



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 318 823**

51 Int. Cl.:
C08G 73/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07109664 .8**

96 Fecha de presentación : **03.11.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1854826**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.11.2007**

54 Título: **Polímeros quelantes de aniones y aplicaciones de los mismos.**

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:
01.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2009

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

72 Inventor/es: **Connor, Eric;**
Charmot, Dominique;
Chang, Ting Han;
Roger, Florence;
Klaerner, Gerrit y
Nguyen, Hoai Son

74 Agente: **Roeb Díaz-Álvarez, María**

ES 2 318 823 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).

ES 2 318 823 T3

DESCRIPCIÓN

Polímeros quelantes de aniones y aplicaciones de los mismos.

5 Esta solicitud es una continuación parcial de la solicitud con N° de Serie 10/806.495 titulada POLÍMEROS DE AMINA ENTRECruzADOS, presentada el 22 de marzo de 2004; N° de Serie 10/701.385 titulada POLÍMEROS DE POLIAMINA, presentada el 3 de noviembre de 2003; y N° de Serie 10/965.044 titulada POLÍMEROS DE UNIÓN CON ANIONES Y USOS DE LOS MISMOS, presentada el 13 de octubre de 2004, que se incorporan por referencia en el presente documento en su totalidad, y se reivindica prioridad respecto de dichas solicitudes bajo la norma 35 USC 9120.

15 Se han utilizado sorbentes selectivos de iones en terapia humana para corregir trastornos del equilibrio electrolítico en dolencias como la hiperfosfatemia, hiper-oxaluria, hipercalcemia e hipercalemia. La hiperfosfatemia se produce en pacientes con fallo renal, cuyos riñones ya no eliminan iones fosfato en cantidad suficiente para compensar la ingesta de fosfato exógeno en la dieta. Esta dolencia da lugar a una alta concentración de fosfato sérico y a un producto calcio x fosfato elevado. A pesar de que no se ha demostrado completamente la etiología, se han atribuido al producto calcio x fosfato la calcificación de los tejidos blandos y la enfermedad cardiovascular. La enfermedad cardiovascular es la causa de la muerte en casi la mitad de todos los pacientes de diálisis.

20 Para controlar la absorción de iones fosfato en el tracto gastrointestinal (GI) y devolver los niveles sistémicos de fosfato a la normalidad, se han prescrito sales de aluminio, calcio y, más recientemente, lantano. Sin embargo, estas sales liberan en el tracto GI cationes solubles de aluminio y calcio que, después, son absorbidos parcialmente en el flujo sanguíneo.

25 La absorción de aluminio puede provocar graves efectos secundarios, como, por ejemplo, la enfermedad de los huesos por aluminio y la demencia; una ingesta elevada de calcio da lugar a hipercalcemia y expone a los pacientes al riesgo de calcificación coronaria.

30 Para su utilización como quelantes de fosfato se han sugerido algunos quelantes de fosfato exentos de metales, como, por ejemplo, materiales de intercambio de iones de base fuerte, resinas Dowex y de colestiramina. Sin embargo, su baja capacidad de quelación requiere utilizar grandes dosis, lo que no es bien tolerado por los pacientes.

35 Se han descrito polímeros funcionales de amina como quelantes de fosfato u oxalato. Véase, por ejemplo, 5.985.938, 5.980.881, 6.180.094, 6.423.754 y la publicación PCT WO 95/05184. Renagel, una resina de polialilamina reticulada, es un material secuestrante de fosfato introducido en el mercado como quelante de fosfato exento de metales. La capacidad de quelación de fosfato *in vitro* de Renagel es de aproximadamente 6 mmol/g en agua y de 2,5 mmol/g cuando se mide en 100 mM de cloruro de sodio y 20 mM de fosfato a pH neutro. La dosis recomendada para la población de pacientes objetivo está típicamente entre 5 g/día y 15 g/día para mantener la concentración de fosfato por debajo de los 6 mg/dl. Algunos ensayos clínicos de Fase I sobre Renagel que se han publicado, realizados con voluntarios sanos, indican que 15 g de Renagel reducen la eliminación de fosfato a través de la orina desde un valor inicial de 25 mmol hasta 17 mmol, eliminándose la diferencia a través de las heces en forma de fosfato libre y unido a polímero. A partir de estos datos, el rango de capacidad *in vivo* se puede establecer en 0,5-1 mmol/g, que es mucho menor que la capacidad *in vitro* de 6 mmol/g medida en solución salina. Considerando únicamente la capacidad de quelación *in vitro* de Renagel medida en solución salina, una dosis de 15 g de quelante de fosfato quelaría más que todo el contenido de fósforo de la dieta promedio Americana, es decir, 37 mmol/día). La discrepancia entre la capacidad de quelación *in vitro* y la baja capacidad de quelación *in vivo* documentada tiene un impacto negativo sobre el beneficio terapéutico de la droga debido a que se necesita más resina para que el fosfato sérico vuelva a estar en niveles inocuos.

50 Esta pérdida de capacidad de las resinas de intercambio de iones no se limita a Renagel cuando se utiliza en las condiciones complejas del ámbito del tracto GI. Aunque desde una perspectiva toxicológica resulta generalmente inocuo, la alta dosis y la inconveniencia asociadas a la administración de cantidades de varios gramos de resina constituyen argumentos a favor de la necesidad de mejorar la capacidad de la resina. A modo de ejemplo, incluso en estudios de seguridad publicados sobre el quelante Renagel, los pacientes han padecido molestias gastrointestinales a dosis tan bajas como 1,2-2,0 g/día a lo largo de un período de tratamiento de 8 semanas. A los pacientes que recibieron 5,4 g de Renagel/día se les interrumpió el tratamiento como consecuencia de circunstancias adversas como, por ejemplo, molestias GI en el 8,9% de los casos (Slatapolsky y otros, *Kidney Int.*, 55:299-307, 1999; Chertow y otros, *Nephrol Dial Transplant* 14:2907-2914, 1999). Por consiguiente, una mejora de la capacidad de quelación *in vivo* que se traduzca en dosis más bajas y mejor toleradas representaría una mejora bien acogida en las terapias basadas en resinas.

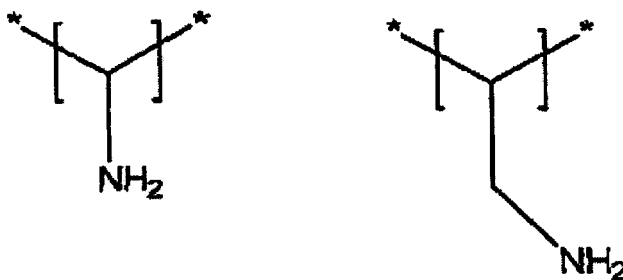
60 Como resultado de estas consideraciones, existe todavía una necesidad importante de quelantes inocuos y de gran capacidad que sean capaces de eliminar selectivamente iones del organismo con una dosis más baja del fármaco y un mejor perfil de seguimiento del tratamiento por parte del paciente.

65 El seguimiento por parte del paciente se reconoce hoy como uno de los principales factores limitantes para que los pacientes cumplan con las recomendaciones K/DOQI: la intensificación de la dosis implica que los pacientes deben tomar 10 píldoras de 800 mg por día e incluso más. Las píldoras de Renagel tienen la forma de tabletas tragables y

se administran con un mínimo de fluido, lo que aumenta la molestia de los pacientes con ERT que están sometidos a restricción de fluidos. Sería deseable una formulación farmacéutica más fácil de tomar: en particular las tabletas masticables se están popularizando entre las poblaciones geriátrica y pediátrica, así como en los tratamientos que requieren una gran cantidad de pastillas; las tabletas masticables permiten píldoras de mayor eficacia y en última instancia reducen el número de tabletas por toma. Como el principio activo que contiene una tableta masticable se dispersa en primer lugar bajo los efectos de la masticación y de la saliva antes de ser tragado, los requisitos de forma y peso de la tableta son mucho menos rigurosos que los que se imponen a las tabletas tragables. Sin embargo, hasta ahora no ha sido posible formular un hidrogel, como Renagel, en una tableta masticable, debido a las características de alta dilatación de dicho polímero: Renagel se dilata habitualmente de forma muy rápida hasta aproximadamente 10 veces su peso en una solución isotónica. Esto tiene dos consecuencias no deseadas importantes: en primer lugar, mientras permanece en la boca el polímero se dilatará y proporcionará una sensación muy desagradable (sequedad de la boca, sensación de presión); en segundo lugar, incluso si el paciente supera las sensaciones en la boca, la administración de un gel dilatado en el esófago puede resultar peligrosa. Además de esto, es bien conocido que cuando se administran en cantidades de varios gramos, los geles que se dilatan demasiado provocan efectos secundarios como, por ejemplo, distensión abdominal, estreñimiento o diarrea.

Resumen de la invención

En un aspecto, la invención proporciona polímeros quelantes de aniones. En algunos modos de realización la invención proporciona un polímero quelante de aniones, donde el polímero quela un anión objetivo (p.e., fosfato u oxalato), y donde el polímero se caracteriza por al menos dos de los siguientes atributos: a) un ratio de dilatación menor que aproximadamente 5; b) una distribución del volumen de poro del gel medida en un medio fisiológico caracterizada por ser una fracción de dicho volumen de poro accesible a solutos no interactuantes, de peso molecular mayor que aproximadamente dos veces el PM del anión objetivo, de menos de aproximadamente el 20% del peso del gel; y c) una interferencia en la quelación de iones respecto al anión objetivo inferior a aproximadamente el 60% cuando se mide en un simulante gastrointestinal, respecto a un tampón no interfiriente. En algunos modos de realización, el ratio de dilatación es menor que aproximadamente 4, o menor que aproximadamente 3, o menor que aproximadamente 2,8, o menor que aproximadamente 2,7, o menor que aproximadamente 2,6, o menor que aproximadamente 2,5. En algunos modos de realización, el polímero quela ácidos biliares o citrato con una capacidad de menos de aproximadamente 2 mmol/g, o menos de aproximadamente 1 mmol/g, o menos de aproximadamente 0,5 mmol/g, o menos de aproximadamente 0,3 mmol/g, o menos de aproximadamente 0,1 mmol/g. En algunos modos de realización, el ratio de dilatación se mide en solución isotónica y pH neutro. En algunos modos de realización, el polímero comprende monómeros de amina. En algunos modos de realización, los monómeros de amina se escogen del grupo formado por alilamina, vinilamina, etilenimina, 1,3 diaminopropano, y N,N,N',N'-tetrakis(3-aminopropil) 1,4 diaminobutano, 1,2,3,4 tetraaminobutano, Fórmula 1 y Fórmula 2, donde Fórmula 1 y Fórmula 2 son las siguientes estructuras:



En algunos modos de realización la invención proporciona un polímero quelante de aniones que contiene poliaminas reticuladas, donde el polímero se obtiene mediante suspensión inversa y en donde el ratio de dilatación del polímero es menor que 5.

En algunos modos de realización la invención proporciona un polímero quelante de fosfato, donde el polímero se caracteriza por al menos uno de los siguientes atributos: a) un ratio de dilatación menor que aproximadamente 5, preferiblemente menor que aproximadamente 2,5; b) una distribución del volumen de poro del gel medida en un medio fisiológico caracterizada por ser una fracción de dicho volumen de poro accesible a solutos no interactuantes, de peso molecular mayor que aproximadamente 200, de menos de aproximadamente el 20% del peso del gel; y c) una interferencia en la quelación de iones respecto al fosfato inferior a aproximadamente el 60% cuando se mide en un simulante gastrointestinal, respecto a un tampón no interfiriente. En algunos modos de realización, el ratio de dilatación es menor que aproximadamente 2,8, o menor que aproximadamente 2,7, o menor que aproximadamente 2,6. En algunos modos de realización, el polímero quela ácidos biliares o citrato con una capacidad de menos de aproximadamente 2 mmol/g, o menos de aproximadamente 1 mmol/g, o menos de aproximadamente 0,5 mmol/g, o menos de aproximadamente 0,3 mmol/g, o menos de aproximadamente 0,1 mmol/g. En algunos modos de realización, el ratio de dilatación se mide en solución isotónica y pH neutro.

En algunos modos de realización la invención proporciona un polímero quelante de fosfato, donde el polímero se caracteriza por un ratio de dilatación menor que aproximadamente 5, preferiblemente menor que aproximadamente

ES 2 318 823 T3

2,8, o menor que aproximadamente 2,7, o menor que aproximadamente 2,6, lo más preferiblemente menor que aproximadamente 2,5, donde este ratio se mide en solución isotónica y pH neutro. En algunos modos de realización, el polímero tiene una capacidad media *in vivo* de quelación del fosfato mayor que aproximadamente 0,5 mol/g. En algunos modos de realización, el polímero es un polímero de poliamina, y el contenido de cloruro del polímero es menor que aproximadamente 35% mol del contenido de grupos amina.

En algunos modos de realización la invención proporciona un polímero quelante de aniones, donde el polímero quela un anión objetivo (p.e., fosfato u oxalato), y donde el polímero se caracteriza por al menos dos de los siguientes atributos: a) un ratio de dilatación menor que aproximadamente 5; b) una distribución del volumen de poro del gel medida en un medio fisiológico caracterizada por ser una fracción de dicho volumen de poro accesible a solutos no interactuantes, de peso molecular mayor que aproximadamente dos veces el PM del anión objetivo, de menos de aproximadamente el 20% del peso del gel; y c) una interferencia en la quelación de iones respecto al anión objetivo inferior a aproximadamente el 60% cuando se mide en un simulante gastrointestinal, respecto a un tampón no interfiriendo, donde el polímero contiene uno o más monómeros de amina y uno o mas reticulantes y donde el polímero es producido mediante un proceso en donde la amina se encuentra presente en el solvente antes de la reticulación en un ratio de amina: solvente desde aproximadamente 3:1 hasta aproximadamente 1:3 y el contenido total de reticulantes añadidos a la mezcla de reacción es tal que el número promedio de conexiones a los monómeros de amina (NC) está entre aproximadamente 2,05 y aproximadamente 6, o entre aproximadamente 2,2 y aproximadamente 4,5. En algunos modos de realización, el polímero se continúa elaborando mediante un proceso en donde el anión objetivo se encuentra presente a lo largo de la reacción de reticulación, por ejemplo: a) añadiendo el monómero de amina en forma de una base libre y añadiendo el anión objetivo en su forma ácida; b) añadiendo un reticulante; c) llevando a cabo la reacción de reticulación, y d) eliminando mediante lavado el ión objetivo.

En algunos modos de realización la invención proporciona un polímero quelante de aniones, donde el polímero quela un anión objetivo (p.e., fosfato u oxalato), y donde el polímero se caracteriza por al menos dos de los siguientes atributos: a) un ratio de dilatación menor que aproximadamente 5; b) una distribución del volumen de poro del gel medida en un medio fisiológico caracterizada por ser una fracción de dicho volumen de poro accesible a solutos no interactuantes, de peso molecular mayor que aproximadamente dos veces el PM del anión objetivo, de menos de aproximadamente el 20% del peso del gel; y c) una interferencia en la quelación de iones respecto al anión objetivo inferior a aproximadamente el 60% cuando se mide en un simulante gastrointestinal, respecto a un tampón no interfiriendo, donde el polímero contiene uno o más monómeros de amina y uno o mas reticulantes y donde el polímero es producido mediante un proceso que incluye: a) formar un prepolímero soluble añadiendo el componente monómero de amina completo y añadir después de forma continua una fracción del reticulante para formar un jarabe; b) emulsionar el jarabe en aceite; y c) añadir la fracción restante del reticulante para formar gránulos reticulados.

En algunos modos de realización la invención proporciona un polímero quelante de aniones, donde el polímero quela un anión objetivo (p.e., fosfato u oxalato), y donde el polímero se caracteriza por al menos dos de los siguientes atributos: a) un ratio de dilatación menor que aproximadamente 5; b) una distribución del volumen de poro del gel medida en un medio fisiológico caracterizada por ser una fracción de dicho volumen de poro accesible a solutos no interactuantes, de peso molecular mayor que aproximadamente dos veces el PM del anión objetivo, de menos de aproximadamente el 20% del peso del gel; y c) una interferencia en la quelación de iones respecto al anión objetivo inferior a aproximadamente el 60% cuando se mide en un simulante gastrointestinal, respecto a un tampón no interfiriendo, donde el polímero contiene uno o más monómeros de amina y uno o mas reticulantes y donde el polímero es producido mediante un proceso que incluye: a) llevar a cabo una primera reacción entre un monómero de amina y un reticulante para formar un gel; a continuación, b) hacer reaccionar el gel con un haluro de alquilamino, donde los grupos alquilamino están unidos químicamente al gel mediante sustitución del haluro por los geles funcionales de amina.

En algunos modos de realización la invención proporciona un polímero quelante de fosfato que contiene uno o más monómeros de amina y uno o más reticulantes, donde el polímero es producido mediante un proceso donde el contenido total de reticulantes añadidos a la mezcla de reacción es tal que el número promedio de conexiones a los monómeros de amina está entre 2,2 y 4,5.

En algunos de estos modos de realización, el monómero de amina se escoge del grupo formado por 1,3 diaminopropano, y N,N,N',N'-tetrakis(3-aminopropil) 1,4 diaminobutano, y en los que el reticulante se escoge del grupo formado por 1,3 dicloropropano y epíclorhidrina. En algunos modos de realización, la invención proporciona un polímero quelante de iones que comprende N,N,N',N'-tetrakis(3-aminopropil) 1,4 diaminobutano reticulado por epíclorhidrina, en donde el polímero es producido mediante un proceso en donde el ratio de la concentración inicial de N,N' tetrakis(3-aminopropil) 1,4 diaminobutano respecto al agua es desde aproximadamente 1:3 hasta aproximadamente 4:1, o desde aproximadamente 1,5:1 hasta aproximadamente 4:1.

En algunos modos de realización, la invención proporciona un polímero quelante de fosfato que contiene monómeros de N,N,N',N'-tetrakis(3-aminopropil) 1,4 diaminobutano y epíclorhidrina como reticulante, en donde el polímero es producido mediante un proceso en donde el reticulante de epíclorhidrina total añadido a la mezcla de reacción es desde aproximadamente 200% hasta aproximadamente 300% mol, o desde aproximadamente 230% hasta aproximadamente 270% mol, o aproximadamente 250% mol del contenido total de N,N,N',N'-tetrakis (3-aminopropil) 1,4 diaminobutano. En algunos de estos modos de realización, el polímero es producido mediante un proceso en donde el ratio de monómeros respecto al agua en la mezcla de reacción inicial es desde aproximadamente 3:1 hasta aproxi-

ES 2 318 823 T3

madamente 1:1, o aproximadamente 1.73. En algunos modos de realización, el polímero está en forma de gránulos esféricos.

5 En algunos modos de realización la invención proporciona un polímero quelante de fosfato que comprende monómeros de polialilamina y epíclorhidrina como reticulante, en donde el polímero es producido disolviendo inicialmente los monómeros de polialilamina en agua en un ratio monómero:agua desde aproximadamente 3:1 hasta aproximadamente 1:3. En algunos de estos modos de realización, el epíclorhidrina como reticulante total añadido a la mezcla de reacción es aproximadamente un 10% mol del contenido total de polialilamina.

10 En algunos modos de realización la invención proporciona un polímero quelante de fosfato que comprende un prepolímero que comprende 1,3 diaminopropano y un reticulante de 1,3 dicloropropano en un ratio molar de 1:1, en donde el prepolímero se reticula posteriormente mediante epíclorhidrina como reticulante, y en donde el reticulante de epíclorhidrina total añadido a la mezcla de reacción es aproximadamente un 200% mol del prepolímero total, y en donde el ratio prepolímero:agua en la mezcla de reacción es desde aproximadamente 1,1:1 hasta 1,7:1.

15 La invención proporciona, además, composiciones que contienen cualquiera de los polímeros anteriores, donde el polímero se encuentra en forma de partículas, y donde las partículas del polímero se encuentran revestidas por una cubierta exterior.

20 En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas. En un modo de realización, la composición farmacéutica contiene un polímero de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunos modos de realización, la composición es una formulación líquida en la que el polímero se encuentra disperso en un vehículo líquido de agua y excipientes apropiados. En algunos modos de realización la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un polímero quelante de aniones que quela un anión objetivo, y uno o más excipientes farmacéuticos aceptables, donde la composición se encuentra en forma de tabletas masticables o disgregables en la boca, y donde el polímero tiene un ratio de dilatación mientras transita por la cavidad bucal y en el esófago menor que aproximadamente 5, o menor que aproximadamente 2,8, o menor que aproximadamente 2,7, o menor que aproximadamente 2,6, o, preferiblemente, menor que aproximadamente 2,5. En algunos modos de realización, la tableta masticable contiene un polímero, donde el polímero tiene una temperatura de transición mayor que aproximadamente 50°C.

En algunos modos de realización, la tableta masticable contiene un excipiente farmacéutico escogido del grupo formado por sacarosa, manitol, xilitol, maltodextrina, fructosa, sorbitol y combinaciones de los mismos, y es producida mediante un proceso en donde se formula previamente el polímero con el excipiente para formar una solución sólida. 35 En algunos modos de realización, el anión objetivo del polímero es fosfato. En algunos modos de realización, el polímero quela *in vivo* un ión objetivo con una capacidad de quelación mayor de 0,5 mmol/g. En algunos modos de realización, el polímero quelante de aniones es más de aproximadamente el 50% del peso de la tableta. En algunos modos de realización, la tableta tiene forma cilíndrica, con un diámetro de aproximadamente 22 mm y una altura de aproximadamente 4 mm, y el polímero quelante de aniones comprende más de aproximadamente 1,6 g del peso total de la tableta. En algunas de las tabletas masticables de la invención, los excipientes se escogen del grupo formado por agentes edulcorantes, quelantes, lubricantes y disgregantes. Opcionalmente, el polímero está presente en forma de partículas de menos de aproximadamente 40 μm de diámetro medio. En algunos de estos modos de realización, el agente edulcorante se escoge del grupo formado por sacarosa, manitol, xilitol, maltodextrina, fructosa y sorbitol, y combinaciones de los mismos.

45 En otro aspecto, la invención proporciona un método para medir la interferencia en la quelación de iones objetivo para un polímero quelante de iones que quela un ión objetivo: a) añadiendo el polímero quelante de iones a un tampón no interfiriente que contiene el ión objetivo y midiendo la capacidad del polímero para quelar el ión objetivo; b) digiriendo artificialmente con enzimas GI de mamífero un alimento estandarizado y/o aspirando quimo del tracto gastrointestinal superior de mamíferos que hayan ingerido dicho alimento estandarizado, donde el alimento estandarizado contiene el ión objetivo; c) añadiendo el polímero quelante de iones y midiendo la capacidad de quelación de los mismos a partir de la disminución de la concentración de iones objetivo antes y después de la incorporación del ión objetivo; y d) calculando el grado de interferencia en la quelación, como la proporción de disminución de la capacidad de quelación del ión objetivo, expresada en forma de porcentaje, observada entre la medición de la quelación en un tampón no interfiriente y en el alimento digerido o en los aspirados *ex vivo*, a la misma concentración de iones en equilibrio.

50 En otro aspecto adicional, la invención proporciona un método para escoger un polímero quelante de iones, comprendiendo dicho polímero monómeros y un reticulante, en donde dicho polímero posee al menos una de las características: a) un ratio de dilatación menor que aproximadamente 5; b) una distribución del volumen de poro del gel medida en un medio fisiológico caracterizada por ser una fracción de dicho volumen de poro accesible a solutos no interactuantes, de peso molecular mayor que aproximadamente dos veces el PM del anión objetivo, de menos de aproximadamente el 20% del peso del gel; y c) una interferencia en la quelación de iones respecto al anión objetivo inferior a aproximadamente el 60% cuando se mide en un simulante gastrointestinal, respecto a un tampón no interfiriente, que incluye las etapas de: i) variar las siguientes variables de composición y proceso: 1) el ratio de reticulante respecto al monómero; 2) el ratio de (monómero + reticulante) respecto al solvente en el medio de reacción; 3) la carga neta del polímero a un pH fisiológico y tonicidad; y/o 4) el equilibrio hidrófilo/hidrófobo del esqueleto del polímero; ii) evaluar la capacidad de dilatación, la porosidad y la interferencia en la quelación de iones del polímero resultante; y

iii) escoger un polímero que tenga al menos una de dichas características. En otro aspecto, la invención proporciona un método para potenciar las propiedades terapéuticas y/o la adecuación para su administración y/o las propiedades farmacéuticas de un polímero de poliamina, que comprende al menos una de las siguientes etapas: a) reticular dicho polímero con un reticulante, de modo que el número promedio de conexiones con un monómero de poliamina esté entre aproximadamente 2,05 y aproximadamente 6; y/o b) producir dicho polímero mediante un proceso en donde la poliamina se encuentra inicialmente presente en agua en un ratio poliamina:agua desde aproximadamente 3:1 hasta aproximadamente 1:3.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para preparar un polímero quelante de aniones que quela un anión objetivo, que comprende combinar un monómero de amina con un reticulante mediante un proceso heterogéneo, en donde el polímero quelante de fosfato se caracteriza por al menos dos de los siguientes atributos: a) un ratio de dilatación menor que aproximadamente 5; b) ser menos de aproximadamente el 20% del peso del polímero accesible a solutos no interactuantes de peso molecular mayor que aproximadamente dos veces el PM del anión objetivo, donde dicho porcentaje se mide en un medio fisiológico; y c) una interferencia en la quelación de iones respecto al anión objetivo inferior a aproximadamente el 60% cuando se mide en un simulante gastrointestinal, respecto a un tampón no interfiriendo. En algunos modos de realización, el monómero de amina es una polialilamina. En algunos modos de realización, el reticulante es epiclorhidrina.

En otro aspecto, la invención proporciona un polímero quelante de aniones que quela un ión objetivo, en donde el polímero es producido mediante un proceso que comprende reticular una polialilamina mediante un proceso heterogéneo, y en donde dicho polímero se caracteriza por al menos dos de los siguientes atributos: a) un ratio de dilatación menor que aproximadamente 5; b) ser menos de aproximadamente el 20% del peso del polímero accesible a solutos no interactuantes de peso molecular mayor que aproximadamente dos veces el PM del anión objetivo, donde dicho porcentaje se mide en un medio fisiológico; y c) una interferencia en la quelación de iones respecto al anión objetivo inferior a aproximadamente el 60% cuando se mide en un simulante gastrointestinal, respecto a un tampón no interfiriendo. En un modo de realización, la polialilamina se reticula con epiclorhidrina.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para eliminar de un animal un anión administrándole una cantidad efectiva de un polímero de la invención al mismo. En algunos modos de realización, el polímero es un polímero quelante de aniones, donde el polímero quela un anión objetivo (p.e., fosfato u oxalato), y donde el polímero se caracteriza por al menos dos de los siguientes atributos: a) un ratio de dilatación menor que aproximadamente 5; b) una distribución del volumen de poro del gel medida en un medio fisiológico caracterizada por ser una fracción de dicho volumen de poro accesible a solutos no interactuantes, de peso molecular mayor que aproximadamente dos veces el PM del anión objetivo, de menos de aproximadamente el 20% del peso del gel; y c) una interferencia en la quelación de iones respecto al anión objetivo inferior a aproximadamente el 60% cuando se mide en un simulante gastrointestinal, respecto a un tampón no interfiriendo. En algunos modos de realización, el anión objetivo del polímero es fosfato; en algunos modos de realización, el fosfato se elimina del tracto gastrointestinal; en algunos modos de realización, el modo de administración es por vía oral. En algunos modos de realización, el animal padece al menos una enfermedad entre las del grupo formado por hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipertiroidismo, síntesis renal deprimida de calcitriol, tetania debida a hipocalcemia, insuficiencia renal, calcificación ectópica de los tejidos blandos y ERT. En algunos modos de realización, el animal es un humano.

En algunos modos de realización, el polímero se administra conjuntamente con al menos uno entre inhibidores de bomba de protones, calcimiméticos, vitaminas y análogos de las mismas, o quelantes de fosfato, p.e., un quelante de fosfato como carbonato de aluminio, carbonato de calcio, acetato de calcio, carbonato de lantano o clorhidrato de SEVELAMER.

Inclusión como referencia

Todas las publicaciones y solicitudes de patente mencionadas en esta descripción se incluyen en la presente solicitud como referencia, como si cada una de las publicaciones o solicitudes de patente individuales se indicara específica e individualmente para ser incluida como referencia.

Breve descripción de las ilustraciones

La Figura 1 es un gráfico que ilustra la determinación de la interferencia en la quelación, comparando una isoterma de la quelación de un ión objetivo por parte de un polímero en un tampón no interfiriendo, con la de la quelación de un ión objetivo por parte del polímero en un medio interfiriendo (p.e., un simulante gastrointestinal o aspirado *ex vivo*).

La Figura 2 es un gráfico que ilustra el volumen no accesible de gel en relación con el radio del soluto de la sonda.

La Figura 3 es un gráfico que ilustra la determinación de la interferencia en la quelación para un polímero quelante de fosfato (EC172A).

La Figura 4 es un gráfico que ilustra la determinación de la interferencia en la quelación para un polímero quelante de fosfato (RENAGEL).

La Figura 5 es una representación gráfica del volumen no accesible en relación con el peso molecular de la sonda, para sondas no interactuantes, que ilustra la diferencia entre un polímero quelante de fosfato de la invención (EC 172A) y un quelante de fosfato comercialmente disponible (RENAGEL).

5 La Figura 6 es una representación gráfica del volumen no accesible en relación con el radio de la sonda, para sondas no interactuantes, que ilustra la diferencia entre un polímero quelante de fosfato de la invención (EC 172A) y un quelante de fosfato comercialmente disponible (RENAGEL).

10 La Figura 7 es un gráfico que ilustra la variación en la capacidad de quelación con modificación de FR-005-144 mediante hidroclorehidrato de cloroprilamina.

15 Las características novedosas de la invención se establecen particularmente en las reivindicaciones finales. Se conseguirá una mejor comprensión de las características y ventajas de la invención remitiéndose a la siguiente descripción detallada que explica modos de realización ilustrativos en los que se hace uso de los principios de la invención, y a las ilustraciones de los mismos.

Descripción detallada de la invención

I. Introducción

20 Un aspecto de la invención proporciona materiales poliméricos quelantes de aniones, que tienen una o más entre las características de dilatación reducida, elevada quelación de iones *in vivo*, reducida interferencia de iones interfirientes y/o porosidad específica. Otro aspecto de la invención proporciona composiciones farmacéuticas de los polímeros quelantes de aniones, donde la composición farmacéutica es una tableta masticable o una formulación líquida. Otro aspecto adicional de la invención proporciona métodos para preparar o mejorar polímeros quelantes de aniones, de modo que tengan una o más entre las características de dilatación reducida, elevada quelación de iones *in vivo*, reducida interferencia de iones interfirientes y/o porosidad específica. Aún otro aspecto adicional de la invención consiste en métodos para la utilización de polímeros quelantes de aniones de la invención para el tratamiento de dolencias en las que un anión se encuentra en cantidades excesivas. En un modo de realización preferido, los polímeros quelantes de aniones se utilizan para eliminar aniones objetivo del tracto GI. Los ejemplos de aniones objetivo que se pueden eliminar del tracto GI incluyen, pero no se limitan a, fosfato y oxalato. En otro modo de realización preferido, las composiciones que se describen en la presente solicitud se utilizan en el tratamiento de la hiperfosfatemia, la hipocalcemia, el hiperparatiroidismo, la síntesis renal de calcitriol deprimida, tetania debida a hipocalcemia, insuficiencia renal, calcificación ectópica de los tejidos blandos, insuficiencia renal crónica y metabolismo anabólico.

II. Polímeros

Los polímeros de la invención se caracterizan por su capacidad para quelar iones. Preferiblemente, los polímeros de la invención quelan aniones, más preferiblemente, quelan fosfato y/u oxalato, y, lo más preferiblemente, quelan iones de fosfato. A modo de ilustración se describirán polímeros quelantes de aniones y, especialmente, polímeros quelantes de fosfato; no obstante, se sobreentiende que esta descripción se aplica igualmente, con modificaciones apropiadas que resultarán evidentes para aquellos expertos en la técnica, a todos los iones y solutos. Tal como se utiliza en la presente solicitud, un polímero “quela” un ión, p.e., un anión, o es un polímero “quelante de iones” (p.e., un polímero “quelante de fosfato”) cuando se une al ión, general aunque no necesariamente, de forma covalente, con una fuerza de unión suficiente para que, al menos una parte de los iones, permanezca unida en las condiciones *in vitro* o *in vivo* en las que se utiliza el polímero, y durante el tiempo suficiente para que el ión se llevar a cabo la eliminación de la solución o del organismo. Un ión “objetivo” es un ión al que se une el polímero y usualmente se refiere al ión principal al que se une el polímero, o al ión cuya unión con el polímero parece producir el efecto terapéutico de éste. Un polímero puede tener más de un ión objetivo. La “quelación” de un anión es más que una quelación mínima, es decir, al menos aproximadamente 0,01 mmol de anión/g de polímero, más preferiblemente, al menos aproximadamente 0,05 mmol de anión/g de polímero, aún más preferiblemente, al menos aproximadamente 0,1 mmol de anión/g de polímero, y lo más preferiblemente, al menos aproximadamente 0,5 mmol de anión/g de polímero. La invención proporciona polímeros que se caracterizan por su quelación selectiva de aniones; por ejemplo, en algunos modos de realización, los polímeros de la invención quelan ácidos biliares con una capacidad de quelación de menos de aproximadamente 2 mmol/g, preferiblemente menos de aproximadamente 1 mmol/g, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,5 mmol/g, aún más preferiblemente menos de aproximadamente 0,3 mmol/g, y, lo más preferiblemente, menos de aproximadamente 0,1 mmol/g. En algunos modos de realización, los polímeros de la invención quelan citratos con una capacidad de quelación de menos de aproximadamente 2 mmol/g, preferiblemente menos de aproximadamente 1 mmol/g, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,5 mmol/g, aún más preferiblemente menos de aproximadamente 0,3 mmol/g, y, lo más preferiblemente, menos de aproximadamente 0,1 mmol/g.

A. Características

Los polímeros de la invención se caracterizan por uno o más de los siguientes atributos: 1) un ratio de dilatación reducido; 2) una interferencia en la quelación reducida en condiciones fisiológicas; 3) una porosidad apropiada para quelar el anión objetivo y para excluir solutos interfirientes; 4) capacidad de quelación *in vivo* del anión objetivo, suficiente para resultar efectiva en su utilización terapéutica. En algunos modos de realización, el polímero es un polímero quelante de aniones (p.e., un polímero quelante de fosfato y/u oxalato), donde el polímero se caracteriza por

ES 2 318 823 T3

al menos dos de los siguientes atributos: 1) un ratio de dilatación menor que aproximadamente 5; 2) una distribución del volumen de poro del gel medida en un medio fisiológico caracterizada por ser menos de aproximadamente el 20% de dicho volumen de poro accesible a solutos solubles en agua no interactuantes de peso molecular mayor que aproximadamente dos veces el PM del anión objetivo; y 3) una interferencia en la quelación de iones respecto al anión objetivo de dicho polímero inferior a aproximadamente el 60% cuando se mide en un simulante gastrointestinal, respecto a un tampón no interfiriente. En algunos modos de realización, el polímero es un polímero quelante de fosfato caracterizado por al menos uno de los siguientes atributos: 1) un ratio de dilatación menor que aproximadamente 5, preferiblemente menor que aproximadamente 2,5; 2) una distribución del volumen de poro del gel medida en un medio fisiológico caracterizada por ser menos de aproximadamente el 20% de dicho volumen de poro accesible a solutos no interactuantes de peso molecular mayor que aproximadamente 200; y 3) una interferencia en la quelación de iones respecto al fosfato inferior a aproximadamente el 60% cuando se mide en un simulante gastrointestinal, respecto a un tampón no interfiriente. En algunos modos de realización, el polímero quelante de fosfato tiene un ratio de dilatación menor que aproximadamente 2,8, o menor que aproximadamente 2,7, o menor que aproximadamente 2,6. Un “medio fisiológico” es un medio que es isotónico y tiene un pH neutro. En algunos modos de realización la invención proporciona un polímero quelante de fosfato caracterizado por un ratio de dilatación, medido en un medio isotónico a un pH neutro, menor que aproximadamente 5, preferiblemente menor que aproximadamente 2,5, opcionalmente con una capacidad media de quelación *in vivo* de fosfatos mayor que aproximadamente 0,5 mol/g. En algunos modos de realización, el polímero quelante de fosfato tiene un ratio de dilatación menor que aproximadamente 2,8, o menor que aproximadamente 2,7, o menor que aproximadamente 2,6. En algunos modos de realización, los polímeros de la invención quelan ácidos biliares con una capacidad de quelación de menos de aproximadamente 2 mmol/g, preferiblemente menos de aproximadamente 1 mmol/g, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,5 mmol/g, aún más preferiblemente menos de 0,3 mmol/g, y, lo más preferiblemente, menos de 0,1 mmol/g. En algunos modos de realización, los polímeros de la invención quelan citratos con una capacidad de quelación de menos de aproximadamente 2 mmol/g, preferiblemente menos de aproximadamente 1 mmol/g, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,5 mmol/g, aún más preferiblemente menos de 0,3 mmol/g, y, lo más preferiblemente, menos de 0,1 mmol/g. Preferiblemente, los polímeros están compuestos por monómeros de amina.

Generalmente, estas características se consiguen regulando uno o más factores en la producción del polímero.

1) *Ratio de dilatación*. Los polímeros de la invención son materiales reticulados, lo que significa que no se disuelven en solventes y, como mucho, se dilatan en los solventes.

El ratio de dilatación en un tampón fisiológico isotónico, representativo del medio en donde se utiliza, es decir, el tracto gastrointestinal, está típicamente en el rango desde aproximadamente 1,2 hasta aproximadamente 100, preferiblemente desde aproximadamente 2 hasta 20. En algunos modos de realización, los polímeros de la invención tienen un ratio de dilatación menor que 5, o menor que aproximadamente 4, o menor que aproximadamente 3, o menor que aproximadamente 2,8, o menor que aproximadamente 2,7, o menor que aproximadamente 2,6, o menor que aproximadamente 2,5. Tal como se utiliza en la presente solicitud, el “ratio de dilatación” se refiere al número de gramos de solvente absorbido por un gramo de polímero reticulado seco, cuando está equilibrado en un medio acuoso. Cuando se realiza más de una medición de la dilatación para un polímero determinado se toma como ratio de dilatación el promedio de las mediciones.

Los ratios de dilatación se pueden medir mediante una variedad de métodos: el más preferido es el método gravimétrico, en donde se pesa el polímero seco y se introduce en un exceso de líquido. En algunos casos, el líquido puede ser agua destilada; preferiblemente, el líquido es una solución acuosa que es isotónica respecto al plasma; lo más preferiblemente, el líquido es una solución acuosa isotónica respecto al plasma y que es amortiguada hasta un pH neutro. Por ejemplo, se puede utilizar una solución de NaCl al 0,9%. También se puede utilizar tampón fosfato salino (PBS). El medio fisiológico más preferido para la medición de la dilatación es NaCl al 0,9% amortiguado con MES 30 mM hasta un pH de entre aproximadamente 6,5 y 7,5. El polímero seco (p.e., un polímero quelante de fosfato) se utiliza generalmente en forma completamente protonada con contraión, p.e., cloruro. El polímero se empapa en el líquido hasta el equilibrio. A continuación, el gel empapado se centrifuga, se decanta el líquido sobrenadante y se pesa el gel húmedo. Se debe tener cuidado para no centrifugar a un valor de g demasiado alto para evitar que el gel colapse. El ratio de dilatación (RD) se calcula como la diferencia entre el peso del gel húmedo y el peso del polímero seco, dividida por el peso del polímero seco.

Otro método es el del colorante, en donde se prepara en forma de solución acuosa un colorante de peso molecular muy elevado y que se sabe que no interactúa con el gel, añadiéndose una porción precisa del polímero seco a la solución. El ratio en peso de la solución respecto al polímero se regula para que resulte próximo y ligeramente superior al ratio de dilatación esperado. Al tener el colorante un peso molecular muy elevado (p.e., mayor que 200.000 g/mol) no permea el gel, mientras el agua sí lo hace, lo que da lugar a un incremento de la concentración resultante de colorante, a partir de la cual se determina el ratio de dilatación. Un ejemplo de colorante útil es el dextrano modificado con isotiocianato de fluoresceína (ITCF).

El ratio de dilatación de un polímero depende de unas cuantas variables, como, por ejemplo, la temperatura, su fuerza iónica, la densidad de carga del polímero, el coeficiente polímero-solvente de Flory-Huggins y la densidad de reticulación. Debido a que los polímeros quelantes de iones de la invención son en su mayoría polímeros cargados (p.e., las poliaminas quelantes de iones fosfato están protonadas a un pH intestinal), su comportamiento en dilatación es, típicamente, el de los geles polielectrolíticos. Aunque el ratio de dilatación y el tamaño de poro están relacionados

de alguna forma, es decir, un ratio de dilatación elevado normalmente está asociado a poros grandes, no existe un fundamento teórico que permita predecir con precisión el límite de exclusión de los geles polielectrolíticos.

2) *Interferencia en la quelación.* En algunos modos de realización, los polímeros de la invención tienen una interferencia en la quelación menor que aproximadamente el 70%, más preferiblemente menor que aproximadamente el 60%, aún más preferiblemente menor que aproximadamente el 50%, más preferiblemente menor que aproximadamente el 40%, aún más preferiblemente menor que aproximadamente el 30%, y, lo más preferiblemente, menor que aproximadamente el 20% cuando se mide en un simulante gastrointestinal (GI). Los polímeros quelantes de fosfato de la invención muestran una interferencia en la quelación menor que aproximadamente el 70%, más preferiblemente menor que aproximadamente el 60%, aún más preferiblemente menor que aproximadamente el 50%, más preferiblemente menor que aproximadamente el 40%, aún más preferiblemente menor que aproximadamente el 30%, y, lo más preferiblemente, menor que aproximadamente el 20% cuando se mide en un simulante GI.

El “grado de interferencia en la quelación” o “interferencia en la quelación”, tal como se utiliza en la presente solicitud, se refiere a la proporción de disminución en la capacidad de quelación en relación con el ión objetivo, expresada como porcentaje, observada entre un experimento de quelación en un tampón no interfiriente y en un simulante gastrointestinal (GI), a la misma concentración del anión objetivo en equilibrio. Un “tampón no interfiriente”, tal como se utiliza en la presente solicitud, se refiere a un tampón que no contiene uno o más solutos que interfieran en la quelación del ión objetivo, y que está amortiguado al mismo pH que el simulante GI. Un tampón no interfiriente no está necesariamente libre de todos los solutos que pueden interferir, por ejemplo, un tampón no interfiriente puede contener uno o ambos entre los ubicuos iones gastrointestinales cloruro y bicarbonato; si están presentes, pueden estarlo a su concentración fisiológica. Un ejemplo de tampón no interfiriente se da en el Ejemplo 1. Un “simulante GI” se refiere en la presente solicitud a una preparación que ha sido diseñada para simular el medio de una porción del tracto GI tras la ingestión de un alimento, preferiblemente la porción del tracto GI en la que el polímero quelará la mayor parte del ión objetivo. El simulante GI se prepara típicamente mediante el método ilustrado en el Ejemplo 1. El ión objetivo debe estar presente en el simulante GI a las mismas concentraciones utilizadas en los estudios con tampones no interfirientes. El grado de interferencia se ilustra fácilmente representando gráficamente las dos isotermas de quelación correspondientes, es decir, la del simulante GI y en un tampón no interfiriente, como se muestra en la Figura 1. Un ejemplo de la determinación de la interferencia en la quelación utilizando un simulante GI se da en el Ejemplo 1.

También es posible medir la interferencia en la quelación comparando la quelación del ión objetivo en aspirado digestivo de sujetos, preferiblemente sujetos humanos, con la quelación del ión objetivo en un tampón no interfiriente. Si se realiza esta medición, los aspirados deben obtenerse de unos cuantos sujetos y debe tomarse como interferencia en la quelación la interferencia promedio.

Se ha observado que escogiendo cuidadosamente el ratio de dilatación y/o regulando el límite de exclusión por peso molecular del gel, la capacidad de quelación medida en un modo competitivo (es decir, *in vivo* o en un simulante GI) se puede incrementar sustancialmente en comparación con otros geles con la misma composición polimérica pero no optimizados en cuanto a la porosidad del gel.

Inesperadamente, se ha observado que los polímeros en los que la reticulación y/o entrelazado se incrementaron, presentan una dilatación menor que aquellos con una reticulación y/o entrelazado menores, aunque también tienen una capacidad de quelación de los iones objetivo (p.e., fosfato) que resultó ser igual o mayor que la de los polímeros con menor reticulación y/o entrelazado. No deseando limitarnos a la teoría se ofrece la hipótesis de que los polímeros de la invención ejercen un efecto de criba y quelan únicamente solutos de un tamaño específico en solución y excluyen otras especies más grandes que, de otro modo, competirían con sitios de unión en el polímero. Las especies de peso molecular más grande incluyen, pero no se limitan a, aniones inorgánicos y orgánicos, oligopéptidos, carbohidratos, bilirrubinas, micelas de lípidos y vesículas de lípidos.

3) *Porosidad.* Se ha observado que es posible manipular el proceso para producir un polímero de forma que éste muestre de forma más acusada una porosidad apropiada para quelar los iones objetivo (p.e., aniones) para los que se ha diseñado el polímero y para excluir las sustancias interfirientes.

La distribución del tamaño de poro de los geles poliméricos se obtiene mediante métodos diversos, como, por ejemplo, las técnicas de porosimetría de mercurio, adsorción de nitrógeno, calorimetría diferencial de barrido o partición por permeación del soluto. Esta última técnica, la técnica de partición por permeación del soluto, es la más preferida ya que somete a prueba el gel en un estado completamente hidratado idéntico a uno de los que prevalecen en el medio en donde se utiliza. La técnica de permeación del soluto es un método indirecto puesto en práctica por Kuga (Kuga S.J., *J. of Chromatography*, 1986, 206:449-461) y consiste en medir la partición del gel de solutos de pesos moleculares conocidos. Este método consta de tres etapas principales (Kremer y otros, *Macromolecules*, 1994, 27, 2965-73):

- 1. Se ponen en contacto unas soluciones con solutos disueltos de concentraciones y tamaños moleculares conocidos con el gel dilatado. Los tamaños moleculares de los solutos deben abarcar un rango sustancial.
- 2. Se consigue la difusión de los solutos en el gel. La partición de un soluto en particular depende tanto del tamaño del soluto como de la distribución del tamaño de los poros del gel.

ES 2 318 823 T3

- 3. Se separa el gel de la solución circundante y se realizan posteriores mediciones de la concentración de los solutos de la solución circundante. La reducción de la concentración de cada soluto respecto a la concentración de soluto del patrón inicial se utiliza para calcular la distribución del tamaño de poro del gel.

5 Para separar los efectos de la exclusión por tamaño de los efectos de la atracción/repulsión molecular, los solutos se escogen entre polímeros u oligómeros que presentan interacciones pequeñas o nulas con el polímero del gel; los más apropiados son los polímeros hidrófilos neutros con una distribución de peso molecular pequeña, como, por ejemplo, polietilenglicol, óxido de polietileno o dextrano. Así, a menos que en la presente solicitud se indique lo contrario, los volúmenes para la exclusión de tamaños particulares de solutos (también denominados en la presente solicitud "volumen de permeación crítico") se refieren a volúmenes medidos utilizando solutos que no presentan sustancialmente interacción con el polímero para el que se están haciendo las mediciones.

15 Siguiendo el protocolo experimental y el tratamiento de los datos propuestos en Kremer y otros, *Macromolecules*, 1994, 27, 2965-73 la distribución del tamaño de poro se puede representar como se muestra en la Figura 2. En la Figura 2, el eje Y representa el volumen del gel dilatado no accesible a un soluto de un tamaño molecular dado. En el ejemplo que se muestra en la Figura, moléculas pequeñas con un tamaño menor que 5 angstroms pueden permear a través de todo el gel. En el otro extremo, los polímeros con un radio hidrodinámico mayor que 1000 angstroms son excluidos totalmente del gel. En ese caso, el volumen no accesible y el volumen del gel en equilibrio son iguales.

20 El tamaño y el peso molecular de los polímeros se relacionan mediante las ecuaciones de Mark-Houwink que están tabuladas para los solutos de polímero utilizados como sondas moleculares. Por ejemplo:

25 $\text{Radio (angstroms)} = 0,217M^{0,498}$ Dextrano

$\text{Radio (angstroms)} = 0,271M^{0,517}$ Polietilenglicol

$\text{Radio (angstroms)} = 0,166M^{0,573}$ Óxido de polietileno

30 También se pueden utilizar sondas de peso molecular pequeño:

Urea: Radio molecular 2,5 angstroms

35 Etilenglicol: Radio molecular 2,8 angstroms

Glicerol: Radio molecular 3,1 angstroms

40 Glucosa: Radio molecular 4,4 angstroms

Sacarosa: Radio molecular 5,3 angstroms.

45 De este modo, el tamaño del soluto se puede transformar en peso molecular y viceversa.

El tamaño del soluto no es igual al tamaño de los poros; si así fuera, esto querría decir que todo el líquido existente en los poros mayores que el tamaño molecular del soluto está disponible como volumen accesible: esto es incorrecto debido al efecto del volumen excluido, también conocido como el efecto de pared.

50 Una forma directa de caracterizar el límite de exclusión molecular es: (i) cuantificar la partición de las sondas moleculares, (ii) calcular el volumen accesible (o el peso) como se ha descrito más arriba y, (iii) normalizarlo respecto al volumen (o el peso) del volumen (o el peso) total del gel.

55 El límite de exclusión molecular deseado se consigue regulando variables de producción, como, por ejemplo, el entrelazado de las bandas del polímero y la concentración del reticulante (véase más abajo). En general, los polímeros se preparan para tener un límite de exclusión molecular que se basa en el ión (p.e. anión) que se debe quelar y la identidad probable de las sustancias interfirientes que se desea que sean excluidas, así como la magnitud tolerable de dilatación para la utilización esperada del polímero. En algunos modos de realización de la invención, el polímero quelante de iones presenta una distribución del volumen de poro del gel (volumen de permeación crítico) definida según el protocolo descrito más arriba y medida en un medio fisiológico menor que aproximadamente el 60%, menor que aproximadamente el 40%, o menor que aproximadamente el 20%, del volumen de poro del polímero accesible a solutos no interactuantes de peso molecular mayor que aproximadamente 2 veces el PM del anión objetivo. En algunos modos de realización de la invención, el polímero quelante de iones presenta una distribución del volumen de poro del gel (volumen de permeación crítico) menor que aproximadamente el 60%, menor que aproximadamente el 40%, o menor que aproximadamente el 20%, del volumen de poro del polímero accesible a solutos no interactuantes de peso molecular mayor que aproximadamente 1,8 veces el PM del ión objetivo. En algunos modos de realización de la invención, el polímero quelante de iones presenta una distribución del volumen de poro del gel (volumen de

permeación crítico) menor que aproximadamente el 60%, menor que aproximadamente el 40%, o menor que aproximadamente el 20%, del volumen de poro del polímero accesible a solutos no interactuantes de peso molecular mayor que aproximadamente 1,6 veces el PM del ión objetivo. En algunos modos de realización de la invención, el polímero quelante de iones presenta una distribución del volumen de poro del gel (volumen de permeación crítico) menor que aproximadamente el 60%, menor que aproximadamente el 40%, o menor que aproximadamente el 20%, del volumen de poro del polímero accesible a solutos no interactuantes de peso molecular mayor que aproximadamente 1,4 veces el PM del ión objetivo. En algunos modos de realización de la invención, el polímero quelante de iones presenta una distribución del volumen de poro del gel (volumen de permeación crítico) menor que aproximadamente el 60%, menor que aproximadamente el 40%, o menor que aproximadamente el 20%, del volumen de poro del polímero accesible a solutos no interactuantes de peso molecular mayor que aproximadamente 1,2 veces el PM del ión objetivo. En algunos modos de realización la invención proporciona un polímero quelante de fosfato que presenta una distribución del volumen de poro del gel (volumen de permeación crítico) definido según el protocolo descrito más arriba y medido en un medio fisiológico menor que aproximadamente el 60%, menor que aproximadamente el 40%, o menor que aproximadamente el 20%, del volumen de poro del polímero accesible a solutos no interactuantes de peso molecular mayor que aproximadamente 200, más preferiblemente mayor que aproximadamente 180, más preferiblemente mayor que aproximadamente 160, más preferiblemente mayor que aproximadamente 140, y, lo más preferiblemente, mayor que aproximadamente 120.

4) *Capacidad de quelación.* Los polímeros descritos en la presente solicitud muestran propiedades de quelación de iones, generalmente propiedades de quelación de aniones. En modos de realización preferidos, los polímeros muestran propiedades de quelación de fosfato. La capacidad de quelación de iones (p.e., fosfato) es una medida de la cantidad de un ión particular que un quelante de iones puede quelar en una solución dada. Por ejemplo, las capacidades de quelación de los polímeros quelantes de iones se pueden medir *in vitro*, p.e., en agua o en solución salina, o *in vivo*, p.e., a partir de la excreción de iones (p.e., fosfato) a través de la orina, o *ex vivo*, utilizando por ejemplo líquidos aspirados, p.e., quimo obtenido de animales de laboratorio, pacientes o voluntarios. Las mediciones se pueden realizar en una solución que contenga únicamente el ión objetivo, o, al menos, que no contenga otros solutos que compitan con los iones objetivo por unirse al polímero. En estos casos se utilizaría un tampón no interfiriente. Alternativamente, las mediciones se pueden realizar en presencia de otros solutos en competición, p.e., otros iones o metabolitos, que compitan con los iones objetivo por unirse a la resina.

La capacidad de quelación de iones de un polímero se puede calcular como $V \cdot (C_{\text{inicial}} - C_{\text{eq}}) / P$, expresada en mmol/g, donde V es el volumen fijo de la solución utilizado, en litros; C_{inicial} es la concentración inicial del ión objetivo en la solución en mM; C_{eq} es la concentración en equilibrio del ión objetivo en la solución en mM, después de haber añadido un peso P, en gramos, del polímero y haber permitido el equilibrio.

En algunos modos de realización, el polímero quela fosfato. Para su utilización *in vivo*, p.e., en el tratamiento de la hiperfosfatemia, es deseable que el polímero tenga una alta capacidad de quelación de fosfato. Las mediciones *in vitro* de la capacidad de quelación no corresponden necesariamente a capacidades de quelación *in vivo*. Por consiguiente, es útil definir la capacidad de quelación en términos de capacidad tanto *in vitro* como *in vivo*.

La capacidad de quelación *in vitro* de fosfato de los polímeros de la invención en un tampón no interfiriente puede ser mayor que aproximadamente 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 5,0, 6,0, 8,0, ó 10,0 mmol/g. En algunos modos de realización, la capacidad de quelación *in vitro* de fosfato de los polímeros de la invención en relación con iones objetivo es mayor que aproximadamente 0,5 mmol/g, preferiblemente mayor que aproximadamente 2,5 mmol/g, aún más preferiblemente mayor que aproximadamente 3 mmol/g, aún más preferiblemente mayor que aproximadamente 4 mmol/g e incluso aún más preferiblemente mayor que aproximadamente 6 mmol/g. En algunos modos de realización, la capacidad de quelación de fosfatos puede variar desde aproximadamente 0,5 mmol/g hasta aproximadamente 10 mmol/g, preferiblemente desde aproximadamente 2,5 mmol/g hasta aproximadamente 8 mmol/g, y aún más preferiblemente desde aproximadamente 3 mmol/g hasta aproximadamente 6 mmol/g. En la técnica se conocen diversos métodos para determinar la capacidad de quelación de fosfato. La capacidad de quelación *in vitro* de fosfato de los polímeros de la invención se mide como se describe en el Ejemplo 1 para la medición de la capacidad de quelación en un tampón no interfiriente.

En algunos modos de realización, la capacidad promedio de quelación *ex vivo* de fosfato de los polímeros quelantes de fosfato de la invención medida en aspirados digestivos procedentes de sujetos humanos es mayor que aproximadamente 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8, 2,0, 2,5, 3,0, 4,0, 5,0 ó 6,0 mmol/g. Los aspirados *ex vivo* se obtienen como se describe en el Ejemplo 1 a partir de sujetos normales y la quelación se mide como para un tampón no interfiriente. Se han obtenido valores promedio a partir de aproximadamente 5-15, o aproximadamente 15-30, o aproximadamente 30-60 sujetos. En algunos modos de realización, las mediciones se han obtenido a partir de 6-12 sujetos.

Tal como se utiliza en la presente solicitud, “la capacidad promedio de quelación *in vivo* de fosfato” se refiere a la capacidad de quelación de un polímero tal como se mide en sujetos humanos normales a menos que se especifique otra cosa, y donde la quelación del fosfato del polímero se mide mediante la disminución de la excreción de fosfato en la orina combinada con la medición del fosfato excretado en las heces en forma de fosfato libre y ligado a polímero (véase más abajo). Se han obtenido valores promedio a partir de aproximadamente 5-15, o aproximadamente 15-30, o aproximadamente 30-60 sujetos. En algunos modos de realización, las mediciones se han obtenido a partir de 6-12 sujetos. En algunos modos de realización, la capacidad promedio de quelación *in vivo* de fosfato de los polímeros de

ES 2 318 823 T3

la invención, medida preferiblemente en sujetos humanos, es al menos de aproximadamente 0,3 mmol/g, al menos de aproximadamente 0,5 mmol/g, al menos de aproximadamente 0,8 mmol/g, al menos de aproximadamente 1,0 mmol/g, al menos de aproximadamente 1,5 mmol/g, al menos de aproximadamente 2,0 mmol/g, al menos de aproximadamente 3,0 mmol/g, al menos de aproximadamente 4,0 mmol/g, al menos de aproximadamente 5,0 mmol/g o al menos de aproximadamente 6,0 mmol/g.

La capacidad de quelación *in vivo* del polímero se puede determinar preferiblemente midiendo el balance final del ión objetivo (p.e., ión fosfato) en mamíferos, preferiblemente en humanos: A los sujetos se les suministra un alimento con un contenido controlado de fosfato y polímero quelante y, se mide su ingesta de fosfato y el fosfato excretado en las heces y en la orina. El estudio comprende un período de depuración seguido por un período en donde los sujetos toman una dosis diaria, preferiblemente tres veces al día, de quelante de fosfato, seguido por varios días sin tratamiento para observar el retorno a las condiciones de partida. La reducción drástica de fosfato en la orina coincide habitualmente con el incremento de fosfato en las heces. La diferencia entre los moles de fosfato excretado en las heces y los valores de partida, dividida por el peso del quelante administrado proporciona una medida de la capacidad de quelación *in vivo*. A menos que se indique otra cosa, las mediciones “*in vivo*” mencionadas en la presente solicitud utilizan el protocolo anterior. Otro método consiste en medir la quelación de fosfato *in vivo* e *in situ* de acuerdo con el protocolo indicado en el Ejemplo 1, en donde los mamíferos son entubados con un tubo de doble lumen para extraer el quimo de una cierta localización del intestino delgado. Se suministra un alimento con un contenido de fosfato dado junto con un contenido conocido de quelante de fosfato y un marcador. El marcador puede ser un colorante o un polímero no absorbible (p.e., polietilenglicol), que a continuación es titrado en el quimo para determinar la dilución que tiene lugar a lo largo del proceso de la digestión. A continuación se calcula la concentración real del quelante a partir de la concentración inicial en el alimento y el ratio de dilución medido a partir del experimento del marcador. Se analiza el fosfato total en la muestra de quimo. El fosfato “soluble” se mide centrifugando la muestra y decantando el líquido sobrenadante y midiendo el fosfato. El fosfato “quelado” se obtiene por diferencia entre el fosfato total y el soluble. Se llevan a cabo dos series de experimentos con un grupo de sujetos (6-12) que toman alternativamente un placebo (celulosa microcristalina) o el fármaco. La capacidad de quelación se obtiene midiendo el incremento de fosfato “quelado” entre los dos conjuntos de experimentos, es decir, con y sin administración del fármaco, y dividiéndolo por la concentración del quelante. El cálculo se puede realizar bien por sujetos o por grupos.

B. Preparación de los Polímeros

Los polímeros de la invención se preparan mediante métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica; por ejemplo: se pueden copolimerizar monómeros quelantes de iones, o sus precursores, en presencia de un reticulante; un polímero quelante de iones preformado se reticula posteriormente mediante una reacción química o irradiación; o un precursor de un polímero se reticula primero y, a continuación, se hace reaccionar para dar lugar a grupos funcionales quelantes de iones en el polímero.

Los polímeros se obtienen mediante técnicas de suspensión directa o inversa, emulsión o precipitación, polimerización en aerosol o utilizando métodos de polimerización/reticulación en masa y procesos de reducción de tamaño como, por ejemplo, extrusión y trituración. Los procesos se pueden llevar a cabo como procesos por lotes, semicontinuos o continuos.

El ratio de dilatación, la interferencia en la quelación, la capacidad de quelación, y el límite de exclusión por PM se ven afectados por al menos las siguientes variables de la composición y del proceso:

1. Concentración de las reticulaciones químicas de las cadenas de los polímeros.
2. El ratio de (monómero + reticulante) respecto al solvente en la reacción de reticulación.
3. La carga neta del polímero (en las condiciones de pH fisiológicos y tonicidad del medio en donde será utilizado).
4. El equilibrio hidrófilo/hidrófobo del esqueleto del polímero.
5. La presencia o ausencia de una estructura de cubierta y núcleo, donde el componente de la cubierta restringe la amplitud de la dilatación del material del núcleo.

En lo que sigue, los rangos operativos preferidos para las variables de la composición y del proceso se ejemplifican con materiales de poliamina reticulado con propiedades de quelación de fosfato. Se sobreentenderá que se trata únicamente de condiciones a título de ejemplo, y que los métodos descritos en la presente solicitud se pueden utilizar en la selección y producción de polímeros capaces de quelar un amplio rango de solutos, como resultará evidente para alguien experimentado en la técnica.

1) *Concentración de las reticulaciones químicas de las cadenas de polímeros.* La concentración de las reticulaciones químicas es una característica importante que controla las propiedades de dilatación y la distribución de poros del polímero. Una forma conveniente de describir los polímeros de la invención consiste en definir una unidad de amina repetida y su número promedio de conexiones con el resto del polímero. “A” se define como la unidad de amina

ES 2 318 823 T3

repetida y "NC" es el número promedio de conexiones que parten de A; NC puede ser 2, 3, 4 y mayor. Para formar un gel insoluble, NC generalmente debe ser mayor que 2.

Los valores de NC se pueden transformar a continuación en ratios estequiométricos de amina respecto al reticulante mediante las siguientes ecuaciones:

Para monómeros de bajo peso molecular, p.e., N,N,N',N'-tetrakis(3-aminopropil) 1,4 diaminobutano, $NC=B*Fb/A$, donde B es el número de moles del reticulante, Fb es el número de grupos en B que reaccionan con A para establecer un enlace covalente, y A es el número de moles de amina.

Cuando el material de amina es de alto peso molecular y procede de la polimerización de un monómero de amina, como, por ejemplo, vinilamina, polietilenimina, polivinilamina o polialilamina, la expresión se modifica para tener en cuenta las dos conexiones que enlazan las repeticiones del monómero con el esqueleto del polímero. NC se transforma entonces en: $NC=(2*A+B*Fb)/A$.

Por el contrario, el ratio molar de reticulante respecto a la amina se puede calcular a partir del valor de NC deseado regulando las ecuaciones anteriores:

Amina de bajo peso molecular:

$$B/A=NC*Fb$$

Amina de alto peso molecular:

$$B/A=(NC-2)*Fb.$$

La tabla que aparece más abajo muestra algunos ejemplos de conversión entre NC y el ratio real del reticulante respecto a la amina, en la que la amina es o bien un material de alto peso molecular o una molécula pequeña, y en donde el material reticulante es tanto di como tri funcional.

Material de Amina	Tipo de Amina	Entrecruzantes	Fb	NC Deseado	Ratio Molar B/A	Ecuaciones Utilizadas
Polialilamina	PM Alto	Epilclorhidrina	2	2,2	0,10	b
Polivinilamina	PM Alto	1,3 Diclropropano	2	2,5	0,25	b
Polietilenimina	PM Alto	N-tris(2cloro-etil) amina	3	2,2	0,07	b
1,3 Diaminopropano	Amina PM Bajo	1,3 Diclropropano	2	2	1,00	a
N,N,N',N'-tetrakis(3-aminopropil) 1,4 diaminobutano	Amina PM Bajo	Epilclorhidrina	2	4	2,00	a
N,N,N',N'-tetrakis(3-aminopropil) 1,4 diaminobutano	Amina PM Bajo	N-tris(2cloro-etil) amina	3	4	1,33	a

(a): $B/A = NC*Fb$

(b): $B/A = (NC-2)/Fb$

Sorprendentemente, se ha observado que la selectividad de quelación, que refleja la eficacia *in vivo*, pasó por un óptimo con respecto a NC: en el rango inferior de valores de NC el material tendía a dilatarse considerablemente y en consecuencia mostraba una gran interferencia en la quelación en un simulante GI. Sin embargo, en el rango superior, el material tenía una capacidad de quelación intrínseca sustancialmente baja, lo que obviamente redujo el rendimiento general *in vivo*. Se descubrió que los valores óptimos de NC se encuentran entre 2,05 y 5, en función de los sistemas amina/reticulante.

No obstante, el rango óptimo para proporcionar la combinación deseada de características en el polímero final depende del monómero y del reticulante específicos utilizados, así como de otras condiciones empleadas en el proceso de producción, como, por ejemplo, la concentración inicial del monómero en el medio de reacción y es una cuestión de experimentación rutinaria.

En algunos modos de realización, el ratio del reticulante respecto al total de grupos amina de los monómeros en el polímero es mayor que 50% mol, 60% mol, 70% mol, 80% mol o 90% mol.

En algunos modos de realización de la invención que proporcionan un polímero quelante de fosfato que contiene uno o más monómeros de amina de bajo peso molecular y uno o más reticulantes, NC es mayor que aproximadamente 2, o mayor que aproximadamente 3, o mayor que aproximadamente 4. En algunos modos de realización, los polímeros se construyen a partir de monómeros de N,N,N',N'-tetrakis(3-aminopropil) 1,4 diaminobutano (monómeros de bajo PM) reticulados mediante epilclorhidrina (Fb=2), donde B/A es desde aproximadamente 2,0 (mol/mol)

ES 2 318 823 T3

hasta aproximadamente 3,0 (mol/mol) (es decir, NC es desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 6), o desde aproximadamente 2,3 (mol/mol) hasta aproximadamente 2,7 (mol/mol) (es decir, NC es desde aproximadamente 4,6 hasta aproximadamente 5,4), o aproximadamente 2,5 (mol/mol) (es decir, NC es desde aproximadamente 5,0). En algunos modos de realización, los polímeros se construyen a partir de monómeros de N,N,N',N'-tetrakis(3-aminopropil) 1,4 diaminobutano reticulados mediante epíclorhidrina, donde el ratio inicial del monómero respecto al agua es desde aproximadamente 3:1 p/p hasta 1:3 p/p, o desde aproximadamente 1,5:1 hasta aproximadamente 2:1 p/p, o aproximadamente 1:1, o aproximadamente 3:1, donde B/A es desde aproximadamente 2,0 (mol/mol) hasta aproximadamente 3,0 (mol/mol) (es decir, NC es desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 6), o desde aproximadamente 2,3 (mol/mol) hasta aproximadamente 2,7 (mol/mol) (es decir, NC es desde aproximadamente 4,6 hasta aproximadamente 5,4), o aproximadamente 2,5 (mol/mol) (es decir, NC es desde aproximadamente 5,0).

2) *El ratio de (monómero+reticulante) respecto al solvente en la reacción de reticulación.* Los ratios elevados de (monómero+reticulante) respecto al solvente favorecen materiales densamente reticulados cuando todas las otras condiciones se mantienen constantes. Por ejemplo cuando se utiliza una amina de alto peso molecular y cuando la longitud de la cadena y la concentración del polímero son suficientemente grandes se producen entrelazados en la cadena que generan muchos nodos de reticulación una vez que la estructura está químicamente reticulada. Más generalmente, tanto para las aminas de bajo como de alto peso molecular, un ratio elevado de (monómero+reticulante) respecto al solvente tiende a minimizar la amplitud de las reacciones secundarias que dan lugar a defectos en el gel (p.e., la reticulación en el interior de la cadena que da lugar a estructuras cíclicas, y la reacción de reticulación incompleta que da lugar a extremos libres).

Esta condición está determinada principalmente por las concentraciones en el medio de reacción tanto del monómero (p.e., amina) como del reticulante. En algunos modos de realización de la invención la concentración del monómero y del reticulante en el medio de reacción es mayor que aproximadamente el 20% en peso, preferiblemente mayor que el 40% en peso, más preferiblemente mayor que el 60% en peso. En algunos modos de realización, se utiliza un ratio (monómero+reticulante):solvente (p.e., agua) de entre aproximadamente 3:1 hasta aproximadamente 1:3 (p/p). En algunos modos de realización, se utiliza un ratio (monómero+reticulante):solvente (p.e., agua) desde aproximadamente 3:1, hasta aproximadamente 1:1 (p/p). En algunos modos de realización, se utiliza un ratio (monómero+reticulante):solvente (p.e., agua) de aproximadamente 3:1, o aproximadamente 2,5:1, o aproximadamente 2,0:1, o aproximadamente 1,5:1, o aproximadamente 1:1 (p/p). El reticulante se puede añadir en diversos instantes en función del método de polimerización. En algunos modos de realización, un ratio inicial monómero:solvente (antes de la adición del reticulante) está desde aproximadamente 4:1 hasta aproximadamente 1:1, o desde aproximadamente 3:1 hasta aproximadamente 1:1; a continuación se añade el reticulante hasta representar desde aproximadamente 100% mol hasta aproximadamente 400% mol del contenido inicial del monómero, o entre aproximadamente 200% mol hasta aproximadamente 300% mol del contenido inicial del monómero. En algunos modos de realización, los monómeros son monómeros de N,N,N',N'-tetrakis(3-aminopropil) 1,4 diaminobutano y el reticulante es epíclorhidrina y el ratio inicial monómero:agua es desde aproximadamente 4:1 hasta 1:1, o desde aproximadamente 3:1 hasta aproximadamente 1:1, o aproximadamente 1,7, o aproximadamente 1,73; y el reticulante se añade a desde aproximadamente 200% mol hasta aproximadamente 300% mol del contenido de monómero, o aproximadamente 230% mol hasta aproximadamente 270% mol, o aproximadamente 250% mol.

En algunos modos de realización, p.e., modos de realización en los que el monómero es una polialilamina, la cantidad de monómero es mucho mayor que la cantidad de reticulante (p.e., 10 veces más reticulante en términos molares e incluso más en términos de peso), y las proporciones anteriores se pueden expresar como proporciones monómero:solvente, ignorando el reticulante. En algunos modos de realización, el monómero (p.e., polialilamina) está presente en un ratio monómero:solvente de aproximadamente 3:1 hasta aproximadamente 1:3. En algunos modos de realización, el monómero es polialilamina y el reticulante es epíclorhidrina, donde la polialilamina está presente en un ratio monómero:agua de aproximadamente 3:1 hasta aproximadamente 1:3 y la epíclorhidrina se añade a la mezcla de reacción hasta aproximadamente 10% mol del contenido total de polialilamina.

Cuando es posible son aún más preferidos procesos sin solvente: en un modo de realización la amina y el reticulante se mezclan rápidamente y posteriormente se dispersan totalmente en una fase continua, p.e. agua. La reacción de reticulación tiene lugar dentro de las gotitas dispersas y se obtiene en forma de gránulos.

3) *La carga neta del polímero (en las condiciones de pH fisiológico y tonicidad).* La carga neta del polímero está determinada por el contenido molar de la quelación de iones, su carga intrínseca y el grado de ionización a pH fisiológico. La densidad de carga está preferiblemente en el rango de 3 a 20 mmol/g, preferiblemente de 6 a 15 mmol/g.

4) *El equilibrio hidrófilo/hidrófobo del esqueleto del polímero.* El equilibrio hidrófilo/hidrófobo del polímero permite controlar de forma relativamente independiente la densidad de la reticulación química y el ratio de dilatación. El ratio de dilatación es muy sensible al parámetro χ_{ij} de interacción entre el polímero y el solvente como se describe en el protocolo de Flory-Huggings (Flory P.J. "Principles of Polymer Chemistry", Cornell Ithaca Pub., 1953). Valores crecientes de χ_{ij} hasta 0,4 y por encima dan lugar a unas pobres condiciones de solvente para el polímero, lo que provoca que se minimice la interacción entre el monómero y el solvente (agua) y consecuentemente se dilate mucho menos. Esto se puede lograr incorporando porciones hidrófobas al gel, como, por ejemplo, sustituyentes (poli)aromáticos hidrófobos de cadena larga, o grupos fluorados. Cuando se escoge esta estrategia para controlar la medida de la dilatación y consecuentemente el límite de exclusión de los geles, el nivel de monómeros hidrófobos y reticulantes está entre aproximadamente 0,5% mol hasta aproximadamente 50% mol, preferiblemente entre aproximadamente 20% y 50%.

En los métodos preferidos la hidrofobia absoluta se cuantifica por la diferencia absoluta en el log P de los monómeros. Cuantitativamente, la naturaleza hidrófoba/hidrófila de los monómeros se puede determinar de acuerdo con el log P de los monómeros específicos, que a veces es designado como el coeficiente de partición octanol-agua. Los valores de log P son bien conocidos y se determinan de acuerdo con una prueba estándar que determina la concentración del monómero en una mezcla separada de agua/1-octanol. En particular, existen comercialmente programas de ordenador, así como a través de Internet que estimarán los valores de log P para monómeros específicos. En esta solicitud, algunos de los valores de log P se estimaron a través del sitio web <http://esc.syrres.com/interkow/kowdemo.htm> que proporciona una estimación del valor log P para moléculas simplemente insertando el número de registro CAS o una notación química. Los monómeros hidrófobos tendrán típicamente un valor log P superior a cero y los monómeros hidrófilos tendrán típicamente un valor log P próximo a o por debajo de cero. Generalmente el log P de los monómeros hidrófobos para los fines de este concepto inventivo debe ser al menos aproximadamente 0,5, más preferiblemente al menos aproximadamente 0,75, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 1,0, todavía más preferible al menos aproximadamente 1,5 y lo más preferiblemente al menos aproximadamente 2.

5) *La presencia de una estructura de cubierta y núcleo, donde el componente de la cubierta restringe la amplitud de la dilatación del material del núcleo.* Las partículas de gel con unas morfologías de cubierta y núcleo son útiles en el contexto de la invención: el material de la cubierta puede limitar la dilatación y por lo tanto limitar el límite de exclusión, imponiendo una resistencia mecánica a la presión de dilatación que procede del material del núcleo, que de otro modo se dilataría en una medida mucho mayor. El material de la cubierta puede tener la misma composición que el del núcleo, pero con una densidad de reticulación más alta. El diseño de dichos materiales de cubierta y núcleo y un método para prepararlos se puede encontrar en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos nº 10/814.789.

El material de la cubierta puede estar químicamente fijado al material del núcleo o recubriéndolo físicamente. En el primer caso, la cubierta se puede ir depositando sobre el componente del núcleo a través de medios químicos, por ejemplo: mediante injerto químico del polímero de la cubierta en el núcleo utilizando polimerización viva a partir de sitios activos anclados sobre el polímero del núcleo; mediante reacción interfacial, es decir, una reacción química localizada en la superficie de la partícula del núcleo, como, por ejemplo, policondensación interfacial; y utilizando copolímeros de bloque como agentes de suspensión a lo largo de la síntesis de la partícula del núcleo.

La reacción interfacial y la utilización de polímeros de bloque son técnicas preferidas cuando se utilizan métodos químicos. En el curso de la reacción interfacial, típicamente, se modifica químicamente la periferia de la partícula del núcleo haciendo reaccionar moléculas pequeñas o macromoléculas sobre la superficie del núcleo. Por ejemplo, una partícula de núcleo quelante de iones que contenga una amina se hace reaccionar con un polímero que contenga grupos que reaccionan con la amina como, por ejemplo, epoxi, isocianato, ésteres activados o grupos haluro, para formar una cubierta reticulada alrededor del núcleo.

En otro modo de realización, la cubierta se prepara en primer lugar utilizando policondensación interfacial o coacervación del solvente para producir cápsulas. A continuación se rellena el interior de la cápsula con precursores que forman el núcleo para constituir el núcleo en el interior de la cápsula de la cubierta.

En algunos modos de realización, aplicando el enfoque de los copolímeros de bloque, se puede utilizar un copolímero de bloque anfifílico como agente de suspensión para formar la partícula del núcleo en un proceso de formación de la partícula mediante suspensión inversa o directa. Cuando se utiliza un proceso de suspensión inversa agua-en-aceite, en ese caso el copolímero de bloque comprende un primer bloque soluble en la fase oleosa continua y otro bloque hidrófilo contiene grupos funcionales que pueden reaccionar con el polímero del núcleo. Cuando se añade a la fase acuosa, junto con el precursor formador del núcleo, y la fase oleosa, el copolímero de bloque encuentra la interfaz agua-en-aceite y actúa como un agente de suspensión. El bloque hidrófilo reacciona con el material del núcleo, o reacciona conjuntamente con los precursores que forman el núcleo. Después de separar las partículas de la fase oleosa, los copolímeros de bloque forman una cubierta delgada unida de forma covalente a la superficie del núcleo. La naturaleza química y la longitud de los bloques se pueden variar para modificar las características de permeación de la cubierta para los solutos de interés.

Cuando el material de la cubierta es adsorbido físicamente sobre el material del núcleo, se pueden utilizar técnicas bien conocidas de microencapsulación, como, por ejemplo, procesos de coacervación del solvente, un recubridor por difusión en lecho fluidizado o multiemulsión. Un método preferido de microencapsulación es el recubridor por difusión en lecho fluidizado en la configuración Wurster. En otro modo de realización adicional, el material de la cubierta actúa sólo temporalmente retrasando la dilatación de la partícula del núcleo mientras ésta se encuentra en la boca y en el esófago, y disgregándose opcionalmente en el estómago o duodeno. Por lo tanto, la cubierta se escoge para impedir el transporte de agua al interior de la partícula del núcleo, mediante la creación de una capa de alta hidrofobicidad y muy baja permeabilidad al agua líquida.

Así, en un aspecto la invención proporciona un método para escoger un polímero quelante de iones, donde el polímero contiene un monómero y un reticulante, y donde el polímero posee al menos una de las características a) un ratio de dilatación menor que aproximadamente 5; b) una distribución del volumen de poro del gel medida en un medio fisiológico caracterizada por ser una fracción de dicho volumen de poro accesible a solutos no interactuantes, de peso molecular mayor que aproximadamente dos veces el PM del anión objetivo, de menos de aproximadamente el 20% del peso del gel; y c) una interferencia en la quelación de iones respecto al anión objetivo inferior a aproximadamente el 60% cuando se mide en un simulante gastrointestinal, respecto a un tampón no interfiriente:

i) variando las siguientes variables de composición y proceso:

- 1) el ratio de reticulante respecto al monómero;
- 2) el ratio de (monómero + reticulante) respecto al solvente en el medio de reacción;
- 3) la carga neta del polímero en condiciones de pH fisiológico y tonicidad; y/o
- 4) el equilibrio hidrófilo/hidrófobo del esqueleto del polímero;

ii) evaluar la capacidad de dilatación, la porosidad y la interferencia en la quelación de iones del polímero resultante; y

iii) escoger un polímero que tenga al menos una de las características anteriores.

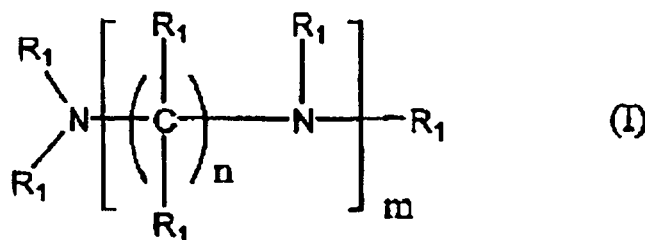
En otro aspecto, la invención proporciona un método para mejorar las propiedades terapéuticas y/o la adecuación para su administración y/o las propiedades farmacéuticas de un polímero de poliamina, que comprende al menos una de las siguientes etapas: a) reticular dicho polímero con un reticulante, de modo que el número promedio de conexiones con el monómero de poliamina esté entre aproximadamente 2,05 y aproximadamente 6; y/o b) producir dicho polímero mediante un proceso en donde la poliamina se encuentra inicialmente presente en agua en un ratio poliamina:agua desde aproximadamente 3:1 hasta aproximadamente 1:3.

C. Monómeros

En los polímeros de la invención se pueden utilizar cualesquiera monómeros y reticulantes apropiados. Cuando el polímero quela fosfato u oxalato, el polímero comprende habitualmente una poliamina y un reticulante. Las poliaminas incluyen monómeros funcionales de amina, como, por ejemplo, los descritos en las Patentes de los Estados Unidos nº 5.496.545, 5.667.775, 6.509.013, 6.132.706 y 5.968.499, y en las Solicitudes de Patente de los Estados Unidos nº 10/806.495 y 10/701.385. Estas patentes y solicitudes de patente se incluyen aquí en su totalidad como referencia.

En algunos modos de realización la invención proporciona polímeros quelantes de iones que contienen porciones de amina reticuladas. En algunos de estos modos de realización los polímeros se caracterizan por una o más entre las propiedades de baja dilatación, elevada quelación de iones *in vivo*, baja interferencia de iones interferentes, y/o porosidad específica. Los polímeros, incluyendo los homopolímeros y los copolímeros, con unidades repetidas de amina reticuladas son designados en la presente solicitud como polímeros de amina reticulados. Las unidades de amina repetidas en el polímero pueden estar separadas por la misma o diferentes longitudes de unidades de enlazador repetidas (o interpuestas). En algunos modos de realización, los polímeros están constituidos por unidades repetidas de una amina más una unidad de enlace interpuesta. En otros modos de realización las unidades múltiples de aminas están separadas por una o más unidades de enlace.

Un monómero útil en los polímeros de la invención comprende una amina de fórmula I

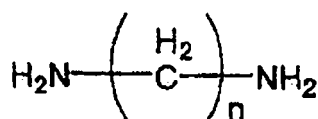


en la que cada n, de forma independiente, es igual o mayor que 3; m es igual o mayor que 1; y cada R₁, de forma independiente es H o alquilo o arilo opcionalmente sustituido, o está unido a un R₁ próximo para formar un grupo alicíclico, aromático o heterocíclico opcionalmente sustituido. En un modo de realización la invención es un polímero de amina reticulada que comprende una amina de Fórmula I, como la descrita, donde la amina está reticulada con un agente reticulante.

ES 2 318 823 T3

Las aminas de fórmula I preferidas incluyen:

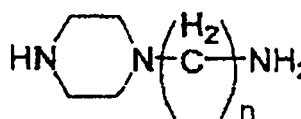
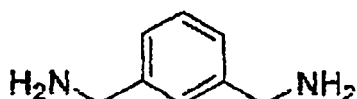
5



10

n: 3, 4, ó 5

15



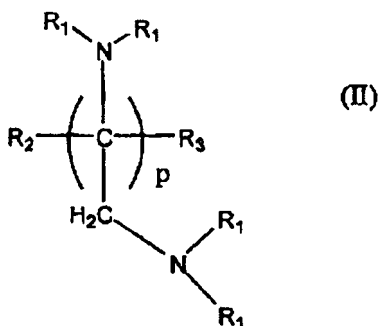
20

25

En un aspecto, la invención proporciona métodos para el tratamiento de un animal, incluyendo los humanos, utilizando los polímeros de la invención. Un modo de realización de este aspecto es un método para eliminar el fosfato del tracto gastrointestinal de un animal administrándole una cantidad efectiva de un polímero de amina reticulado, donde dicho polímero comprende una amina de fórmula I.

Un segundo monómero útil en los polímeros de la invención comprende una amina de fórmula II

30



35

40

45

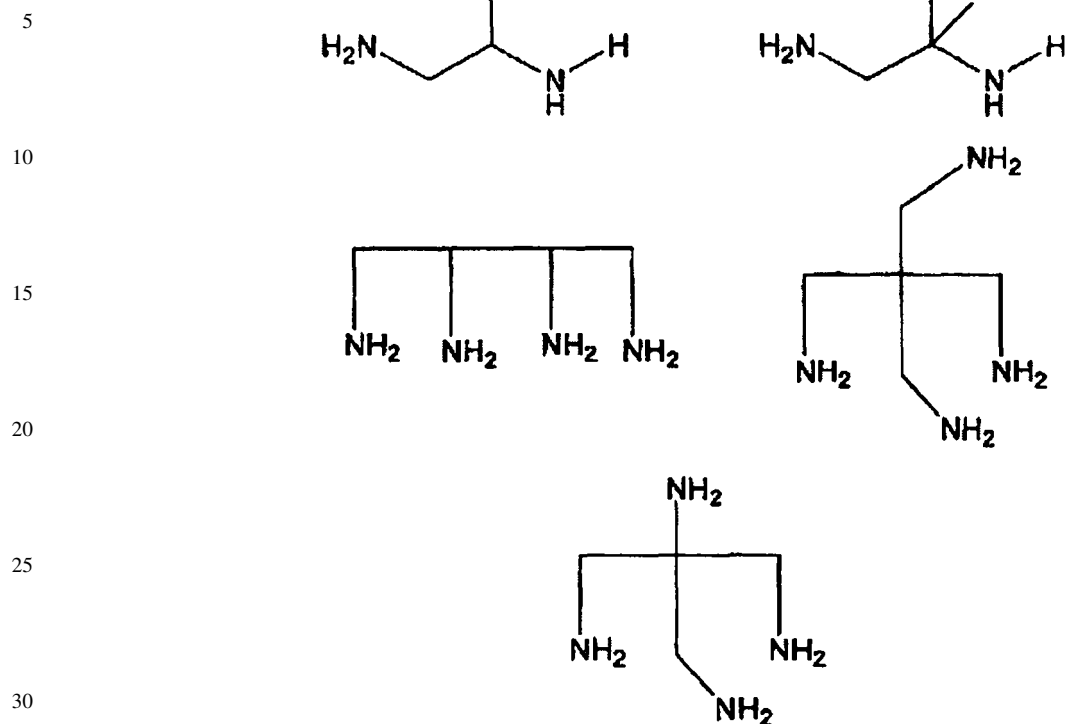
en la que p es 1, 2, 3 ó 4; cada R₁, de forma independiente es H o alquilo o arilo opcionalmente sustituido o está unido a un R₁ próximo para formar un grupo alicíclico, aromático o heterocíclico opcionalmente sustituido; R₂ y R₃, de forma independiente son, H o alquilo o arilo opcionalmente sustituidos, con la condición de que cuando p=1, ninguno de ellos, ni R₂ ni R₃, son H y cuando p=2, 3 ó 4, R₂ y R₃ son H, alquilo o -C(R₁)₂-R₄-N(R₁)₂, siendo R₄ un enlace o metileno; además, en algunos modos de realización, las aminas de fórmula II incluyen aminas en las que p es mayor que 4. En varios modos de realización p puede ser mayor que 8, mayor que 12, mayor que 16 o mayor que 20. En otros modos de realización p puede ser menor que 25, menor que 20, menor que 15 o menor que 10. En un modo de realización la invención es un polímero de amina reticulado que comprende una amina de fórmula II, como la descrita, donde la amina está reticulada con un agente reticulante.

55

60

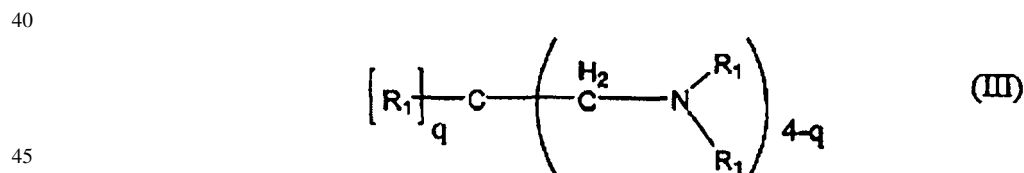
65

Las aminas de fórmula II preferidas incluyen:



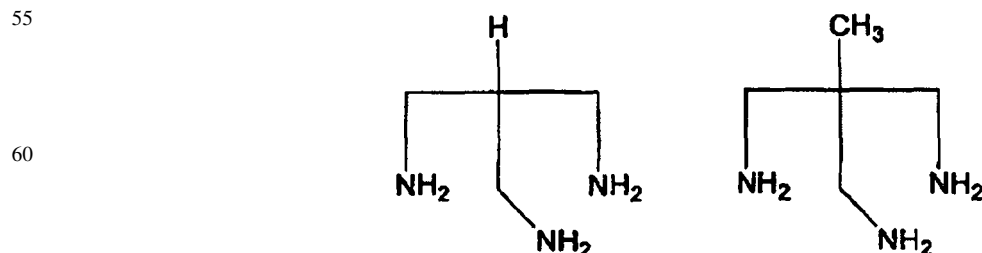
35 Un modo de realización de la invención es un método para eliminar fosfato del tracto gastrointestinal de un animal administrándole una cantidad efectiva de un polímero de amina reticulada, donde dicho polímero comprende una amina de fórmula II.

40 Un tercer monómero útil en los polímeros de la invención comprende una amina de fórmula III



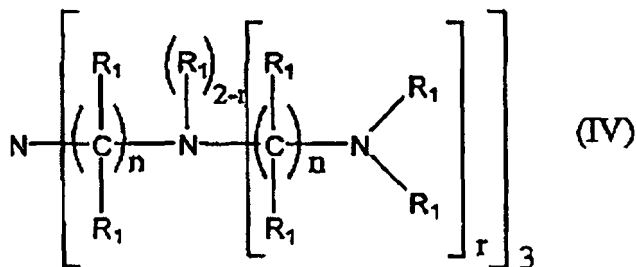
50 en la que q es 0, 1 ó 2; y cada R₁, de forma independiente es H o alquilo o arilo opcionalmente sustituido o está unido a un R₁ próximo para formar un grupo alicíclico, aromático o heterocíclico opcionalmente sustituido. En un modo de realización la invención es un polímero de amina reticulada que comprende una amina de fórmula III, como la descrita, donde la amina está reticulada con un agente reticulante.

55 Las aminas de fórmula III preferidas incluyen:



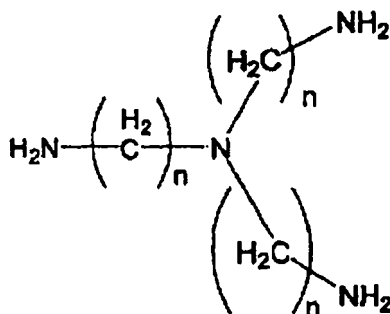
Un modo de realización de la invención es un método para eliminar fosfato del tracto gastrointestinal de un animal administrándole una cantidad efectiva de un polímero de amina reticulada, donde dicho polímero comprende una amina de fórmula III.

Un cuarto monómero útil en los polímeros de la invención comprende una amina de fórmula IV



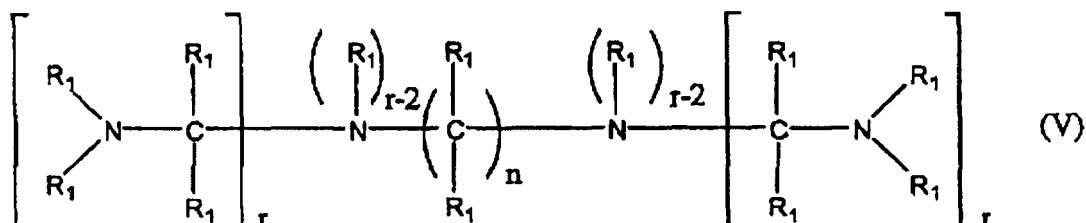
en la que cada n, de forma independiente, es igual o mayor que 3; cada r, de forma independiente es 0, 1 ó 2; y cada R₁, de forma independiente es H o alquilo o arilo opcionalmente sustituido, o está unido a un R₁ próximo para formar un grupo alicíclico, aromático o heterocíclico opcionalmente sustituido. En un modo de realización la invención es un polímero de amina reticulada que comprende una amina de fórmula IV como la descrita, donde la amina está reticulada con un agente reticulante.

Una amina de fórmula IV preferida incluye:



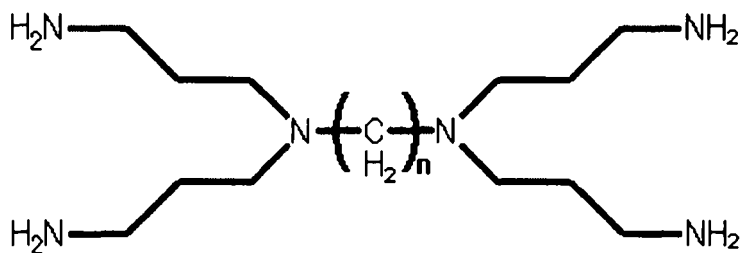
Un modo de realización de la invención es un método para eliminar fosfato del tracto gastrointestinal de un animal administrándole una cantidad efectiva de un polímero de amina reticulada, donde dicho polímero comprende una amina de fórmula IV.

Un quinto monómero útil en los polímeros de la invención comprende una amina de fórmula V



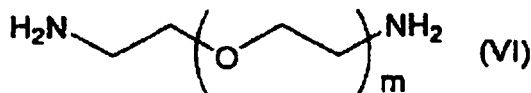
en la que cada n, de forma independiente, es igual o mayor que 3; cada r, de forma independiente es 0, 1 ó 2; y cada R₁, de forma independiente es H o alquilo o arilo opcionalmente sustituido, o está unido a un R₁ próximo para formar un grupo alicíclico, aromático o heterocíclico opcionalmente sustituido. En un modo de realización la invención es un polímero de amina reticulada que comprende una amina de fórmula V, como la descrita, donde la amina está reticulada con un agente reticulante.

Las aminas de fórmula V preferidas, incluyen:



Un modo de realización de la invención es un método para eliminar fosfato del tracto gastrointestinal de un animal administrándole una cantidad efectiva de un polímero de amina reticulada, donde dicho polímero comprende una amina de fórmula V.

Un sexto monómero útil en los polímeros de la invención comprende una amina de fórmula VI

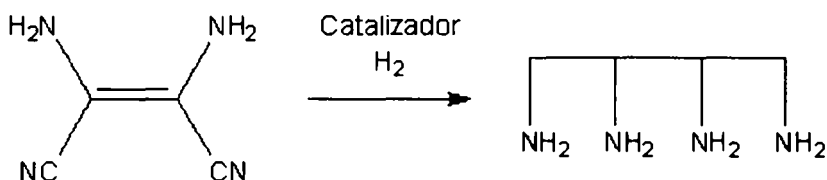


30 en la que cada m, de forma independiente, es igual o mayor que 3. En un modo de realización la invención es un polímero de amina reticulada que comprende una amina de fórmula VI, como la descrita, donde la amina está reticulada con un agente reticulante.

35 Un modo de realización de la invención es un método para eliminar fosfato del tracto gastrointestinal de un animal administrándole una cantidad efectiva de un polímero de amina reticulada, donde dicho polímero comprende una amina de fórmula VI.

40 Las aminas representadas por las fórmulas generales I-VI se pueden sintetizar mediante métodos bien conocidos en la técnica. Estas técnicas de síntesis incluyen la conversión catalítica a partir de alcoholes, la aminación reductiva de compuestos de carbonilo, adiciones de Michael, e hidrogenación de nitrilos (véase, por ejemplo, Karsten Eller y otros, Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry 2002 por Willey-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA). También existen comercialmente diversos monómeros de amina pequeños y/o aminas más unidades de enlace interpuestas.

45 En un modo de realización una amina útil en el presente concepto inventivo, tetrametilen tetramina, representada más abajo, se sintetiza mediante hidrogenación catalítica del diaminomaleonitrilo (DAMN) comercialmente disponible:



60 Las aminas que se pueden utilizar en el presente concepto inventivo no se limitan a, pero son típicamente, aminas pequeñas que sirven como monómeros o partes de unidades monoméricas para las reacciones de polimerización. En algunos modos de realización, los monómeros son monómeros de bajo peso molecular, es decir, monómeros de un peso molecular menor que 200 g/mol.

65 En algunos modos de realización, de la invención, los monómeros son no poliméricos, p.e., aminas no poliméricas. Tal como se utiliza en la presente invención, un "polímero" comprende una molécula de masa molecular relativamente alta cuya estructura comprende esencialmente la repetición múltiple de unidades derivadas, real o conceptualmente, de moléculas de masa molecular relativamente baja.

ES 2 318 823 T3

Algunos ejemplos de aminas apropiadas para la síntesis de los polímeros del presente concepto inventivo incluyen, pero no se limitan a, las aminas que se muestran en la Tabla I.

TABLA I

Etiqueta	Tipo	Estructura	PM g/mol
B-SM-20- TeA	Tetramina		316.64
B-SM-22- DA	Diamina		61.1
B-SM-23- DA	Diamina		68.15
B-SM-24- DA	Diamina		74.13
B-SM-25- DA	Diamina		68.15
B-SM-26- DA	Diamina		128.21
B-SM-27- DA	Diamina		114.19
B-SM-28- TA	Triamina		198.08
B-SM-29- TA	Triamina		125.13
B-SM-31- DA	Diamina		184.07
B-SM-32- DA	Diamina		196.2

Los monómeros de amina adicionales que se pueden utilizar en polímeros de la invención incluyen porciones de aminas vecinales. El polímero puede ser un homopolímero que incluye unidades repetidas de aminas vecinales o es un copolímero que incluye una o más unidades repetidas de aminas vecinales y otros monómeros, como, por ejemplo, acrilatos, metacrilatos, acrilamidas, metacrilamidas, ésteres de vinilo, vinilamidas, olecina, estirénico, etc. El tamaño del polímero puede variar entre, por ejemplo, aproximadamente 500 hasta aproximadamente 1.000.000 Daltons.

Un monómero de amina vecinal útil en lo polímeros de la invención es el monómero que se muestra en la fórmula VII:

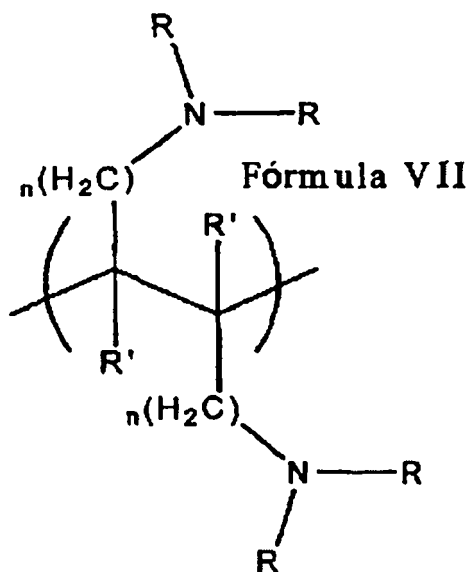
5

10

15

20

25



30

en la que n es cero, uno, o mayor que 1, cada R es, de forma independiente, un grupo químico apropiado que complementa la valencia del nitrógeno, y cada R' es, de forma independiente, H, alquilo o amino.

En otro modo de realización el polímero se caracteriza por una unidad que se repite que tiene la fórmula

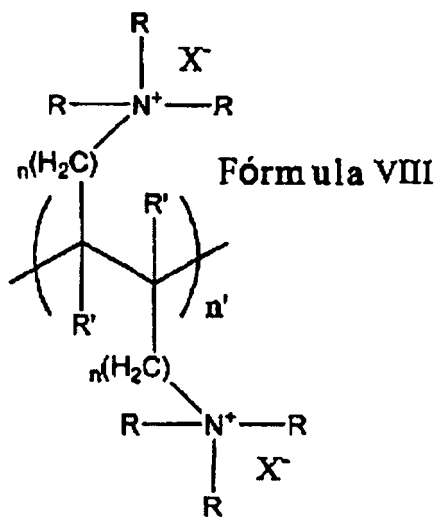
35

40

45

50

55

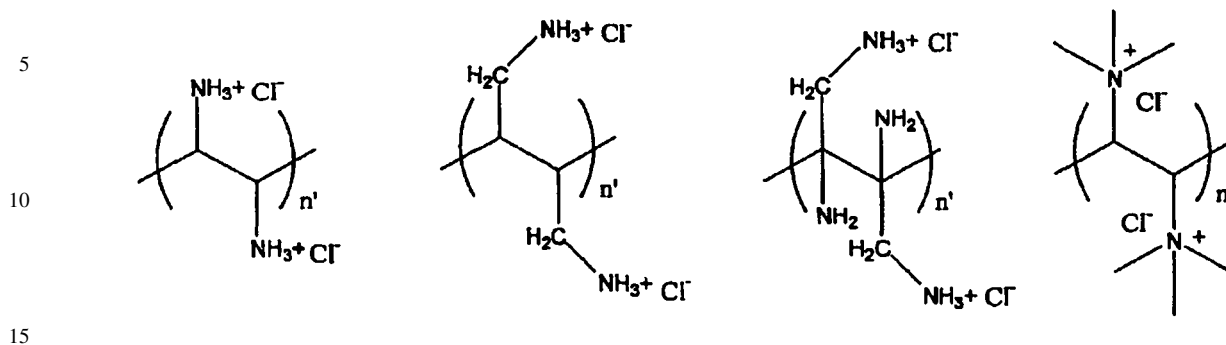


60

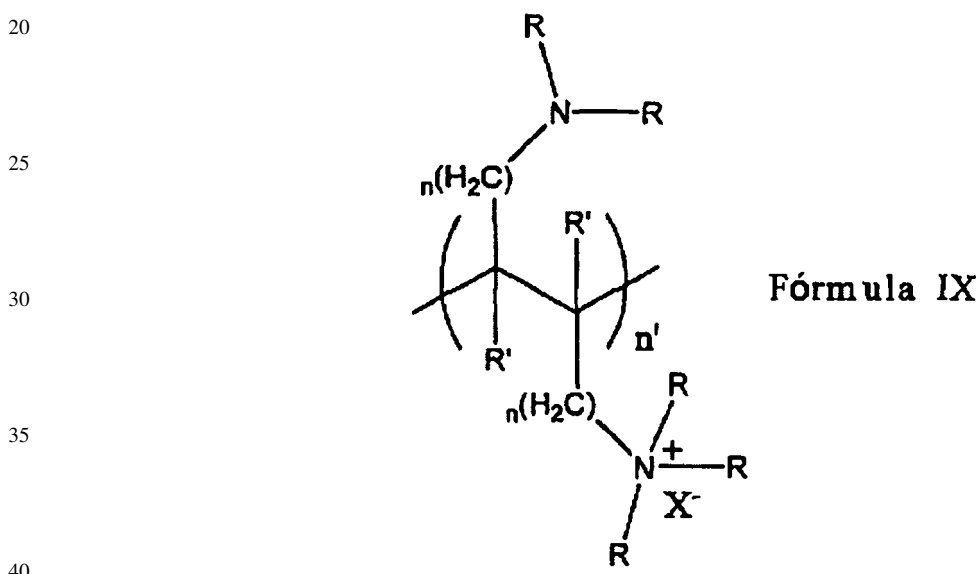
o un copolímero de la misma, en la que n es cero, uno o mayor que 1, cada R es, de forma independiente, un grupo químico apropiado que complementa la valencia del nitrógeno, cada R' es, de forma independiente, H, alquilo o amino, y X⁻ es un contraión orgánico o inorgánico cargado negativamente.

65

Los polímeros de fórmula VIII preferidos incluyen:

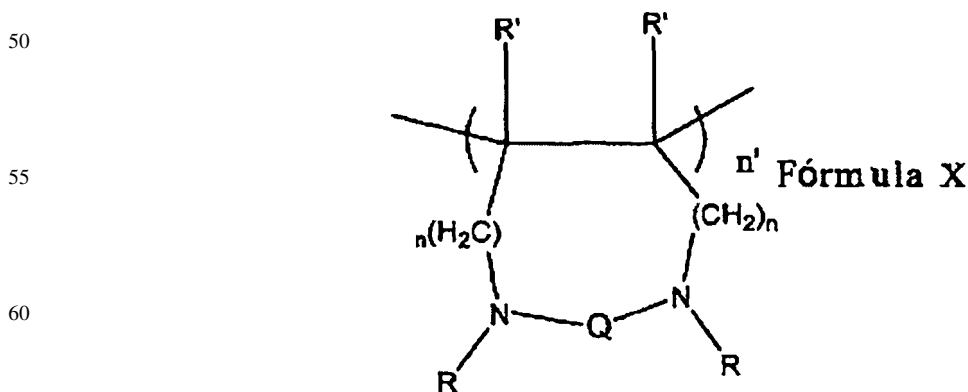


Los polímeros del presente concepto inventivo también incluyen polímeros caracterizados por una unidad que se repite que tiene la fórmula



en la que n es cero, uno o mayor que 1, cada R es, de forma independiente, un grupo químico apropiado que complementa la valencia del nitrógeno, cada R' es, de forma independiente, H, alquilo o amino, y X⁻ es un contraión orgánico o inorgánico cargado negativamente.

En un modo de realización los grupos R de átomos de nitrógeno próximos están unidos entre sí para formar una estructura como la que se representa en la fórmula X



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

ES 2 318 823 T3

En los polímeros descritos en la presente solicitud, n es cero, uno o mayor que 1. En los modos de realización preferidos n es 0-5, aún más preferiblemente n es cero o 1.

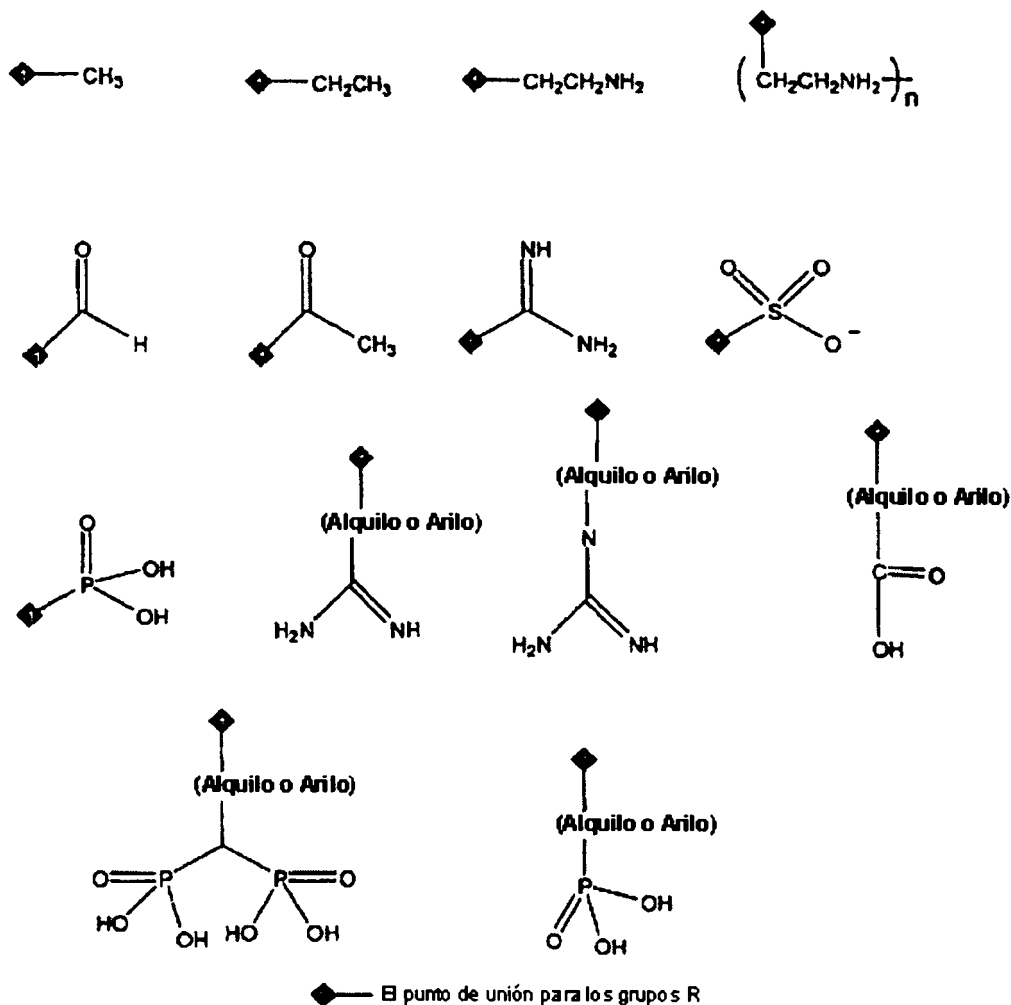
El valor de n' depende de las propiedades deseadas del polímero, de la utilización potencial del mismo y de las técnicas de síntesis utilizadas.

El átomo de nitrógeno colgante de las fórmulas VII, VIII, IX y X puede estar enlazado con átomos, como, por ejemplo, C, H, O, S, P y N, de modo que los grupos colgantes son un radical nitroso, nitro, nitroxido, grupos nitrona, nitreno, isocianato, carbacida, hidracino, diazo, imina, o amidina, guanidina, sulfamato, fosforamido y heterociclo.

Algunos ejemplos de grupos R apropiados 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'' apropiados incluyen H, o un grupo alquilo, acilo, alquilamino, alqueno, heterociclilo y arilo opcionalmente sustituido. El R' preferido es H, metilo o amino.

Los sustituyentes de los grupos R'' pueden ser entidades iónicas con oxígeno, nitrógeno, fósforo o azufre. Algunos ejemplos de sustituyentes son carboxilato, sulfonato, sulfamato, grupo sulfón, fosfonato, fosfaceno, grupo fosforamido, grupos de amonio cuaternario o grupos amina, p.e., alquilaminas o arilaminas primarias y secundarias. Algunos ejemplos de otros sustituyentes apropiados incluyen hidroxilo, alcoxi, carboxamida, sulfonamida, halógeno, alquilo, arilo, hidracina, guanadina, urea y ésteres del ácido carboxílico.

Los grupos R preferidos incluyen H y los grupos siguientes:

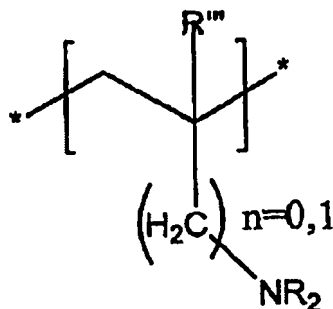


Los contraiones cargados negativamente, X⁻, pueden ser iones orgánicos, iones inorgánicos o combinaciones de los mismos. Los iones inorgánicos apropiados para ser utilizados en este concepto inventivo incluyen haluro (especialmente cloruro), carbonato, bicarbonato, sulfato, bisulfato, hidróxido, nitrato, persulfato y sulfito. Los iones orgánicos apropiados incluyen acetato, ascorbato, benzoato, citrato, citrato de dihidrógeno, citrato de hidrógeno, oxalato, succinato, tartrato, taurocolato, glicolato y colato. El X⁻ preferido es cloruro o carbonato.

ES 2 318 823 T3

En un modo de realización preferido el contraíón no tiene un efecto secundario perjudicial para el paciente y se escoge para que aporte un beneficio terapéutico o nutricional para el paciente.

Otro monómero que se puede utilizar en los polímeros de la invención tiene la fórmula XI que se muestra más abajo,



en la que R''' es H o CH₃, y R tiene el mismo significado que anteriormente. Las estructuras de fórmula XI preferidas son aquellas en las que R=H.

En un modo de realización el polímero es un copolímero en donde una de las unidades que se repite es un monómero como los descritos en la presente solicitud.

Los copolímeros del presente concepto inventivo pueden ser copolímeros alternantes o aleatorios. Generalmente, los monómeros que se pueden copolimerizar con los precursores de amina incluyen uno o más monómeros escogidos del grupo formado por 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-vinil amida, derivados del ácido maleico, éter de vinilo, alilo, monómeros de metalilo y combinaciones de los mismos. También se pueden utilizar versiones funcionalizadas de estos monómeros. Monómeros o comonómeros específicos que se pueden utilizar en este concepto inventivo 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-hidroxietilo, 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-hidroxietilo, 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 vinylbenzoico (todos los isómeros), dietilaminoestireno (todos los isómeros), ácido α -metilvinilbenzoico (todos los isómeros), dietilamino α -metilestireno (todos los isómeros), ácido p-vinilbencensulfónico, sales de sodio del ácido 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 metacrilato, 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 de alilo, éter de metilvinilo, éter de etilvinilo, éter de butilvinilo, butadieno, isopreno, cloropreno, etileno, acetato de vinilo y combinaciones de los mismos. Los monómeros o comonómeros preferidos son acrilamida, dimetilacrilamida, N-vinil formamida, N-vinilacetamida, acetato de vinilo, acrilato de metilo y acrilato de butilo.

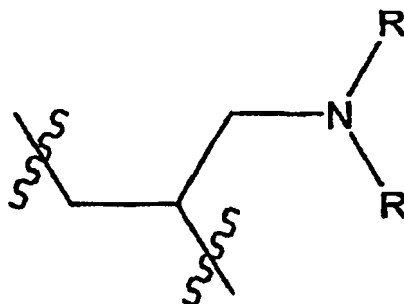
ES 2 318 823 T3

Otros monómeros que se pueden utilizar en el polímero de la invención incluyen:

5

10

15



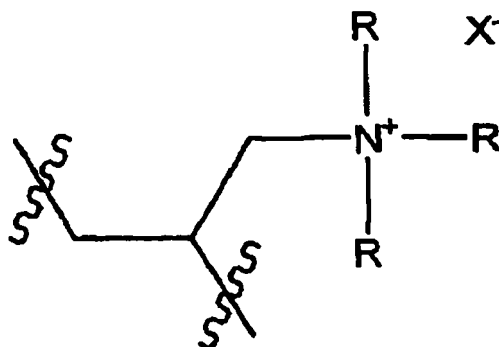
20

donde cada R, de forma independiente, es H o un grupo alquilo sustituido o no sustituido, como, por ejemplo, un alquilo inferior (p.e., que tenga entre 1 y 5 átomos de carbono, inclusive), alquilamino (p.e., que tenga entre 1 y 5 átomos de carbono, inclusive, como, por ejemplo, etilamino) o arilo (p.e., fenilo).

25

30

35



40

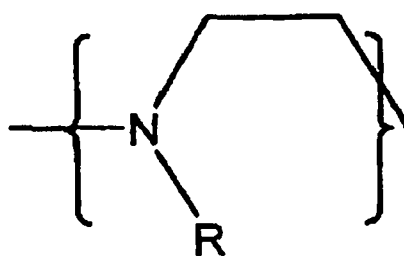
donde cada R, de forma independiente, es H o un grupo alquilo sustituido o no sustituido (p.e., que tenga entre 1 y 5 átomos de carbono, inclusive), alquilamino (p.e., que tenga entre 1 y 5 átomos de carbono, inclusive, como, por ejemplo, etilamino) o arilo (p.e., fenilo), y cada X⁻ es un contraión intercambiable con carga negativa.

Otro monómero apropiado es una estructura de fórmula

45

50

55



60

donde R es H o un grupo alquilo sustituido o no sustituido (p.e., que tenga entre 1 y 5 átomos de carbono, inclusive), alquilamino (p.e., que tenga entre 1 y 5 átomos de carbono, inclusive, como, por ejemplo, etilamino) o arilo (p.e., fenilo).

65

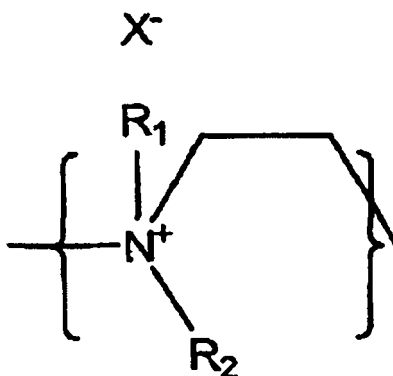
ES 2 318 823 T3

Otro monómero apropiado es una estructura de fórmula

5

10

15



20

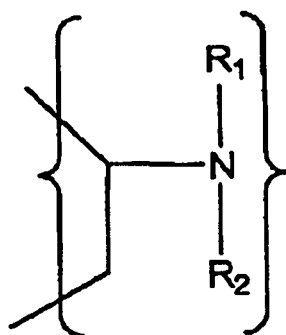
donde R₁ y R₂, de forma independiente, son H o un grupo alquilo sustituido o no sustituido (p.e., que tenga entre 1 y 5 átomos de carbono, inclusive) y alquilamino (p.e., que tenga entre 1 y 5 átomos de carbono, inclusive, como, por ejemplo, etilamino) o arilo (p.e., fenilo), y cada X⁻ es un contraión intercambiable con carga negativa. En un modo de realización, al menos uno de los grupos R es un átomo de hidrógeno.

25

Otro monómero apropiado es una estructura de fórmula

30

35



40

donde R₁ y R₂, de forma independiente, son H o un grupo alquilo sustituido o no sustituido que contiene de 1 a 20 átomos de carbono, un grupo alquilamino (p.e., que tenga entre 1 y 5 átomos de carbono, inclusive, como, por ejemplo, etilamino) o un grupo arilo que contiene de 6 a 12 átomos de carbono (p.e., fenilo).

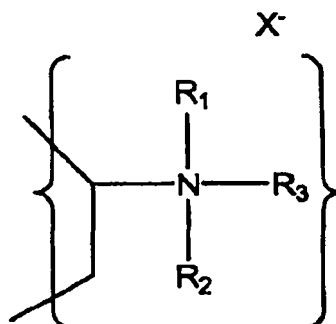
45

Otro monómero apropiado es una estructura de fórmula

50

55

60



65

donde R₁ y R₂ y R₃, de forma independiente, son H o un grupo alquilo sustituido o no sustituido que contiene de 1 a 20 átomos de carbono, un grupo alquilamino (p.e., que tenga entre 1 y 5 átomos de carbono, inclusive, como, por ejemplo, etilamino) o un grupo arilo que contiene de 6 a 12 átomos (p.e., fenilo), y cada X⁻ es un contraión intercambiable con carga negativa.

En cada caso, para estos monómeros, los grupos R pueden portar uno o más sustituyentes. Los sustituyentes apropiados incluyen grupos aniónicos terapéuticos, p.e., grupos de amonio cuaternario, o grupos amina, p.e., alquilaminas

ES 2 318 823 T3

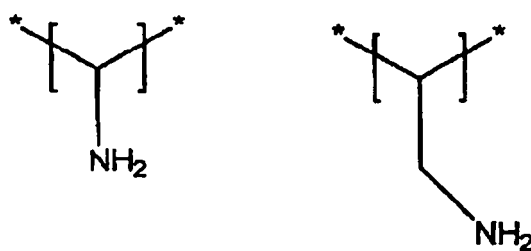
o arilaminas primarias y secundarias. Ejemplos de otros sustituyentes apropiados incluyen hidroxilo, alcoxi, carboxamida, sulfonamida, halógeno, alquilo, arilo, hidracina, guanadina, urea y ésteres del ácido carboxílico, por ejemplo.

Los contraiones cargados negativamente, X^- , pueden ser iones orgánicos, iones inorgánicos o combinaciones de los mismos. Los iones inorgánicos apropiados para ser utilizados en este concepto inventivo incluyen haluro (especialmente cloruro), carbonato, bicarbonato, sulfato, bisulfato, hidróxido, nitrato, persulfato y sulfito. Los iones orgánicos apropiados incluyen acetato, ascorbato, benzoato, citrato, citrato de dihidrógeno, citrato de hidrógeno, oxalato, succinato, tartrato, taurocolato, glicolato y colato.

Los polímeros que contiene grupos guanidino también son útiles como composiciones que se pueden producir mediante los procesos descritos en la presente solicitud para que tengan las propiedades deseadas y que puedan quelar aniones como, por ejemplo, fosfato y oxalato. Dichos polímeros se describen en las Patentes de los Estados Unidos números 6.132.706 y 5.968.499, que, se incluyen en su totalidad como referencia en este documento. De forma breve, los grupos guanidino están unidos a la estructura polimérica. La naturaleza del esqueleto del polímero no es de gran importancia ya que el efecto de quelación se debe a los grupos guanidino. Los polímeros preferidos en los que se pueden controlar la reticulación y otros factores incluyen polímeros que tiene un esqueleto de polietileno reticulado con divinilbenceno. También se pueden utilizar polímeros que tengan un esqueleto inorgánico, por ejemplo, los polímeros de polifosfaceno. Los polímeros pueden ser copolímeros derivados de dos o más tipos de monómeros diferentes. Ejemplos adicionales de polímeros útiles son los polímeros de carbohidratos, incluyendo la celulosa y la agarosa. Los grupos guanidino están unidos al esqueleto del polímero por medio de un enlace químico a través del grupo NH terminal del grupo guanidino ($NH_2-C(=NH)-NH-$). Los grupos guanidino pueden estar químicamente unidos al esqueleto del polímero directamente o a través de alguna forma de agrupación que actúe a modo de "espaciador" a través del cual se une al esqueleto del polímero. Se pueden utilizar diversas formas de unión, variando las formas preferidas en función del tipo básico de polímero. Por ejemplo, se pueden utilizar grupos de alquileo de 1-4 átomos de carbono, grupos amida, grupos éter o una combinación de los mismos. El modo de unión preferido de los grupos guanidino al esqueleto del polímero dependerán, obviamente, de la naturaleza del esqueleto, pero, por simplicidad, siempre que sea posible se prefiere el enlace directo entre átomos del esqueleto y el grupo NH del grupo guanidino.

Los métodos de preparación de polímeros que contienen guanidino resultarán evidentes para la persona experimentada en la técnica, pero, a modo de ejemplo, se pueden preparar siguiendo las explicaciones de Schnaar, R.L. y Lee, Y.C., 1975, *Biochemistry* 14, 1535-1541, incluidas aquí en su totalidad como referencia, que describen un método para enlazar ligandos biológicamente activos a una matriz de polímero, o los polímeros también se pueden preparar convenientemente mediante la reacción con un polímero que contenga grupos amino unidos al esqueleto del polímero de (a) nitrato de 3,5-dimetilpirazol-1-carboxamida, (b) sulfato de S-metiltiuronio, o (c) sulfato ácido de O-metilpseudourea.

Los monómeros preferidos de la invención son aminas. Los monómeros más preferidos para su utilización en los polímeros de la invención incluyen alilamina, vinilamina, etilenimina, metilen 1,3 diaminopropano y N,N,N',N'-tetrakis(3-aminopropil) 1,4 diaminobutano, 1,2,3,4 tetra-aminobutano, fórmula 1 y fórmula 2, en donde fórmula 1 y fórmula 2 son las siguientes estructuras:



En algunos modos de realización, los polímeros de la invención están compuestos por uno o más monómeros de amina y uno o más reticulantes, donde el polímero se produce mediante un proceso en donde la amina está presente en el solvente antes de la reticulación en un ratio amina:solvente desde aproximadamente 3:1 hasta aproximadamente 1:3 y el contenido total de reticulantes añadidos a la mezcla de reacción es tal que el número promedio de conexiones con los monómeros de amina está entre aproximadamente 2,05 y aproximadamente 6, o entre aproximadamente 2,2 y aproximadamente 4,5. En algunos modos de realización, los polímeros de la invención son un polímero quelante de fosfato compuesto por uno o más monómeros de amina y uno o más reticulantes, donde el polímero se produce mediante un proceso en donde el contenido total de reticulantes añadidos a la mezcla de reacción es tal que el número promedio de conexiones con los monómeros de amina está entre 2,2 y 4,5. En los modos de realización preferidos, el monómero de amina se escoge del grupo formado por 1,3 diaminopropano y N,N,N',N'-tetrakis(3-aminopropil) 1,4 diaminobutano, y donde el reticulante se escoge del grupo formado por 1,3 dicloropropano y epiclorhidrina. En algunos modos de realización, los polímeros de la invención están compuestos por uno o más monómeros de amina y uno o más reticulantes, donde los monómeros de amina no son monómeros de polialilamina y/o los reticulantes no son epiclorhidrina.

55

60

65

ES 2 318 823 T3

En algunos modos de realización, p.e., en los polímeros quelantes de fosfato, es deseable mantener el ratio de cloruro respecto a la amina del polímero final por debajo de ciertos niveles. En algunos modos de realización, éste es desde aproximadamente 0 hasta aproximadamente 35% mol, preferiblemente desde aproximadamente 0 hasta aproximadamente 15% mol. Los monómeros se pueden elegir de acuerdo con este criterio.

5

D. Reticulantes

Los reticulantes incluyen los que se describen en las Patentes de los Estados Unidos números 5.496.545, 5.667.775, 6.509.013, 6.132.706 y 5.968.499 y en las Solicitudes de Patente de los Estados Unidos números 10/806.495 y 10/701.385.

10

Los agentes de reticulación son, típicamente, compuestos que tienen al menos dos grupos funcionales que se escogen entre un grupo halógeno, un grupo carbonilo, un grupo epoxi, un grupo éster, un grupo anhídrido ácido, un grupo haluro ácido, un grupo isocianato, un grupo vinilo y un grupo cloroformato. El agente de reticulación puede estar unido al esqueleto de carbono o al nitrógeno colgante del polímero de amina. Los ejemplos de reticulantes que son apropiados para la síntesis de los polímeros del presente concepto inventivo incluyen, pero no se limitan a, los reticulantes que se muestran en la Tabla 2.

15

20

TABLA 2

25

30

35

40

45

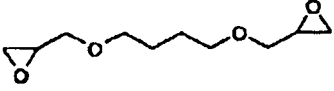
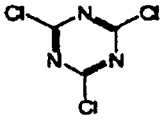
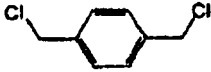

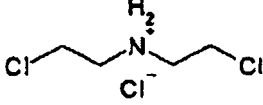
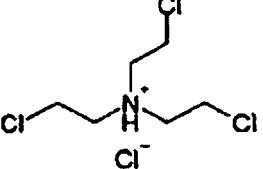

50

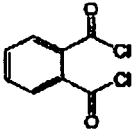
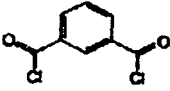
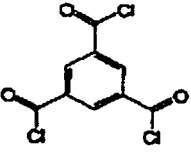
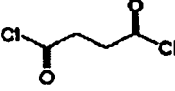
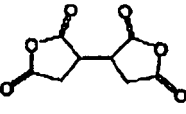
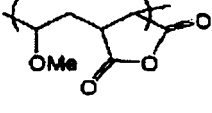
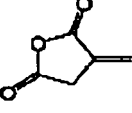
55

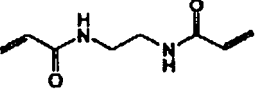
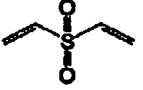
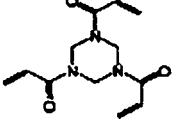

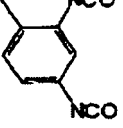
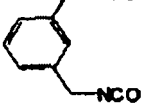

60

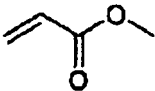
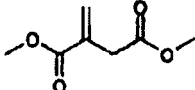
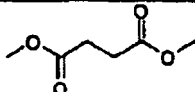
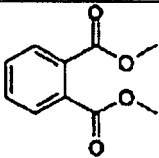
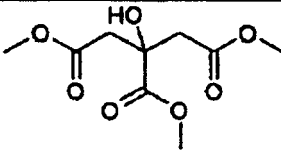
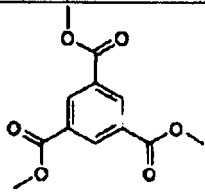
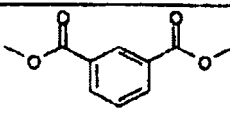
65

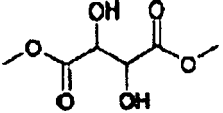
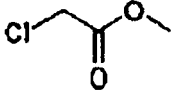
Etiqueta	Estructura	Pm
X-EP-1		92,52
X-EP-2		174,19
X-EP-3		
X-EP-4		302,37
X-EP-5		297,27
X-EP-6		277,32
X-EP-7		86,09

Etiqueta	Estructura	Pm
X-EP-8		202,25
X-Cl-1		184,42
X-Cl-2		175,06
X-Cl-3		112,99
X-Cl-4		178,49
X-Cl-5		240,99
X-Cl-6		127,01

Etiqueta	Estructura	Pm
X-AC-1		203,02
X-AC-2		203,02
X-AC-3		265,48
X-AC-4		154,98
X-AH-1		198,13
X-AH-2		
X-AH-3		112,08

Etiqueta	Estructura	Pm
X-Mc-1		168,2
X-Mc-2		118,16
X-Mc-3		249,27
X-IC-1		168,19
X-IC-2		174,16
X-IC-3		188,18
X-IC-4		222,28

Etiqueta	Estructura	Pm
X-ME-1		86,09
X-ME-2		158,16
X-ME-3		146,14
X-ME-4		194,19
X-ME-5		234,2
X-ME-6		252,22
X-ME-7		194,19

Etiqueta	Estructura	Pm
X-ME-8		178,14
X-ME-9		108,53

5 Ejemplos de agentes reticulantes apropiados son los diacrilatos y los dimetacrilatos (p.e., diacrilato de etilenglicol, diacrilato de propilenglicol, diacrilato de butilenglicol, dimetacrilato de etilenglicol, dimetacrilato de propilenglicol, dimetacrilato de butilenglicol, dimetacrilato de polietilenglicol diacrilato de polietilenglicol), metilen-bisacrilamida, metilen-bismetacrilamida, etilen-bisacrilamida, etilen-bismetacrilamida, etiliden-bisacrilamida, divinilbenceno, dime-
 10 tacrilato de bisfenol A, diacrilato de bisfenol A, diepóxidos, dihaluros, diisocianatos, cloruros de diacilo, dianhídridos y ésteres de dimetilo.

15 Los ejemplos de agentes de reticulación preferidos incluyen epiclorhidrina, éter diglicidilo de 1,4 butanodiol, éter diglicidilo de 1,2 etanodiol, 1,3-dicloropropano, 1,2-dicloroetano, 1,3-dibromopropano, 1,2-dibromoetano, dicloruro de succinilo, succinato de dimetilo, diisocianato de tolueno, cloruro de acrililo, acrilato de metilo, etilen bisacrilamida y dianhídrido piromelítico.
 20

25 E. Polimerización

La polimerización se puede lograr mediante métodos conocidos en la técnica, ejemplos de los cuales se ilustran con detalle en los Ejemplos divulgados en la presente solicitud. Como se ha descrito más arriba, las condiciones de polimerización se pueden regular para producir polímeros con las características deseadas.
 30

La reacción de reticulación se lleva a cabo bien en una solución en bloque (es decir, utilizando los compuestos de amina y de reticulante por sí solos) o en un medio disperso. La reacción de reticulación que da lugar a la formación del gel se puede llevar a cabo utilizando una diversidad de procesos; estos procesos pertenecen a dos categorías:
 35

i) procesos homogéneos en los que el precursor funcional de la amina (amina de molécula pequeña o poliamina de peso molecular elevado) es soluble en la fase continua y donde el gel, obtenido mediante una reacción de reticulación, se obtiene en forma de un bloque de gel o como suspensión de gel en dicha fase continua. El proceso del gel en bloque describe una situación en la que la totalidad del solvente queda atrapada en la red del gel formando una masa que, a continuación, se fragmenta en partículas más pequeñas mediante extrusión, trituración o métodos relacionados. Cuando se utiliza un proceso en bloque los disolventes se escogen de modo que puedan disolver conjuntamente los reactantes y no interfieran con la reacción de reticulación de la amina. Los disolventes apropiados incluyen agua, alcoholes de bajo punto de ebullición (metanol, etanol, butanol), dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetona, metiletilcetona, etc. Se obtiene típicamente una suspensión de gel donde la viscosidad del medio de reacción está en el rango inferior y la velocidad de cizallamiento es alta, por lo que se producen fragmentos de gel que quedan en suspensión en forma de mezcla líquida ligera.
 40
 45

ii) procesos heterogéneos en los que el precursor funcional de la amina (amina de molécula pequeña o poliamina de peso molecular elevado) se prepara para que sea insoluble en la fase continua de modo que forme pequeñas gotas dispersas o partículas que, a continuación, son sometidas a una reacción de reticulamiento, formando gránulos o partículas de forma irregular que se mantienen en suspensión en dicha fase continua.
 50
 55

Los procesos homogéneos pueden resultar imprácticos para el material reticulado con ratios de dilatación limitados, como, por ejemplo, los que se consideran en este concepto inventivo: el grado de reticulación típico para el rango deseado de ratio de dilatación y tamaño de poro provoca habitualmente un tiempo de gelificación muy corto y alta viscosidad local, siendo tanto lo uno como lo otro poco práctico en la fabricación a gran escala.
 60
 65

ES 2 318 823 T3

Un modo preferido de síntesis para el presente concepto inventivo es la utilización de procesos heterogéneos. Dichos procesos también se denominan polimerización en medio disperso e incluyen suspensión inversa, suspensión directa, polimerización de precipitación, polimerización de emulsión y polimerización de microemulsión, reacción en aerosoles, etc. La fase continua se puede elegir entre disolventes apolares como, por ejemplo, tolueno, benceno, hidrocarburos, disolventes halogenados, dióxido de carbono supercrítico, etc. Con un proceso de suspensión directa o emulsión se puede utilizar agua, aunque también es útil la salmuera para "salar" la amina y los reactivos reticulantes en una fase independiente de gotas pequeñas, como se describe en la Patente de los Estados Unidos 5.414.068. Los precursores de los monómeros se pueden dispersar en la fase continua bien en estado puro o en forma de solución. La amina y el reticulante se incorporan preferiblemente en dos etapas diferentes, en las que la amina se dispersa en primer lugar en forma de gotas pequeñas y, posteriormente, se añade el reticulante al medio de reacción y migra a la fase dispersa. La reacción de reticulación tiene lugar en la fase de pequeñas gotas sin ocasionar ningún incremento significativo de viscosidad en la dispersión. Esto tiene la ventaja de disipar el calor generado por la reacción exotérmica, al tiempo que asegura una buena homogeneidad del gel en los gránulos. Un modo de síntesis preferido comprende las siguientes etapas:

- i) disolver el monómero de amina o polímero de amina en agua
- ii) neutralizar una fracción de la amina con un ácido, como, por ejemplo, HCl,
- iii) dispersar dicha solución de amina en un disolvente no miscible con agua para formar una emulsión
- iv) añadir a la emulsión el reticulante de forma escalonada
- v) permitir que la reacción de reticulación proceda hasta completarse
- vi) eliminar el agua mediante destilación
- vii) aislar los gránulos mediante filtración
- viii) lavar y secar.

En este proceso se obtienen las partículas de polímero en forma de gránulos esféricos, cuyo diámetro se mantiene preferiblemente en el rango de las 5 a las 500 micras, preferiblemente 25 a 250 micras. En algunos de estos modos de realización, los gránulos tienen un diámetro promedio de menos de 40 micras.

Así, en un aspecto, la invención proporciona un método para preparar un polímero quelante de aniones que quela un anión objetivo, que comprende combinar un monómero de amina con un reticulante mediante un proceso heterogéneo, en donde el polímero quelante de fosfato se caracteriza por al menos dos de los siguientes atributos: a) un ratio de dilatación menor que aproximadamente 5, o menor que aproximadamente 4,5, o menor que aproximadamente 4, o menor que aproximadamente 3; b) ser menos de aproximadamente el 20% del peso del polímero accesible a solutos no interactuantes de peso molecular mayor que aproximadamente dos veces el PM del anión objetivo, donde dicho porcentaje se mide en un medio fisiológico; y c) una interferencia en la quelación de iones respecto al anión objetivo inferior a aproximadamente el 60% cuando se mide en un simulante gastrointestinal, respecto a un tampón no interfiriendo. En algunos modos de realización, el monómero de amina es una polialilamina. En algunos modos de realización, el reticulante es epíclorhidrina.

En otro aspecto, la invención proporciona un polímero quelante de aniones que quela un ión objetivo, donde el polímero es producido mediante un proceso que comprende reticular una polialilamina mediante un proceso heterogéneo, y donde dicho polímero se caracteriza por al menos dos de los siguientes atributos: a) un ratio de dilatación menor que aproximadamente 5, o menor que aproximadamente 4,5, o menor que aproximadamente 4, o menor que aproximadamente 3; b) ser menos de aproximadamente el 20% del peso del polímero accesible a solutos no interactuantes de peso molecular mayor que aproximadamente dos veces el PM del anión objetivo, donde dicho porcentaje se mide en un medio fisiológico; y c) una interferencia en la quelación de iones respecto al anión objetivo inferior a aproximadamente el 60% cuando se mide en un simulante gastrointestinal, respecto a un tampón no interfiriendo. En un modo de realización, la polialilamina se reticula mediante epíclorhidrina.

Como se ha expuesto más arriba, los ratios molares del reticulante respecto la amina determinan la cantidad de material de gel formado, así como la densidad de su reticulación. Un ratio demasiado pequeño puede dar lugar a una reticulación incompleta y a la formación de oligómeros solubles, mientras un ratio demasiado elevado puede producir una red compacta con pobres propiedades de quelación. El componente amina puede ser una sola o una combinación de diversas aminas, y lo mismo es aplicable al componente reticulante. Para cualquier combinación nueva de aminas y reticulantes puede ser necesaria una optimización, puesto que la funcionalidad de cualquiera de los dos puede influir en la magnitud de la formación del gel y en las características de dilatación. En algunos modos de realización, p.e., modos de realización de monómeros de bajo peso molecular reticulados mediante reticulantes con un Fb de 2, proporciones molares entre el reticulante y la amina (B/A) comprendidas desde aproximadamente 0,2 hasta aproximadamente 10, preferiblemente aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 5, y, lo más preferiblemente

ES 2 318 823 T3

aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 2. Estos ratios se pueden modificar en función de si el monómero de amina es un monómero de alto peso molecular o de bajo peso molecular, y/o el valor Fb del reticulante (ver la exposición y la tabla más arriba).

5 En algunos casos, los polímeros se reticulan después de la polimerización. Un método para conseguir dicha reticulación comporta hacer reaccionar al polímero con reticulantes disfuncionales, como, por ejemplo, epíclorhidrina, dicloruro de succinilo, el diglicidil éter de bisfenol A, dianhídrido piromelítico, diisocianato de tolueno y etilendiamina. Un ejemplo típico es la reacción de poli(etilenimina) con epíclorhidrina. En este ejemplo, se añade la epíclorhidrina (1 a 100 partes) a una solución que contiene polietilenimina (100 partes) y se calienta para promover la reacción. Un
10 ejemplo típico es la reacción de polivecinalamina con epíclorhidrina. En este ejemplo, se añade la epíclorhidrina (1 a 200 partes) a una solución que contiene polivecinalamina (100 partes) y se calienta para promover la reacción.

Otros métodos para inducir la reticulación en materiales ya polimerizados incluyen, pero no se limitan a, exposición a radiación ionizante, radiación ultravioleta, haces de electrones radicales y pirólisis.

15 La reacción de reticulación se realiza en modo por lotes o semicontinuo. En este último modo, la amina o el reticulante se incorporan como carga inicial y el correactivo es medido a lo largo de un período de tiempo dado. En un modo de realización, se prepara en primer lugar un prepolímero incorporando todo el componente de amina y añadiendo a continuación de forma continua una parte del reticulante, formando un jarabe. A continuación se emulsiona el jarabe en forma de pequeñas gotas en una fase oleosa continua, añadiéndose el resto del reticulante para formar gránulos reticulados. Cuando el reticulante es un compuesto de haluro de alquilo se puede utilizar una base para recuperar el ácido formado durante la reacción. Son apropiadas bases inorgánicas u orgánicas. Se prefiere el NaOH. El ratio de la base respecto al reticulante es, preferiblemente, entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2.

25 En algunos modos de realización, los polímeros se someten posteriormente a aminación (reacción posterior con 3-cloropropilamina). En este modo de realización, se lleva a cabo una reacción preliminar entre un monómero de amina y un reticulante para formar un gel, y, posteriormente, se hace reaccionar el gel con un haluro de aminoalquilo donde los grupos aminoalquilo están unidos químicamente al gel mediante la sustitución del haluro por los geles funcionales de amina.

30 Todos los polímeros descritos en la presente solicitud se pueden reticular y marcar adicionalmente con un anión, p.e., fosfato. En un modo de realización, el anión objetivo (p.e., fosfato u oxalato) está presente durante la polimerización y, después, se elimina mediante lavado cuando la reacción de polimerización se ha completado. El método se denomina "impresión" y tiende a incrementar la afinidad química del gel por el soluto que contiene el anión creando pequeñas bolsas "moldeadas" en el gel que tienen una alta capacidad para reconocer y quelar un anión determinado. Ejemplos de geles impresos con fosfato se describen en, p.e., Fujiwara y otros, *Analytical Sciences*, Abril de 2000, vol. 16, 407, y en el n° 703 de la colección monográfica del simposio de la ACS, "Molecular and Ionic Recognition with Imprinted Polymers", Bartsch, R.A. y Maeda, M. editores, 1998, Cap. 22, 315. Típicamente, el anión está presente en un ratio molar respecto a la amina (expresado como átomos de nitrógeno) desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 100%, más preferiblemente desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 60%, lo más preferiblemente desde aproximadamente el 30% hasta aproximadamente el 50%. Lo más preferiblemente, el anión se incorpora en forma de ácido (p.e., ácido fosfórico, ácido oxálico) y la amina como la base libre, de modo que se forme, *in situ*, la sal de amonio/anión. A continuación, la reticulación se realiza como se ha descrito anteriormente, utilizando el ratio apropiado del reticulante respecto a la amina para obtener las características deseadas del gel en términos de
45 ratio de dilatación, volumen de permeación crítico e interferencia en la quelación. El gel formado inmediatamente después de la reticulación se lava completamente a continuación en un medio muy ácido (p.e., pH<2) o muy básico (p.e., pH>12) para eliminar el anión impreso y, después, se lava de nuevo con un medio neutro. Si se mantienen iguales todos los parámetros (p.e., el ratio de la amina respecto al reticulante, el ratio del monómero respecto al solvente), el método de impresión que se ha descrito aquí incrementa habitualmente la capacidad de quelación en un factor de 1,1,
50 1,3 o, incluso, 1,5.

III. Composiciones Farmacéuticas

55 En un aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas. En un modo de realización, las composiciones farmacéuticas son tabletas masticables. En otro modo de realización, las composiciones farmacéuticas son formulaciones líquidas.

Las composiciones farmacéuticas del presente concepto inventivo incluyen composiciones en las que los polímeros de la invención, p.e., polímeros de amina reticulados, están presentes en una cantidad efectiva, es decir, en una cantidad efectiva para lograr un beneficio terapéutico y/o profiláctico. La cantidad efectiva exacta para una aplicación particular depende del paciente (p.e., edad, peso), de la dolencia que se esté tratando y de la vía de administración. La determinación de la cantidad efectiva se encuentra completamente dentro de los conocimientos de aquellos expertos en la técnica, especialmente teniendo en cuenta lo que se divulga en la presente solicitud.

65 La cantidad efectiva para utilización en humanos se puede determinar a partir de modelos animales. Por ejemplo, se puede formular una dosis para humanos para lograr concentraciones circulantes y/o gastrointestinales que se han mostrado efectivas en animales.

ES 2 318 823 T3

Las composiciones farmacéuticas comprenden el polímero, p.e., polímeros de aminas reticulados, uno o más soportes farmacéuticamente aceptables, diluyentes o excipientes y, opcionalmente, agentes terapéuticos adicionales.

5 Las composiciones farmacéuticas para ser utilizadas según el presente concepto inventivo se pueden formular de manera convencional utilizando uno o más soportes fisiológicamente aceptables que comprendan excipientes y auxiliares que faciliten el proceso de los compuestos activos para dar preparaciones que se puedan utilizar farmacéu-
10 ticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. En la técnica son bien conocidos algunos métodos apropiados para la preparación de composiciones farmacéuticas de las aminas, p.e., Gennaro, A.R. (ed), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20ª edición, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore MD (2001), que se incluye completo como referencia en este documento.

15 Las composiciones farmacéuticas presentes se preparan generalmente mediante métodos conocidos utilizando ingredientes bien conocidos y fácilmente conseguibles. Al fabricar las composiciones del presente concepto inventivo, el polímero quelante de iones, p.e., polímero quelante de fosfato, puede estar presente por sí solo, puede estar mezclado con un soporte, diluido en un soporte o contenido en un soporte que se puede encontrar en forma de una cápsula, sobre, papel u otro envase. Cuando el soporte sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o lí-
20 quido que actúa como vehículo, excipiente o medio para el polímero. Así, las composiciones pueden estar en forma de tabletas, píldoras, polvo, grageas, sobres, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, aerosoles, (como un sólido o en un medio líquido), cápsulas de gelatina blandas o duras, polvo envasado esterilizado, etc. Las formulaciones preferidas son las tabletas masticables y las formulaciones líquidas. Ejemplos de soportes, excipientes y diluyentes que se pueden utilizar en estas formulaciones, así como otros, incluyen alimentos, bebidas, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, metilcelulosa, propilhidroxibenzoatos y talco.

25 En otro aspecto de la invención, el polímero quelante de aniones (p.e., fosfato) se formula como una amina libre, libre de contraiones. Algunos estudios a corto y medio plazo han demostrado que pacientes de hemodiálisis en mantenimiento tratados con Renagel (hidrocloruro de polialilamina) tienen niveles de bicarbonato en suero significati-
30 vamente más bajos que los pacientes tratados con quelantes de fosfato que contienen calcio (es decir, que no contienen cloruros). Se ha mostrado (Brezina, B y otros, *Kidney International*, vol. 66, supl. 90 (2004), 39-45) que el hidrocloruro de SEVELAMER (nombre comercial del ingrediente farmacéutico activo de Renagel) da lugar a una cantidad de ácido que provoca acidosis. La acidosis puede tener serios efectos secundarios para esta categoría de pacientes. En otro modo de realización, el polímero reticulado de amina es un polímero de poliamina en donde el contenido de cloruro del polímero es menor que aproximadamente el 40% mol del contenido del grupo amina, más preferiblemen-
35 te menor que aproximadamente el 20% mol del contenido del grupo amina, y, aún más preferiblemente, menor que aproximadamente el 5% del contenido del grupo amina. Más preferiblemente, el polímero está esencialmente libre de cloro.

A. *Tabletas masticables*

40 En algunos modos de realización, los polímeros de la invención se suministran como composiciones farmacéuticas en forma de tabletas masticables.

El seguimiento del tratamiento por parte del paciente se reconoce hoy como uno de los principales factores li-
45 mitantes para que los pacientes se atengan a las recomendaciones en relación con el tratamiento de los trastornos de desequilibrio iónico, como, por ejemplo, la hiperfosfatemia. Por ejemplo, en el tratamiento de la hiperfosfatemia mediante la utilización de los polímeros quelantes de fosfato actuales, como, por ejemplo, Renagel, estudios recientes sugieren que los pacientes deben tomar un promedio de nueve a diez pastillas de 800 mg por día, teniendo que tomar el 25% de la población de pacientes dosis diarias incluso más elevadas de doce a quince pastillas. Renagel tiene la forma de tabletas tragables y se administra con las cantidades de fluidos necesarias para ingerir las tabletas, lo que
50 aumenta la molestia de los pacientes con ERT que están sometidos a restricción de fluidos. El bajo seguimiento del tratamiento por parte de los pacientes debido a las grandes dosis diarias destaca como factor que impacta claramente en la aceptación de esta clase de drogas.

Sería deseable una formulación farmacéutica más fácil de tomar. Aunque en muchos casos la administración de
55 la droga mediante tabletas masticables resultaría muy ventajosa, su utilización se ha limitado debido a que los formuladores han encontrado dificultades para lograr unas características sensoriales satisfactorias. Cuando se mastica una tableta, son importantes los siguientes parámetros sensoriales: granulosis, pastosidad, sequedad, textura y sabor general agradable.

60 Las tabletas masticables actuales se utilizan sobre todo en áreas en las que es necesario administrar cantidades importantes de ingredientes activos e incluir productos de venta sin receta médica como, por ejemplo, vitaminas, antiácidos, laxantes y analgésicos. Los productos masticables con prescripción incluyen vitaminas prenatales y productos antibióticos y antivirales masticables que requieren la administración por vía oral de grandes dosis. Aunque con frecuencia son grandes, es necesario optimizar su geometría para permitir una fácil masticación y una "dureza"
65 apropiada para la misma. Son comunes formas biseladas redondeadas con un ratio altura/diámetro alrededor de 0,3 a 0,4.

ES 2 318 823 T3

Además del ingrediente activo, se utilizan habitualmente los siguientes tipos de excipientes: un agente edulcorante para proporcionar el necesario sabor agradable, mas un aglomerante cuando el primero es inadecuado para proporcionar una consistencia suficiente a la tableta; un lubricante para minimizar los efectos de fricción en la pared del troquel y facilitar la expulsión de la tableta; y en algunas formulaciones se añade una pequeña cantidad de un disgregante para facilitar la masticación. En general, los niveles de excipiente en las tabletas masticables actualmente disponibles son del orden de 3-5 veces los de los ingredientes activos, en tanto que los agentes edulcorante constituyen el grueso de los ingredientes no activos.

Una consideración importante al diseñar una tableta masticable que contenga un polímero quelante de iones es el ratio de dilatación del polímero. Como la invención proporciona polímeros que tienen una baja dilatación, éstos se pueden utilizar en formulaciones masticables sin los desagradables y a veces peligrosos efectos secundarios que acompañan a las tabletas masticables de los polímeros de mayor dilatación. Un ejemplo de material de gran dilatación que provoca dificultades durante la administración por vía oral que pueden dar como resultado la obstrucción y el bloqueo del esófago es el Psilio. El Psilio procede de las semillas trituradas de la planta del *Plantago ovata*, una hierba nativa de algunas partes de Asia, regiones mediterráneas de Europa y el norte de África, y se utiliza habitualmente como laxante en los Estados Unidos. El Psilio se dilata típicamente 35-50 veces y debe ser ingerido con una gran cantidad de fluidos. Un acompañamiento insuficiente de fluidos en la administración puede hacer que la fibra se dilate y dé como resultado la obstrucción e incluso la rotura del esófago. El Psilio está contraindicado en pacientes que tengan disfagia y/o un esófago estrecho.

El presente concepto inventivo proporciona tabletas masticables que contienen un polímero o polímeros de la invención y uno o más excipientes farmacéuticos apropiados para la formulación de una tableta masticable. El polímero utilizado en las tabletas masticables de la invención tiene preferiblemente un ratio de dilatación mientras transita por la cavidad oral y en el esófago menor que aproximadamente 5, preferiblemente menor que aproximadamente 4, más preferiblemente menor que aproximadamente 3, más preferiblemente menor que 2,5 y, lo más preferiblemente, menor que aproximadamente 2. En algunos modos de realización el polímero es un polímero quelante de aniones como, por ejemplo, un polímero quelante de fosfato u oxalato; En un modo de realización preferido, el polímero es un polímero quelante de fosfato. La tableta que comprende el polímero, combinada con excipientes apropiados, proporciona unas propiedades organolépticas aceptables como, por ejemplo, textura, sabor y pastosidad, y al mismo tiempo no presenta un riesgo de obstrucción del esófago tras la masticación y el contacto con la saliva.

En algunos aspectos de la invención, los polímeros proporcionan unas propiedades mecánicas y térmicas que caracterizan habitualmente a los excipientes, reduciendo así la cantidad de dichos excipientes requerida por la formulación. En algunos modos de realización, el ingrediente activo (p.e., el polímero, preferiblemente un polímero quelante de aniones) constituye por encima de aproximadamente el 30%, más preferiblemente por encima de aproximadamente el 40%, aún más preferiblemente por encima de aproximadamente el 50%, y, lo más preferiblemente, más de aproximadamente el 60% en peso de la tableta masticable, comprendiendo el resto excipientes apropiados. En algunos modos de realización el polímero p.e., un polímero, quelante de aniones, comprende desde aproximadamente 0,6 g hasta aproximadamente 2,0 g del peso total de la tableta, preferiblemente desde aproximadamente 0,8 g hasta aproximadamente 1,6 g. En algunos modos de realización el polímero p.e., un polímero, quelante de aniones, comprende más de aproximadamente 0,8 g de la tableta, preferiblemente más de aproximadamente 1,2 g de la tableta y, lo más preferiblemente, más de aproximadamente 1,6 g de la tableta. El polímero se prepara para que tenga una relación resistencia/friabilidad y un tamaño de partícula apropiados para proporcionar las mismas cualidades por las que se utilizan con frecuencia los excipientes, p.e., una dureza adecuada, una buena textura, compresibilidad, etc. El tamaño de partícula para los polímeros utilizados en las tabletas masticables de la invención es menor que aproximadamente 80, 70, 60, 50, 40, 30 ó 20 micras de diámetro medio. En los modos de realización preferidos el tamaño de partícula es menor que aproximadamente 80, más preferiblemente menor que aproximadamente 60 y lo más preferiblemente, menor que aproximadamente 40 micras.

Los excipientes farmacéuticos útiles en las tabletas masticables de la invención incluyen un aglomerante, como, por ejemplo, celulosa microcristalina dióxido de silicio coloidal y combinaciones de los mismos (Prosolv 90), carboxipol, providona y goma xantana; un agente saborizante, como, por ejemplo, sacarosa, manitol, xilitol, maltodextrina, fructosa o sorbitol; un lubricante, como, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearilfumurato de sodio y ácidos grasos procedentes de vegetales; y opcionalmente, un disgregante, como, por ejemplo, croscarmelosa de sodio, goma gellan, hidroxipropil éter de celulosa de baja sustitución, glicolato de almidón sódico. Otros aditivos pueden incluir plastificantes, pigmentos, talco etc. Dichos aditivos y otros ingredientes apropiados son bien conocidos en la técnica; véase, p.e., Gennaro, A.R. (ed) *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20ª Edición.

En algunos modos de realización la invención proporciona una composición farmacéutica formulada como tableta masticable, que comprende un polímero quelante de fosfato y un excipiente apropiado. En algunos modos de realización la invención proporciona una composición farmacéutica formulada como tableta masticable, que comprende un polímero quelante de fosfato, un complemento, y un lubricante. En algunos modos de realización la invención proporciona una composición farmacéutica formulada como tableta masticable, que comprende un polímero quelante de fosfato, un complemento, y un lubricante, en la que el complemento se escoge del grupo formado por sacarosa, manitol, xilitol, maltodextrina, fructosa y sorbitol; y en la que el lubricante es una sal de magnesio de un ácido graso, como, por ejemplo, estearato de magnesio.

ES 2 318 823 T3

La tableta puede ser de cualquier tamaño y forma compatibles con la masticabilidad y la disgregación en la boca, preferiblemente de forma cilíndrica, con un diámetro desde aproximadamente 10 mm hasta aproximadamente 40 mm y una altura desde aproximadamente 2 mm hasta aproximadamente 10 mm, más preferiblemente, un diámetro de aproximadamente 22 mm y una altura de aproximadamente 6 mm.

En un modo de realización, el polímero tiene una temperatura de transición mayor que aproximadamente 30°C, preferiblemente mayor que aproximadamente 50°C.

En otro modo de realización, el polímero se formula previamente con un excipiente de alto Tg/elevado punto de fusión y bajo peso molecular como, por ejemplo, manitol, sorbosa o sacarosa, para formar una solución sólida en la que el polímero y el excipiente están íntimamente mezclados. Los métodos de mezclado, como, por ejemplo, extrusión secado por pulverización, criodesecado, liofilización o granulación húmeda, son útiles. La indicación del nivel de mezclado se obtiene mediante métodos físicos conocidos como, por ejemplo, la calorimetría diferencial de barrido o el análisis dinámico-mecánico.

Los métodos de preparación de tabletas masticables que contienen ingredientes farmacéuticos, incluidos polímeros, son conocidos en la técnica. Véase, p.e., la Solicitud de Patente Europea nº EP373852A2 y la Patente de los Estados Unidos nº 6.475.510, y Remington's Pharmaceutical Sciences, los cuales se incluyen aquí en su totalidad como referencia.

B. Formulaciones líquidas

En algunos modos de realización, los polímeros de la invención se suministran como composiciones farmacéuticas en forma de formulaciones líquidas. En algunos modos de realización, la composición farmacéutica contiene un polímero quelante de iones disperso en un excipiente líquido apropiado. Los excipientes líquidos apropiados son conocidos en la técnica; véase p.e., *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

IV. Métodos de tratamiento

En otro aspecto, la invención proporciona métodos de tratamiento de trastornos de desequilibrio iónico. La expresión "trastornos de desequilibrio iónico", tal como se utiliza en la presente solicitud, se refiere a las dolencias en las que el nivel de un ión presente en el organismo es anormal. En un modo de realización, la invención proporciona métodos para el tratamiento de un trastorno de desequilibrio de fosfato. La expresión "trastornos de desequilibrio de fosfato", tal como se utiliza en la presente solicitud, se refiere a las dolencias en las que el nivel de fósforo presente en el organismo es anormal. Un ejemplo de trastorno de desequilibrio de fosfato incluye la hiperfosfatemia. El término "hiperfosfatemia", tal como se utiliza en la presente solicitud, se refiere a una dolencia en la que el elemento fósforo está presente en el organismo a un nivel elevado. Típicamente, un paciente es diagnosticado con frecuencia de hiperfosfatemia si el nivel de fosfato en sangre está, por ejemplo, por encima de aproximadamente 4,5 miligramos por decilitro de sangre y/o la tasa de filtración glomerular se reduce a, por ejemplo, más de aproximadamente el 20%.

Así, por ejemplo, la invención proporciona métodos para eliminar un anión en un animal administrándole una cantidad efectiva de un polímero de la invención al animal. En algunos modos de realización, el polímero es un polímero quelante de aniones, donde el polímero quela un anión objetivo (p.e., fosfato u oxalato), y donde el polímero se caracteriza por al menos dos de los siguientes atributos: a) un ratio de dilatación menor que aproximadamente 5; b) una distribución del volumen de poro del gel medida en un medio fisiológico caracterizada por ser una fracción de dicho volumen de poro accesible a solutos no interactuantes, de peso molecular mayor que aproximadamente dos veces el PM del anión objetivo, de menos de aproximadamente el 20% del peso del gel; y c) una interferencia en la quelación de iones respecto al anión objetivo inferior a aproximadamente el 60% cuando se mide en un simulante gastrointestinal, respecto a un tampón no interfiriente. En algunos modos de realización, el anión objetivo del polímero es fosfato; en algunos modos de realización, el fosfato es eliminado del tracto gastrointestinal; en algunos modos de realización, el método de administración es la vía oral. En algunos modos de realización, el animal está aquejado por al menos una enfermedad entre las del grupo formado por hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipertiroidismo, síntesis renal deprimida de calcitrol, tetania debida a hipocalcemia, insuficiencia renal, calcificación ectópica de los tejidos blandos y ERT. En algunos modos de realización, el animal es un humano. Se apreciará que cualquier polímero descrito en la presente solicitud puede resultar útil para quelar un anión en un animal y/o para el tratamiento de dolencias causadas por un desequilibrio iónico en un animal. En los modos de realización preferidos, el polímero es un polímero quelante de fosfato, donde el polímero se caracteriza por al menos uno de los siguientes atributos: a) un ratio de dilatación menor que aproximadamente 5, preferiblemente menor que aproximadamente 2,5; b) una distribución del volumen de poro del gel medida en un medio fisiológico caracterizada por ser una fracción de dicho volumen de poro accesible a solutos no interactuantes, de peso molecular mayor que aproximadamente 200, de menos de aproximadamente el 20% del peso del gel; y c) una interferencia en la quelación de iones respecto al fosfato inferior a aproximadamente el 60% cuando se mide en un simulante gastrointestinal, respecto a un tampón no interfiriente. En algunos modos de realización, el ratio de dilatación es menor que aproximadamente 2,8, o menor que aproximadamente 2,7 o menor que aproximadamente 2,6.

Otras enfermedades que se pueden tratar con los métodos, composiciones y kits del presente concepto inventivo incluyen la hipocalcemia, el hiperparatiroidismo, el síndrome del hueso hambriento, la síntesis renal deprimida de calcitrol, la tetania debida a hipocalcemia, la insuficiencia renal y la calcificación ectópica en los tejidos blandos,

ES 2 318 823 T3

incluidas las calcificaciones en las articulaciones y en los tejidos de los pulmones, riñones, la conjuntiva y el miocardio. El presente concepto inventivo también se puede utilizar para el tratamiento de la ERT y de pacientes de diálisis, incluyendo el tratamiento profiláctico de cualquiera de los anteriores.

5 Asimismo, los polímeros descritos en la presente solicitud se pueden utilizar como complemento de otras terapias, p.e., las que emplean un control de la ingesta de fósforo en la dieta, sales metálicas inorgánicas de diálisis y/u otras resinas de polímeros.

10 Las composiciones del presente concepto inventivo también son útiles para eliminar iones cloruro, bicarbonato, hierro, oxalato y ácidos biliares del tracto gastrointestinal. Los polímeros que eliminan los iones oxalato encuentran aplicación en el tratamiento de los trastornos de desequilibrio de oxalato, como, por ejemplo, la oxalosis o hiper-oxaluria, que incrementa el riesgo de formación de cálculos renales. Los polímeros que eliminan los iones cloruro encuentran aplicación en el tratamiento de la acidosis, la acidez de estómago, la enfermedad de reflujo ácido, ardor de estómago o gastritis, por ejemplo. En algunos modos de realización, las composiciones del presente concepto in-
15 ventivo son útiles para eliminar ácidos grasos, bilirrubina y compuestos relacionados. Algunos modos de realización también pueden quelar y eliminar moléculas de gran peso molecular como proteínas, ácidos nucleicos, vitaminas o residuos celulares.

20 El presente concepto inventivo proporciona métodos, composiciones farmacéuticas y kits para el tratamiento de un animal. El término “animal” o “sujeto animal”, tal como se utiliza en la presente solicitud, incluye humanos así como otros mamíferos. Un modo de realización de la invención es un método para eliminar fosfato del tracto gastrointestinal de un animal administrándole una cantidad efectiva de de al menos uno de los polímeros de amina reticulados descritos en la presente solicitud.

25 El término “tratamiento” y sus equivalentes gramaticales, tal como se utiliza en la presente solicitud, incluye lograr un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. El beneficio terapéutico se refiere a la erradicación, mejora o prevención del trastorno subyacente que está siendo tratado. Por ejemplo, en un paciente de hiperfosfatemia, el beneficio terapéutico incluye la erradicación o mejora de la hiperfosfatemia subyacente. Asimismo, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación mejora o prevención de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados
30 con el trastorno subyacente, de modo que se observe una mejoría en el paciente, a pesar de que el paciente pueda todavía padecer el trastorno subyacente. Por ejemplo, la administración de polímeros de amina reticulados, descrita en la presente solicitud, a un paciente que sufre insuficiencia renal y/o hiperfosfatemia proporciona un beneficio terapéutico no solo cuando el nivel de fosfato en suero del paciente ha disminuido, sino también cuando se observa una mejoría en el paciente respecto a otros trastornos que acompañan al fallo renal y/o a la hiperfosfatemia, como la calcificación ectópica y la osteodistrofia renal. Para el beneficio profiláctico, por ejemplo, se pueden administrar los
35 polímeros de amina reticulados a un paciente que presente el riesgo de desarrollar hiperfosfatemia, o a un paciente que presenta uno o más de los síntomas fisiológicos de la hiperfosfatemia, aun cuando pueda no haberse diagnosticado una hiperfosfatemia. Por ejemplo, los polímeros de la invención se pueden administrar a un paciente con enfermedad renal crónica al que no se le ha diagnosticado hiperfosfatemia.

40 Las dosis de polímero, p.e., polímeros de amina reticulados, en animales dependerán de la enfermedad que se esté siendo tratada, la vía de administración y las características físicas del animal que se está tratando. En algunos modos de realización en los que se utilizan polímeros de amina reticulados, los niveles de dosis de los polímeros de amina reticulados para usos terapéutico y/o profiláctico pueden ser desde aproximadamente 1 g/día hasta aproximadamente
45 30 g/día. Se prefiere que estos polímeros se administren conjuntamente con alimentos. Los polímeros se pueden administrar una vez al día, dos veces al día o tres veces al día. El rango de dosis preferido es desde aproximadamente 2 g/día hasta 20 g /día, y un rango de dosis aún más preferido es desde aproximadamente 3 g/día hasta aproximadamente 7 g/día. La dosis de los polímeros descritos en la presente solicitud puede ser menor que aproximadamente 50 g/día, preferiblemente menor que aproximadamente 40 g/día, aún más preferiblemente menor que aproximadamente 30
50 g/día, aún más preferido menor que aproximadamente 20 g/día, y, lo más preferido es menos que aproximadamente 10 g/día.

55 Preferiblemente, los polímeros quelantes de iones, p.e., los polímeros de amina reticulados, utilizados para conseguir beneficios terapéuticos y/o profilácticos se pueden administrar por sí solos o en forma de una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente solicitud. Por ejemplo, los polímeros de amina reticulados del presente concepto inventivo se pueden administrar conjuntamente con otros agentes farmacéuticos activos en función de la dolencia que esté siendo tratada. Algunos ejemplos de agentes farmacéuticos que se pueden administrar conjuntamente incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la bomba de protones, calcimiméticos (por ejemplo, cinacalcet), vitamina D y análogos de la misma, y quelantes de fosfato. Algunos ejemplos de quelantes de fosfato apropiados
60 incluyen, pero no se limitan a, carbonato de aluminio, carbonato de calcio, acetato de calcio (PhosLo), carbonato de lantano (Fosrenol) y Renagel. Esta administración conjunta puede incluir la administración simultánea de los dos agentes en la misma forma de dosificación, la administración simultánea en formas de dosificación diferentes y la administración por separado. Por ejemplo, para el tratamiento de la hiperfosfatemia, los polímeros de amina reticulados se pueden administrar conjuntamente con sales de calcio que se utilizan para tratar la hipocalcemia producida por la
65 hiperfosfatemia. La sal de calcio y el polímero se pueden formular conjuntamente en la misma forma de dosificación y administrarse simultáneamente. Alternativamente, la sal de calcio y el polímero se pueden administrar simultáneamente, cuando ambos agentes presenten formulaciones independientes. En otra alternativa, se puede administrar la sal

ES 2 318 823 T3

de calcio seguida inmediatamente por el polímero, o viceversa. En el protocolo de administración por separado, el polímero y la sal de calcio se pueden administrar con una diferencia de pocos minutos, pocas horas o pocos días.

5 El polímero se puede administrar mediante inyección, por vía tópica, oral, percutánea o rectal. Preferiblemente, el polímero o la composición farmacéutica que comprende el polímero se administra por vía oral. La forma oral en la que se administra el polímero puede englobar polvo, tableta, cápsula solución o emulsión. La cantidad efectiva se puede administrar en una sola dosis o en una serie de dosis separadas por intervalos de tiempo apropiados, como, por ejemplo, horas.

10 La invención proporciona métodos para la eliminación de contaminantes aniónicos de las aguas residuales poniendo en contacto el agua residual con un polímero quelante de aniones de la invención, en los que los contaminantes aniónicos, p.e., el fosfato, sea absorbido por el polímero.

V. Kits

15 Incluso en otro aspecto, el presente concepto inventivo proporciona kits para el tratamiento de trastornos de desequilibrio aniónico, p.e., para el tratamiento de trastornos de desequilibrio de fosfato. Estos kits comprenden un polímero o polímeros descritos en la presente solicitud e instrucciones que explican la utilización del kit según los diversos métodos y enfoques descritos en la presente solicitud. Dichos kits también pueden incluir información, como, por ejemplo, referencias a literatura científica, hojas de instrucciones de empleo, resultados de ensayos clínicos y/o resúmenes de estos, etc., que indican o establecen la acción y/o ventajas de la composición. Dicha información puede estar basada en los resultados de diversos estudios, por ejemplo, estudios que utilizan animales experimentales que incorporan modelos *in vivo*, y estudios basados en ensayos clínicos con humanos. Los kits que se describen en la presente solicitud pueden haber sido facilitados, comercializados y/o promocionados a proveedores de asistencia sanitaria, incluidos médicos, enfermeras, farmacéuticos, funcionarios del Formulario Nacional de Medicamentos, etc. Se pueden facilitar, comercializar y/o promocionar directamente a los consumidores kits para uso cosmético.

20 Todas las publicaciones y solicitudes de patente mencionadas en esta especificación se incluyen en la presente solicitud como referencia, como si cada una de las publicaciones o solicitudes de patente individuales se indicara específica e individualmente para ser incluida como referencia.

25 Resultará evidente para cualquiera con un conocimiento normal de la técnica que se pueden realizar muchos cambios y modificaciones a las divulgaciones que se ofrecen en la presente solicitud sin apartarse del espíritu o alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

Ejemplo 1

40 *Protocolos de medición de la quelación de fosfato*

En este Ejemplo se describen varios protocolos para medir la capacidad de un polímero para quelar un anión (en este caso fosfato).

45 *Mediciones de la capacidad de quelación de fosfatos en un tampón no interfiriente*

Se mezcló con agitación suave una alícuota de polímero seco de peso P(g) con un volumen fijo V(l) del siguiente tampón: 20 mM de H₃PO₄, 80 mM de NaCl, 100 mM de sal de sodio de MES (ácido morfolinoetansulfónico) y un pH de 6,5. Cuando se realizó una sola medición de la quelación se utilizó el último tampón. Cuando se realizaron mediciones múltiples, p.e., para la representación gráfica de una isoterma de la quelación, se fue variando la concentración de fosfato del tampón. La concentración inicial del ión fosfato se designa por P_{inicial} (mM). La solución se puede denominar tampón no interfiriente puesto que no contiene otros solutos alternativos que compitan con los iones fosfato para unirse a la resina del polímero. Tras alcanzar el equilibrio la resina, se decantó la solución mediante centrifugación y se analizó la concentración de fosfato residual del sobrenadante mediante cromatografía iónica, P_{eq} (mM). La capacidad de quelación se calculó como $V \cdot (P_{inicial} - P_{eq}) / P$, expresada en mmol/g, como se indica en las tablas para los polímeros correspondientes.

Capacidad de quelación en un simulante gastrointestinal

60 Este método se diseñó para reproducir las condiciones de utilización de un polímero quelante de fosfato en un tracto GI y medir las características de quelación del polímero en relación con el fosfato (solute objetivo) en presencia de otros metabolitos (solutos en competencia). Se digirió artificialmente un alimento líquido en presencia de pepsina y jugo pancreático para producir un simulante gastrointestinal (GI). La secuencia de incorporación de las enzimas y el perfil del pH se controlaron de modo que el proceso de la digestión se simuló hasta el nivel del yeyuno:

65 Se añadieron uno por uno los siguientes componentes en el orden siguiente: leche en polvo 291g, Beneprotein 72,8 g, dextrosa 152 g, Polycose 156 g y NaCl 17,6 g, a ~2,5 l de H₂O doblemente destilada hasta que se disolvieron (se removió vigorosamente, pero se evitó la formación de espuma). Cuando el NaCl se hubo disuelto, se añadieron

ES 2 318 823 T3

240 g de aceite de maíz. A continuación, se completó el volumen hasta 4 l con H₂O doblemente destilada. La mezcla se removió vigorosamente durante 2 horas. En ese instante, el pH era ~6,4. Entonces, se añadieron gota a gota 153 ml de HCl 3 M hasta un pH final de 2,0 (~150 ml). La mezcla se removió durante 15 minutos, tras lo cual el pH se elevó hasta ~2,1. A continuación, se añadieron 800 ml de pepsina a 10 mM HCl hasta conseguir una concentración final de 1 mg/ml. La mezcla se removió a temperatura ambiente durante 30 minutos, tras lo cual el pH fue de ~2,3. A continuación, se añadieron 5 l de una solución patrón de pancreatina y sales biliares en 100 mM NaHCO₃, pH 8,4, hasta conseguir una concentración final de 0,3 mg/ml de pancreatina y 2 mg/ml de sales biliares. La mezcla se removió durante 120 minutos a temperatura ambiente, tras lo cual el pH fue de ~6,5. El alimento mímico se almacenó a -80°C durante un mes antes de ser utilizada.

Se centrifugó una alícuota del simulante GI y se analizó el contenido de fosfato en el sobrenadante. El ensayo de quelación del fosfato fue como el descrito más arriba con un tampón no interfiriente, excepto en que se utilizó líquido del simulante GI.

15 *Capacidad de quelación en aspirados ex vivo*

Utilizando un tubo colocado en el lumen del intestino delgado, se les suministró a pacientes sanos un alimento con la misma composición que el preparado para el simulante GI descrito más arriba y, a continuación, se obtuvieron muestras con alícuotas del quimo.

Los sujetos fueron entubados con un tubo de polivinilo de doble lumen con una bolsa cargada de mercurio en el extremo del tubo para facilitar el movimiento del mismo en el intestino delgado. Utilizando fluoroscopia para dirigir su colocación, se dispuso una de las aberturas del tubo de doble lumen en el estómago y la otra se colocó en el ligamento de Treitz (en el yeyuno superior).

Tras el correcto emplazamiento del tubo, se infundieron en el estómago a través de la abertura gástrica 550 ml del alimento de ensayo licuado (suplementados con un marcador, polietilenglicol (PEG) - 2 g/550 ml) a una tasa de 22 ml por minuto. Fueron necesarios aproximadamente 25 minutos para que toda el alimento llegara al estómago, simulando la duración del tiempo requerido para ingerir comidas normales.

Se aspiró quimo del yeyuno del tubo cuyo lumen se había situado en el ligamento de Treitz. Este fluido fue recogido continuamente en intervalos de 30 minutos a lo largo de un período de dos horas y media. Esto dio como resultado 5 muestras que fueron mezcladas, se midió su volumen y se liofilizaron.

Se llevó a cabo un ensayo de quelación de fosfatos con los aspirados *ex vivo*. El método de quelación del fosfato fue como el que se ha descrito más arriba con un tampón no interfiriente, excepto que se utilizó el líquido del aspirado *ex vivo* (tras la reconstitución del material criodesecado en la cantidad apropiada de agua desionizada). La capacidad de quelación del fosfato en el aspirado *ex vivo* se calculó de la misma forma que en los experimentos con simulantes GI.

40 Ejemplo 2

Bibliotecas de polímeros reticulados formados mediante el proceso de una solución en bloque y medición de la capacidad de quelación de fosfato

45 *Creación de Bibliotecas de Polímeros*

Cada uno de los cinco ejemplos siguientes comprende una biblioteca compuesta por hasta 24 polímeros reticulados. Los polímeros han sido preparados en reactores de alimentación discontinua colocados en una disposición matricial de 4×6. Cada reactor tenía un volumen de 350 microlitros o 3 ml, se sometió a agitación magnética y se controló su temperatura. En un método típico, las aminas, los reticulantes, los solventes y, opcionalmente, las bases, se dispersaron mediante un robot en cada reactor, y se sometieron opcionalmente a agitación. A continuación, se sellaron los reactores y se calentaron hasta la temperatura indicada durante 15 horas. A continuación, se desmontó la matriz de reactores y se traspasaron bloques de polímeros reticulados a frascos de cristal, se trituraron, se lavaron repetidamente con agua desionizada y se liofilizaron. Las cinco bibliotecas están identificadas más abajo en la Tabla 3 junto con las condiciones de reacción correspondientes utilizadas en su creación.

60

65

TABLA 3

Ejemplo	Identificación de la Biblioteca	Temperatura de reacción (°C)	Volumen del reactor (microlitros)
1	100275	85	350
2	100277	60	350
3	100279	80	350
4	100353	80	350
5	100384	80	3000

Mediciones de la capacidad de quelación de fosfato en un tampón no interfiriente

También se determinaron las capacidades de quelación de iones fosfato para cada uno de los polímeros de las bibliotecas. Para el método, véase el Ejemplo 1.

Resultados

Las Tablas 4-8 muestran los materiales y las cantidades utilizados en la formación de los polímeros de cada una de las 5 bibliotecas, así como las capacidades de quelación de fosfato medidas en un tampón no interfiriente para los polímeros formados. Los elementos de las tablas corresponden al peso en mg de los productos químicos utilizados en cada pocillo de reacción, así como la capacidad de quelación de fosfato del gel del polímero obtenido (un elemento en blanco indica que en esa reacción concreta no se formó gel reticulado).

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 318 823 T3

TABLA 4

Biblioteca: Bandeja 3 (ID: 100275) Unidad: mg

Fila	Col	Agua	B-SM- 22-DA	X-Cl- 3	NaOH	DMSO	Quelación de fosfato (mmol/g)
1	1	128,51	67,74	51,63	9,14	0,00	
1	2	130,70	57,94	61,82	10,94	0,00	
1	3	132,33	50,61	69,43	12,29	0,00	
1	4	133,59	44,93	75,33	13,33	0,00	3,042
1	5	134,60	40,39	80,04	14,17	0,00	0
1	6	135,43	36,69	83,89	14,85	0,00	0
2	1	136,42	32,26	88,50	15,66	0,00	3,703
2	2	137,05	29,41	91,45	16,19	0,00	3,624
2	3	137,58	27,03	93,93	16,63	0,00	2,858
2	4	138,03	25,00	96,03	17,00	0,00	2,566
2	5	138,42	23,26	97,84	17,32	0,00	2,761
2	6	138,76	21,74	99,42	17,60	0,00	2,82
3	1	132,04	64,98	49,52	17,53	34,60	
3	2	134,77	55,13	58,82	20,82	47,26	
3	3	136,79	47,87	65,67	23,25	57,22	
3	4	138,34	42,30	70,93	25,11	65,27	3,087
3	5	139,57	37,90	75,09	26,58	71,91	2,946
3	6	140,56	34,32	78,47	27,78	77,48	2,535
4	1	141,75	30,06	82,48	29,20	79,73	2,674
4	2	142,50	27,35	85,04	30,11	90,45	3,038
4	3	143,13	25,09	87,18	30,86	97,98	2,895
4	4	143,66	23,17	88,99	31,50	103,56	2,571
4	5	144,12	21,52	90,54	32,05	107,86	2,636
4	6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5,374

ES 2 318 823 T3

TABLA 5

Biblioteca: Bandeja 1 (ID: 100277) Unidad: mg

Fila	Col	Agua	B-SM- 20-TeA	X-EP- 1	X-EP-4		Quelación de fosfato (mmol/g)
1	1	123,69	110,75	12,95	0,00	DMF	
15	1	124,02	107,66	16,36	0,00	0,00	
	1	124,33	104,74	19,59	0,00	0,00	
	1	124,63	101,98	22,65	0,00	0,00	
20	1	124,91	99,35	25,55	0,00	0,00	4,183
	1	125,17	96,86	28,31	0,00	0,00	4,237
	2	125,59	92,98	32,61	0,00	0,00	4,631
25	2	125,89	90,08	35,81	0,00	0,00	4594
	2	126,18	87,37	38,81	0,00	0,00	4,667
	2	126,45	84,81	41,64	0,00	0,00	4,586
30	2	126,71	82,40	44,31	0,00	0,00	4,535
	2	126,95	80,12	46,83	0,00	0,00	4,311
	3	0,00	181,12	0,00	34,60	0,00	
35	3	0,00	159,58	0,00	47,26	104,77	
	3	0,00	142,63	0,00	57,22	118,23	3,112
	3	0,00	128,93	0,00	65,27	128,56	2,991
40	3	0,00	117,63	0,00	71,91	136,73	2,798
	3	0,00	108,15	0,00	77,48	143,35	3,271
45	4	0,00	104,33	0,00	79,73	148,83	3,258
	4	0,00	86,08	0,00	90,45	156,12	3,062
	4	0,00	73,27	0,00	97,98	160,76	2,176
50	4	0,00	63,77	0,00	103,56	164,62	2,228
	4	0,00	56,46	0,00	107,86	167,88	2,407
	4	0,00	0,00	0,00	0,00	170,67	5,224
55	4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	

60

65

ES 2 318 823 T3

TABLA 6

Biblioteca: Bandeja 3 (ID: 100279) Unidad: mg

Fila	Col	Agua	B-SM- 20-TeA	X-C1- 3	X-C1- 2	Quelación de fosfato (mmol/g)
1	1	123,95	108,47	15,49	0,00	
1	2	124,34	104,88	19,47	0,00	
1	3	124,70	101,51	23,19	0,00	
1	4	125,04	98,36	26,68	0,00	
1	5	125,36	95,40	29,97	0,00	3,958
1	6	125,66	92,61	33,06	0,00	4,309
2	1	126,13	88,30	37,82	0,00	4,417
2	2	126,47	85,14	41,33	0,00	4,424
2	3	126,78	82,19	44,59	0,00	4,392
2	4	127,08	79,44	47,64	0,00	4,407
2	5	127,36	76,87	50,49	0,00	4,14
2	6	127,62	74,46	53,16	0,00	4,314
3	1	0,00	118,41	0,00	26,19	
3	2	0,00	102,78	0,00	29,56	
3	3	0,00	90,80	0,00	32,14	
3	4	0,00	81,32	0,00	34,18	
3	5	0,00	73,64	0,00	35,84	
3	6	0,00	67,28	0,00	37,21	2,237
4	1	0,00	58,81	0,00	39,03	2,403
4	2	0,00	53,43	0,00	40,19	2,704
4	3	0,00	48,96	0,00	41,15	2,614
4	4	0,00	45,17	0,00	41,97	1,714
4	5	0,00	41,93	0,00	42,67	2,294
4	6	0,00	0,00	0,00	0,00	5,295

55

60

65

ES 2 318 823 T3

TABLA 7

Biblioteca: Bandeja 1 (ID: 100353) Unidad: mg

Fila	Col	B-SM- 20-TeA	B-SM- 22-DA	X-CI- 3	NaOH	Quelación de fosfato (mmol/g)
1	1	142,77	11,14	33,97	24,05	
1	2	117,71	9,19	44,82	31,73	
15	1	100,13	7,82	52,42	37,12	5,838
1	4	87,12	6,80	58,05	41,10	5,38
1	5	77,10	6,02	62,39	44,17	5,549
20	1	69,15	5,40	65,83	46,61	5,826
2	1	64,71	5,05	67,75	47,97	5,452
2	2	57,99	4,53	70,66	50,03	3,358
25	2	52,54	4,10	73,01	51,70	3,45
2	4	48,02	3,75	74,97	53,08	4,27
2	5	44,22	3,45	76,61	54,42	3,469
30	2	40,98	3,20	78,02	55,24	4,058
3	1	111,71	26,16	39,87	28,23	
3	2	89,37	20,93	51,04	36,14	
35	3	74,48	17,44	58,49	41,41	5,154
3	4	63,85	14,95	63,81	45,18	5,784
3	5	55,87	13,08	67,80	48,01	5,596
40	3	49,66	11,63	70,91	50,20	5,287
4	1	46,24	10,83	72,62	51,42	5,261
45	4	41,13	9,63	75,17	53,23	4,743
4	3	37,04	8,67	77,22	54,67	4,076
4	4	33,69	7,89	78,90	55,86	3,924
50	4	30,90	7,24	80,29	56,85	2,896
4	6	0,00	0,00	0,00	0,00	5,287

55

60

65

TABLA 8

Biblioteca: Bandeja 1 (ID: 100384) Unidad: mg

Fila	Col	X-CI-3	B-SM- 22-DA	Agua	NaOH	Quelación de fosfato (mmol/g)
1	1	643,88	422,44	1752,36	227,94	
1	2	692,40	378,56	1743,80	245,12	4,362
1	3	731,79	342,94	1736,85	259,06	4,09
1	4	764,40	313,44	1731,10	270,61	3,198
1	5	791,85	288,62	1726,26	280,33	2,951
1	6	815,27	267,44	1722,12	288,62	2,005
2	1	643,86	422,44	1752,36	227,94	
2	2	692,40	378,56	1743,80	245,12	
2	3	731,79	342,94	1736,85	259,06	
2	4	764,40	313,44	1731,10	270,61	4,794
2	5	791,85	288,62	1726,26	280,33	
2	6	815,27	267,44	1722,12	288,62	4,332
3	1	643,88	422,44	1752,36	227,94	
3	2	692,40	378,56	1743,80	245,12	
3	3	731,79	342,94	1736,85	259,06	
3	4	764,40	313,44	1731,10	270,61	4,511
3	5	791,85	288,62	1726,26	280,33	5,086
3	6	815,27	267,44	1722,12	288,62	4,61
4	1	643,88	422,44	1752,36	227,94	
4	2	692,40	378,56	1743,80	245,12	
4	3	731,79	342,94	1736,85	259,06	
4	4	764,40	313,44	1731,10	270,61	
4	5	791,85	288,62	1726,26	280,33	4,816
4	6	0,00	0,00	0,00	0,00	5,17

Ejemplo 3

Síntesis de gránulos reticulados de 1,3-Diaminopropano/epiclorhidrina formados en un proceso de suspensión

Se utilizó un vaso de reacción de 3 litros, que comprendía un matraz de tres bocas de base circular con cuatro reguladores de flujo laterales. El matraz de reacción estaba provisto de un baño de calentamiento de aceite, un condensador de reflujo de agua fría y un agitador mecánico con un propulsor de 3 pulgadas. En este vaso de reacción se introdujo una solución de 1,3-diaminopropano (90,2 g, 1,21 moles) en 90,2 g de agua, un tensoactivo (6,4 g de sal de sodio del ácido dodecibencensulfónico ramificado disueltos en 100 g de agua) y 1 kg de tolueno. Esta carga inicial se agitó a 600 rpm durante 2 minutos y se continuó a 300 rpm durante 10 minutos antes de añadir la epiclorhidrina. La velocidad de 300 rpm se mantuvo a lo largo de el resto del experimento. La solución se calentó a 80°C y también se mantuvo a esta temperatura a lo largo de el resto del experimento.

ES 2 318 823 T3

En otro recipiente se preparó una solución de epíclorhidrina en tolueno al 40% en masa. Utilizando una bomba de jeringa se añadieron 1,2 equivalentes de epíclorhidrina (134,7 g, (1,45 moles)) al vaso de reacción con la carga inicial a lo largo de un período de 3 horas. Se dejó continuar la reacción durante dos horas más antes de añadirle 0,75 equivalentes de hidróxido de sodio (36,5 g (0,91 moles)) en una solución al 40% en peso. La solución de hidróxido de sodio se añadió a la reacción mediante una bomba de jeringa a lo largo de un período de 2,5 horas. La reacción se mantuvo a 80°C durante otras 8 horas.

Transcurrido este tiempo se purificaron los gránulos que se habían formado eliminando el tolueno, lavándolos con 1000 ml de acetona, después con metanol, una solución al 20% de NaOH (para eliminar el tensoactivo) y, a continuación, dos veces más con agua desionizada. Los gránulos se criodesecaron durante 3 días para producir un fino polvo blanco que pesó 160 g (un rendimiento del 92%) y con un diámetro medio de 93 μm .

Ejemplo 4

15 *Síntesis de un polímero reticulado de 1,3-diaminopropano/1,3-dicloropropano*

Utilizando agua como disolvente, se mezclaron 1000 mg de B-SM-22-DA con 1524 mg de X-Cl-3 y 2524 mg de agua en un vial de centelleo de 20 ml. La reacción se sometió a agitación magnética y se mantuvo a una temperatura de 80°C a lo largo de la noche, y, a continuación, a 90°C durante dos horas más. Se purificó un 34% en peso de la mezcla de reacción (1716 mg) mediante 3 etapas de lavado en agua/centrifugación y se obtuvieron 144,7 mg de polvo del polímero del presente ejemplo.

Ejemplo 5

25 *Síntesis de un polímero reticulado de 1,3-diaminopropano/1,3-dicloropropano*

Utilizando agua como disolvente, se mezclaron 2000 mg de B-SM-22-DA con 3048 mg de X-Cl-3 y 5048 mg de agua en un vial de centelleo de 20 ml. La reacción se sometió a agitación magnética y se mantuvo a una temperatura de 80°C a lo largo de la noche.

Tras tres horas de reacción, se añadieron 3597 mg de una solución de NaOH en agua al 30% en peso para eliminar el ácido formado durante la reacción, puesto que el reticulante utilizado era un haluro de alquilo. Se purificó un 20,3% en peso de la mezcla de reacción (2773,5 mg) mediante 3 etapas de lavado en agua/centrifugación y se obtuvieron 591,3 mg de polvo del polímero del presente ejemplo.

Ejemplo 6

Síntesis de gránulos reticulados preparados con 1,3-diaminopropano/1,3-dicloropropano utilizando un enfoque con prepolímero

40 *Preparación del prepolímero*

El vaso de reacción utilizado fue un matraz de dos bocas, de 250 ml y de base circular, provisto de un condensador de reflujo de agua fría y un agitador magnético, que funcionaba en una atmósfera de argón. En este vaso de reacción se introduce una solución de 1,3-diaminopropano (31,15 g, 0,42 moles) disuelta en 30,15 g de agua. Esta carga inicial se agita a 300 rpm. La solución se calentó a 80°C y se mantuvo a esta temperatura a lo largo de todo el experimento. Utilizando una bomba de jeringa, se añadió 1 equivalente (47,47 g, 40,0 ml, 0,42 moles) de 1,3-dicloropropano (Aldrich 99%) a lo largo de un período de 2 horas. Se dejó continuar la reacción durante otras dos horas antes de añadirle un 10% mol (respecto al 1,3-diaminopropano) de hidróxido de sodio (1,68 g (0,042 moles) de NaOH, completando la solución hasta un 40% en peso de agua). La solución de hidróxido de sodio se añadió a la reacción mediante una pipeta a lo largo de un período de 2 minutos. La reacción se mantuvo a 80°C durante otras 4 horas. A 80°C la solución es viscosa y al enfriarla a 25°C se convierte en un bloque sólido que es fácilmente soluble en agua.

55 *Purificación*

Se añade agua al bloque sólido, lavándolo con 200 ml de agua y 200 ml de MeOH. A continuación, se añade a un vaso de laboratorio de 1 litro que contiene una solución al 50/50 de MeOH/alcohol de isopropilo. El polímero blanco precipita. Tras colocar la suspensión en una centrifuga se elimina el líquido sobrenadante. Se repite este proceso otras dos veces utilizando alcohol de isopropilo. A continuación se seca el precipitado blanco bajo presión reducida y a temperatura ambiente para eliminar el alcohol de isopropilo. Peso molecular del polímero aislado: Mn (CPG respecto al estándar de polietilénimina)~600.

Síntesis de las partículas reticuladas

Se colocó el prepolímero blanco (8,7 g) en un matraz con 1,3 g de sal de sodio del ácido dodecilsulfónico ramificado (una solución en agua al 30% en peso) y 34,8 g de tolueno. Esto dio una solución al 20% en peso de polímero suspendido en tolueno. Se trituró el polímero en partículas micrométricas con una trituradora mecánica (Marca: IKA. Modelo: Ultra-Turax T8). Se introdujeron 2,2 g de la suspensión resultante en un matraz de reacción de

ES 2 318 823 T3

10 ml provisto de un calentador, un agitador mecánico y una bomba de jeringa. El matraz de reacción se cargó con otros 3779 g de tolueno. El matraz se calentó a 80°C y se conectó el agitador (500 rpm). Tras 3 horas de agitación a esta temperatura, se añadieron 112,2 mg (0,0012 moles) de epíclorhidrina a lo largo de un período de 1,5 horas. Se dejó que la reacción continuara durante otras dos horas antes de añadirle 224,4 mg (0,0056 moles) de hidróxido de sodio (en una solución en agua al 40% en peso), que se incorporaron a lo largo de un período de 2 horas. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se detuvo la agitación. Los gránulos se purificaron eliminando el tolueno, lavándolos con metanol, y a continuación con una solución de NaOH al 20% (para eliminar el tensoactivo), y dos veces más con agua desionizada. Los gránulos se criodesecaron durante 3 días para proporcionar un fino polvo blanco. La capacidad de quelación medida en un tampón no interfiriente fue de 3,85 mmol/g.

Ejemplo 7

Síntesis y aislamiento de un polímero (prepolímero) de bajo peso molecular preparado con 1,3-diaminopropano/1,3-dicloropropano 1

Abreviaturas utilizadas en los ejemplos siguientes:

epíclorhidrina: ECH

N,N,N',N'-tetrakis(3-aminopropil) 1,4 diaminobutano: BTA

Capacidad de quelación: CQ.

En este ejemplo se puso de manifiesto el efecto de variar el ratio del monómero (en este caso un prepolímero) respecto al solvente en la mezcla de reacción sobre la capacidad de quelación y el ratio de dilatación. Este Ejemplo describe un proceso que consta de dos partes: en primer lugar, la síntesis de un aducto de un prepolímero soluble a partir de 1,3-diaminopropano y 1,3-dicloropropano, y, en segundo lugar, la preparación de gránulos insolubles mediante reticulado posterior del prepolímero con ECH. La segunda reacción consistió en un proceso de suspensión inversa en donde se varió el ratio del agua respecto al prepolímero. Se evaluó el impacto de esta variación sobre el rendimiento de la quelación y la dilatación.

Síntesis del prepolímero

Etapa 1

Preparación del prepolímero

El vaso de reacción utilizado fue un matraz de dos bocas de base circular de 250 ml provisto de un condensador de reflujo de agua fría y un agitador magnético, que funcionaba en una atmósfera de argón. En este vaso de reacción se introdujo una solución de 1,3-diaminopropano (31,15 g, 0,42 moles) disuelta en 30,15 g de agua. Esta carga inicial se agitó a 300 rpm. La solución se calentó a 80°C y se mantuvo a esta temperatura a lo largo de todo el experimento. Utilizando una bomba de jeringa, se añadió 1 equivalente (47,47 g, 40,0 ml, 0,42 moles) de 1,3 dicloropropano (Aldrich 99%) a lo largo de un período de 2 horas. Se dejó continuar la reacción durante otras dos horas antes de añadirle un 10% mol (respecto al 1,3-diaminopropano) de hidróxido de sodio (1,68 g (0,042 moles) de NaOH, completando la solución hasta un 40% en peso de agua). La solución de hidróxido de sodio se añadió a la reacción mediante una pipeta a lo largo de un período de 2 minutos. La reacción se mantuvo a 80°C durante otras 4 horas. A 80°C la solución era viscosa y al enfriarla a 25°C se transformó en un bloque sólido que resultó fácilmente soluble en agua.

Etapa 2

Purificación

Se añadió agua al bloque sólido, lavándolo con 200 ml de agua y 200 ml de MeOH. A continuación, se añadió a un vaso de laboratorio de 1 litro que contiene una solución al 50/50 de MeOH/alcohol de isopropilo. El polímero blanco precipitó. Tras una centrifugación se eliminó el líquido sobrenadante. Este proceso se repitió otras dos veces utilizando alcohol de isopropilo. A continuación se secó el precipitado blanco bajo presión reducida y a temperatura ambiente para eliminar el alcohol de isopropilo. Peso molecular del polímero aislado: Mn (CPG respecto al estándar de polietilénimina)~600.

Síntesis de partículas micrométricas reticuladas preparadas con un prepolímero de 1,3-diaminopropano/1,3 dicloropropano en un reactor de polimerización semicontinua en paralelo de 24 pocillos

Se colocó el prepolímero blanco (8,7 g) en un matraz con 1,3 g de sal de sodio del ácido dodecibencensulfónico ramificado (una solución en agua al 30% en peso) y 34,8 g de tolueno. Esto dio una solución al 20% en peso de polímero suspendido en tolueno. Se trituró la emulsión en partículas micrométricas con un homogeneizador de alta velocidad (Marca: IKA. Modelo: Ultra-Turax T8). Se cargaron 2,2 g de la suspensión resultante en 24 de los matraces de 10 ml del reactor, que estaba provisto de un calentador, un agitador mecánico y una bomba de jeringa. En cada

ES 2 318 823 T3

matraz de reacción se cargaron otros 3779 g de tolueno. Los matraces se calentaron hasta 80°C y se conectó el agitador (500 rpm). Se añadió agua a los tubos en la cantidad necesaria para obtener diversos ratios de prepolímero respecto al agua. Tras 3 horas de agitación a esta temperatura, se añadió la cantidad deseada de epíclorhidrina (en este Ejemplo, la epíclorhidrina se añadió hasta una cantidad igual al 20% del peso en seco del prepolímero) a lo largo de un período de 1,5 horas. Se dejó que la reacción continuara durante otras dos horas antes de añadirle 224,4 mg (0,0056 moles) de hidróxido de sodio (en una solución en agua al 40% en peso), que se incorporaron a lo largo de un período de 2 horas. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se detuvo la agitación. Los gránulos se purificaron eliminando el tolueno, lavándolos con metanol, y a continuación con una solución de NaOH al 20% (para eliminar el tensoactivo), y finalmente con HCl para protonar los gránulos. A continuación, los gránulos se lavaron dos veces con agua desionizada para eliminar el exceso de HCl. Los gránulos se criodesecaron durante 3 días para proporcionar un fino polvo blanco.

Se analizaron en un tampón no interfiriente y en un simulante gastrointestinal la capacidad de quelación (CQ) y el ratio de dilatación de los gránulos sintetizados por este método. Los resultados se resumen en la Tabla 9.

TABLA 9

Gránulos de gel de 1,3 diaminopropano/1,3-dicloropropano/ECH. Efecto del ratio del monómero respecto al agua sobre la Capacidad de Quelación y la Dilatación

Ratio del monómero respecto al agua	CQ (mmol/g) No interfiriente	CQ (mmol/g) Simulante GI	Dilatación (g de H ₂ O/g de polímero)
1,67	3,85	1,54	2,92
1,42	3,68	1,43	3,34
1,25	3,61	1,34	3,50
1,11	3,55	1,34	3,70
0,83	3,31	1,16	5,22
0,55	2,90	0,91	14,00

Estos resultados muestran que las capacidades de quelación tanto en tampón no interfiriente como en simulante GI aumentan al incrementarse el ratio del monómero respecto al agua, mientras el ratio de dilatación disminuye y alcanza el rango deseado.

Ejemplo 8

Síntesis de partículas micrométricas reticuladas a partir de gel en masa de BTA triturado/ECH utilizando un reactor de polimerización en paralelo de 24 pocillos

En este ejemplo se puso de manifiesto el efecto de variar el ratio del reticulante respecto al monómero sobre la capacidad de quelación y el ratio de dilatación.

Se preparó la siguiente solución patrón: se añadieron 2 equivalentes molares de HCl concentrado a 1 equivalente molar de BTA a lo largo de un período de 2 horas. A continuación se añadió agua a la solución hasta que la solución resultante alcanzó la siguiente composición en porcentajes en peso: BTA 45% en peso, HCl 10% en peso y agua 45% en peso. En cada matraz de un reactor de 24 pocillos que disponía de matraces de 5 ml se introdujeron 0,6 g de la solución patrón preparada. A cada vial se le añadió la cantidad deseada de epíclorhidrina para alcanzar el ratio monómero:reticulante sometido a prueba.

El reactor se calentó hasta 80°C durante 9 horas. El reactor se dejó enfriar. A cada vial se le añadió agua para dilatar el gel resultante. A continuación, se trituró el gel en partículas micrométricas con un homogeneizador de alta velocidad (Marca: IKA. Modelo: Ultra-Turax T8). Las partículas se purificaron eliminando el agua, lavándolas con metanol, a continuación con una solución de NaOH al 20% y finalmente con HCl para protonar la partícula funcionalizada de amina. A continuación, las partículas se lavaron dos veces con agua desionizada para eliminar el exceso de HCl. Las partículas se criodesecaron durante 3 días para proporcionar un fino polvo blanco.

ES 2 318 823 T3

Los resultados de los estudios sobre capacidad de quelación y dilatación se resumen en la Tabla 10.

TABLA 10

5 *Gel BTA/ECH: Datos de Dilatación y Capacidades de Quelación frente al contenido de reticulante. Geles en bloque (El ratio del monómero respecto al agua es del 75% en peso en Pajarita (2 HCl) en agua). Rangos de ratios del monómero respecto al agua desde 3,5 (ECH:BTA=0,85) hasta 4,8 (ECH:BTA=6,4)*

Ratio molar ECH:BTA	CQ (mmol/g) No interfiriente	CQ (mmol/g) Simulante GI	Ratio de Dilatación (g de H ₂ O/g de polímero)
0,70	0,00	0,00	
0,85	2,23	0,35	
1,00	2,46	0,49	16,68
1,15	2,57	0,49	10,98
1,30	2,84	0,58	6,15
1,45	2,91	0,65	4,69
1,60	2,91	0,77	3,85
1,79	2,88	0,85	3,13
1,98	0,00	0,98	2,77
2,00	2,46	1,00	2,55
2,00	2,46	1,00	2,55
2,16	2,73	0,99	2,46
2,35	2,67	0,96	2,20
2,40	2,17	0,93	1,97
2,40	2,17	0,93	1,97
2,80	1,86	0,82	1,81
2,80	1,86	0,82	1,81
3,20	1,63	0,73	1,84
3,20	1,63	0,73	1,84
3,60	1,28	0,64	1,57
3,60	1,28	0,64	1,57
4,00	1,09	0,58	1,57

ES 2 318 823 T3

	4,00	1,09	0,58	1,57
5	4,40	0,88	0,45	2,03
	4,40	0,88	0,45	2,03
	4,90	0,42	0,35	1,47
10	4,90	0,42	0,35	1,47
	5,40	0,42	0,28	1,50
	5,40	0,42	0,28	1,50
15	5,90	0,07	0,27	1,55
	5,90	0,07	0,27	1,55
	6,40	0,06	0,22	1,55
20	6,40	0,06	0,22	1,55

Estos datos muestran que la capacidad de quelación en el simulante GI pasa por un máximo al variar el ratio del reticulante respecto a la amina. En este sistema particular la capacidad de quelación óptima en el simulante GI se observa a un ratio del reticulante de 1,8 a 2,8, que corresponde a un valor del NC de 3,6 a 5,6 respectivamente. En ese rango de reticulación, el ratio de dilatación es mínimo. Se pueden realizar pruebas similares de forma rutinaria para otros monómeros y reticulantes utilizando este protocolo de polimerización para determinar cuál es el ratio que proporciona los resultados deseados para la utilización concreta que se le dará al polímero.

30 Ejemplo 9

Síntesis de gránulos de BTA/ECH micrométricos reticulados por medio de suspensión inversa

35 Se preparó la siguiente solución patrón: se añadieron 2 equivalentes molares de HCl concentrado a 1 equivalente molar de BTA a lo largo de un período de 2 horas. A continuación se añadieron agua y un tensoactivo (sal de sodio del ácido dodecibencensulfónico ramificado, al 30% en peso, en agua) a la solución hasta que la solución resultante alcanzó la siguiente composición en porcentajes en peso: BTA 41,8% en peso, HCl 9,4% en peso, agua 41,1% en peso y tensoactivo (30% en peso en agua) 7,7% en peso.

40 El vaso de reacción utilizado fue un matraz de 0,25 litros de tres bocas, de base circular, con cuatro reguladores de flujo laterales equipado con un baño de calentamiento de aceite, un condensador de reflujo de agua fría y un agitador mecánico con un propulsor de 1 pulgada. En este vaso de reacción se introdujeron 25 g de la solución patrón preparada y 75 g de tolueno.

45 En otro recipiente se preparó una solución de epiclorhidrina en tolueno al 40% en masa. Utilizando una bomba de jeringa se añadió la cantidad deseada de ECH a lo largo de un período de 90 minutos. Se dejó continuar la reacción durante dos horas más antes de comenzar una deshidratación utilizando un aparato Dean Stark. La reacción alcanzó su punto final cuando se había eliminó toda el agua del sistema. Los gránulos se purificaron eliminando el tolueno, lavándolos con metanol, a continuación con una solución de NaOH al 20% (para eliminar el tensoactivo) y finalmente con HCl para protonar los gránulos. A continuación, se lavaron dos veces con agua desionizada para eliminar el exceso de HCl. Los gránulos se criodesecaron durante 3 días para proporcionar un fino polvo blanco.

55

60

65

ES 2 318 823 T3

Los resultados de los estudios sobre capacidad de quelación y dilatación se resumen en la Tabla 11.

TABLA 11

Gránulos de gel de BTA/ECH: Dilatación y Capacidades de Quelación frente al contenido de reticulante

Ratio molar ECH: BTA	CQ (mmol/g) No interfiriente	CQ (mmol/g) Alimento digerido	Ratio de dilatación (g de H ₂ O/g de polímero)
1,00	2,50	0,58	25,29
1,00	2,77	0,55	13,01
1,25	2,97	0,65	7,69
1,25	3,03	0,61	7,07
1,50	3,13	0,71	4,41
1,50	3,14	0,69	3,99
1,75	3,13	0,78	3,06
1,75	3,10	0,87	3,41
2,00	3,07	0,99	3,13
2,00	2,80	1,00	2,82
2,00	2,82	0,73	3,17
2,50	2,76	1,03	2,48
3,00	2,56	0,82	2,40
3,50	0,00	0,71	2,28
3,00	2,32	0,70	2,25
3,00	2,61	0,80	2,03
3,50	2,81	0,59	1,85
4,00	0,00	0,58	1,99
4,00	2,19	0,77	1,93
4,50	2,11	0,30	1,99
5,00	1,96	0,55	1,72

Estos resultados muestran que la capacidad de quelación en el simulante GI pasa por un máximo al variar el ratio del reticulante respecto a la amina. En este sistema particular la capacidad de quelación óptima en el simulante GI se observa a un ratio del reticulante de 1,75 a 3, que corresponde a un valor del NC de 3,5 a 6 respectivamente. En ese rango de reticulación, el ratio de dilatación es mínimo. Se pueden realizar pruebas similares de forma rutinaria para otros monómeros y reticulantes utilizando este protocolo de polimerización para determinar cuál es el ratio que proporciona los resultados deseados para la utilización concreta que se le dará al polímero.

ES 2 318 823 T3

Ejemplo 10

Síntesis de partículas micrométricas reticuladas a partir de un bloque de gel de polialilamina triturado/ECH utilizando un reactor de polimerización en paralelo de 24 pocillos

Este Ejemplo ilustra la síntesis de un polímero utilizando un monómero de alto peso molecular y variando los ratios del monómero respecto al agua en la mezcla de reacción. Las condiciones empleadas fueron idénticas a las descritas en el Ejemplo 8, excepto que se utilizó polialilamina ($P_m=60.000$ g/mol) en lugar de BTA. El ratio de la ECH respecto a la unidad repetida de alilamina fue de 1:0,106 (que corresponde a un NC de 2,2). El ratio inicial de la polialilamina respecto al agua se hizo variar desde 1:1 hasta 1,4. A modo de ejemplo comparativo se utilizó polialilamina reticulada, aislada a partir de tabletas de Renagel.

Ratio molar de la amina respecto al agua	CQ (mmol/g) No interfiriente	CQ (mmol/g) Alimento digerido	Ratio de dilatación (g de H ₂ O/g de polímero)
0,20	3,66	0,92	19,00
0,33	4,12	1,36	6,00
0,50	4,20	1,62	4,00
Renagel	3,85	1,40	9,00

Estos datos indican que un ratio más alto de amina respecto al agua dio lugar a un ratio de dilatación menor y fue acompañado por una mayor capacidad de quelación en el simulante GI. Se pueden realizar pruebas similares de forma rutinaria para otros monómeros y reticulantes utilizando este protocolo de polimerización para determinar cuál es el ratio que proporciona los resultados deseados para la utilización concreta que se le dará al polímero.

Ejemplo 11

Medición del nivel de interferencia en la quelación

Este Ejemplo ilustra la medición de la interferencia en la quelación utilizando un polímero de la invención y, como comparación, un polímero de la técnica anterior. Se preparó un material de poliamina reticulado (EC172A) según el protocolo descrito en el Ejemplo 4, con un ratio molar BTA:ECH de 2,5 y un ratio (BTA+ECH) respecto al agua de 1,73. Se comparó su interferencia en la quelación con la de Renagel.

El "grado de interferencia en la quelación" o "interferencia en la quelación", tal como se utilizan en la presente solicitud, se refieren al porcentaje de reducción de la capacidad de quelación respecto al ión objetivo observada entre experimentos de quelación en un tampón no interfiriente y en un simulante gastrointestinal (GI), a la misma concentración del anión objetivo en equilibrio. En primer lugar se obtuvo una isoterma de la quelación en un tampón no interfiriente representando gráficamente la capacidad de quelación respecto a la concentración de fosfato en equilibrio para una diversidad de concentraciones de fosfato. Después se ajustó la isoterma mediante una función exponencial para predecir la capacidad de quelación a cualquier concentración de fosfato. A continuación se representó la capacidad de quelación medida en el simulante GI sobre la misma isoterma situando en el gráfico el punto que representa la concentración de fosfato respecto a la quelación de fosfato en equilibrio para el simulante GI y trazando una línea vertical a través de este punto hasta intersectar a la isoterma no interfiriente. Entonces se calculó el grado de interferencia como $(CQNI-CQGI)/CQNI*100$.

La interferencia en la quelación para el EC172A se muestra en la Tabla siguiente y en la Figura 3.

$P_{inicial}$ (mM)	P_{eq} (mM)	CQ (mmol/g)	CQ Predicha (mmol/g)	Interferencia (%)
6,25	3,31	1,18	2,17	45,7
6,25	3,28	1,19	2,16	45,0
6,25	3,24	1,21	2,15	44,0

ES 2 318 823 T3

La interferencia en la quelación de Renagel se muestra en la Tabla siguiente y en la Figura 4.

$P_{inicial}$ (mM)	P_{eq} (mM)	CQ (mmol/g)	CQ Predicha (mmol/g)	Interferencia (%)
6,25	2,70	1,42	4,53	68,7
6,25	2,54	1,48	4,46	66,7

La interferencia en la quelación del EC127A es aproximadamente un 34% más baja que la de Renagel.

Ejemplo 12

Propiedades de quelación de iones en aspirados humanos ex vivo

Se preparó un material de poliamina reticulado (EC172A) según el protocolo descrito en el Ejemplo 4, con un ratio molar BTA:ECH de 2,5 y un ratio (BTA+ECH) respecto al agua de 1,73. A continuación se analizó la capacidad de quelación de fosfato de este material en un aspirado humano obtenido como se ha en el Ejemplo 1.

La quelación de fosfato del EC172A se comparó con la del principio farmacéutico activo de polialilamina reticulado aislado a partir de Renagel (Genzyme). El EC172A muestra un nivel de interferencia mucho más bajo, así como un índice de dilatación mucho más bajo (2,5 frente a 9 para Renagel).

	P_{eq} Promedio (mM)	SD (mM)	CQ Promedio (mmol/g)	SD (mM)	CQ Predicha (mmol/g)	% Interferencia
PFAA Renagel	2,37	0,01	1,32	0,00	4,37	70
EC172A	1,55	0,04	1,64	0,02	1,68	2,5

En otro experimento se utilizaron ambos materiales, EC172A y Renagel, en un aspirado humano *ex vivo* diferente para cuantificar el grado de interferencia en la quelación de fosfato producida por solutos en competencia como, por ejemplo, aniones citrato y ácidos biliares. Los aniones citrato y los ácidos biliares se titularon mediante cromatografía iónica y ensayos enzimáticos respectivamente. Los datos que se muestran más abajo (promedio de seis voluntarios) indican que el polímero de la presente invención muestra una selectividad y quelación global de fosfato mucho mejores.

	[PO ₄] mM	CQ (PO ₄) mmol/g	[citrato] mM	CQ (citrato) mmol/g	(Ácido biliar) mM	CQ (Bilis) mmol/g
Control (sin polímero)	5,722		1,667		4,928	
Renagel	3,019	1,078	0,596	0,429	1,32	1,443
EC172A	1,78	1,573	1,316	0,141	4,65	0,109

ES 2 318 823 T3

Ejemplo 13

Medición de la porosidad del gel utilizando la técnica de partición del soluto

5 Este Ejemplo ilustra la medición de la porosidad del gel. Estas mediciones se llevaron a cabo con un polímero de la invención y con un polímero quelante de fosfato comercialmente disponible a efectos de comparación. Como polímero de la invención se preparó un material de poliamina reticulado (EC172A) según el protocolo descrito en el Ejemplo 10, con un ratio molar BTA:ECH de 2,5 y un ratio de (BTA+ECH) respecto al agua de 1,73. A efectos de comparación, se llevaron a cabo las mismas mediciones de porosidad con Renagel.

10 Las sondas fueron 8 polietilenglicoles (PEG) con un PM desde 200 hasta 20.000 Da, y 4 óxidos de polietileno (PEO) (30.000 a 230.000 Da).

15 Se disolvieron todas las sondas en 30mM de un tampón de acetato de amonio pH 5,5 (concentración 5 g/l). Las soluciones sonda se añadieron a un baño de EC172A en HCl (5ml/g) y Renagel en HCl (gel seco 15 ml/g) previamente medidos; a continuación se agitaron durante 4 días en un equipo Vortexer.

20 Las soluciones sonda se diluyeron 10× antes del análisis CL mediante un Detector Evaporativo de Dispersión de Luz de Polymer Lab (para estar en el rango lineal del detector que garantiza que el ratio pico área es igual al ratio peso concentración).

25 El cálculo del volumen no accesible $Volumen = m_{sw} + [1 - c_{antes}/c_{después}]m_{solv}$, donde m_{sw} cantidad de agua absorbida por el gel [g/g de gel seco] m_{solv} cantidad de agua en la que se disolvió la sonda al comienzo [g/g de gel seco] c_{antes} y $c_{después}$: concentraciones de la sonda antes y después del equilibrio. El ratio $c_{antes}/c_{después}$ es igual al ratio de pico área obtenido mediante el análisis de CL.

30 Los resultados de este Ejemplo comparativo se muestran en las Figuras 5 y 6; la Figura 5 ilustra los resultados en términos de peso molecular, mientras la figura 6 ilustra los resultados en términos de tamaño de los solutos. El EC127A muestra una exclusión molecular constante para solutos hasta un PM tan bajo como 200, comparado con Renagel, que muestra una exclusión reducida para un PM tan alto como 1000.

Ejemplo 14

Modificación posterior de los gránulos con clorhidrato de cloropropilamina

35

Preparación de la solución patrón

- Clorhidrato de cloropropilamina (B-SM-34-A) en agua al 50% en peso - d = 1,132
- Hidróxido de sodio en agua al 30% en peso (por dilución de una solución al 50% en peso) - d = 1,335.

40

Síntesis

45 Se utilizó FR-0005-144, un polímero quelante de fosfato preparado según el Ejemplo 9 con un ratio molar BTA:ECH de 2,5, y un ratio (BTA+ECH) respecto al agua de 1,73 como sustrato para una posterior aminación. Los gránulos de FR-0005-144 se traspasaron a viales de 4ml (dos bandejas de 4×6 cada una de las cuales contenía 21 viales) y se añadieron agua, cloropropilamina, una solución patrón de clorhidrato y una solución patrón de hidróxido de sodio utilizando un robot dispensador de líquidos. Los viales se sellaron con una tapa y las bandejas se montaron en reactores equipados con un sistema de calentamiento y agitación individual.

50

Se conectaron el calentamiento y la agitación durante 12 horas: La temperatura del reactor se fijó a 85°C y la velocidad de agitación a 1200 rpm.

55

Purificación

Cada uno de los materiales fue traspasado a tubos de cultivo desechables (16×100mm), lavado una vez con metanol, dos veces con una solución de ácido clorhídrico en agua 1 M y tres veces con agua. Los gránulos se separaron en cada ocasión mediante centrifugación.

60 A continuación se secaron en un liofilizador y se analizó su valoración como comida digerida, tampón no interfiriendo y ratio de dilatación. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 12 y en la figura 7.

65

ES 2 318 823 T3

TABLA 12

Características de los polímero preparados por modificación posterior de los gránulos con clorhidrato de cloropropilamina

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

FR-0005-144	Agua	B-SM-34-A	NaOH	Ratio en peso B-SM-34-A vs FR-0005-144	Ratio mol NaOH (vs B-SM-34-DA)	CQ Pantalla AD (mmol/g)	CQ Pantalla NI (mmol/g)	Ratio de dilatación (g de H ₂ O/g de polímero)
222,1	864,5	22,2	1,71	0,1	0,25	0,94	2,84	2,91
233,3	883,0	46,7	3,59	0,2	0,25	0,91	2,94	2,69
203,7	749,0	61,1	4,70	0,3	0,25	0,95	2,85	2,83
209,1	746,3	83,6	6,43	0,4	0,25	0,97	2,91	2,64
209	723,5	104,5	8,04	0,5	0,25	0,97	2,89	2,58
0	0,0	0,0	0,00					
227	761,3	136,2	10,48	0,6	0,25	0,96	2,90	2,60
235	762,8	164,5	12,65	0,7	0,25	1,00	2,97	2,67
231,3	725,9	185,0	14,23	0,8	0,25	0,99	2,88	2,86
278,5	844,1	250,7	19,28	0,9	0,25	0,99	2,90	3,38
236,2	690,4	236,2	18,17	1,0	0,25	1,00	2,96	2,73
0	0,0	0,0	0,00					
204,1	792,9	20,4	3,14	0,1	0,5	0,92	2,81	2,85
271	1021,5	54,2	8,34	0,2	0,5	0,95	2,81	2,74
247	902,5	74,1	11,40	0,3	0,5	0,97	2,85	2,85
225,5	797,9	90,2	13,87	0,4	0,5	0,97	2,93	2,61
238,2	815,4	119,1	18,32	0,5	0,5	1,01	2,84	2,68
270,7	0,0	0,0	0,00			0,89	2,73	2,98
199,7	660,5	119,8	18,43	0,6	0,5	0,98	2,91	2,70
230,6	736,1	161,4	24,83	0,7	0,5	1,01	3,03	2,46
221,3	680,9	177,0	27,23	0,8	0,5	0,98	2,92	2,58
212,5	629,3	191,3	29,42	0,9	0,5	1,02	3,04	2,61
200,4	570,4	200,4	30,83	1,0	0,5	1,06	2,93	2,46
0	0	0	0					
213,1	826,17	21,3	4,92	0,1	0,75	0,94	2,80	2,92

ES 2 318 823 T3

	203,7	764,66	40,7	9,40	0,2	0,75	0,94	2,81	2,82
5	212,4	771,18	63,7	14,70	0,3	0,75	0,97	2,84	3,04
	218,2	765,38	87,3	20,14	0,4	0,75	1,00	2,88	2,99
	203,4	688,43	101,7	23,47	0,5	0,75	1,03	2,90	2,64
10	0	0	0,0	0,00					
	214,3	698,95	128,6	29,67	0,6	0,75	1,05	2,94	2,50
	228,8	718,09	160,2	36,95	0,7	0,75	1,04	2,95	2,60
15	235,2	709,23	188,2	43,41	0,8	0,75	1,08	3,02	2,55
	216,8	627,06	195,1	45,02	0,9	0,75	1,00	2,95	2,65
	206,7	572,41	206,7	47,69	1,0	0,75	1,00	3,03	2,48
20	0	0	0,0	0,00					
	199,7	772,69	20,0	6,14	0,1	1,0	0,97	2,75	2,85
	206,4	771,62	41,3	12,70	0,2	1,0	0,97	2,77	3,30
25	216	779,26	64,8	19,94	0,3	1,0	0,98	2,83	2,93
	213,3	741,63	85,3	26,25	0,4	1,0	1,00	2,85	3,43
	212,9	712,4	106,5	32,75	0,5	1,0	1,04	2,95	2,66
30	193,3	0	0,0	0,00			0,95	2,73	2,95
	240,6	773,63	144,4	44,41	0,6	1,0	1,02	2,94	2,88
	294,5	908,43	206,2	63,42	0,7	1,0	1,07	2,94	2,58
35	214,1	632,43	171,3	52,69	0,8	1,0	1,06	3,05	2,60
	205,5	580,15	185,0	56,90	0,9	1,0	1,08	3,04	2,66
	201,2	541,7	201,20	61,90	1,0	1,0	1,09	3,07	2,91
40	0	0,0	0,00	0,00					

Ejemplo 15

45 *Síntesis de partículas micrométricas reticuladas a partir de fosfato utilizando de N,N'(tetra-3-aminopropil) 1,4 diaminobutano/epiclorhidrina*

Se preparó la siguiente solución patrón: se añadió 1 equivalente molar de ácido fosfórico (Aldrich, 85% en peso en agua) a 1 equivalente molar de N,N'(tetra-3-aminopropil) 1,4 diaminobutano a lo largo de un período de 2 horas. A continuación se añadió agua a la solución hasta que la solución resultante alcanzó la siguiente composición en porcentajes en peso: N,N'(tetra-3-aminopropil) 1,4 diaminobutano 42% en peso, H₃PO₄ 13% en peso y agua 45% en peso. El reactor contenía 24 pocillos, utilizaba matraces de 5 ml y cada matraz contenía una barra de agitación magnética. En cada matraz se colocaron 0,6-0,7 g de la solución patrón preparada. Se conectaron los agitadores. A cada vial se le añadió la cantidad deseada de epiclorhidrina pura. El reactor se calentó a 60°C durante 1 hora y, a continuación, se calentó a 80°C durante 8 horas. Se dejó enfriar el reactor. A cada vial se le añadió agua para dilatar el gel resultante. El gel se traspasó a una bandeja 4x6 con tubos de ensayo de 10 ml. A continuación se trituró el gel en partículas micrométricas con una trituradora mecánica (Marca: IKA. Modelo: Ultra-Turax T8). Las partículas se purificaron eliminando el agua, lavándolas con metanol y lavándolas posteriormente con una solución de NaOH al 20%. Las partículas de gel se lavaron posteriormente con HCl 1.0 molar, se mezclaron durante 30 minutos y, a continuación, se dejó reposar el gel y se decantó el líquido sobrenadante. Este proceso se repitió 5 veces para protonar la partícula funcionalizada de amina con cloruro y reemplazar el H₃PO₄ fijado. Después se lavaron las partículas de gel con una solución de NaOH al 20% para desprotonar las partículas funcionalizadas de amina. A continuación, las partículas del gel se lavaron dos veces con agua desionizada para eliminar el exceso de NaOH/NaCl. Las partículas del gel se criodesecaron durante 3 días para producir un fino polvo blanco. La síntesis se resume en la Tabla 13.

65

ES 2 318 823 T3

TABLA 13

Síntesis de geles que han sido impresos molecularmente con ácido fosfórico. ID 102776

Fila	Col	B-SM- 20- TeA (mg)	B-SM- 20-TeA (Moles)	Ácido Fosfórico (mg)	Agua (mg)	X-EP- 1 (mg)	X-EP-1 (Moles)	B- SM- 20- TeA/ H ₃ PO ₄	X- EP- 1/B- SM- 20- TeA	Gel Presente en pocillo
1.0	1.0	347,5	0,0011	107,7	369,8	71,1	0,0008	1,0	0,70	*
1.0	2.0	339,5	0,0011	105,2	361,4	79,4	0,0009	1,0	0,80	*
1.0	3.0	337,7	0,0011	104,6	359,4	88,8	0,0010	1,0	0,90	✓
1.0	4.0	352,1	0,0011	109,1	374,8	102,9	0,0011	1,0	1,00	✓
1.0	5.0	355,4	0,0011	110,1	378,2	114,3	0,0012	1,0	1,10	✓
1.0	6.0	366,1	0,0012	113,4	389,6	128,4	0,0014	1,0	1,20	✓
2.0	1.0	355,3	0,0011	110,1	378,1	135,0	0,0015	1,0	1,30	✓
2.0	2.0	338,6	0,0011	104,9	360,4	138,6	0,0015	1,0	1,40	✓
2.0	3.0	356,2	0,0011	110,4	379,1	156,2	0,0017	1,0	1,50	✓
2.0	4.0	349,7	0,0011	108,3	372,2	163,5	0,0018	0,99	1,61	✓
2.0	5.0	342,2	0,0011	106,0	364,2	170,0	0,0018	1,0	1,70	✓
2.0	6.0	351,4	0,0011	108,9	374,1	184,9	0,0020	1,0	1,80	✓
3.0	1.0	364,1	0,0012	112,8	387,5	212,8	0,0023	1,0	2,00	✓
3.0	2.0	351,2	0,0011	108,8	373,8	246,4	0,0027	1,0	2,40	✓
3.0	3.0	358,3	0,0011	111,0	381,4	293,2	0,0032	1,0	2,81	✓
3.0	4.0	340,2	0,0011	105,4	362,1	318,2	0,0034	1,0	3,20	✓
3.0	5.0	368,9	0,0012	114,3	392,6	388,2	0,0042	1,0	3,59	✓
3.0	6.0	360,5	0,0011	111,7	383,7	421,5	0,0046	1,0	4,00	✓
4.0	1.0	345,3	0,0011	107,0	367,5	444,0	0,0048	1,0	4,40	✓
4.0	2.0	364,0	0,0012	112,8	387,4	510,7	0,0055	1,0	4,80	✓
4.0	3.0	351,2	0,0011	108,8	373,7	533,7	0,0058	1,0	5,20	✓
4.0	4.0	365,5	0,0012	113,2	389,0	598,3	0,0065	0,99	5,63	✓
4.0	5.0	368,5	0,0011	111,1	381,6	628,8	0,0068	1,0	6,02	✓

Los polímeros sintetizados como se describe más arriba quelan fosfato.

A pesar de que en la presente solicitud se han mostrado y descrito los modos de realización preferidos del presente concepto inventivo, para aquellos expertos en la técnica resultará evidente que dichos modos de realización se aportan únicamente a modo de ejemplo. A los expertos en la técnica se les ocurrirán numerosas variaciones, cambios y sustituciones sin apartarse de la invención. Debe entenderse que al llevar a la práctica la invención se pueden emplear diversas alternativas a los modos de realización de la invención descritos en la presente solicitud. El objetivo de las reivindicaciones siguientes es definir el alcance de la invención y qué métodos y estructuras comprendidos en el alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes son cubiertos por las mismas.

ES 2 318 823 T3

Sigue un listado de modos adicionales de realización de la invención.

Modo de realización 1. Un polímero quelante de aniones, donde el polímero quela un anión objetivo, y donde dicho polímero se caracteriza por al menos dos de los siguientes atributos:

a) un ratio de dilatación menor que aproximadamente 5;

b) menos de aproximadamente un 20% del peso del gel accesible a solutos no interactuantes de peso molecular mayor que aproximadamente dos veces el PM del anión objetivo cuando dicho porcentaje se determina en un medio fisiológico; y

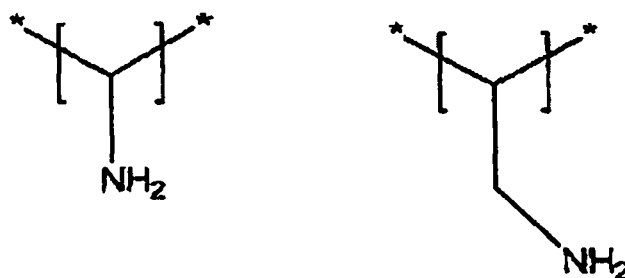
c) una interferencia en la quelación de iones respecto al anión objetivo inferior a aproximadamente el 60% cuando se mide en un simulante gastrointestinal, respecto a un tampón no interfiriente.

Modo de realización 2. El polímero con los atributos del modo de realización 1, donde dicho polímero quela ácidos biliares o citrato con una capacidad inferior a 2 mmol/g.

Modo de realización 3. El polímero con los atributos del modo de realización 1, donde el ratio de dilatación se mide en una solución isotónica y/o pH neutro.

Modo de realización 4. El polímero con los atributos del modo de realización 1, donde el polímero comprende grupos amina.

Modo de realización 5. El polímero con los atributos del modo de realización 4, donde los monómeros de amina se escogen del grupo formado por alilamina, vinilamina, etilenimina, Fórmula 1 y Fórmula 2, donde Fórmula 1 y Fórmula 2 son las siguientes estructuras:



Modo de realización 6. El polímero con los atributos del modo de realización 1, donde los monómeros de amina y los monómeros de amina no poliméricos se escogen del grupo formado por 1,3 diaminopropano, y N,N,N',N'-tetrakis (3-aminopropil) 1,4 diaminobutano, 1,2,3,4 tetra-aminobutano,

Modo de realización 7. El polímero con los atributos del modo de realización 1, donde el polímero comprende un monómero de amina no polimérico y un reticulante.

Modo de realización 8. El polímero con los atributos del modo de realización 1, donde el reticulante está presente en una cantidad superior al 50% en moles del contenido total en amina de los monómeros.

Modo de realización 9. Un polímero quelante de aniones que comprende un monómero de amina no polimérico y un reticulante. Donde el polímero se obtiene mediante un método heterogéneo y el ratio de dilatación del polímero es menor de 5.

Modo de realización 10. Una composición farmacéutica que comprende el polímero con los atributos del modo de realización 1 a 9, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Modo de realización 11. La composición con los atributos del modo de realización 1 donde el anión objetivo se escoge del grupo formado por fosfato y oxalato.

Modo de realización 12. La composición con los atributos del modo de realización 1 donde el anión objetivo es fosfato.

Modo de realización 13. Un polímero quelante de aniones que comprende un monómero de amina no polimérico y un reticulante, donde el polímero se caracteriza por al menos uno de los siguientes atributos:

a) un ratio de dilatación menor que aproximadamente 5;

ES 2 318 823 T3

b) menos de aproximadamente un 20% del peso del gel accesible a solutos no interactuantes de peso molecular mayor que aproximadamente 200, cuando dicho porcentaje se determina en un medio fisiológico; y

5 c) una interferencia en la quelación de iones respecto al fosfato inferior a aproximadamente el 60% cuando se mide en un simulante gastrointestinal, respecto a un tampón no interfiriente.

10 Modo de realización 14. Un polímero quelante de fosfato que comprende un monómero de amina no polimérico y un reticulante, donde dicho polímero se caracteriza por al menos uno de los siguientes atributos:

a) un ratio de dilatación menor que aproximadamente 5;

15 b) menos de aproximadamente un 20% del peso del gel accesible a solutos no interactuantes de peso molecular mayor que aproximadamente 200, cuando dicho porcentaje se determina en un medio fisiológico; y

c) una interferencia en la quelación de iones respecto al fosfato inferior a aproximadamente el 60% cuando se mide en un simulante gastrointestinal, respecto a un tampón no interfiriente.

20 Modo de realización 15. Un polímero quelante de fosfato 4, donde dicho polímero se caracteriza por al menos uno de los siguientes atributos:

a) menos de aproximadamente un 20% del peso del gel accesible a solutos no interactuantes de peso molecular mayor que aproximadamente 200, cuando dicho porcentaje se determina en un medio fisiológico; y

25 b) una interferencia en la quelación de iones respecto al fosfato inferior a aproximadamente el 60% cuando se mide en un simulante gastrointestinal, respecto a un tampón no interfiriente.

30 Modo de realización 16. El polímero con los atributos del modo de realización 15, donde el polímero comprende monómeros de amina no poliméricos y un reticulante, en donde el reticulante está presente en una cantidad superior al 50% en moles del contenido total en amina de los monómeros.

35 Modo de realización 17. El polímero con los atributos del modo de realización 14, donde dicho polímero quela ácidos biliares o citrato con una capacidad inferior a 2 mmol/g.

Modo de realización 18. El polímero con los atributos del modo de realización 14, donde el ratio de dilatación se mide en una solución isotónica y/o pH fisiológico.

40 Modo de realización 19. El polímero con los atributos del modo de realización 15, donde dicho polímero tiene una capacidad quelante mayor de aproximadamente 0,5 mol/g.

45 Modo de realización 20. El polímero con los atributos del modo de realización 15, donde dicho polímero es un polímero de poliimina, y donde el contenido en cloruro del polímero es menor de aproximadamente el 35% en moles del contenido en grupos amina.

50 Modo de realización 21. El polímero con los atributos del modo de realización 1 que comprende uno o más monómeros de amina y uno o más reticulantes, donde el polímero se produce mediante un método en el que la amina se encuentra en el solvente antes de la reticulación en un ratio de amina: solvente desde aproximadamente 3:1 hasta aproximadamente 1:3 y el contenido total de reticulantes añadidos a la mezcla de reacción es tal que el número promedio de conexiones a los monómeros de amina (NC) está entre aproximadamente 2,05 y aproximadamente 6.

55 Modo de realización 22. La composición con los atributos del modo de realización 21 donde el contenido total de reticulantes añadidos a la mezcla es tal que NC está entre aproximadamente 2,2 y aproximadamente 4,5.

Modo de realización 23. El polímero con los atributos del modo de realización 1 producido mediante un método en donde el anión objetivo está presente durante la reacción de reticulación.

60 Modo de realización 24. El polímero con los atributos del modo de realización 1, donde la reacción de reticulación comprende las etapas de:

a) añadir el monómero de amina en forma de una base libre y añadiendo el anión objetivo en su forma ácida;

65 b) añadir un reticulante;

c) llevar a cabo la reacción de reticulación, y

d) eliminar mediante lavado el ión objetivo.

ES 2 318 823 T3

Modo de realización 25. El polímero con los atributos del modo de realización 1, dónde el polímero se produce mediante un método que comprende

5 a) formar un prepolímero soluble

(i) añadiendo el monómero de amina, y después

(ii) añadir una fracción del reticulante para formar un jarabe;

10 b) emulsionar el jarabe en aceite; y

c) añadir la fracción restante del reticulante para formar gránulos reticulados.

15 Modo de realización 26. El polímero con los atributos del modo de realización 1 que comprende uno o más monómeros de amina y uno o más reticulantes, dónde el polímero se produce mediante un método que comprende

a) llevar a cabo una primera reacción entre un monómero de amina y un reticulante para formar un gel;

20 b) hacer reaccionar el gel con un haluro de alquilamino, donde un grupo alquilamino está unido químicamente al gel mediante sustitución del haluro.

25 Modo de realización 27. Una composición farmacéutica que comprende el polímero con los atributos del modo de realización 21 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Modo de realización 28. El polímero con los atributos del modo de realización 1, dónde el polímero está en forma de partículas, y donde las partículas del polímero se encuentran revestidas por una cubierta exterior.

30 Modo de realización 29. Un polímero quelante de iones que comprende uno o más monómeros de amina y uno o más reticulantes donde el polímero se produce mediante un método donde el contenido de reticulantes añadidos a la mezcla de reacción es tal que el número promedio de conexiones con los monómeros de amina esté entre aproximadamente 2,2 y aproximadamente 4,5.

35 Modo de realización 30. El polímero con los atributos del modo de realización 29, dónde el monómero de amina se escoge del grupo formado por 1,3 diaminopropano, y N,N,N',N'-tetrakis(3-aminopropil) 1,4 diaminobutano, 1,2,3,4 tetra-aminobutano, y donde el reticulante se escoge del grupo formado por 1,3 dicloropropano y epíclorhidrina.

40 Modo de realización 31. Una composición farmacéutica que comprende el polímero con los atributos del modo de realización 29 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 Modo de realización 32. Un polímero quelante de iones que comprende N,N,N',N'-tetrakis(3-aminopropil) 1,4 diaminobutano, 1,2,3,4 tetra-aminobutano reticulado con epíclorhidrina donde el polímero se produce mediante un método en donde el ratio de concentración inicial de N',N'-tetrakis(3-aminopropil) 1,4 diaminobutano, 1,2,3,4 tetra-aminobutano a agua es de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:4.

50 Modo de realización 33. El polímero con los atributos del modo de realización 32, dónde el ratio de concentración inicial de N',N'-tetrakis(3-aminopropil) 1,4 diaminobutano, 1,2,3,4 tetra-aminobutano a agua es de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 4:1.

55 Modo de realización 34. Una composición farmacéutica que comprende el polímero con los atributos del modo de realización 32 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

60 Modo de realización 35. Un polímero quelante de fosfato que comprende N,N,N',N'-tetrakis(3-aminopropil) 1,4 diaminobutano, 1,2,3,4 tetra-aminobutano y el reticulante epíclorhidrina donde el reticulante epíclorhidrina añadido a la mezcla de reacción está entre aproximadamente 200% y aproximadamente 300% del contenido total en N',N'-tetrakis(3-aminopropil) 1,4 diaminobutano, 1,2,3,4 tetra-aminobutano.

65 Modo de realización 36. El polímero con los atributos del modo de realización 35, dónde donde el polímero se produce mediante un método en donde el ratio de monómeros a agua en la mezcla de reacción inicial está entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 1:1.

Modo de realización 37. El polímero con los atributos del modo de realización 35, dónde el reticulante epíclorhidrina total añadido a la mezcla de reacción está entre aproximadamente 230 y aproximadamente 270% del contenido total en N',N'-tetrakis(3-aminopropil) 1,4 diaminobutano, 1,2,3,4 tetra-aminobutano.

65 Modo de realización 38. El polímero con los atributos del modo de realización 35, dónde el reticulante epíclorhidrina total añadido a la mezcla de reacción inicial es de aproximadamente 250% en moles del contenido total en N',N'-tetrakis(3-aminopropil) 1,4 diaminobutano, 1,2,3,4 tetra-aminobutano.

ES 2 318 823 T3

Modo de realización 39. El polímero con los atributos del modo de realización 38, producido mediante un método en donde el ratio de (N',N'-tetrakis(3-aminopropil) 1,4 diaminobutano, 1,2,3,4 tetra-aminobutano + epíclorhidrina) a agua es de aproximadamente 1,73:1.

5 Modo de realización 40. El polímero con los atributos del modo de realización 35, dónde el polímero está en forma de perlas semiesféricas.

10 Modo de realización 41. Un polímero quelante de fosfato que comprende monómeros de polialilamina y epíclorhidrina reticulante, en donde el polímero se produce disolviendo los monómeros de polialilamina en un ratio monómeros a agua de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3.

Modo de realización 42. El polímero con los atributos del modo de realización 41, dónde el reticulante de epíclorhidrina total añadido a la mezcla de reacción es aproximadamente un 10% en moles del contenido de polialilamina.

15 Modo de realización 43. Un polímero quelante de fosfato que comprende un reticulante de 1,3 diaminopropano en un ratio molar de aproximadamente 1:1, donde el prepolímero está adicionalmente entrecruzado mediante el reticulante de epíclorhidrina añadido a la mezcla de reacción es de aproximadamente 1,1:1 a aproximadamente 1,7:1.

20 Modo de realización 44. Una composición farmacéutica que comprende el polímero con los atributos del modo de realización 10, 24, 31, o 34 es una formulación líquida que comprende agua y excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 Modo de realización 45. Una composición farmacéutica que comprende el polímero quelante de aniones que enlaza un anión objetivo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, donde la composición está en forma de una tableta masticable o disgregable en la boca, y donde el polímero tiene un ratio de dilatación durante el tiempo necesario para transitar por la cavidad bucal y el esófago menor que aproximadamente 5.

30 Modo de realización 46. Una composición farmacéutica que comprende el polímero quelante de aniones que enlaza un anión objetivo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, donde la composición está en forma de una tableta masticable o disgregable en la boca, y donde el polímero tiene los siguientes atributos:

a) menos de aproximadamente un 20% del peso del gel accesible a solutos no interactuantes de peso molecular mayor que aproximadamente 200, cuando dicho porcentaje se determina en un medio fisiológico; y

35 b) una interferencia en la quelación de iones respecto al fosfato inferior a aproximadamente el 60% cuando se mide en un simulante gastrointestinal, respecto a un tampón no interfiriente.

40 Modo de realización 47. La composición con los atributos del modo de realización 46 donde el polímero tiene una temperatura de transición mayor que 50°C.

45 Modo de realización 48. La composición con los atributos del modo de realización 46 donde los excipientes se escogen del grupo formado por sacarosa, manitol, xilitol, maltodextrina, fructosas, sorbitol y combinaciones de los mismos, y donde la composición se produce mediante un método en donde el polímero se preformula con dicho excipiente para formar una solución sólida.

Modo de realización 49. La composición con los atributos del modo de realización 46 donde el anión objetivo del polímero es el fosfato.

50 Modo de realización 49. La composición con los atributos del modo de realización 46 donde el polímero quela un ion *in vivo* con una capacidad quelante mayor que 0,5 mmol/g.

55 Modo de realización 50. La composición con los atributos del modo de realización 46 donde el polímero quela un ion *in vivo* con una capacidad quelante mayor que 0,5 mmol/g.

Modo de realización 51. La composición con los atributos del modo de realización 46 donde el polímero quelante de aniones *in vivo* comprende más que aproximadamente el 50% en peso de la tableta.

60 Modo de realización 52. La composición con los atributos del modo de realización 46 donde la tableta tiene forma cilíndrica con un diámetro de aproximadamente 22 mm y una altura de aproximadamente 4 mm y el polímero quelante de aniones comprende más que aproximadamente 1,6 g.

65 Modo de realización 53. La composición farmacéutica con los atributos del modo de realización 46 donde los excipientes se escogen del grupo formado por agentes endulzantes, ligantes, lubricantes, y disgregantes.

Modo de realización 54. La composición farmacéutica con los atributos del modo de realización 53 donde el polímero está presente en partículas de menos de aproximadamente 40 μm de diámetro medio.

ES 2 318 823 T3

Modo de realización 55. La composición farmacéutica con los atributos del modo de realización 53 donde el agente edulcorante se escoge del grupo formado por sacarosa, manitol, xilitol, maltodextrina, fructosa y sorbitol, y combinaciones de los mismos.

5 Modo de realización 56. Un método para medir la interferencia en la quelación de iones objetivo para un polímero quelante de iones mediante:

a) añadir el polímero quelante de iones a un tampón no interfiriente que contiene el ión objetivo y medir la capacidad del polímero para quelar el ión objetivo;

10 b) fabricar un tampón interfiriente digiriendo artificialmente con enzimas GI de mamífero un alimento estandarizado y/o aspirando quimo del tracto gastrointestinal superior de mamíferos que hayan ingerido dicho alimento estandarizado, donde el alimento estandarizado contiene el ión objetivo;

15 c) añadir el polímero quelante de iones al tampón interfiriente y medir la capacidad de quelación del ion objetivo, donde dicha capacidad se obtiene a partir de la diferencia entre la concentración de iones objetivo en el tampón interfiriente antes y después de la incorporación del polímero quelante de iones; y

20 d) calcular el grado de interferencia en la quelación, como la proporción de disminución de la capacidad de quelación del ión objetivo observada entre la medición de la quelación en un tampón no interfiriente y en el tampón interfiriente a la misma concentración de iones en equilibrio.

25 Modo de realización 57. Un método para escoger un polímero quelante de iones que quela un ion objetivo, comprendiendo dicho polímero monómero y reticulante, donde dicho polímero se caracteriza por al menos uno de los siguientes atributos:

a) un ratio de dilatación menor que aproximadamente 5;

30 b) menos de aproximadamente un 20% del peso del gel accesible a solutos no interactuantes de peso molecular mayor que aproximadamente dos veces el PM del anión objetivo cuando dicho porcentaje se determina en un medio fisiológico; y

35 c) una interferencia en la quelación de iones respecto al anión objetivo inferior a aproximadamente el 60% cuando se mide en un simulante gastrointestinal, respecto a un tampón no interfiriente,

comprendiendo dicho método:

40 i) variar:

(1) el ratio de reticulante respecto al monómero;

(2) el ratio de (monómero + reticulante) respecto al solvente en el medio de reacción;

45 (3) la carga neta del polímero a un pH fisiológico y tonicidad; y/o

(4) el equilibrio hidrófilo/hidrófobo del esqueleto del polímero;

50 ii) evaluar la capacidad de dilatación, la porosidad y la interferencia en la quelación de iones del polímero resultante; y

iii) escoger un polímero que tenga al menos una de dichas características.

55 Modo de realización 58. Un método para mejorar las propiedades terapéuticas y/o la adecuación para su administración y/o las propiedades farmacéuticas de un polímero de poliamina, que comprende al menos una de las siguientes etapas:

60 a) reticular dicho polímero con un reticulante, de modo que el número promedio de conexiones con el monómero de poliamina esté entre aproximadamente 2,05 y aproximadamente 6; y/o

b) producir dicho polímero mediante un proceso en donde la poliamina se encuentra inicialmente presente en agua en un ratio poliamina:agua desde aproximadamente 3:1 hasta aproximadamente 1:3.

65 Modo de realización 59. Un método para fabricar un polímero quelante de aniones que comprende combinar un monómero de amina con un reticulante mediante un proceso heterogéneo, y en donde el polímero quelante de fosfato se caracteriza por al menos dos de los siguientes atributos:

ES 2 318 823 T3

a) un ratio de dilatación menor que aproximadamente 5;

5 b) menos de aproximadamente un 20% del peso del gel accesible a solutos no interactuantes de peso molecular mayor que aproximadamente dos veces el PM del anión objetivo cuando dicho porcentaje se determina en un medio fisiológico; y

c) una interferencia en la quelación de iones respecto al anión objetivo inferior a aproximadamente el 60% cuando se mide en un simulante gastrointestinal, respecto a un tampón no interfiriente.

10

Modo de realización 60. El método con los atributos del modo de realización 59, dónde el monómero de amina es un monómero de amina no polimérico.

15

Modo de realización 61. El método con los atributos del modo de realización 59, dónde el polímero comprende monómeros de amina y un reticulante, donde la cantidad de reticulante está presente en una cantidad que es mayor que el 50% en moles del contenido total de monómeros de amina.

20

Modo de realización 62. El método con los atributos del modo de realización 59, dónde el monómero de amina es una polialilamina.

Modo de realización 63. El método con los atributos del modo de realización 59, dónde el reticulante es epíclorhidrina.

25

Modo de realización 64. Un polímero quelante de aniones que quela un ion objetivo, donde el polímero se produce reticulando un monómero de amina con un reticulante mediante un proceso heterogéneo, y en donde el polímero se caracteriza por al menos dos de los siguientes atributos:

a) un ratio de dilatación menor que aproximadamente 5;

30

b) menos de aproximadamente un 20% del peso del gel accesible a solutos no interactuantes de peso molecular mayor que aproximadamente dos veces el PM del anión objetivo cuando dicho porcentaje se determina en un medio fisiológico; y

35

c) una interferencia en la quelación de iones respecto al anión objetivo inferior a aproximadamente el 60% cuando se mide en un simulante gastrointestinal, respecto a un tampón no interfiriente.

40

Modo de realización 65. El polímero con los atributos del modo de realización 64 dónde el monómero de amina es un monómero de amina no polimérico.

Modo de realización 66. El polímero con los atributos del modo de realización 64, dónde el polímero comprende monómeros de amina y reticulante, donde el reticulante está presente en una cantidad que es mayor que el 50% en moles del contenido total de monómeros de amina.

45

Modo de realización 67. El polímero con los atributos del modo de realización 64 dónde el monómero de amina es una polialilamina.

Modo de realización 68. El polímero con los atributos del modo de realización 64 dónde la polialilamina se reticula con epíclorhidrina.

50

Modo de realización 69. Un método para eliminar el anión de un animal, que comprende administrar una cantidad eficaz de un polímero al animal, donde el polímero es un polímero quelante de aniones que quela un anión objetivo, y donde dicho polímero se caracteriza por al menos dos de los siguientes atributos:

55

a) un ratio de dilatación menor que aproximadamente 5;

60

b) menos de aproximadamente un 20% del peso del gel accesible a solutos no interactuantes de peso molecular mayor que aproximadamente dos veces el PM del anión objetivo cuando dicho porcentaje se determina en un medio fisiológico; y

c) una interferencia en la quelación de iones respecto al anión objetivo inferior a aproximadamente el 60% cuando se mide en un simulante gastrointestinal, respecto a un tampón no interfiriente.

65

Modo de realización 70. El método con los atributos del modo de realización 69, dónde el polímero comprende un monómero de amina no polimérico y un reticulante.

ES 2 318 823 T3

Modo de realización 71. El método con los atributos del modo de realización 69, dónde el polímero comprende monómeros de amina y reticulante, donde el reticulante está presente en una cantidad que es mayor que el 50% en moles del contenido total de monómeros de amina.

5 Modo de realización 72. El método con los atributos del modo de realización 69, dónde el anión es fosfato.

Modo de realización 73. El método con los atributos del modo de realización 69, dónde el animal padece al menos una enfermedad escogida del grupo formado por las del grupo formado por hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipertiroidismo, síntesis renal deprimida de calcitrol, tetania debida a hipocalcemia, insuficiencia renal, calcificación ectópica de los tejidos blandos y ERT.

10

Modo de realización 74. El método con los atributos del modo de realización 72 dónde el animal es un ser humano.

Modo de realización 75. El método con los atributos del modo de realización 72 dónde dicho fosfato se elimina del tracto gastrointestinal.

15

Modo de realización 76. El método con los atributos del modo de realización 72 dónde dicha administración es oral.

Modo de realización 77. El método con los atributos del modo de realización 72 dónde dicho polímero se administra conjuntamente con al menos uno entre inhibidores de bomba de protones, calcimiméticos, vitaminas y análogos de los mismas, o un quelante de fosfato.

20

Modo de realización 78. El método con los atributos del modo de realización 77 dónde el quelante de fosfato es al menos uno de carbonato de aluminio, carbonato de calcio, acetato de calcio, carbonato de lantano o clorhidrato de SEVELAMER.

25

30

35

40

45

50

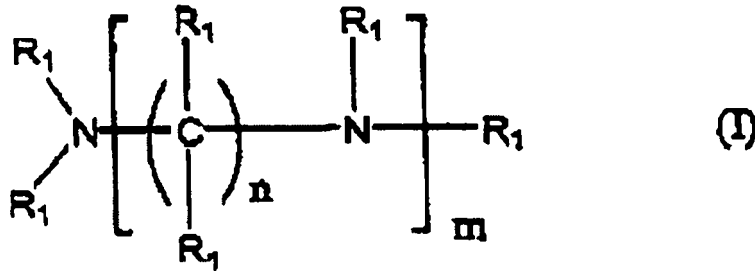
55

60

65

REIVINDICACIONES

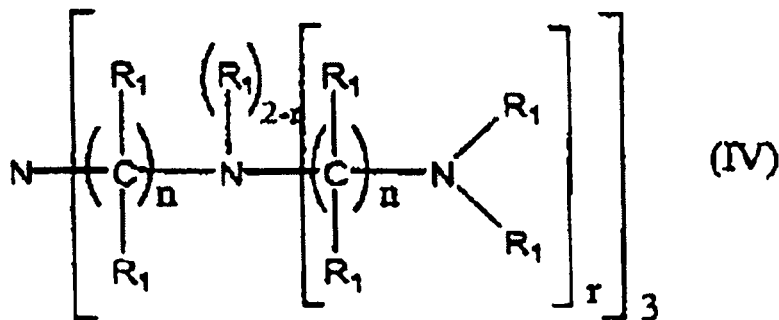
1. Uso de un polímero en la fabricación de una composición farmacéutica para tratar una dolencia escogida entre hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperparatiroidismo, síntesis renal deprimida de calcitriol, tetania debida a hipocalcemia, insuficiencia renal, calcificación ecotópica en tejidos blandos, insuficiencia renal crónica y metabolismo anabólico, siendo el polímero un polímero de amina reticulada que comprende un monómero de amina, en donde la amina está reticulada con un agente reticulante, siendo el monómero de amina una amina de fórmula (I)



en donde cada n, de manera independiente, es igual o mayor que 3; m es igual a o mayor que 1; y cada R₁, de manera independiente, es H o alquilo o arilo opcionalmente sustituido o está unido a un R₁ próximo, para formar un grupo alicíclico, aromático, o heterocíclico opcionalmente sustituido,

o

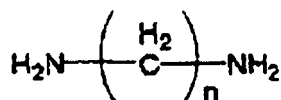
la fórmula (IV)



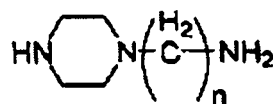
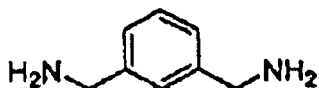
en donde cada n, de manera independiente, es igual a o mayor que 3; cada r, de manera independiente, es 0, 1, ó 2; y cada R₁, de manera independiente, es H o alquilo o arilo opcionalmente sustituido o está unido a un R₁ próximo para formar un grupo alicíclico, aromático, o heterocíclico opcionalmente sustituido.

2. Uso según la reivindicación 1, en donde la dolencia tratada se escoge entre hiperfosfatemia e insuficiencia renal.

3. Uso según la reivindicación 2, en donde la amina de fórmula (I) es una amina escogida entre el grupo constituido por



n: 3, 4, o 5



ES 2 318 823 T3

16. El polímero de amina reticulada para uso como agente farmacéutico según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, en donde la reacción de reticulación que conduce a la formación de gel se lleva a cabo usando un

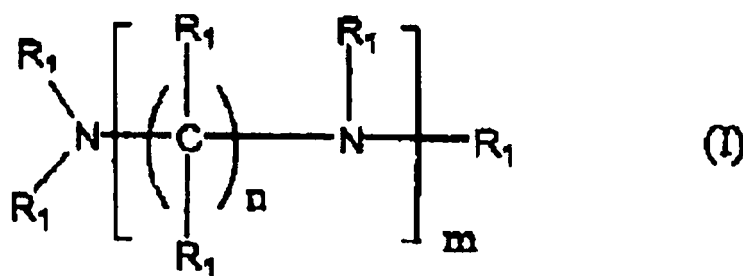
i) método homogéneo o

ii) método heterogéneo.

17. El polímero de amina reticulada para uso como agente farmacéutico para tratar una dolencia escogida entre hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperparatiroidismo, síntesis renal deprimida de calcitriol, tetania debida a hipocalcemia, insuficiencia renal, calcificación ecotópica en tejidos blandos, insuficiencia renal crónica y metabolismo anabólico,

el polímero de amina reticulada que comprende un monómero de amina, en donde la amina se reticula con un agente reticulante,

siendo el monómero de amina una amina de fórmula (I)

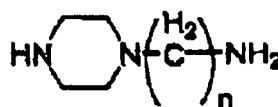
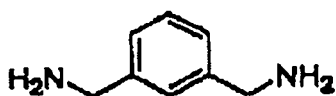
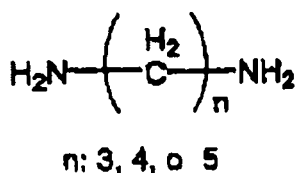


en donde cada n, de manera independiente, es igual a o mayor que 3; m es igual a o mayor que 1; y cada R₁, de manera independiente, es H o alquilo o arilo opcionalmente sustituido o está unido a un R₁ próximo para formar un grupo alicíclico, aromático, o heterocíclico opcionalmente sustituido.

18. El polímero de amina reticulada para uso como agente farmacéutico según la reivindicación 17, por lo cual la dolencia tratada se escoge entre hiperfosfatemia e insuficiencia renal.

19. El polímero de amina reticulada para uso como agente farmacéutico según la reivindicación 18, en donde

la amina de fórmula (I) es una amina escogida entre el grupo constituido por



20. El polímero de amina reticulada para uso como agente farmacéutico según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, en donde el agente reticulante tiene al menos dos grupos funcionales.

21. El polímero de amina reticulada para uso como agente farmacéutico según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, en donde la reacción de reticulación se lleva a cabo en solución de bloqueo o en medio disperso.

22. El polímero de amina reticulada para uso como agente farmacéutico, en donde la reacción de reticulación que conduce a la formación de gel se lleva a cabo usando un

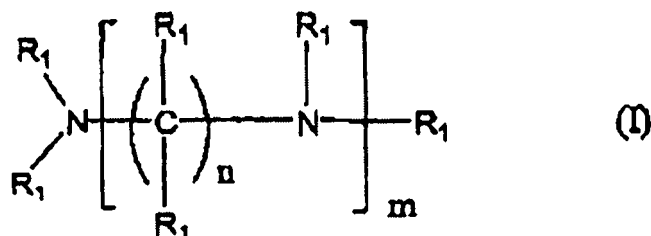
i) método homogéneo o

ii) método heterogéneo.

ES 2 318 823 T3

23. La composición farmacéutica para tratar una dolencia escogida entre hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperparatiroidismo, síntesis renal deprimida de calcitriol, tetania debida a hipocalcemia, insuficiencia renal, calcificación ecotópica en tejidos blandos, insuficiencia renal crónica y metabolismo anabólico, que contiene un polímero y un excipiente farmacéuticamente aceptable,

siendo el polímero un polímero de amina reticulado que comprende un monómero de amina, en donde la amina se reticula con un agente reticulante siendo el monómero de amina una amina de fórmula (I)

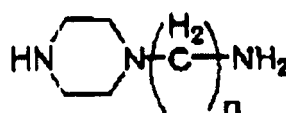
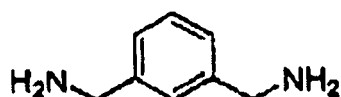
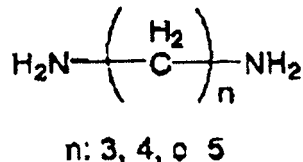


en donde cada n, de manera independiente, es igual a o mayor que 3; m es igual a o mayor que 1; y cada R₁, de manera independiente, es H o alquilo o arilo opcionalmente sustituido; o está unido a un R₁ próximo para formar un grupo alicíclico, aromático, o heterocíclico opcionalmente sustituido.

24. La composición farmacéutica para tratar una dolencia según la reivindicación 23, en donde la dolencia tratada se escoge entre hiperfosfatemia e insuficiencia renal.

25. La composición farmacéutica para tratar una dolencia según la reivindicación 24, en donde

la amina de fórmula (I) es una amina escogida entre el grupo constituido por



26. La composición farmacéutica para tratar una dolencia según cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, en donde el agente reticulante tiene al menos dos grupos funcionales.

27. La composición farmacéutica para tratar una dolencia según cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26, en donde la reacción de reticulación se lleva a cabo tanto en solución de bloqueo como en medio disperso.

28. La composición farmacéutica para tratar una dolencia según cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27, en donde la reacción de reticulación que conduce a la formación de gel se lleva a cabo usando un

i) método homogéneo o

ii) método heterogéneo.

FIGURA 1

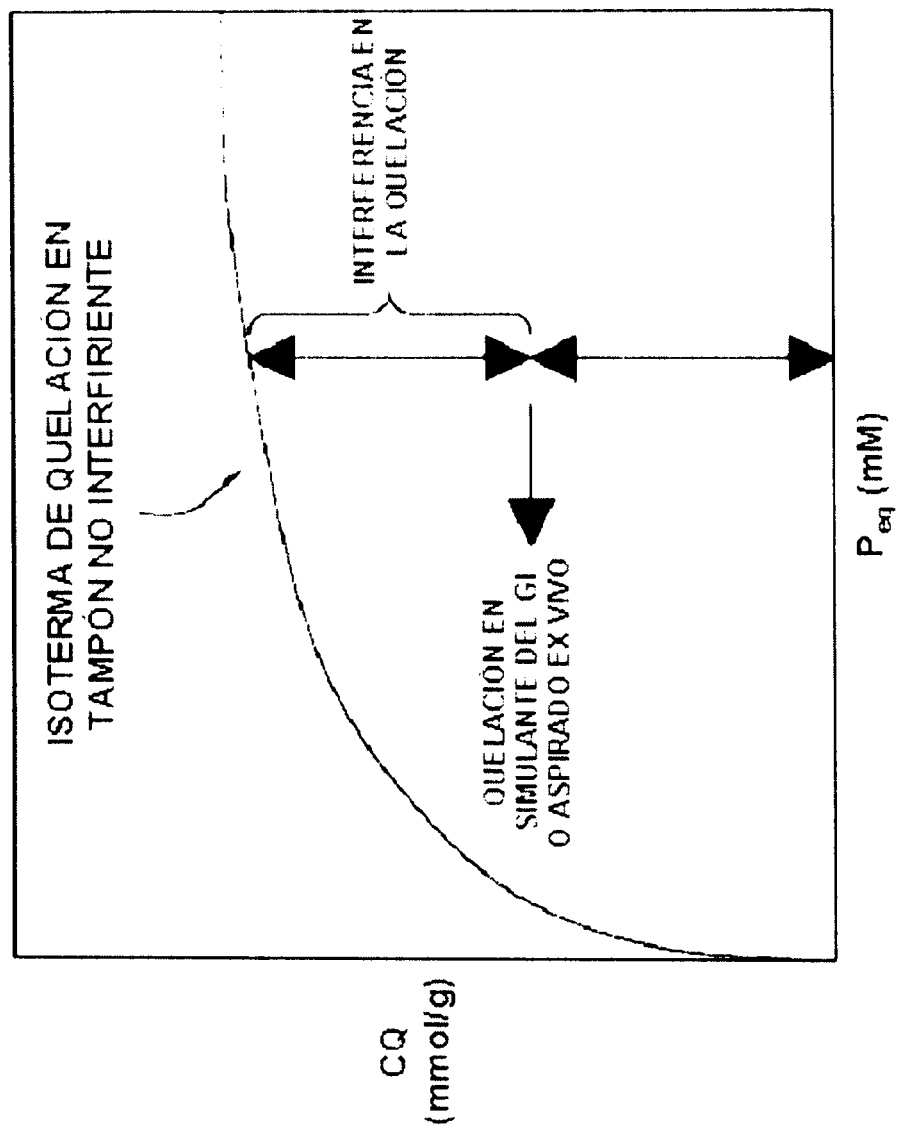


FIGURA 2

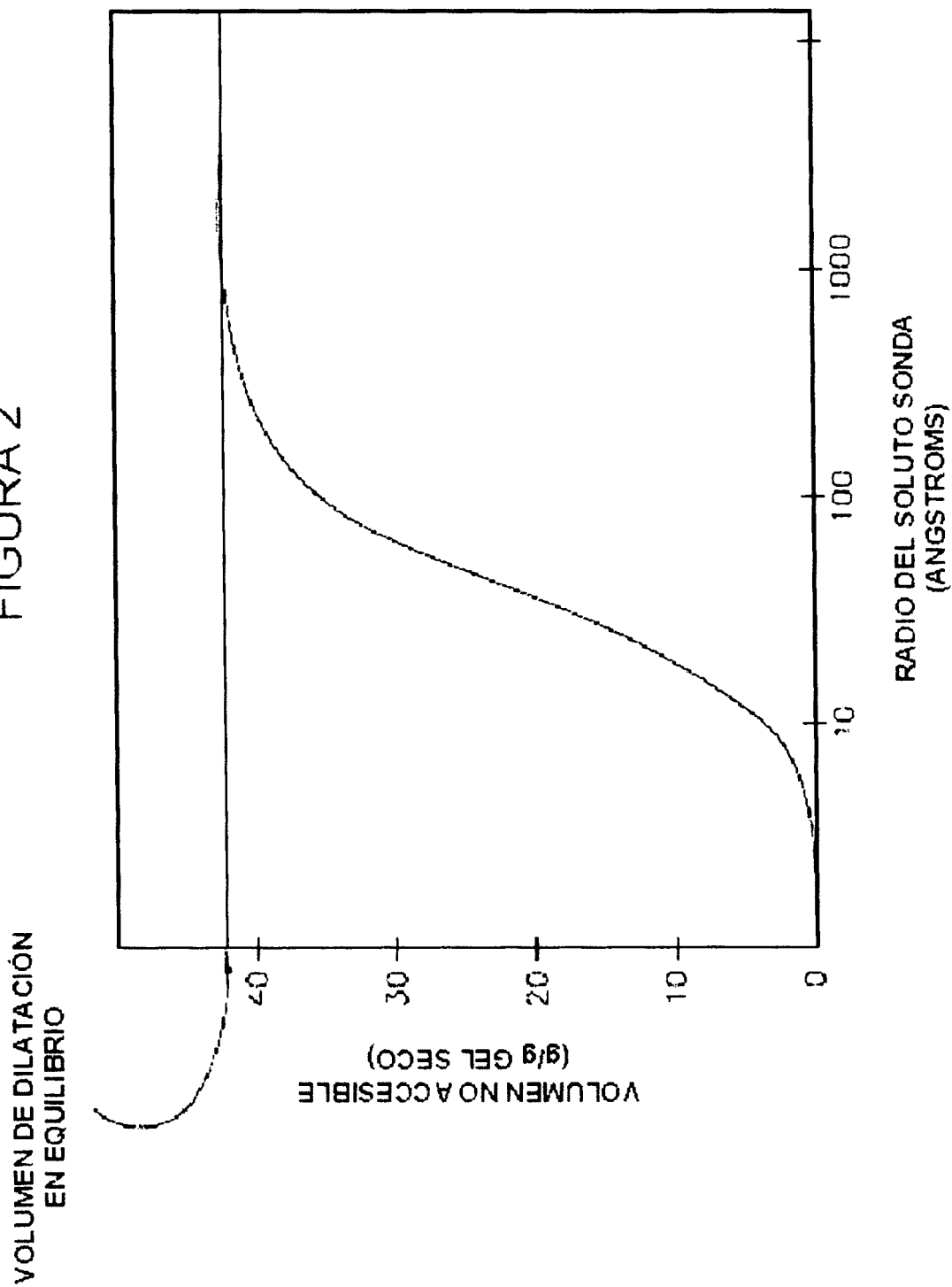


FIGURA 3

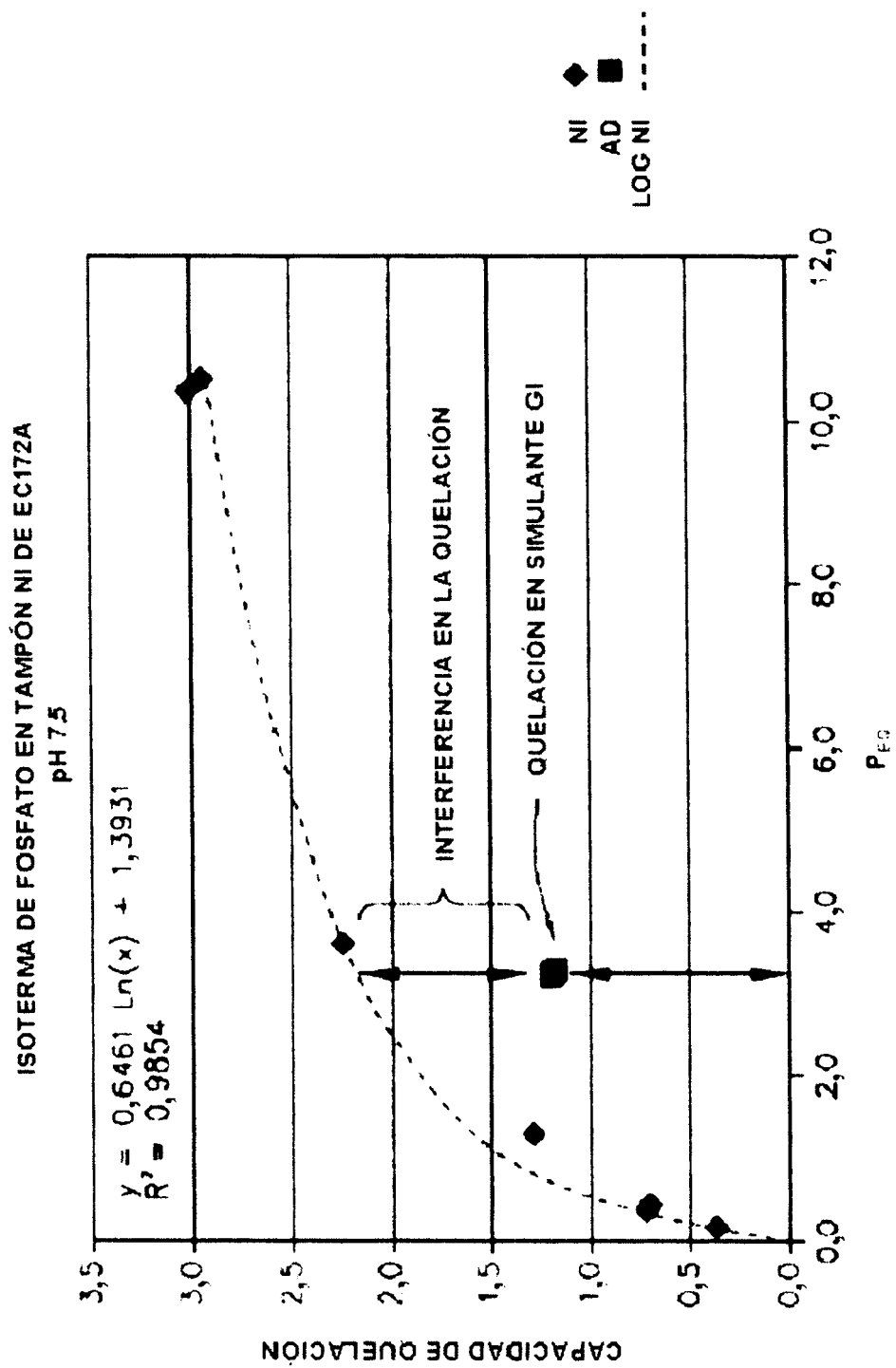


FIGURA 4

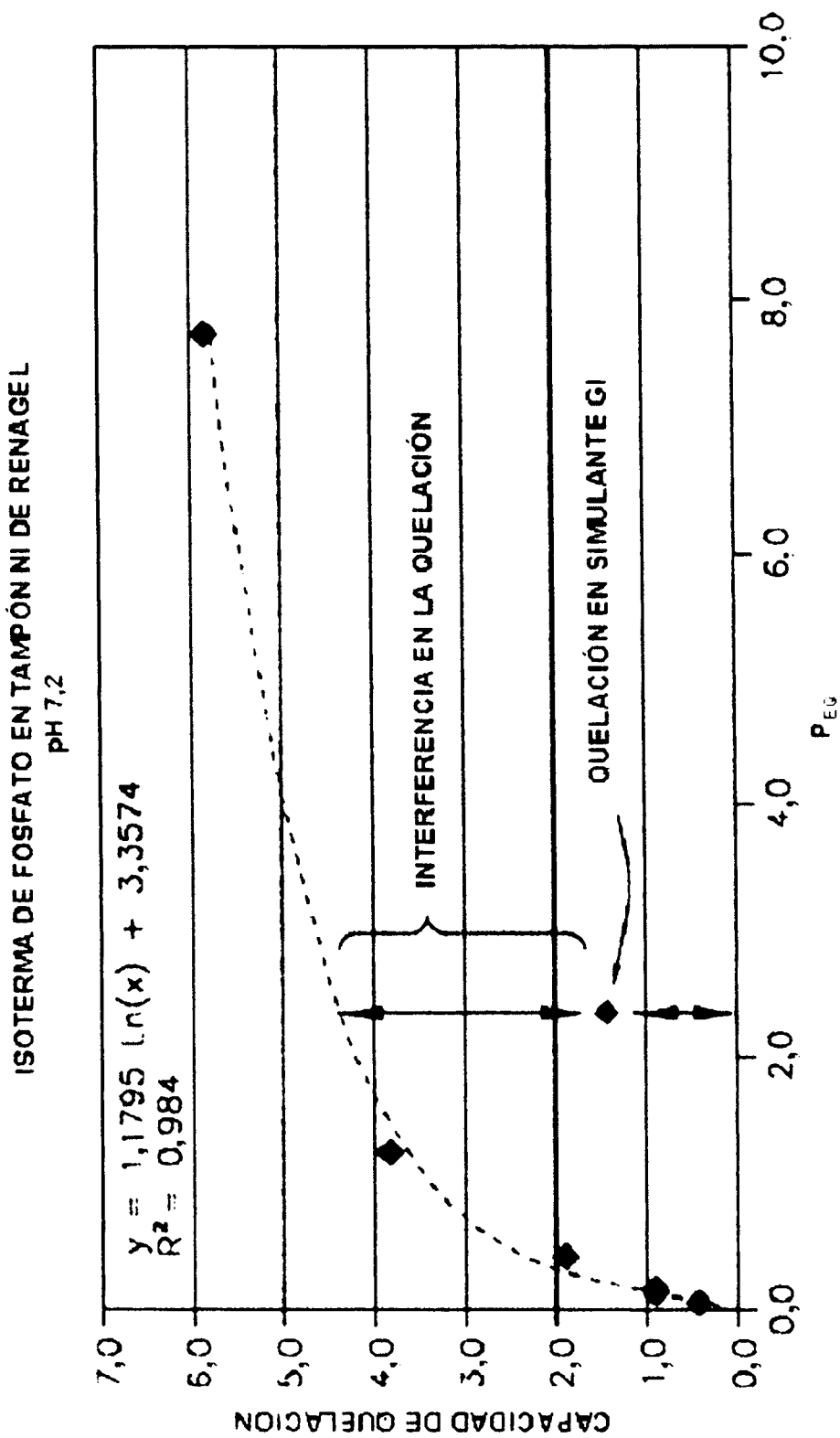


FIGURA 5

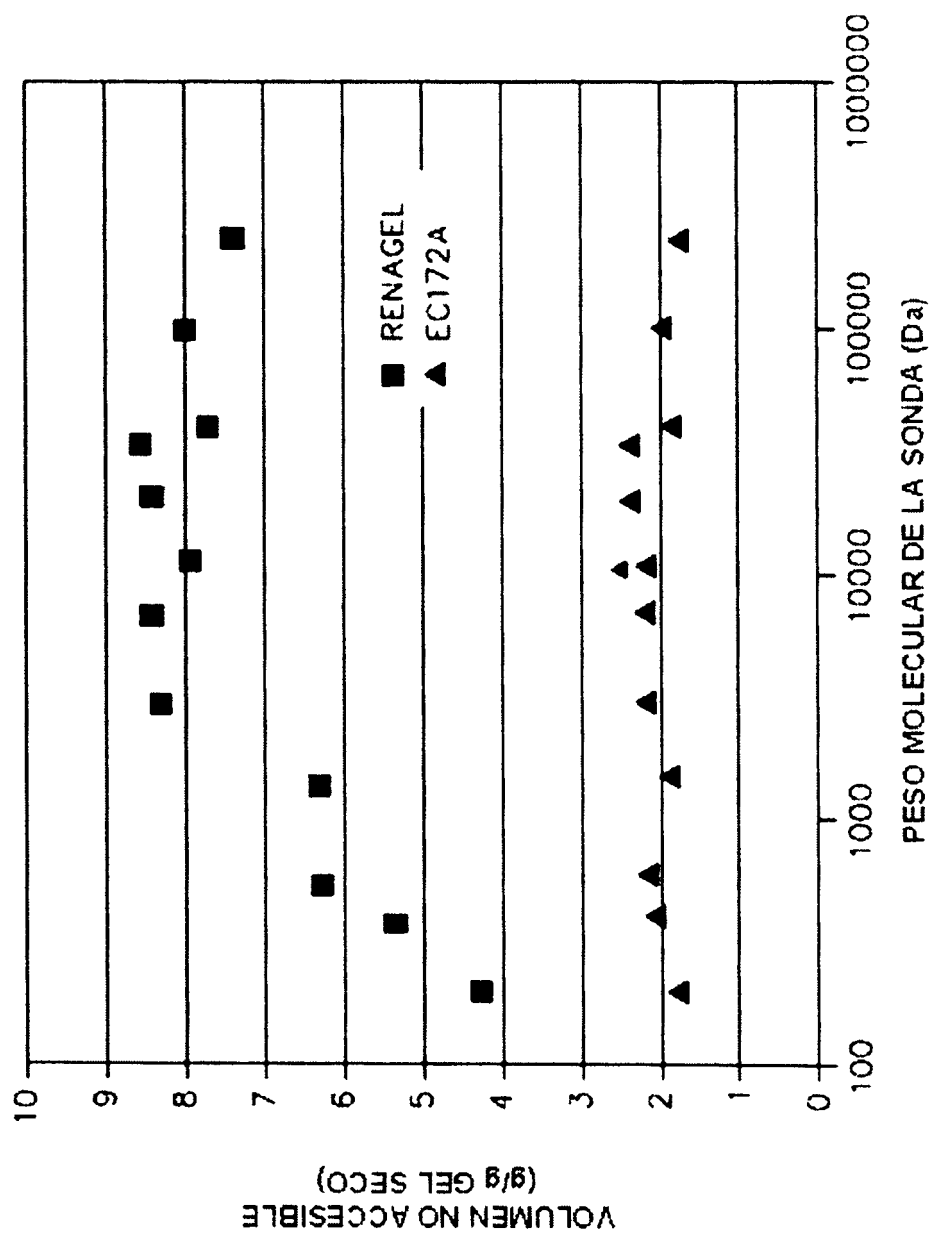


FIGURA 6

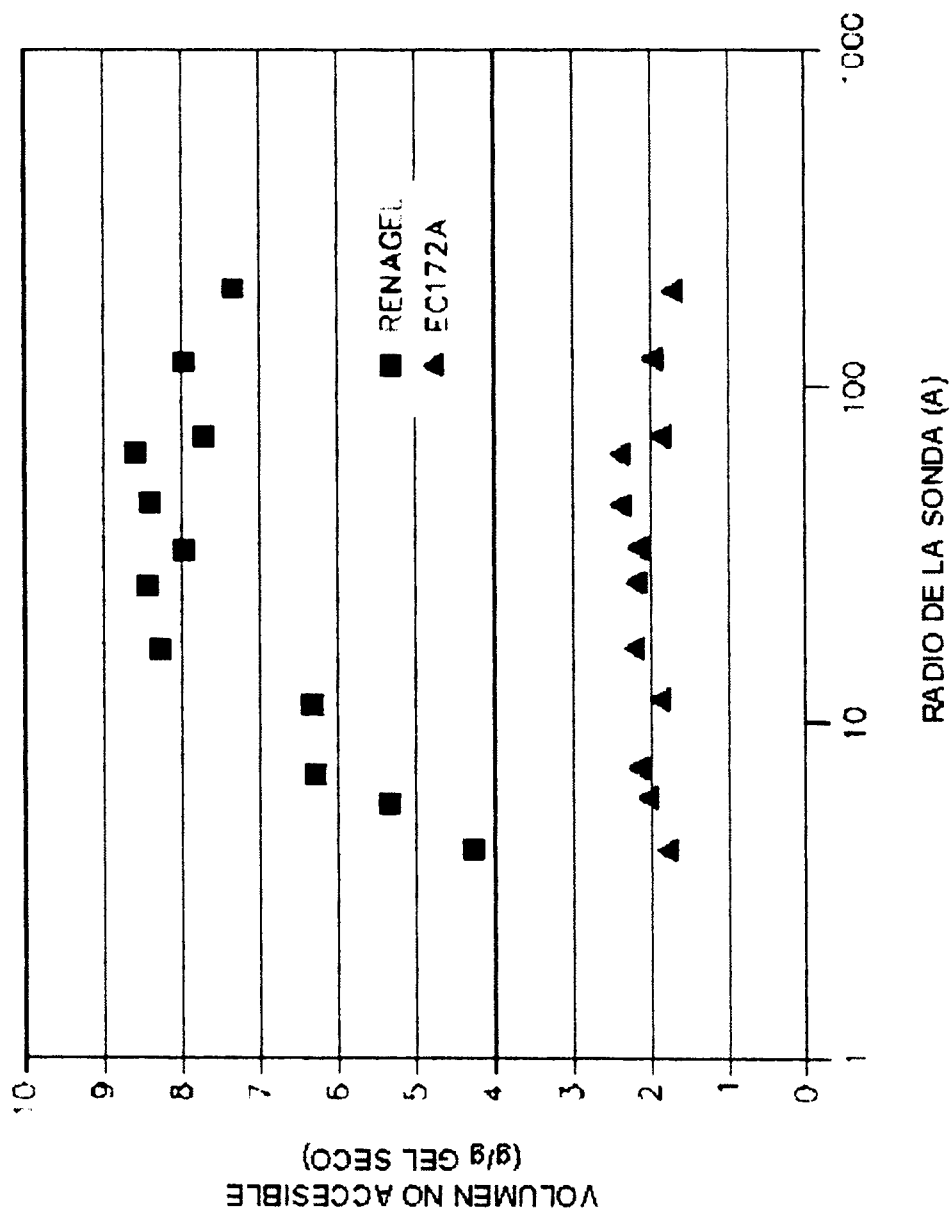


FIGURA 7

