de legare pentru clorură în SGF faţă de polimerul aminic preformat.

Instanța 36. Procedeul din Instanța 34 în care faţă de polimerul aminic preformat polimerul reticulat post-polimerizare are (i) o capacitate crescută de legare pentru clorură şi o capacitate redusă de legare pentru fosfat în SIB şi (ii) o capacitate redusă de legare în SGF.

Instanța 37. Procedeul din Instanța 34 în care faţă de polimerul aminic preformat polimerul reticulat post-polimerizare are (i) o capacitate crescută de legare pentru clorură şi o capacitate redusă de legare pentru fosfat, citrat şi/sau taurocolat, în combinaţie, în SOB şi (ii) o capacitate redusă de legare in SGF.

Instanța 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 intr-un amestec de reacţie cuprinzand un solvent de dispersare, un agent de reticulare, şi agentul de expandare, şi (iii) reticularea polimerului aminic preformat în amestecul de reacţie pentru a forma polimerul aminic reticulat, în care polimerul aminic preformat este reticulat şi are o capacitate de absorbţie pentru agentul de expandare, şi cantitatea agentului de expandare în

amestecul de reacţie este mai mică decât capacitatea de absorbţie a polimerului aminic preformat pentru agentul de expandare.

Instanța 42. Procedeul din Instanța 41 în care procedeul cuprinde în plus deprotonarea polimerului aminic preformat cu o bază înainte ca acesta să fie expandat cu agentul de expandare.

Instanța 43. Procedeul din Instanța 41 sau 42 în care reticulările din polimerul aminic preformat sunt în primul rând reticulări carbon-carbon şi reticulările azot-azot sunt formate in primul rand in etapa de reticulare.

Instanța 44. Procedeul din oricare dintre Instanțele 41 până la 43 în care polimerul aminic preformat are o capacitate de legare a clorurii de cel puţin 10 mmol/g în Fluid gastric simulat („SGF“) şi un Raport al expandării în intervalul de 2 până la 10, şi polimerul aminic reticulat are o capacitate de legare pentru fosfat, citrat şi/sau taurocolat în SIB sau SOB care este mai mică decât capacitatea de legare a polimerului aminic preformat pentru fosfat, citrat şi/sau taurocolat din acelaşi test.

Instanța 45. Procedeul din oricare dintre Instanțele 41 până la 44 în care solventul de dispersare cuprinde un solvent nepolar.

Instanța 46. Procedeul din oricare dintre Instanțele 41 până la 45 în care solventul de dispersare cuprinde un solvent care este inert chimic faţă de polimerul aminic preformat.

Instanța 47. Procedeul din oricare dintre Instanțele 41 până la 46 în care solventul de dispersare cuprinde un solvent de reticulare.

Instanța 48. Procedeul conform oricare dintre Instanțele 41 până la 44 în care agentul de reticulare este solventul de dispersare.

Instanța 49. Procedeul din oricare dintre Instanțele 41 până la 48 în care agentul de expandare şi solventul de dispersare sunt nemiscibili.

Instanța 50. Procedeul din oricare dintre Instanțele 41 până la 49 în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie este mai mic de 4:1.

Instanța 51. Procedeul din oricare dintre Instanțele 41 până la 50 în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie este mai mic de 3:1.

Instanța 52. Procedeul din oricare dintre Instanțele 41 până la 51 în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie este mai mic de 2:1.

Instanța 53. Procedeul din oricare dintre Instanțele 41 până la 52 în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie este mai mic de 1:1.

Instanța 54. Un procedeu pentru prepararea unui polimer aminic reticulat, procedeul cuprinzând (i) expandarea unui polimer aminic preformat cu un agent de expandare, şi (ii) reticularea polimerului aminic preformat pentru a forma polimerul aminic reticulat intr-un amestec de reacţie cuprinzând un agent de reticulare şi agentul de expandare, în care polimerul aminic preformat este reticulat şi are o capacitate de absorbţie pentru agentul de expandare, cantitatea agentului de expandare in amestecul de reacţie este mai mică decât capacitatea de absorbţie a polimerului aminic preformat pentru agentul de expandare, şi raportul de masă al agentului de expandare la polimerulul aminic preformat in amestecul de reacţie este mai mic de 1:1.

Instanța 55. Procedeul din oricare dintre Instanțele 41 până la 54 în care agentul de expandare este un solvent polar.

Instanța 56. Procedeul din oricare dintre Instanțele 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 combinaţie a acestora.

Instanța 57. Procedeul din oricare dintre Instanțele 41 până la 56 in care agentul de expandare este apă.

Instanța 58. Procedeul din oricare dintre Instanțele 41 până la 57 în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie este mai mic de 0,5:1.

Instanța 59. Procedeul din oricare dintre Instanțele 41 până la 58 în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie este mai mic de 0,4:1.

Instanța 60. Procedeul din oricare dintre Instanțele 41 până la 59 în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie este mai mic de 0,3:1.

Instanța 61. Procedeul din oricare dintre Instanțele 41 până la 60 în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie este de cel puţin 0,15:1.

Instanța 62. Procedeul din oricare dintre Instanțele 41 până la 61 în care agentul de reticulare cuprinde cel puţin două grupări funcţionale amino-reactive.

Instanța 63. Procedeul din oricare dintre Instanțele 41 până la 62 în care agentul de reticulare este un compus conţinând cel puţin două grupări amino-reactive selectat din grupul constand din halogenuri de alchil, epoxizi, fosgen, anhidride, carbamaţi, carbonaţi, izocianaţi, tioizocianaţi, esteri, esteri activaţi, acizi carboxilici şi derivaţi ai acestora, sulfonaţi şi derivaţi ai acestora, halogenuri de acil, aziridine, α,β-carbonili nesaturaţi, cetone, aldehide, şi grupări de pentafluoroaril.

Instanța 64. Procedeul din oricare dintre Instanțele 41 până la 63 în care agentul de reticulare este un agent de reticulare selectat din Tabelul B.

Instanța 65. Procedeul din oricare dintre Instanțele 41 până la 64 în care agentul de reticulare este un dicloroalcan.

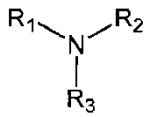
Instanța 66. Procedeul din oricare dintre Instanțele 41 până la 65 în care agentul de reticulare este dicloroetan sau dicloropropan.

Instanța 67. Procedeul din oricare dintre Instanțele 41 până la 66 în care agentul de expandare şi agentul de reticulare sunt nemiscibili.

Instanța 68. Procedeul din oricare dintre Instanțele 41 până la 67 în care polimerul preformat este combinat cu agentul de reticulare şi solventul de dispersare înainte ca polimerul să fie expandat cu agentul de expandare.

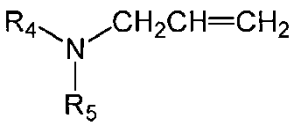
Instanța 69. Procedeul din oricare dintre Instanțele 41 până la 68 in care procedeul suplimentar cuprinde formarea polimerului aminic preformat intr-un sistem de solvenţi şi polimerul aminic reticulat este format fără izolarea polimerului aminic preformat din sistemul de solvenţi.

Instanța 70. Procedeul din oricare dintre Instanțele 41 până la 69 în care polimerul aminic preformat cuprinde restul unei amine care corespunde cu Formula 1:



Formula 1

Instanța 71. Procedeul din oricare dintre Instanțele 41 până la 69 în care polimerul aminic preformat cuprinde restul unei amine care corespunde cu Formula 1



Formula 1a

in care R_4 şi R_5 sunt in mod independent hidrogen, hidrocarbil, sau hidrocarbil substituit.

Instanța 72. Procedeul conform Instanței 71 în care R_4 şi R_5 sunt in mod independent hidrogen, alifatic sau heteroalifatic.

Instanța 73. Procedeul conform Instanței 71 în care R_4 şi R_5 sunt in mod independent hidrogen, alil, sau aminoalchil.

Instanța 74. Procedeul din oricare dintre Instanțelor 41 până la 73 în care polimerul aminic preformat cuprinde restul unei amine din Tabelul C.

Instanța 75. Procedeul din oricare dintre Instanțele 41 până la 74 în care polimerul aminic preformat cuprinde restul de alilamină.

Instanța 76. Procedeul din oricare dintre Instanțele 41 până la 75 în care polimerul aminic preformat cuprinde restul de dialilpropildiamină.

Instanța 77. Procedeul din oricare dintre Instanțele 41 până la 76 în care polimerul aminic preformat este un copolimer cuprinzând resturile de alilamină şi dialilpropildiamină.

Instanța 78. Procedeul din oricare dintre Instanțele 41 până la 77 in care polimerul aminic preformat este caracterizat printr-o primă selectivitate pentru clorură faţă de citrat, fosfat şi/sau taurocolat în SIB şi/sau SOB şi polimerul reticulat este caracterizat printr-o a doua selectivitate pentru clorură faţă de citrat, fosfat şi/sau taurocolat în SIB şi/sau SOB în care:

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

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

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

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

Instanța 79. Procedeul din Instanța 78 în care polimerul reticulat are o capacitate redusă de legare pentru clorură în SGF faţă de polimerul aminic preformat

Instanța 80. Procedeul din Instanța 78 în care faţă de polimerul aminic preformat polimerul reticulat post-polimerizare are (i) o capacitate crescută de legare pentru clorură şi o capacitate redusă de legare pentru fosfat în SIB şi (ii) o capacitate redusă de legare în SGF.

Instanța 81. Procedeul din Instanța 78 în care faţă de polimerul aminic preformat polimerul reticulat post-polimerizare are (i) o capacitate crescută de legare pentru clorură şi o capacitate redusă de legare pentru fosfat, citrat şi/sau taurocolat, în combinaţie, în SOB şi (ii) o capacitate redusă de legare în SGF.

Instanța 82. Un procedeu pentru prepararea unui polimer aminic reticulat, procedeul cuprinzand reticularea unui polimer aminic preformat intr-un amestec de reacţie pentru a forma polimerul aminic reticulat, amestecul de reacţie cuprinzând polimerul aminic preformat, un agent de expandare care expandează polimerul aminic preformat şi dicloroetan.

Instanța 83. Procedeul din Instanța 82 în care amestecul de reacţie cuprinde un solvent de dispersare.

Instanța 84. Procedeul din Instanța 82 sau 83 în care amestecul de reacţie cuprinde un solvent de dispersare care este inert chimic faţă de polimerul aminic preformat.

Instanța 85. Procedeul din Instanța 82 sau 83 în care amestecul de reacţie cuprinde un solvent de dispersare şi solventul de dispersare este dicloroetan.

Instanța 86. Procedeul din oricare dintre Instanțele 82 până la 85 în care agentul de expandare şi dicloroetan sunt nemiscibili.

Instanța 87. Procedeul din oricare dintre Instanțele 82 până la 86 în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie este mai mic de 4:1.

Instanța 88. Procedeul din oricare dintre Instanțele 82 până la 86 în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie este mai mic de 3:1.

Instanța 89. Procedeul din oricare dintre Instanțele 82 până la 86 în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie este mai mic de 2:1.

Instanța 90. Procedeul din oricare dintre Instanțele 82 până la 86 în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie este mai mic de 1:1.

Instanța 91. Procedeul din oricare dintre Instanțele 82 până la 86 în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie este mai mic de 0,5:1.

Instanța 92. Procedeul din oricare dintre Instanțele 82 până la 86 în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie este mai mic de 0,4:1.

Realizarea 93. Procedeul din oricare dintre Instanțele 82 până la 86 în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie este mai mic de 0,3:1.

Instanța 94. Procedeul din oricare dintre Instanțele 82 până la 86 în care raportul de masă al agentului de expandare la polimerul aminic preformat în amestecul de reacţie este de cel puţin 0,15:1.

Instanța 95. Procedeul din oricare dintre Instanțele 82 până la 94 în care polimerul aminic preformat este deprotonat cu o bază înainte de a fi reticulat în amestecul de reacţie.

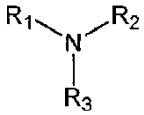
Instanța 96. Procedeul din oricare dintre Instanțele 82 până la 95 în care polimerul aminic preformat este reticulat şi reticulările sunt în primul rând reticulări carbon-carbon.

Instanța 97. Procedeul din oricare dintre Instanțele 82 până la 96 în care agentul de expandare este un solvent polar.

Instanța 98. Procedeul din oricare dintre Instanțele 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 combinaţie a acestora.

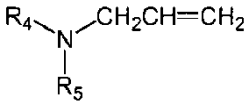
Instanța 99. Procedeul din oricare dintre Instanțele 82 până la 96 în care agentul de expandare este apă.

Instanța 100. Procedeul din oricare dintre Instanțele 82 până la 99 în care polimerul aminic preformat cuprinde restul unei amine care corespunde cu Formula 1:



Formula 1

Instanța 101. Procedeul din oricare dintre Instanțele 82 până la 99 în care polimerul aminic preformat cuprinde restul unei amine care corespunde cu Formula 1a



Formula 1a

in care R_4 şi R_5 sunt in mod independent hidrogen, hidrocarbil, sau hidrocarbil substituit.

Instanța 102. Procedeul din Instanța 101 în care R_4 şi R_5 sunt in mod independent hidrogen, alifatic sau heteroalifatic.

Instanța 103. Procedeul din Instanța 101 în care R_4 şi R_5 sunt in mod independent hidrogen, alil, sau aminoalchil.

Instanța 104. Procedeul din oricare dintre Instanțele 82 până la 99 în care polimerul aminic preformat cuprinde restul unei amine din Tabelul C.

Instanța 105. Procedeul din oricare dintre Instanțele 82 până la 99 în care polimerul aminic preformat cuprinde restul de alilamină.

Instanța 106. Procedeul din oricare dintre Instanțele 82 până la 99 în care polimerul aminic preformat cuprinde restul de dialilpropildiamină.

Instanța 107. Procedeul din oricare dintre Instanțele 82 până la 99 în care polimerul aminic preformat este un copolimer cuprinzând resturile de alilamină şi dialilpropildiamină.

Instanța 108. Procedeul din oricare dintre Instanțele 82 până la 107 in care polimerul aminic preformat este caracterizat printr-o primă selectivitate pentru clorură faţă de citrat, fosfat şi/sau taurocolat în SIB şi/sau SOB şi polimerul reticulat este caracterizat printr-o a doua selectivitate pentru clorură faţă de citrat, fosfat şi/sau taurocolat în SIB şi/sau SOB în care:

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

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

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

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

Instanța 109. Procedeul din Instanța 108 în care polimerul reticulat are o capacitate redusă de legare pentru clorură în SGF faţă de polimerul aminic preformat.

Instanța 110. Procedeul din Instanța 108 în care faţă de polimerul aminic preformat polimerul reticulat post-polimerizare are (i) o capacitate crescută de legare pentru clorură şi o capacitate redusă de legare pentru fosfat în SIB şi (ii) o capacitate redusă de legare în SGF.

Instanța 111. Procedeul din Instanța 108 în care faţă de polimerul aminic preformat polimerul reticulat post-polimerizare are (i) o capacitate crescută de legare pentru clorură şi o capacitate redusă de legare pentru fosfat, citrat şi/sau taurocolat, în combinaţie, în SOB şi (ii) o capacitate redusă de legare în SGF.

Prezenta invenție este definită de revendicările anexate. Cel mai larg aspect este stabilit in Realizarea 113 de mai jos. In plus, invenția poate fi de asemenea înțeleasă să includă Realizările 114-138, care toate se încadrează în domeniul revendicărilor.

Realizarea 113. O compoziţie farmaceutică cuprinzand un polimer aminic reticulat avand un raport al capacităţii de legare a ionilor de clorură faţă de capacitatea de legare a ionilor de fosfat în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“) de cel puţin 2,3:1, în mod respectiv, în care tamponul utilizat pentru testul SIB cuprinde 36 mM NaCl, 20 mM NaH_2PO_4, și 50 mM acid 2-(N-morfolino)etansulfonic (MES) tamponat la pH 5,5; și raportul dintre capacitatea de legare a ionului clorură și capacitatea de legare a ionului fosfat în SIB este determinat utilizând metoda dezvăluită in descrierea de sub antetul Metodei B.

Realizarea 114. O compoziţie farmaceutică a Realizării 113 cuprinzând un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionului clorură de cel puțin 1 mmol/g în tamponul anorganic simulat

al intestinului mic („SIB“) și o capacitate de legare a ionului fosfat de mai puțin de 0,4 mmol/g în SIB.

Realizarea 115. O compoziție farmaceutică a Realizării 113 cuprinzând un polimer aminic reticulat având un raport de expandare de mai puțin de 5.

Realizarea 116. O compoziţie farmaceutică în conformitate cu oricare din realizările precedente cuprinzând un polimer aminic reticulat având un conţinut de clorură reţinută de cel puţin 30% din clorura care a fost iniţial legată într-un Test de tranzit al compartimentului GI („GICTA“).

Realizarea 117. O compoziţie farmaceutică în conformitate cu oricare din realizările precedente cuprinzând un polimer aminic reticulat având un conţinut de clorură reţinută de cel puţin 0,5 mmol clorură/g de polimer într-un Test de tranzit al compartimentului GI („GICTA“).

Realizarea 118. O compoziţie farmaceutică în conformitate cu oricare din realizările precedente cuprinzând un polimer aminic reticulat având un conţinut de clorură reţinută de cel puţin 0,5 mmol clorură/g de polimer intr-un Test de tranzit al compartimentului GI („GICTA“) şi o retenţie de clorură la finalul GICTA de cel puţin 30% din clorura care a fost legată iniţial în GICTA.

Realizarea 119. O compoziţie farmaceutică în conformitate cu oricare din realizările precedente cuprinzând un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puţin 5 mmol/g într-un Test de 1 oră cu Fluid gastric simulat („SGF“) şi o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puţin 8 mmol/g într-un test de 24 de ore cu Fluid gastric simulat („SGF“).

Realizarea 120. O compoziţie farmaceutică în conformitate cu oricare din realizările precedente 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 puţin 50% din capacitatea sa de legare a ionilor de clorură într-un test de 24 de ore cu Fluid gastric simulat („SGF“).

Realizarea 121. O compoziţie farmaceutică în conformitate cu oricare din realizările precedente cuprinzând un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puţin 5 mmol/g într-un test de 1 oră cu Fluid gastric simulat („SGF“), o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puţin 8 mmol/g într-un test de 24 de ore cu Fluid gastric simulat („SGF“), şi o capacitate de legare a ionilor de clorură într-un test de 1 oră cu Fluid gastric simulat („SGF“) care este cel puţin 50% din capacitatea sa de legare a ionilor de clorură într-un test de 24 de ore cu Fluid gastric simulat („SGF“).

Realizarea 122. O compoziţie farmaceutică în conformitate cu oricare din realizările precedente cuprinzând un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură într-un test de 24 de ore cu Tampon organic şi anorganic de intestin mic simulat („SOB“) de cel puţin 2,5 mmol clorură/g polimer.

Realizarea 123. O compoziţie farmaceutică în conformitate cu oricare din realizările precedente cuprinzand un polimer aminic reticulat avand o capacitate de legare a ionilor de clorură într-un test de 2 ore cu Tampon organic şi anorganic de intestin mic simulat („SOB“) de cel puţin 0,5 mmol clorură/g polimer şi un test de 24 de ore cu Tampon organic şi anorganic de intestin mic simulat („SOB“) de cel puţin 2,5 mmol clorură/g polimer.

Realizarea 124. O compoziţie farmaceutică în conformitate cu oricare din realizările precedente cuprinzând un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puţin 2 mmol clorură/g polimer la 4 ore în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“).

Realizarea 125. O compoziţie farmaceutică în conformitate cu oricare din realizările precedente cuprinzând un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puţin 2 mmol clorură/g polimer la 4 ore în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“) şi un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puţin 2 mmol clorură/g polimer la 24 ore în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“).

Realizarea 126. O compoziţie farmaceutică în conformitate cu oricare din realizările precedente cuprinzând un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură într-un test de 24 de ore cu Tampon organic şi anorganic de intestin mic simulat („SOB“) de cel puţin 5,5 mmol clorură/g polimer.

Realizarea 127. O compoziţie farmaceutică în conformitate cu oricare din realizările precedente cuprinzand un polimer aminic reticulat cum s-a descris in oricare dintre paragrafele pană la in care polimerul aminic reticulat are o pKa de cel puţin 6 (la echilibru, măsurată în 100 mM NaCl).

Realizarea 128. O compoziţie farmaceutică în conformitate cu oricare din realizările precedente cuprinzand un polimer aminic reticulat avand (i) o capacitate de legare a protonului şi o capacitate de legare a clorurii de cel puţin 5 mmol/g în Fluid gastric simulat; şi (ii) o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puţin 4 mmol/g la 1 oră în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“).

Realizarea 129. O compoziţie farmaceutică în conformitate cu oricare din realizările precedente cuprinzând un polimer aminic reticulat având (i) o capacitate de legare a protonului şi o capacitate

de legare a clorurii de cel puţin 5 mmol/g în Fluid gastric simulat; şi (ii) o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puţin 4 mmol/g, şi o capacitate de legare a ionilor de fosfat de mai puţin de 2 mmol/g in Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“).

Realizarea 130. O compoziţie farmaceutică în conformitate cu oricare din realizările precedente cuprinzând un polimer aminic reticulat având (i) o capacitate de legare a protonului şi o capacitate de legare a clorurii de cel puţin 5 mmol/g în Fluid gastric simulat; şi (ii) o capacitate de legare a ionilor de clorură la 1 oră în Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“) de cel puţin 2 mmol/g.

Realizarea 131. O compoziţie farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având (i) o capacitate de legare a protonului şi o capacitate de legare a clorurii de cel puţin 5 mmol/g in Fluid gastric simulat; şi (ii) un raport al legării clorurii faţă de ionii de fosfat de cel puţin 2,3:1, în mod respectiv, in Tampon anorganic de intestin mic simulat („SIB“).

Realizarea 132. O compoziţie farmaceutică în conformitate cu oricare din realizările precedente cuprinzând un polimer aminic reticulat având (i) o capacitate de legare a protonului şi o capacitate de legare a clorurii de cel puţin 5 mmol/g la o oră în Fluid gastric simulat şi (ii) o capacitate de legare a protonului şi o capacitate de legare a clorurii în Fluid gastric simulat de cel puţin 8 mmol/g.

Realizarea 133. O compoziţie farmaceutică în conformitate cu oricare din realizările precedente cuprinzand un polimer aminic reticulat avand o capacitate de legare a protonului şi o capacitate de legare a clorurii la o oră în Fluid gastric simulat care este cel puţin X% din capacitatea de legare a protonului şi capacitatea de legare a clorurii, în mod respectiv, a polimerului aminic reticulat la 24 ore in Fluid gastric simulat in care X% este cel puţin 50%.

Realizarea 134. O compoziţie farmaceutică în conformitate cu oricare din realizările precedente cuprinzând un polimer aminic reticulat având (i) o selectivitate pentru clorură faţă de citrat, fosfat şi taurocolat în Tampon organic şi anorganic de intestin mic simulat („SOB“), şi (ii) o capacitate de legare a clorurii la 24 ore în SOB de cel puţin 4 mmol/g.

Realizarea 135. O compoziţie farmaceutică în conformitate cu oricare din realizările precedente cuprinzand un polimer aminic reticulat având o selectivitate pentru clorură faţă de citrat, fosfat şi taurocolat în Tampon organic şi 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.

Realizarea 136. O compoziţie farmaceutică în conformitate cu oricare din realizările precedente cuprinzând un polimer aminic reticulat având o capacitate de legare a ionilor de clorură de cel puţin 4 mmol/g, şi o capacitate de legare a ionilor de fosfat de mai puţin 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, şi/sau (v) peste 4 ore.

Realizarea 137. O compoziţie farmaceutică din oricare dintre Realizările 113 până la 136 pentru utilizare intr-o metodă de tratare a unei tulburări acid/bază la un animal încluzând un om îndepărtând HCl prin administrarea orală a respectivei compoziţii farmaceutice.

Realizarea 138. O compoziţie farmaceutică conţinând un polimer aminic reticulat prparat prin procedeul oricărora din Instanţele 41 până la 111 pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei tulburări acid/bază la un animal incluzând un om îndepărtând HCI prin administrarea orală a respectivei compoziţii farmaceutice.

Având descrisă invenţia în detaliu, va fi evident că sunt posibile modificări şi variaţii fără îndepărtare de domeniul invenţiei definit în revendicările anexate. Mai mult, ar trebui să se aprecieze că toate exemplele din prezenta divulgare sunt furnizate ca exemple nelimitative.

EXEMPLE

Următoarele exemple nelimitative sunt furnizate pentru a ilustra suplimentar prezenta invenţie. Ar trebui să se aprecieze de către cei calificaţi în domeniu că tehnicile divulgate în exemplele care urmează reprezintă abordări descoperite de inventatori că funcţionează bine în practica invenţiei, şi astfel pot fi considerate ca constituind exemple de moduri pentru practica lor. Totuşi, aceia calificaţi în domeniu ar trebui, în lumina prezentei divulgări, să aprecieze că pot fi făcute multe modificări în realizările specifice care sunt divulgate şi încă să obţină un rezultat identic sau similar fără a se îndepărta de la scopul invenţiei definit în revendicările anexate.

PROCEDURĂ GENERALĂ PENTRU RETICULAREA DISPERSATĂ ÎN DCE

Perlele uscate de polimer aminic preformat au fost adăugate la un vas de reactor echipat cu o padelă de agitare şi 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, şi agitarea a fost continuată timp de 30 de minute. După 30 de minute, flaconul a fost imersat intr-o baie cu ulei ţinută la o temperatură aleasă. Reacţia a fost ţinută în baia de ulei şi agitată utilizând agitarea mecanică sub o atmosferă de azot pentru o perioadă de timp aleasă. A fost adăugat metanol la reacţie şi, a fost îndepărtat solventul prin decantare. Perlele au fost apoi

filtrate, şi purificate apoi prin spălare (MeOH de două ori, H_2O o dată, HCl 1N de două ori, H_2O o dată, 1N NaOH de trei ori, şi apoi H_2O până când pH-ul soluţiei 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

În afară de cazul când s-a notat altfel, procedura de exemplu de mai jos este reţeta standard pentru toate exemplele din această secţiune. 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, şi timp de reacţie de 16 ore.

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 şi intrare a gazelor de azot. La perle a fost adăugat 1,2-dicloroetan (DCE) (90 mL, conducand 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, şi agitarea a fost continuată timp de 30 de minute. După 30 de minute, flaconul a fost imersat într-o baie cu ulei ţinută la 70°C. Reacţia a fost ţinută în baia de ulei şi agitată utilizând agitarea mecanică sub o atmosferă de azot timp de 16 ore. A fost adăugat metanol (100 mL) la reacţie şi, a fost îndepărtat solventul prin decantare. Perlele au fost apoi filtrate, şi purificate apoi prin spălare (MeOH de două ori, H_2O o dată, HCl 1N de două ori, H_2O o dată, 1N NaOH de trei ori, şi apoi H_2O până cand pH-ul soluţiei după spălare a fost 7). Perlele purificate au fost apoi uscate prin liofilizare timp de 48 de ore.

- EFECTUL APEI ASUPRA REACŢIEI DE RETICULARE DISPERSATĂ ÎN DCE

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

Perlele de polimer aminic preformat care au fost sursa de perle uscate pentru reacţia de reticulare dispersată în DCE au fost preparate după cum urmează. Două soluţii apoase de stoc de monomer (50% g/g) au fost preparate dizolvand in mod independent 43,83 g clorhidrat de alilamină şi 45,60 g DAPDA în apă. Un balon cu fund rotund cu 3 gâturi, de 2 L, cu patru deflectoare laterale echipat cu un agitator deasupra (agitare la 180 rpm), aparat Dean-Stark şi condensator, şi intrare de azot, a fost încărcat cu 12 g surfactant (Stepan Sulfonic 100) dizolvat in 1,200 g dintr-o soluţie de heptan/clorobenzen (26/74 v/v), urmat de soluţiile apoase de stoc, şi o porţie suplimentară de apă (59,14 g). Într-un vas separat, a fost preparată o soluţie de 15 g% de iniţiator V-50 (9,08 g) în apă. Cele două amestecuri au fost barbotate în mod independent cu azot în timp ce vasul de reacţie a fost adus până la 67 °C într-o baie cu ulei (aproximativ 30 min). Sub atmosferă inertă, a fost adăugată soluţia de iniţiator la amestecul de reacţie, şi ulterior încălzită până la 67 °C timp de 16 ore. O a doua alicotă din soluţia de iniţiator (egală cu prima) şi amestecul de reacţie, au fost barbotate cu azot timp de 30 de minute şi combinate înainte de creşterea temperaturii până la 115 °C pentru o etapă finală de deshidratare (Dean-Stark). Reacţia a fost ţinută la 115 °C până când apa a încetat colectarea în captatorul Dean-Stark (6 ore, 235 mL îndepărtaţi, >90% din apa totală, $T_{internă}$ > 99°C). Reacţia a fost lăsată să se răcească la temperatura camerei, şi agitarea a fost oprită pentru a permite perlelor să se aşeze. Faza organică a fost îndepărtată din turta de perle prin decantare. Perlele au fost purificate prin spălare (MeOH de două ori, H_2O o dată, HCl 1N de două ori, H_2O o dată, 1N NaOH de trei ori, şi apoi H_2O până când pH-ul soluţiei după spălare a fost 7) şi uscate prin liofilizare.

Tabelul 1.

Gradientul conţinutului 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 in 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

Gradientul conţinutului 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)**
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 ŞI TEMPERATURII

Efectul temperaturii asupra reacţiei a fost studiat prin urmărirea progresului reacţiei în funcţie de timp. În aceste experimente, s-a descoperit că performanţa dorită a putut fi obţinută la toate temperaturile studiate între 55 °C şi 70 °C, deşi progresul reacţiei este mai mic la temperaturi mai scăzute (Tabelul 2, Tabelul 3, Tabelul 4 şi Tabelul 5).

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 reacţie, utilizând rapoartele descrise, şi 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-(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 reacţie, utilizând rapoartele descrise, şi 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

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 reacţie, utilizând rapoartele descrise, şi 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-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 reacţie, utilizând rapoartele descrise, şi 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 reacţie, utilizând rapoartele descrise, şi 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

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 reacţie, utilizând rapoartele descrise, şi 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-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												

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

A fost explorat efectul cantităţii de DCE adăugată la amestecul de reacţie pentru a dispersa perlele (Tabelul 6). In aceste condiţii, s-a descoperit că raportul de DCE la perlă (polimer aminic preformat) nu modifică substanţial 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 menţinut constant 90 mL de DCE, şi 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, şi 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

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

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 şi capacitatea de legare a clorurii au fost neafectate dacă mai puţin 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 reacţie. (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 reacţie.												
ID unic	**mol % HCl: Perlă aminică**	**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)**
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												

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

Perlele uscate de polimer aminic preformat au fost adăugate într-un vas de reacţie echipat cu o padelă de agitare şi 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, şi 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. Reacţia a fost încălzită utilizând agitarea mecanică sub o atmosferă de azot timp de 16 ore. A fost adăugat metanol la reacţie şi, a fost îndepărtat solventul prin decantare. Perlele au fost apoi filtrate, şi purificate apoi prin spălare (MeOH de două ori, H_2O o dată, HCl 1N de două ori, H_2O o dată, 1N NaOH de trei ori, şi apoi H_2O până când pH-ul soluţiei 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

În afară de cazul când s-a notat altfel, procedura de exemplu de mai jos este reţeta standard pentru toate exemplele din această secţiune. 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, şi timp de reacţie de 16 ore.

Perlele uscate (3,00 g) au fost adăugate la un balon cu fund rotund de 250 mL echipat cu o padelă de agitare şi 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 in heptan utilizand 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, şi 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. Reacţia a fost încălzită utilizând agitarea mecanică sub o atmosferă de azot timp de 16 ore. A fost adăugat metanol (100 mL) la reacţie şi, a fost îndepărtat solventul prin decantare. Perlele au fost apoi filtrate, şi purificate apoi prin spălare (MeOH de două ori, H_2O o dată, HCl 1N de două ori, H_2O o dată, 1N NaOH de trei ori, şi apoi H_2O până când pH-ul soluţiei după spălare a fost 7). Perlele purificate au fost apoi uscate prin liofilizare timp de 48 de ore.

EFECTUL CANTITĂŢII DE RETICULANT DCE ASUPRA REACŢIEI DISPERSATE ÎN HEPTAN

A fost explorat efectul cantităţii de DCE adăugată la o reticulare din a doua etapă dispersată în solvent inert (Tabelul 8). În aceste experimente, 2 echivalenţi de DCE (faţă de azot în polimerul aminic preformat) au dat materialul cu cea mai bună combinaţie de selectivitate ridicată şi legare ridicată a clorurii după cum s-a măsurat în SIB şi SOB.

Tabelul 8.

Efectul cantităţii de DCE (exprimată ca echivalent molar) din reacţia dispersată în heptan asupra selectivităţii 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												

EFECTUL SOLVENŢILOR DE DISPERSARE - RETICULANTUL DCE

A fost explorat efectul utilizării de diferiţi solvenţi inerţi 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 şi legare a clorurii relativ scăzute în SIB. Adăugarea de apă la amestecurile de reacţie cu DMF nu a afectat performanţa în SIB, dar a scăzut semnificativ selectivitatea şi legarea clorurii în SOB.

Tabelul 9.

Reticularea din a doua etapă utilizând DCE ca reticulant în DMF şi clorobenzen (PhCI) 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-C3 FA	DMF	4	1,33	3,3	NM	NM	NM	12,2	2,2	4,6	1,4	1,2	1,4	1,2
019050-	PhCl	1	0,66	1,5	51	114	245	12,8	2,2	5,3	1,9	0,1	4,8	0,4

Reticularea din a doua etapă utilizând DCE ca reticulant în DMF şi 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)**
A1 FA														
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 RETICULANŢILOR AMESTECAŢI DCE/DCP

Perlele uscate de polimer aminic preformat au fost adăugate la un vas de reactor echipat cu o padelă de agitare şi intrare a gazelor de azot. La perle au fost adăugaţi secvenţial 1,3-dicloropropan (DCP) şi 1,2-dicloroetan (DCE). Perlele au fost dispersate în soluţia de DCE/DCP utilizând agitarea mecanică. A fost adăugată apă direct la dispersie, şi agitarea a fost continuată timp de 30 de minute. După 30 de minute, flaconul a fost imersat intr-o baie cu ulei ţinută la o temperatură aleasă. Reacţia a fost ţinută în baia de ulei şi agitată utilizând agitarea mecanică sub o atmosferă de azot pentru o perioadă de timp aleasă. A fost adăugat metanol la reacţie şi, a fost îndepărtat solventul prin decantare. Perlele au fost apoi filtrate, şi purificate apoi prin spălare (MeOH de două ori, H_2O o dată, HCl 1N de două ori, H_2O o dată, 1N NaOH de trei ori, şi apoi H_2O până când pH-ul soluţiei 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: SISTEMUL RETICULANŢILOR AMESTECAŢI DCE/DCP

În afară de cazul când s-a notat altfel, procedura de exemplu de mai jos este reţeta standard pentru toate exemplele din această secţiune. 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, şi timp de reacţie de 16 ore.

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 şi intrare a gazelor de azot. La perle au fost adăugaţi DCP (4,30 mL) şi 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, şi agitarea a fost continuată timp de 30 de minute. După 30 de minute, flaconul a fost imersat intr-o baie cu ulei ţinută la 70 °C. Reacţia a fost ţinută în baia de ulei şi agitată utilizând agitarea mecanică sub o atmosferă de azot timp de 16 ore. A fost adăugat metanol (60 mL) la reacţie şi, a fost îndepărtat solventul prin decantare. Perlele au fost apoi filtrate, şi purificate apoi prin spălare (MeOH de două ori, H_2O o dată, HCl 1N de două ori, H_2O o dată, 1N NaOH de trei ori, şi apoi H_2O până când pH-ul soluţiei după spălare a fost 7). Perlele purificate au fost apoi uscate prin liofilizare timp de 48 de ore.

- RETICULAREA DISPERSATĂ ÎN DCE/DCP - EFECTUL CANTITĂŢII DE DCE

A fost explorat efectul utilizării diferitelor rapoarte într-un sistem de reticulanţi amestecaţi în care reticulantul(ţii) este de asemenea solventul de dispersare (Tabelul 10). S-a descoperit că creşterea cantităţii de DCP a condus la o selectivitate scăzută pentru clorură faţă de fosfat in SIB.

Tabelul 10.

Efectul utilizării diferitelor rapoarte de DCE şi DCP într-o a doua etapă de reticulare. Partea non-DCE din soluţie 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)**

Efectul utilizării diferitelor rapoarte de DCE şi DCP într-o a doua etapă de reticulare. Partea non-DCE din soluţie 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 FA	100	1,1	NM	NM	NM	11,3	5,2	1,3	1,5	0,0	3,7	0,1
019031-B2 FA	92	1,0	NM	NM	NM	11,2	5,2	1,4	3,2	0,0	4,8	0,3
019031-B3 FA	84	0,9	NM	NM	NM	11,3	4,9	1,7	2,9	0,1	4,8	0,3
019031-B4 FA	76	1,0	NM	NM	NM	11,3	4,8	1,8	1,9	0,0	4,6	0,1
019031-B5 FA	68	1,0	NM	NM	NM	11,4	4,6	1,9	2,4	0,0	4,8	0,2
019031-B6 FA	0	1,1	NM	NM	NM	11,2	3,1	3,5	3,1	0,1	4,4	0,3
NM: Nemăsurat												

RETICULAREA DISPERSATĂ ÎN DCE/DCP - EFECTUL CANTITĂŢII DE APĂ

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

Tabelul 11.

Efectul conţinutului de apă într-o reacţie 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)**				
			D10	**D50**	**D90**	**SGF**	**SIB-Cl**	**SIB-P**	**SOB-Cl (2 ore)**	**SOB-P (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 CANTITĂŢII DE HEPTAN ASUPRA SISTEMULUI DE RETICULANŢI AMESTECAŢI DCE/DCP

A fost explorat efectul diluării unui sistem al reticulanţilor DCE/DCP amestecaţi cu heptan (Tabelul 12). Pe măsură ce cantitatea de heptan creşte (de exemplul 80% heptan), amestecul de reacţie seamănă mult mai mult cu o reacţie de reticulare unde solventul de dispersare este un solvent inert (adică nu un reticulant). În aceste condiţii, atât selectivitatea pentru clorură cât şi legarea clorurii totale în SIB au fost afectate pe măsură ce s-a adăugat mai mult heptan. Alternativ, nici selectivitatea nici legarea clorurii totale după cum s-a măsurat prin SOB nu au fost afectate substanţial până la 40% din volum de heptan.

Tabelul 12.

A fost studiat efectul diluării unui sistem mixt de reticulanţi 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 inlocuit cu heptan.										
ID unic	**Vol % de heptan in amestecul de solvenţi 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 REACŢIA „NE-DISPERSATĂ“- RETICULANT DCP

Perlele uscate de polimer aminic preformat au fost adăugate într-un vas de reacţie. La perle s-a adăugat apă. Perlele au fost apoi agitate uşor 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, şi 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 reacţie. Perlele au fost filtrate, şi purificate apoi prin spălare (MeOH de două ori, H_2O o dată, HCl 1N de două ori, H_2O o dată, 1N NaOH de trei ori, şi apoi H_2O până când pH-ul soluţiei 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 REACŢIA „NE-DISPERSATĂ“- *RETICULANT* DCP

În afară de cazul când s-a notat altfel, procedura de exemplu de mai jos este reţeta standard pentru toate exemplele din această secţiune. Mai specific, aceasta înseamnă un raport de 0,68 mol ec DCP (raport molar de DCP la azot total in polimerul aminic preformat), raport de masă al apei la perlă de 0,25:1, temperatură a jachetei (manta de încălzire) de 70°C, şi timp de reacţie de 16 ore.

Perlele uscate de polimer aminic preformat (0,40 g) au fost adăugate la o fiolă de scintilaţie 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 uşor 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 in polimerul aminic preformat) la fiolă, şi 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 reacţie. Perlele au fost filtrate, şi purificate apoi prin spălare (MeOH de două ori, H_2O o dată, HCl 1N de două ori, H_2O o dată, 1N NaOH de trei ori, şi apoi H_2O până când pH-ul soluţiei după spălare a fost 7). Perlele purificate au fost apoi uscate prin liofilizare timp de 48 de ore.

Efectul cantităţii de apă în reacţia de reticulare ne-dispersată

A fost studiat efectul apei adăugate la reacţiile de reticulare ne-dispersată (Tabelul 13). În aceste experimente, s-a descoperit că conţinutul de apă care a dat cea mai mare selectivitate şi cea mai mare legare a clorurii după cum s-a măsurat in SIB s-a descoperit ca fiind mai puţin decât raportul apei la perlă de 0,5:1.

Tabelul 13.

Efectul conţinutului de apă în reacţia 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)**

Efectul conţinutului de apă în reacţia 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 echivalenţilor molari de reticulant DCP asupra reticulării din reacţia „ne-dispersată“

A fost explorat efectul cantităţii de DCP adăugată la reacţia de reticulare ne-dispersată (Tabelul 14). În aceste condiţii, s-a descoperit că echivalenţii molari de DCP care au dat cea mai mare selectivitate şi cea mai mare legare a clorurii totale după cum s-a măsurat în SIB s-a descoperit ca fiind mai puţin decât raportul de masă al apei la perlă de 0,5:1.

Tabelul 14.

Efectul echivalenţilor 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												

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

Perlele uscate de polimer aminic preformat au fost adăugate într-un vas de reacţie echipat cu o padelă de agitare şi 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, şi agitarea a fost continuată timp de 30 de minute. S-a adăugat 1,3-dicloropropan (DCP) simplu la flacon, care a fost apoi imersat intr-o baie cu ulei încălzită la 70°C. Reacţia a fost încălzită utilizând agitarea mecanică sub o atmosferă de azot timp de 16 ore.

A fost adăugat metanol la reacţie şi, a fost îndepărtat solventul prin decantare. Perlele au fost apoi filtrate, şi purificate apoi prin spălare (MeOH de două ori, H_2O o dată, HCl 1N de două ori, H_2O o dată, 1N NaOH de trei ori, şi apoi H_2O până când pH-ul soluţiei 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 -- RETICULANT DCP

În afară de cazul când s-a notat altfel, procedura de exemplu de mai jos este reţeta standard pentru toate exemplele din această secţiune. 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, şi timp de reacţie de 16 ore.

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 şi 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, şi 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 intr-o baie cu ulei încălzită la 70 °C. Reacţia a fost încălzită utilizând agitarea mecanică sub o atmosferă de azot timp de 16 ore. A fost adăugat metanol (100 mL) la reacţie şi, a fost îndepărtat solventul prin decantare. Perlele au fost apoi filtrate, şi purificate apoi prin spălare (MeOH de două ori, H_2O o dată, HCl 1N de două ori, H_2O o dată, 1N NaOH de trei ori, şi apoi H_2O până când pH-ul soluţiei după spălare a fost 7). Perlele purificate au fost apoi uscate prin liofilizare timp de 48 de ore.

- EFECTUL ECHIVALENŢILOR MOLARI DE RETICULANT ASUPRA REACŢIEI DISPERSATE IN HEPTAN - RETICULANT DCP

A fost explorat efectul echivalenţilor de DCP adăugaţi la o reticulare din a doua etapă dispersată în solvent inert (Tabelul 15). În aceste experimente, 1,0 - 1,2 echivalenţi molari de DCP la azot în polimerul aminic preformat au dat materialul cu cea mai bună combinaţie de selectivitate ridicată şi legare ridicată a clorurii totale după cum s-a măsurat în SIB şi SOB (Tabelul 15). Efectul conţinutului de apă în reacţia cu DCP - heptan asupra selectivităţii 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).

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

EFECTUL APEI ASUPRA REACŢIEI DISPERSATE ÎN HEPTAN - RETICULANT DCP

A fost explorat efectul cantităţii de apă adăugată la o reticulare din a doua etapă dispersată în solvent inert (Tabelul 16). În aceste condiţii, un conţinut de apă de mai puţin decât raportul apei la perlă de 0,5:1 a dat materialul cu cea mai bună combinaţie de selectivitate ridicată şi legare ridicată a clorurii totale după cum s-a măsurat în SIB şi SOB.

Tabelul 16. Efectul conţinutului de apă în reacţia cu DCP - heptan asupra selectivităţii clorurii. A fost utilizată procedura de exemplu de mai sus, dar cu un gram de polimer aminic preformat, şi 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										

EFECTUL SOLVENŢILOR DE DISPERSARE - RETICULANT DCP

Exemplele de reticulare din a doua etapă a polimerului aminic preformat utilizând diferiţi solvenţi de dispersare ne-polari sunt rezumate în Tabelul 17. Reacţiile cu 1-octanol şi 2-MeTHF au fost efectuate pe 0,4 g de polimer aminic preformat intr-o fiolă de scintilaţie de 20 mL cu un raport al perlei la solvent (g/mL) de 1:10, şi 0,68 echivalenţi molari de DCP faţă de 1 mol de azot în polimerul aminic preformat. Ciclohexanul a fost utilizat în procedura de exemplu pe o scară de 1 g utilizand un raport al perlei la solvent (g/mL) de 1:3. Reacţiile cu clorobenzen au utilizat procedura de exemplu.

Tabelul 17. A doua etapă de reticulare utilizând diferiţi solvenţi 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

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)
019050-C2 FA	PhCl	1,00	1,33	1,6	NM	NM	NM	12,0	2,5	4,7	2,7	0,0	0,5	1,3
019050-C3 FA	PhCl	1,00	2,00	1,5	NM	NM	NM	11,9	2,6	4,5	2,1	0,0	0,5	1,2
NM: Nemăsurat														

- ***SOLVENŢI* DE *DISPERSARE MISCIBILI CU APA - RETICULANT DCP***

Exemplele de reticulare din a doua etapă a polimerului aminic preformat utilizând diferiţi solvenţi 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 scintilaţie, şi nu a fost adăugată apă la nici una dintre reacţii.

Tabelul 18.

Reticularea din a doua etapă cu DCP utilizând metanol (MeOH) şi izopropanol (IPA) ca solvenţi 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)	SOB-Cl (24 ore)	SOB-P (24 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														

AGENŢI DE EXPANDARE ALTERNATIVI

In majoritatea exemplelor din Tabelul 17 (DMF este excepţia), se adaugă apă pentru a expanda perla şi este nemiscibilă cu solventul de dispersare care este utilizat. Efectul utilizării agenţilor de expandare alternativi, ne-miscibili, ne-apoşi a fost rezumat în Tabelul 19. Reacţiile utilizand metanol au fost efectuate pe 0,5 g de polimer aminic preformat intr-o fiolă de scintilaţie de 20 mL. Reacţiile utilizând DMF au urmărit procedura de exemplu de mai sus. Toate condiţiile testate au dat materiale cu selectivitate şi legare a clorurii totale mai scăzute decât reacţiile analoage în care apa a fost agentul de expandare de elecţie.

Tabelul 19.

Efectul utilizării agenţilor de expandare ne-apoşi 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 in exemplul „EXEMPLU SPECIFIC PENTRU PREPARAREA POLIMERULUI AMINIC PREFORMAT DE POLIALILAMINĂ/DCE“

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

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

La perlele post-reticulate (uscate sau în procedeul de spălare) a fost adăugată o soluţie apoasă de NH_4OH care a fost pre-încălzită până la temperatura dorită de reacţie. Perlele au fost dispersate în soluţie utilizând agitarea mecanică, şi încălzite în soluţia de hidroxid de amoniu pentru o perioadă de timp aleasă. După terminarea tratamentului, perlele au fost filtrate, şi purificate apoi prin spălare (HCl 1N de două ori, H_2O o dată, 1N NaOH de trei ori, şi apoi H_2O până când pH-ul soluţiei 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

O reticulare secundară a fost efectuată prin punerea în reacţie a polimerului aminic preformat (100 g perle uscate) cu DCE în prezenţa apei ca agent de expandare. Perlele au fost filtrate după reacţie, şi 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 şi agitator deasupra. La perle s-a adăugat până la 1000 mL (10:1 ::1 N NH_4OH:perle uscate (ml/g)) dintr-o soluţie de 1N NH_4OH pre-încălzită la 70 °C. Flaconul cu fund rotund a fost imersat intr-o baie cu ulei încălzită la 75 °C, şi perlele au fost agitate sub o atmosferă de azot timp de patru ore. Perlele au fost filtrate, şi purificate apoi prin spălare (HCl 1N de două ori, H_2O o dată, 1N NaOH de trei ori, şi apoi H_2O până când pH-ul soluţiei după spălare a fost 7). Perlele purificate au fost apoi uscate prin liofilizare timp de 48 de ore.

TRATAMENTUL CU AMONIAC CA O PARTE DIN PROTOCOLUL DE SPĂLARE

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

Tratamentul cu amoniac al polimerului postreticulat a fost efectuat in conformitate cu procedura de exemplu de mai sus cu excepţia tratamentului efectuat după ce polimerul postreticulat este purificat şi 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 (netratat)	1,4	44	72	112	11,4	4,6	1,9	0,5	0,0	2,5	0,0
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 INCĂLZIRII POLIMERULUI POSTRETICULAT ÎN TIMPUL ETAPEI DE USCARE ASUPRA SELECTIVITĂŢII CLORURII ÎN SOB

Perlele de polimer aminic preformat au fost preparate după cum urmează. Două soluţii apoase de stoc de monomer (50% g/g) au fost preparate dizolvand in mod independent clorhidrat de alilamină (93,9 g) şi 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, şi intrare de azot, a fost încărcat cu Stepan Sulf-100 (25,7 g) dizolvat intr-o soluţie de heptan/clorobenzen (26/74 v/v, 2571,4 g), urmată de soluţiile apoase de stoc, şi apă suplimentară (126,7 g). Într-un vas separat, a fost preparată o soluţie 15 g% de V-50 (19,4 g) în apă şi adăugată la pâlnia de adăugare. Cele două amestecuri au fost barbotate în mod independent cu azot în timp ce vasul de reacţie a fost adus până la 67 °C (□1 oră, $T_{internă}$ >60 °C). Sub atmosferă inertă, soluţia de iniţiator a fost adăugată la amestecul de reacţie, şi ulterior încălzită la 67 °C timp de 16 ore. O a doua alicotă din soluţia de iniţiator (egală cu prima) şi amestecul de reacţie, au fost barbotate cu azot timp de 30 de minute şi combinate înainte de creşterea temperaturii până la 115 °C pentru o etapă finală de deshidratare (Dean-Stark). Reacţia a fost ţinută la 115 °C până când apa a încetat colectarea in captatorul Dean-Stark (6 ore, >90% din apa totală îndepărtată, $T_{internă}$ > 99°C). Reacţia a fost lăsată să se răcească la temperatura camerei, şi agitarea a fost oprită pentru a permite perlelor să se aşeze. Faza organică a fost sifonată din turta de perle şi a fost adăugat metanol (1 L) pentru a re-suspenda 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 şi 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, şi apoi H2O până când pH-ul soluţiei după spălare a fost 7), şi au fost uscate prin liofilizare.

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 rezultaţi au fost din nou fie uscaţi într-un liofilizator, fie intr-un cuptor convenţional la 60°C timp de 40 de ore. Polimerul uscat în cuptor a avut o legare similară în SIB, dar o legare îmbunătăţită a clorurii în SOB, în comparaţie 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 in 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

Polimerii selectaţi au fost evaluaţi în testele cu SGF, SIB şi SOB (descrise în altă parte), cu mostre luate la mai multe momente de timp (1, 2, 4, şi 24 ore de incubare) pentru a evalua cinetica legării anionilor în aceste condiţii de test. Rezultatele sunt prezentate în Tabelele 23, 24 şi 25, mai jos, care reprezintă trei seturi de experimente. Aceşti polimeri au fost sintetizaţi 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)				Saturaţia 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
					Taurocolat	0,0	0,0	0,0	0,0
019070-A4	AAH/30%DAPDA/DCE	DCE	DCE	0,35	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
					Taurocolat	0,0	0,0	0,0	0,0
019070-A5	AAH/30%DAPDA/DCE	DCE	DCE	0,45	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

Legarea clorurii la echilibru dependentă de pH a polimerilor selectaţi a fost măsurată utilizând un autotitrator. Polimerii la o concentraţie iniţială de 4 mg/ml au fost incubaţi într-o soluţie conţinând 100 mM clorură de sodiu timp de 16 ore la temperatura camerei. Mostrele au fost agitate continuu şi au fost menţinute la un pH stabilit pe timpul întregii durate de incubare prin adăugarea lentă a soluţiei de HCl 0,1N prin autotitrator. După incubare, 400 microlitri din mostră au fost îndepărtaţi, filtraţi, diluaţi dacă este necesar şi apoi testaţi pentru conţinutul de clorură utilizând cromatografia ionică. Pentru fiecare polimer testat, legarea clorurii este calculată utilizând următoarea ecuaţie:

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

Unde, $[Cl]_{start}$ este concentraţia iniţială de clorură din soluţia de incubare (mM), $[Cl]_{HCl}$ este clorura adăugată prin autotitrare utilizând HCl 0,1N (mM), şi concentraţie (mg/ml) este concentraţia finală a polimerului în soluţie (după calcularea volumului de HCl 0,1N adăugat).

Legarea clorurii la echilibru a fost măsură 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 construcţia unei curbe de titrare şi determinarea pKa medie a unui polimer dat (Figura 3). Exemplul de mai jos prezintă legarea clorurii la echilibru (Tabelul 26) şi 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).

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 ecuaţia obţinută prin ajustarea curbei şi 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

Polimerii descrişi în tabelul de mai jos au fost sintetizaţi 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 in solvent - DCE“ sau „procedura generală pentru reticulare dispersată in solvent - Sistemul de reticulanţi amestecaţi DCE/DCP“ descrise mai sus. Pentru 019067-A2, îndepărtarea apei a fost efectuată prin aplicarea etapei de adăugare Dean-Stark după reacţie. Polimerii rezultaţi au fost evaluaţi utilizând testul GICTA. Rezultatele sunt descrise in Tabelul 27.

Tabelul 27

ID al mostrei	Monomer	Reticulant	Echivalenţi de reticulant	Raport apă/ perlă	Dispersant	Scară	Datele testului GICTA				
							SGF 1 oră-Cl (mmol/g)	SOB Cl- (mmol/g)	Ret - Cl (mmol/g)	NaOH eluare - Cl (mmol/g)	Retenţie de Cl (%) NaOH eluare/SGF
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

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

EXEMPLU SPECIFIC PENTRU POLIMERUL AMINIC PREFORMAT DE POLIALILAMINĂ/DCP

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

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

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

EXEMPLU SPECIFIC PENTRU POLIMERUL AMINIC PREFORMAT DE POLIALILAMINĂ /EPICLORHIDRINĂ

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

Perlele de polimer aminic preformat pot fi formate prin reacţia unui polimer solubil (ne-reticulat) cu un reticulant. În acest experiment, polimerul solubil a fost polialilamina liniară şi a fost reticulat cu reticulanţi bifuncţionali. Reticulanţii apoşi-solubili pot fi selectaţi pentru aceste polimerizări, deoarece reacţia de reticulare are loc în faza apoasă. Totuşi, există reticulanţi apoşi-nemiscibili (de exemplu DCE şi DCP) care pot da perle de poliamină cu capacitate mai mare datorită masei lor moleculare mai mici. Pentru a reticula suficient polialilamina liniară, au fost utilizaţi reticulanţi apoşi-nemiscibili ca un cosolvent de reticulare în timpul formării perlelor. Perlele de poliamină formate cu reticulanţii apoşi-nemiscibili au dat o capacitate mai mare de legare a clorurii totale (cum s-a descris prin SGF) decât acelea făcute cu reticulanţi apoşi-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

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)
015026-A1 FA	DCE	5,9	16,6	2,0	7,2	0,4	1,5	0,3	1,4
018001-A2b FA	DCP	4,6	15,9	1,9	7,1	0,8	1,9	NM	NM
002054-A3 FA	DC2O H	6,5	14,3	1,6	7,1	NM	NM	NM	NM
011021-A6 FA	DC2O H	3,0	14,3	1,5	6,1	1,2	2,0	NM	NM
002050-A1 FA	ECH	8,3	14,4	1,7	7,0	NM	NM	NM	NM
002050-A2 FA	ECH	8,8	14,2	1,6	7,1	NM	NM	NM	NM
Valorile SGF, SIB şi SOB exprimate în mmol/g perlă uscată: NM: nemăsurat									

EXEMPLU SPECIFIC DE POSTRETICULARE A POLIMERULUI AMINIC PREFORMAT PAH/DCE

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

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

La o fiolă de 20 mL, s-au adăugat perle de poliamină preformate (0,4 g) şi metanol (2,8 g). A fost adăugat DCP (0,5 g pentru 002064-B4 FA, 0,7 g pentru 002064-B5 FA). Amestecul de reacţie a fost apoi încălzit la 70 °C şi 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 reacţie şi solventul a fost decantat.

Perlele de poliamină formate cu polialilamina liniară şi reticulanţii apoşi-nemiscibili de asemenea au o capacitate de legare a clorurii ridicată (cu SGF) după o a doua etapă de reticulare. Mai mult, perlele formate cu reticulanţi apoşi-nemiscibili pot obţine valori ridicate de SIB-CI (>6 mmol/g) după o reticulare din a doua etapă (Tabelul 29).

Tabelul 29

ID unic	Polimer aminic preformat	Etapa 1 Reticulant	Expandare	SGF	SIB-Cl	SIB-P	SOB-Cl (2 ore)	SOB-P (2 ore)	SOB-Cl (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 şi SOB exprimate în mmol/g masă uscată; NM: nemăsurat										

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

Se dizolvă clorhidrat de polialilamină în apă. Se adaugă hidroxid de sodiu la clorhidratul de polialilamină parţial deprotonat (preferabil 50 mol%). Faza apoasă generată are un conţinut de apă (din masă) de 2,42 ori masa clorhidratului de polialilamină. Un flacon deformat cu 3 gâturi, echipat cu un agitator mecanic deasupra, intrare de azot, aparat Dean Stark cu condensator este stabilit să desfăşoare reacţia 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 gâturi. Soluţia apoasă se adaugă la flacon, astfel încât raportul este de 6,4 dicloroetan la o apă în volum. Amestecul de reacţie este agitat şi încălzit la 70

°C timp de 16 ore. La acest punct sunt formate perlele. Este iniţiată etapa Dean Stark pentru a îndepărta toată apa din perle, în timp ce se returnează diclorometanul şi heptanul înapoi la amestecul de reacţie. De îndată ce nu se mai îndepărtează apă, amestecul de reacţie este răcit. Apa şi hidroxidul de sodiu se adaugă înapoi la amestecul de reacţie la un raport de 0,25 apă la polialilamină şi până la 1 echivalent de hidroxid de sodiu per clorură pe alilamina adăugată (ambele calculate de la clorhidratul de polialilamină adăugat la începutul reacţiei). Masa de reacţie este încălzită timp de încă 16 ore la 70 °C. Reacţia este răcită la temperatura camerei. Perlele sunt purificate utilizând un filtru de frită cu următorii solvenţi de spălare; metanol, apă, soluţie apoasă de HCl, apă, soluţie apoasă de hidroxid de sodiu şi 3 spălări cu apă sau până când filtratul măsoară un pH de 7.

(56) Referinţe bibliografice citate in raportul de documentare:

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

(57) Revendicări:

1. O compoziție farmaceutică cuprinzând un polimer aminic reticulat având un raport al capacității de legare a ionului clorură la capacitatea de legare a ionului fosfat în Tamponul Anorganic Simulat al Intestinului Mic („SIB") de cel puțin 2,3:1, respectiv, în care tamponul utilizat pentru testul SIB cuprinde 36 mM NaCl, 20 mM NaH_2PO_4, și 50 mM acid 2-(N-morfolino)etansulfonic (MES) tamponat la pH 5,5, și raportul capacității de legare al ionului clorură la capacitatea de legare a ionului fosfat în SIB este determinată utilizând metoda dezvăluită in descriere sub antetul Metodei B.

2. Compoziția farmaceutică conform cu revendicarea 1, în care polimerul aminic reticulat are un raport al capacității de legare a ionului clorură la capacitatea de legare a ionului fosfat în SIB de cel puțin 2,5:1, respectiv, în care tamponul utilizat pentru testul SIB cuprinde 36 mM NaCl, 20 mM NaH_2PO_4, și 50 mM acid 2-(N-morfolino)etansulfonic (MES) tamponat la pH 5,5.

3. Compoziția farmaceutică conform cu revendicarea 1 sau 2, în care polimerul aminic reticulat are un raport al capacității de legare a ionului clorură la capacitatea de legare a ionului fosfat in SIB de:

(i) cel puțin 3:1,
(ii) cel puțin 3.5:1, sau
(iii) cel puțin 4:1;

respectiv, in care tamponul utilizat pentru testul SIB cuprinde 36 mM NaCl, 20 mM NaH_2PO_4, și 50 mM acid 2-(N-morfolino)etansulfonic (MES) tamponat la pH 5,5.

4. Compoziția farmaceutică conform cu oricare din revendicările precedente, în care polimerul aminic reticulat are o capacitate de legare a ionului clorură de:

(i) cel puțin 4 mmol/g,
(ii) cel puțin 4,5 mmol/g,
(iii) cel puțin 5 mmol/g,
(iv) cel puțin 5,5 mmol/g, or
(v) cel puțin 6 mmol/g;

in SIB, in care tamponul utilizat pentru testul SIB cuprinde 36 mM NaCl, 20 mM NaH_2PO_4, și 50 mM acid 2-(N-morfolino)etansulfonic (MES) tamponat la pH 5,5, și capacitatea de legare a ionului clorură în SIB este determinată utilizând metoda divulgată în descrierea de sub antetul Metodei B.

5. Compoziția farmaceutică conform cu oricare din revendicările precedente, în care polimerul aminic reticulat are un raport de expandare de:

(i) mai puțin de 5,
(ii) mai puțin de 4,

(iii) mai puțin de 3,
(iv) mai puțin de 2,
(v) mai puțin de 1,5, sau
(iv) mai puțin de 1.

6. Compoziția farmaceutică conform cu oricare din revendicările precedente, în care polimerul aminic reticulat are o capacitate de legare a ionului clorură de cel puțin 5 mmol/g într-un test de 1 oră al Fluidului Gastric Simulat („SGF") și o capacitate de legare a ionului clorură de:
(i) cel puțin 8 mmol/g,
(ii) cel puțin 9 mmol/g,
(iii) cel puțin 10 mmol/g,
(iv) cel puțin 11 mmol/g,
(v) cel puțin 12 mmol/g,
(vi) cel puțin 13 mmol/g, or
(vii) cel puțin 14 mmol/g;
intr-un test SGF de 24 ore, în care SGF constă din 35 mM NaCl, 63 mM HCl, pH 1,2, și capacitatea de legare a ionului clorură în testul SGF este determinată utilizând metoda divulgată în descriere sub antetul Metodei A.

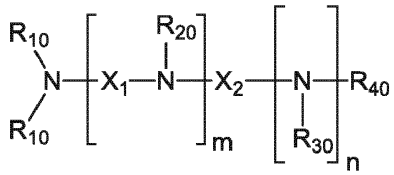
7. Compoziția farmaceutică conform cu oricare din revendicările precedente, în care polimerul aminic reticulat are (i) o capacitate de legare a protonului și o capacitate de legare a ionului clorură de cel puțin 5 mmol/g în Fluid Gastric Simulat (SGF); și (ii) o capacitate de legare a ionului clorură la 1 oră în SIB de:
(a) cel puțin 2 mmol/g,
(b) cel puțin 2,5 mmol/g, sau
(c) cel puțin 3 mmol/g;
în care SGF constă din 35 mM NaCl, 63 mM HCl, pH 1,2, și capacitatea de legare a protonului și capacitatea de legare a clorurii în SGF sunt determinate utilizând metoda divulgată în descriere sub antetul Metodei A, și tamponul utilizat pentru testul SIB cuprinde 36 mM NaCl, 20 mM NaH_2PO_4, și 50 mM acid 2-(N-morfolino)etansulfonic (MES) tamponat la pH 5,5, și capacitatea de legare a ionului clorură în SIB este determinată utilizând metoda divulgată în descrierea de sub antetul Metodei B.

8. Compoziția farmaceutică conform cu oricare din revendicările precedente, in care polimerul aminic reticulat are (i) o capacitate de legare a protonului și o capacitate de legare a clorurii de cel puțin 5 mmol/g în Fluid Gastric Simulat (SGF); și (ii) o capacitate de legare a aionului clorură de cel puțin 4 mmol/g la 1 oră în SIB, în care SGF constă din 35 mM NaCl, 63 mM HCl, pH 1,2, și capacitatea de legare a protonului și capacitatea de legare a clorurii în SGF sunt determinate utilizând metoda divulgată în descrierea de sub antetul Metodei A, și tamponul utilizat pentru testul SIB cuprinde 36 mM NaCl, 20 mM NaH_2PO_4, și 50 mM acid 2-(N-morfolino)etansulfonic (MES) tamponat la pH 5,5, și capacitatea de legare a ionului clorură în SIB este determinată utilizând metoda divulgată în descrierea de sub antetul Metodei B.

9. Compoziția farmaceutică conform cu oricare din revendicările precedente, în care polimerul aminic reticulat este prepared printr-un proces cuprinzând un polimer aminic preformat intr-un amestec de reacție conținând polimerul aminic preformat, un solvent, un agent de reticulare, un agent de expandare pentru polimerul aminic preformat, in care agentul de expandare este preferabil imiscibil cu solventul, polimerul aminic preformat are o capacitate de absorbție pentru agentul de expandare, și cantitatea de agent de expandare in amestecul de reacție este mai mică decât capacitatea de absorbție a polimerului aminic preformat pentru agentul de expandare.

10. Compoziția farmaceutică în conformitate cu oricare din revendicările 1-8, in care polimerul aminic reticulat este preparat printr-un proces cuprinzând două etape de polimerizare/reticulare discrete, in care
1) în prima etapă, este format un polimer aminic preformat având o capacitate de legare a clorurii de cel puțin 10 mmol/g în Fluidul Gastric Simulat („SGF") și un raport de expandare in intervalul de la 2 până la 10, și 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, și
2) în a doua etapă, polimerul aminic preformat deprotonat, expandat este reticulat cu un agent reticulat conținând radicali reactivi aminici pentru a forma polimerul aminic reticulat.

11. Compoziția farmaceutică în conformitate cu oricare din revendicările 1-10, in care polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat cuprinzând reziduul unei amine corespunzătoare Formulei 2:



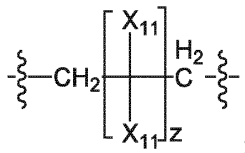
Formula 2

in care

m și n sunt întregi independenți nenegativi;

R_{10}, R_{20}, R_{30}, și R_{40} sunt independent hidrogen, hidrocarbil, sau hidrocarbil substituit;

X_1 este



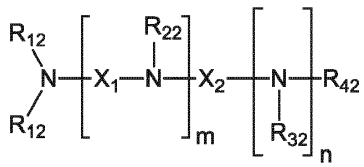
;

X_2 este hidrocarbil sau hidrocarbil substituit;

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

z este un număr nenegativ.

12. Compoziția farmaceutică în conformitate cu oricare din revendicările 1-10, in care polimerul aminic preformat este un polimer aminic reticulat cuprinzând reziduul unei amine corespunzătoare Formulei 2b și polimerul aminic reticulat este preparat prin polimerizarea radicală a aminei corespunzătoare Formulei 2b:



Formula 2b

in care

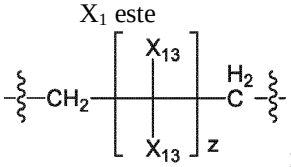
m și n sunt întregi independenți nenegativi;

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

R_{22} și R_{32} sunt independent hidrocarbil substituit cu hidrogen, sau hidrocarbil;

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

X_1 este



;

X_2 este alchil, aminoalchil, sau alcanol;

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

z este un număr nenegativ, și

amina corespunzătoare Formulei 2b cuprinde cel puțin o grupare alil.

13. Compoziția farmaceutică conform cu revendicarea 12, în care polimerul aminic reticulat este preparat prin polimerizarea radicală a aminei corespunzătoare Formulei 2b, și m și z sunt independent 0, 1, 2 sau 3, și n este 0 sau 1.

14. Compoziția farmaceutică conform cu revendicarea 12, în care m este un întreg pozitiv, n este un intreg pozitiv și R_{12}, R_{22}, R_{32} și R_{42}, in combinație, cuprind cel puțin doi radicali alil sau vinil.

15. Compoziția farmaceutică conform cu revendicarea 12, în care un polimer descris cu Formula 2b este sintetizat din amine și reticulat, sau sărurile acesteia, 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.

16. Compoziția farmaceutică în conformitate cu oricare din revendicările 1-15 in care polimerul aminic reticulat este reticulat cu un agent de reticulare cate poate fi utilizat in reacții de polimerizare substituite și reacții de reticulare post-polimerizare, in care agentul de reticulare este unul sau mai mulți dintre: dihaloalcani, haloalchiloxirani, sulfonați alchiloxirani, di(haloalchil)amine, tri(haloalchil)amine, diepoxide, triepoxide, tetraepoxide, bis(halometil)benzene, tri(halometil)benzene, tetra(halometil)benzene, 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, bis(2-cloroetil)metilamină, 1,3-butadienă diepoxidă, 1,5-hexadienă diepoxidă, diglicidil eter, 1,2,7,8-diepoxioctan, 1,2,9,10-diepoxidecan, etilen glicol diglicidil eter, propilen glicol diglicidil eter, 1,4-butanediol diglicidil eter, 1,2 etandioldiglicidil eter, glicerol diglicidil eter, 1,3-diglicidil gliceril eter, N,N-diglicidilanilină, neopentil glicol diglicidil eter, dietilen glicol diglicidil eter, 1,4-bis(glicidiloxi)benzen, resorcinol digilcidil eter, 1,6-hexandiol diglicidil eter, trimetilpropan diglicidil eter, 1,4-ciclohexandimetanol diglicidil eter, 1,3-bis-(2,3-epoxipropiloxi)-2-(2,3-dihidroxipropiloxi)propan, acid 1,2-ciclohexandicarboxilic diglicidil ester, 2,2'-bis(glicidiloxi)difenilmetane, 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-hexahidropirolo[3,4-f]isoindol-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]-sulfidă, 1,3-bis(3-glicidoxipropil)tetrametildisiloxan, 9,9-bis[4-(glicidiloxi)fenil]fluorină, triepoxiizocianurat, glicerol triglicidil eter, N,N-diglicidil-4-glicidiloxianilină, acid izocianuric (S,S,S)-triglicidil ester, acid izocianuric (R,R,R)-triglicidil ester, 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-heptaciclopentiltriciclo[7,3,3,15,11]heptasiloxan, 4,4'metilen bis(N,N-diglicidilanilină), bis(halometil)benzen, bis(halometil)bifenil, bis(halometil)naftalenă, toluen diizocianat, clorură de acrilol, acrilat de metil, etilen bisacrilamidă, dianhidridă pirometalică, succinil diclorură, 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.

17. Compoziția farmaceutică în conformitate cu oricare din revendicările 9-15, in care agentul de reticulare este un agent de reticulare selectat dintre: bis(3-cloropropil)amină, 1,3-dicloro-2-propanol, 1,2-dicloroetan, 1,3-dicloropropan, 1-cloro-2,3-epoxipropan, tris[(2-oxiranil)metil]amină, 3-cloro-1-(3-cloropropilamino)-2-propanol, sau 1,2-bis(3-cloropropilamino)etan.

18. Compoziția farmaceutică în conformitate cu oricare din revendicările 9-15, in care agentul de reticulare este un dicloroalcan.

19. Compoziția farmaceutică în conformitate cu oricare din revendicările 9-15, in care agentul de reticulare este dicloroetan sau dicloropropan.

20. Compoziția farmaceutică în conform cu oricare dintre revendicările anterioare pentru utilizare intr-o metodă de tratare a acidozelor metabolice îndepărtând HCl prin administrarea orală a respectivei compoziții farmaceutice.

Fig 1A

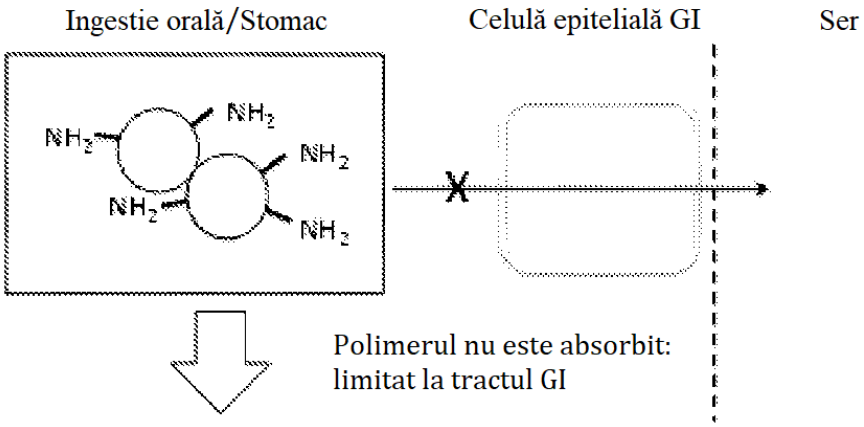

Ingestie orală/Stomac
Celulă epitelială GI
Ser
NH2
NH2
NH2
NH2
NH2
Polimerul nu este absorbit:
limitat la tractul GI

Fig 1B

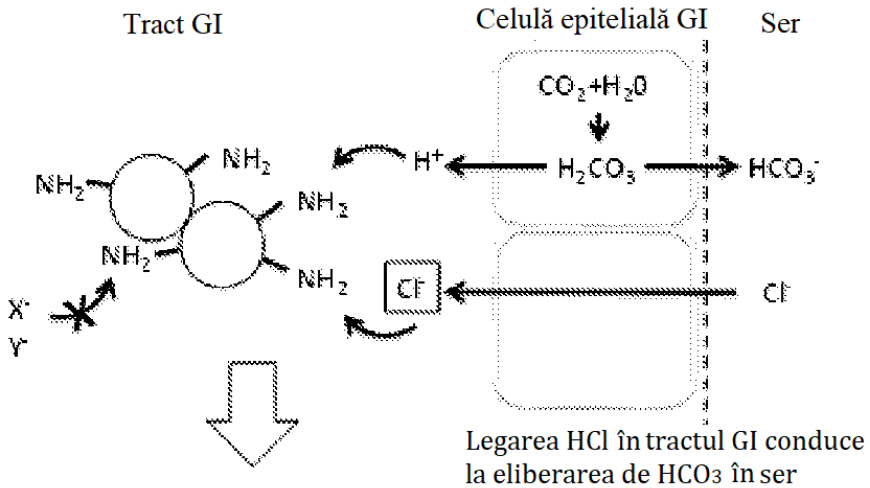

Tract GI
Celulă epitelială GI
Ser
CO2+H2O
H2CO3
H+
HCO3-
NH2
NH2
NH2
NH2
NH2
X-
Y-
Cl-
Cl-
Legarea HCl în tractul GI conduce
la eliberarea de HCO3 în ser

Fig 1C

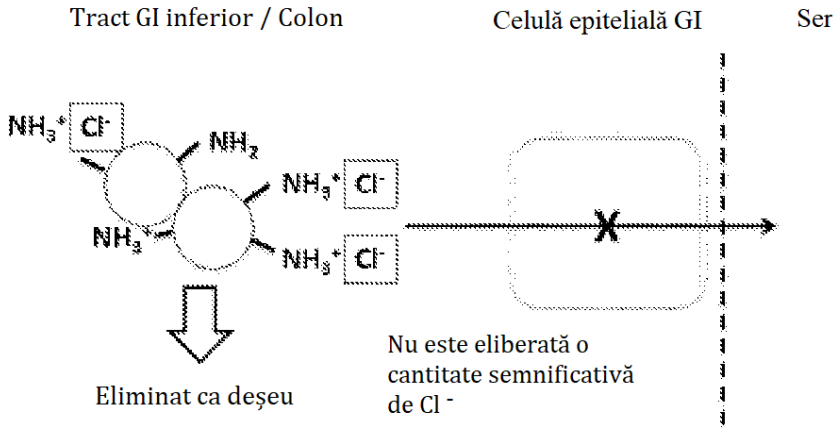

Tract GI inferior / Colon
Celulă epitelială GI
Ser
NH3+ Cl-
NH2
NH3+ Cl-
NH3+
NH3+ Cl-
Eliminat ca deșeu
Nu este eliberată o cantitate semnificativă de Cl -

Fig 2

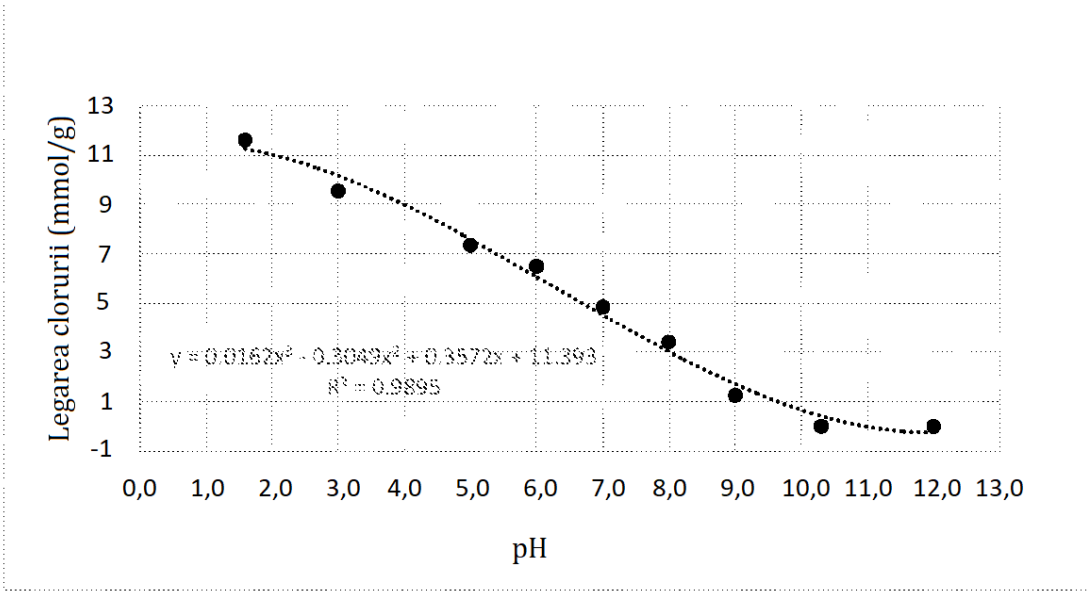

Legarea clorurii (mmol/g)
13
11
9
7
5
3
1
-1
y = 0.0162x³ - 0.3049x² + 0.3572x + 11.393
R² = 0.9895
0,0 1,0 2,0 3,0 4,0 5,0 6,0 7,0 8,0 9,0 10,0 11,0 12,0 13,0
pH

Fig 3

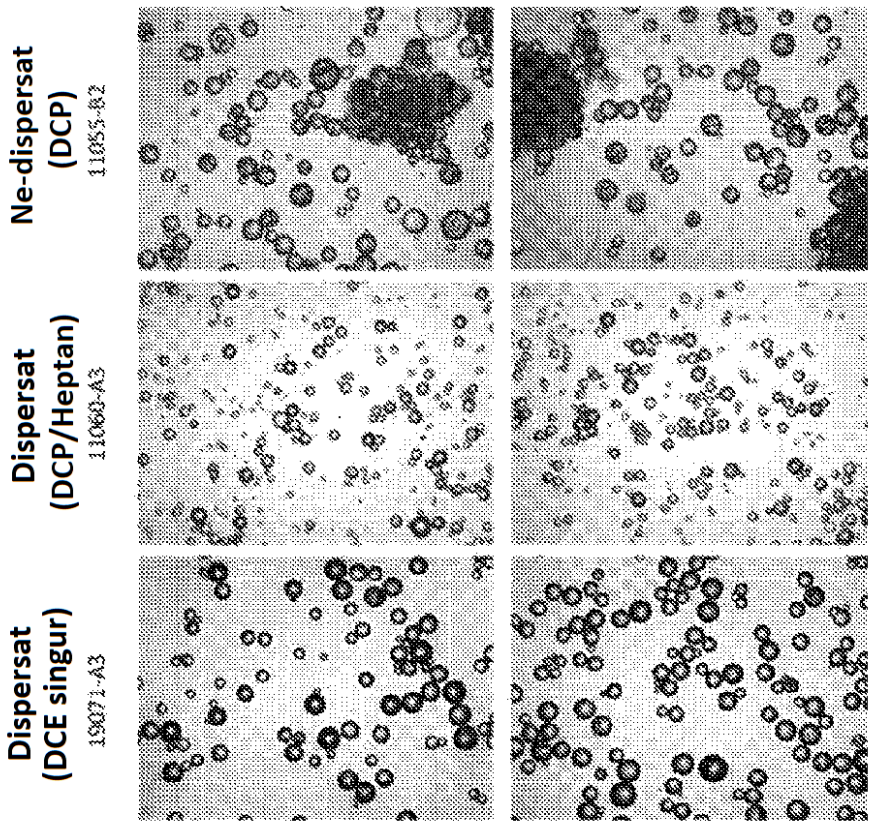
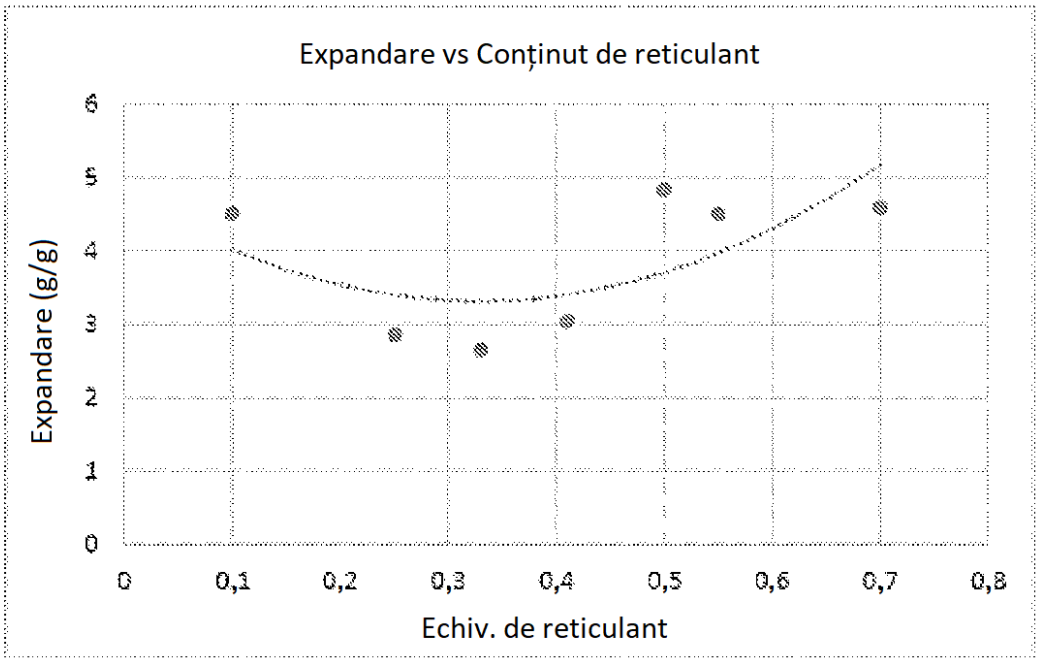

Ne-dispersat (DCP)
11055-B2
Dispersat (DCP/Heptan)
11060-A3
Dispersat (DCE singur)
19071-A3

Fig 4


Expandare vs Conținut de reticulant
Expandare (g/g)
0
1
2
3
4
5
6
0
0,1
0,2
0,3
0,4
0,5
0,6
0,7
0,8
Echiv. de reticulant