



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 995 007**

⑮ Int. Cl.:

A61K 31/785 (2006.01)
A61K 31/74 (2006.01)
A61P 19/06 (2006.01)
A61K 31/787 (2006.01)
C08F 8/02 (2006.01)
C08F 8/30 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- ⑧6 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.08.2021** PCT/CN2021/114309
⑧7 Fecha y número de publicación internacional: **02.03.2023** WO23023938
⑨6 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2021** E 21870493 (0)
⑨7 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2024** EP 4161534

⑮ Título: **Polímeros, composiciones y métodos para el tratamiento de la hiperuricemia**

⑪ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.02.2025

⑮ Titular/es:

WATERSTONE PHARMACEUTICALS (WUHAN) CO., LTD. (100.00%)
B3-4 BiolakeNo. 666 Gaoxin Road Eastlake
National High-Tech Development Zone
Wuhan, Hubei 430075, CN

⑯ Inventor/es:

ZHOU, YOUCHENG;
LI, TONGTONG;
HU, MINGLONG;
LI, YAN;
BIE, KANG;
LIANG, YING;
CUI, JIAN y
ZHANG, FAMING

⑯ Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 995 007 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, composiciones y métodos para el tratamiento de la hiperuricemia

Campo

La presente invención se relaciona con polímeros y composiciones que contienen dichos polímeros, y a 5 métodos de uso de dichos polímeros/composiciones para enlazar ácido úrico y/o para tratar hiperuricemia, gota y/o enfermedades causadas por hiperuricemia.

Antecedentes

La prevalencia de la gota es de aproximadamente 1.3 a 3.7 por ciento de la población general. Las personas 10 que padecen gota excretan aproximadamente un 40 por ciento menos de ácido úrico, el producto final de la degradación de las purinas, que las personas sin gota para cualquier concentración plasmática de urato. La hiperuricemia se forma cuando se altera el metabolismo del ácido úrico del cuerpo humano, lo que da como resultado una producción excesiva de ácido úrico o una excreción reducida. El índice diagnóstico de 15 hiperuricemia suele ser que el nivel de ácido úrico en sangre femenina sea superior a 6 mg/dl (360 μ M) y el nivel de ácido úrico en sangre masculina sea superior a 7 mg/dl (420 μ M). Las principales características clínicas de la gota son hiperuricemia, ataques agudos y crónicos recurrentes de gota causados por 20 hiperuricemia, artritis, deformidades articulares, cálculos urinarios de ácido úrico, que causan daño a los riñones, causan nefritis intersticial e insuficiencia renal.

Los tratamientos actuales para la artritis gotosa incluyen colchicina, fármacos antiinflamatorios y 25 glucocorticoides intraarticulares. Sin embargo, el más eficaz de ellos, la colchicina administrada por vía oral no puede ser tolerado por el 80 por ciento de las personas debido a sus efectos secundarios.

La invención se relaciona con un tratamiento para la gota en un individuo con un polímero definido estructuralmente en las reivindicaciones que se enlaza al ácido úrico o a un precursor del mismo, tal como la purina. La invención es eficaz tanto para el tratamiento como para la prevención de la gota, hiperuricosuria y 30 nefropatía por ácido úrico. Los polímeros que se enlanzan al ácido úrico también pueden tener utilidad para reducir los niveles de ácido úrico en un paciente con riesgo de desarrollar enfermedad cardíaca coronaria.

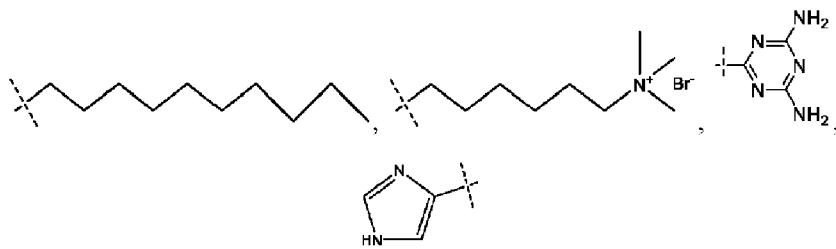
Por lo tanto, existe un gran interés en desarrollar nuevos fármacos para reducir el ácido úrico y/o para tratar la hiperuricemia, la gota y/o enfermedades causadas por hiperuricemia. El documento US 2002/0187120A1 divulga un método para tratar la gota y/o reducir los niveles de ácido úrico sérico en un paciente que incluye administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un polímero de amina; por ejemplo, un 35 polímero de amina alifática.

Breve resumen

La presente invención se define en las reivindicaciones independientes. Las realizaciones son el objeto de las reivindicaciones dependientes.

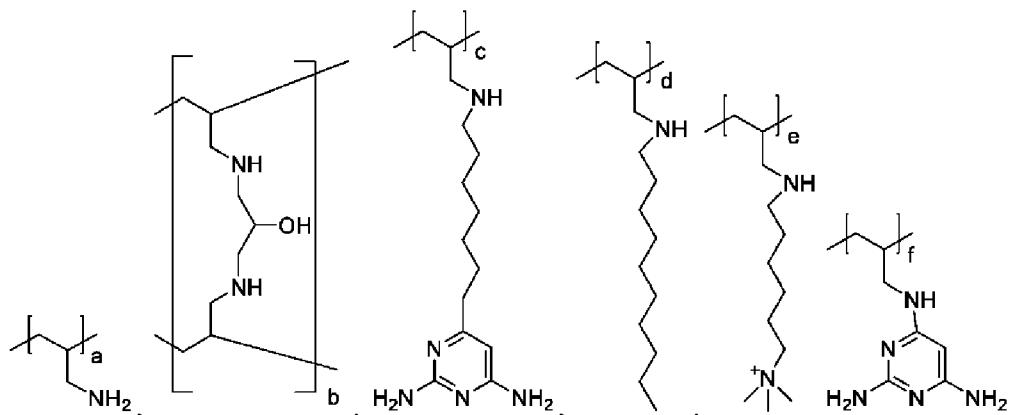
En un aspecto, la presente invención proporciona un polímero de amina o una sal del mismo que comprende 40 una primera amina, en donde la primera amina está unida a pirimidina-2,4-diamina o un análogo de la misma. En algunas realizaciones, la primera amina es una amina primaria, una amina secundaria o una amina terciaria. En algunas realizaciones, el polímero de amina comprende polialilamina (PAA), politriallilamina (TAA), polivinilamina (PVA), polietilenimina (PEI), quitosano o cualquier combinación de estas. En algunas realizaciones, el análogo es 4-N-(6-hexil)pirimidina-2,4,6-triamina. En algunas realizaciones, el polímero de amina está entrecruzado mediante un agente de entrecruzamiento. En algunas realizaciones, el agente de entrecruzamiento es epiclorhidrina.

En algunas realizaciones, el polímero de amina o una sal de este comprende además una segunda amina, en donde la segunda amina está unida a una unidad estructural caracterizada por la adsorción selectiva de ácido 45 úrico o precursor de este. También se contempla que la unidad estructural se seleccione del grupo que consiste en



un derivado de este y cualquier combinación de los mismos.

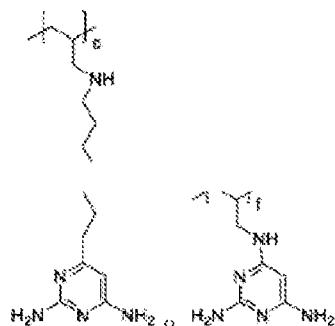
En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un polímero de amina o una sal del mismo que comprende unidades repetidas que tienen al menos tres fórmulas seleccionadas del grupo que consiste en



5 y

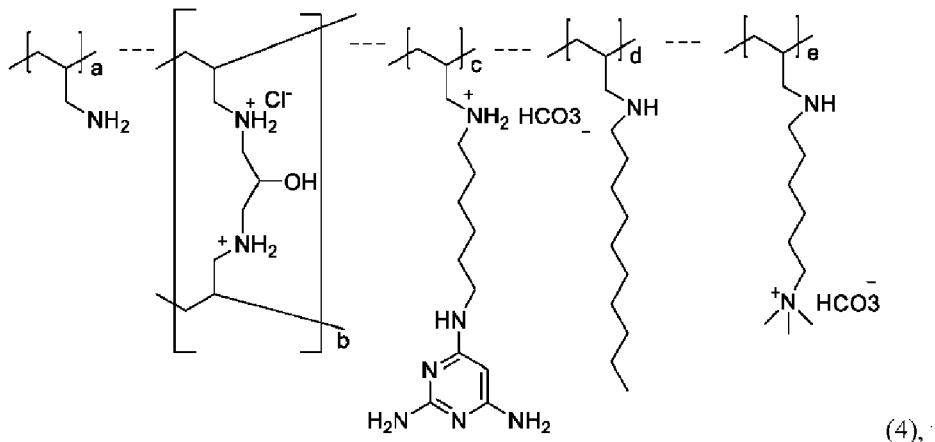
una sal de este, en donde a, b, c, d, e y f, cuando corresponda, son cada uno independientemente un número entero positivo;

en donde las al menos tres fórmulas comprenden solo una de



10 En otro aspecto, de acuerdo con la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina o una sal del mismo, en donde el polímero de amina comprende una primera amina unida a pirimidina-2,4-diamina o un análogo de la misma, y en donde el polímero de amina se produce (i) uniendo pirimidina-2,4-diamina o un análogo de la misma a la primera amina, y (ii) entrecruzando posteriormente mediante un agente de entrecruzamiento.

15 Además, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un proceso para fabricar un copolímero a base de polialilamina que tiene una estructura general de fórmula (4),



en donde a, b, c, d y e son cada uno independientemente un número entero positivo, que comprende (1) mezclar polialilamina con NaOH en una solución acuosa; (2) entrecruzar la polialilamina en la solución acuosa con epiclorhidrina para obtener una polialilamina entrecruzada; (3) injertar bromhidrato de 4-N-(6-bromo-hexil)-pirimidina-2,4,6-triamina sobre la polialilamina entrecruzada a una temperatura elevada; y (4) hacer reaccionar adicionalmente bromuro de 1-bromodecano y (6-bromohexil) trimetilamonio con la polialilamina injertada a la temperatura elevada para producir un copolímero a base de polialilamina en una mezcla. Se contempla cualquier composición que comprenda el copolímero a base de polialilamina producido mediante el proceso descrito aquí.

Además, de acuerdo con la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el polímero de amina o una sal del mismo (por ejemplo, el copolímero a base de polialilamina) descrito aquí; y un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Además, los polímeros de amina o sales de los mismos o las composiciones farmacéuticas descritas aquí son, de acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, para uso en el tratamiento de una condición asociada con un nivel elevado de ácido úrico en suero.

Otras características y ventajas serán evidentes a partir de la siguiente descripción de ciertas realizaciones de las mismas y de las reivindicaciones.

Descripción de los dibujos

La presente solicitud se puede entender mejor mediante referencia a la siguiente descripción tomada junto con las figuras adjuntas incluidas en la especificación.

Las figuras 1a, 1b y 1c ilustran los resultados del primer modelo, en el que a las ratas se les administró adenina (100 mg/kg) + etilambutol (250 mg/kg) por vía intragástrica, una vez al día durante 21 días consecutivos. La figura 1a muestra el nivel de UA, la figura 1b muestra el de CREA y la figura 1c muestra el de UREA.

Las figuras 2a, 2b y 2c ilustran los resultados del segundo modelo, en el que a las ratas se les administró adenina 100 mg/kg + etilambutol 250 mg/kg + levadura en polvo 7.5 g/kg, una vez al día durante 21 días consecutivos. La figura 2a muestra el nivel de UA, la figura 2b muestra el de CREA y la figura 2c muestra el de UREA.

Descripción detallada

La presente divulgación se basa en el descubrimiento de los inventores de que ciertos polímeros y composiciones de los mismos son eficaces para enlazar el ácido úrico.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos científicos y técnicos se entienden que tienen el mismo significado que se usa comúnmente en la técnica a la que pertenecen. A los efectos de la presente divulgación, se definen los siguientes términos.

El término "un derivado del mismo" se refiere a una sal del mismo, un éster del mismo, una forma de ácido libre del mismo, una forma de base libre del mismo, un solvato del mismo, un derivado deuterado del mismo, un hidrato del mismo, un N-óxido del mismo, un polimorfo del mismo, un estereoisómero del mismo, un isómero geométrico del mismo, un tautómero del mismo, una mezcla de tautómeros del mismo, un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, un racemato del mismo, una mezcla de estereoisómeros del mismo, un isótopo del mismo (por ejemplo, tritio, deuterio) o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, "tratamiento" o "tratar" incluye una metodología para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluidos resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir uno o más de los siguientes: a) inhibir la enfermedad o condición (por ejemplo, disminuir uno o más síntomas resultantes de la enfermedad o condición, y/o disminuir la extensión de la enfermedad o condición); b) retardar o detener el desarrollo de uno o más síntomas clínicos asociados con la enfermedad o condición (por ejemplo, estabilizar la enfermedad o condición, prevenir o retrasar el empeoramiento o progresión de la enfermedad o condición, y/o c) aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de los síntomas clínicos (por ejemplo, mejorar el estado de la enfermedad, proporcionar una remisión parcial o total de la enfermedad o condición, mejorar el efecto de otro medicamento, retrasar la progresión de la enfermedad, aumentar la calidad de vida y/o prolongar la supervivencia).

En algunas variaciones, una "cantidad terapéuticamente efectiva" es al menos la concentración mínima requerida para lograr una mejora mensurable de una enfermedad, trastorno o condición particular, como un trastorno congénito de la glicosilación. Una cantidad terapéuticamente eficaz aquí puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de la enfermedad, edad, sexo y peso del sujeto, y la capacidad de las composiciones de la presente divulgación para provocar una respuesta deseada en el sujeto. Una cantidad terapéuticamente eficaz es también aquella en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial de las composiciones lipídicas de la presente divulgación se ve compensado por los efectos terapéuticamente beneficiosos.

Polímeros de amina

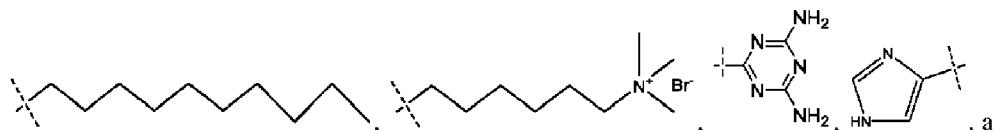
Se proporcionan aquí polímeros y composiciones de los mismos, que pueden ser útiles para enlazar el ácido úrico. Se describen polímeros de amina y métodos para fabricar dichos polímeros de amina.

En algunas realizaciones, un polímero de amina comprende una primera amina, en donde la primera amina está unida a pirimidina-2,4-diamina o un análogo de la misma. La primera amina puede ser una amina primaria, una amina secundaria o amina terciaria. El polímero de amina puede incluir polialilamina (PAA), politrialilamina (TAA), polivinilamina (PVA), polietilenimina (PEI), quitosano o cualquier combinación de las mismas.

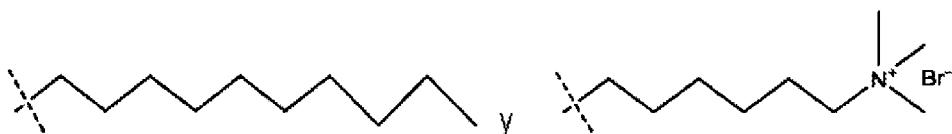
En algunas realizaciones, la primera amina está unida a pirimidina-2,4-diamina. En otras realizaciones, la primera amina está unida a un análogo, 4-N-(6-hexil)pirimidina-2,4,6-triamina.

10 El polímero de amina puede entrecruzarse mediante un agente entrecruzante. Los agentes de entrecruzado adecuados incluyen, pero no se limitan a, epichlorohidrina, éter diglicidílico de 1,4-butanodiol, éter diglicidílico de etilenglicol, 1,3-dicloropropano, 1,2-dicloroetano, 1,3-dibromopropano, 1,2-dibromoetano, cloruro de succinilo y succinato de dimetilo.

15 En algunas realizaciones, el polímero de amina comprende además una segunda amina, en donde la segunda amina está unida a una unidad estructural caracterizada por la adsorción selectiva de ácido úrico o precursor del mismo. La unidad estructural se puede seleccionar del grupo que consiste en

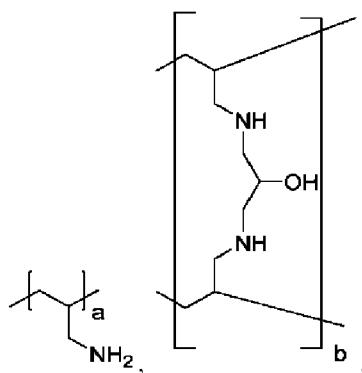


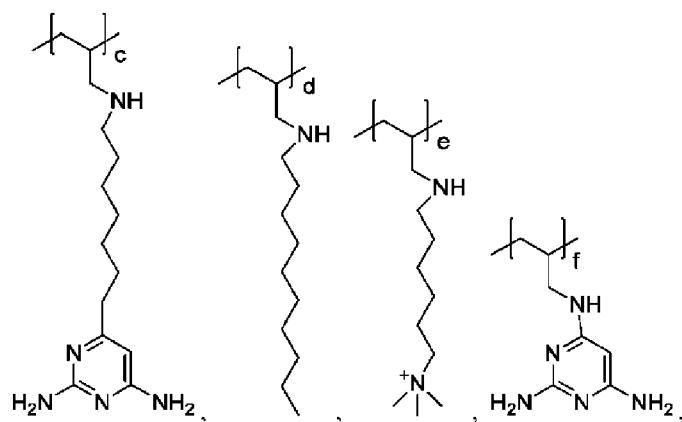
derivado de los mismos y cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, ambos



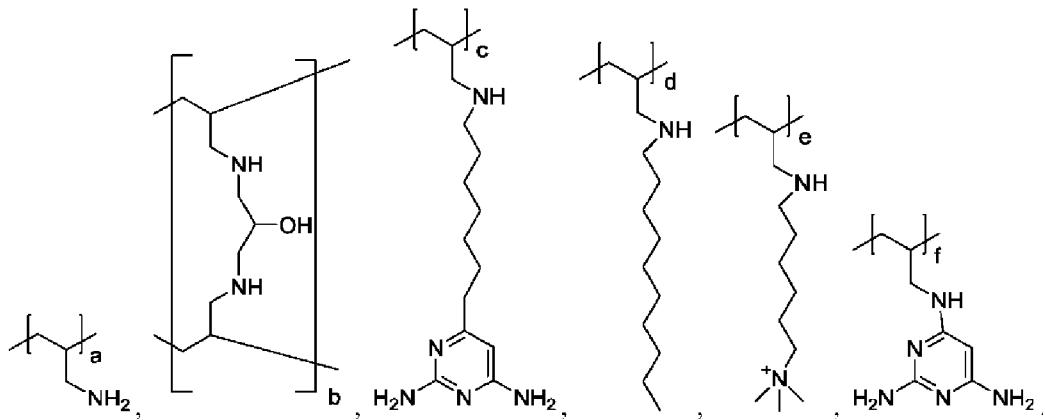
20 están unidos al polímero de amina además de 4-N-(6-hexil)pirimidina-2,4,6-triamina.

Un polímero de amina o una sal del mismo comprende unidades repetidas que tienen al menos dos fórmulas seleccionadas del grupo que consiste en:



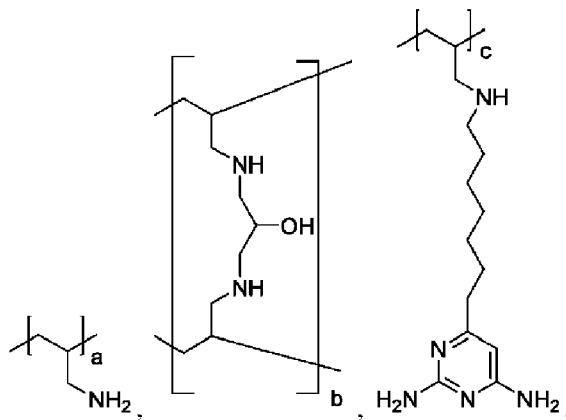


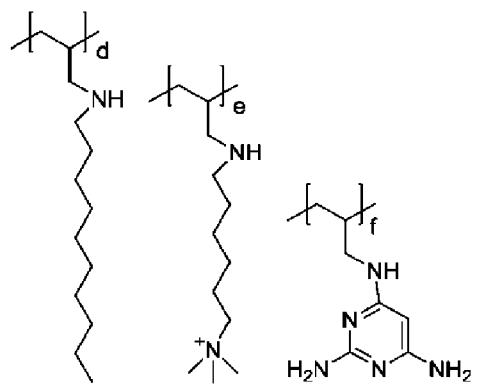
en donde a, b, c, d, e y f, cuando corresponda, son cada uno independientemente un número entero positivo. En algunas realizaciones, el polímero de amina o una sal del mismo comprende al menos tres fórmulas seleccionadas del grupo que consiste en:



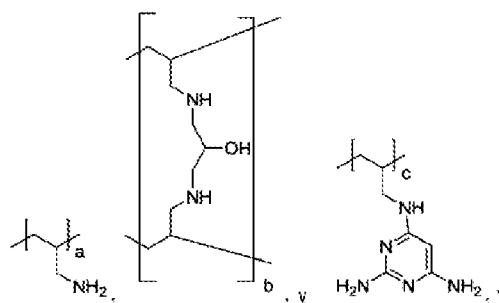
5

En algunas realizaciones, el polímero de amina o una sal del mismo comprende tres, cuatro o cinco fórmulas seleccionadas del grupo que consiste en:





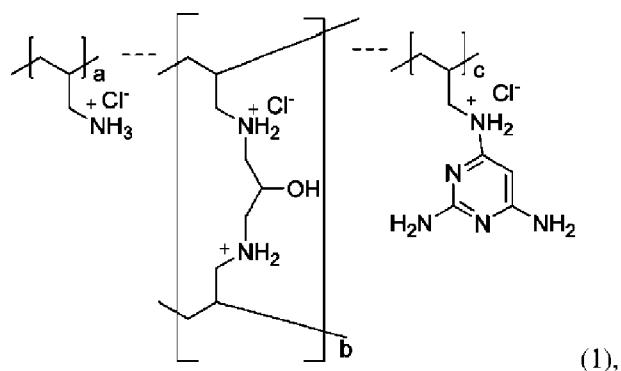
En algunas realizaciones, el polímero de amina o una sal del mismo tiene unidades repetidas que consisten en



en donde la proporción de a:b:c es 0.52:0.1:0.28. En algunas realizaciones, el polímero de amina tiene una

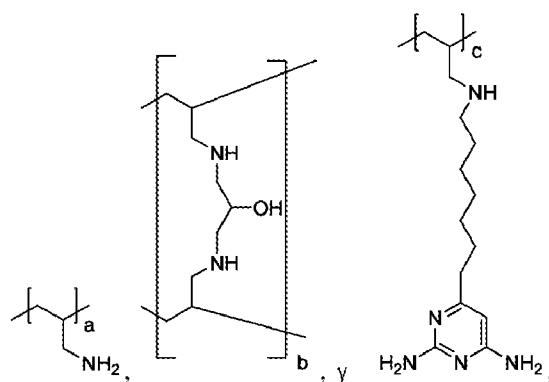
5

estructura general de fórmula (1):

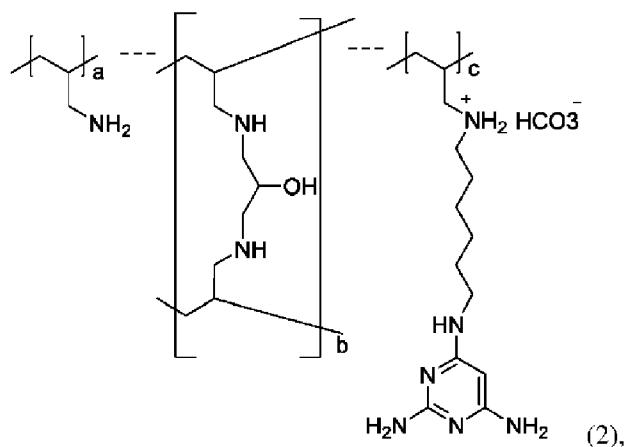


en donde a tiene un porcentaje molar de 0.52, b tiene un porcentaje molar de 0.1 y c tiene un porcentaje molar de 0.28.

En algunas realizaciones, el polímero de amina o una sal del mismo tiene unidades repetidas que consisten en

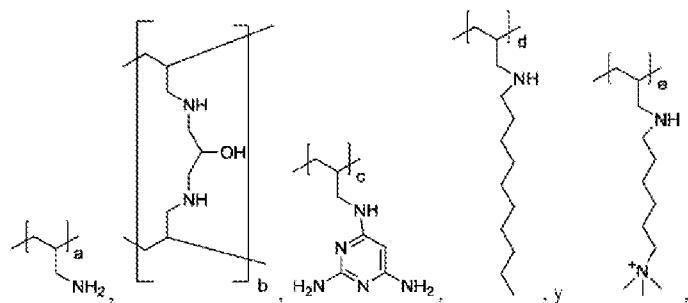


y en donde la proporción de a:b:c es 0.45:0.1:0.35. En algunas realizaciones, el polímero de amina tiene una estructura general de fórmula (2):

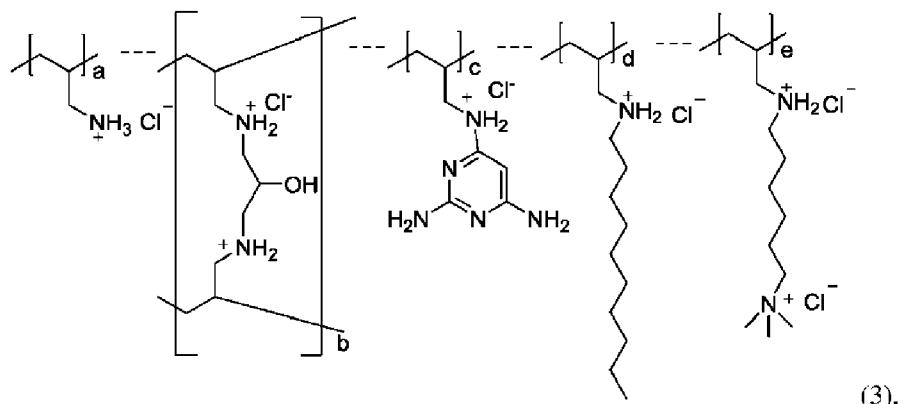


- 5 en donde a tiene un porcentaje molar de 0.45, b tiene un porcentaje molar de 0.1 y c tiene un porcentaje molar de 0.35.

En algunas realizaciones, el polímero de amina o una sal del mismo tiene unidades repetidas que consisten en



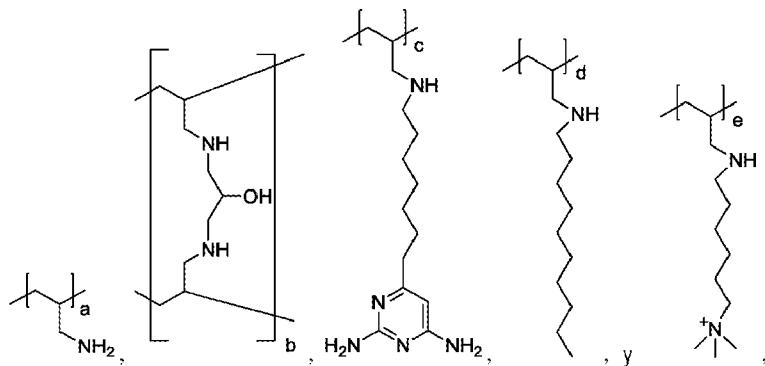
- 10 y en donde la proporción de a:b:c:d:e es 0.22:0.1:0.28:0.15:0.15. En algunas realizaciones, el polímero de amina tiene una estructura general de fórmula (3):



(3),

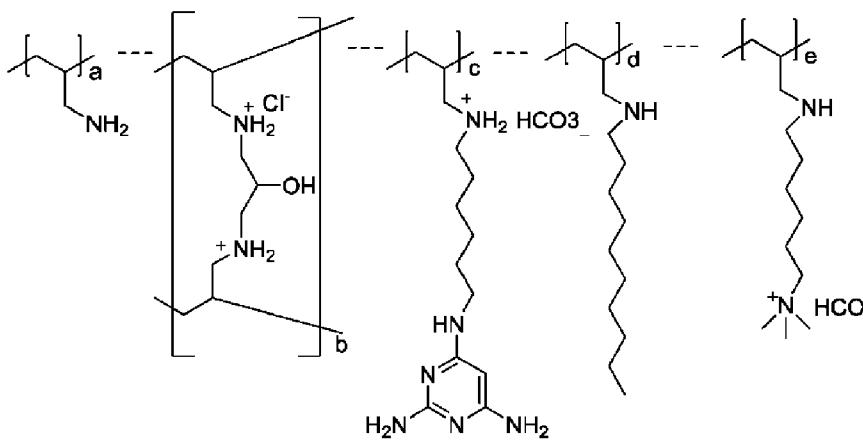
en donde a tiene un porcentaje molar de 0.22, b tiene un porcentaje molar de 0.1, c tiene un porcentaje molar de 0.28, d tiene un porcentaje molar de 0.15 y e tiene un porcentaje molar de 0.15.

En algunas realizaciones, el polímero de amina o una sal del mismo tiene unidades repetidas que consisten en



5

y en donde la proporción de a:b:c:d:e es 0.15:0.1:0.35:0.15:0.15. En algunas realizaciones, el polímero de amina tiene una estructura general de fórmula (4):



(4),

en donde a tiene un porcentaje molar de 0.15, b tiene un porcentaje molar de 0.1, c tiene un porcentaje molar de 0.35, d tiene un porcentaje molar de 0.15 y e tiene un porcentaje molar de 0.15.

También se proporcionan métodos para fabricar dichos polímeros de amina. En algunas realizaciones, el método comprende (i) unir pirimidina-2,4-diamina o un análogo de la misma a la primera amina, y (ii) entrecruzar posteriormente mediante un agente de entrecruzado. En la presente divulgación se contemplan todas las composiciones que comprenden un polímero de amina producido mediante los métodos descritos aquí.

15 En algunas realizaciones, el polímero de amina es un copolímero a base de polialilamina que tiene una estructura general de fórmula (4) como se describe aquí. El método para fabricar el copolímero a base de polialilamina comprende (1) mezclar polialilamina con NaOH en una solución acuosa; (2) entrecruzar la polialilamina en la solución acuosa con epichlorohidrina para obtener una polialilamina entrecruzada; (3) injertar

bromhidrato de 4-N-(6-bromo-hexil)-pirimidina-2,4,6-triamina sobre la polialilamina entrecruzada a una temperatura elevada; y (4) hacer reaccionar además bromuro de 1-bromodecano y (6-bromohexil) trimetilamonio con la polialilamina injertada a la temperatura elevada para producir un copolímero a base de polialilamina en una mezcla.

5 En algunas realizaciones, la temperatura elevada en las etapas (3) y (4) está entre 65 ° C y 70 ° C. En algunas realizaciones, la temperatura elevada es de aproximadamente 65 ° C, 66 ° C, 67 ° C, 68 ° C, 69 ° C o 70 ° C.

En algunas realizaciones, el método comprende además (5) filtrar la mezcla para obtener un sólido del copolímero a base de polialilamina.

10 El polímero de amina (por ejemplo, copolímero a base de polialilamina) descrito aquí exhibe una alta adsorción de ácido úrico o precursor del mismo. En algunas realizaciones, el polímero de amina se caracteriza por una adsorción promedio de ácido úrico en un intervalo de aproximadamente 0.1 mmol/g a aproximadamente 10 mmol/g. En algunas realizaciones, la adsorción promedio de ácido úrico está en un intervalo de 15 aproximadamente 0.1 mmol/g a aproximadamente 0.2 mmol/g, de aproximadamente 0.2 mmol/g a aproximadamente 0.5 mmol/g, de aproximadamente 0.5 mmol/g a aproximadamente 1 mmol/g, de 1 mmol/g a aproximadamente 5 mmol/g, de aproximadamente 5 mmol/g a aproximadamente 10 mmol/g. En algunas realizaciones, la adsorción promedio de ácido úrico es de aproximadamente 0.1 mmol/g, aproximadamente 0.2 mmol/g, aproximadamente 0.3 mmol/g, aproximadamente 0.5 mmol/g, aproximadamente 1 mmol/g o 20 aproximadamente 2 mmol/g. La alta adsorción de ácido úrico o precursor del mismo puede permitir la administración de una dosis baja del polímero de amina o una composición que comprende el polímero de amina.

En algunas realizaciones, el polímero de amina (por ejemplo, copolímero a base de polialilamina) descrito aquí tiene un tamaño de partícula promedio mayor a 3 μ M, por ejemplo, D(V,0.01): 3 μ M. Se apreciará que los polímeros aquí descritos no se degradan bajo condiciones fisiológicas y generalmente no se absorben en el tracto gastrointestinal.

25 También se proporcionan composiciones que comprenden el polímero de amina (por ejemplo, copolímero a base de polialilamina) producido mediante los métodos descritos aquí.

Composiciones farmacéuticas

30 Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación contienen polímeros o composiciones de los mismos como se describe aquí, y portadores apropiados que incluyen, por ejemplo, portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, los portadores incluyen portadores, excipientes o estabilizadores farmacéuticamente aceptables que no son tóxicos para la célula o el sujeto expuesto a ellos en las dosificaciones y concentraciones empleadas. A menudo, el portador fisiológicamente aceptable es una solución acuosa con pH regulado. Los portadores fisiológicamente aceptables adecuados incluyen, por ejemplo, reguladores como fosfato, citrato y 35 otros ácidos orgánicos; antioxidantes que incluyen ácido ascórbico; polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos); proteínas, como albúmina sérica, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos como polivinilpirrolidona; aminoácidos como glicina, glutamina, asparagina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos que incluyen glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes como EDTA; alcoholes de azúcar como manitol o sorbitol; contraíones formadores de sal como sodio; y/o 40 tensioactivos no iónicos como TWEEN™, polietilenglicol (PEG) y PLURONICS™.

45 Las formulaciones adecuadas incluyen, por ejemplo, soluciones, inyecciones, inhalantes, microesferas, aerosoles, geles, ungüentos, cremas, lociones, polvos, polvos vesiculares secos, comprimidos y cápsulas. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir, dependiendo de la formulación deseada, portadores de diluyentes farmacéuticamente aceptables y no tóxicos, que son vehículos comúnmente utilizados para formular 50 composiciones farmacéuticas para administración animal o humana. El diluyente se selecciona de manera que no afecte la actividad biológica de la combinación. Dichos diluyentes incluyen, por ejemplo, agua destilada, agua regulada, solución salina fisiológica, PBS, solución de Ringer, solución de dextrosa y solución de Hank. Una composición o formulación farmacéutica de la presente divulgación puede incluir, además, por ejemplo, otros portadores o estabilizadores no tóxicos, no terapéuticos y no inmunogénicos, y excipientes. Las composiciones también pueden incluir sustancias adicionales para aproximarse a las condiciones fisiológicas, tales como agentes de ajuste y reguladores del pH, agentes de ajuste de toxicidad, agentes humectantes y 55 detergentes. Una composición farmacéutica de la presente divulgación también puede incluir cualquiera de una variedad de agentes estabilizadores, tales como un antioxidante, por ejemplo.

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden ser adecuadas para administración oral 55 o intestinal. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se utilizan (por ejemplo, se administran a un sujeto que necesita tratamiento, como un individuo humano) mediante administración oral. Para la administración oral, el ingrediente activo se puede administrar en formas de dosificación sólidas, como cápsulas, comprimidos y polvos, o en formas de dosificación líquidas, como elixires, jarabes y suspensiones.

El componente o componentes activos se pueden encapsular en cápsulas de gelatina junto con ingredientes inactivos y portadores en polvo, como glucosa, lactosa, sacarosa, manitol, almidón, celulosa o derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico, sacarina sódica, talco, carbonato de magnesio. Ejemplos de ingredientes inactivos adicionales que pueden agregarse para proporcionar color, sabor, estabilidad, capacidad de regulación, dispersión u otras características deseables conocidas son óxido de hierro rojo, gel de sílice, lauril sulfato de sodio, dióxido de titanio y tinta blanca comestible. Se pueden utilizar diluyentes similares para fabricar comprimidos comprimibles. Tanto los comprimidos como las cápsulas se pueden fabricar como productos de liberación sostenida para proporcionar una liberación continua del medicamento durante un período de horas. Los comprimidos comprimidos pueden estar recubiertos de azúcar o recubiertos de película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera, o recubiertos entéricamente para una desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal. Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden contener colorantes y saborizantes para aumentar la aceptación del paciente.

Las dosificaciones y concentraciones deseadas de composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden variar dependiendo del uso particular previsto. La determinación de la dosificación o vía de administración apropiada está dentro de las habilidades de una persona con experiencia ordinaria en la técnica. Los experimentos con animales proporcionan una guía fiable para la determinación de dosis efectivas para la terapia humana. Para administración *in vivo* de cualquiera de las composiciones de la presente divulgación, las cantidades de dosificaciones normales pueden variar desde 10 ng/kg hasta 100 mg/kg del peso corporal de un sujeto por día.

La administración de una composición de la presente divulgación puede ser continua o intermitente, dependiendo, por ejemplo, de la condición fisiológica del receptor, de si el propósito de la administración es terapéutico o profiláctico y de otros factores conocidos por los profesionales expertos. Está dentro del alcance de la presente divulgación que las dosificaciones se puedan administrar mediante una o más administraciones separadas, o mediante infusión continua. Para administraciones repetidas durante varios días o más, dependiendo de la condición, el tratamiento se mantiene hasta que se produce una supresión deseada de los síntomas de la enfermedad. Sin embargo, otros regímenes de dosificación pueden ser útiles. El progreso de esta terapia se puede controlar fácilmente mediante técnicas y ensayos convencionales.

Por lo tanto, en algunas variaciones, las composiciones proporcionadas aquí pueden administrarse de forma crónica o intermitente a un sujeto (incluido, por ejemplo, un humano) que las necesite. En ciertas variaciones, la administración crónica es la administración del medicamento o medicamentos de manera continua en lugar de aguda, a fin de mantener el efecto terapéutico inicial (actividad) durante un período prolongado de tiempo. En ciertas variaciones, la administración intermitente es un tratamiento que no se realiza de forma consecutiva sin interrupción, sino que es de naturaleza cíclica.

35 Usos terapéuticos

Los polímeros y composiciones descritos aquí pueden enlazarse al ácido úrico o precursor del mismo.

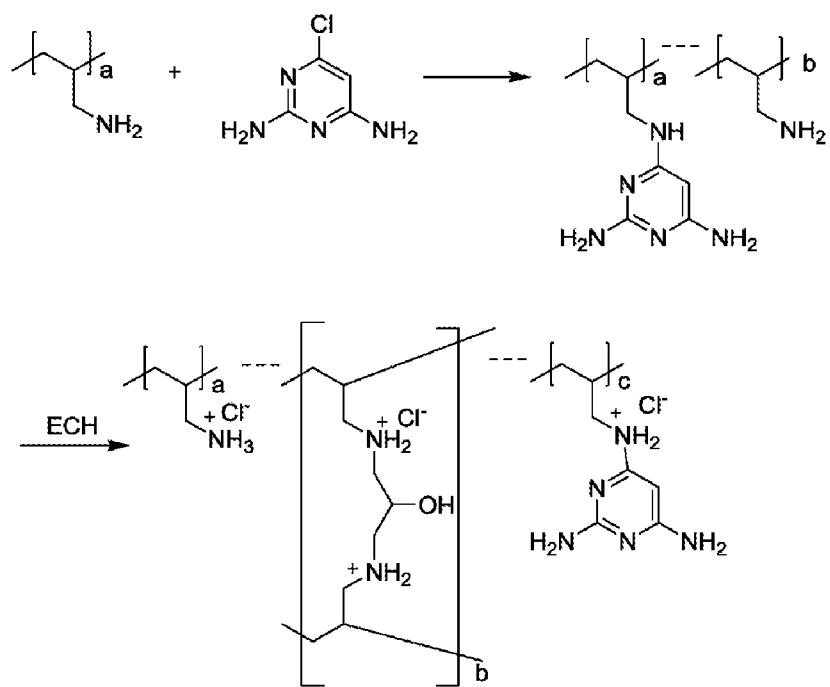
El ácido úrico se sintetiza de manera natural por la oxidación de hipoxantina y xantina catalizada por la xantina oxidasa. En consecuencia, en algunas realizaciones, los polímeros o composiciones descritos aquí se administran con un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, tal como un inhibidor de la xantina oxidasa. En una realización, el inhibidor de la xantina oxidasa es allopurinol. En otra realización, los polímeros o composiciones descritos aquí se administran con un agente uricosúrico, que puede actuar directamente sobre los túbulos renales para aumentar la excreción de ácido úrico. En otra realización más, se pueden administrar ingredientes adicionales, por ejemplo, fármacos antiinflamatorios no esteroides como la colchicina, ingredientes para tratar otras indicaciones relacionadas, de manera simultánea o secuencial con los polímeros o composiciones descritos aquí.

Ejemplos

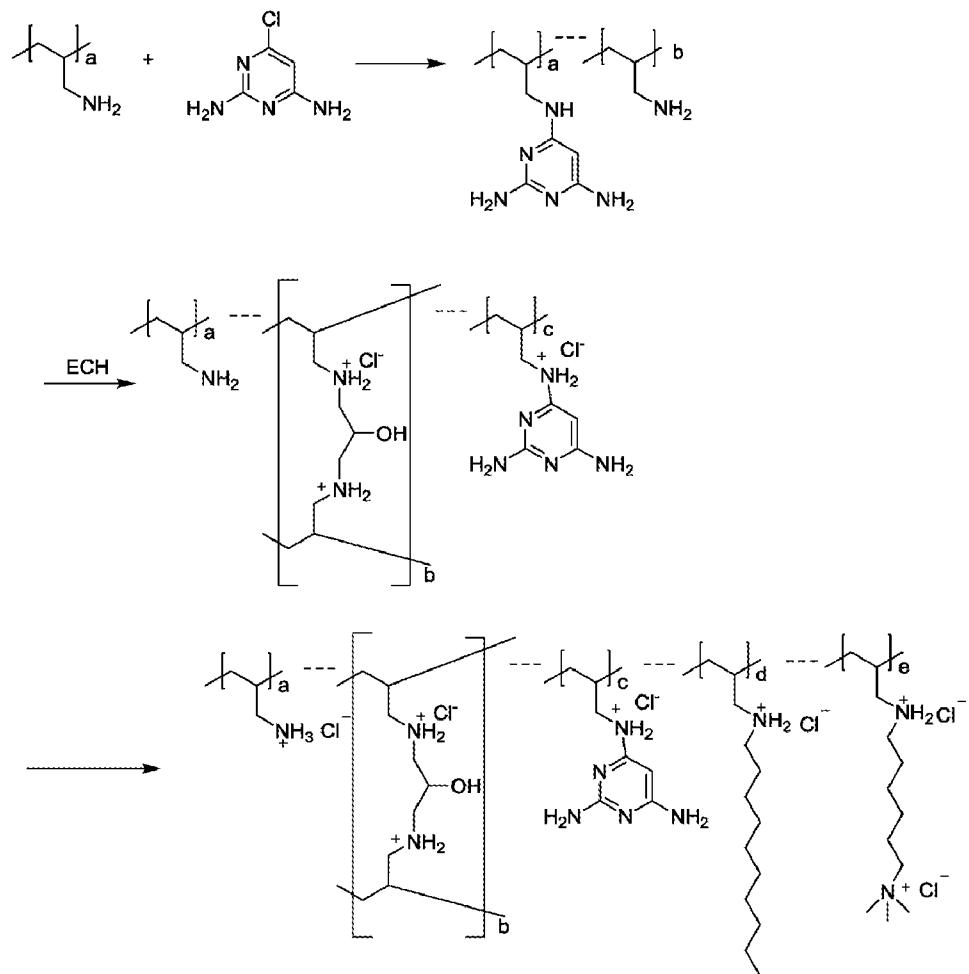
Los siguientes ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden limitar ningún aspecto de la presente divulgación de ninguna manera.

A continuación, se presentan esquemas de reacción de ejemplo para fabricar algunos polímeros descritos aquí. La síntesis se ilustra en los Ejemplos 1-4.

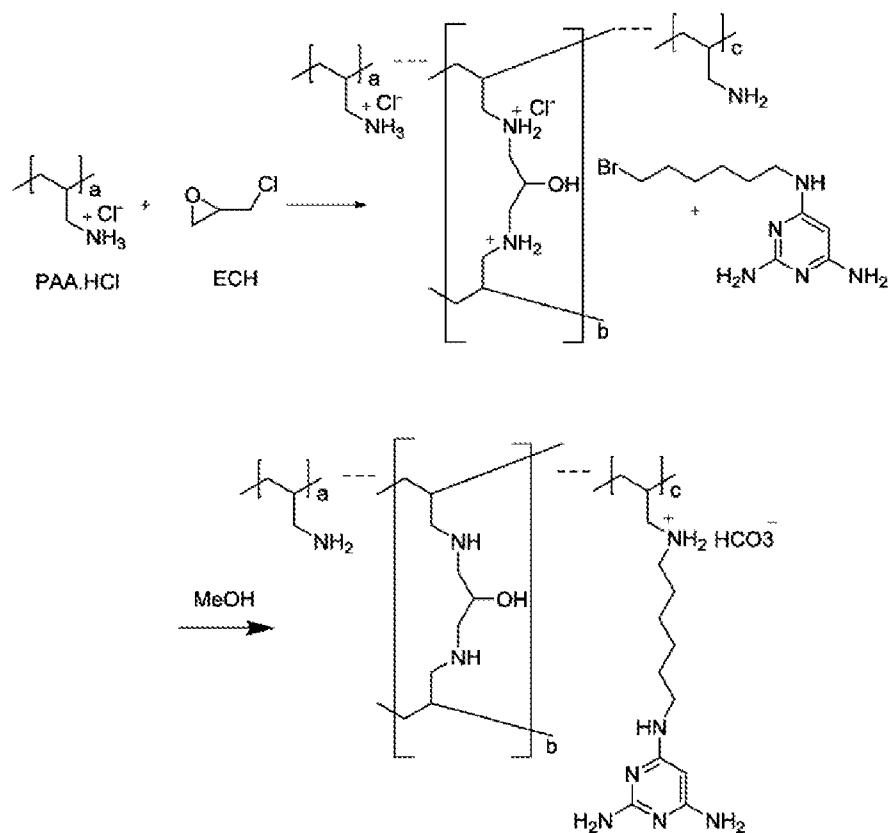
Esquema 1:



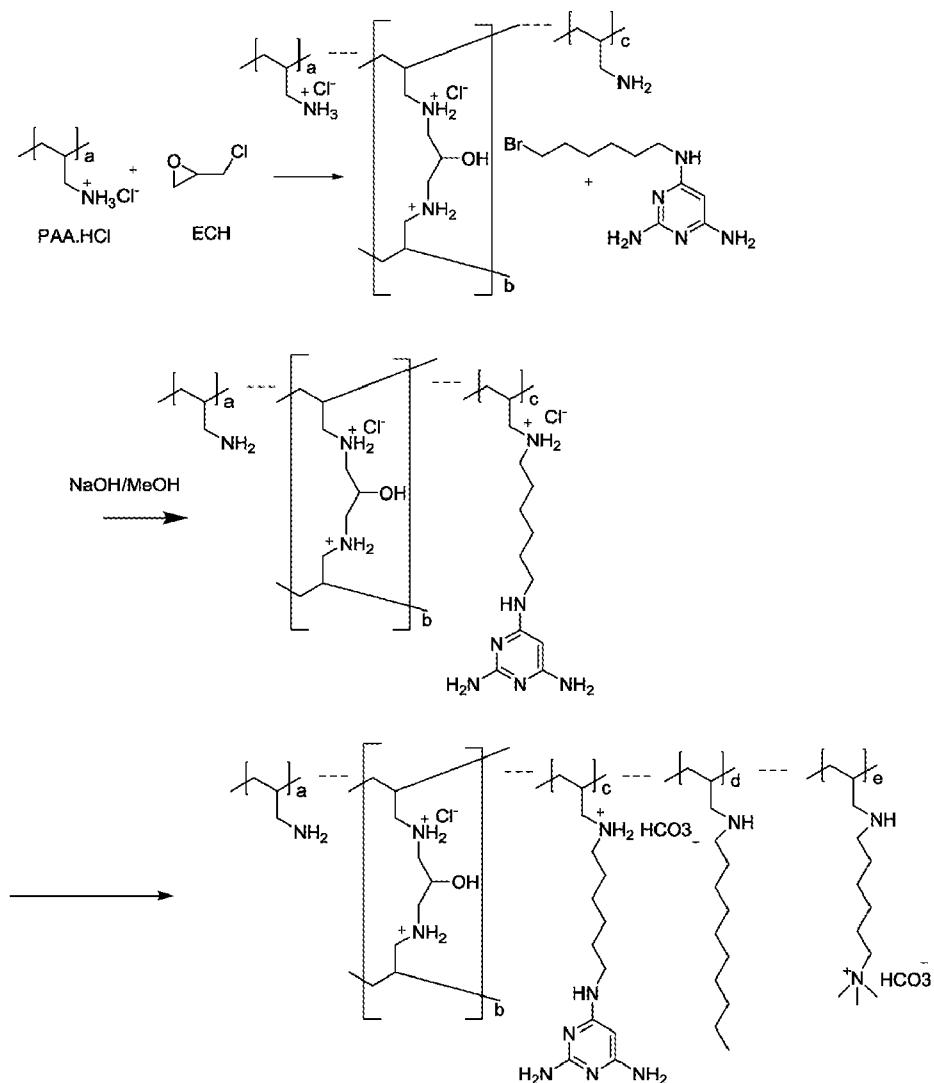
Esquema 2:



Esquema 3:



Esquema 4:

**Ejemplo 1**

- A un matraz de fondo redondo de 1 L se le añadieron 400 ml de agua y NaOH (60.8 g), revolver para disolver, añadir PAA concentrado al 50 % (400.0 g), revolver durante 10 minutos. Concentrar la solución a una temperatura externa de 50-60 ° C. Agregar 400 ml de agua durante el proceso de concentración y concentrar la solución a aproximadamente 560.8 g. Agregar 2,4-diamino-6-cloropirimidina (108.2 g) y 500 g de agua en un matraz de fondo redondo de 2 L, revolver y calentar a aproximadamente 100 ° C, y agregar la solución concentrada de PAA preparada en la etapa anterior, luego someter a reflujo durante 72 horas. Enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, extraer la mezcla con 500 ml de EA y repetir la extracción 3 veces. Separar la capa acuosa en un matraz, añadir epichlorohidrina (19.8 g), revolver la reacción y añadir gota a gota 60.0 g de NaOH(ac.) concentrado al 50 %, calentar la reacción a 45-55 ° C. Dejar de revolver una vez que la mezcla de reacción se haya gelificado y mantener la temperatura a 45-55 ° C durante 12 horas. Triturar el polímero entrecruzado, mezclar las partículas con metanol una vez, enjuagar las partículas con agua y luego suspenderlas en agua. Ajustar el pH de la mezcla a 2-3 con HCl concentrado gota a gota, filtrar la mezcla después de agitar por un momento, enjuagar el sólido hasta que la conductividad del licor de filtro sea inferior a 200 us/cm. Secar el producto húmedo a 55-60 ° C durante 48 horas, triturar el producto y obtener un sólido amarillo.

Ejemplo 2

A un matraz de fondo redondo de 2 L se añadió 1.0 L de metanol y NaOH (17.5 g), revolver para disolver. Añadir el sólido (50.0 g) preparado con el producto del ejemplo 1, 18.0 g de 1-bromodecano y 24.5 g de bromuro de trimetilamonio (6-bromohexil). Calentar a 65-70 ° C y someter a reflujo durante 48-72 horas. Filtrar la reacción y enjuagarla con 500 ml de metanol. Suspender el sólido en 500 ml de NaCl 2 M (acuoso) durante 1 hora, luego filtre la mezcla y repetir la operación 2-3 veces. Suspendiendo el sólido en agua, ajustar el pH de la mezcla a 2-3 con HCl concentrado gota a gota, filtrar la mezcla después de agitar por un momento, enjuagar el sólido hasta que la conductividad del licor de filtro sea inferior a 200 us/cm. Secar el producto húmedo a 55-60 ° C durante 48 horas, triturar el producto y obtener un sólido amarillo.

Ejemplo 3

10 A un matraz de 250 ml se le añadieron 20.0 g de agua y 1.0 g de NaOH, revolver para disolver y luego agregar 25.0 g de PAA acuoso concentrado al 40 % (PAAH concentrado al 50 % libre con NaOH y diluir al 40 % con agua). Se añadió epiclorhidrina (0.9 g), revolver y calentar a 50-60 ° C, mantener la temperatura a 50-60 ° C durante 4-6 horas después de que la reacción se gelificara. Se retiró el gel polimérico y se colocó en un homogeneizador, agitar durante 15 minutos, luego filtrar la mezcla y el sólido húmedo fue la aplicación de reserva. Disolver el bromhidrato de N-(6-bromo-hexil)-pirimidina-2,4,6-triamina (la cantidad se calculó de acuerdo con el ensayo del producto húmedo del ejemplo 3) en metanol 10 V. Agregar NaHCO₃s a la solución lentamente, filtrar la mezcla después de revolver durante 1 hora, el licor de filtro fue la aplicación de reserva. Cargar el licor de filtrado y el sólido húmedo en un matraz, revolver y calentar a 65-70 ° C, someter a reflujo durante 48-72 horas. Filtrar la mezcla, enjuagar la torta húmeda con 200 ml de metanol. Suspender el sólido en 200 ml de NaCl 2M (acuoso) durante 1 hora, luego filtrar la mezcla y repetir la operación 2-3 veces, enjuagar el sólido hasta que la conductividad del licor de filtrado sea inferior a 200 us/cm. Suspendiendo el sólido en agua, ajustar el pH de la mezcla a aproximadamente 13.0 con NaOH (acuoso) concentrado al 20 % gota a gota. Burbujear la mezcla de suspensión con CO₂ hasta que el pH alcanzó aproximadamente 10.0. Luego agitar durante 0.5 horas a temperatura ambiente, filtrar la mezcla y enjuagar el sólido hasta que la conductividad del licor de filtrado sea inferior a 200 us/cm. Secar el producto húmedo a 55-60 ° C durante 48 horas, triturar el producto y obtener un sólido amarillo.

Ejemplo 4

30 A un matraz de 250 ml se le añadieron 20.0 g de agua y 1.0 g de NaOH, revolver para disolver y luego agregar 25.0 g de PAA acuoso concentrado al 40 % (PAAH concentrado al 50 % libre con NaOH y diluir al 40 % con agua). Se añadió epiclorhidrina (0.9 g), revolver y calentar a 50-60 ° C, mantener la temperatura a 50-60 ° C durante 4-6 horas después de que la reacción se gelificara. Se retiró el gel polimérico y se colocó en un homogeneizador, revolver durante 15 minutos, luego filtrar la mezcla y el sólido húmedo fue la aplicación de reserva. Disolver el bromhidrato de N-(6-bromo-hexil)-pirimidina-2,4,6-triamina (la cantidad se calculó de acuerdo con el ensayo del producto húmedo del ejemplo 3) en metanol 10 V. Agregar NaHCO₃s a la solución lentamente, filtrar la mezcla después de agitar durante 1 hora, el licor de filtro fue la aplicación de reserva. Cargar el licor de filtrado y el sólido húmedo en un matraz, revolver y calentar a 65-70 ° C, someter a reflujo durante 48-72 horas. Filtrar la mezcla, enjuagar la torta húmeda con 200 ml de metanol. A un matraz de fondo redondo de 500 ml se le añadieron 250 ml de metanol y NaOH (1.0 g), revolver hasta disolver. Agregar el sólido húmedo, 3.2 g de 1-bromodecano y 4.3 g de bromuro de trimetilamonio (6-bromohexil). Calentar a 65-70 ° C y someter a reflujo durante 48-72 horas. Filtrar la reacción y enjuagarla con 200 ml de metanol. Mezclar el sólido en 200 ml de NaCl 2 M (acuoso) durante 1 hora, luego filtrar la mezcla y repetir la operación 2-3 veces, enjuagar el sólido hasta que la conductividad del licor de filtro sea inferior a 200 us/cm. Suspendiendo el sólido en agua, ajustar el pH de la mezcla a aproximadamente 13.0 con NaOH (acuoso) concentrado al 20 % gota a gota. Burbujear la mezcla de suspensión con CO₂ hasta que el pH alcanzó aproximadamente 10.0. Luego revolver durante 0.5 horas a temperatura ambiente, filtrar la mezcla y enjuagar el sólido hasta que la conductividad del licor de filtrado sea inferior a 200 us/cm. Secar el producto húmedo a 55-60 ° C durante 48 horas, triturar el producto y obtener un sólido amarillo.

Ejemplo 5

Las soluciones se prepararon de la siguiente manera:

50 Diluyente: agua.

Solución en blanco: igual que el diluyente.

El regulador de fosfato (pH 6.8) estaba compuesto de lo siguiente: 0.68 g/L de KH₂PO₄, 0.24 g/L de NaHCO₃, 0.32 g/L de NaOH y ajustar el pH a 6.8 con ácido fosfórico.

Solución de ácido úrico (2.1 mmol/L): se disolvió ácido úrico (353 mg) en 1 L de regulador de fosfato pH 6.8.

55 Solución madre lineal: tomar con precisión 5 ml de solución de ácido úrico (2.1 mmol/L) en un matraz volumétrico de 50 ml, diluir a volumen con la solución de muestra y mezclar.

Solución lineal estándar: identificar cinco matraces volumétricos de 10 ml con los números 1, 2, 3, 4 y 5. En ese orden, pipetear en los matraces 1, 3, 5, 8 y 10 ml respectivamente, de solución madre lineal. Diluir con agua a volumen y mezclar.

- 5 Solución de muestra: Tomar aproximadamente 100 mg de muestra de polímero, colocarla en un matraz Erlenmeyer de 250 ml, agregar 100 ml de solución de enlace de ácido úrico, baño de agua a $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, revolver con imán durante 2 horas, agitar uniformemente, medir la solución y filtrar, continuar la medición precisa a 1 ml de filtrado, colocar en un matraz medidor de 10 ml y diluir hasta la marca con agua.

A continuación, se describe el sistema cromatográfico utilizado.

Sistema cromatográfico	
HPLC	Agilent 1260 o equivalente
Columna	ACE Excel 5 C8, 4.6 mm \times 150 mm, 5 μm
Longitud de onda de detección	293 nm, sin referencia
Rata de flujo	1.0 ml/minuto
Temperatura de la columna	30 $^{\circ}\text{C}$
Volumen de inyección	10 μl
Tiempo de ejecución	8 minutos
Fase móvil	A: Solución de ácido fosfórico al 0.05 % (tomar 0.5 ml de ácido fosfórico, agregar 1 L de agua purificada y mezclar). B: Metanol
Elución isocrática	Fase móvil A-fase móvil B (95:5)

- 10 Se inyectó una solución en blanco, un gráfico estándar y una solución de muestra respectivamente.

La solución en blanco no interfiere con el pico de impureza de ácido úrico. En papel de coordenadas rayado, trazar las lecturas observadas del instrumento como ordenadas y las concentraciones, en μmol por litro, de ácido úrico como abscisas. El coeficiente de correlación lineal no debe ser inferior a 0.999.

El ácido úrico adsorbido en los polímeros se calculó mediante la fórmula:

$$\frac{(C_0 - C_1) \times V}{W}$$

15

en el cual C_0 es la concentración, en μmol por litro, de ácido úrico en 100 mL de solución de ácido úrico (2.1 mmol/L) antes del intercambio; C_1 es la concentración restante después de la adsorción en μmol por litro, V es 100 ml; y W es el peso, en gramos, de los polímeros tomados, expresado en base anhidra.

20

A ocho matraces de fondo redondo de 250 ml se añadieron 80 ml de metanol y (0.35 g, 0.7 g, 1.05 g, 1.4 g, 1.75 g, 2.1 g, 2.45 g, 2.7 g) de NaOH respectivamente, se enfriaron a 0-10 $^{\circ}\text{C}$ después de disolver el NaOH. Agregar bromhidrato de 4-N-(6-bromo-hexil)-pirimidina-2,4,6-triamina (2.69 g(0.1 eq), 5.38 g(0.2 eq), 8.07 g(0.3 eq), 10.76 g(0.4 eq), 13.45 g(0.5 eq), 16.14 g(0.6 eq), 18.83 g(0.7 eq) y 21.52 g(0.8 eq)) al matraz respectivamente, revolver a 0-10 $^{\circ}\text{C}$ durante 0.5-1 hora. Añadir los polímeros aquí descritos, purgar el matraz con nitrógeno y una ligera protección con nitrógeno. Calentar a 65-70 $^{\circ}\text{C}$, someter a refluxio durante 24-48

25

horas. Enfriar la reacción a 30-40 $^{\circ}\text{C}$, filtrar la mezcla y enjuagar el sólido húmedo con 20 ml de metanol. Mezclar el sólido húmedo en 80 ml de metanol, revolver a 30-40 $^{\circ}\text{C}$ durante 0.5-1 hora, filtrar la mezcla y enjuagar el sólido húmedo en 100 mL de NaHCO_3 al 8 %, revolver a 35-40 $^{\circ}\text{C}$ durante 0.5-1 hora, filtrar la mezcla y enjuagar el sólido húmedo con 20 ml de agua, repetir la operación de mezcla 5 veces. Suspender el sólido húmedo en

100 ml de agua, agitar a 25-35 °C durante 0.5-1 hora, filtrar la mezcla y enjuagar el sólido húmedo con 20 ml de agua, repetir la operación de suspensión 2 veces. Enjuagar la torta húmeda con agua hasta que el pH del licor de filtrado alcance aproximadamente 7 y la conductividad del licor de filtrado por debajo de 100 us/cm. Secar el sólido húmedo a 40-50 °C durante 24-36 horas bajo vacío.

5 **Ejemplo 6**

Se dividieron aleatoriamente 48 ratas en 6 grupos con 8 ratas en cada grupo. Los grupos fueron los siguientes: Grupo en blanco (vehículo, ig); Grupo modelo (vehículo, ig); Grupo de control positivo (alopurinol, 10 mg/kg, ig); Grupo del compuesto 1 (carbonato de sevelámero, 250 mg/kg, ig); Grupo de dosis baja del compuesto 2 (polímero PAA, 50 mg/kg, ig); Grupo de dosis alta del compuesto 2 (polímero PAA, 250 mg/kg, ig). A excepción del grupo blanco, las ratas de los otros grupos fueron modeladas de acuerdo con el método de modelado crónico. El método de modelado fue el siguiente: a las ratas se les administró adenina (100 mg/kg) + etambutol (250 mg/kg) por sonda, una vez al día, durante 21 días. A los animales del grupo blanco y del grupo modelo se les administró un volumen igual de solución salina normal por sonda. A los animales del grupo de control positivo se les administró 10 mg/kg de aloalcohol por sonda, una vez en la primera semana, una vez en la segunda semana y una vez al día durante 3 días antes del muestreo en la tercera semana. A los animales de cada grupo se les administró administración intragástrica una vez al día durante 14 días consecutivos a partir del octavo día de modelado. Se tomaron muestras de sangre el día 21 después del modelado y las muestras de suero se separaron y almacenaron a -80°C para la detección bioquímica. Una vez finalizada la administración, se tomaron tejidos renales y se fijaron con paraformaldehído para su detección patológica.

10

15

20

Después de 21 días de modelado (14 días de tratamiento farmacológico), se tomaron muestras de sangre y se realizó la separación del suero para detectar tres funciones renales (UA, CREA y UREA) (Ver Tabla 1 y Figuras 1a-1c). El compuesto 1 es carbonato de sevelámero y el compuesto 2 es un copolímero a base de polialilamina que tiene una estructura general de fórmula (4) como se describe aquí.

Tabla 1: Resultados bioquímicos después de 21 días de modelado (14 días de administración)

Grupo	Artículo de prueba	Dosis (mg/kg)	UA (umol/L)	CREA (umol/L)	UREA (Cmmol/L)
Blanco	Vehículo	-	98.18 ± 18.08	52.01 ± 3.22	5.57 ± 0.75
Modelo	Vehículo	-	135.0 ± 28.91**	92.62 ± 24.80***	22.64 ± 5.77***
Positivo	Alopurinol	10	12.88 ± 6.01 ***	54.73 ± 4.75##	5.82 ± 1.10###
Compuesto 1	Carbonato de sevelámero	250	108.8 ± 12.99	60.41 ± 6.15	7.37 ± 1.39###
Compuesto 2 dosis baja	Polímero de PAA	50	103.3 ± 11.38#	57.42 ± 8.01#	7.36 ± 2.36###
Compuesto 2 dosis alta	Polímero de PAA	250	115.5 ± 14.65	59.58 ± 7.80	7.23 ± 1.28###

En comparación con el grupo blanco, *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001; en comparación con el grupo modelo, #P < 0.05, ##P < 0.01, ###P < 0.001.

25

Se encontró que después de 21 días de modelado, en comparación con el grupo Blanco, el UA en el grupo Modelo fue significativamente mayor (P < 0.01), y el UA en el grupo de control positivo se redujo significativamente (P < 0.001), el UA en el grupo de dosis baja del Compuesto 2 también se redujo significativamente (P < 0.05).

30

Además, después de 21 días de modelado, en comparación con el grupo Blanco, CREA y UREA en el grupo Modelo fueron significativamente más altos (P < 0.001; P < 0.001, respectivamente). El nivel de CREA y UREA se redujo significativamente con el tratamiento con alopurinol (P < 0.01; P < 0.001, respectivamente). La dosis baja del Compuesto 2 podría reducir significativamente el nivel de expresión de CREA. El compuesto 1 y las dosis bajas y altas del compuesto 2 redujeron significativamente el nivel de expresión de UREA (P < 0.001; P < 0.001; P < 0.001, respectivamente).

En conclusión, este modelo se estableció con éxito y el daño renal puede ocurrir en ratas modelo con hiperuricemia crónica. El fármaco positivo allopurinol redujo significativamente el ácido úrico. La dosis baja del Compuesto 2 mostró efectos significativos de reducción del ácido úrico. Además, el allopurinol y los dos compuestos probados pueden disminuir CREA y UREA, lo que indica que tienen un cierto efecto protector sobre el riñón.

5 Ejemplo 7

Se dividieron aleatoriamente 32 ratas en 4 grupos con 8 ratas en cada grupo. Los grupos fueron los siguientes: Grupo en blanco (vehículo, ig); Grupo modelo (vehículo, ig); Grupo compuesto 1 (carbonato de sevelámero, 100 mg/kg, ig); Grupo compuesto 2 (polímero PAA, 100 mg/kg, ig). A excepción del grupo en blanco, las ratas de los demás grupos se modelaron de acuerdo con el método de modelado crónico. El método de modelado fue el siguiente: se administraron a ratas por sonda 100 mg/kg de adenina, 250 mg/kg de etambutol + 7.5 g/kg de polvo de levadura, una vez al día, durante 21 días. A los animales del grupo blanco y del grupo modelo se les administró un volumen igual de solución salina normal por sonda. A los animales de cada grupo se les administró administración intragástrica una vez al día durante 14 días consecutivos a partir del octavo día de modelado. Se tomaron muestras de sangre el día 21 después del modelado y las muestras de suero se separaron y almacenaron a -80°C para la detección bioquímica.

10 Despues de 21 días de modelado (14 días de tratamiento farmacológico), se recolectaron muestras de sangre y se separaron muestras de suero para detectar tres funciones renales (UA, CREA y UREA). (Véase la Tabla 15 2 y las Figuras 2a-2c).

20 Tabla 2 Resultados bioquímicos después de 21 días de modelado (14 días de administración)

Grupo	Artículo de prueba	Dosis (mg/kg)	UA (umol/L)	CREA (umol/L)	UREA (mmol/L)
Blanco	Vehículo	-	99.67 ± 30.92	43.89 ± 2.78	7.57 ± 0.63
Modelo	Vehículo	-	558.70 ± 48.91** *	61.34 ± 7.54***	10.73 ± 0.94***
Compuesto 1	Carbonato de sevelámero	100	102.40 ± 26.04## #	55.87 ± 10.34	10.85 ± 1.84
Compuesto 2	Polímero de PAA	100	141.70 ± 39.44## #	50.43 ± 3.70#	9.15 ± 1.03#

En comparación con el grupo blanco, *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001; en comparación con el grupo modelo, #P < 0.05, ##P < 0.01, ###P < 0.001.

25 En comparación con el grupo blanco, UA, UREA y CREA en el grupo modelo aumentaron significativamente (P < 0.0001, P < 0.0001, P < 0.0001). En comparación con el grupo modelo B, el UA se redujo significativamente en el grupo del Compuesto 1 y en el grupo del Compuesto 2 (P < 0.0001, P < 0.0001, respectivamente). En comparación con el grupo modelo, UREA y CREA en el grupo del Compuesto 2 se redujeron significativamente (P < 0.05).

30 En conclusión, el modelo se estableció con éxito y el modelo de hiperuricemia crónica conduciría a lesión renal. Ambos compuestos tuvieron un efecto obvio en la reducción del UA. Además, el grupo del Compuesto 2 pudo reducir UREA y CREA, mientras que el Compuesto 1 no tuvo un efecto evidente de reducción de UREA y CREA.

REIVINDICACIONES

1. Un polímero de amina o una sal del mismo que comprende una primera amina, en donde la primera amina está unida a pirimidina-2,4-diamina o un análogo de la misma.

5 2. El polímero de amina o una sal del mismo de la reivindicación 1, en donde la primera amina es una amina primaria, una amina secundaria o una amina terciaria.

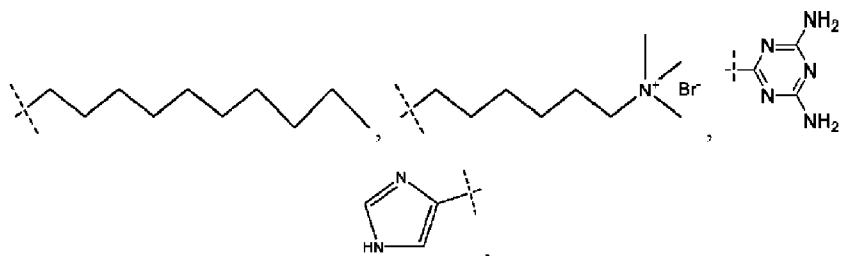
3. El polímero de amina o una sal del mismo de la reivindicación 1, en donde el polímero de amina comprende polialilamina (PAA), politrialilamina (TAA), polivinilamina (PVA), polietilenimina (PEI), quitosano o cualquier combinación de las mismas.

10 4. El polímero de amina o una sal del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el análogo es 4-N-(6-hexil)pirimidina-2,4,6-triamina.

5. El polímero de amina o una sal del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el polímero de amina está entrecruzado por un agente de entrecruzamiento y, preferiblemente, el agente de entrecruzamiento es epichlorohidrina.

15 6. El polímero de amina o una sal del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende además una segunda amina, en donde la segunda amina está unida a una unidad estructural caracterizado por adsorción selectiva de ácido úrico o precursor del mismo.

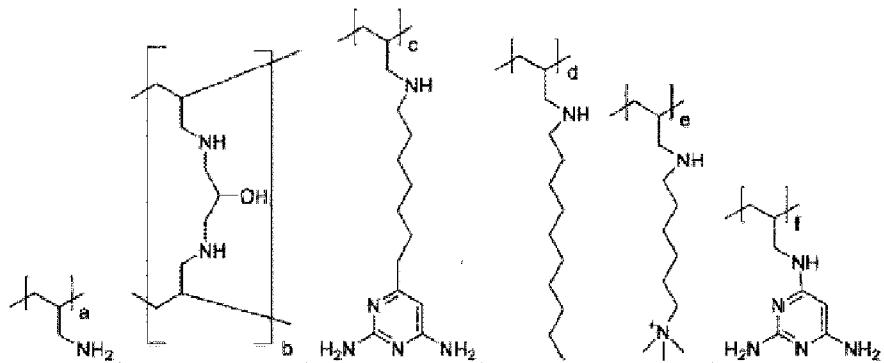
7. El polímero de amina o una sal del mismo de la reivindicación 6, en donde la unidad estructural se selecciona del grupo que consiste en



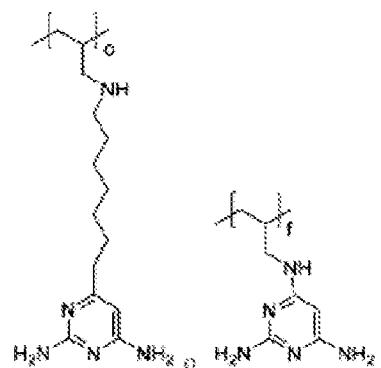
20

un derivado del mismo y cualquier combinación de los mismos.

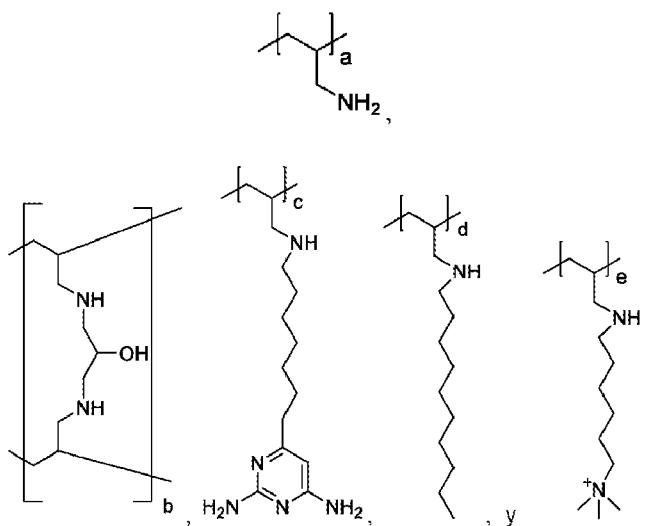
8. Un polímero de amina o una sal del mismo que comprende unidades repetidas que tienen al menos tres fórmulas seleccionadas del grupo que consiste en:



25 y una sal del mismo, en donde a, b, c, d, e y f, cuando corresponda, son cada uno independientemente un número entero positivo; en donde las al menos tres fórmulas comprenden solo una de



9. El polímero de amina o una sal del mismo de la reivindicación 8, en donde las unidades repetidas son

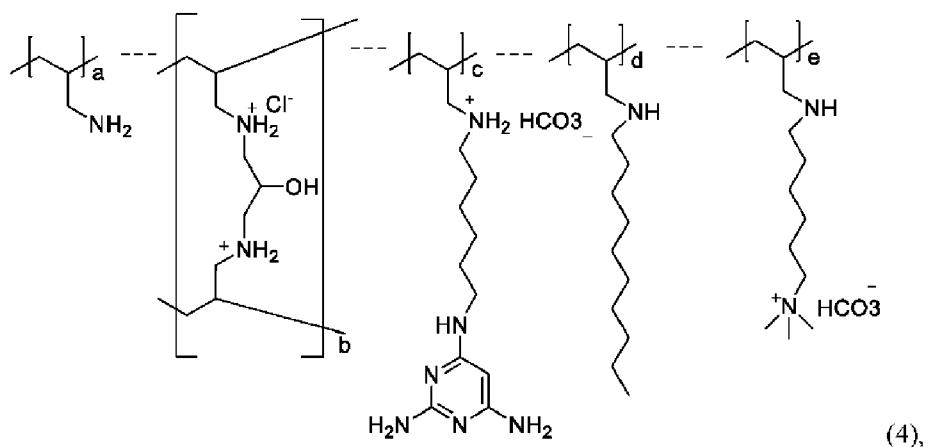


5 y en donde la proporción de a:b:c:d:e es 0.15:0.1:0.35:0.15:0.15.

10. Una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina o una sal del mismo, en donde el polímero de amina comprende una primera amina unida a pirimidina-2,4-diamina o un análogo de la misma, y en donde el polímero de amina se produce mediante

- 10 (i) unir pirimidina-2,4-diamina o un análogo de la misma a la primera amina, y
(ii) entrecruzar posteriormente mediante un agente de entrecruzamiento.

11. Un proceso para fabricar un copolímero a base de polialilamina que tiene una estructura general de fórmula (4),



en donde a, b, c, d y e son cada uno independientemente un número entero positivo y la proporción de a:b:c:d:e es 0.15:0.1:0.35:0.15:0.15, que comprende:

(1) mezclar polialilamina con NaOH en una solución acuosa;
5 (2) entrecruzar la polialilamina en la solución acuosa con epichlorohidrina para obtener una polialilamina entrecruzada;

(3) injertar bromhidrato de 4-N-(6-bromo-hexil)-pirimidina-2,4,6-triamina sobre la polialilamina entrecruzada a una temperatura elevada; y

10 (4) hacer reaccionar aún más el 1-bromodecano y el bromuro de (6-bromohexil) trimetilamonio con la polialilamina injertada a la temperatura elevada para producir un copolímero a base de polialilamina en una mezcla.

12. El proceso de la reivindicación 11, en donde la temperatura elevada en las etapas (3) y (4) está entre 65 ° C y 70 ° C; y/o el proceso comprende, además: (5) filtrar la mezcla para obtener un sólido del copolímero a base de polialilamina.

13. Una composición farmacéutica que comprende

15 el polímero de amina o la sal del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o el copolímero a base de polialilamina producido mediante el proceso de la reivindicación 11 o 12; y un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable opcional.

20 14. El polímero de amina o la sal del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, la composición farmacéutica de la reivindicación 10 o la composición farmacéutica de la reivindicación 13 para uso en el tratamiento de una condición asociada con un nivel elevado de ácido úrico en suero.

15. El polímero de amina o la sal del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, la composición farmacéutica de la reivindicación 10 o la composición farmacéutica de la reivindicación 13 para el uso de la reivindicación 14, en donde el polímero de amina se enlaza al ácido úrico o precursor del mismo; y/o

25 dicha condición es hiperuricemia o gota, y dicha gota es gota grave, gota crónica o gota aguda; y/o el polímero de amina o la sal del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, la composición farmacéutica de la reivindicación 10 o la composición farmacéutica de la reivindicación 13 se administra por vía oral.

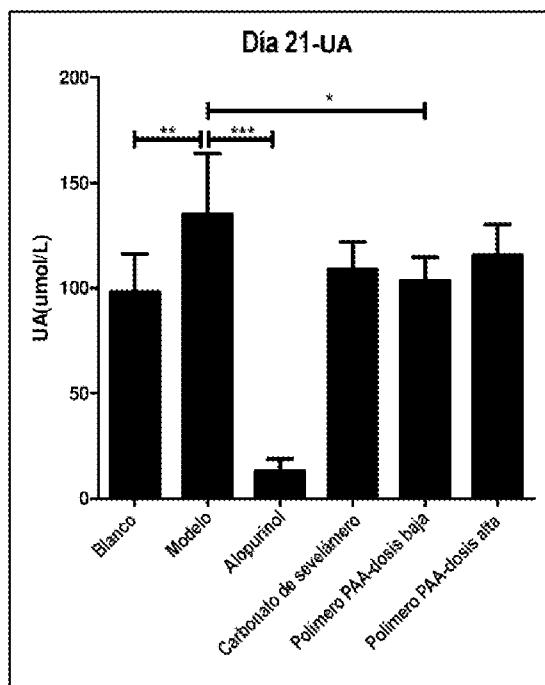


Figura 1a

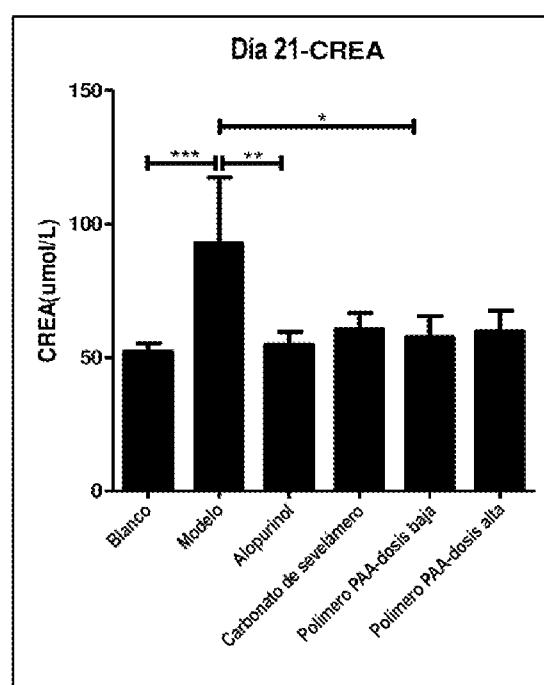


Figura 1b

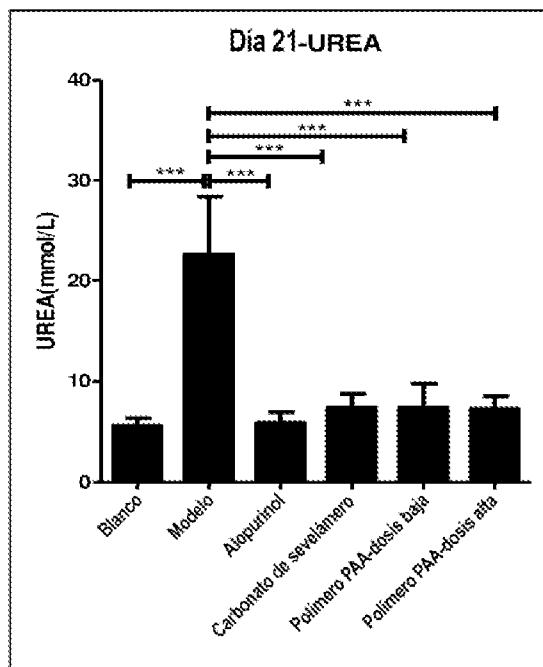


Figura 1c

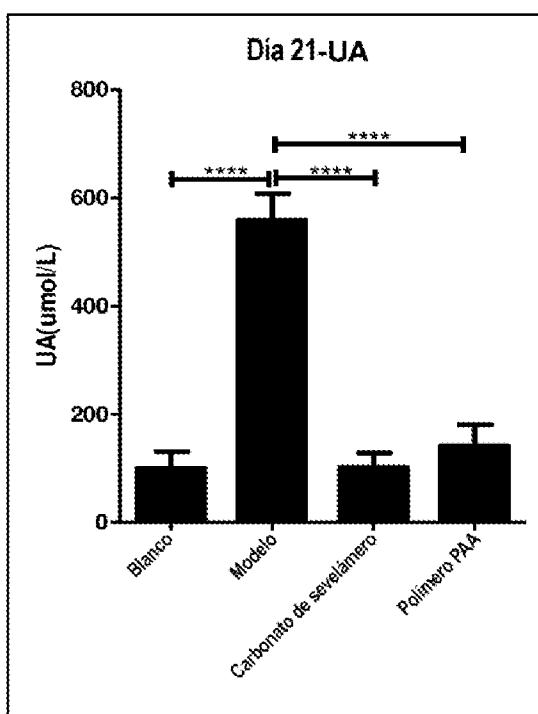


Figura 2a

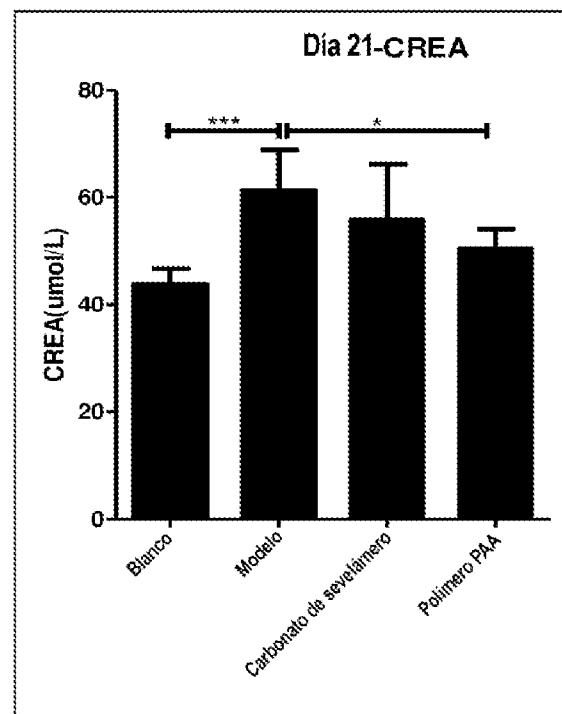


Figura 2b

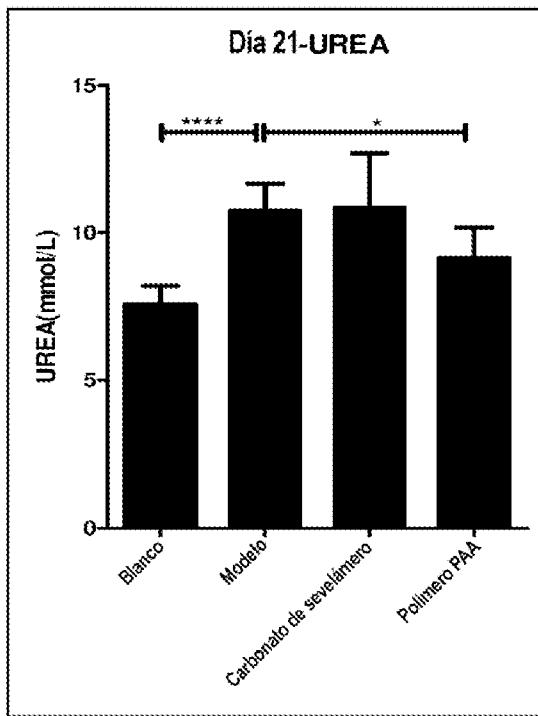


Figura 2c