



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 308 294**

51 Int. Cl.:
C08F 222/40 (2006.01)
C08G 73/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04810309 .7**
96 Fecha de presentación : **03.11.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1687349**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.08.2006**

54 Título: **Polímeros de poliamina.**

30 Prioridad: **03.11.2003 US 701385**
22.03.2004 US 806495
13.10.2004 US 965044

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2008

73 Titular/es: **Ilypsa, Inc.**
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California 91320, US

72 Inventor/es: **Chang, Han, Ting;**
Charmot, Dominique y
Zard, Samir

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 308 294 T3

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

DESCRIPCIÓN

Polímeros de poliamina.

5 Esta solicitud es una continuación en parte de la solicitud estadounidense número 10/701.385, presentada el 3 de noviembre de 2003, cuyos contenidos se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Antecedentes de la invención

10 Se han usado ampliamente materiales de poliamina en muchas áreas que oscilan entre aplicaciones en la industria de materias primas y usos farmacéuticos y de cuidado personal y del hogar en gran parte debido a sus propiedades catiónicas y de enlace por puentes de hidrógeno. Las características catiónicas y de enlace por puentes de hidrógeno se proporcionan por la funcionalidad amina y se modulan por el contenido en amina, que también establece la densidad de carga en el material. En muchas aplicaciones, un contenido superior en amina conduce a una eficacia superior.

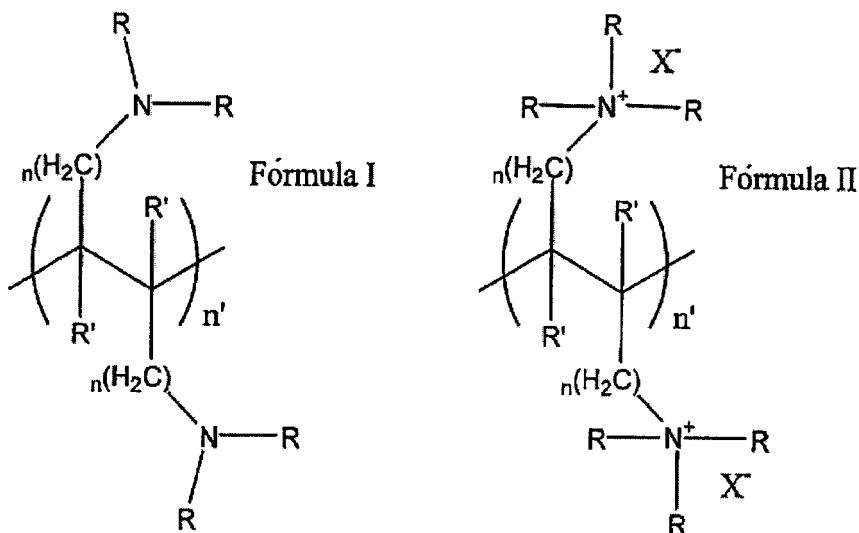
Hasta la fecha, las poliaminas conocidas con alto contenido en amina incluyen polivinilaminas y polietileniminas, que tienen ambas un grupo amina para cada dos unidades de carbono (proporción de amina/carbono = 1/2), y polialilaminas, que tienen un grupo amina por cada tres unidades de carbono (proporción de amina/carbono = 1/3). La polivinilamina se prepara habitualmente a partir de la polimerización por radicales libres de vinilformamida seguida por la hidrólisis de los grupos formamida. Es un polímero lineal que comprende una estructura principal de polietileno con aminas primarias colgantes. Las polietileniminas producidas mediante polimerización por apertura de anillo de azidinas da como resultado una estructura hiperramificada con una estructura principal mixta de carbono y nitrógeno que contiene una mezcla de aminas primarias, secundarias y terciarias. Se produce polietilenimina lineal mediante polimerización por apertura de anillo de derivados de oxazolidina. Las aminas químicamente diferentes en estos dos materiales son notables dado que la amina primaria que tiene la alta reactividad se utiliza a menudo para derivatización y reticulación adicional del material.

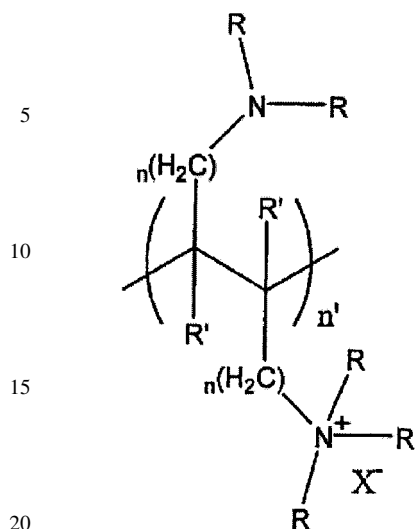
Aunque estos dos materiales se han usado ampliamente, se desean sumamente todavía materiales con alto contenido en amina y compuestos alternativos.

El documento US 2002/0028887 A1 describe polímeros reticulados útiles como resinas de intercambio iónico. El documento US 5.530,092 que son insensibles a degradación por hidrólisis y son térmicamente estables.

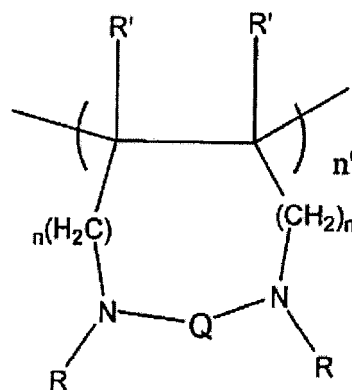
Breve resumen de la invención

La presente invención se refiere a composiciones poliméricas que comprenden una unidad de repetición que tiene la fórmula I, II, III o IV





Fórmula III



Fórmula IV

25 o un copolímero de la misma, en la que n es cero, uno o superior a 1, n' es superior a 2, cada R es independientemente un grupo químico adecuado que complementa la valencia del nitrógeno, cada R' es independientemente H, alquilo o amino, X⁻ es un contraión cargado negativamente y Q es un enlace, alquilo, alquilamino, alquilcarbonilo, alquenilo, arilo o heterociclilo.

30 En una realización, el polímero es un copolímero siendo una de las unidades de repetición un monómero de fórmula I, II, III o IV. Aún en otra realización, los polímeros descritos en el presente documento están reticulados.

35 Una realización de la invención es una composición farmacéutica que comprende los polímeros de la presente invención con al menos un vehículo farmacéutico. Los polímeros descritos en el presente documento tienen varias aplicaciones terapéuticas. Por ejemplo, las poli(aminas vecinales) son útiles en la eliminación de fosfato, cloruro, hierro metálico, oxalato y ácidos biliares del tracto gastrointestinal. Además, estos polímeros pueden usarse como agentes bacteriostáticos, bactericidas, antibióticos y antivirales. En una realización, los polímeros de poli(amina vecinal) se usan en el tratamiento de hiperfosfatemia, acidosis, intoxicación por hierro, hiperoxaluria, hiperlipidemia o hipercolesteremia.

40 **Descripción detallada de la invención**

Poli(aminas vecinales)

45 La presente invención proporciona composiciones poliméricas que comprenden un polímero que contiene restos de amina vecinal. Los polímeros, incluyendo homopolímeros y copolímeros, con unidades de repetición de amina vecinal se denominan en el presente documento poli(aminas vecinales), poliaminas vecinales, polímeros de poli(amina vecinal) o polímeros de poliamina vecinal. El polímero es un homopolímero que incluye unidades de repetición de aminas vecinales o es un copolímero que incluye una o más unidades de repetición de aminas vecinales y otros monómeros tales como acrilatos, metacrilatos, acrilamidas, metacrilamidas, ésteres vinílicos, vinilamidas, olefina, compuestos estirénicos, etc. El tamaño del polímero puede variar entre, por ejemplo, aproximadamente 500 y aproximadamente 1.000.000 Daltons. Los polímeros de la presente invención pueden estar opcionalmente reticulados.

55

60

65

En una realización, el polímero se caracteriza por una unidad de repetición que tiene la fórmula

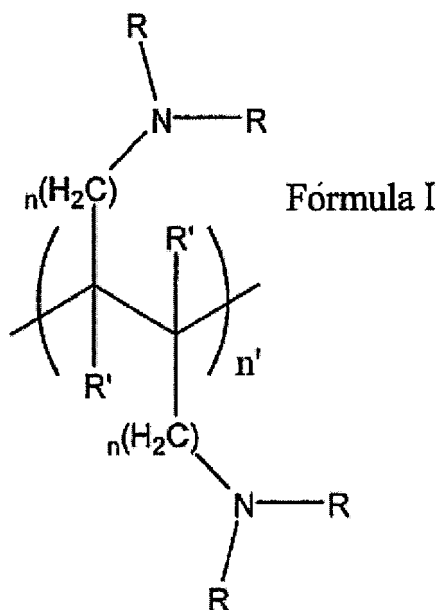
5

10

15

20

25



30

o un copolímero del mismo, en la que n es cero, uno o superior a 1, n' es superior a 2, cada R es independientemente un grupo químico adecuado que complementa la valencia del nitrógeno y cada R' es independientemente H, alquilo o amino.

Los polímeros preferidos de fórmula I incluyen

35

40

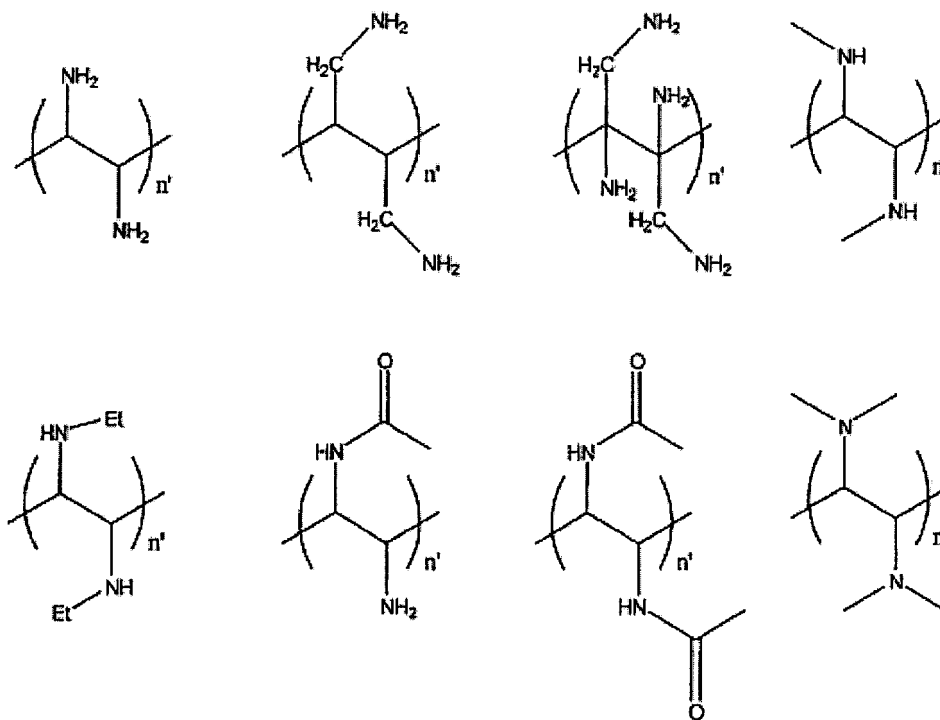
45

50

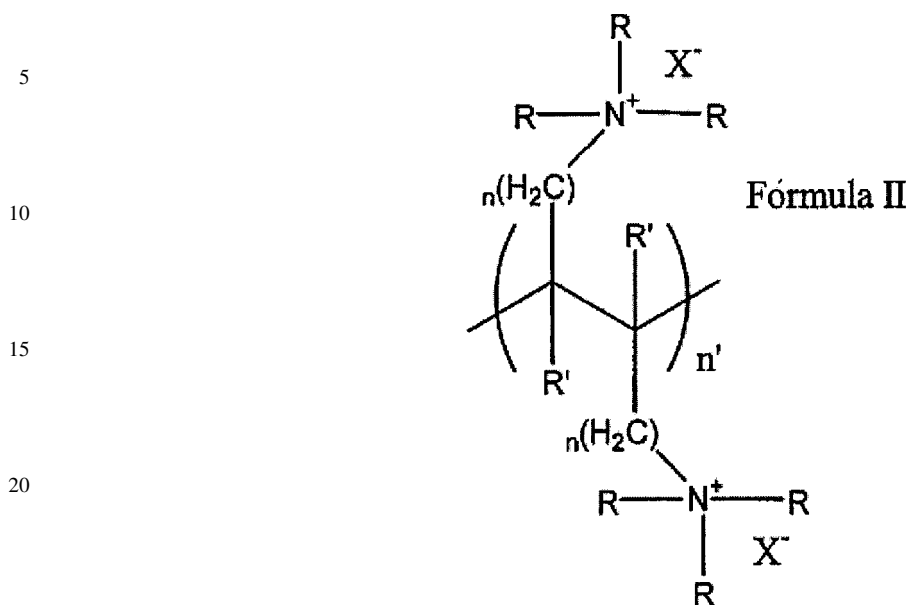
55

60

65

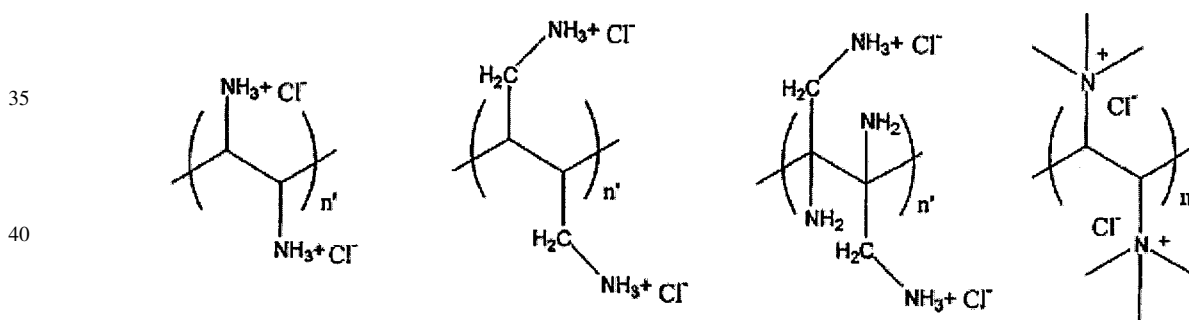


En una segunda realización, el polímero se caracteriza por una unidad de repetición que tiene la fórmula

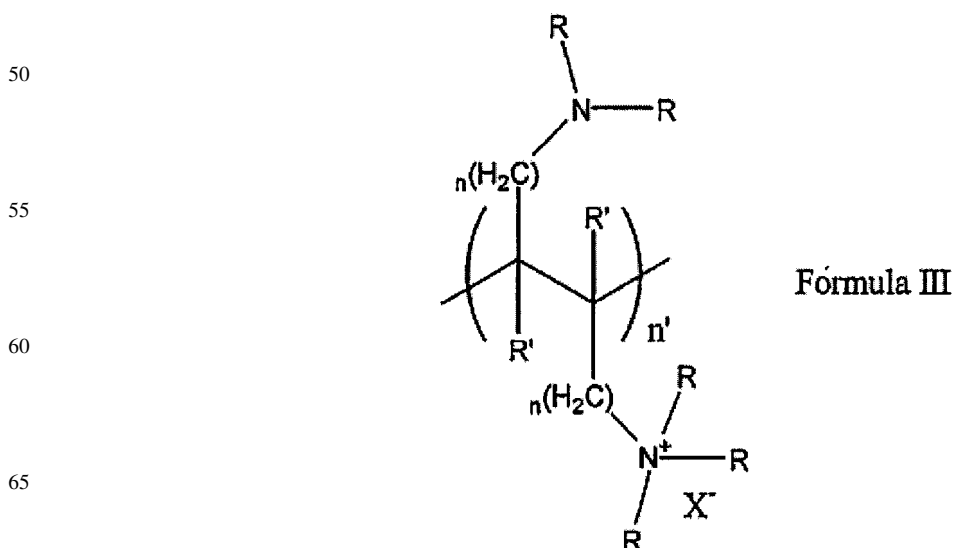


o un copolímero del mismo, en la que n es cero, uno o superior a 1, n' es superior a 2, cada R es independientemente un grupo químico adecuado que complementa la valencia del nitrógeno, cada R' es independientemente H, alquilo, o amino, y X⁻ es un contraión orgánico o inorgánico cargado negativamente.

30 Los polímeros preferidos de Fórmula II incluyen



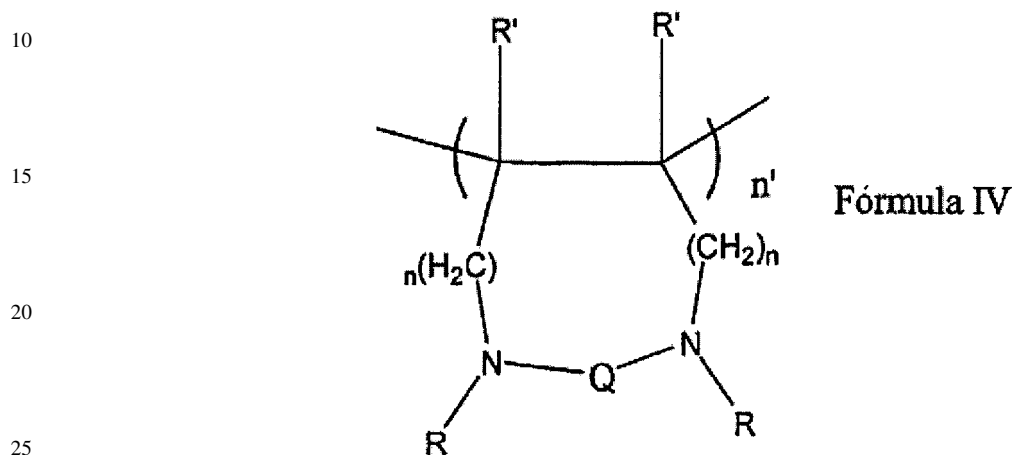
45 Los polímeros de la presente invención también incluyen polímeros que se caracterizan por una unidad de repetición que tiene la fórmula



ES 2 308 294 T3

en la que n es cero, uno o superior a 1, n' es superior a 2, cada R es independientemente un grupo químico adecuado que complementa la valencia del nitrógeno, cada R' es independientemente H, alquilo o amino, y X⁻ es un contraión orgánico o inorgánico cargado negativamente.

5 En una realización, los grupos R de átomos de nitrógenos vecinos se unen entre sí para tener una estructura tal como se representa en la fórmula IV



en la que Q es un enlace, alquilo, alquilamino, alquilcarbonilo, alquenilo, arilo o heterociclilo.

30 En los polímeros descritos en el presente documento, n es cero, uno o superior a 1. En realizaciones preferidas, n es 0-5, incluso más preferiblemente n es cero o 1.

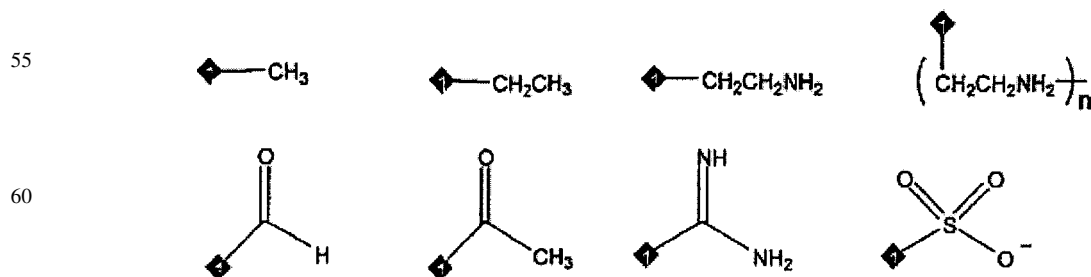
35 En la realizaciones descritas anteriormente, n' es superior a 2. El valor de n' depende de las propiedades deseadas del polímero, el uso potencial del polímero y las técnicas de síntesis usadas.

El átomo de nitrógeno colgante de las fórmulas I, II, III y IV puede unirse a átomos tales como C, H, O, S, P y N de manera que los grupos colgantes son nitroso, nitro, radical nitróxido, nitrona, nitreno, isocianato, carbazida, hidrazino, grupos diazo, imina, amidina, guanidina, sulfamato, fosforamidato y heterociclo.

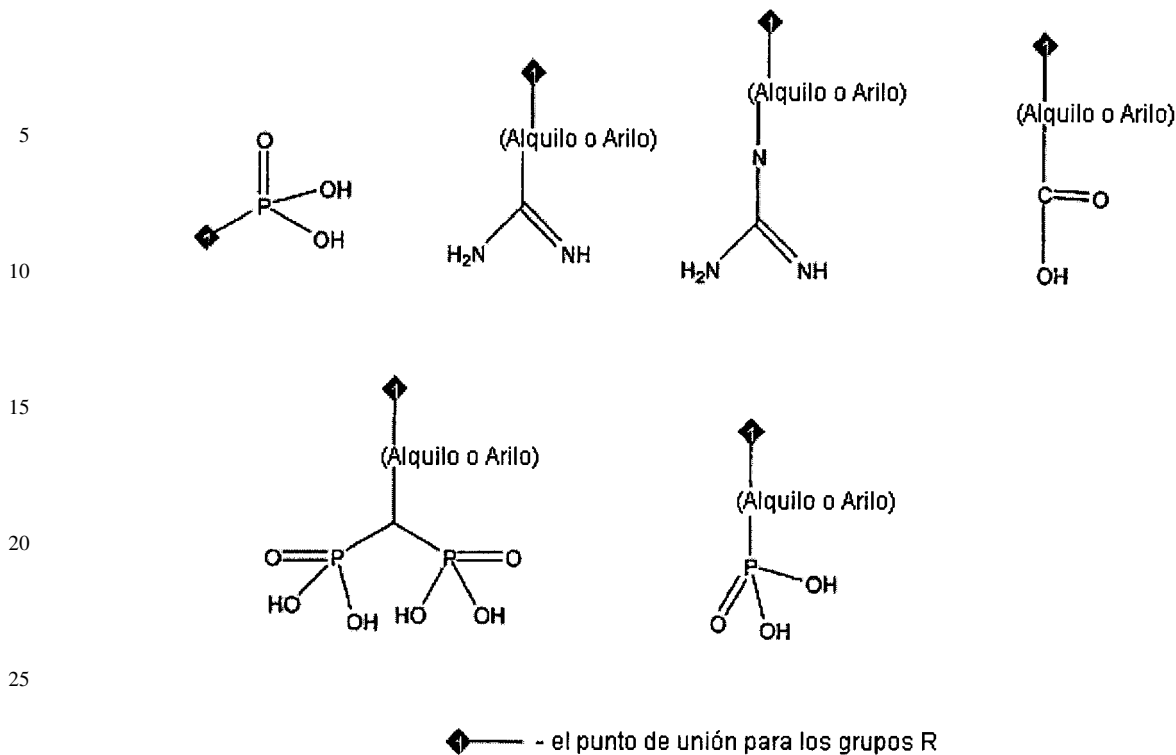
40 Los ejemplos de grupos R adecuados incluyen H, halógeno, R'', CO₂H, CO₂R'', COR'', C(=NR'')(NR''), CN, CONH₂, CONR''₂, OR'', SO₃R'', Si(R'')₃ y P(O)(OR'')₂. Los grupos R'' adecuados incluyen H, grupo alquilo, acilo, alquilamino, alquenilo, heterociclilo y arilo opcionalmente sustituido. El R' preferido es H, metilo o amino.

45 Los sustituyentes para los grupos R'' pueden ser entidades iónicas con oxígeno, nitrógeno, fósforo o azufre. Los ejemplos de sustituyentes son carboxilato, sulfonato, sulfamato, grupo sulfona, fosfonato, fosfazeno, grupo fosforamidato, grupos de amonio cuaternario o grupos amina, por ejemplo, alquil o arilaminas primarias y secundarias. Los ejemplos de otros sustituyentes adecuados incluyen hidroxilo, alcóxilo, carboxamida, sulfonamida, halógeno, alquilo, arilo, hidrazina, guanadina, urea y ésteres de ácido carboxílico.

50 Los grupos R preferidos incluyen H y los siguientes grupos:



ES 2 308 294 T3



30 Los contraiones cargados negativamente, X^- , pueden ser iones orgánicos, iones inorgánicos, o una combinación de los mismos. Los iones inorgánicos adecuados para uso en esta invención incluyen haluro (especialmente cloruro), carbonato, bicarbonato, sulfato, bisulfato, hidróxido, nitrato, persulfato y sulfito. Los iones orgánicos adecuados incluyen acetato, ascorbato, benzoato, citrato, dihidrogenocitrato, hidrogenocitrato, oxalato, succinato, tartrato, taurocolato, glicocolato y colato. El X^- preferido es cloruro o carbonato.

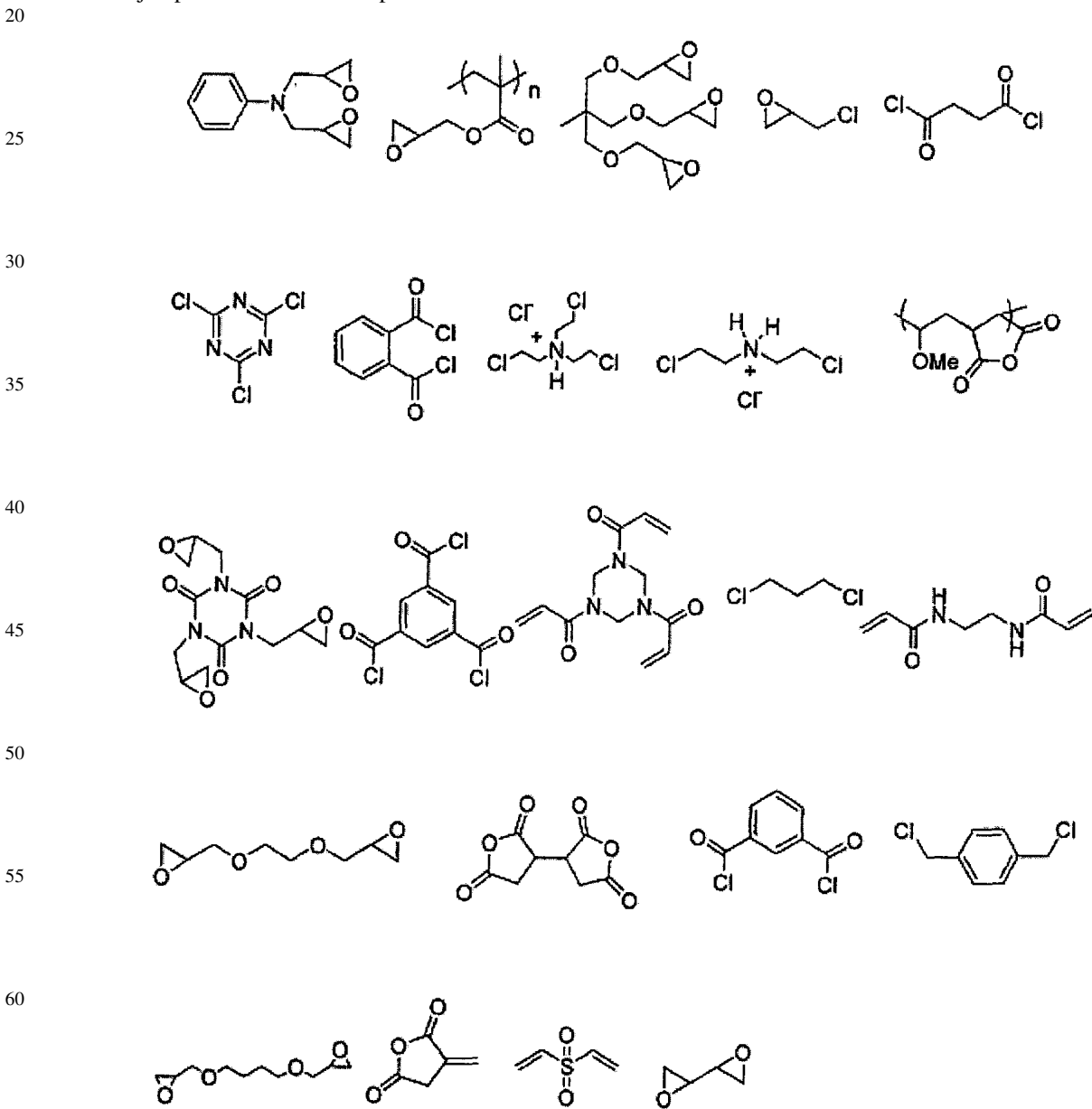
35 En una realización preferida, el contraión no tiene un efecto secundario perjudicial para el paciente y se selecciona para que tenga un beneficio terapéutico o nutricional para el paciente.

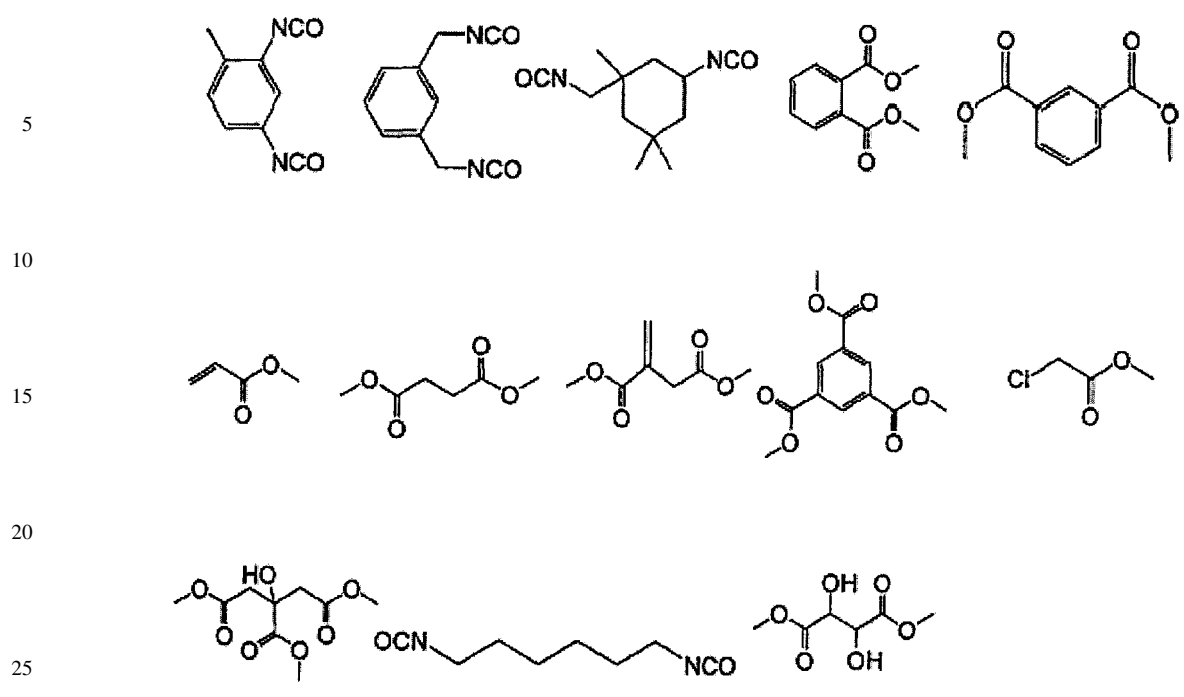
40 En una realización, el polímero es un copolímero siendo una de las unidades de repetición un monómero de fórmula I, II, III o IV. Los copolímeros de la presente invención pueden ser copolímeros alternativos o aleatorios. Generalmente, los monómeros que pueden copolimerizarse con los precursores de amina vecinal incluyen uno o más monómeros seleccionados del grupo que está constituido por monómeros de estireno, estireno sustituido, acrilato de alquilo, acrilato de alquilo sustituido, metacrilato de alquilo, metacrilato de alquilo sustituido, acrilonitrilo, metacrilonitrilo, acrilamida, metacrilamida, N-alquilacrilamida, N-alquilmetacrilamida, N,N-dialquilacrilamida, N,N-dialquilmetacrilamida, isopreno, butadieno, etileno, acetato de vinilo, N-vinilamida, derivados de ácido maleico, vinil éter, alilo, metalilo y combinaciones de los mismos. Pueden usarse también las versiones funcionalizadas de estos monómeros. Los monómeros o comonómeros específicos que pueden usarse en esta invención incluyen, pero no se limitan a metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de propilo (todos los isómeros), metacrilato de butilo (todos los isómeros), metacrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de isobornilo, ácido metacrílico, metacrilato de bencilo, metacrilato de fenilo, metacrilonitrilo, α -metilestireno, acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de propilo (todos los isómeros), acrilato de butilo (todos los isómeros), acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de isobornilo, ácido acrílico, acrilato de bencilo, acrilato de fenilo, acrilonitrilo, estireno, metacrilato de glicidilo, metacrilato de 2-hidroxi-etilo, metacrilato de hidroxipropilo (todos los isómeros), metacrilato de hidroxibutilo (todos los isómeros), metacrilato de N,N-dimetilaminoetilo, metacrilato de N,N-dietilaminoetilo, metacrilato de trietilenglicol, anhídrido itacónico, ácido itacónico, acrilato de glicidilo, acrilato de 2-hidroxi-etilo, acrilato de hidroxipropilo (todos los isómeros), acrilato de hidroxibutilo (todos los isómeros), acrilato de N,N-dimetilaminoetilo, acrilato de N,N-dietilaminoetilo, acrilato de trietilenglicol, metacrilamida, N-metilacrilamida, N,N-dimetilacrilamida, N-terc-butylmetacrilamida, N-n-butylmetacrilamida, N-metilolmetacrilamida, N-etilolmetacrilamida, N-terc-butylacrilamida, N-n-butylacrilamida, N-metilolacrilamida, N-etilolacrilamida, 4-acrilolmorfolina, ácido vinilbenzoico (todos los isómeros), dietilaminoestireno (todos los isómeros), ácido α -metilvinilbenzoico (todos los isómeros), dietilamino- α -metilestireno (todos los isómeros), ácido p-vinilbencensulfónico, sal sódica de p-vinilbencensulfónico, metacrilato de trimetoxisililpropilo, metacrilato de trietoxisililpropilo, metacrilato de tributoxisililpropilo, metacrilato de dimetoximetilsililpropilo, metacrilato de dietoximetilsililpropilo, metacrilato de dibutoximetilsililpropilo, metacrilato de diisopropoximetilsililpropilo, metacrilato de dimetoxisililpropilo, metacrilato de dietoxisililpropilo, metacrilato de dibutoxisililpropilo, metacrilato de diisopropoxisililpropilo, acrilato de trimetoxisililpropilo, acrilato de trietoxisililpropilo, acrilato de tributoxisililpropilo, acrilato de dimetoximetilsililpropilo, acrilato de dietoximetilsililpropilo, acrilato de dibutoximetilsililpropilo, acrilato de diisopropoximetilsililpropilo,

acrilato de dimetoxisililpropilo, acrilato de dietoxisililpropilo, acrilato de dibutoxisililpropilo, acrilato de diisopropoxisililpropilo, anhídrido maleico, N-fenilmaleimida, N-butilmaleimida, N-vinilformamida, N-vinilacetamida, alilamina, metalilamina, alcohol alílico, metil-vinil éter, etil vinil éter, butil vinil éter, butadieno, isopreno, cloropreno, etileno, acetato de vinilo y combinaciones de los mismos. Los monómeros o comonómeros preferidos son acrilamida, 5 dimetilacrilamida, N-vinilformamida, N-vinilacetamida, acetato de vinilo, acrilato de metilo y acrilato de butilo.

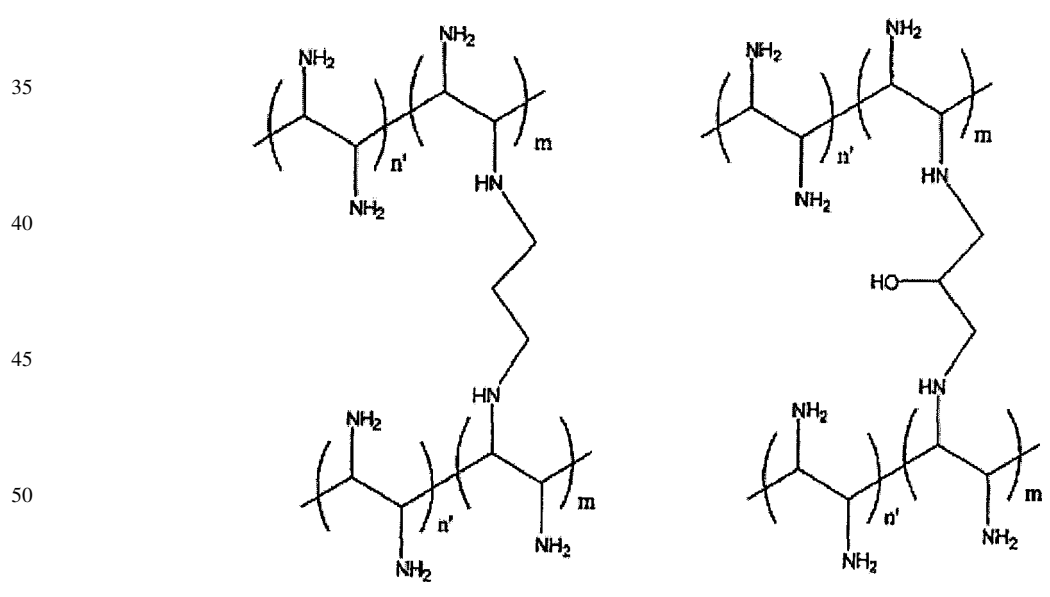
Los polímeros con una o más de las unidades de repetición anteriores están preferiblemente reticulados, en algunos casos mediante la adición de un agente de reticulación a la mezcla de reacción durante o tras la polimerización. Los reticuladores preferidos son compuestos que tienen al menos dos grupos funcionales que se seleccionan de grupo 10 halógeno, grupo carbonilo, grupo epoxi, grupo éster, grupo ácido anhídrido, grupo haluro de ácido, grupo isocianato, grupo vinilo y grupo cloroformiato. Preferiblemente, el agente de reticulación se une a la estructura principal de carbono o al nitrógeno colgante del polímero de poli(amina vecinal). Los ejemplos de agentes de reticulación adecuados son diacrilatos y dimetacrilatos (por ejemplo, diacrilato de etilenglicol, diacrilato de propilenglicol, diacrilato de 15 butilenglicol, dimetacrilato de etilenglicol, dimetacrilato de propilenglicol, dimetacrilato de butilenglicol, dimetacrilato polietilenglicol, diacrilato polietilenglicol), metilénbisacrilamida, metilénbismetacrilamida, etilénbisacrilamida, etilénbismetacrilamida, etilidenbisacrilamida, divinilbenceno, dimetacrilato de bisfenol A, diacrilato de bisfenol A, diepóxidos, dihaluros, diisocianatos, cloruros de diacilo, dianhídridos y ésteres dimetflicos.

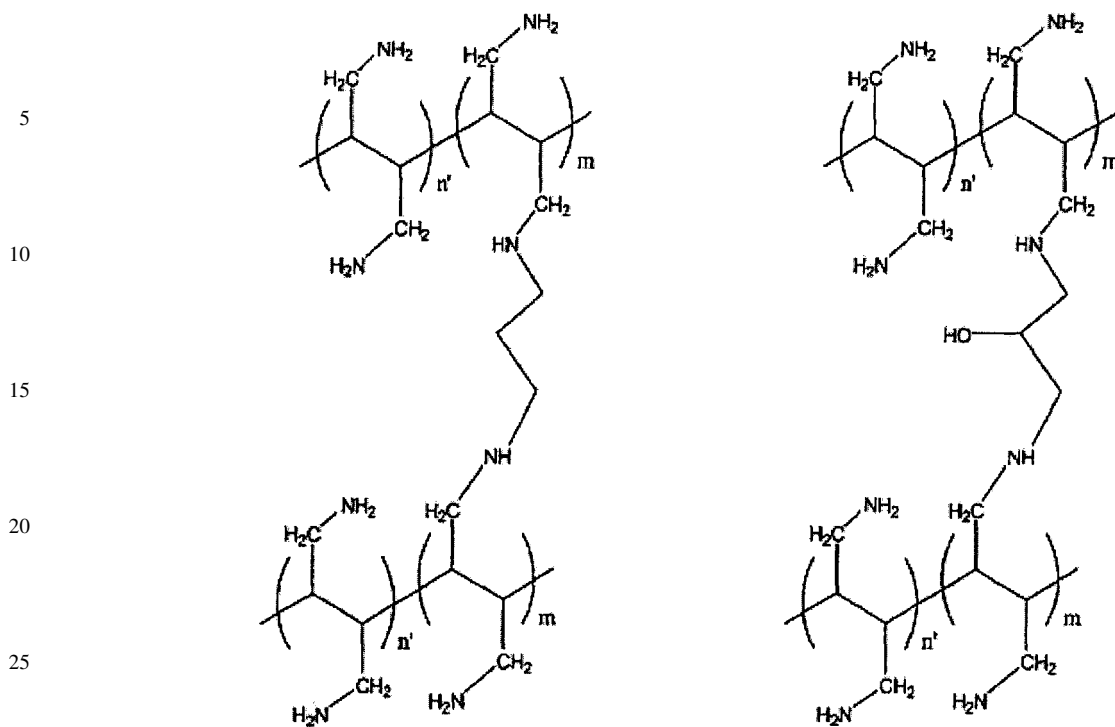
Los ejemplos de reticuladores preferidos son:





Los polímeros de poli(amina vecinal) reticulados preferidos incluyen





en los que m es uno o superior a uno. Preferiblemente m es superior a 2, incluso se prefiere más que m sea superior a 5.

La cantidad de agente de reticulación está normalmente entre aproximadamente el 0,5% y aproximadamente el 200% en peso, y preferiblemente entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 25% en peso, basado en el peso combinado de agente de reticulación y monómero. En otra realización, el agente de reticulación está presente entre aproximadamente el 2% y aproximadamente el 20% en peso de polímero.

En algunos casos los polímeros se reticulan tras la polimerización. Un procedimiento de obtención de tal reticulación implica la reacción del polímero con reticuladores bifuncionales, tales como epíclorhidrina, dicloruro de succinilo, diglicidil éter de bisfenol A, dianhídrido piromelítico, diisocianato de tolueno, y etilendiamina. Un ejemplo típico es la reacción de poli(amina vecinal) con epíclorhidrina. En este ejemplo se añade la epíclorhidrina (de 1 a 200 partes) a una disolución que contiene poli(amina vecinal) (100 partes) y se calienta para favorecer la reacción. Otros procedimientos de inducción de reticulación en materiales ya polimerizados incluyen, pero no se limitan a exposición a radiación ionizante, radiación ultravioleta, haces de electrones, radicales y pirolisis.

Los ejemplos de agentes de reticulación preferidos incluyen epíclorhidrina, 1,4-butanodioldiglicidil éter, 1,2-etanodioldiglicidil éter, 1,3-dicloropropano, 1,2-dicloroetano, 1,3-dibromopropano, 1,2-dibromoetano, dicloruro de succinilo, succinato de dimetilo, diisocianato de tolueno, cloruro de acrilóilo, acrilato de metilo, etilbisacrilamida y dianhídrido piromelítico.

50 *Usos farmacéuticos de poli(aminas vecinales)*

Las poli(aminas vecinales) de la presente invención tienen varias aplicaciones terapéuticas. En particular, las poli(aminas vecinales) son útiles como resinas de intercambio aniónico. Debido a la alta densidad de grupos amina en los polímeros de la presente invención, estos polímeros son particularmente útiles en la unión y excreción de iones cargados negativamente del cuerpo. También, debido a la disposición espacial de los átomos de nitrógeno y átomos de hidrógeno unidos a ellos, estos polímeros pueden presentar también características de unión alta a iones metálicos. Estos polímeros pueden administrarse por vía oral para unir y eliminar de un sujeto animal diversas entidades y especies metálicas cargadas negativamente del tracto gastrointestinal. En una realización, las poli(aminas vecinales) de la presente invención se usan para eliminar fosfato, oxalato, ácidos biliares, moléculas pequeñas, proteínas, iones metálicos tales como los comprendidos dentro de los grupos 6° y 11° y de los periodos 4° y 6° de la tabla periódica, incluyendo también los lantánidos y los actínidos. Tales polímeros son también fuertemente básicos y por tanto útiles, cuando se ingieren en forma no protonada, para disminuir la acidez sin introducir iones perjudiciales en pacientes que padecen acidosis, ardor estomacal, enfermedad de reflujo ácido, estómago ácido o gastritis.

La presente invención proporciona procedimientos, composiciones farmacéuticas y kits para el tratamiento de sujetos animales. El término "animal" y la expresión "sujeto animal" tal como se usan en el presente documento incluyen seres humanos así como otros mamíferos.

ES 2 308 294 T3

En una realización, se usan las poli(aminas vecinales) en el tratamiento de trastornos de desequilibrio de fosfato. La expresión “trastorno de desequilibrio de fosfato” tal como se usa en el presente documento se refiere a afecciones en las que el nivel de fósforo presente en el organismo es anómalo. Un ejemplo de un trastorno de desequilibrio de fosfato incluye hiperfosfatemia. El término “hiperfosfatemia” tal como se usa en el presente documento se refiere a una afección en la que está presente el elemento fósforo en el organismo a un nivel elevado. Normalmente, se diagnostica a menudo a un paciente con hiperfosfatemia si el nivel de fosfato en sangre es, por ejemplo, superior a 4,5 miligramos por decilitro de sangre y/o la velocidad de filtración glomerular se reduce hasta, por ejemplo, más del 20%.

En una realización, se coadministran los polímeros de poli(amina vecinal) con un modulador del pH gástrico, como inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de receptores H2 de histamina y antiácidos. Esta coadministración mejora la eficacia de la unión a fosfato por el polímero de poli(amina vecinal).

Otras enfermedades que pueden tratarse con los procedimientos y composiciones de la presente invención incluyen hipocalcemia, hiperparatiroidismo, síntesis renal reducida de calcitriol, tetania debido a hipocalcemia, insuficiencia renal y calcificación ectópica en tejidos blandos incluyendo calcificaciones en articulaciones, pulmones, riñón, conjuntiva y tejidos miocárdicos. También, la presente invención pueden usarse para tratar ESRD (“end-stage renal disease”, enfermedad renal en estadio terminal) y pacientes que se someten a diálisis. En una realización, se usan los polímeros de poli(amina vecinal) para el tratamiento profiláctico de enfermedades.

Pueden usarse los polímeros descritos en el presente documento para tratar enfermedades en las que se desea una reducción en los niveles fisiológicos de sal. Por ejemplo, el polímero de la invención como una base libre puede usarse ventajosamente como un coadyuvante para resinas de intercambio catiónico, por ejemplo, resina de poliestirenosulfonato en forma de protón de potasio, para eliminar aniones tales como cloruro.

También, pueden usarse los polímeros descritos en el presente documento como un coadyuvante para la terapia que emplea resinas de intercambio de ácido para neutralizar la carga de ácido liberado con la captación de iones de sodio, minimizando así el riesgo de acidosis en pacientes.

En una realización, se usan los polímeros de la presente invención para tratar la intoxicación por metales, como la intoxicación por hierro. La intoxicación por hierro normalmente es un resultado de la ingestión inadvertida de comprimidos de suplemento de hierro por niños. En la sobredosis de hierro, la unión del hierro a carbón, bicarbonato, deferoxamina o hidróxido de magnesio por vía oral son tratamientos típicos. Se usan lavado gástrico y fluidos orales abundantes para intentar purgar los comprimidos de hierro. Pueden usarse polímeros de poli(amina vecinal) no absorbibles con propiedades de quelación de hierro para la eliminación del hierro metálico.

La unión de ácidos biliares en el tracto gastrointestinal es una estrategia terapéutica para tratar varios trastornos, incluyendo trastornos lipídicos en pacientes que presentan altos niveles de colesterol total en suero y colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C). Existen fuertes pruebas de que niveles plasmáticos elevados de LDL-C, junto con aumentos en los triglicéridos y niveles bajos de HDL-C, están asociados con un aumento del riesgo de cardiopatía coronaria. El colesterol que en última instancia se incorpora en las LDL-C se introduce a través de vías endógenas y exógenas. Se define el colesterol endógeno como el colesterol producido por tejidos hepáticos y extrahepáticos, mientras que se define el colesterol exógeno como el colesterol alimentario que se absorbe desde el intestino. Además de estas fuentes, los ácidos biliares que se secretan en el tracto gastrointestinal para potenciar la digestión y absorción de colesterol, grasas y vitaminas liposolubles, también se derivan del colesterol de origen hepático. La mayor parte del ácido biliar liberado en el duodeno (~95%) se reabsorbe en el íleo terminal y vuelve al hígado a través de la circulación portal (es decir, la recirculación enterohepática). Las poli(aminas vecinales) se unen a los ácidos biliares e impiden la recirculación enterohepática. El ácido biliar unido al polímero se elimina del cuerpo con las heces. La disfunción del retorno del ácido biliar da como resultado la regulación por incremento de enzimas de síntesis de ácido biliar hepáticas (tal como colesterol-7- α -hidroxilasa), dando como resultado una mayor descomposición hepática de colesterol para la producción de ácido biliar. La reducción de colesterol intrahepático regula por incremento secundariamente los receptores de LDL hepáticos, dando como resultado un aumento del aclaramiento de LDL-C de la sangre y una disminución global del nivel sérico de LDL-C. Las poli(aminas vecinales) se unen a ácidos biliares en el tracto gastrointestinal, permitiendo así un régimen de dosificación inferior de estos aglutinantes de ácidos biliares y mejorando el cumplimiento del paciente.

Los polímeros de la presente invención también muestran utilidad en la unión de oxalato alimentario en pacientes que padecen hiperoxaluria, es decir niveles anormalmente altos de oxalato en la orina. Los niveles elevados de oxalato en la orina son una de las causas de formación de cálculos de calcio (es decir, cálculos renales). La mayoría de los cálculos de calcio están compuestos por oxalato de calcio, solo o bien en combinación con fosfato de calcio o urato de calcio. Los niveles elevados de oxalato en la orina pueden resultar de la ingestión alimentaria excesiva de oxalato (oxaluria alimentaria), trastornos gastrointestinales que conducen a la malabsorción de oxalato (oxaluria entérica) o una deficiencia enzimática heredada que da como resultado un metabolismo excesivo de oxalato (hiperoxaluria primaria o PH). La oxaluria alimentaria y entérica pueden tratarse con limitación o modificaciones en la dieta para limitar la ingestión de alimentos con alto contenido en oxalato, sin embargo el cumplimiento del paciente es a menudo difícil debido a la amplia distribución de derivados de oxalato y purina en muchos alimentos. También pueden tomarse comprimidos de carbonato de calcio (500-650 mg/comprimido; 3 comprimidos por comida) para unir y eliminar oxalato intestinal, pero otra vez el cumplimiento del paciente es difícil debido a la cantidad de carbonato de calcio

necesaria. Las poli(aminas vecinales) tienen constantes de unión altas para el oxalato y pueden usarse para eliminar oxalato del tracto gastrointestinal y posteriormente disminuir el riesgo de formación de cálculos renales.

5 En la presente invención, las poli(aminas vecinales) pueden coadministrarse con otros agentes farmacéuticos activos dependiendo de la afección que está tratándose. Esta coadministración puede incluir la administración simultánea de los dos agentes en la misma forma de dosificación, la administración simultánea en formas de dosificación separadas y administración separada. Por ejemplo, para el tratamiento de la hiperfosfatemia, las poli(aminas vecinales) pueden coadministrarse con sales de calcio que se usan para tratar la hipocalcemia que resulta de la hiperfosfatemia. La sal de calcio y la poli(amina vecinal) pueden formularse juntas en la misma forma de dosificación y administrarse
10 simultáneamente. Como alternativa, la sal de calcio y la poli(amina vecinal) pueden administrarse simultáneamente, estando presentes ambos agentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, la sal de calcio puede administrarse justo después de la poli(amina vecinal), o viceversa. En el protocolo de administración separada, la poli(amina vecinal) y la sal de calcio pueden administrarse separadas por unos pocos minutos, o separadas por unas pocas horas, o separadas por unos pocos días.

15 Las poli(aminas vecinales) también son útiles en la desactivación de priones. Varias líneas de pruebas sugieren que polímeros con alta densidad de aminas inducen un cambio conformacional que hace a las moléculas de prión más susceptibles a proteasas. Los polímeros de la presente invención pueden usarse para destruir priones en células contaminadas.

20 Los polímeros de poli(amina vecinal) también son útiles como agentes bacteriostáticos, bactericidas, antibióticos y antivirales. Las poli(aminas vecinales) pueden usarse adicionalmente como antisépticos, desinfectantes, conservantes y esterilizadores. La actividad de las poli(aminas vecinales) está determinada principalmente por la concentración: a bajos niveles de concentración ($< 10 \mu\text{g/ml}$) los compuestos actúan inhibiendo el crecimiento (estasis) de bacterias, micoplasmas (formas bacterianas sin pared celular), levaduras y hongos; a concentraciones de medias a altas ($> 10\text{-}100 \mu\text{g/ml}$) los compuestos inactivan las células (letalidad) dando como resultado la muerte celular de bacterias, levaduras y hongos. Los virus también se inactivan mediante las poli(aminas vecinales), incluyendo virus con envuelta lipídica; los ejemplos de virus inactivados mediante estos polímeros incluyen el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB), virus del herpes simple (VHS), virus de la hepatitis C (VHC), virus no encapsulados pequeños
25 incluyendo picorna, VHA, VHE y virus no encapsulados grandes incluyendo adenovirus. Un mecanismo por el que las poli(aminas vecinales) alteran dianas de células microbianas es uniéndose y penetrando en la superficie celular, provocando una disipación del gradiente de pH generado por la membrana, escapes de constituyentes intracelulares, lisis de protoplastos y gran daño a la membrana celular. Los polímeros de poli(amina vecinal) pueden impedir el brote de esporas bacterianas germinativas con un modo de acción que es estático o letal dependiendo de la concentración del polímero usado.

30 El término "tratar" tal como se usa en el presente documento incluye lograr un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende erradicación, mejora o prevención del trastorno subyacente que está tratándose. Por ejemplo, en un paciente con hiperfosfatemia, el beneficio terapéutico incluye la erradicación o mejora de la hiperfosfatemia subyacente. Además, se alcanza un beneficio terapéutico con la erradicación, mejora o prevención de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de manera que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente aún pueda estar aquejado del trastorno subyacente. Por ejemplo, la administración de poli(aminas vecinales) a un paciente que padece insuficiencia renal y/o hiperfosfatemia proporciona beneficio terapéutico no solamente cuando el nivel de fosfato sérico del paciente disminuye, sino también
35 cuando se observa una mejora en el paciente con respecto a otros trastornos que acompañan a la insuficiencia renal y/o hiperfosfatemia como calcificación ectópica y osteodistrofia renal. Para el beneficio profiláctico, pueden administrarse las poli(aminas vecinales) a un paciente en riesgo de desarrollar hiperfosfatemia o a un paciente que notifica uno o más de los síntomas fisiológicos de la hiperfosfatemia, aún cuando pueda no haberse realizado un diagnóstico de hiperfosfatemia.

40 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen composiciones en las que los polímeros de poli(amina vecinal) están presentes en una cantidad eficaz, es decir, en una cantidad eficaz para lograr un beneficio profiláctico o terapéutico. La cantidad eficaz real para una aplicación particular dependerá del estado que está tratándose y de la vía de administración. La determinación de una cantidad eficaz está muy dentro de las capacidades de los expertos en la técnica, especialmente en vista de la descripción en el presente documento.

45 Puede determinarse la cantidad eficaz para su uso en seres humanos a partir de modelos animales. Por ejemplo, puede formularse una dosis para seres humanos para lograr concentraciones en circulación y/o gastrointestinales que se ha descubierto que son eficaces en animales.

50 Las dosificaciones de las poli(aminas vecinales) en animales dependerán de la enfermedad que está tratándose, de la vía de administración y de las características físicas del paciente que está tratándose. Los niveles de dosificación de las poli(aminas vecinales) para usos terapéutico y/o profiláctico pueden ser desde aproximadamente 1 g/día hasta aproximadamente 30 g/día. Se prefiere que se administren estos polímeros junto con las comidas. Pueden administrarse los polímeros una vez al día, dos veces al día o tres veces al día. El intervalo de dosificación preferido es desde aproximadamente 2 g/día hasta aproximadamente 20 g/día e incluso un intervalo de dosis preferido es de aproximadamente 3 g/día a aproximadamente 7 g/día.

ES 2 308 294 T3

Preferiblemente, pueden administrarse las poli(aminas vecinales) usadas para beneficios terapéuticos y/o profi-
lácticos solas o en forma de una composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas comprenden las poli
(aminas vecinales), uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente
agentes terapéuticos adicionales. El polímero puede administrarse mediante inyección, por vía tópica, por vía oral, por
5 vía transdérmica o por vía rectal. Preferiblemente, se administra el polímero o la composición farmacéutica que com-
prende el polímero por vía oral. La forma oral en la que se administra el polímero puede incluir polvos, comprimidos,
cápsulas, disoluciones o emulsiones. Puede administrarse la cantidad terapéuticamente eficaz en una única dosis o en
una serie de dosis separadas por intervalos de tiempo apropiados, tales como horas.

Pueden formularse las composiciones farmacéuticas para su uso según la presente invención de manera convencio-
nal usando un o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y compuestos auxiliares que
facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La for-
mulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Las técnicas adecuadas para preparar composiciones
farmacéuticas de las poli(aminas vecinales) se conocen bien en la técnica.

Usos no farmacéuticos de poli(aminas vecinales)

Los polímeros de poli(amina vecinal) dados a conocer en el presente documento son adecuados para su uso en
varias aplicaciones industriales. Particularmente, las poli(aminas vecinales) son útiles en aplicaciones que requieren
afinidad alta a superficies, inversión/neutralización de carga, adhesión, interacción con coloides, unión con metales,
etc. Se proporcionan ejemplos de aplicaciones industriales en el presente documento. Otras aplicaciones adecuadas
resultarán evidentes para un experto en la técnica basándose en la descripción proporcionada en el presente documento.

Los polímeros de poli(amina vecinal) son sustitutos adecuados para polímeros de poliamina, como poli(vinilami-
nas) y poli(etileniminas), en aplicaciones industriales. En particular, la poli(amina vecinal) es sustituta adecuada en
situaciones en las que se usan los polímeros de poliamina debido a su alto contenido en amina. Los polímeros de poli
(amina vecinal) descritos en el presente documento son más adecuados que los polímeros de poliamina de la técnica
anterior debido a su contenido en amina superior.

En una realización, los polímeros de poli(amina vecinal) son útiles en la síntesis de membranas usadas en el proceso
de osmosis inversa. Se usan generalmente membranas asimétricas en el proceso de osmosis inversa. Estas membranas
asimétricas comprenden una capa de polímero homogénea aplicada a una estructura microporosa o porosa. Pueden
usarse los polímeros descritos en el presente documento en la síntesis de la capa de polímero de las membranas
asimétricas.

Las poli(aminas vecinales) son adecuadas para su uso en la industria papelera. Pueden usarse para neutralizar la
carga de materias coloidales cargadas negativamente y facilitar la floculación y la decantación.

En otra realización, se usan los polímeros de poli(amina vecinal) para unir iones metálicos. Los polímeros de la
presente invención pueden quelar metales pesados y por tanto son útiles en la eliminación de metal pesado en aguas
residuales y la recuperación de metales útiles.

Los polímeros de poli(amina vecinal) también son útiles en el campo de la catálisis heterogénea descrita por
Meyers *et al.* (J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 6141). Pueden usarse los polímeros descritos en el presente documento
para fabricar catalizadores metálicos soportados por polímeros que son útiles como catalizadores en áreas tales como
la rotura de un grupo protector de tipo bencilo, reducciones de grupos nitroaromáticos y síntesis de péptidos.

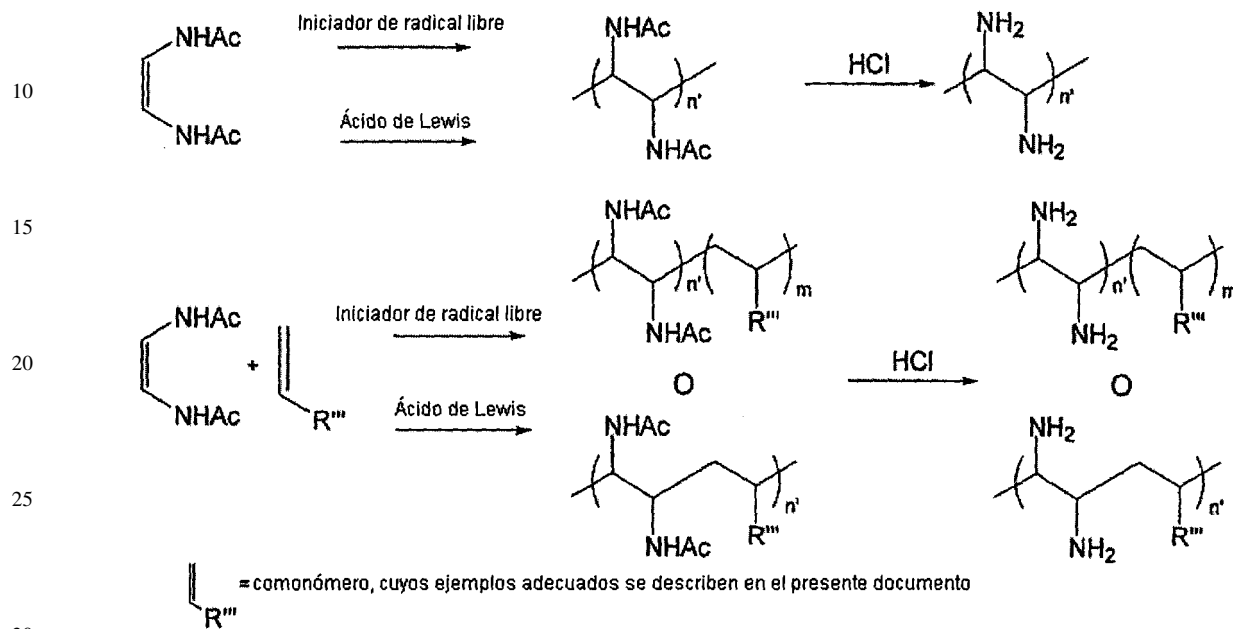
La alta afinidad de unión de las poli(aminas vecinales) a metales es ventajosa en aplicaciones tales como un
inhibidor de la corrosión, lubricantes y productos de limpieza de superficies metálicas. Las poli(aminas vecinales)
también son útiles en formulaciones para el cuidado personal para favorecer la deposición de aceite en productos para
el cuidado de la piel, así como en champús y acondicionadores para el cabello. Otros usos incluyen como aditivo de
imprimación y dispersantes en pinturas, tintas y textiles, y como eliminadores de gas ácido tales como CO₂, NO_x, SO_x
y Cl₂.

Además, los polímeros descritos en el presente documento tienen numerosas aplicaciones en la industria biotec-
nológica. Los ácidos nucleicos, que son polianiones en pH fisiológico, pueden unirse a los polímeros de la presente
invención para facilitar la introducción de los ácidos nucleicos en células diana en su forma intacta y funcional. Por
tanto, pueden usarse las poli(aminas vecinales) para producir una terapia génica eficaz facilitando la administración y
captación de ADN o ARN dentro de las células. Además, pueden usarse estos polímeros para que se unan a proteínas
para favorecer su transporte dentro de las células. Además, las poli(aminas vecinales) son útiles en la inmovilización
de células en una variedad de aplicaciones, por ejemplo para retener las células en reactores de fermentación.

En una realización, se usan las poli(aminas vecinales) en composiciones de detergente. Las poli(aminas vecinales)
son útiles en las composiciones de detergente debido a sus propiedades contra la transferencia de colorantes, de
protección del color y de eliminación de manchas.

Síntesis de poli(amina vecinal)

Los polímeros de poli(amina vecinal) de la presente invención, incluyendo homopolímeros y copolímeros, se sintetizan en primer lugar polymerizando por medio de radicales libres o bien por medios catiónicos seguido por la eliminación de un grupo protector.



Las técnicas de síntesis adecuadas incluyen la polimerización mediante adición de monómeros precursores de amina vecinal o la modificación posterior de polímero de polimaleamida. El último procedimiento está constituido por la polimerización de monómero de maleamida y el sometimiento del polímero resultante a hidrogenación o bien a condiciones de reacción de transposición de Hoffman para proporcionar los polímeros que contienen amina vecinal deseados. El primer procedimiento incluye la polimerización mediante adición usando propagación catiónica y propagación por radicales libres.

Cuando se usa un procedimiento catiónico, se trata el monómero precursor de amina vecinal con un catalizador para iniciar la polimerización. Opcionalmente, se usan uno o más de otros monómeros tal como se describió anteriormente para formar un copolímero. El catalizador, también denominado iniciador, podrían ser ácidos protónicos (ácido de Bronsted) o ácidos de Lewis, en el caso de usar ácido de Lewis también puede usarse algún promotor tal como agua o alcoholes. El catalizador puede ser yoduro de hidrógeno, ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, fluoruro de hidrógeno, ácido clorosulfónico, ácido metansulfónico, ácido trifluorometansulfónico, tricloruro de aluminio, cloruros de alquilaluminio, complejos de trifluoruro de boro, tetracloruro de estaño, pentacloruro de antimonio, cloruro de cinc, tetracloruro de titanio, pentacloruro de fósforo, oxiclорuro de fósforo u oxiclорuro de cromo. Se lleva a cabo la reacción en un disolvente. El disolvente puede ser pentano, hexano, diclorometano, cloroformo o dimetilformamida. La temperatura de reacción adecuada es desde aproximadamente -50°C hasta aproximadamente 100°C , preferiblemente desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 70°C .

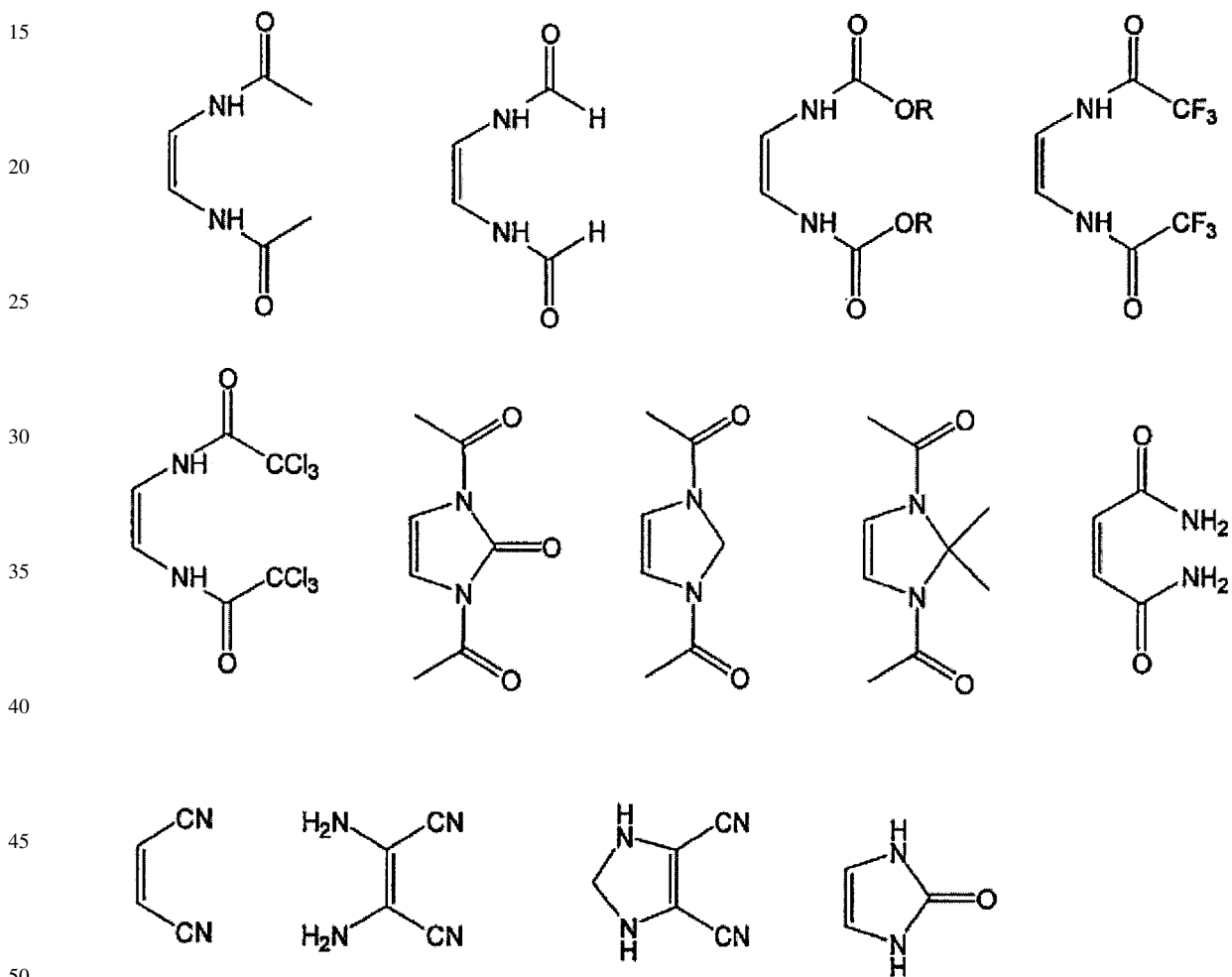
Cuando se usa un procedimiento de polimerización por radicales libres, se proporcionan el monómero precursor de amina vecinal, opcionalmente un comonómero y una fuente de radicales para desencadenar un procedimiento de polimerización por radicales libres. La fuente de radicales libres es opcional porque algunos monómeros pueden autoiniciarse con calentamiento a temperatura alta. Tras formar la mezcla de polimerización, se somete la mezcla a condiciones de polimerización. Las condiciones de polimerización son aquellas condiciones que provocan que al menos un monómero forme al menos un polímero, tal como se trata en el presente documento, tales como temperatura, presión, atmósfera, proporciones de los componentes de partida usados en la mezcla de polimerización y tiempo de reacción. Puede llevarse a cabo la polimerización en disolución, dispersión, suspensión, emulsión o en masa.

Los iniciadores, tal como se trató anteriormente, pueden ser opcionales. Cuando están presentes, los iniciadores útiles en la mezcla de polimerización y en el procedimiento inventivo se conocen en la técnica, y pueden seleccionarse del grupo que está constituido por peróxidos de alquilo, peróxidos de alquilo sustituidos, peróxidos de arilo, peróxidos de arilo sustituidos, peróxidos de acilo, hidroperóxidos de alquilo, hidroperóxidos de alquilo sustituidos, hidroperóxidos de arilo, hidroperóxidos de arilo sustituidos, peróxidos de heteroalquilo, peróxidos de heteroalquilo sustituidos, hidroperóxidos de heteroalquilo, hidroperóxidos de heteroalquilo sustituidos, peróxidos de heteroarilo, peróxidos de heteroarilo sustituidos, hidroperóxidos de heteroarilo, hidroperóxidos de heteroarilo sustituidos, perésteres de alquilo, perésteres de alquilo sustituidos, perésteres de arilo, perésteres de arilo sustituidos y compuestos azo. Los iniciadores específicos incluyen peróxido de benzóilo (BPO) y AIBN.

ES 2 308 294 T3

También pueden llevarse a cabo los procedimientos de polimerización por radicales libres de un modo vivo, usando procedimientos, tales como polimerización radicalica por transferencia de átomos (ATRP), polimerización por radicales libres viva mediada por nitróxido o transferencia mediante adición-fragmentación reversible (RAFT). Se prefiere el procedimiento RAFT, en particular usando agentes de transferencia de cadena descritos en la patente estadounidense n° 6.518.364. Usando procedimientos de polimerización viva/controlada y convencionales, pueden producirse diversas arquitecturas de polímero, tales como copolímeros en bloque, injertados, en estrella y en gradiente, mediante lo cual los restos de amina vecinal se distribuyen estadísticamente de un extremo a otro de la cadena o bien o se homopolimerizan en la secuencia de bloques o en los injertos pendientes.

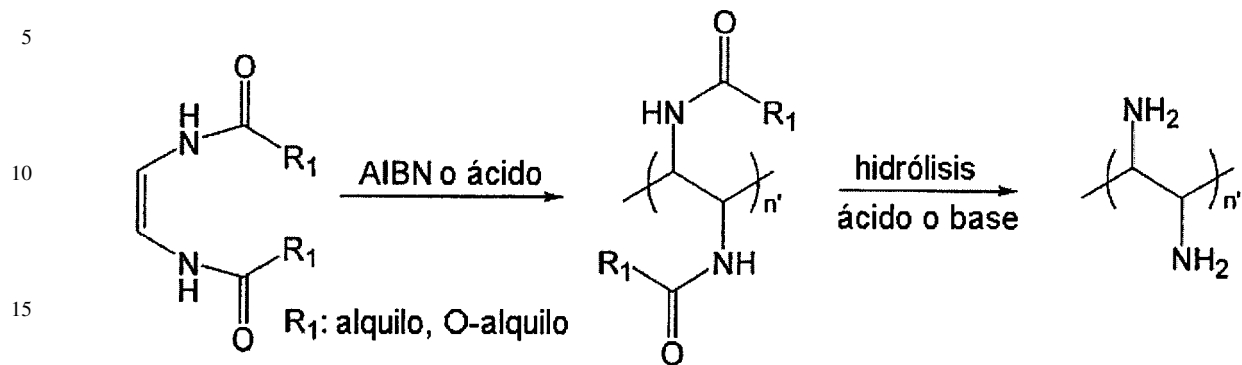
Dado que el monómero de amina vecinal libre no puede aislarse debido a su inestabilidad, se polimeriza el monómero de amina vecinal en una forma protegida, denominada "precursor de amina vecinal". Los precursores de amina vecinal típicos adecuados para la invención incluyen:



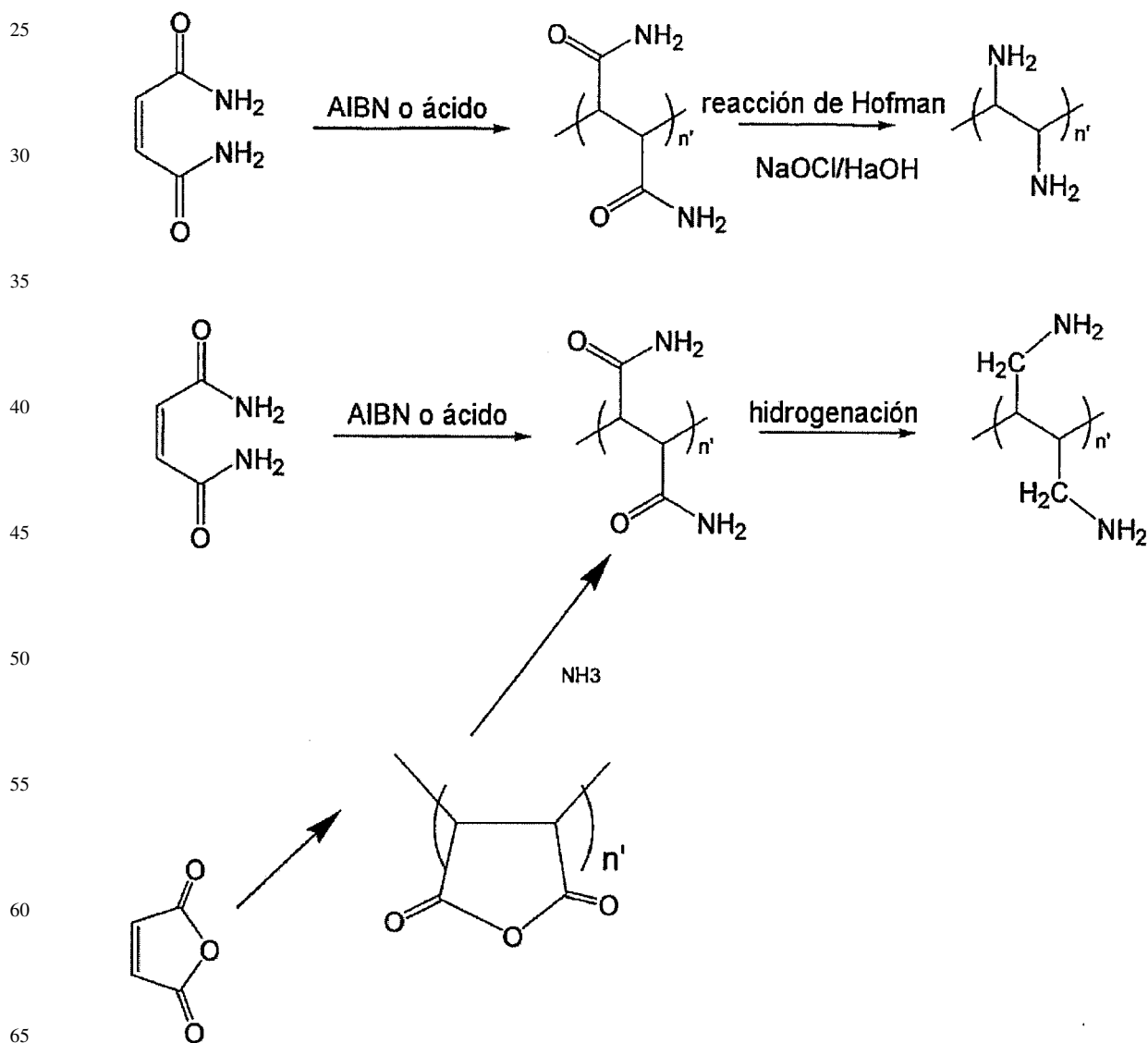
Tras la polimerización, que puede ser por radicales libres o bien catiónica, entonces se somete el material a condiciones de reacción de desprotección, tal como hidrólisis o hidrogenación.

El material de partida para la síntesis de poli(amina vecinal) puede incluir 1,2-cis-di-N-amino protegido-etileno o maleamida. El esquema 1 representa la síntesis de poli(aminas vecinales) usando 1,2 cis-di-N-amino protegido-etileno y el esquema 2 representa la síntesis usando maleamida como monómero de partida. En otra realización, se polimeriza un precursor de maleamida y se somete el polímero obtenido a condiciones para generar un polímero de amida vecinal, que entonces puede transformarse en la amina vecinal deseada a través de hidrogenación o reacción de transposición de Hoffmann. Aún en otra realización, se sintetiza la polimaleamida mediante amidificación de poli(anhídrido maleico) o poli(ácido maleico). Puede eliminarse el grupo protector mediante hidrólisis en condiciones ácidas o básicas. En el caso de maleamida, pueden aplicarse condiciones de transposición de Hoffmann para eliminar los grupos protectores. Puede realizarse la polimerización por radicales libres en masa, disolución o medio suspendido con una fuente de radicales común tales como azos y peróxidos. La temperatura de reacción está entre la temperatura ambiente y 150°C con un tiempo de reacción desde 0,5 horas hasta 24 horas. Pueden adaptarse procedimientos de alimentación lenta en una copolimerización de uno o más monómeros para igualar su reactividad. Para la polimerización catiónica, pueden usarse ácido de Bronsted o bien ácido Lewis como catalizador.

Esquema 1

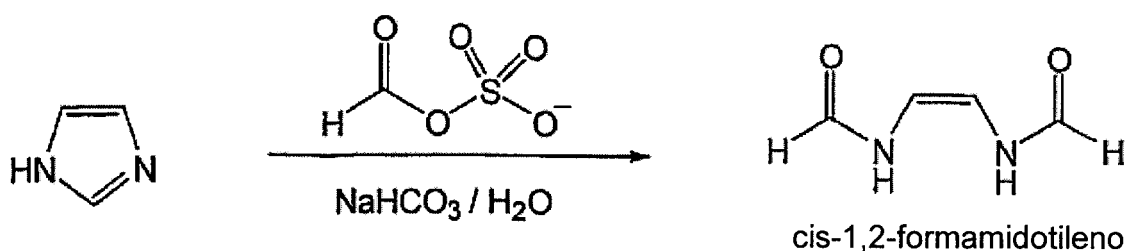


Esquema 2



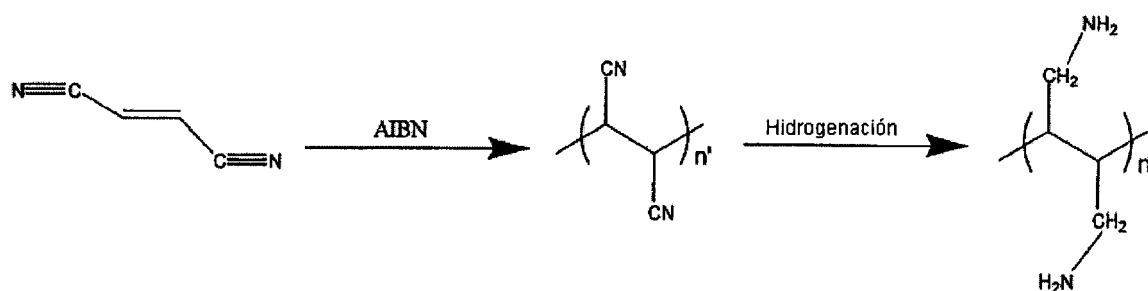
La maleamida está disponible comercialmente. Los cis-1,2-di-amino protegido-etilenos particularmente útiles para la síntesis de poli(aminas vecinales) incluyen cis-1,2-diacetamidoetileno, cis-N,N'-dicarbetoxi-1,2-diaminoetileno y cis-1,2-formamidoetileno. Se conocen numerosas técnicas en la técnica para la síntesis de cis-1,2-di-amino protegido-etilenos. Véase J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 6784. Para la presente invención, el monómero más deseado es el formamidoetileno correspondiente. Un ejemplo de un esquema sintético para la síntesis de cis-1,2-formamidoetileno se representa a continuación en el esquema 3. El esquema sintético implica la rotura de Bamberger del imidazol.

Esquema 3



El esquema 4 representa un esquema de síntesis con fumarodinitrilo como material de partida.

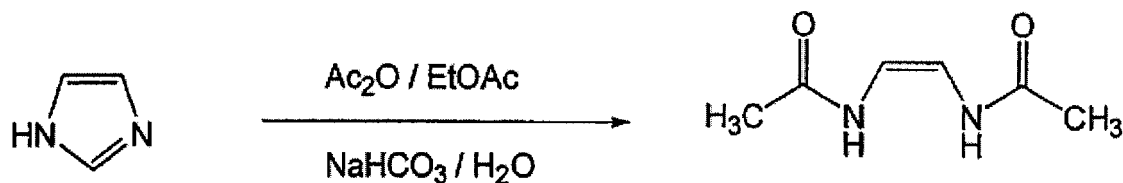
Esquema 4



Ejemplos

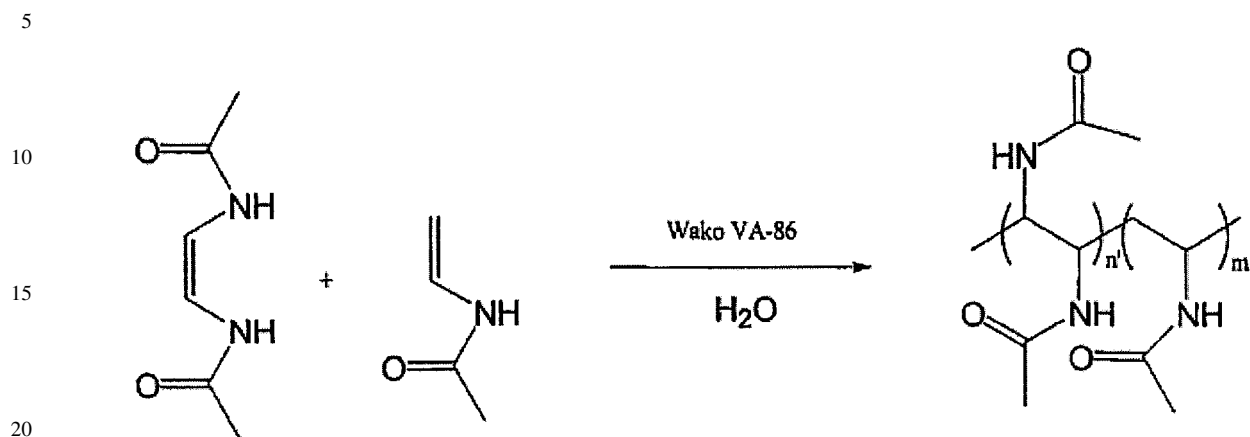
Ejemplo 1

Síntesis de cis-1,2-diacetamidoetileno



A una disolución de imidazol (68 g, 1 mol) en acetato de etilo (1 L) en un recipiente de 10 L se le añadió bicarbonato de sodio (0,85 kg, 10 moles) y agua (5 L) a temperatura ambiente. En agitación magnética, se añadió gota a gota anhídrido acético (400 ml, 4,04 moles) a lo largo de un periodo de 45 minutos. Se agitó la mezcla resultante durante la noche (12 horas). Entonces, se eliminó el sólido por filtración, se lavó y se trituro (en 600 ml de agua) a 80°C durante 30 min. Tras la filtración, se recogió el producto en 120 g (aproximadamente el 80%).

Ejemplo 2

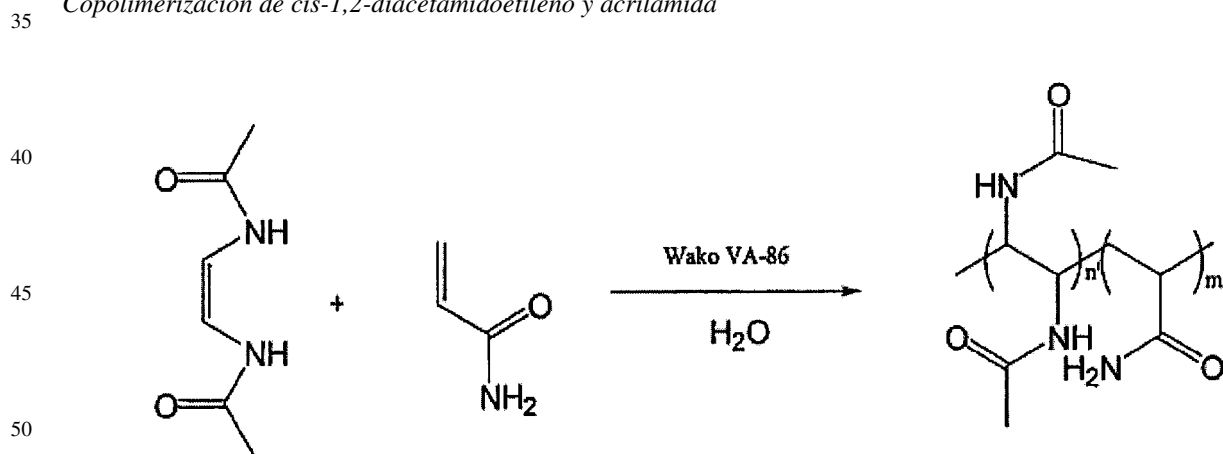
Copolimerización de cis-1,2-diacetamidoetileno y N-vinilacetamida

25

30

Se cargó un matraz de 50 ml equipado con una barra de agitación magnética y un condensador de reflujo con cis-1,2-diacetoamidoetileno (2 g, 14,1 mmoles), N-vinilacetamida (1,2 g, 14,1 mmoles), 2,2'-azobis[2-metil-N-(2-hidroxi)etil]propionamida (Wako VA-86) (65 mg, 2% en peso) y agua (6 ml) a temperatura ambiente. Bajo atmósfera de nitrógeno, se llevó la mezcla resultante hasta 85°C en un baño de aceite en 20 minutos y se mantuvo durante 12 horas. Entonces se precipitó la disolución resultante en isopropanol caliente. Se recogió el producto en 2,65 g (aproximadamente el 83%, Mn 78262, Mw 194200, PDI 2,48). La proporción de incorporación de monómero (cis-1,2-diacetamidoetileno/N-vinilacetamida) fue de 0,7/1 basándose en la RMN de ¹H.

Ejemplo 3

Copolimerización de cis-1,2-diacetamidoetileno y acrilamida

55

60

Se cargó un matraz de 50 ml equipado con una barra de agitación magnética y un condensador de reflujo con cis-1,2-diacetoamidoetileno (2 g, 14,1 mmoles), acrilamida (1,2 g, 14,1 mmoles), 2,2'-azobis[2-metil-N-(2-hidroxi)etil]propionamida (Wako VA-86) (65 mg, 2% en peso) y agua (6 ml) a temperatura ambiente. Bajo atmósfera de nitrógeno, se llevó la mezcla resultante hasta 85°C en un baño de aceite en 20 minutos y se mantuvo durante 12 horas. Entonces se precipitó la disolución resultante en isopropanol caliente. Se recogió el producto en 2,1 g (aproximadamente el 70%). La proporción de incorporación de monómero (cis-1,2-diacetamidoetileno/N-vinilacetamida) fue de 0,6/1 basándose en la RMN de ¹H.

65

ES 2 308 294 T3

Ejemplo 4

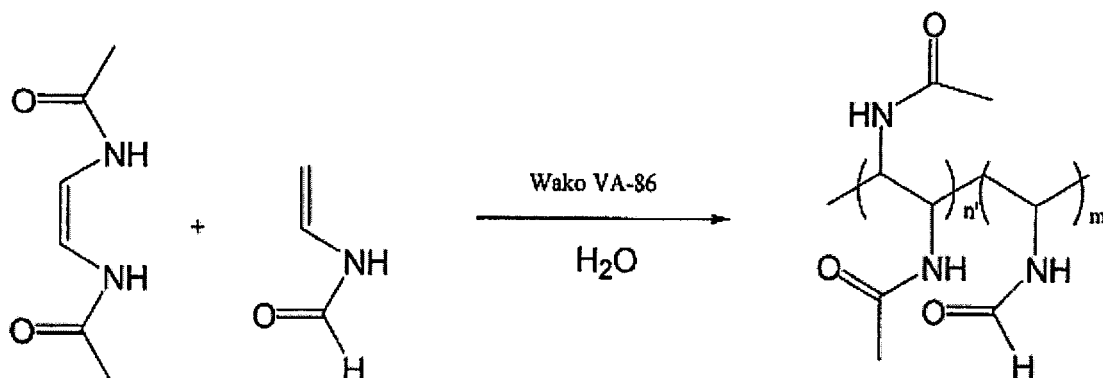
Copolimerización de *cis*-1,2-diacetamidoetileno y *N*-vinilformamida

5

10

15

20



25

Se cargó un matraz de 50 ml equipado con barra de agitación magnética y un condensador de reflujo con *cis*-1,2-diacetoamidoetileno (2 g, 14,1 mmoles), *N*-vinilformamida (1 g, 14,1 mmoles), 2,2'-azobis[2-metil-*N*-(2-hidroxi)etil]propionamida (Wako VA-86) (60 mg, 2% en peso) y agua (6 ml) a temperatura ambiente. Bajo atmósfera de nitrógeno, se llevó la mezcla resultante hasta 85°C en un baño de aceite en 20 minutos y se mantuvo durante 12 horas. Entonces se precipitó la disolución resultante en isopropanol caliente. Se recogió el producto en 2,3 g (aproximadamente el 77%, M_n 35650, M_w 80230, PDI 2,25). La proporción de incorporación de monómero (*cis*-1,2-diacetamidoetileno/*N*-vinilacetamida) fue de 0,65/1 basándose en la RMN de ^1H .

30

Ejemplo 5

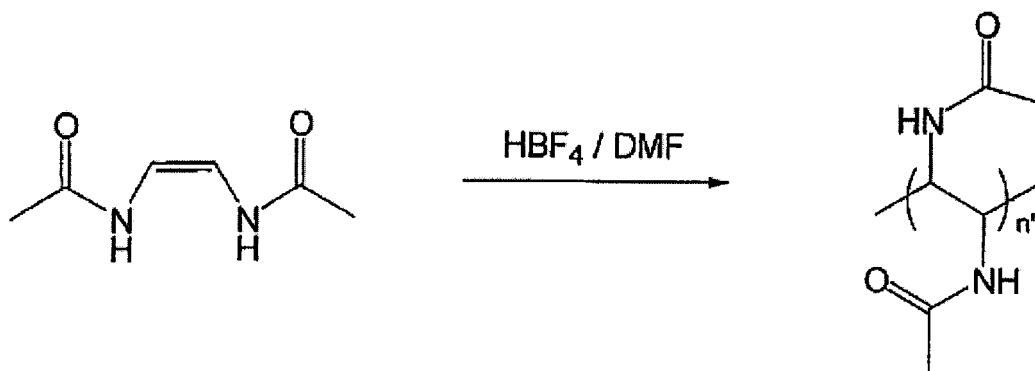
Polimerización catiónica de *cis*-1,2-diacetamidoetileno

35

40

45

50



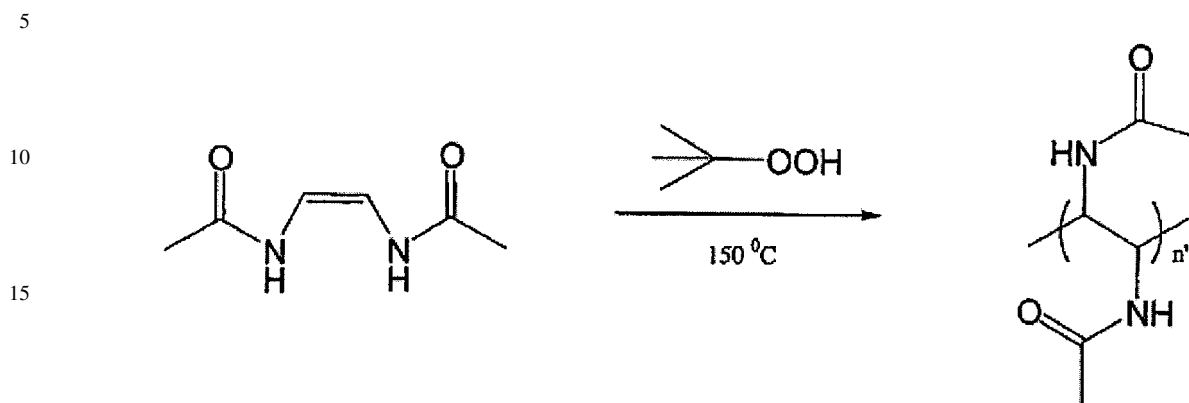
55

Se cargó un matraz de 25 ml equipado con barra de agitación magnética y un condensador de reflujo con *cis*-1,2-diacetoamidoetileno (2 g, 14,1 mmoles), HBF_4 (5% en moles, 40% en peso en éter) y DMF anhidra (3 ml) a temperatura ambiente. Se llevó la mezcla resultante hasta 50°C en un baño de aceite en 20 minutos y se controló mediante RMN de protón hasta que se consumió totalmente el monómero. La mezcla de reacción que resultó era una combinación de oligómeros de cadena corta.

60

65

Ejemplo 6

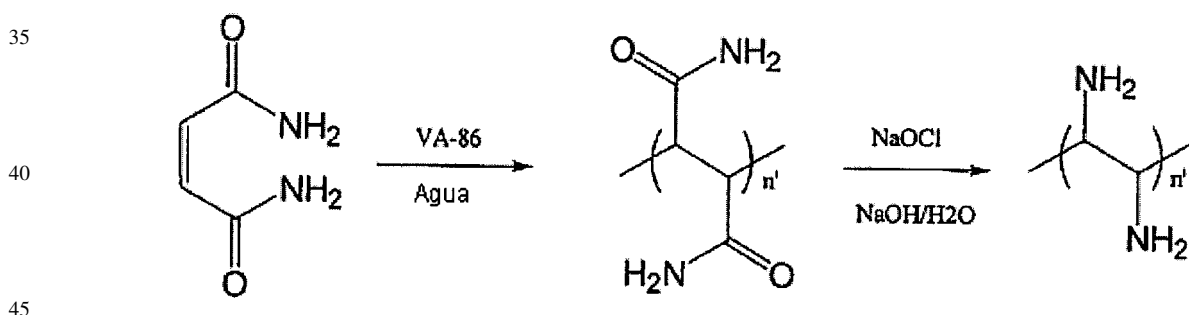
Polimerización de *cis*-1,2-diacetamidoetileno

25

Se carga un matraz de 25 ml equipado con una barra de agitación magnética bajo atmósfera de nitrógeno con *cis*-1,2-diacetamidoetileno (4 g, 28,2 mmoles) a temperatura ambiente. Se lleva el vaso de reacción hasta 150°C con un baño de aceite. A la mezcla resultante se le añade hidrogenoperóxido de terc-butilo líquido (5% en moles, 1,41 mmoles) y se mantiene la reacción a 150°C durante 12 horas. El tratamiento final está constituido por llevar la temperatura de reacción hasta 95°C, adición de 4 ml de agua y luego precipitación en isopropanol caliente.

Ejemplo 7

Polimerización de maleamida y transposición de Hoffman



50

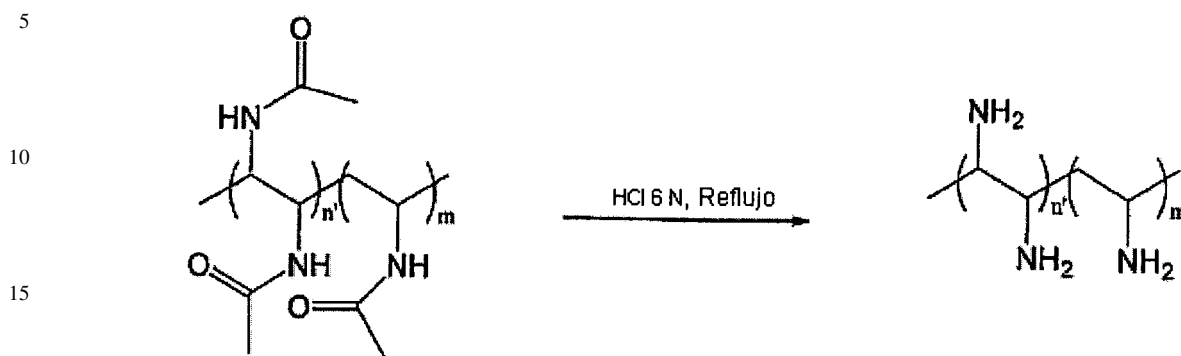
55

Se carga un matraz de 25 ml equipado con una barra de agitación magnética y un condensador de reflujo con maleamida (2,28 g, 20 mmoles), 2,2'-azobis[2-metil-N-(2-hidroxietil)propionamida] (Wako VA-086) (50 mg, 2% en peso) y agua (2 ml) a temperatura ambiente. Bajo atmósfera de nitrógeno se lleva la mezcla resultante hasta 90°C en un baño de aceite en 30 minutos y se mantiene durante 12 horas. El tratamiento final está constituido por la adición de 2 ml de agua y luego precipitación en metanol. Tras se secar el precipitado, se disuelve (2 g) en 20 ml de agua y se enfría hasta 0°C. Entonces se añade la mezcla de reacción resultante a una mezcla de NaCl 2 M (10 ml), NaOH 15 M (2 ml) y agua (2 ml) enfriada previamente (-5°C) en agitación vigorosa. Se lleva la disolución resultante hasta -10°C y seguido por la adición de una disolución fría de NaOH 11 M (20 ml) en agitación vigorosa. Tras una hora, se coloca entonces la mezcla de reacción en un baño de hielo durante 15 horas.

60

65

Ejemplo 7

Hidrólisis de poli-cis-1,2-diacetamidoetileno-co-N-vinilacetamida

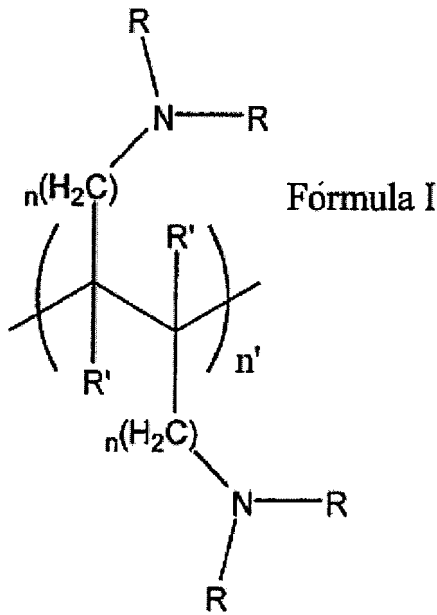
Se cargó un matraz de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética y un condensador de reflujo con poli-cis-1,2-diacetamidoetileno-co-N-vinilacetamida del ejemplo 2 (2,5 g) y 50 ml de HCl 6 N a temperatura ambiente. Bajo atmósfera de nitrógeno se calentó la mezcla resultante hasta reflujo en un baño de aceite durante 120 horas. Entonces se neutralizó la disolución resultante con K_2CO_3 hasta pH 5, seguido luego por diálisis en agua durante 24 horas. Tras la liofilización, se recogió el producto en 0,83 g (rendimiento del 84%, aproximadamente el 75% de desacetilación).

Todas las publicaciones y solicitudes de patente mencionadas en esta memoria descriptiva se incorporan en el presente documento por referencia en la misma extensión que si se indicase específica e individualmente que cada solicitud de patente o publicación individual fuese a incorporarse por referencia.

REIVINDICACIONES

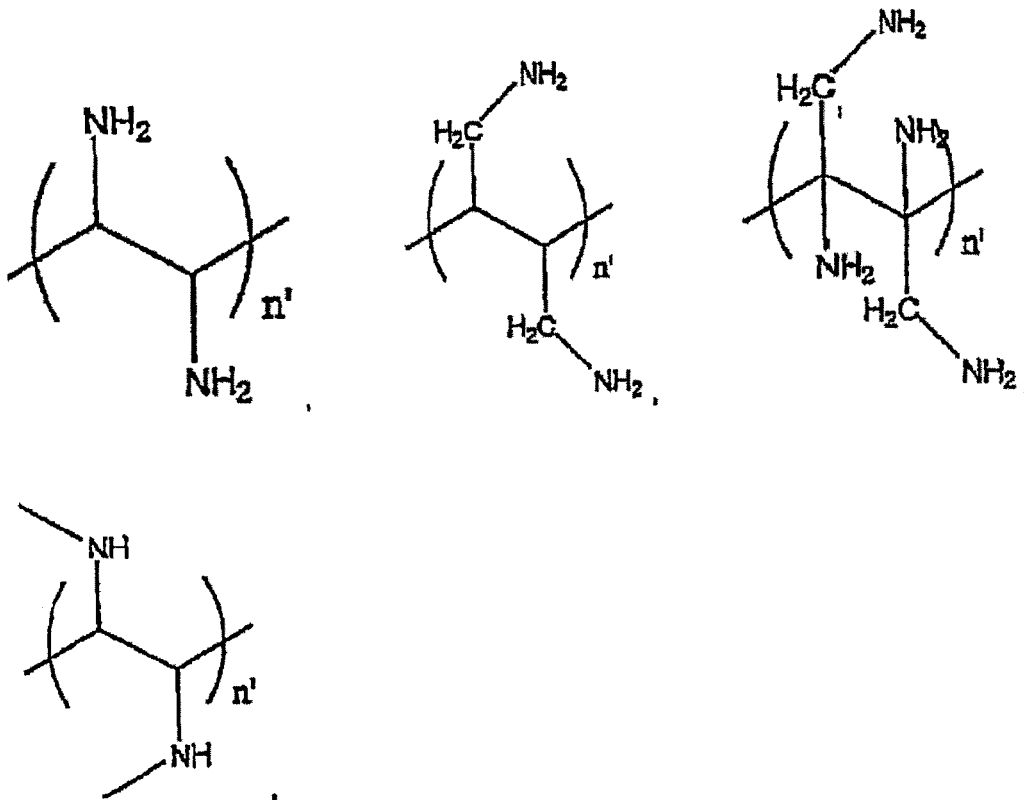
1. Un polímero opcionalmente reticulado **caracterizado** por una unidad de repetición que tiene la fórmula I:

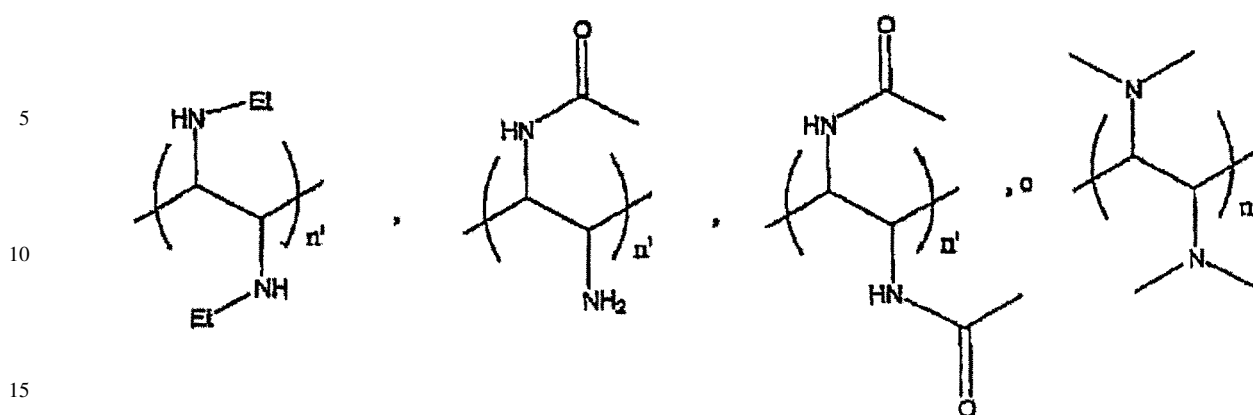
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



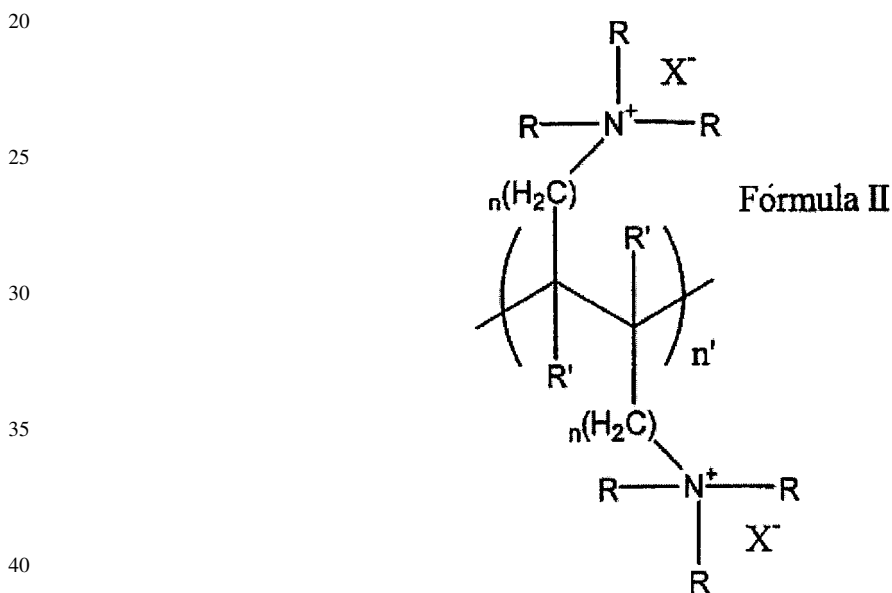
o un copolímero del mismo, en la que n es cero, uno o superior a 1, n' es superior a 2, cada R es independientemente un grupo químico adecuado que complementa la valencia del nitrógeno, cada R' es independientemente H, alquilo o amino, y en la que cuando n es igual a 0 el polímero está reticulado.

2. El polímero según la reivindicación 1, en el que el polímero tiene una estructura repetida de



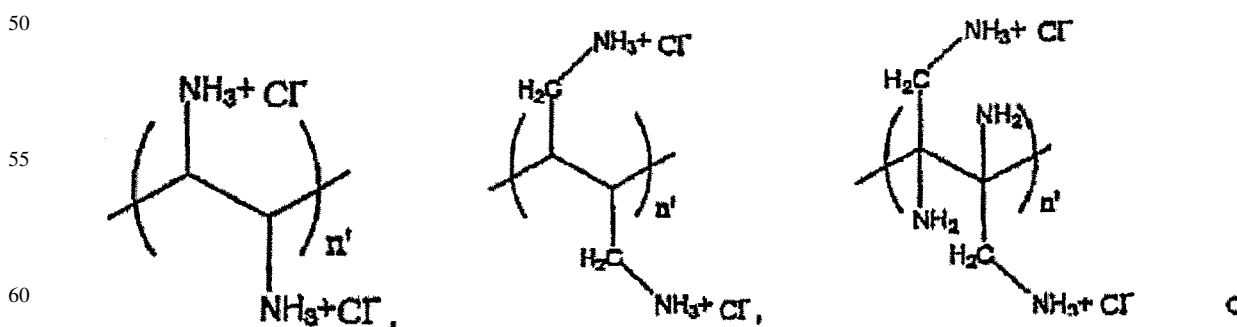


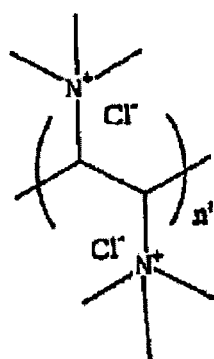
3. Un polímero opcionalmente reticulado **caracterizado** por una unidad de repetición que tiene la fórmula II:



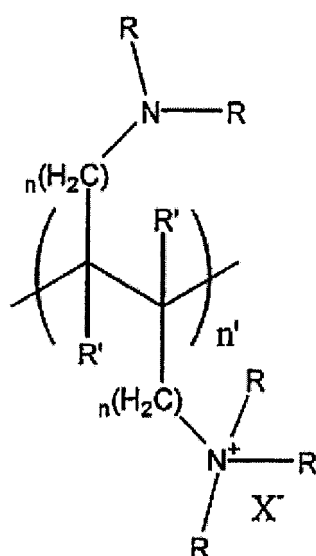
o un copolímero del mismo, en la que n es cero, uno o superior a 1, n' es superior a 2, cada R es independientemente un grupo químico adecuado que complementa la valencia del nitrógeno, cada R' es independientemente H, alquilo o amino, X⁻ es un contraión cargado negativamente y en la que cuando n es igual a 0 el polímero está reticulado.

4. El polímero según la reivindicación 3, en el que el polímero tiene una estructura de repetición de:





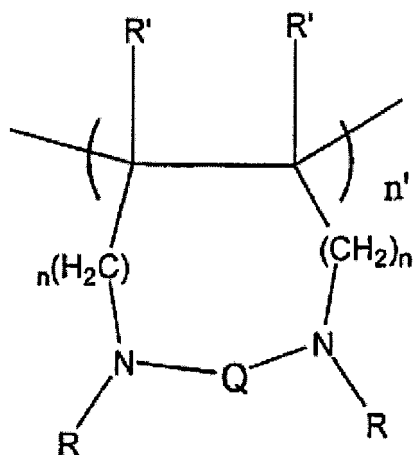
5. Un polímero opcionalmente reticulado **caracterizado** por una unidad de repetición que tiene la fórmula III:



Fórmula III

en la que n es cero, uno o superior a 1, n' es superior a 2, cada R es independientemente un grupo químico adecuado que complementa la valencia del nitrógeno, cada R' es independientemente H, alquilo o amino, X⁻ es un contraión cargado negativamente y en la que cuando n es igual a 0 el polímero está reticulado.

6. Un polímero opcionalmente reticulado **caracterizado** por una unidad de repetición que tiene la fórmula IV:



Fórmula IV

en la que n es cero, uno o superior a 1, n' es superior a 2, cada R es independientemente un grupo químico adecuado que complementa la valencia del nitrógeno, cada R' es independientemente H, alquilo o amino, y Q es un enlace, alquilo, alquilamino, alquilcarbonilo, alquencilo, arilo o heterociclilo.

7. Un polímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el polímero está reticulado.

8. Un polímero reticulado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el polímero tiene una estructura de repetición de

5

10

15

20

25

30

35

40

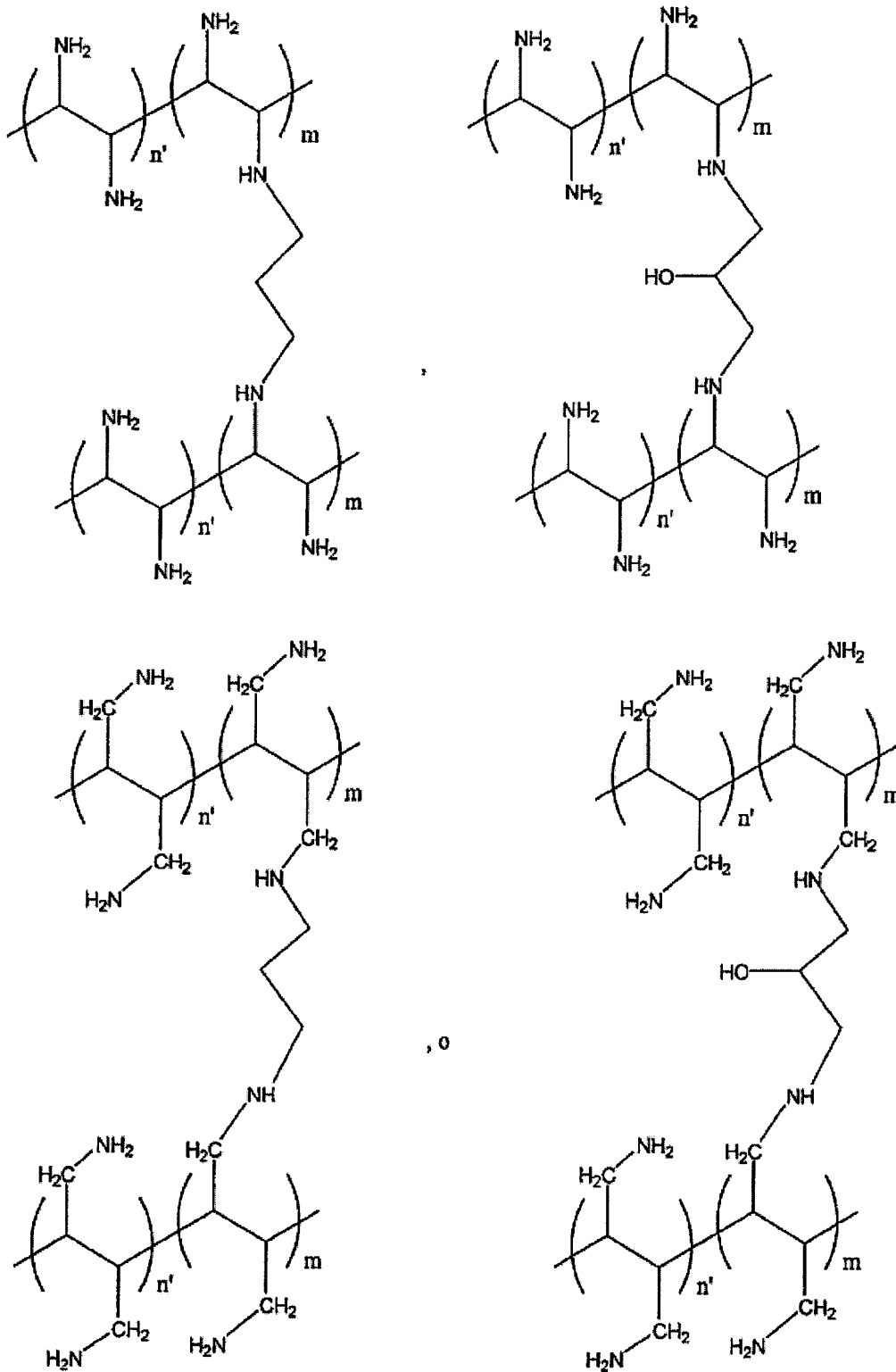
45

50

55

60

65



en la que m es uno o superior a uno.

9. Una composición polimérica que comprende un polímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

ES 2 308 294 T3

10. Una composición farmacéutica que comprende un polímero **caracterizado** por una unidad de repetición que tiene la fórmula I, II, III o IV según las reivindicaciones 1, 3, 5 ó 6; y un vehículo.

5 11. Un procedimiento de fabricación de un polímero de fórmula I, II, III o IV según las reivindicaciones 1, 3, 5 ó 6, que comprende:

a) polimerizar 1,2-cis-di-N-amino protegido-etileno; y

b) eliminar un grupo protector.

10

12. El procedimiento según la reivindicación 11, en el que el 1,2-cis-di-N-amino protegido etileno se polimeriza por medio de radicales libres o medios catiónicos.

15 13. Uso de un polímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una composición polimérica según la reivindicación 9, para preparar una composición farmacéutica para animales o seres humanos.

14. Uso de un polímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una composición polimérica según la reivindicación 9, para preparar una composición farmacéutica para animales o seres humanos para

20

a) eliminar iones del tracto gastrointestinal de un ser humano o de un animal,

b) eliminar fosfato, oxalato, ácidos biliares, hierro metálico o cloro del ser humano o animal,

25

c) el tratamiento de hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperparatiroidismo, síntesis renal reducida de calcitriol, tetania debida a hipocalcemia, insuficiencia renal, calcificación ectópica en tejidos blandos, enfermedad renal en estadio terminal, cálculos renales, hiperoxaluria, oxalosis, hiperlipidemia, hipercolerestemia, acidosis, ardor de estómago, enfermedad de reflujo ácido, estómago ácido o gastritis.

30

15. Uso de un polímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una composición polimérica según la reivindicación 9, para, de manera no terapéutica,

a) eliminar iones del tracto gastrointestinal de un ser humano o de un animal,

b) eliminar fosfato, oxalato, ácidos biliares, hierro metálico o cloro de un ser humano o animal.

35

40

45

50

55

60

65