



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0717545-0 A2



* B R P I 0 7 1 7 5 4 5 A 2 *

(22) Data de Depósito: 26/09/2007

(43) Data da Publicação: 22/10/2013
(RPI 2233)

(51) Int.Cl.:

A61K 8/72

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA,
MÉTODO PARA TRATAR UMA DOENÇA, POLÍMERO
DE AMIDA, REDE DE POLÍMERO, E, MÉTODO PARA
PREPARAR UM POLÍMERO DE AMIDA

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 29/09/2006 US 60/847905

(73) Titular(es): Gezyme Corporation

(72) Inventor(es): Bruce Shutts, Chad C. Huval, David J. Harris,
Pradeep K. Dhal, Stephen Randall Holmes-Farley, Vitaly Nivorozhkin

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT US2007020852 de
26/09/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/042222de
10/04/2008

“COMPOSIÇÃO FARMACÉUTICA, MÉTODO PARA TRATAR UMA DOENÇA, POLÍMERO DE AMIDA, REDE DE POLÍMERO, E, MÉTODO PARA PREPARAR UM POLÍMERO DE AMIDA”

CAMPO DA INVENÇÃO

5 Esta invenção refere-se aos polímeros de amida para ligar compostos e íons, e mais especificamente às composições farmaceuticamente aceitáveis, dendrímeros de amida, polímeros de amida o seus resíduos para ligar íons alvo.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

10 Hiperfosfatemia freqüentemente acompanha doenças associadas com função renal inadequada tal como doença renal de estágio final (ESRD), hiperparatiroidismo, e certas outras condições médicas. A condição, especialmente se presente durante períodos de tempo prolongados, leva a anormalidades severas em metabolismo de cálcio e de fósforo e pode
15 ser manifestada por calcificação aberrante em articulações, pulmões, e olhos.

Esforços terapêuticos para reduzir fosfato sérico incluem diálise, redução em fosfato dietético, e administração oral de ligantes de fosfato insolúveis para reduzir a absorção gastrointestinal. Muitos tais tratamentos têm uma variedade de efeitos colaterais indesejados e/ou têm
20 propriedades de ligação de fosfato menos do que ótimas, incluindo potência e eficácia. Conseqüentemente, há uma necessidade de composições e tratamentos com boas propriedades de ligação de fosfato e bons perfis de efeitos colaterais.

SUMÁRIO BREVE DA INVENÇÃO

25 Em um aspecto, a presente invenção refere-se aos compostos de amida, polímeros de amida e/ou composições compreendendo ou derivados(as) dos mesmos ou seus resíduos. Os compostos de amida (dendrímeros de amida) compreendem núcleos de amida-poliol (formados, por exemplo, de um poliácido orgânico ou seu éster substituído em um ou

mais grupos hidroxila de ácido com um ou mais amina-polióis). Os compostos de amida podem ser reticulados para formarem polímeros de amida. Composições podem compreender um ou mais compostos de amida ou seus resíduos e/ou polímeros de amida ou seus resíduos. Várias modalidades da invenção, incluindo este aspecto da invenção, são descritas com mais detalhe como segue. Geralmente, cada uma destas modalidades pode ser usada em combinações variadas e específicas, e com outros aspectos e modalidades para uma variedade de usos terapêuticos e farmacêuticos a não ser que seja declarado de outro modo.

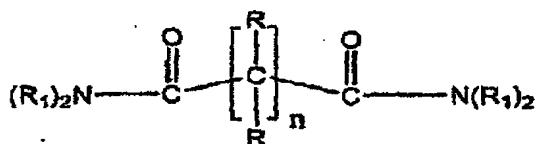
10 Em outro aspecto, a presente invenção refere-se aos compostos de amina-poliéter, polímeros de amina-poliéter e/ou composições compreendendo ou derivados(as) dos mesmos ou seus resíduos. Os compostos de amina-poliéter (dendrímeros de amina-poliéter) compreendem núcleos de amina-poliol. Os compostos de amina-poliéter podem estar reticulados para formarem polímeros de amina-poliéter. Composições podem compreender um ou mais compostos de amina-poliéter ou seus resíduos e/ou polímeros de amina-poliéter ou seus resíduos. Várias modalidades da invenção, incluindo este aspecto da invenção, são descritas com mais detalhe como segue. Geralmente, cada uma destas modalidades pode ser usada em combinações variadas e específicas, e com outros aspectos e modalidades para uma variedade de usos terapêuticos e farmacêuticos a não ser que seja declarado de outro modo.

20 Em adição aos compostos de amida, polímeros de amida, compostos de amina-poliéter e polímeros de amina-poliéter da presente invenção como aqui descrito, outras formas dos compostos de amida, polímeros de amida, compostos de amina-poliéter e polímeros de amina-poliéter estão dentro do escopo da invenção incluindo seus sais, solvatos, hidratos, pró-drogas, formas polimórficas, clatratos, e variantes isotópicas e misturas farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de amida, polímeros de

amida, compostos de amina-poliéter e/ou polímeros de amina-poliéter.

Em adição, compostos de amida, polímeros de amida, compostos de amina-poliéter e polímeros de amina-poliéter da invenção podem ter centros ópticos, centros quirais ou ligações duplas e os compostos de amida, polímeros de amida, compostos de amina-poliéter e polímeros de amina-poliéter da presente invenção incluem todas as formas isoméricas destes compostos e polímeros, incluindo formas opticamente puras, racematos, diastereômeros, enantiômeros, tautômeros e/ou misturas dos mesmos.

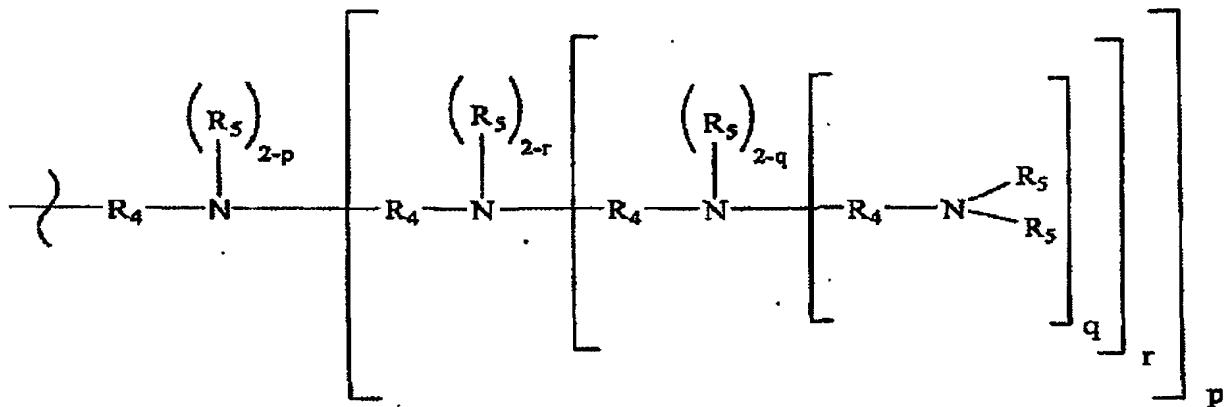
Em uma primeira modalidade a invenção é, consiste essencialmente de, ou compreende um composto de amida ou um polímero de amida que compreende pelo menos um composto de amida ou seu resíduo, onde o composto de amida é representado pela Fórmula I, como segue:



Fórmula I

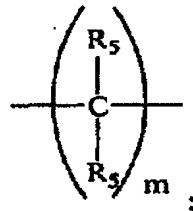
sendo que n independentemente representa um número inteiro de 0-20, por exemplo, 1-15, 1-2, 3-6, 7-10, 11-15, tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20; R independentemente representa um radical hidrogênio, um radical hidroxila, -OR₃, -R₂OH, -R₂OR₃, ou C(O)N(R₁)₂; R₁ independentemente representa um radical hidrogênio, um radical hidroxila, -OR₃, ou um radical C₁-C₁₀ alquila substituída ramificada ou não-ramificada, tal como um radical C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, alquila, sendo que um ou mais átomos de carbono do radical alquila podem estar parcial ou totalmente substituída com grupos -OH e/ou -OR₃, por exemplo um radical C₃-C₈ alquila ramificada tendo mais do que uma substituição, tal como uma C₄-C₇ alquila ramificada substituída com 2 ou mais grupos -OH e/ou -OR₃, ou C₃ alquila ramificada substituída com 3

ou mais grupos -OH e/ou -OR₃; R₂ independentemente representa uma alquila ramificada ou não-ramificada, substituída ou não-substituída radical; e R₃ independentemente representa a seguinte Fórmula II:



Fórmula II

5 sendo que p , q e r independentemente representam um número inteiro de 0-2, por exemplo, 0,1 ou 2; R_4 independentemente representa



sendo que m independentemente representa um número inteiro de 1-20, por exemplo, 1-15, 1-2, 3-6, 7-10, 11-15, tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20; R₅ independentemente representa um radical hidrogênio; um radical alquila substituída ou não-substituída; um radical arila substituída ou não-substituída; ou R₅ e um R₅ vizinho juntos representam uma ligação ou ligações compreendendo um resíduo de um agente reticulante, por exemplo epicloroidrina ou outros agentes reticulantes, um radical alicíclico substituído ou não-substituído, um radical aromático substituído ou não-substituído, ou um radical heterocíclico substituído ou não-substituído; ou R₅ representa uma ligação com outro composto ou um resíduo do mesmo.

Em outro aspecto, a invenção proporciona métodos de tratar

um animal, incluindo um humano. O método geralmente envolve administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um polímero de amida aqui descrito.

Outro aspecto da invenção é composição farmacêutica 5 compreendendo um ou mais polímeros de amida ou polímeros de amina-poliéter da presente invenção com pelo menos um excipiente ou veículo farmaceuticamente aceitável. Os polímeros de amida e polímeros de amina-poliéter aqui descritos têm várias aplicações terapêuticas. Por exemplo, são úteis na remoção de compostos ou íons tais como ânions, por exemplo 10 compostos contendo fósforo ou íons contendo fósforo tais como organofosfatos e/ou fosfatos, do trato gastrointestinal, tais como do estômago, intestino delgado e/ou intestino grosso. Em algumas modalidades, os polímeros de amida e polímeros de amina-poliéter são usados no tratamento de doenças renais e distúrbios de desequilíbrio de fosfato.

15 Em algumas modalidades, a invenção compreende um polímero de amida ou um polímero de amina-poliéter que compreende um dendrímero de amida ou seu resíduo ou um dendrímero de amina-poliéter ou seu resíduo, onde o dendrímero compreende um núcleo de amida-poliol ou um núcleo de amina-poliol e ramificações emanando do núcleo, onde as 20 ramificações são baseadas em unidades de nitrila α,β insaturada substituída ou não-substituída. As ramificações podem ser formadas usando uma seqüência de reações reiterativas que inclui uma adição de Michael de uma nitrila α,β insaturada substituída ou não-substituída e uma redução do grupo nitrila a uma amina primária.

25 Em ainda outro aspecto, os polímeros de amida, polímeros de amina-poliéter e/ou composições farmacêuticas são úteis para remover outros solutos, tais como compostos ou íons contendo cloreto, bicarbonato, e/ou oxalato. Polímeros de amida e polímeros de amina-poliéter removedores de compostos ou íons de oxalato encontram uso no tratamento de distúrbios de

desequilíbrio de oxalato. Polímeros de amida e polímeros de amina-poliéter removedores de compostos ou íons de cloreto encontram uso em tratamento de acidose, por exemplo. Em algumas modalidades, os polímeros de amida e polímeros de amina-poliéter são úteis para remover ácidos biliares e compostos relacionados.

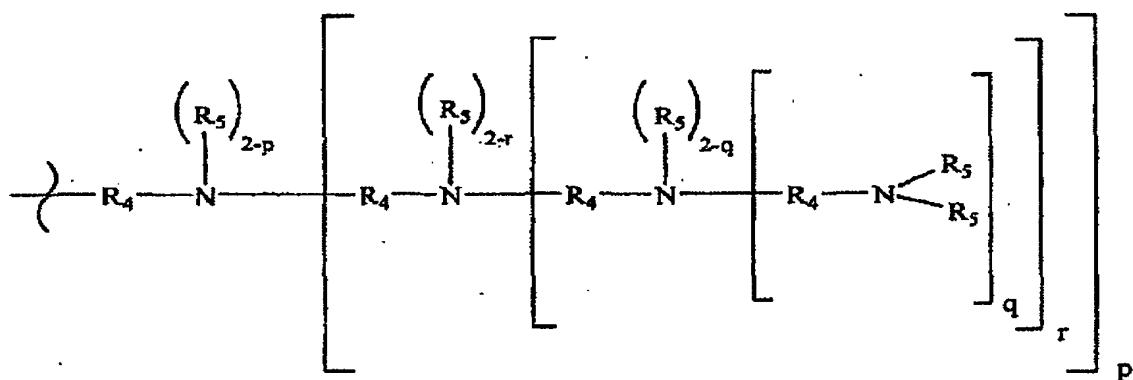
A invenção adicionalmente compreende composições contendo qualquer um dos polímeros de amida ou polímeros de amina-poliéter acima onde os polímeros de amida ou polímeros de amina-poliéter estão na forma de partículas e onde as partículas estão encerradas em uma ou mais cascas.

Em outro aspecto, a invenção proporciona composições farmacêuticas. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica contém um polímero de amida ou polímero de amina-poliéter da invenção e um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, a composição é uma formulação líquida na qual o polímero de amida ou o polímero de amina-poliéter está dispersado em um veículo líquido, tal como água, e excipientes adequados. Em algumas modalidades, a invenção proporciona composição farmacêutica compreendendo um polímero de amida ou um polímero de amina-poliéter para ligar um íon ou composto alvo, e um ou mais excipientes farmacêuticos adequados, onde a composição está na forma de um tablete, sachê, pasta, formulação de alimento, comprimido, cápsula, elixir, suspensão, xarope, bolacha, goma de mascar ou pastilha. Em algumas modalidades a composição contém um excipiente farmacêutico selecionado do grupo consistindo de sacarose, manitol, xilitol, maltodextrina, frutose, sorbitol, e suas combinações. Em algumas modalidades o ânion alvo do polímero de amida é um organofosfato e/ou fosfato. Em algumas modalidades o polímero de amida é maior do que cerca de 50% do peso de tablete. Em algumas modalidades, o tablete é de forma cilíndrica com um diâmetro de cerca de 12 mm a cerca de 28 mm e uma altura de cerca de 1 mm

a cerca de 8 mm e o polímero de amida compreende mais do que 0,6 a cerca de 2,0 g do peso total do tablete.

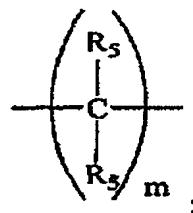
Em algumas das composições da invenção, os excipientes são escolhidos do grupo consistindo de agentes edulcorantes, aglutinantes, lubrificantes, e desintegrantes. Opcionalmente, o polímero de amida está presente como partículas menores do que cerca de 80 μm de diâmetro médio. Em algumas destas modalidades, o agente edulcorante é selecionado do grupo consistindo de sacarose, manitol, xilitol, maltodextrina, frutose, e sorbitol, e suas combinações.

Em algumas modalidades, a invenção proporciona polímeros de amida ou composições que compreendem um dendrímero de amida ou seu resíduo, onde o dendrímero de amida é formado de um núcleo que compreende um amida-poliol que é substituído com um ou mais grupos amino representados pela seguinte Fórmula II:



Fórmula II

sendo que p, q e r independentemente representam um número inteiro de 0-2, por exemplo, 0,1 ou 2; R₄ independentemente representa



sendo que m independentemente representa um número inteiro

de 1-20, por exemplo, 1-15, 1-2, 3-6, 7-10, 11-15, tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20; R₅ independentemente representa um radical hidrogênio; um radical alquila substituída ou não-substituída; um radical arila substituída ou não-substituída; ou R₅ e um R₅ 5 vizinho juntos representam uma ligação ou ligações compreendendo um resíduo de um agente reticulante, por exemplo epicloroidrina ou outros agentes reticulantes, um radical alicíclico substituído ou não-substituído, um radical aromático substituído ou não-substituído, ou um radical heterocíclico substituído ou não-substituído; ou R₅ representa uma ligação com outro 10 composto ou um resíduo do mesmo.

Em ainda outras modalidades, uma rede de polímero pode incluir dois ou mais polímeros, onde pelo menos um dos polímeros é um polímero de amida derivado de um composto de amida representado pela Fórmula 1, que podem ser ligados para formarem uma rede de polímero. Por 15 exemplo, em algumas modalidades uma rede de polímero pode compreender um resíduo de dois ou mais amida-políois, um resíduo de um ou mais grupos nitrila α,β insaturada substituída ou não-substituída e um resíduo de um ou mais agentes reticulantes. Em algumas modalidades, a rede de polímero pode ser formada onde todos ou substancialmente todos os polímeros podem ser 20 polímeros de amida que são derivados de compostos de amida representados pela Fórmula I.

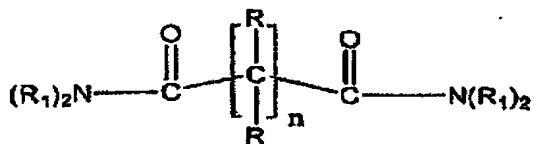
DESCRÍÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Em um aspecto, a presente invenção proporciona compostos de amida, polímeros de amida, composições e métodos de uso de polímeros 25 de amida ou composições compreendendo um polímero de amida ou composto de amida ou seu resíduo, onde o composto de amida é representado pela Fórmula I. Em algumas modalidades, as composições podem compreender polímeros de amida que podem ser derivados de dois ou mais dos compostos de amida aqui descritos.

Em adição, algumas modalidades podem incluir múltiplos compostos de amida ou seus resíduos ou compostos de amina-poliéter ou seus resíduos que se repetem em um polímero ou copolímero. Tais polímeros podem incluir um ou mais compostos adicionais que podem estar incluídos em uma estrutura principal do polímero ou como grupos pendentes quer individualmente quer como grupos repetidos, e que podem proporcionar separação entre os polímeros de amida ou polímeros de amina-poliéter individuais.

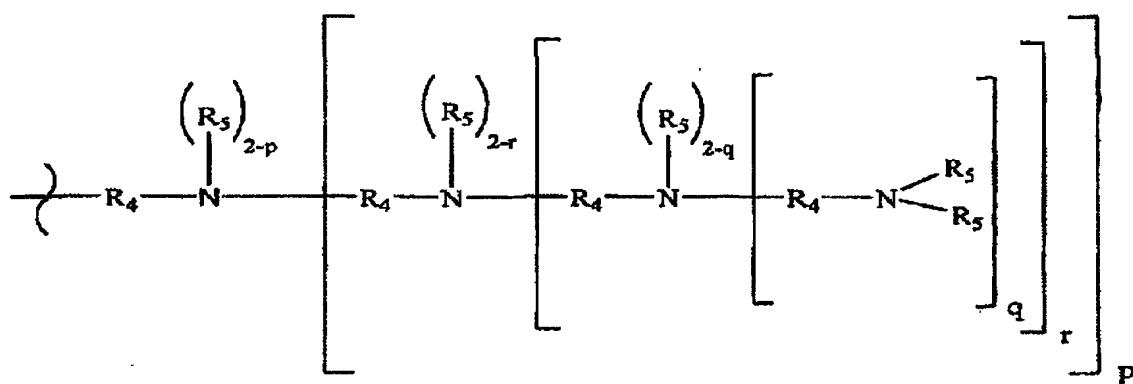
Como aqui usado, a não ser que seja declarado de outra maneira, o termo "derivado de" é entendido para significar: produzido ou obtido de outra substância por reação química, especialmente diretamente derivado dos reagentes, por exemplo um composto de amida pode ser derivado da reação de um amida-poliol e uma nitrila α,β insaturada substituída ou não-substituída que é subseqüentemente hidrogenada para formar um composto de amida tendo uma ou mais gerações de ramificação dendrítica. Adicionalmente, um composto de amida que é reagido com um agente de ligação, tal como um agente reticulante resulta em um polímero de amida que é derivado do composto de amida e do agente de ligação.

Em algumas modalidades, a presente invenção é um composto de amida, um polímero de amida (compreendendo ou derivado de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo), uma composição farmacêutica (compreendendo ou derivada de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo ou compreendendo ou derivado de dito amida-polímero ou um resíduo do mesmo) ou um método de uso do(a) mesmo(a) em uma quantidade terapeuticamente eficaz para remover um composto ou íon, tal como um composto contendo fósforo ou um íon contendo fósforo (e.g. fosfato), do trato gastrointestinal de um animal onde o composto de amida é representado pela Fórmula I, como segue;



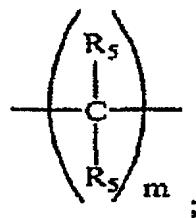
Fórmula I

sendo que n independentemente representa um número inteiro de 0-20, por exemplo, 1-15, 1-2, 3-6, 7-10, 11-15, tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20; R independentemente representa um radical hidrogênio, um radical hidroxila, $-\text{OR}_3$, $-\text{R}_2\text{OH}$, $-\text{R}_2\text{OR}_3$, ou $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_1)_2$; R_1 independentemente representa um radical hidrogênio, um radical hidroxila, $-\text{OR}_3$, ou um radical $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alquila substituída ramificada ou não-ramificada, tal como um radical C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , alquila, sendo que um ou mais átomos de carbono do radical alquila podem 10 estar parcial ou totalmente substituída com grupos $-\text{OH}$ e/ou $-\text{OR}_3$, por exemplo um radical $\text{C}_3\text{-C}_8$ alquila ramificada tendo mais do que uma substituição, tal como uma $\text{C}_4\text{-C}_7$ alquila ramificada substituída com 2 ou mais grupos $-\text{OH}$ e/ou $-\text{OR}_3$, ou C_3 alquila ramificada substituída com 3 ou mais grupos $-\text{OH}$ e/ou $-\text{OR}_3$; R_2 independentemente representa uma alquila ramificada ou não-ramificada, substituída ou não-substituída radical; e R_3 é 15 independentemente representado pela seguinte Fórmula II:



Fórmula II

sendo que p , q e r independentemente representam um número inteiro de 0-2, tal como 0, 1 ou 2; R_4 independentemente representa



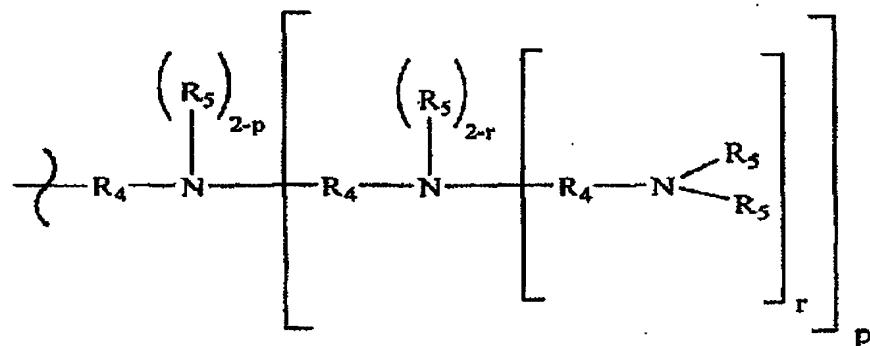
sendo que m independentemente representa um número inteiro de 1-20, por exemplo, 1-15, 1-2, 3-6, 7-10, 11-15, tal como 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14, 15,16, 17, 18,19 ou 20; R₅ independentemente representa um radical hidrogênio; um radical alquila substituída ou não-substituída; um radical arila substituída ou não-substituída; ou R₅ e um R₅ vizinho juntos representam uma ligação ou ligações compreendendo um resíduo de um agente reticulante, por exemplo epicloroidrina ou outros agentes reticulantes, um radical alicíclico substituído ou não-substituído, um radical aromático substituído ou não-substituído, ou 10 um radical heterocíclico substituído ou não-substituído; ou R₅ representa uma ligação com outro composto ou um resíduo do mesmo.

Em algumas modalidades, a presente invenção é um composto de amida, um polímero de amida (compreendendo ou derivado de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo), uma composição farmacêutica 15 (compreendendo ou derivada de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo ou compreendendo ou derivado de dito amida-polímero ou um resíduo do mesmo) ou um método de uso do(a) mesmo(a) em uma quantidade terapeuticamente eficaz para remover um composto ou íon, tal como um composto contendo fósforo ou um íon contendo fósforo (e.g. fosfato), do trato 20 gastrointestinal de um animal onde o composto de amida é representado pela Fórmula I, sendo que R₁ independentemente representa um radical C₁-C₁₀ alquila substituída ramificada ou não-ramificada que está parcial ou totalmente substituída com 1-20, por exemplo 2-10,2-6, 2-4, tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15,16, 17, 18, 19 ou 20, grupos -OH e/ou 25 OR₃.

Em algumas modalidades, a presente invenção é um composto de amida, um polímero de amida (compreendendo ou derivado de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo), uma composição farmacêutica (compreendendo ou derivada de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo ou compreendendo ou derivado de dito amida-polímero ou um resíduo do mesmo) ou um método de uso do(a) mesmo(a) em uma quantidade terapeuticamente eficaz para remover um composto ou íon, tal como um composto contendo fósforo ou um íon contendo fósforo (e.g. fosfato), do trato gastrointestinal de um animal onde o composto de amida é representado 5 pela Fórmula I, sendo que pelo menos um R comprehende $-OR_3$.

10

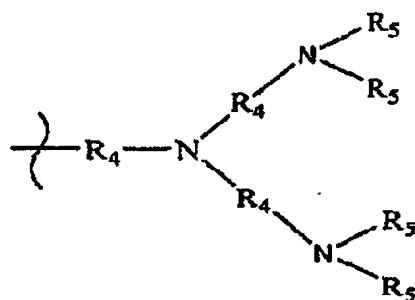
Em algumas modalidades, a presente invenção é um composto de amida, um polímero de amida (compreendendo ou derivado de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo), uma composição farmacêutica (compreendendo ou derivada de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo ou compreendendo ou derivado de dito amida-polímero ou um resíduo do mesmo) ou um método de uso do(a) mesmo(a) em uma quantidade terapeuticamente eficaz para remover um composto ou íon, tal como um composto contendo fósforo ou um íon contendo fósforo (e.g. fosfato), do trato 15 gastrointestinal de um animal onde o composto de amida é representado pela Fórmula I, e onde R_3 independentemente representa um grupo representado 20 pela seguinte Fórmula IIa:



Fórmula IIa

onde p, r, R₄ e R₅ são como definidos acima.

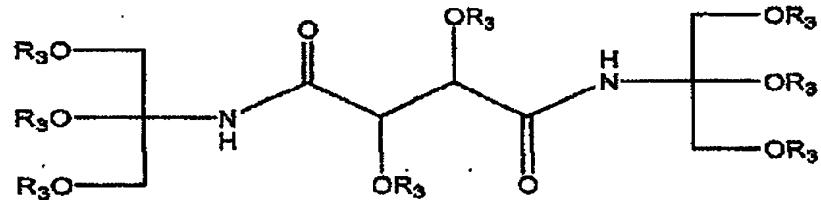
Em algumas modalidades, a presente invenção é um composto de amida, um polímero de amida (compreendendo ou derivado de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo), uma composição farmacêutica (compreendendo ou derivada de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo ou compreendendo ou derivado de dito amida-polímero ou um resíduo do mesmo) ou um método de uso do(a) mesmo(a) em uma quantidade terapeuticamente eficaz para remover um composto ou íon, tal como um composto contendo fósforo ou um íon contendo fósforo (e.g. fosfato), do trato gastrointestinal de um animal onde o composto de amida é representado pela Fórmula I, onde R_3 independentemente representa um grupo representado pela seguinte Fórmula IIb:



Fórmula IIb

onde R_4 e R_5 são como definidos acima.

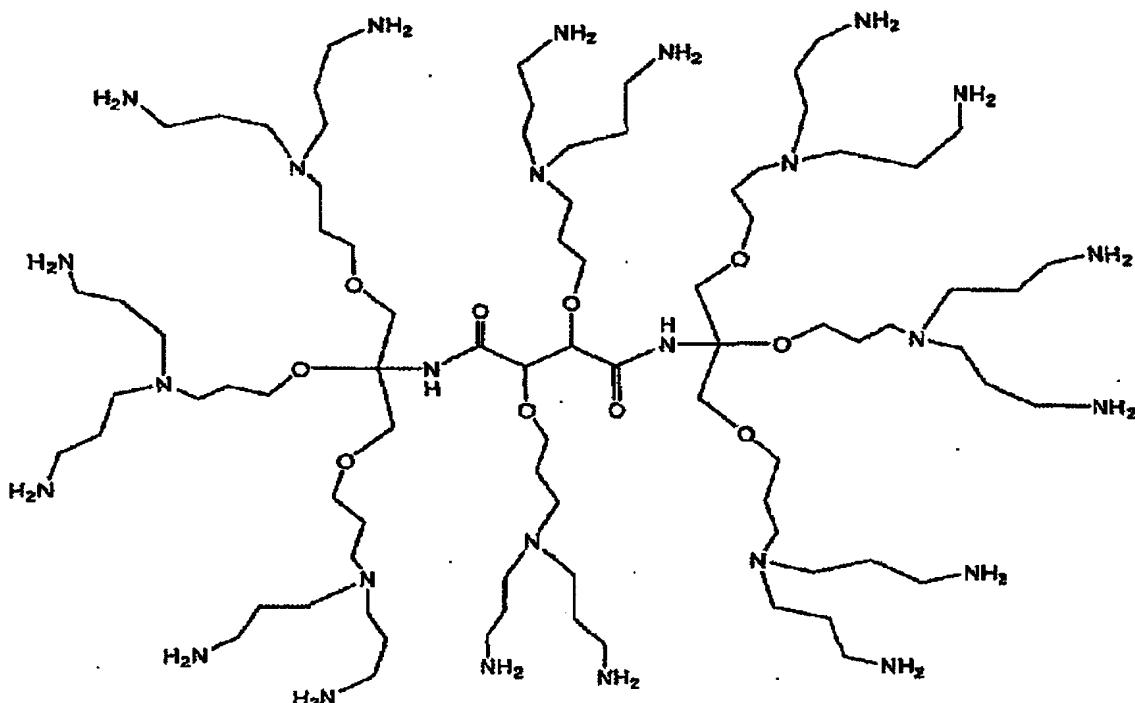
Em algumas modalidades, a presente invenção é um composto de amida, um polímero de amida (compreendendo ou derivado de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo), uma composição farmacêutica (compreendendo ou derivada de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo ou compreendendo ou derivado de dito amida-polímero ou um resíduo do mesmo) ou um método de uso do(a) mesmo(a) em uma quantidade terapeuticamente eficaz para remover um composto ou íon, tal como um composto contendo fósforo ou um íon contendo fósforo (e.g. fosfato), do trato gastrointestinal de um animal onde o composto de amida é representado pela Fórmula III, como segue:



Fórmula III.

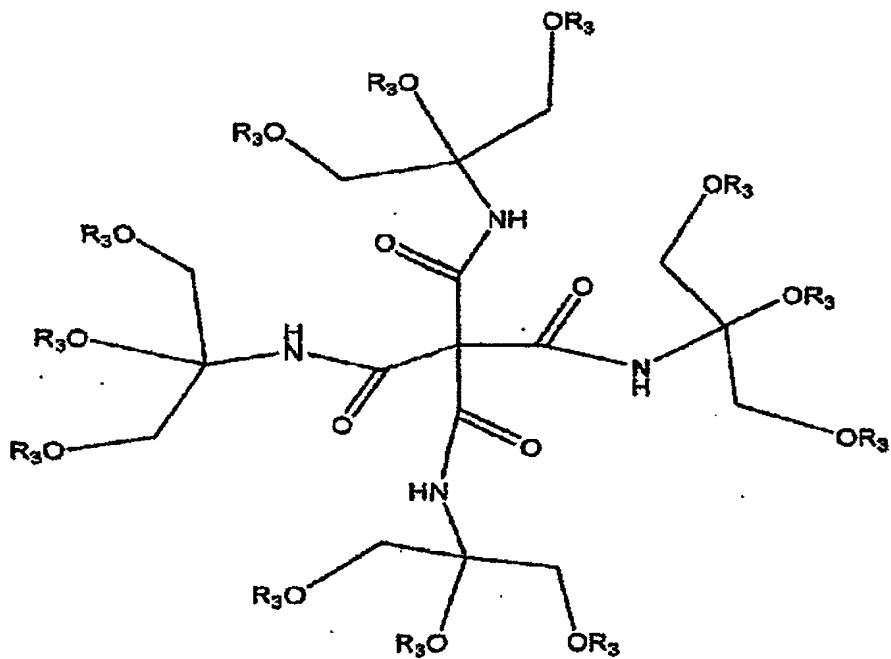
onde R_3 independentemente representa um grupo representado pela Fórmula II, Fórmula IIa, ou Fórmula IIb como definida acima.

Em algumas modalidades, a presente invenção é um composto de amida, um polímero de amida (compreendendo ou derivado de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo), uma composição farmacêutica (compreendendo ou derivada de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo ou compreendendo ou derivado de dito amida-polímero ou um resíduo do mesmo) ou um método de uso do(a) mesmo(a) em uma quantidade terapeuticamente eficaz para remover um composto ou íon, tal como um composto contendo fósforo ou um íon contendo fósforo (e.g. fosfato), do trato gastrointestinal de um animal onde o composto de amida é representado pela Fórmula IV, como segue:



Fórmula IV.

Em algumas modalidades, a presente invenção é um composto de amida, um polímero de amida (compreendendo ou derivado de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo), uma composição farmacêutica (compreendendo ou derivada de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo ou compreendendo ou derivado de dito amida-polímero ou um resíduo do mesmo) ou um método de uso do(a) mesmo(a) em uma quantidade terapeuticamente eficaz para remover um composto ou íon, tal como um composto contendo fósforo ou um íon contendo fósforo (e.g. fosfato), do trato gastrointestinal de um animal onde o composto de amida é representado pela Fórmula V, como segue:

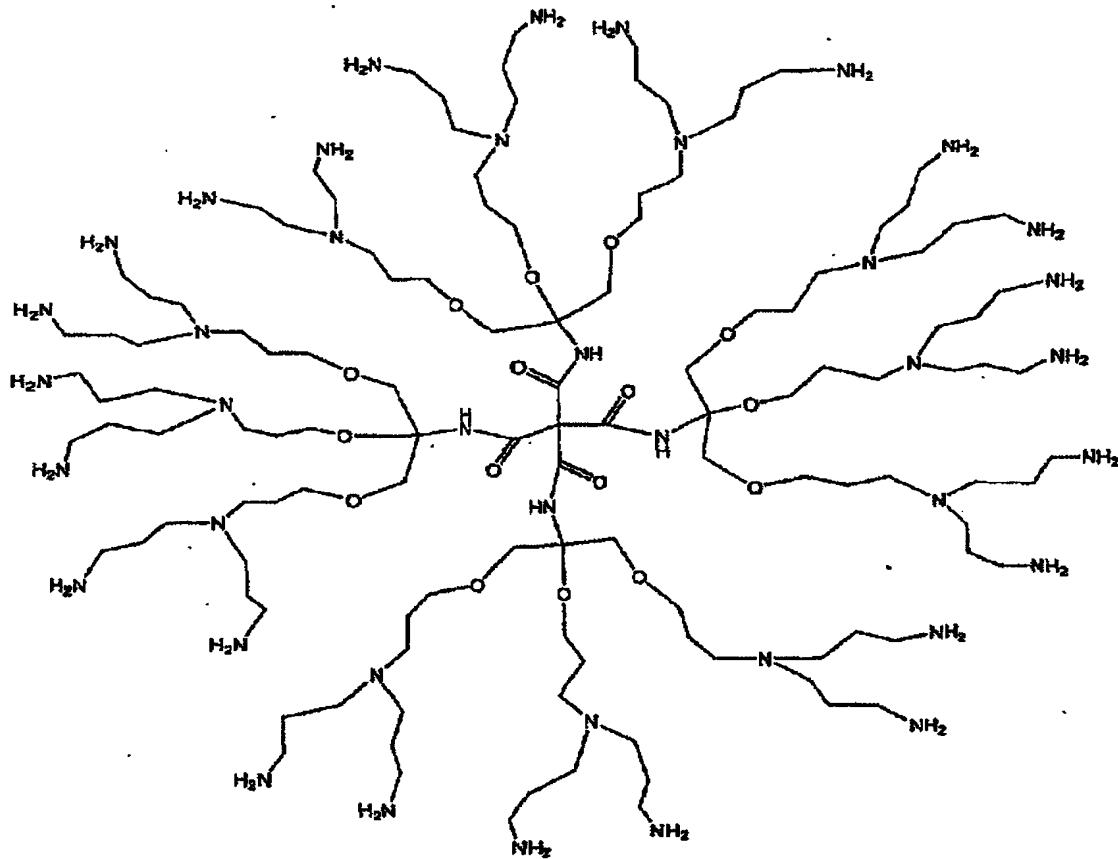


Fórmula V,

sendo que R_3 independentemente representa um grupo representado pela Fórmula II, Fórmula IIa, ou Fórmula IIb como definida acima.

Em algumas modalidades, a presente invenção é um composto de amida, um polímero de amida (compreendendo ou derivado de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo), uma composição farmacêutica (compreendendo ou derivada de dito composto de amida ou um resíduo do

mesmo ou compreendendo ou derivado de dito amida-polímero ou um resíduo do mesmo) ou um método de uso do(a) mesmo(a) em uma quantidade terapeuticamente eficaz para remover um composto ou íon, tal como um composto contendo fósforo ou um íon contendo fósforo (e.g. fosfato), do trato 5 gastrointestinal de um animal onde o composto de amida é representado pela Fórmula VI, como segue:



Fórmula VI.

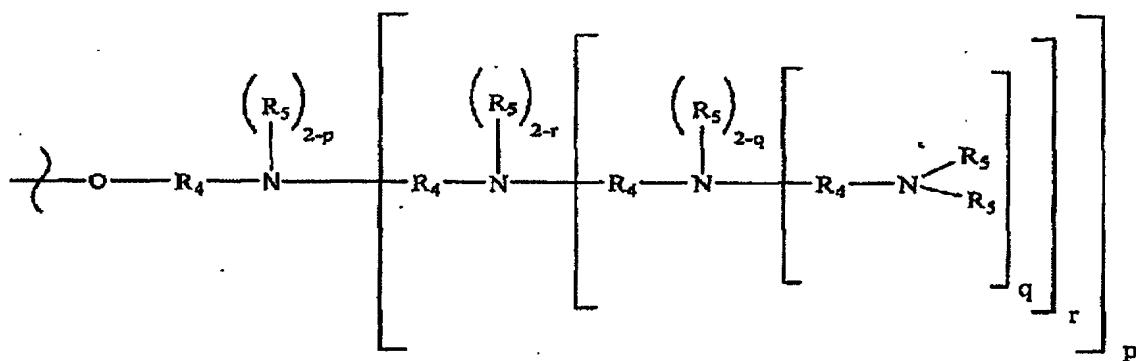
Em algumas modalidades, a presente invenção é um composto de amida, um polímero de amida (compreendendo ou derivado de dito 10 composto de amida ou um resíduo do mesmo) uma composição farmacêutica (compreendendo ou derivada de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo ou compreendendo ou derivado de dito amida-polímero ou um resíduo do mesmo) ou um método de uso do(a) mesmo(a) em uma quantidade terapeuticamente eficaz para remover um composto ou íon, tal como um composto contendo fósforo ou um íon contendo fósforo (e.g. fosfato), do trato 15

gastrointestinal de um animal onde o polímero de amida compreende pelo menos um composto de amida ou seu resíduo, onde o composto de amida compreende um amida-poliol substituído ou seu resíduo. O amida-poliol pode compreender um resíduo de um poliácido orgânico substituído ou não-5 substituído ou seu éster e um resíduo de um amina-poliol substituído ou não- substituído. O amida-poliol pode estar substituído com um ou mais o dendrímero de amidas pela Fórmula II, Fórmula IIa, ou Fórmula IIb como definida acima.

Em algumas modalidades, a presente invenção é um composto 10 de amida, um polímero de amida (compreendendo ou derivado de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo), uma composição farmacêutica (compreendendo ou derivada de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo ou compreendendo ou derivado de dito amida-polímero ou um resíduo do mesmo) ou um método de uso do(a) mesmo(a) em uma quantidade 15 terapeuticamente eficaz para remover um composto ou íon, tal como um composto contendo fósforo ou um íon contendo fósforo (e.g. fosfato), do trato gastrointestinal de um animal onde o polímero de amida compreende pelo menos um composto de amida ou seu resíduo, onde o composto de amida compreende um dendrímero de amida ou seu resíduo, o dendrímero de amida 20 compreendendo um amida-poliol substituído ou seu resíduo e um resíduo de uma ou mais nitrilas α,β insaturadas substituídas ou não-substituídas ou seus resíduos. Em algumas modalidades, o amida-poliol pode compreender um resíduo de um poliácido orgânico substituído ou não-substituído ou seu éster e 25 um resíduo de um amina-poliol substituído ou não-substituído.

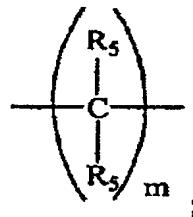
Em algumas modalidades, a presente invenção é um composto de amida, um polímero de amida (compreendendo ou derivado de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo), uma composição farmacêutica (compreendendo ou derivada de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo ou compreendendo ou derivado de dito amida-polímero ou um resíduo

do mesmo) ou um método de uso do(a) mesmo(a) em uma quantidade terapeuticamente eficaz para remover um composto ou íon, tal como um composto contendo fósforo ou um íon contendo fósforo (e.g. fosfato), do trato gastrointestinal de um animal onde o composto de amida compreende um amida-poliol substituído tendo uma ou mais unidades, por exemplo 2-40 unidades, tal como 3-30,4-25, 5-20, 6-15 ou 8-12 unidades ou 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,11, 12,13,14, 15,16, 17, 18, 19, 20, 21,22,23,24, 25, 26, 27, 28,29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, ou 39 unidades representadas pelo grupo compreendendo a seguinte Fórmula VII;



10 Fórmula VII

sendo que p, q e r independentemente representam um número inteiro de 0-2, por exemplo, 0, 1 ou 2; R₄ independentemente representa



sendo que m independentemente representa um número inteiro de 1-20, por exemplo, 1-15,1-2, 3-6, 7-10,11-15, tal como 1,2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,11, 12,13,14, 15,16, 17, 18,19 ou 20; R₅ independentemente representa um radical hidrogênio; um radical alquila substituída ou não-substituída; um radical arila substituída ou não-substituída; ou R₅ e um R₅ vizinho juntos representam uma ligação ou ligações compreendendo um resíduo de um

agente reticulante, por exemplo epicloroidrina ou outros agentes reticulantes, um radical alicíclico substituído ou não-substituído, um radical aromático substituído ou não-substituído, ou um radical heterocíclico substituído ou não-substituído; ou R₅ representa uma ligação com outro composto ou um resíduo do mesmo.

Em algumas modalidades, a presente invenção é um composto de amida, um polímero de amida (compreendendo ou derivado de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo), uma composição farmacêutica (compreendendo ou derivada de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo ou compreendendo ou derivado de dito amida-polímero ou um resíduo do mesmo) ou um método de uso do(a) mesmo(a) em uma quantidade terapeuticamente eficaz para remover um composto ou íon, tal como um composto contendo fósforo ou um íon contendo fósforo (e.g. fosfato), do trato gastrointestinal de um animal onde o polímero de amida compreende um dendrímero de amida ou seu resíduo, o dendrímero compreendendo um núcleo que é um resíduo de um ou mais poliácidos orgânicos substituídos ou não-substituídos ou seus ésteres e um resíduo de um ou mais amina-políois e o dendrímero adicionalmente compreendendo um resíduo de uma ou mais nitrilas α, β insaturadas substituídas ou não-substituídas.

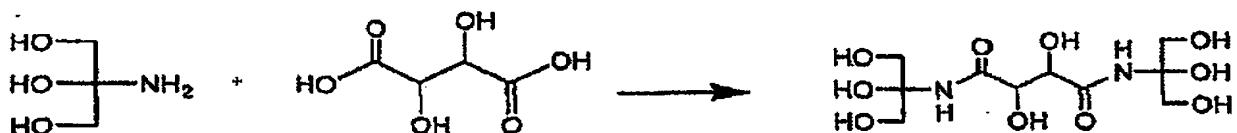
Em algumas modalidades, dendrímeros da presente invenção podem ser formados de qualquer esquema de reação adequado. Dendrímeros são compostos macromoleculares que compreendem um núcleo que inclui grupos funcionais e ramificações dendríticas que podem ser formadas através de uma série de seqüências de reação iterativas partindo com os grupos funcionais no núcleo para formar uma macromolécula ramificada. Em algumas modalidades os grupos funcionais reativos compreendem grupos hidroxila e/ou grupos amina. Os grupos funcionais terão funcionalidades que são dependentes do tipo de grupo. Por exemplo, grupos hidroxila têm uma funcionalidade de um, enquanto que aminas primárias têm uma

funcionalidade de 2, ainda que possam ser quaternizadas. Em algumas modalidades, um polímero de amida compreende um dendrímero ou seu resíduo. Em algumas modalidades, o dendrímero pode compreender um núcleo de amida-poliol que é um resíduo de um ou mais poliácidos orgânicos ou seus ésteres e um resíduo de um ou mais amina-polióis, com o dendrímero adicionalmente compreendendo um resíduo de uma ou mais nitrilas α,β insaturadas substituídas ou não-substituídas. O polímero de amida pode adicionalmente compreender um agente reticulante ou outro agente reticulante ou seu resíduo. Alguns exemplos de nitrilas α,β insaturadas substituídas ou não-substituídas incluem metacrilonitrila e acrilonitrila.

Em algumas modalidades, dendrímeros de amida da presente invenção são preparados pela reação de um núcleo de amida-poliol que é reagido com nitrilas α,β insaturadas substituídas ou não-substituídas e subseqüentemente reduzidas, resultando em ramificação dendrítica. Um núcleo de amida-poliol pode ser formado pela reação de um amina-poliol com um poliácido orgânico ou seu éster para formar um amida-poliol. Um exemplo de um amida-poliol formado por esta reação é mostrado em Esquema IA, usando ácido tartárico como o poliácido e 2-amino-propano-1,2,3-triol como o poliol:

20

Esquema IA



25

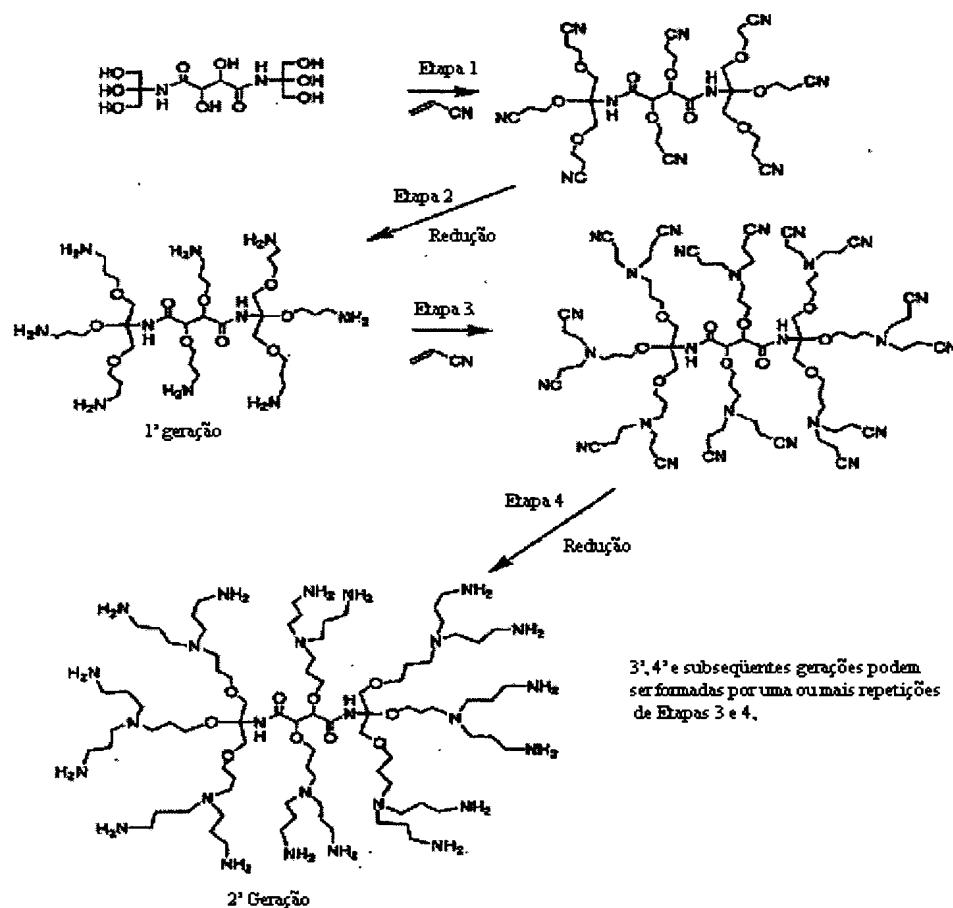
O amida-poliol pode ser então reagido pela adição de Michael de uma nitrila α,β insaturada substituída ou não-substituída em um ou mais dos grupos hidroxila no núcleo de amida-poliol para substituir o hidrogênio de um ou mais grupos hidroxila por um ou mais grupos alquila, resultando em uma ligação éter no núcleo via o átomo de oxigênio dos grupos hidroxila. As nitrilas de grupos alquil-nitrila do composto resultante são então

quimicamente reduzidas, por exemplo via hidrogenação, para formar as aminas primárias correspondentes. A adição de Michael e a redução subsequente podem ser realizadas nas aminas primárias dando aminas secundárias ou terciárias ramificadas terminando em aminas primárias.

- 5 Adições de Michael e reduções subsequentes podem ser repetidas uma ou mais vezes para proporcionar a estrutura ramificada característica de dendrimeros. Um esquemático deste processo é mostrado abaixo em Esquema IB, usando o amida-poliol de Esquema IA como o poliol e acrilonitrila como a nitrila α,β insaturada:

10

ESQUEMA IB



Em algumas modalidades, cada iteração de adição de Michael e subsequente redução pode ser considerada uma geração. Assim, para algumas modalidades, um composto tendo uma geração de ramificação

dendrítica pode sofrer uma iteração de adição de Michael e redução, compostos tendo duas gerações de ramificação dendrítica podem ter sofrido duas iterações de adição de Michael e redução, compostos tendo três gerações de ramificação dendrítica podem ter sofrido três iterações de adição de Michael e redução, compostos tendo quatro gerações de ramificação dendrítica podem ter sofrido quatro iterações de adição de Michael e redução, etc. Geralmente dendrímeros de acordo com algumas modalidades da presente invenção podem ter de 1-10, tal como 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, ou 9 gerações de ramificação dendrítica.

Em algumas modalidades, um método de preparar um polímero de amida compreende reagir um poliácido orgânico ou um seu éster com uma amina-poliol para formar um núcleo de amida-poliol, reagir o núcleo de amida-poliol com uma nitrila α,β insaturada substituída ou não-substituída usando uma reação de adição de Michael para formar um poliéter, reduzir pelo menos um grupo nitrila no poliéter para formar uma amina primária, repetir as adição de Michael e redução na pelo menos uma amina primária uma ou mais vezes para formar um dendrímero de amida; e reticular o dendrímero de amida com um agente reticulante para formar um polímero de amida.

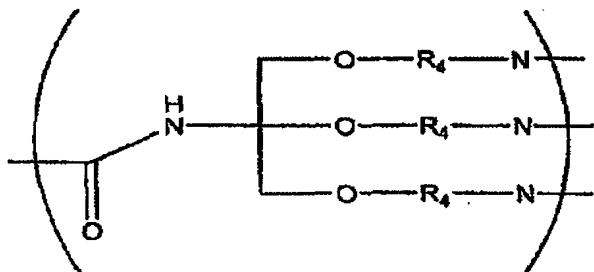
Em algumas modalidades, a presente invenção é uma rede de polímero, uma composição farmacêutica (compreendendo ou derivada de rede de polímero ou um resíduo do mesmo) ou um método de uso do(a) mesmo(a) em uma quantidade terapeuticamente eficaz para remover um composto ou íon, tal como um composto contendo fósforo ou um íon contendo fósforo (e.g. fosfato), do trato gastrointestinal de um animal onde a uma rede de polímero compreende dois ou mais polímeros de amida ou seus resíduos. A rede de polímero pode compreender um resíduo de dois ou mais amida-polióis substituídos ou não-substituídos, um resíduo de um ou mais grupos nitrila α,β insaturada substituída ou não-substituída e um resíduo de um ou mais agentes

reticulantes ou outros agentes de ligação. Em algumas modalidades, a rede de polímero compreende resíduos de dois ou mais poliéteres, onde os poliéteres compreendem um resíduo de um ou mais amida-polióis e um resíduo de um ou mais grupos nitrila α,β insaturada substituída ou não-substituída, e onde a 5 rede também compreende um resíduo de um ou mais agentes reticulantes. Em algumas modalidades, a rede de polímero pode incluir um ou mais dendrímeros de amida ou seus resíduos.

Em algumas modalidades, a presente invenção é um composto de amida, um polímero de amida (compreendendo ou derivado de dito 10 composto de amida ou um resíduo do mesmo), uma composição farmacêutica (compreendendo ou derivada de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo ou compreendendo ou derivado de dito amida-polímero ou um resíduo do mesmo) ou um método de uso do(a) mesmo(a) em uma quantidade terapeuticamente eficaz para remover um composto ou íon, tal como um 15 composto contendo fósforo ou um íon contendo fósforo (e.g. fosfato), do trato gastrointestinal de um animal onde o polímero de amida compreende dois ou mais dendrímeros de amida ou seus resíduos representado pela Fórmula V, sendo que R_3 independentemente representa um grupo representado pela Fórmula II, Fórmula IIa, ou Fórmula IIb como definida acima.

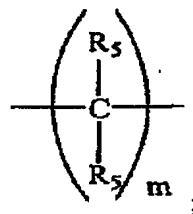
20 Em algumas modalidades, a presente invenção é um polímero de amida (compreendendo ou derivado de um composto de amida ou um resíduo do mesmo), uma composição farmacêutica (compreendendo ou derivada de dito amida-polímero ou um resíduo do mesmo), uma rede de polímero (compreendendo ou derivado de dito amida-polímero ou um resíduo 25 do mesmo) ou um método de uso do(a) mesmo(a) em uma quantidade terapeuticamente eficaz para remover um composto ou íon, tal como um composto contendo fósforo ou um íon contendo fósforo (e.g. fosfato), do trato gastrointestinal de um animal, o polímero de amida, rede de polímero ou composição tendo uma pluralidade de unidades representada pela seguinte

Fórmula VIII:



Fórmula VIII

sendo que R_4 independentemente representa

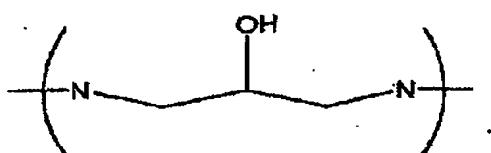


sendo que m independentemente representa um número inteiro

5 de 1-20, por exemplo, 1-15, 1-2, 3-6, 7-10, 11-15, tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20; R_5 independentemente representa um radical hidrogênio; um radical alquila substituída ou não-substituída; um radical arila substituída ou não-substituída; ou R_5 e um R_5 vizinho juntos representam uma ligação ou ligações compreendendo um resíduo de um
10 agente reticulante, por exemplo epicloroidrina ou outros agentes reticulantes, um radical alicíclico substituído ou não-substituído, um radical aromático substituído ou não-substituído, ou um radical heterocíclico substituído ou não-substituído; ou R_5 representa uma ligação com outro composto ou um resíduo do mesmo;

15 e uma pluralidade de unidades representada pela seguinte

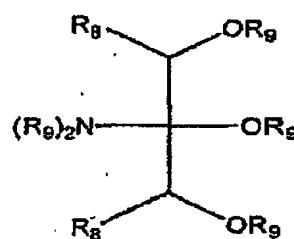
Fórmula IX:



Fórmula IX.

Em algumas modalidades, a invenção é um método para reduzir níveis de fosfato sanguíneo em 5-100% em um paciente em necessidade do mesmo, o método compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um polímero de amida, um polímero de amina-poliéter ou uma composição ao paciente, onde o polímero de amida ou a composição compreende um composto de amida ou seu resíduo, o composto de amida representado pela Fórmula I. Em algumas modalidades, a invenção é um método para reduzir fósforo urinário em 5-100% em um paciente em necessidade do mesmo, o método compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um polímero de amida, um polímero de amina-poliéter ou uma composição ao paciente, onde o polímero de amida ou a composição compreende um composto de amida ou seu resíduo, o composto de amida representado pela Fórmula I ou um resíduo do mesmo.

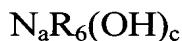
Em algumas modalidades, a presente invenção é um composto de amina-poliéter, um polímero de amina-poliéter (compreendendo ou derivado de dito composto de amina-poliéter ou um resíduo do mesmo), uma composição farmacêutica (compreendendo ou derivada de dito composto de amina-poliéter ou um resíduo do mesmo ou compreendendo ou derivado de dito um polímero de amina-poliéter ou um resíduo do mesmo) ou um método de uso do(a) mesmo(a) em uma quantidade terapeuticamente eficaz para remover um composto ou íon, tal como um composto contendo fósforo ou um íon contendo fósforo (e.g. fosfato), do trato gastrointestinal de um animal onde o composto de amina-poliéter é representado pela Fórmula X, como segue:



25 Fórmula X

sendo que R_5 independentemente representa um radical hidrogênio ou $-OR_9$ e R_9 independentemente representa um radical hidrogênio ou um grupo representado pela Fórmula II, Fórmula IIa ou Fórmula IIb como definida acima.

5 Em algumas modalidades, compostos de amina-poliol que podem ser usados para formar os núcleos de amida-poliol, ou na preparação de compostos de amida, polímeros de amida, rede de polímeros e composições de acordo com algumas modalidades da invenção incluem quaisquer amina-polióis e em algumas modalidades podem ser representados 10 pela seguinte Fórmula molecular geral:



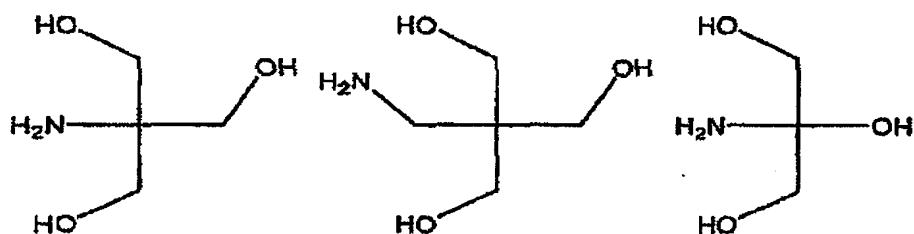
onde a independentemente representa um número inteiro de 1 a 6, por exemplo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; c independentemente representa um número inteiro de 1-10, por exemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 e R_6 independentemente representa um grupo C_1 a C_{10} alquila ramificada ou não-ramificada, substituída ou não-substituída.

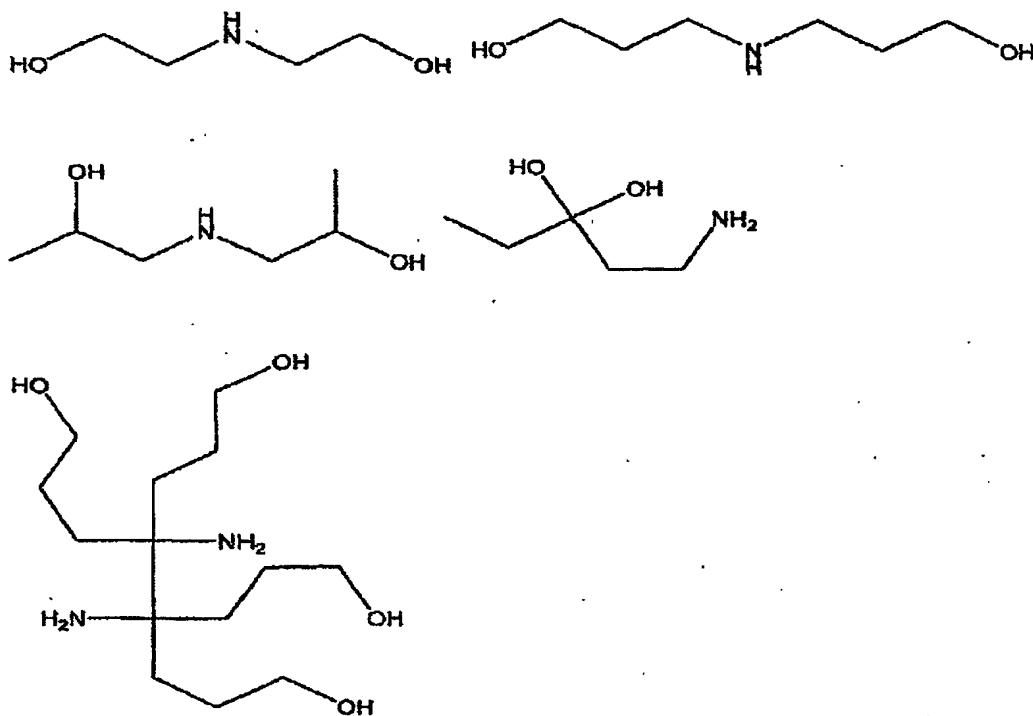
15 Em algumas modalidades, exemplos de alguns amina-polióis adequados incluem alcoóis poli-hídricos substituídos com amina. Exemplos de alguns alcoóis poli-hídricos que podem ser substituídos com amina para 20 formar amina-polióis adequados incluem 1,4-butanodiol, 1,5-pantanodiol, 1,6-hexanodiol, 1,6-ciclo-hexano-dimetanol, 2-metil-1,3-propanodiol, 2-metil-2-etyl-1,3-propanodiol, 2-etyl-2-butil-1,3-propanodiol, neopentil-glicol, 25 dimetilol-propano, 1,1-dimetilol-ciclo-hexano, glicerol, trimetilol-etano, trimetilol-propano, diglicerol, ditrimetilol-etano, ditrimetilol-propano, pentaeritritol, dipentaeritritol e alcoóis de açúcar.

Alcoóis de açúcar que podem ser substituídos com amina para formar amina-polióis adequados incluem alcoóis de açúcar derivados de aldoses e cetonas incluindo aqueles derivados de monoses, dioses, trioses, tetroses, pentoses, hexoses, heptoses, octoses e nonoses. As aldoses e cetonas

das quais os alcoóis de açúcar são derivados podem estar parcial ou totalmente hidrogenadas, e podem estar substituídas, incluindo substituição de um ou mais grupos hidroxila na aldose ou cetose com um ou mais grupos hidrogênio para formar a desoxialdose ou desoxicetose correspondente, desde 5 que pelo menos dois grupos álcool permaneçam. Exemplos específicos de alcoses e cетoses das quais alcoóis de açúcar adequados podem ser derivados incluem: eritrose, treose, ribose, desoxirribose, arabinose, xilose, lixose, alose, altrose, glicose, manose, gulose, idose, galactose, talose, ribulose, xilulose, frutose, psicose, tagatose, manoheptulose, sedoheptulose, sorbose, 10 pentaeritrose, octolose, sialose ou seus derivados parcial ou totalmente hidrogenados, ou suas combinações. Exemplos não-limitantes de alguns alcoóis de açúcar adequados que podem ser substituídos com amina incluem sorbitol, manitol, xilitol, eritritol, galactitol, dulcitol, arabinitol, treitol, arabinitol, ribitol, e ramnitol.

15 Em algumas modalidades, compostos de amina-poliol adequados que podem ser usados para formar os núcleos para, ou na preparação de compostos de amida, polímeros de amida, rede de polímeros e composições de acordo com algumas modalidades da invenção incluem:





Em algumas modalidades, a invenção inclui compostos de amina-poliéter que podem ser formados a partir de qualquer um dos amina-polióis aqui descritos. Em algumas modalidades, os compostos de amina-poliéter são formados via adição de Michael e redução nos grupos hidroxila e/ou grupos amina dos amina-polióis similar à reação descrita acima com respeito aos amida-polióis. Os compostos de amina-poliéter resultantes podem ser reticulados para formar polímeros de amina-poliéter. Os compostos de amina-poliéter e polímeros de amina-poliéter podem ser usados em composições farmacêuticas, rede de polímeros e métodos de tratamento como aqui descritos com respeito aos polímeros de amida e às composições.

Em algumas modalidades, poliácidos orgânicos e/ou seus ésteres podem ser usados para formar os núcleos para, ou na preparação de, compostos de amida, polímeros de amida, rede de polímeros e composições de acordo com algumas modalidades da invenção. Ésteres de todos os poliácidos orgânicos podem ser usados em vez de, ou conjuntamente com, os poliácidos orgânicos, incluindo poliácidos que estão parcial e totalmente

esterificados. Exemplos dos poliácidos incluem quaisquer poliácidos orgânicos, incluindo diácidos, triácidos, tetrácidos, pentácidos e hexácidos. Exemplos de alguns poliácidos que podem ser usados incluem ácido metano-tetracarboxílico, ácido etano-1,1,2,2-tetracarboxílico, ácido oxálico, ácido 5 malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azeláico, ácido sebácico, ácido tartárico, ácido tartrônico, ácido 3-hidróxi-pentanodióico, ácido 3,4-hidróxi-hexano-dióico, ácido glutárico, ácido mágico, ácido galactárico, ácido xilárico, ácido aspártico, ácido 2-amino-malônico, ácido cítrico, ácido etileno-diamino-tetraacético substituídos e não-substituídos. Em algumas modalidades, os poliácidos orgânicos incluem uma ou mais substituições, onde as substituições compreendem grupos hidroxila e/ou grupos amina.

10 Em algumas modalidades, poliácidos orgânicos adequados que podem ser usados para formar os núcleos para, ou na preparação de, 15 compostos de amida, polímeros de amida, rede de polímeros e composições de acordo com algumas modalidades da invenção incluem ácidos aldáricos tendo a seguinte Fórmula geral:



20 sendo que w representa um número inteiro de 1 a 20, por exemplo, 1-15, 1-2, 3-6, 7-10, 11-15, tal como 1,2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20. Exemplos adicionais de ácidos aldáricos adequados incluem diácidos formados de qualquer um dos alcoóis de açúcar como mencionados acima. Em algumas modalidades, um ou mais dos grupos hidroxila de não-ácido dos ácidos aldáricos podem ser substituídos com um 25 grupo amina.

Em algumas modalidades, poliácidos orgânicos adequados podem ser poliácidos cíclicos tais como poliácidos aromáticos, alicíclicos ou heterocíclicos tendo um anel ou anéis de 3, 4, 5 ou 6 membros que estão parcial ou totalmente substituídos com grupos ácido carboxílico. Por

exemplo, um anel de poliácido de 3 membros pode ter 2, ou 3 grupos ácido carboxílico, um anel de poliácido de 6 membros pode ter 2, 3,4, 5, ou 6 grupos ácido carboxílico e um grupo naftaleno pode ter 2, 3,4, 5, 6, 7 ou 8 grupos ácido carboxílico. Os poliácidos orgânicos heterocíclicos podem ser 5 aromáticos ou não-aromáticos e podem ter até quatro heteroátomos selecionados de N, O e S e suas combinações. Os poliácidos cíclicos podem ter adicionalmente substituições não-ácidas nos anéis incluindo, por exemplo, grupos -OH.

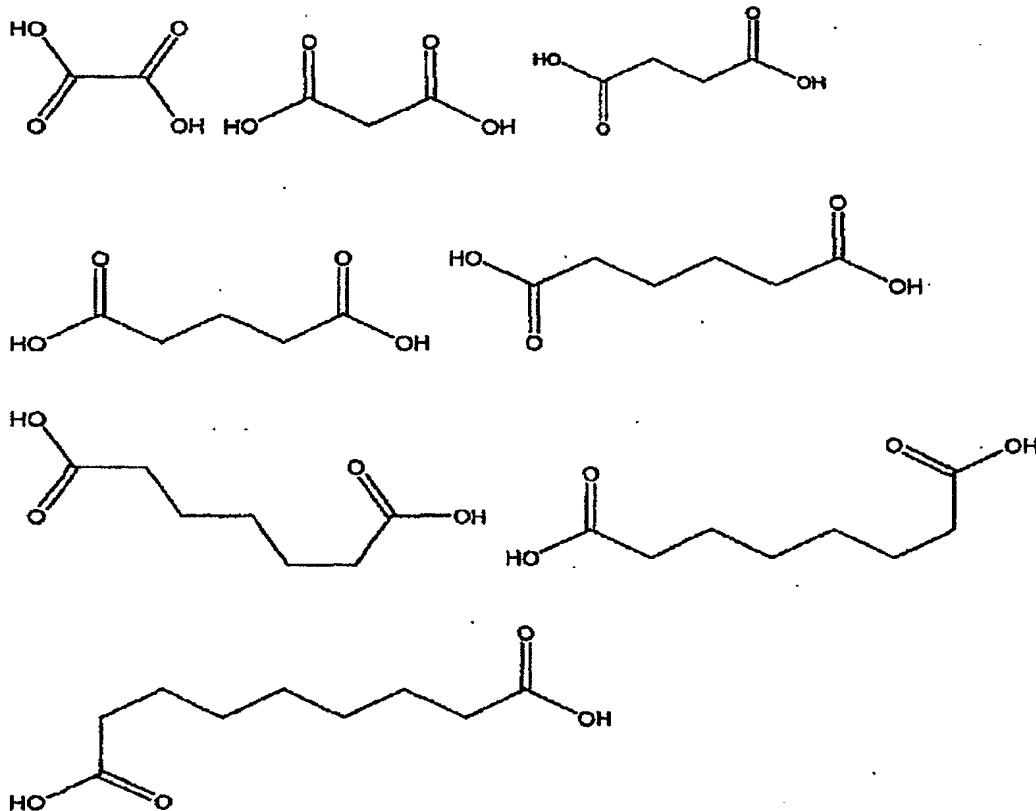
10 Exemplos de alguns grupos aromáticos, alicíclicos e heterocíclicos que podem estar substituídos com pelo menos 2 ácidos carboxílicos para formar poliácidos orgânicos adequados incluem ciclo-propila, ciclo-butila, ciclo-pentila, ciclo-hexila, piperidinila, piperizinila, tiazolidinila, imidazolidinila, piranila, tetra-hidro-furanila, oxanila, benzila, piridinila, imidazolila, pirazolila, tiazolila, oxazolila, pirimidinila, dioxanila, 15 quinizolinila, indolinila, benzotiazolila, benzooxazolila, pirazinila, furanila, tenila, naftalenila e semelhantes.

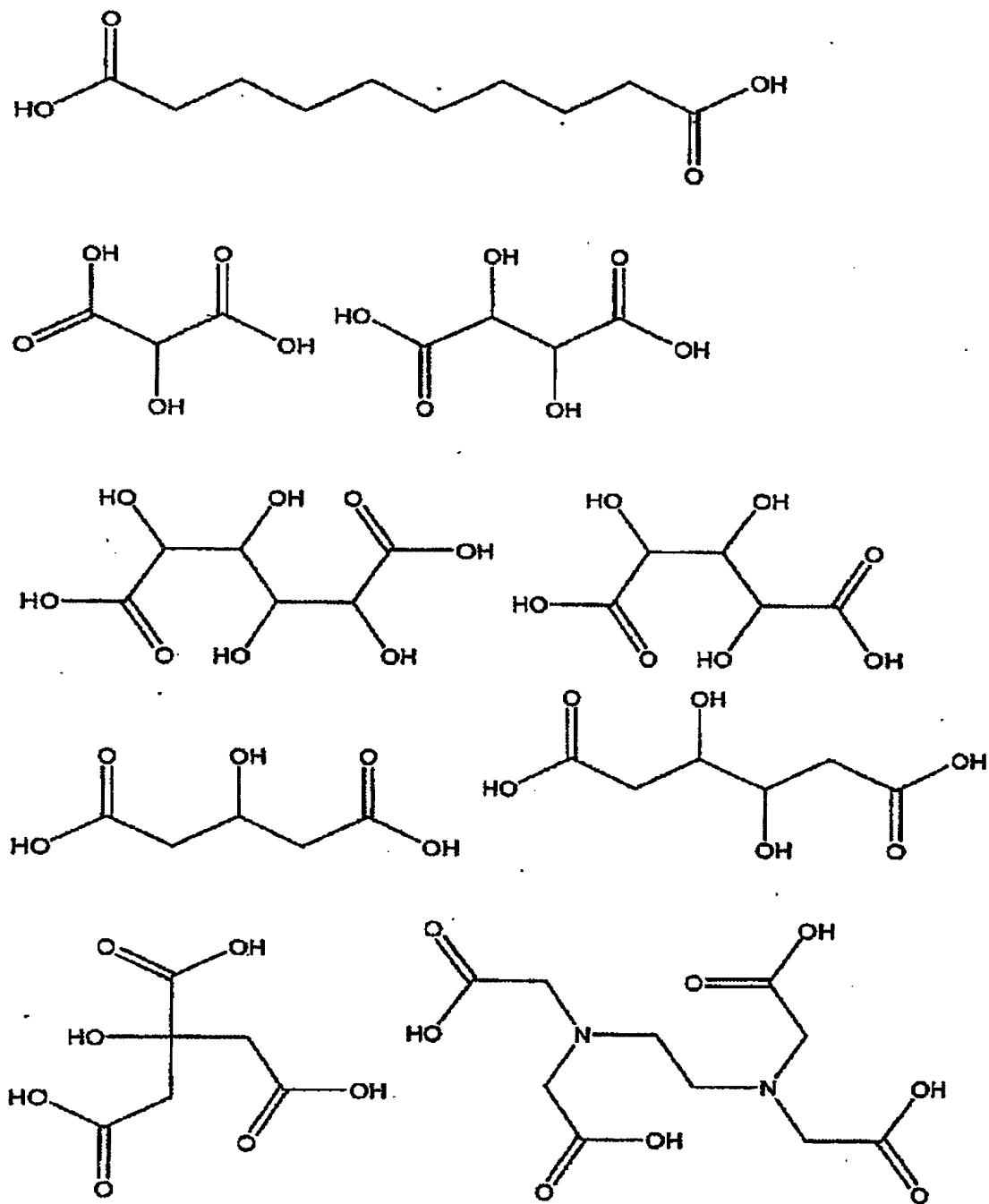
20 Exemplos não limitantes de alguns poliácidos cíclicos adequados incluem: ciclo-hexano-1,2-dicarboxílico, ácido ciclo-hexano-1,3-dicarboxílico, ácido ciclo-hexano-1,4-dicarboxílico, ácido ciclo-hexano-1,2,3-tricarboxílico, ácido ciclo-hexano-1,2,4-tricarboxílico, ácido ciclo-hexano-1,3,4-tricarboxílico, ácido ciclo-hexano-1,3,5-tricarboxílico, ácido ciclo-hexano-1,2,3,4-tetracarboxílico, ácido ciclo-hexano-1,3,4,5-tetracarboxílico, ácido 25 ciclo-hexano-1,2,3,4,5-pentacarboxílico, ácido ciclo-hexano-1,2,3,4,5,6-hexacarboxílico, ácido ciclo-pentano-1,2-dicarboxílico, ácido ciclo-pentano-1,3-dicarboxílico, ácido ciclo-pentano-1,2-dicarboxílico, ácido ciclo-pentano-1,2,3-tricarboxílico, ácido ciclo-pentano-1,2,4-tricarboxílico, ácido ciclo-pentano-1,2,3,4-tetracarboxílico, ácido ciclo-pentano-1,2,3,4,5-pentacarboxílico, ácido ftálico, ácido isoftálico, ácido tereftálico, ácido hemimelítico, ácido trimelítico, ácido trimésico, ácido benzeno-1,2,3,4-

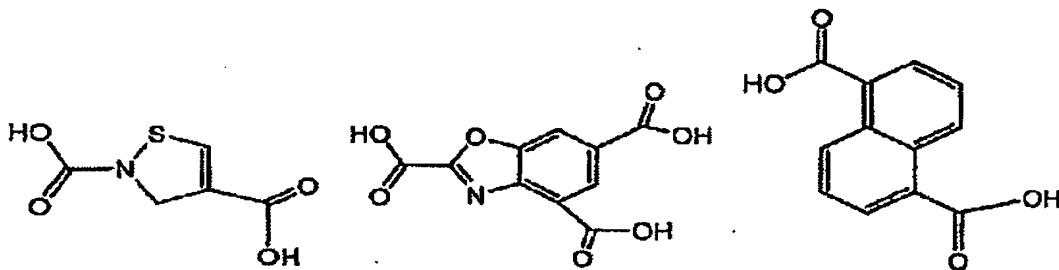
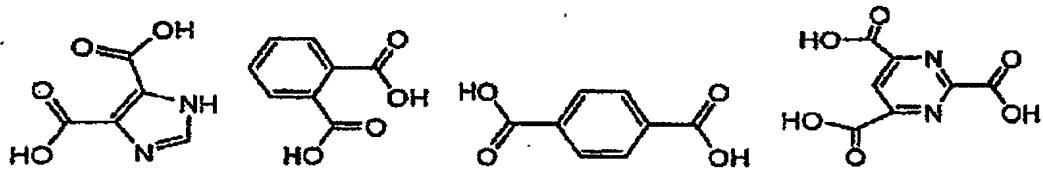
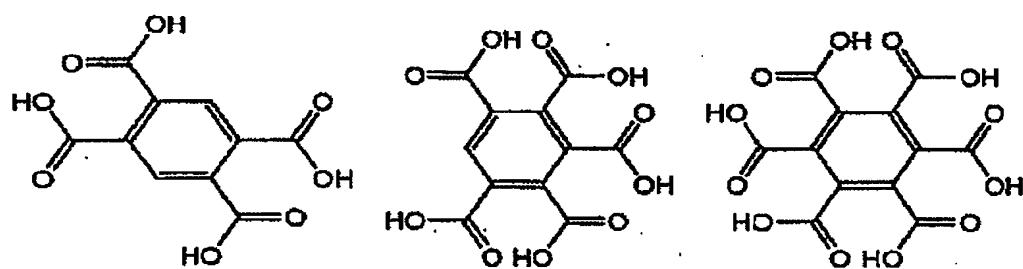
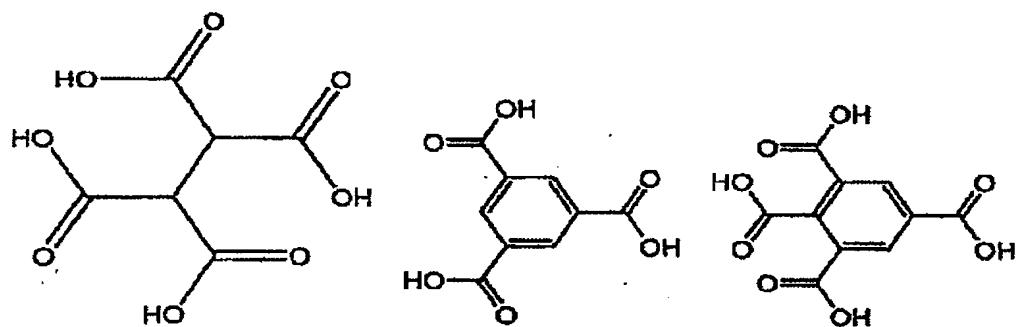
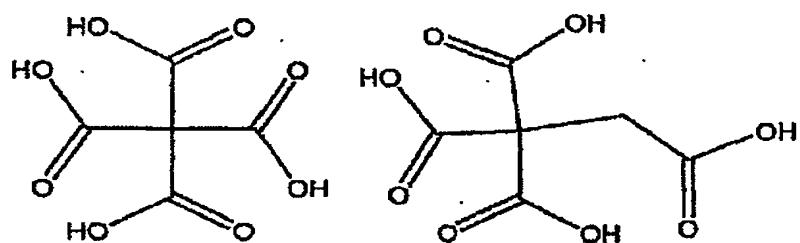
tetracarboxílico, ácido benzeno- 1,2,3,5-tetracarboxílico, ácido piromelítico, ácido benzeno-1,2,3,4,5-pentacarboxílico, ácido melítico, ácido quinolínico, ácido 1H-pirazol-3,4-dicarboxílico, ácido 1H-pirazol-1,3,4-tricarboxílico, ácido piridina-2,4,5-tricarboxílico.

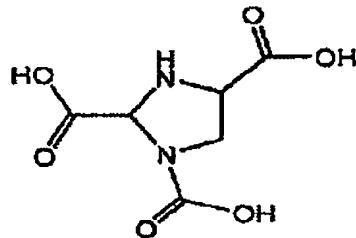
5

Exemplos de alguns poliácidos orgânicos adequados incluem:





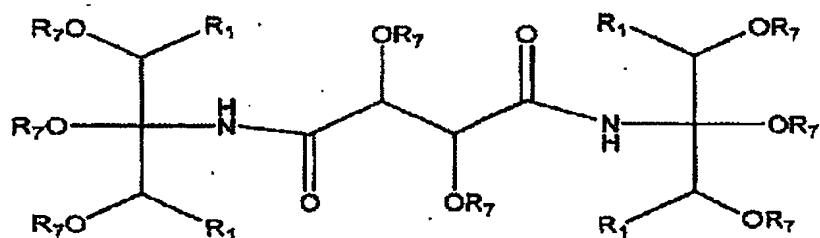




Em algumas modalidades, a presente invenção é um composto de amida, um polímero de amida (compreendendo ou derivado de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo), uma composição farmacêutica (compreendendo ou derivada de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo ou compreendendo ou derivado de dito amida-polímero ou um resíduo do mesmo) ou um método de uso do(a) mesmo(a) em uma quantidade terapeuticamente eficaz para remover um composto ou íon, tal como um composto contendo fósforo ou um íon contendo fósforo (e.g. fosfato), do trato gastrointestinal de um animal onde o composto de amida é representado pela

5 Fórmula XI, como segue:

10 Fórmula XI, como segue:



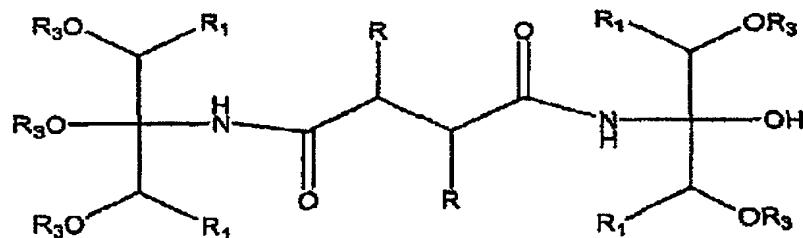
Fórmula XI

sendo que R_1 é como definido acima para Fórmula I, e R_7 independentemente representa H ou um grupo representado pela Fórmula II, Fórmula IIa, ou Fórmula IIb como definida acima.

15 Em algumas modalidades, a presente invenção é um composto de amida, um polímero de amida (compreendendo ou derivado de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo), uma composição farmacêutica (compreendendo ou derivada de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo ou compreendendo ou derivado de dito amida-polímero ou um resíduo do mesmo) ou um método de uso do(a) mesmo(a) em uma quantidade

20

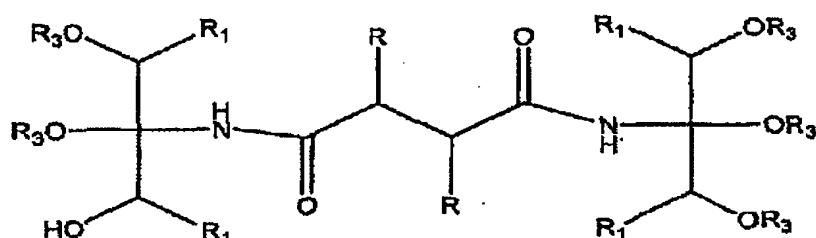
terapeuticamente eficaz para remover um composto ou íon, tal como um composto contendo fósforo ou um íon contendo fósforo (e.g. fosfato), do trato gastrointestinal de um animal onde o composto de amida é representado pela Fórmula XII, como segue:



5 Fórmula XII

sendo que R e R₁ são como definidos acima para Fórmula I, e R₃ independentemente representa um grupo representado pela Fórmula II, Fórmula IIa, ou Fórmula IIb como definida acima.

Em algumas modalidades, a presente invenção é um composto de amida, um polímero de amida (compreendendo ou derivado de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo), uma composição farmacêutica (compreendendo ou derivada de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo ou compreendendo ou derivado de dito amida-polímero ou um resíduo do mesmo) ou um método de uso do(a) mesmo(a) em uma quantidade terapeuticamente eficaz para remover um composto ou íon, tal como um composto contendo fósforo ou um íon contendo fósforo (e.g. fosfato), do trato gastrointestinal de um animal onde o composto de amida é representado pela Fórmula XIII, como segue:

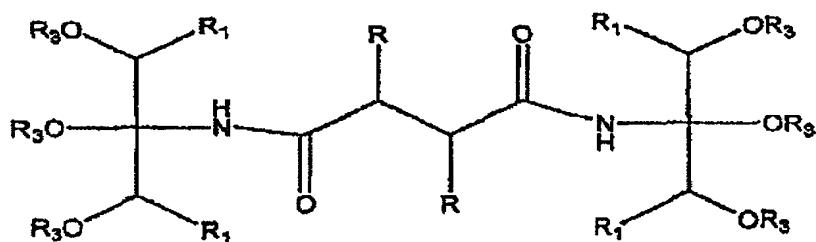


Fórmula XIII

sendo que R e R₁ são como definidos acima para Fórmula I, e

R_3 independentemente representa um grupo representado pela Fórmula II, Fórmula IIa, ou Fórmula IIb como definida acima.

Em algumas modalidades, a presente invenção é um composto de amida, um polímero de amida (compreendendo ou derivado de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo), uma composição farmacêutica (compreendendo ou derivada de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo ou compreendendo ou derivado de dito amida-polímero ou um resíduo do mesmo) ou um método de uso do(a) mesmo(a) em uma quantidade terapeuticamente eficaz para remover um composto ou íon, tal como um composto contendo fósforo ou um íon contendo fósforo (e.g. fosfato), do trato gastrointestinal de um animal onde o composto de amida é representado pela Fórmula XIV, como segue:

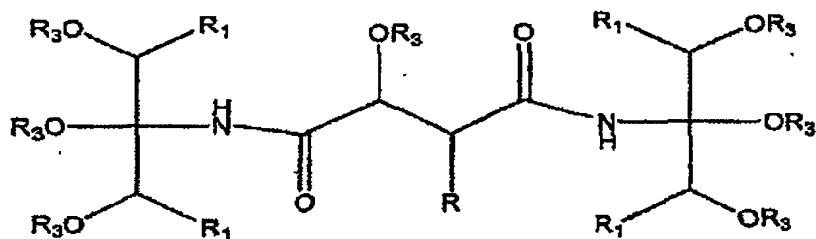


Fórmula XIV

sendo que R e R_1 são como definidos acima para Fórmula I, e R_3 independentemente representa um grupo representado pela Fórmula II, Fórmula IIa, ou Fórmula IIb como definida acima.

Em algumas modalidades, a presente invenção é um composto de amida, um polímero de amida (compreendendo ou derivado de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo), uma composição farmacêutica (compreendendo ou derivada de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo ou compreendendo ou derivado de dito amida-polímero ou um resíduo do mesmo) ou um método de uso do(a) mesmo(a) em uma quantidade terapeuticamente eficaz para remover um composto ou íon, tal como um composto contendo fósforo ou um íon contendo fósforo (e.g. fosfato), do trato

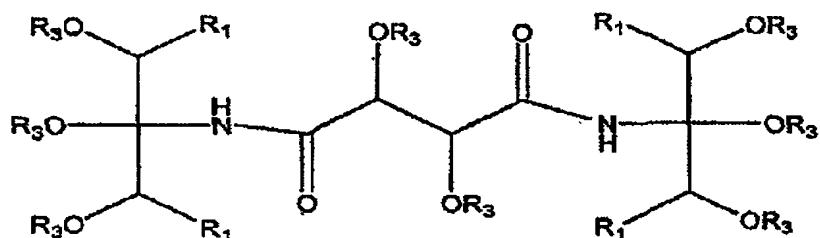
gastrointestinal de um animal onde o composto de amida é representado pela Fórmula XV, como segue:



Fórmula XV

sendo que R e R₁ são como definidos acima para Fórmula I, e 5 R₃ independentemente representa um grupo representado pela Fórmula II, Fórmula IIa, ou Fórmula IIb como definida acima.

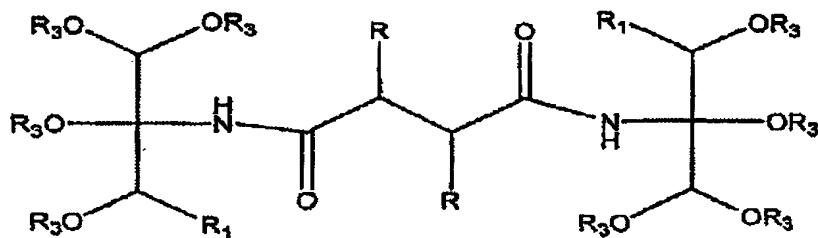
Em algumas modalidades, a presente invenção é um composto de amida, um polímero de amida (compreendendo ou derivado de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo), uma composição farmacêutica 10 (compreendendo ou derivada de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo ou compreendendo ou derivado de dito amida-polímero ou um resíduo do mesmo) ou um método de uso do(a) mesmo(a) em uma quantidade terapeuticamente eficaz para remover um composto ou íon, tal como um composto contendo fósforo ou um íon contendo fósforo (e.g. fosfato), do trato 15 gastrointestinal de um animal onde o composto de amida é representado pela Fórmula XVI, como segue:



Fórmula XVI

sendo que R₁ é como definido acima para Fórmula I, e R₃ independentemente representa um grupo representado pela Fórmula II, 20 Fórmula IIa, ou Fórmula IIb como definida acima.

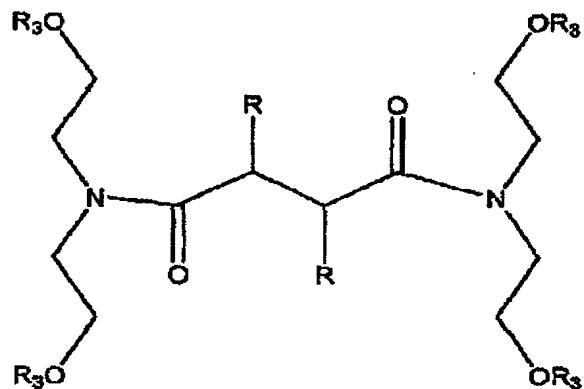
Em algumas modalidades, a presente invenção é um composto de amida, um polímero de amida (compreendendo ou derivado de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo), uma composição farmacêutica (compreendendo ou derivada de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo ou compreendendo ou derivado de dito amida-polímero ou um resíduo do mesmo) ou um método de uso do(a) mesmo(a) em uma quantidade terapeuticamente eficaz para remover um composto ou íon, tal como um composto contendo fósforo ou um íon contendo fósforo (e.g. fosfato), do trato gastrointestinal de um animal onde o composto de amida é representado pela Fórmula XVII, como segue:



Fórmula XVII

sendo que R e R₁ são como definidos acima para Fórmula I, e R₃ independentemente representa um grupo representado pela Fórmula II, Fórmula IIa, ou Fórmula Hb como definida acima.

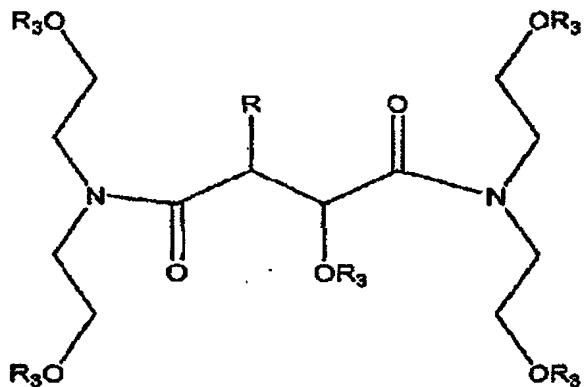
Em algumas modalidades, a presente invenção é um composto de amida, um polímero de amida (compreendendo ou derivado de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo), uma composição farmacêutica (compreendendo ou derivada de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo ou compreendendo ou derivado de dito amida-polímero ou um resíduo do mesmo) ou um método de uso do(a) mesmo(a) em uma quantidade terapeuticamente eficaz para remover um composto ou íon, tal como um composto contendo fósforo ou um íon contendo fósforo {e.g. fosfato}, do trato gastrointestinal de um animal onde o composto de amida é representado pela Fórmula XVIII, como segue:



Fórmula XVIII

sendo que R é como definido acima para Fórmula I e R₃ independentemente representa um grupo representado pela Fórmula II, Fórmula IIa, ou Fórmula IIb como definida acima.

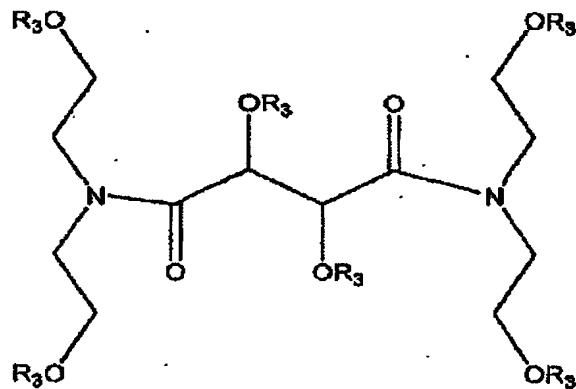
5 Em algumas modalidades, a presente invenção é um composto de amida, um polímero de amida (compreendendo ou derivado de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo), uma composição farmacêutica (compreendendo ou derivada de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo ou compreendendo ou derivado de dito amida-polímero ou um resíduo 10 do mesmo) ou um método de uso do(a) mesmo(a) em uma quantidade terapeuticamente eficaz para remover um composto ou íon, tal como um composto contendo fósforo ou um íon contendo fósforo (e.g. fosfato), do trato gastrointestinal de um animal onde o composto de amida é representado pela Fórmula XIX, como segue:



15 Fórmula XIX

sendo que R_1 é como definido acima para Fórmula I e R_3 independentemente representa um grupo representado pela Fórmula II, Fórmula IIa, ou Fórmula IIb como definida acima.

Em algumas modalidades, a presente invenção é um composto de amida, um polímero de amida (compreendendo ou derivado de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo), uma composição farmacêutica (compreendendo ou derivada de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo ou compreendendo ou derivado de dito amida-polímero ou um resíduo do mesmo) ou um método de uso do(a) mesmo(a) em uma quantidade terapeuticamente eficaz para remover um composto ou íon, tal como um composto contendo fósforo ou um íon contendo fósforo (e.g. fosfato), do trato gastrointestinal de um animal onde o composto de amida é representado pela Fórmula XX, como segue:

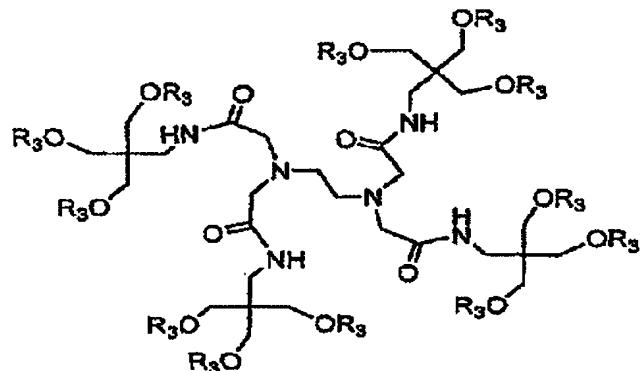


Fórmula XX

sendo que R_3 independentemente representa um grupo representado pela Fórmula II, Fórmula IIa, ou Fórmula IIb como definida acima.

Em algumas modalidades, a presente invenção é um composto de amida, um polímero de amida (compreendendo ou derivado de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo), uma composição farmacêutica (compreendendo ou derivada de dito composto de amida ou um resíduo do mesmo ou compreendendo ou derivado de dito amida-polímero ou um resíduo

do mesmo) ou um método de uso do(a) mesmo(a) em uma quantidade terapeuticamente eficaz para remover um composto ou íon, tal como um composto contendo fósforo ou um íon contendo fósforo (e.g. fosfato), do trato gastrointestinal de um animal onde o composto de amida é representado pela 5 Fórmula XXI, como segue:



Fórmula XXI

sendo que R_3 independentemente representa um grupo representado pela Fórmula II, Fórmula IIa, ou Fórmula IIb como definida acima.

10 Em algumas modalidades, a invenção é um método de tratar um distúrbio de desequilíbrio de fosfato tal como hiperfosfatemia compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um polímero de amida ou composição a um paciente em necessidade do(a) mesmo(a). Em algumas modalidades, o polímero de amida ou a composição 15 compreende um composto de amida ou seu resíduo de acordo com Fórmula I.

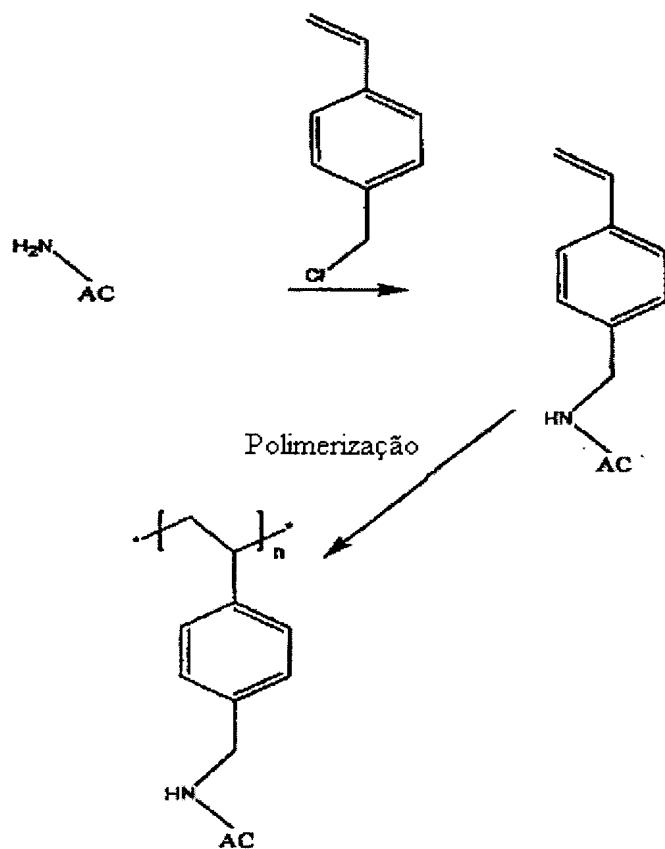
Em algumas modalidades, um método de tratar um distúrbio de desequilíbrio de fosfato tal como hiperfosfatemia compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um polímero de amina-poliéter, um polímero de amida ou composição a um paciente em necessidade do(a) 20 mesmo(a), onde o polímero de amina-poliéter ou o polímero de amida ou a composição compreende um composto de amina-poliéter ou seu resíduo ou um composto de amida ou seu resíduo representado pela pelo menos uma das

Fórmulas III-VI, X-XXI ou onde o polímero de amida ou a composição compreende uma pluralidade de unidades de acordo com Fórmula VII, ou uma pluralidade de unidades de acordo com Formulas VIII e IX.

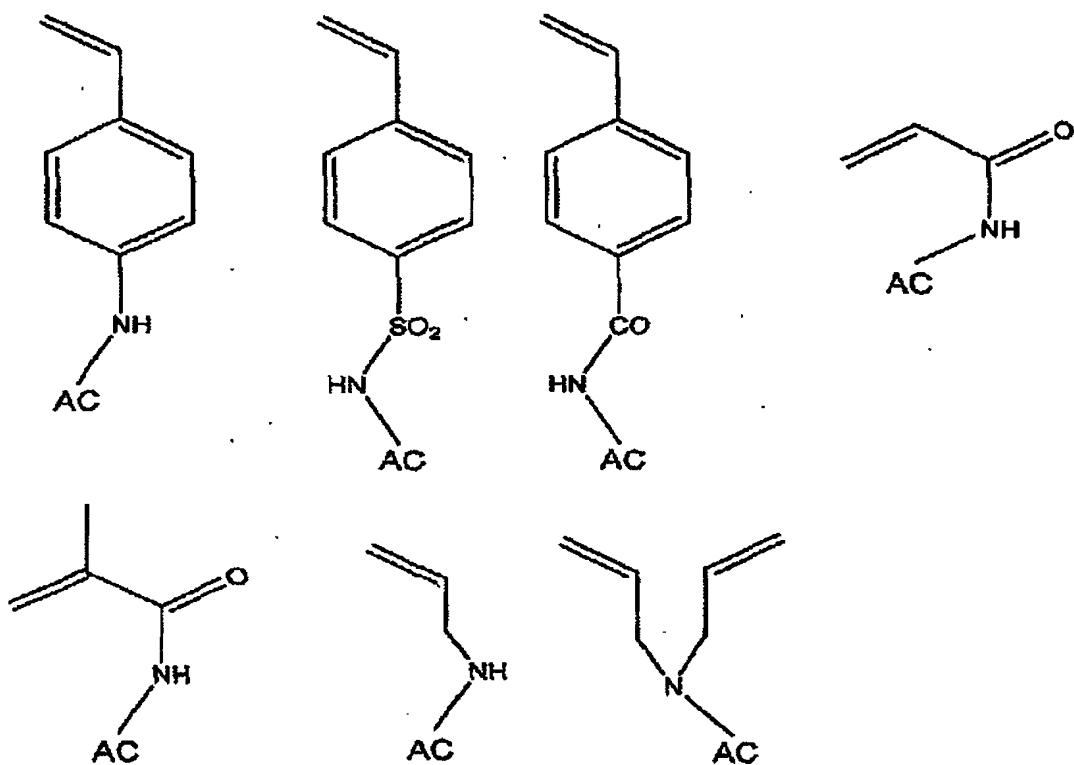
Em algumas modalidades, o composto de amida é uma mistura de mais do que um composto de amina-poliéter ou composto de amida, por exemplo 2-20 tal como 2, 3,4, 5,6,7, 8, 9 ou 10 compostos de amina-poliéter ou compostos de amida representados pela Formulas I, III-VI ou X-XXI. Em algumas modalidades, a mistura predominantemente compreende um composto de amina-poliéter ou um composto de amida representado por uma das Fórmulas I, III, V ou X-XXI onde q, r e p são independentemente 0 ou 2. Por exemplo, em algumas modalidades uma pluralidade da mistura, tal como mais do que 30% em peso, mais do que 40% em peso, mais do que 50% em peso, mais do que 60% em peso ou mais do que 70% em peso baseado no peso total da mistura, compreende um composto de amina-poliéter ou seu resíduo ou um composto de amida ou seu resíduo representado por uma das Fórmulas I, III, V ou X-XXI onde q, r e p são independentemente 0 ou 2. Por exemplo, em algumas modalidades, as misturas compreende mais do que 30% em peso, mais do que 40% em peso, mais do que 50% em peso, mais do que 60% em peso ou mais do que 70% em peso de um composto de amida ou seu resíduo representado pela Fórmula IV ou Fórmula VI.

Em algumas modalidades, a invenção compreende um polímero de amina-poliéter ou um polímero de amida, o polímero derivado de um composto de amina-poliéter ou um composto de amida que é uma mistura de compostos de amina-poliéter ou compostos de amida, composição farmacêutica compreendendo um tal polímero de amina-poliéter ou polímero de amida, ou um método de uso do(a) mesmo(a) em uma quantidade terapeuticamente eficaz para remover um composto ou íon, tal como um composto contendo fósforo ou um íon contendo fósforo (e.g. fosfato), do trato gastrointestinal de um animal.

Outras modalidades da invenção incluem polímeros de amida pendentes ou polímeros de amina-poliéter pendentes formados com compostos de amida ou seus resíduos ou compostos de amina-poliéter ou seus resíduos como grupos pendentes em um polímero ou estrutura principal 5 polimerizada de um polímero. Tais polímeros de amida pendentes e polímeros de amina-poliéter pendentes podem ser formados pela adição de um ou mais grupos polimerizáveis em um ou mais grupos de amida em um composto de amida para formar um monômero amida ou em um ou mais grupos amina em 10 um composto de amina-poliéter para formar um monômero amina-poliéter e então pela polimerização subseqüente do grupo polimerizável para formar um polímero de amida pendente compreendendo um composto de amida ou seu resíduo ou um polímero de amina-poliéter pendente compreendendo um composto de amina-poliéter ou seu resíduo. Segue um exemplo esquemático 15 de uma tal adição [deve ser notado que um composto de amida ou composto de amina-poliéter designado como "AC" é intencionado para representar um composto de amida ou seu resíduo ou um composto de amina-poliéter ou seu resíduo, da invenção, com um de seus grupos amina mostrado para propósitos de ilustração de como um grupo polimerizável pode ser adicionado em um composto de amida ou um composto de amina-poliéter]:



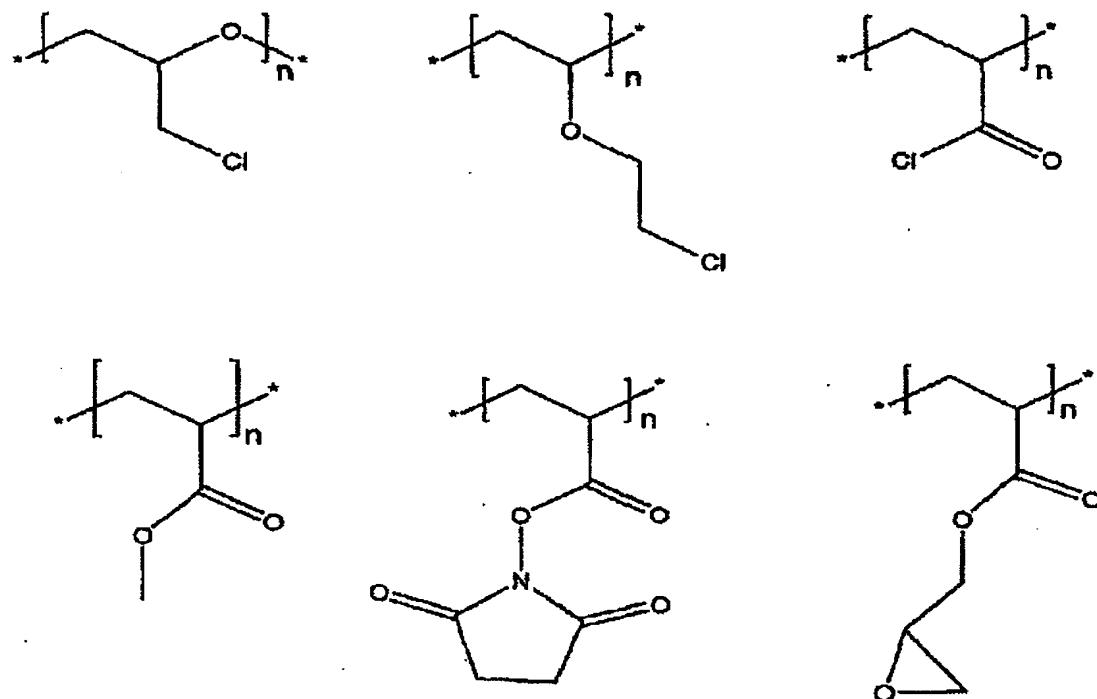
Exemplos não limitantes de outros grupos polimerizáveis que podem ser usados com compostos de amida ou seus resíduos e com compostos de amina-poliéter ou seus resíduos de acordo com modalidades da invenção incluem:



Um ou mais grupos polimerizáveis podem ser adicionados em cada composto de amida ou composto de amina-poliéter e assim é possível ter misturas de monômeros amida ou monômeros amina-poliéster tendo vários ACs pendentes tendo números diferentes de grupos polimerizáveis. Em 5 adição, os polímeros de amida pendentes e polímeros de amina-poliéter pendentes feitos nesta maneira podem ser modificados, reticulados, transformados em uma rede ou substituídos pós-polimerização. Tal modificação pode ser realizada por numerosas razões, incluindo melhoria das eficácia, tolerabilidade ou redução de efeitos colaterais.

10 Monômeros amida também podem ser formados pela adição de compostos de amida em polímeros reativos à amina pela reação de um ou mais grupos amina dos monômeros amida com um ou mais grupos reativos à amina nos polímeros reativos à amina. Monômeros amina-poliéter também podem ser formados pela adição de compostos de amina-poliéter em polímeros reativos à amina pela reação de um ou mais grupos amina dos monômeros amina-poliéter com um ou mais grupos reativos à amina nos polímeros reativos à amina. Exemplos de alguns polímeros reativos à amina

incluem:



Os compostos de amida, monômeros amida, compostos de amina-poliéter ou monômeros amina-poliéter também podem servir como monômeros multifuncionais para formar polímeros. Por exemplo, quando os 5 compostos de amida ou os polímeros formados dos monômeros amida ou os compostos de amina-poliéter ou os polímeros formados dos monômeros amina-poliéter são reticulados, a reação de reticulação pode ser realizada quer em solução em massa (i.e. usando os agentes reticulantes puros e a amida pura) ou em meios de dispersão. Quando um processo em massa é usado, 10 solventes são selecionados de modo que co-dissolvam os reagentes e não interfiram com a reação de reticulação. Solventes adequados incluem água, alcoóis de ebulição baixa (metanol, etanol, butanol), dimetil-formamida, dimetil-sulfóxido, acetona, metil-etyl-cetona, e semelhantes.

Outros métodos de polimerização podem incluir uma reação 15 de polimerização única, adição em etapas de monômeros individuais via uma série de reações, a adição em etapas de blocos de monômeros, combinações dos citados acima, ou qualquer outro método de polimerização, tais como, por

exemplo, técnicas de precipitação, emulsão, condensação, suspensão inversa ou direta, polimerização em aerossol ou usando métodos de reticulação / polimerização em massa e processos de redução de tamanho tais como extrusão e moagem. Processos podem ser realizados como processos em 5 batelada, semi-contínuos e contínuos. Para processos em meios dispersados, a fase contínua pode ser selecionada de solventes apolares tais como tolueno, benzeno, hidrocarboneto, solventes halogenados, dióxido de carbono supercrítico, e semelhantes. Com um processo de suspensão direta, água pode ser usada, embora salmouras de sal também sejam usadas para precipitação 10 por cristalização da amida e dos agentes reticulantes em uma fase separada de gotículas.

Compostos de amida, monômeros amida, compostos de amina-poliéter e monômeros amina-poliéter da invenção podem ser copolimerizados com um ou mais outros monômeros ou oligômeros ou outros grupos 15 polimerizáveis, podem ser reticulados, podem ter monômeros ou agentes reticulantes ou outros agentes de ligação dentro da estrutura principal de polímero ou como grupos pendentes ou podem ser formados ou polimerizados para formar uma rede de polímero ou rede de polímero mista compreendendo: compostos de amida ou seus resíduos, monômeros amida ou seus resíduos, 20 compostos de amina-poliéter ou seus resíduos, monômeros amina-poliéter ou seus resíduos, agentes reticulantes ou seus resíduos, ou outros agentes de ligação ou seus resíduos. A rede pode incluir conexões múltiplas de moléculas iguais ou diferentes que podem ser diretas ou pode incluir um ou mais grupos de ligação tais como agentes reticulantes ou outros agentes de ligação tal 25 como monômeros ou oligômero ou seus resíduos.

Exemplos não limitantes de comonômeros que podem ser usados sozinhos ou em combinação incluem: estireno, estireno substituído, alquil acrilato, alquil substituído acrilato, alquil metacrilato, alquil substituído metacrilato, acrilonitrila, metacrilonitrila, acrilamida, metacrilamida, N-

alquil-acrilamida, N-alquil-metacrilamida, N,N-dialquil-acrilamida, N,N-dialquil-metacrilamida, isopreno, butadieno, etileno, vinil acetato, N-vinil-amida, derivados de ácido maleico, vinil-éter, alila, metalil-monômeros e suas combinações. Versões funcionalizadas destes monômeros também podem ser usadas. Monômeros e comonômeros específicos adicionais que podem ser usados nesta invenção incluem, mas não são limitados a, metil metacrilato, etil metacrilato, propil metacrilato (todos isômeros), butil metacrilato (todos isômeros), 2-etil-hexil metacrilato, isobornil metacrilato, ácido metacrílico, benzil metacrilato, fenil metacrilato, metacrilonitrila, α -metil-estireno, metil acrilato, etil acrilato, propil acrilato (todos isômeros), butil acrilato (todos isômeros), 2-etil-hexil acrilato, isobornil acrilato, ácido acrílico, benzil acrilato, fenil acrilato, acrilonitrila, estireno, glicidil metacrilato, 2-hidróxi-etil metacrilato, hidróxi-propil metacrilato (todos isômeros), hidróxi-butil metacrilato (todos isômeros), N,N-dimetil-amino-etil metacrilato, N,N-dietil-amino-etil metacrilato, trietileno-glicol metacrilato, anidrido itacônico, ácido itacônico, glicidil acrilato, 2-hidróxi-etil acrilato, hidróxi-propil acrilato (todos isômeros), hidróxi-butil acrilato (todos isômeros), N,N-dimetil-amino-etil acrilato, N,N-dietil-amino-etil acrilato, trietileno-glicol acrilato, metacrilamida, N-metilacrilamida, N,N-dimetil-acrilamida, N-terc-butil-metacrilamida, N-N-butil-metacrilamida, N-metilol-metacrilamida, N-etilol-metacrilamida, N-terc-butil-acrilamida, N-N-butil-acrilamida, N-metilol-acriamida, N-etilol-acrilamida, 4-acriloil-morfolina, ácido vinil-benzóico (todos isômeros), dietil-amino-estireno (todos isômeros), ácido α -metil-vinil-benzóico (todos isômeros), dietil-amino- α -metil-estireno (todos isômeros), ácido p-vinil-benzeno-sulfônico, sal de sódio de ácido p-vinil-benzeno sulfônico, trimetóxi-silil-propil metacrilato, trietóxi-silil-propil metacrilato, tributóxi-silil-propil metacrilato, dimetóxi-metil-silil-propil metacrilato, dietóxi-metil-silil-propil metacrilato, dibutóxi-metil-silil-propil metacrilato, diisopropóxi-metil-silil-propil metacrilato, dimetóxi-silil-propil metacrilato,

5 dietóxi-silil-propil metacrilato, dibutoxisililpropil metacrilato, diisopropóxi-silil-propil metacrilato, trimetóxi-silil-propil acrilato, trietóxi-silil-propil acrilato, tributóxi-silil-propil acrilato, dimetóxi-metil-silil-propil acrilato, dietóxi-metil-silil-propil acrilato, dibutóxi-metil-silil-propil acrilato, diisopropóxi-metil-silil-propil acrilato, dimetóxi-silil-propil acrilato, dietóxi-silil-propil acrilato, dibutóxi-silil-propil acrilato, diisopropóxi-silil-propil acrilato, anidrido maleico, N-fenil-maleimida, N-butil-maleimida, N-vinil-formamida, N-vinil-acetamida, alil-amida, metalil-amida, alil-álcool, metil-vinil-éter, etil-vinil-éter, butil-vinil-éter, butadieno, isopreno, cloropreno, 10 etileno, vinil acetato e suas combinações.

15 Em algumas modalidades, polímeros de amida ou polímeros de amina-poliéter da invenção são reticulados usando agentes reticulantes, e podem não dissolver em solventes, e, no máximo, inchar em solventes. A taxa de intumescimento pode ser medida de acordo com o procedimento na seção de Métodos de Teste abaixo e está tipicamente dentro da faixa de cerca de 1 a cerca de 20; por exemplo 2 a 10, 2,5 a 8, 3 a 6 tal como menor do que 5, menor do que 6, ou menor do que 7. Em algumas modalidades, os polímeros de amida ou polímeros de amina-poliéter podem incluir agentes reticulantes ou outros agentes de ligação que podem resultar em polímeros de amida ou 20 polímeros de amina-poliéter que não formam geles em solventes e podem ser solúveis ou parcialmente solúveis em alguns solventes.

25 Agentes reticulantes são tipicamente compostos tendo pelo menos dois grupos funcionais que são selecionados de um grupo halogênio, grupo carbonila, grupo epóxido, grupo éster, grupo anidrido de ácido, grupo haleto de ácido, grupo isocianato, grupo vinila, e grupo cloro-formiato. O agente reticulante pode ser ligado na estrutura principal de carbono ou em um nitrogênio de um composto de amida ou seu resíduo, um monômero amida ou seu resíduo, um composto de amina-poliéter ou seu resíduo e/ou um monômero amina-poliéter ou seu resíduo.

Exemplos de agentes reticulantes que são adequados para síntese dos polímeros ou dendrímeros da presente invenção incluem, mas não são limitados a, um ou mais agentes reticulantes multifuntionais tais como: dihalo-alcanos, halo-alquiloxiranos, alquiloxirano sulfonatos, 5 di(haloalquil)amidas, tri(haloalquil)amidas, diepóxidos, triepóxidos, tetraepóxidos, bis(halometil)benzenos, tri(halometil) benzenos, tetra(halometil) benzenos, epialoidrinas tal como epicloroidrina e epibromoírina, poli(epicloroidrina), (iodometil)oxirano, glicidila tosilato, glicidil 3-nitro-benzeno-sulfonato, 4-tosil-óxi-1,2-epóxi-butano, bromo-1,2-10 epóxi-butano, 1,2-dibromoetano, 1,3-dicloropropano, 1,2-dicloroetano, 1-bromo-2-cloroetano, 1,3-dibromopropano, bis(2-cloroetil)amida, tris(2-cloroetil)amida, e bis(2-cloroetil)metilamida, 1,3-butadieno diepóxido, 1,5-hexadieno diepóxido, diglicidil-éter, 1,2,7,8-diepóxi-octano, 1,2,9,10-diepóxi-decano, etileno-glicol-diglicidil-éter, propileno-glicol-diglicidil-éter, 1,4-15 butanodiol-diglicidil-éter, 1,2-etano-diol-diglicidil-éter, glicerol-diglicidil-éter, 1,3-diglicidil-gliceril-éter, N,N-diglicidil-anilina, neopentil-glicol-diglicidil-éter, dietileno-glicol-diglicidil-éter, 1,4-bis(glicidil-óxi-)benzeno, resorcinol-diglicidil-éter, 1,6-hexano-diol-diglicidil-éter, trimetilol-propano diglicidil-éter, 1,4-ciclo-hexano-dimetanol-diglicidil-éter, 1,3-bis-(2,3-epóxi-propil-óxi)-2-(2,3-di-hidróxi-propil-óxi-)propano, ácido 1,2-ciclo-hexano-dicarboxílico diglicidil-éster, 2,2'-bis(glicidil-óxi)difenil-metano, bisfenol F diglicidil-éter, 1,4-bis(2,3-epóxi-propil)perfluoro-n-butano, 2,6-di(oxiran-2-il-metil)-1,2,3,5,6,7-hexa-hidro-pirrolo[3,4-f]isoindol-1,3,5,7-tetraona, bisfenol A diglicidil-éter, etil 5-hidróxi-6,8-di(oxiran-2-il-metil)-4-oxo-4h-cromeno-2-20 carboxilato, bis[4-(2,3-epóxi--propiltio)fenil]-sulfeto, 1,3-bis(3-glicidóxi-propil)tetrametildissiloxano, 9,9-bis[4-(glicidil-óxi)fenil]flúor, triepóxi-isocianurato, glicerol triglicidil-éter, N,N-diglicidil-4-glicidil-óxi-anilina, ácido isocianúrico (S,S,S)-triglicidil-éster, ácido isocianúrico (R,R,R)-triglicidil-éster, triglicidil isocianurato, trimetilol-propano triglicidil-éter, 25

glicerol propoxilato triglicidil-éter, trifenilol-metano triglicidil-éter, 3,7,14-tris[[3-(epóxi-propóxi)propil]dimetil-silil-óxi]-1,3,5,7,9,11,14-heptaciclopentiltriciclo[7.3.3.15,11]heptassiloxano, 4,4'-metileno-bis(N,N-diglicidil-anilina), bis(halometil)benzeno, bis(halometil)bifenila e bis(halometil)naftaleno, tolueno diisocianato, acrilol cloreto, metil acrilato, etileno bisacrilamida, dianidrido pirometílico, succinil dicloreto, dimetil succinato. Quando o agente reticulante é um composto de alquil haleto, uma base pode ser usada para eliminar o ácido formado durante a reação. Bases inorgânicas ou orgânicas são adequadas. NaOH é preferido. A razão de base para agente reticulante está preferivelmente entre cerca de 0,5 e cerca de 2.

Em algumas modalidades, os agentes reticulantes podem ser introduzidos na reação de polimerização em uma quantidade de 0,5 a 25% em peso baseado no peso total do polímero de amida ou polímero de amina-poliéter, tal como de cerca de 2 a cerca de 15% em peso, de cerca de 2 a cerca de 12% em peso, de cerca de 3 a cerca de 10% em peso, ou de cerca de 3 a cerca de 6% em peso, tal como 2, 3,4, 5,6% em peso. A quantidade de agente reticulante necessária pode depender da extensão de ramificação dentro do composto de amida ou composto de amina-poliéter.

Em alguma modalidade o peso molecular dos polímeros de amida ou polímeros de amina-poliéter, pode ser tipicamente pelo menos cerca de 1000. Por exemplo, o peso molecular pode ser de cerca de 1.000 a cerca de 1.000.000, tal como cerca de 1.000 a cerca de 750.000, cerca de 1.000 a cerca de 500.000, cerca de 1.000 a cerca de 250.000, cerca de 1.000 a cerca de 100.000 tal como menor do que 750.000, menor do que 500.000, 250.000 ou menor do que 100.000.

Em algumas modalidades, a composição farmacêutica da presente invenção compreende um polímero de amida compreendendo pelo menos um composto de amida ou seu resíduo, onde o composto de amida é representado pela Fórmula III onde R_5 independentemente representa um

radical H ou um radical alquila, q e r são 0 e p é 2, m independentemente representa um número inteiro de 3-6, tal como 3,4, 5 ou 6; e 2-6% em peso de agente reticulante ou seu resíduo, tal como 2% em peso, 3% em peso, 4% em peso, 5% em peso ou 6% em peso de agente reticulante, onde o agente 5 reticulante is epicloroidrina, poli(epicloroidrina), 1,2-dibromoetano, tris(2-cloroetyl)amida ou 1,4-butanodiol-diglicidil-éter. Outra modalidade de composição farmacêutica da presente invenção compreende um polímero de amida compreendendo pelo menos um composto de amida ou seu resíduo, onde o composto de amida é representado pela Fórmula III onde R₅ 10 independentemente representa um radical H ou um radical alquila, q é 0 e r e p ambos são 2, m independentemente representa um número inteiro de 3-6, tal como 3, 4, 5 ou 6, onde o composto é reticulado com um agente reticulante como definido acima neste parágrafo. Uma outra modalidade de composição farmacêutica da presente invenção compreende um polímero de amida 15 compreendendo pelo menos um composto de amida ou seu resíduo, onde o composto de amida é representado pela Fórmula III onde R₅ independentemente representa um radical H ou um radical alquila, q, r e p são cada um 2, m independentemente representa um número inteiro de 3-6, tal como 3, 4, 5 ou 6, onde o composto é reticulado com um agente reticulante 20 como definido acima neste parágrafo.

Em algumas modalidades, a composição farmacêutica da presente invenção compreende um polímero de amida compreendendo pelo menos um composto de amida ou seu resíduo, onde o composto de amida é representado pela Fórmula V onde R₅ independentemente representa um radical H ou um radical alquila, q e r são 0 e p é 2, m independentemente representa um número inteiro de 3-6, tal como 3, 4, 5 ou 6; e 2-6% em peso de agente reticulante ou seu resíduo, tal como 2% em peso, 3% em peso, 4% em peso, 5% em peso ou 6% em peso de agente reticulante, onde o agente 25 reticulante is epicloroidrina, poli(epicloroidrina), 1,2-dibromoetano, tris(2-

cloroetil)amida ou 1,4-butanodiol-diglicidil-éter. Outra modalidade de composição farmacêutica da presente invenção compreende um polímero de amida compreendendo pelo menos um composto de amida ou seu resíduo, onde o composto de amida é representado pela Fórmula V, onde R₅ 5 independentemente representa um radical H ou um radical alquila, q é 0 e r e p ambos são 2, m independentemente representa um número inteiro de 3-6, tal como 3,4, 5 ou 6, onde o composto é reticulado com um agente reticulante como definido acima neste parágrafo. Uma outra modalidade de composição farmacêutica da presente invenção compreende um polímero de amida 10 compreendendo pelo menos um composto de amida ou seu resíduo, onde o composto de amida é representado pela Fórmula V onde R₅ independentemente representa um radical H ou um radical alquila, q, r e p são cada um 2, m independentemente representa um número inteiro de 3-6, tal como 3, 4, 5 ou 6, onde o composto é reticulado com um agente reticulante 15 como definido acima neste parágrafo.

Outra composição farmacêutica da presente invenção compreende um polímero de amida compreendendo um composto de amida ou seu resíduo, o composto de amida compreendendo um amida-poliol substituído tendo uma ou mais unidades representado pela Fórmula VII onde R₅ 20 independentemente representa um radical H ou um radical alquila, q e r são 0 e p é 2, m independentemente representa um número inteiro de 3-6, tal como 3, 4, 5 ou 6; e 2-6% em peso de agente reticulante ou seu resíduo, tal como 2% em peso, 3% em peso, 4% em peso, 5% em peso ou 6% em peso de agente reticulante, onde o agente reticulante é epicloroidrina, 25 poli(epicloroidrina), 1,2-dibromoetano, tris(2-cloroetil)amida ou 1,4-butanodiol-diglicidil-éter. Outra modalidade de composição farmacêutica da presente invenção compreende um polímero de amida compreendendo um composto de amida ou seu resíduo, o composto de amida compreendendo um amida-poliol substituído tendo uma ou mais unidades representado pela

Fórmula VII onde R_5 independentemente representa um radical H ou um radical alquila, q é 0 e r e p ambos são 2, m independentemente representa um número inteiro de 3-6, tal como 3, 4, 5 ou 6, e reticulado com um agente reticulante como definido acima neste parágrafo. Uma outra modalidade de 5 composição farmacêutica da presente invenção compreende' um polímero de amida compreendendo um composto de amida ou seu resíduo, o composto de amida compreendendo um amida-poliol substituído tendo uma ou mais unidades representado pela Fórmula VII onde R_5 independentemente representa um radical H ou .um radical alquila, q, r e p são cada um 2, m 10 independentemente representa um número inteiro de 3-6, tal como 3,4, 5 ou 6, e reticulado com um agente reticulante como definido acima neste parágrafo.

Em algumas modalidades, a composição farmacêutica da presente invenção compreende um polímero de amina-poliéter compreendendo pelo menos um composto de amina-poliéter ou seu resíduo, 15 onde o composto de amina-poliéter é representado pela Fórmula X onde R_5 independentemente representa um radical H ou um radical alquila, q e r são 0 e p é 2, m independentemente representa um número inteiro de 3-6, tal como 3, 4,5 ou 6; e 2-6% em peso de agente reticulante ou seu resíduo, tal como 2% em peso, 3% em peso, 4% em peso, 5% em peso ou 6% em peso de agente 20 reticulante, onde o agente reticulante é epicloroidrina, poli(epicloroidrina), 1,2-dibromoetano, tris(2-cloroetil)amida ou 1,4-butanodiol-diglicidil-éter. Outra modalidade de composição farmacêutica da presente invenção compreende um polímero de amina-poliéter compreendendo pelo menos um composto de amina-poliéter ou seu resíduo, onde o composto de amina- 25 poliéter é representado pela Fórmula X onde R_5 independentemente representa um radical H ou um radical alquila, q é 0 e r e p ambos são 2, m independentemente representa um número inteiro de 3-6, tal como 3,4, 5 ou 6, onde o composto é reticulado com um agente reticulante como definido acima neste parágrafo. Uma outra modalidade de composição farmacêutica da

presente invenção compreende um polímero de amina-poliéter compreendendo pelo menos um composto de amina-poliéter ou seu resíduo, onde o composto de amina-poliéter é representado pela Fórmula X onde R₅ independentemente representa um radical H ou um radical alquila, q, r e p são cada um 2, m independentemente representa um número inteiro de 3-6, tal como 3, 4, 5 ou 6, onde o composto é reticulado com um agente reticulante como definido acima neste parágrafo.

Em algumas modalidades, a invenção é um composto ou uma composição ou um método para remover um ânion, tal como organofosfato ou fosfato, do trato gastrointestinal de um animal pela administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um polímero de amida que compreende um dendrímero de amida tendo um núcleo que é um resíduo de um amida-poliol e um resíduo de uma ou mais nitrilas α,β insaturadas substituídas ou não-substituídas, onde o amida-poliol compreende um resíduo de um poliácido orgânico ou seu éster e um resíduo de uma amina-poliol.

Outra composição farmacêutica da presente invenção compreende um polímero de amida que compreende um dendrímero de amida ou seu resíduo tendo um núcleo que é um resíduo de um amida-poliol e um resíduo de uma ou mas acrilonitrilas, onde o amida-poliol é um resíduo de ácido tartárico ou outro ácido aldárico ou um éster de ácido tartárico ou outro ácido aldárico, e um resíduo de tris(hidróxi-metil)amino-metano; onde o dendrímero é reticulado com 2-6% em peso de agente reticulante ou seu resíduo, tal como 2% em peso, 3% em peso, 4% em peso, 5% em peso ou 6% em peso de agente reticulante, onde o agente reticulante é epicloroidrina, poli(epicloroidrina), 1,2-dibromoetano, tris(2-cloroetil)amida ou 1,4-butanodiol-diglicidil-éter. Outra modalidade de composição farmacêutica da presente invenção compreende um polímero de amida que compreende um dendrímero de amida ou seu resíduo tendo um núcleo que é um resíduo de um amida-poliol e um resíduo de uma ou mas acrilonitrilas, onde o amida-poliol é

um resíduo de ácido metano-tetracarboxílico e tris(hidróxi-metil)amino-metano; e onde o dendrímero é reticulado com um agente reticulante como definido acima neste parágrafo.

Outra composição farmacêutica da presente invenção 5 compreende uma rede de polímero tendo uma pluralidade de unidades representado pela Fórmula VIII onde n é de 3-6, a composição também tendo uma pluralidade de unidades representado pela Fórmula IX.

Os polímeros de algumas modalidades podem ser formados usando um iniciador de polimerização. Geralmente, qualquer iniciador pode 10 ser usado incluindo iniciadores catiônicos e radicalares. Alguns exemplos de iniciadores adequados que podem ser usados incluem: os compostos dos tipo azo e peróxido radicalares livres, tais como azo-diisobutironitrila, azo-diisovaleronitrila, dimetil-azo-diisobutirato, 2,2'-azo-bis(isobutironitrila), 2,2'-azo-bis(N,N'-dimetileno-isobutiramidina)dicloridrato, 2,2'-azo-bis(2-amidino-15 propano)dicloridrato, 2,2'-azobis(N,N'-dimetileno-isobutiramidina), 1,1'-azo-bis(1-ciclo-hexanocarbonitrila), 4,4'-azo-bis(4-ácido ciano-pentanóico), 2,2'-azo-bis(isobutiramida)di-hidrato, 2,2'-azo-bis(2-metil-propano), 2,2'-azo-bis(2-metil-butironitrila), VAZO 67, ácido ciano-pentanóico, os peróxi-pivalatos, dodecil-benzeno peróxido, benzoil peróxido, di-t-butil hidroperóxido, t-butil peracetato, acetil peróxido, dicumil peróxido, cumil hidroperóxido, dimetil-bis(butil-peróxi)hexano.

Em algumas modalidades, qualquer um dos átomos de nitrogênio nos compostos de amida ou seus resíduos ou compostos de amina-poliéter ou seus resíduos de acordo com modalidades da invenção podem ser 20 opcionalmente quaternizados para dar o grupo de nitrogênio terciário positivamente carregado, tal como por exemplo, um grupo amônio ou amônio substituído. Qualquer um ou mais dos átomos de nitrogênio no composto de amida ou seu resíduo ou no composto de amina-poliéter ou seu resíduo podem ser quaternizados e tal quaternização, quando presente, não é limitada aos ou

exigida para incluir átomos de nitrogênio de amina terminal. Em algumas modalidades, esta quaternização pode resultar em formação de rede adicional e pode ser o resultado de adição de reticulação, ligação ou adição de grupos reativos à amina no nitrogênio. Os grupos amônio podem ser associados com 5 um contra-íon farmaceuticamente aceitável.

Em algumas modalidades, compostos de amida, polímeros de amida, compostos de amina-poliéter e polímeros de amina-poliéter da invenção podem ser parcial ou totalmente quaternizados ou parcial ou totalmente protonados, com um contra-íon farmaceuticamente aceitável, que 10 pode ser íons orgânicos, íons inorgânicos, ou uma sua combinação. Exemplos de alguns íons inorgânicos adequados incluem haletos (e.g. cloreto, brometo ou iodeto), carbonatos, bicarbonatos, sulfatos, bissulfatos, hidróxidos, nitratos, persulfatos e sulfitos. Exemplos de alguns íons orgânicos adequados incluem acetatos, ascorbatos, benzoatos, citratos, di-hidrogeno-citratos, 15 hidrogeno-citratos, oxalatos, succinatos, tartaratos, taurocolatos, glicocolatos, e colatos. Íons preferidos incluem cloretos e carbonatos.

Em algumas modalidades, compostos de amida, polímeros de amida, compostos de amina-poliéter e polímeros de amina-poliéter da invenção podem ser protonados de tal modo que a fração de átomos de 20 nitrogênio protonado seja de 1 a 25%, preferivelmente 3 a 25%, mais preferivelmente 5 a 15%.

Em uma modalidade, um polímero de amida ou um polímero de amina-poliéter farmaceuticamente aceitável é um polímero de amida ou um polímero de amina-poliéter na forma parcial ou totalmente protonada e 25 comprehende um ânion carbonato. Em uma modalidade um polímero de amida farmaceuticamente aceitável ou um polímero de amina-poliéter farmaceuticamente aceitável está na forma parcial ou totalmente protonada e comprehende uma mistura de ânions carbonato e bicarbonato.

Em algumas modalidades, compostos e polímeros da invenção

são caracterizados por sua capacidade para ligar íons ou compostos. Preferivelmente os compostos ou polímeros da invenção ligam ânions, mais preferivelmente ligam organofosfatos, fosfato e/ou oxalato, e muito mais preferivelmente ligam organofosfatos ou fosfato. Para ilustração, polímeros de amida ligantes de ânion, polímeros de amina-poliéter ligantes de ânion e especialmente polímeros de amida ligantes de organofosfato ou fosfato e polímeros de amina-poliéter ligantes de organofosfato ou fosfato serão descritos; contudo, é entendido que esta descrição se aplica igualmente, com modificações apropriadas que serão evidentes para aqueles pessoas experientes na arte, a outros íons, compostos e solutos. Polímeros de amida e polímeros de amina-poliéter podem ligar um ânion, e.g., um ânion quando se associam com o íon, geralmente embora não necessariamente em uma maneira não-covalente, com força de associação suficiente que pelo menos uma porção do íon permanece ligada sob as condições *in vitro* ou *in vivo* nas quais o polímero é usado por tempo suficiente para efetuar uma remoção do íon da solução ou do corpo. Um íon alvo pode ser um íon no qual o polímero de amida ou polímero de amina-poliéter se liga, e normalmente se refere ao íon cuja ligação no polímero de amida ou polímero de amina-poliéter é considerada em produzir o efeito terapêutico do composto e pode ser um ânion ou um cátion. Um composto da invenção pode ter mais do que um íon alvo.

Por exemplo, alguns dos polímeros de amida e polímeros de amina-poliéter aqui descritos exibem propriedades de ligação de organofosfato ou fosfato. Capacidade de ligação de fosfato é uma medição da quantidade de um íon fosfato que um ligante de fosfato pode ligar em uma dada solução. Por exemplo, capacidades de ligação de ligantes de fosfato pode ser medida *in vitro*, e.g., em água ou em solução salina, ou *in vivo*, e.g., da excreção urinária de fosfato, ou *ex vivo*, por exemplo usando líquidos aspirados, e.g., quimo obtido de animais de laboratório, pacientes ou

voluntários. Medições podem ser feitas em uma solução contendo apenas íon fosfato, ou pelo menos nenhuns outros solutos competidores que competem com os íons fosfato pela ligação no polímero de amida ou em um polímero de amina-poliéter. Nestes casos, um tampão não-interferente pode ser usado.

5 Alternativamente, medições podem ser feitas na presença de outros solutos competidores, e.g., outros íons ou metabólitos, que competem com íons fosfato (o soluto alvo) pela ligação no polímero de amida ou em um polímero de amina-poliéter.

10 Capacidade de ligação de íon para um polímero de amida ou um polímero de amina-poliéter pode ser medida como indicado nos Métodos de Teste. Algumas modalidades têm uma capacidade de ligação de fosfato que pode ser maior do que cerca de 0,2,0,5, 1,0, 1,5,2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 5,0, 6,0, 8,0, 10,0, 12, 14, 16, 18 ou maior do que cerca de 20 mmol/g. Em algumas modalidades, a capacidade de ligação de fosfato in vitro dos 15 polímeros de amida ou polímeros de amina-poliéter da invenção para um íon alvo é maior do que cerca de 0,5 mmol/g, preferivelmente maior do que cerca de 2,5 mmol/g, ainda mais preferivelmente maior do que cerca de 3 mmol/g, ainda muito mais preferivelmente maior do que cerca de 4 mmol/g, e ainda bem mais preferivelmente maior do que cerca de 6 mmol/g. Em algumas 20 modalidades, a capacidade de ligação de fosfato pode variar de cerca de 0,2 mmol/g a cerca de 20 mmol/g, tal como cerca de 0,5 mmol/g a cerca de 10 mmol/g, preferivelmente de cerca de 2,5 mmol/g a cerca de 8 mmol/g, e ainda mais preferivelmente de cerca de 3 mmol/g a cerca de 6 mmol/g. Ligação de fosfato pode ser medida de acordo com as técnicas descritas na seção 25 Métodos de Teste abaixo.

Em algumas modalidades, compostos de amida, polímeros de amida, compostos de amina-poliéter, polímeros de amina-poliéter e composições da invenção podem reduzir fósforo urinário de um paciente em necessidade do mesmo em 5 -100%, tal como 10-75 %, 25-65%, ou 45-60%.

Algumas modalidades podem reduzir fósforo urinário em mais do que 10%, mais do que 20%, mais do que 30%, mais do que 40%, mais do que 45%, mais do que 50% ou mais do que 60%. Redução de fósforo urinário pode ser medida de acordo com o métodos detalhados na seção Métodos de Teste

5 abaixo

Em algumas modalidades, polímeros de amida, polímeros de amina-poliéter e composições da invenção podem reduzir fosfato sanguíneo de um paciente em necessidade do mesmo em 5 -100%, tal como 10-75 %, 25-65%, ou 45-60%, Algumas modalidades podem reduzir níveis de fosfato

10 sanguíneo em mais do que 10%, mais do que 20%, mais do que 30%, mais do que 40%, mais do que 45%, mais do que 50% ou mais do que 60%.

Quando reticuladas, algumas modalidades dos compostos de amida e compostos de amina-poliéter da invenção formam um gel em um solvente, tal como em um meio gastrointestinal simulado ou um meio

15 fisiologicamente aceitável.

Um aspecto da invenção é composições de núcleo-casca compreendendo um núcleo polimérico e uma casca polimérica. Em algumas modalidades, o núcleo polimérico compreende os polímeros de amida ou polímeros de amina-poliéter aqui descrito. O material de casca pode ser quimicamente ancorado no material de núcleo ou fisicamente revestido.. No primeiro caso, a casca pode ser crescida através de meio químico, por exemplo por: enxerto químico de polímero de casca no núcleo usando polimerização viva dos sítios ativos ancorados no polímero de núcleo; reação interfacial, i.e., uma reação química localizada na superfície de partícula de núcleo, tal como policondensação interfacial; e uso de copolímeros em bloco como agentes de suspensão durante a síntese de partícula de núcleo.

Em algumas modalidades, a reação interfacial e o uso de polímeros em bloco são as técnicas usadas quando métodos químicos são utilizados. Na rota de reação interfacial, tipicamente, a periferia da partícula

de núcleo é quimicamente modificada pela reação de moléculas pequenas ou macromoléculas na interface de núcleo. Por exemplo, uma partícula de núcleo ligante de íon contendo amida ou uma partícula de núcleo ligante de íon contendo amina-poliéter é reagida com um polímero contendo grupos reativos à amina tais como grupos epóxido, isocianato, ésteres ativados, haleto para formar uma casca reticulada ao redor do núcleo.

Em outra modalidade, a casca é primeiro preparada usando policondensação interfacial ou coacervação em solvente para produção de cápsulas. O interior da cápsula é então cheio com os precursores formadores de núcleo para construir o núcleo dentro da cápsula de casca.

Em algumas modalidades, uso da abordagem de copolímero em bloco, um copolímero em bloco anfifílico pode ser usado como um agente de suspensão para formar a partícula de núcleo em um processo de formação de partícula em suspensão direta ou inversa. Quando um processo em suspensão inversa de água-em-óleo é usado, então o copolímero em bloco compreende um primeiro bloco solúvel na fase oleosa contínua e outro bloco hidrofílico contém grupos funcionais que podem reagir com o polímero de núcleo. Quando adicionado na fase aquosa, juntamente com o precursor formador de núcleo, a fase oleosa, o copolímero em bloco se localiza na interface de água-em-óleo e atua como um agente de suspensão. O bloco hidrofílico reage com o material de núcleo, ou co-reage com os precursores formadores de núcleo. Após as partículas serem isoladas da fase oleosa, os copolímeros em bloco formam uma casca fina covalentemente ligada na superfície de núcleo. A natureza química e o comprimento dos blocos podem ser variados para variar as características de permeação da casca para os solutos de interesse.

Quando o material de casca é fisicamente adsorvido sobre o material de núcleo, técnicas bem conhecidas de microencapsulação tais como processos de coacervação em solvente, revestidos por pulverização em leito

fluidizado, ou de multiemulsão podem ser usados. Um método de microencapsulação é o revestidos em leito fluidizado na configuração Wurster. Em ainda outra modalidade, o material de casca é apenas atuante temporariamente pelo atraso do intumescimento da partícula de núcleo na boca e no esôfago, e opcionalmente se desintegra no estômago ou duodeno. A casca é então selecionada com o propósito de impedir o transporte de água para dentro da partícula de núcleo, pela criação de uma camada de hidrofobicidade alta e permeabilidade à água muito baixa.

Em uma modalidade o material de casca transporta cargas negativas enquanto estiver no meio de uso. Não sendo limitado a um mecanismo de ação, é considerado que o material de casca negativamente carregado revestido sobre os glóbulos ligantes de ânion intensifica a ligação de íons inorgânicos pequenos com uma densidade de carga baixa (tal como fosfato) sobre íons competidores com tamanho ou valência maior. Ânions competidores tais como citrato, ácidos biliares e ácidos graxos dentre outros, podem portanto ter uma afinidade relativa menor pelo núcleo ligante de ânion como um resultado de sua permeabilidade limitada através da casca.

Em algumas modalidades, materiais de casca são polímeros transportando cargas negativas na faixa de pH tipicamente encontrada no intestino. Exemplos incluem, mas não são limitados a, polímeros que têm grupos ácidos pendentes tais como carboxílico, sulfônico, hidrossulfônico, sulfâmico, fosfórico, hidrofosfórico, fosfônico, hidrofosfônico, fosforamídico, fenólico, borônico e uma sua combinação. O polímero pode estar protonado ou não-protonado; no último caso o ânion ácido pode ser neutralizado com cátions farmaceuticamente aceitáveis tais como Na, K, Li, Ca, Mg, e NH₄.

Em outra modalidade o poliânion pode ser administrado como um precursor que finalmente ativa como um poliânion: por exemplo certas formas de anidrido ou de éster lábeis de ácidos quer polissulfônicos quer policarboxílicos são propensas à hidrólise no ambiente ácido do estômago e

podem se converter nos ânions ativos.

Os polímeros de casca podem ser quer lineares, ramificados, hiper-ramificados, segmentados (i.e. polímero de estrutura principal arranjado em seqüência de blocos contíguos dos quais pelo menos um contém grupos ácidos pendentes), forma de pente, forma de estrela quer reticulados em uma rede, rede totalmente e semi-interpenetrada (IPN). Os polímeros de casca são quer aleatórios quer em bloco em composição e estão quer covalente quer fisicamente ligados no material de núcleo. Exemplos de tais polímeros de casca incluem, mas não são limitados a homopolímeros ou copolímeros de ácido acrílico, homopolímeros ou copolímeros de ácido metacrílico, e copolímeros de metacrilato e ácido acrílico. Exemplos de tais polímeros são copolímeros de metil metacrilato e ácido metacrílico e copolímeros de etil acrilato e ácido metacrílico, vendidos sob o nome comercial Eudragit (Rohm GmbH 8c Co. KG): cujos exemplos incluem Eudragit L100-55 e Eudragit 15 L100 (um copolímero d metil metacrilato - ácido metacrílico (1:1), Degussa/Rohm), Eudragit L30-D55, Eudragit S 100-55 e Eudragit FS 30D, Eudragit S 100 (um copolímero de metil metacrilato - ácido metacrílico (2:1)), Eudragit LD- 55 (um copolímero de etil acrilato - ácido metacrílico (1:1)), copolímeros de acrilatos e metacrilatos com grupos amônio 20 quaternário, vendidos sob os nomes comerciais, vendidos sob os nomes comerciais Eudragit RL e Eudragit RS, e uma dispersão de éster neutra sem quaisquer grupos funcionais, vendida sob o nome comercial Eudragit NE30-D.

Polímeros de casca adicionais incluem: poli (estireno 25 sulfonato), Polycarbophil®; Pol(ácido(s) acrílico(s)); carbóxi-metil-celulose, celulose acetato ftalato, hidróxi-propil metil-celulose ftalato como vendido sob o nome comercial HP-50 e HP-55 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.). celulose acetato trimelitato, celulose acetato, celulose acetato butirato, celulose acetato propionato, etil-celulose, derivados de celulose, tais como

hidróxi-propil-metil-celulose, metil-celulose, hidróxi-etil-celulose, hidróxi-etil-metil-celulose, hidróxi-etil-etil-celulose e hidróxi-propil-etil-celulose e derivados de celulose tais como éteres de celulose úteis em formulações de revestimento de filme, poli(vinil acetato ftalato), carragenano, alginato, ou ésteres de poli(ácido metacrílico), copolímeros de acrílico/ácido maleico, polímeros de estireno/ácido maleico, copolímeros de ácido itacônico/acrílico, e copolímeros de ácido fumárico/ácido acrílico, polivinil acetal dietil-amino-acetato, como vendido sob o nome comercial AEA (Sankyo Co., Ltd.), copolímeros de metil-vinil-éter/ácido maleico e shellac.

Em algumas modalidades os polímeros de casca são selecionados dentre os polímeros farmaceuticamente aceitáveis tais como Eudragit L100-55 e Eudragit L100 (um copolímero de metil metacrilato-ácido metacrílico (1:1), Degussa/Rohm), Carbopol 934 (poli(ácido acrílico), Noveon), C-A-P NF (celulose acetato ftalato - Eastman), Eastacril (ésteres de ácido metacrílico - Eastman), Carragena e Alginato (FMC Biopolymer), Anycoat - P (Samsung Fine Chemicals - HPMC Ftalate), ou Aqualon (carbóxi-metil-celulose - Hercules), copolímeros de metil-vinil-éter/ácido maleico (Gantrez), e estireno/ácido maleico (SMA).

A casca pode ser revestida por uma variedade de métodos. Em uma modalidade, os materiais de casca são adicionados na etapa de formulação de droga como um excipiente ativo; por exemplo, o material de casca pode ser incluído em uma formulação sólida como um pó; que é fisicamente misturado com o polímero ligante de organofosfato ou fosfato e outros excipientes, opcionalmente granulado, e comprimido para formar um tablete. Assim, em algumas modalidades, o material de casca não necessita cobrir o material de núcleo no produto de droga. Por exemplo, o polímero de casca ácido pode ser adicionado junto com o polímero de núcleo ligante de ânion formulado na forma de um tablete, cápsula, gel, líquido, etc., bolacha, extrusados e o polímero de casca pode então se dissolver e se distribuir

uniformemente como um revestimento de casca ao redor do núcleo enquanto o produto de droga se equilibra na boca, esôfago ou finalmente no sítio de ação, i.e. o trato GI.

Em algumas modalidades, a casca é uma camada fina de polímero. A camada pode ser uma camada molecular de poliânion sobre a superfície de partícula de núcleo. A razão em peso de casca para núcleo pode estar entre cerca de 0,0001% e cerca de 30%, preferivelmente compreendida entre cerca de 0,01% e cerca de 5%, tal como entre cerca de 0,1% e cerca de 5%.

Os polímeros de casca têm um peso molecular mínimo tal que não permeiam livremente dentro do volume de poro de núcleo nem eluem da superfície do núcleo. Em algumas modalidades, o peso molecular (Mw) do polímero ácido de casca está acima de cerca de 1.000 g/mol, tal como acima de cerca de 5.000 g/mol, e ou ainda acima de cerca de 20.000 g/mol.

A densidade de carga aniónica do material de casca (como prevalecendo no meio de uso) pode estar entre 0,5 mEq/g e 22 meq/g, tal como 2 mEq/g e 15 meq/g. Se um processo de revestimento é usado para formar a casca sobre as partículas de polímero como parte da manufatura da forma de dosagem, então os procedimentos conhecidos por aqueles pessoas experientes na arte na indústria farmacêutica são aplicáveis. Em uma modalidade, a casca é formada em um revestidor em leito fluidizado (revestidor Wurster). Em uma modalidade alternativa, a casca é formada através de precipitação ou coacervação controlada, sendo que as partículas de polímero são suspensas em uma solução de polímero, e as propriedades de solvente são modificadas em uma tal maneira de modo a induzir o polímero a precipitar sobre ou revestir as partículas de polímero.

Processos de revestimento adequados incluem os procedimentos tipicamente usados na indústria farmacêutica. Tipicamente, seleção do método de revestimento é ditada por numerosos parâmetros, que

5 incluem, mas não são limitados à forma do material de casca (em massa, solução, emulsão, suspensão, fundida) bem como à forma e a natureza do material de núcleo (glóbulos esféricos, forma irregular etc.), e à quantidade de casca depositada. Em adição, os núcleos podem ser revestidos com uma ou mais cascas e podem compreender camadas de cascas múltiplas ou alternadas.

10 O termo "distúrbios de desequilíbrio de fosfato" como aqui usado refere-se às condições nas quais o nível de fósforo presente no corpo é anormal. Um exemplo de um distúrbio de desequilíbrio de fósforo inclui hiperfosfatemia. O termo "hiperfosfatemia" como aqui usado refere-se a uma condição na qual o fósforo elementar está presente no corpo em um nível elevado. Tipicamente, um paciente é muitas vezes diagnosticado com hiperfosfatemia se o nível de fosfato sanguíneo estiver, por exemplo, acima de cerca de 4,0 ou 4,5 miligramas por decilitro de sangue, por exemplo acima de cerca de 5,0 mg/dL, tal como acima de cerca de 5,5 mg/dL, por exemplo acima de cerca de 6,0 mg/dL, e/ou o paciente tem uma taxa de filtração glomerular severamente prejudicada tal como menor do que cerca de 20% da normal. A presente invenção também pode ser usada para tratar pacientes sofrendo de hiperfosfatemia em Doença Renal de Estágio Final e que também estão 15 recebendo tratamento de diálise (e.g., hemodiálise ou diálise peritoneal).

20 Outras doenças que podem ser tratadas com os métodos, compostos, polímeros, composições, e kits da presente invenção incluem hipocalcemia, hiperparatiroidismo, síntese renal diminuída de calcitriol, tetania devido à hipocalcemia, insuficiência renal, e calcificação ectópica em tecidos moles incluindo calcificações em articulações, tecidos de pulmões, 25 rins, conjuntiva, e miocardial. Também, a presente invenção pode ser usada para tratar Doença renal crônica (CKD), Doença Renal de Estágio Final (ESRD) e pacientes sob diálise, incluindo tratamento profilático de qualquer doença citada acima.

Os polímeros de amida, polímeros de amina-políéter e

composições aqui descritos podem ser usados como um adjunto em outras terapias e.g. aquelas empregando controle dietético de ingestão de fósforo, diálise, sais de metal inorgânico e/ou outras resinas de polímero.

As composições da presente invenção também são úteis na remoção de cloreto, bicarbonato, oxalato, e ácidos biliares do trato gastrointestinal. Polímeros de amida e polímeros de amina-poliéter removedores de íons ou compostos de oxalato encontram uso no tratamento de distúrbios de desequilíbrio de oxalato, tais como oxalose ou hiperoxalúria que aumenta o risco de formação de cálculo renal. Polímeros de amida e polímeros de amina-poliéter removedores de íons ou compostos de cloreto encontram uso em tratamento de acidose, azia, doença de refluxo ácido, gastrite ou acidez do estômago, por exemplo. Em algumas modalidades, os polímeros de amida, polímeros de amina-poliéter e composições da presente invenção são úteis para remover ácidos graxos, bilirrubina, e compostos relacionados. Algumas modalidades também podem ligar e remover moléculas de peso molecular alto como proteínas, ácidos nucleicos, vitaminas ou fragmentos celulares.

A presente invenção proporciona métodos, composições farmacêuticas, polímeros, compostos e kits para o tratamento de animais. O termo "animal" ou "sujeito animal" ou "paciente" como aqui usado inclui humanos bem como outros animais (e.g., em tratamentos veterinários, tal como no tratamento de cães ou gatos, ou animais de fazenda tais como porcos, cabras, vacas, cavalos, galinhas e semelhantes). Uma modalidade da invenção é um método de remover compostos contendo fósforo tais como organofosfatos ou fosfato do trato gastrointestinal, tal como do estômago, intestino delgado ou intestino grosso de um animal pela administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um dos polímeros de amida ou polímeros de amina-poliéter aqui descrito.

O termo "tratamento" e seus equivalentes gramaticais como

aqui usado inclui alcançar um benefício terapêutico e/ou um benefício profilático. Benefício terapêutico significa erradicação, melhoria, ou prevenção do distúrbio subjacente sendo tratado. Por exemplo, em um paciente com hiperfosfatemia, benefício terapêutico inclui erradicação ou 5 melhoria da hiperfosfatemia subjacente. Também, um benefício terapêutico é alcançado com a erradicação, melhoria ou prevenção de um ou mais dos sintomas fisiológicos associados com o distúrbio subjacente de tal modo que uma melhoria é observada no paciente, não obstante possa ainda estar o paciente afligido com o distúrbio subjacente. Por exemplo, administração de 10 polímeros de amida ou polímeros de amina-poliéter, aqui descritos, a um paciente sofrendo de insuficiência renal e/ou hiperfosfatemia proporciona benefício terapêutico não apenas quando o nível de fosfato sérico do paciente é diminuído, mas também quando uma melhoria é observada no paciente com 15 respeito aos outros distúrbios que acompanham insuficiência renal e/ou hiperfosfatomia como calcificação ectópica e osteodistrofia renal. Para benefício profilático, por exemplo, os polímeros de amida ou polímeros de amina-poliéter podem ser administrados a um paciente sob risco de desenvolver hiperfosfatemia ou a um paciente relatando um ou mais dos 20 sintomas fisiológicos de hiperfosfatemia, embora uma diagnose possa não ter sido feita.

As composições também podem ser usadas para controlar o fosfato sérico em sujeitos com níveis de fosfato elevado, por exemplo, por mudança do nível de fosfato sérico para um nível normal ou quase normal, por exemplo, para um nível que está dentro de 10% do nível normal de um 25 paciente saudável.

Outras modalidades da invenção referem-se às composições farmacêuticas compreendendo pelo menos um dos polímeros de amida ou um sal farmaceuticamente aceitável do polímero de amida, ou de pelo menos um dos polímeros de amina-poliéter ou um sal farmaceuticamente aceitável do

polímero de amina-poliéter e um ou mais veículos, diluentes ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis e opcionalmente agentes terapêuticos adicionais. Os compostos e polímeros podem ser liofilizados ou secos sob vácuo ou em forno antes da formulação. As composições podem incluir uma 5 mistura de um ou mais compostos ou polímeros de acordo com a invenção e podem ser administradas para ligar um ou mais íons alvo.

Os excipientes ou veículos são "aceitáveis" no sentido de serem compatíveis com os outros ingredientes da formulação e não prejudiciais para o seu paciente recipiente. As formulações podem ser 10 convenientemente apresentadas em forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por qualquer método adequado. Os métodos tipicamente incluem a etapa de associação do agente com os excipientes ou veículos tal como por associação uniforme e íntima do polímero de amida ou polímero de amina-poliéter com os excipientes ou veículos e então, se necessária, divisão do 15 produto em suas dosagens unitárias.

As composições farmacêuticas da presente invenção incluem composições sendo que os compostos de amida, polímeros de amida, compostos de amina-poliéter e/ou polímeros de amina-poliéter estão presentes em uma quantidade terapeuticamente eficaz, i.e., em uma quantidade eficaz 20 para alcançar benefício terapêutico e/ou profilático. A quantidade real para uma aplicação particular dependerá do paciente (e.g. idade, peso), da condição sendo tratada; e da rota de administração.

As dosagens dos polímeros de amida ou polímeros de amina-poliéter em animais dependerão da doença sendo tratada, da rota de 25 administração, e das características físicas do animal sendo tratado. Tais níveis de dosagem em algumas modalidades para usos terapêuticos e/ou profiláticos podem ser de cerca de 1 g/dia a cerca de 30 g/dia, por exemplo de cerca de 2 g/dia a cerca de 20 g/dia ou de cerca de 3 g/dia a cerca de 7 g/dia. A dose dos polímeros de amida ou polímeros de amina-poliéter aqui descrito

pode ser menor do que cerca de 50 g/dia, menor do que cerca de 40 g/dia, menor do que cerca de 30 g/dia, menor do que cerca de 20 g/dia, e menor do que cerca de 10 g/dia.

Tipicamente, os polímeros de amida ou polímeros de amina-poliéter podem ser administrados antes ou após uma refeição, ou com uma refeição. Como aqui usado, "antes" ou "após" uma refeição é tipicamente dentro de duas horas, preferivelmente dentro de uma hora, mais preferivelmente dentro de trinta minutos, muito mais preferivelmente dentro de dez minutos do começo ou do término de uma refeição, respectivamente.

Geralmente, é preferido que os polímeros de amida ou polímeros de amina-poliéter sejam administrados junto com refeições. Os polímeros de amida ou polímeros de amina-poliéter podem ser administrados uma vez ao dia, duas vezes ao dia, ou três vezes ao dia. Preferivelmente os polímeros de amida ou polímeros de amina-poliéter são administrados uma vez ao dia com a refeição maior.

Preferivelmente, os polímeros de amida ou polímeros de amina-poliéter podem ser usados para benefícios terapêuticos e/ou profiláticos e podem ser administrados sozinhos ou na forma de uma composição farmacêutica. As composições farmacêuticas compreendem os polímeros de

amida ou polímeros de amina-poliéter, um ou mais diluentes, veículos ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis, e opcionalmente agentes terapêuticos adicionais. Por exemplo, os polímeros de amida ou polímeros de amina-poliéter da presente invenção podem ser co-administrados com outros agentes farmacêuticos ativos dependendo da condição sendo tratada.

Exemplos de agentes farmacêuticos que podem ser co-administrados incluem, mas não são limitados a:

Outros seqüestrantes de fosfato incluindo compostos farmaceuticamente aceitáveis de lantânio, cálcio, alumínio, magnésio e zinco, tais como acetatos, carbonatos, óxidos, hidróxidos, citratos, alginatos, e

cetoácidos dos mesmos.

Compostos de cálcio, incluindo carbonato de cálcio, acetato de cálcio (tal como tabletes de acetato de cálcio PhosLo®), citrato de cálcio, alginato de cálcio, e cetoácidos, têm sido utilizados para ligar fosfato.

Seqüestrantes de fosfato baseados em alumínio, tal como gel de hidróxido de alumínio Amphojel®, também têm sido usados para tratar hiperfosfatemia. Estes compostos complexam com o fosfato intestinal para formar fosfato de alumínio elevadamente insolúvel; o fosfato ligado torna-se indisponível para absorção pelo paciente.

O composto de lantanídeo mais comumente usado, carbonato de lantânio (Fosrenol®) comporta-se similarmente ao carbonato de cálcio.

Outros seqüestrantes de fosfato adequados para uso na presente invenção incluem compostos de magnésio farmaceuticamente aceitáveis. Vários exemplos de compostos de magnésio farmaceuticamente aceitáveis são descritos no Pedido Provisório US No. 60/734.593 depositado aos 8 de Novembro de 2005, cujos ensinamentos inteiros são aqui incorporados como referências. Exemplos adequados específicos incluem óxido de magnésio, hidróxido de magnésio, haletos de magnésio (e.g., fluoreto de magnésio, cloreto de magnésio, brometo de magnésio, e iodeto de magnésio), alcóxidos de magnésio (e.g., etóxido de magnésio e isopropóxido de magnésio), carbonato de magnésio, bicarbonato de magnésio, formiato de magnésio, acetato de magnésio, trissilicatos de magnésio, sais de magnésio de ácidos orgânicos, tais como ácido fumárico, ácido maleico, ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido itacônico e ácido estireno-sulfônico, e uma sua combinação.

Vários exemplos de compostos de zinco farmaceuticamente aceitáveis são descritos em Pedido PCT No. PCT/US2005/047582 depositado aos 29 de Dezembro de 2005, cujos ensinamentos inteiros são aqui incorporados como referências. Exemplos específicos adequados de

compostos de zinco farmaceuticamente aceitáveis incluem acetato de zinco, brometo de zinco, caprilato de zinco, carbonato de zinco, cloreto de zinco, citrato de zinco, formiato de zinco, hexafluorossilicato de zinco, iodato de zinco, iodeto de zinco, amido-iodeto de zinco, lactato de zinco, nitrato de zinco, oleato de zinco, oxalato de zinco, óxido de zinco, calamide (óxido de zinco com uma proporção pequena de óxido férrico), fenol-sulfonato de zinco, propionato de zinco, salicilato de zinco, silicato de zinco, estearato de zinco, sulfato de zinco, sulfeto de zinco, tanato de zinco, tartarato de zinco, valerato de zinco e etilenobis(ditiocarbamato) de zinco. Outro exemplo inclui 5 poli(acrilato de zinco).

10

Quando se faz referência a qualquer um dos seqüestrantes de fosfato mencionados acima, é para ser entendido que misturas, formas polimórficas e solvatos dos mesmos estão incluídos.

Em algumas modalidades, uma mistura de seqüestrantes de fosfato descritos acima pode ser usada na invenção em combinação com sais de ferro ferroso farmaceuticamente aceitáveis.

15

Em outras modalidades, o seqüestrante de fosfato usado em combinação com compostos da presente invenção não é um composto de magnésio farmaceuticamente aceitáveis. Em ainda outras modalidades, o 20 seqüestrante de fosfato usado em combinação com os compostos de amida, polímeros de amida, polímeros, compostos de amina-poliéter e/ou polímeros de amina-poliéter farmaceuticamente aceitáveis não é um composto de zinco farmaceuticamente aceitável.

A invenção também inclui métodos e composições farmacêuticas para uma terapia de combinação dos polímeros de amida ou polímeros de amina-poliéter em combinação com um inibidor de transporte de fosfato ou um inibidor de fosfatase alcalina. Alternativamente, uma mistura de polímeros de amida ou polímeros de amina-poliéter é empregada juntamente com um inibidor de transporte de fosfato ou um inibidor de fosfatase alcalina.

25

Exemplos adequados de inibidores de transporte de fosfato podem ser encontrados nas Publicações de Pedidos Copendentes US Nos. 2004/0019113 e 2004/0019020 e WO 2004/085448, cujos ensinamentos inteiros de cada um são aqui incorporados como referências.

5 Uma grande variedade de moléculas orgânicas e inorgânicas são inibidores de fosfatase alcalina (ALP) (veja, por exemplo, Patente US No. 5.948.630, cujos ensinamentos inteiros são aqui incorporados como referências). Exemplos de inibidores de fosfatase alcalina incluem ortofosfato, arsenato, L-fenil-alanina, L-homo-arginina, tetramisol, levamisol, L-
10 p-Bromo-tetramisol, 5,6-Di-hidro-6-(2-naftil) imidazo-[2,1-b]tiazol (naftil) e seus derivados. Os inibidores preferidos incluem, mas não são limitados a, levamisol, bromotetramisol, e 5,6-Di-hidro-6-(2-naftil)imidazo-[2,1-b]tiazol e seus derivados.

15 Esta co-administração pode incluir administração simultânea dos dois agentes na mesma forma de dosagem, administração simultânea em formas de dosagem separadas, e administração separada. Por exemplo, para o tratamento de hiperfosfatemia, os polímeros de amida ou polímeros de amina-poliéter podem ser co-administrados com sais de cálcio que são usados para tratar hipocalcemia resultando em hiperfosfatemia.

20 As composições farmacêuticas da invenção podem ser formuladas como um tablete, sachê, pasta, formulação de alimento, comprimido, cápsula, elixir, suspensão, xarope, bolacha, goma de mascar ou pastilha.

25 Preferivelmente, os polímeros de amida, polímeros de amina-poliéter ou as composições farmacêuticas compreendendo os polímeros de amida ou polímeros de amina-poliéter são administrados oralmente. Ilustrações dos métodos, veículos, excipientes e agentes de transporte adequados são descritas, por exemplo, em Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th ed., cujo conteúdo é aqui incorporado como referência.

Composições farmacêuticas para uso de acordo com a presente invenção podem ser formuladas em maneira convencional usando um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis compreendendo excipientes e auxiliares que facilitam o processamento dos compostos ativos em 5 preparações que podem ser farmaceuticamente usadas. Formulação apropriada é dependente da rota de administração escolhida. Técnicas adequadas para preparar composições farmacêuticas dos polímeros de amida e polímeros de amina-poliéter são bem conhecidas na arte.

Em alguns aspectos da invenção, o(s) polímero de amida(s) ou 10 polímero(s) de amina-poliéter proporcionam propriedades mecânicas e térmicas que são normalmente realizadas pelos excipientes, diminuindo assim a quantidade de tais excipientes exigida para a formulação. Em algumas modalidades o polímero de amida ou polímero de amina-poliéter constitui mais de cerca de 30% em peso, por exemplo mais de cerca de 40% em peso, 15 mais de cerca de 50% em peso, preferivelmente mais de cerca de 60% em peso, mais de cerca de 70% em peso, mais preferivelmente mais de cerca de 80% em peso, mais de cerca de 85% em peso ou mais de cerca de 90% em peso da composição, o restante compreendendo exciente(s) adequado(s).

Em algumas modalidades, a compressibilidade dos tabletes é 20 fortemente dependente do grau de hidratação (teor de umidade) do polímero de amida ou polímero de amina-poliéter. Preferivelmente, o polímero de amida ou polímero de amina-poliéter tem um teor de umidade cerca de 5% em peso ou maior, mais preferivelmente, o teor de umidade é de cerca de 5% a cerca de 9% em peso, e muito mais preferivelmente cerca de 1% em peso. É 25 para ser entendido que em modalidades nas quais o polímero de amida ou polímero de amina-poliéter está hidratado, a água de hidratação é considerada como um componente do polímero de amida ou polímero de amina-poliéter,

O tablete pode adicionalmente compreender um ou mais excipientes, tal como endurecedores, agentes deslizantes e lubrificantes, que

são bem conhecidos na arte. Excipientes adequados incluem dióxido de silício coloidal, ácido esteárico, silicato de magnésio, estearato de cálcio, gliceril behenato, estearato de magnésio, talco, estearato de zinco e estearil-fumarato de sódio.

5 O núcleo de tablete de modalidades da invenção pode ser preparado por um método compreendendo as etapas de: (1) hidratar ou secar o polímero de amida ou polímero de amina-poliéter para o nível de umidade desejado; (2) misturar o polímero de amida ou polímero de amina-poliéter com alguns excipientes; e (3) comprimir a mistura usando tecnologia de
10 formação de tablete convencional.

Em algumas modalidades, a invenção refere-se a um tablete revestido ingerível, estável, particularmente um tablete compreendendo um núcleo hidrofílico, tal como um tablete compreendendo o polímero de amida ou polímero de amina-poliéter, como descrito acima. Em uma modalidade, a
15 composição de revestimento compreende um derivado de celulose e um agente plastificante. O derivado de celulose é, preferivelmente, hidróxi-propil-metil-celulose (HPMC). O derivado de celulose pode estar presente como uma solução aquosa. Soluções adequadas de hidróxi-propil-metil-celulose incluem aquelas contendo HPMC de viscosidade baixa e/ou HPMC
20 de viscosidade alta. Derivados de celulose adicionais adequados incluem éteres de celulose úteis em formulações de revestimento de filme. O agente plastificante pode ser, por exemplo, um monoglicerídeo acetilado tal como monoglicerídeo diacetilado. A composição de revestimento pode adicionalmente incluir um pigmento selecionado para proporcionar um revestimento de tablete da cor desejada. Por exemplo, para produzir um
25 revestimento branco, um pigmento branco pode ser selecionado, tal como dióxido de titânio.

Em uma modalidade, o tablete revestido da invenção pode ser preparado por um método compreendendo a etapa de contatar um núcleo de

tablete da invenção, como descrito acima, com uma solução de revestimento compreendendo um solvente, pelo menos um agente de revestimento dissolvido ou suspenso no solvente e, opcionalmente, um ou mais agentes plastificantes. Preferivelmente, o solvente é um solvente aquoso, tal como 5 água ou um tampão aquoso, ou um solvente misto aquoso/orgânico. Agentes de revestimento preferidos incluem derivados de celulose, tal como hidróxi-propil-metil-celulose. Tipicamente, o núcleo de tablete é contatado com a solução de revestimento até que o peso do núcleo de tablete tenha aumentado em uma quantidade variando de cerca de 4% a cerca de 6%, indicando a 10 deposição de um revestimento adequado sobre o núcleo de tablete para formar um tablete revestido.

Outros excipientes farmacêuticos úteis em algumas composições da invenção incluem um aglutinante, tal como celulose macrocristalina, carbopol, povidona e goma xantana; um agente aromatizante 15 tal como manitol, xilitol, maltodextrina, frutose, ou sorbitol; um lubrificante, tal como ácidos graxos baseados em vegetal; e, opcionalmente, um desintegrante, tal como croscarmelose sódica, goma gelana, hidróxi-propil-éter de celulose pouco substituído, amido-glicolato de sódio. Tais aditivos e outros ingredientes opcionais são bem conhecidos na arte; veja, e.g., Gennaro 20 A R (ed), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 19th Edition.

Em algumas modalidades os polímeros de amida ou polímeros de amina-poliéter da invenção são proporcionados como composições farmacêuticas na forma de tabletes de mascar. Em adição ao ingrediente ativo, os seguintes tipos de excipientes são comumente usados: um agente 25 edulcorante para proporcionar a palatabilidade necessária, mais um aglutinante onde o primeiro é inadequado na provisão de dureza de tablete suficiente; um lubrificante para minimizar efeitos de fricção na parede do molde e facilitar a ejeção do tablete; e, em algumas formulações uma quantidade pequena de um desintegrante é adicionada para facilitar a

mastigação. Em geral níveis de excipiente em tabletes de mascar correntemente disponíveis são da ordem de 3-5 vezes de ingrediente(s) ativo(s) enquanto que agentes edulcorantes completam o volume de ingredientes ativos. Em algumas modalidades a invenção proporciona uma

5 composição farmacêutica formulada como um tablete de mascar, compreendendo um polímero de amida ou um polímero de amina-poliéter aqui descrito, uma carga, e um lubrificante. Em algumas modalidades a invenção proporciona uma composição farmacêutica formulada como um

10 tablete de mascar, compreendendo um polímero de amida ou um polímero de amina-poliéter aqui descrito, uma carga, e um lubrificante, sendo que a carga é escolhida do grupo consistindo de sacarose, manitol, xilitol, maltodextrina, frutose, e sorbitol, e sendo que o lubrificante é um sal de magnésio de ácido graxo, tal como estearato de magnésio.

Em uma modalidade, o polímero de amida ou polímero de amina-poliéter é pré-formulado com um excipiente de peso molecular baixo e ponto de fusão alto / Tg alta tal como manitol, sorbose, sacarose com o propósito de formar uma solução sólida na qual o polímero e o excipiente estão intimamente misturados. Métodos de misturação tais como extrusão, secagem por pulverização, secagem por esfriamento, liofilização, ou 20 granulação úmida são úteis. Indicação do nível de misturação é dada por métodos físicos conhecidos tais como calorimetria diferencial de varredura ou análise mecânica dinâmica.

Em algumas modalidades os polímeros de amida ou polímeros de amina-poliéter da invenção são proporcionados como composições farmacêuticas na forma de formulações líquidas. Em algumas modalidades a composição farmacêutica contém polímero dispersado em um excipiente líquido adequado. Excipientes líquidos adequados são conhecidos na arte; veja, e.g., Remington's Pharmaceutical Sciences.

Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas

podem estar na forma de uma formulação em pó embalada como um sachê que pode ser misturado com água ou outro líquido ingerível e administrada oralmente como uma bebida (solução ou suspensão). Com o objetivo de garantir que tais formulações proporcionam propriedades aceitáveis ao paciente tais como gosto e sensação bucal, um estabilizador aniónico farmaceuticamente aceitável pode ser incluído na formulação.

Exemplos de estabilizadores aniónicos adequados incluem polímeros aniónicos tais como: um polipeptídeo aniónico, um polissacarídeo aniónico, ou um polímero de um ou mais monômeros aniónicos tais como polímeros de ácido manurônico, ácido gulurônico, ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido glucurônico, ácido glutâmico ou uma sua combinação, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Outros exemplos de polímeros aniónicos incluem celulose, tal como carbóxi-alquil-celulose ou um seu sal farmaceuticamente aceitável. O polímero aniónico pode ser um homopolímero ou copolímero de dois ou mais dos monômeros aniónicos descritos acima. Alternativamente, o copolímero aniónico pode incluir um ou mais monômeros aniónicos e um ou mais comonômeros neutros tais como monômeros aniónicos olefínicos tais como vinil-álcool, acrilamida, e vinil-formamida.

Exemplos de polímeros aniónicos incluem alginatos (e.g. alginato de sódio, alginato de potássio, alginato de cálcio, alginato de magnésio, alginato de amônio, e ésteres de alginato), carbóxi-metil-celulose, poli(ácido lático), poli(ácido glutâmico), pectina, xantana, carragena, furcelarana, goma arábica, goma caraia, goma ghatti, goma de alfarroba, e goma tragacanto. Polímeros aniónicos preferidos são alginatos e são preferivelmente alginatos esterificados tais como um C₂-C₅-diol-éster de alginato ou um C₃-C₅ triol-éster de alginato. Como aqui usado um "alginato esterificado" significa um ácido algínico no qual um ou mais dos grupos carboxila do ácido algínico estão esterificados. O restante dos grupos ácido

carboxílico no alginato estão opcionalmente neutralizados (parcial ou completamente) como sal farmaceuticamente aceitável. Por exemplo, propileno-glicol alginato é um éster de ácido algínico no qual alguns dos grupos carboxila estão esterificados com propileno-glicol, e o restante dos grupos ácido carboxílico estão opcionalmente neutralizados com sais farmaceuticamente aceitáveis. Mais preferivelmente, o polímero aniónico é etileno-glicol alginato, propileno-glicol alginato ou glicerol alginato, com propileno-glicol alginato ainda mais preferido.

Todas as publicações e pedidos de patente mencionados neste relatório descritivo são aqui incorporados como referência na mesma extensão como se cada publicação ou pedido de patente individual fosse específica e individualmente indicado em ser incorporado como referência.

Será evidente para uma pessoa ordinariamente experiente na arte que muitas mudanças e modificação podem ser feitas nas descrições apresentadas sem se desviarem do espírito ou do escopo das reivindicações anexadas.

Exemplos

Exemplo 1 Síntese de um amida-poliol

Em um frasco de três bocas equipado com uma barra de agitação magnética foram adicionados 9 g de dimetil L-tartarato, 12,85 g de tris(hidróxi-metil)amino-metano e 28 ml de metanol e a solução resultante foi agitada a 50°C por 20 horas. A adição de calor foi interrompida, e a solução foi esfriada para 42°C e então filtrada e seca a 30°C em um forno a vácuo durante 20 horas para dar 11,3 g de um sólido branco.

Métodos de Teste

Redução de fósforo urinário por polímero de amida/polímero de amina-poliéter (in vivo-ratos)

Ratos machos Sprague Dawley (SD) criados no local são usados para os experimentos. Os ratos são posicionados individualmente em

gaiolas de fundo de tela de arame, alimentados com dieta Purina 5002, e permitidos se aclimatarem por pelo menos 5 dias antes do uso experimental.

Para estabelecer a excreção de fósforo de linha base, os rato 5 são posicionados em gaiolas metabólicas por 48 horas. Sua urina é colhida e seu teor de fósforo é analisado com um analisador Hitachi para determinar a excreção de fósforo em mg/dia. Quaisquer ratos com valores afastados são excluídos; e o restante dos ratos é distribuído em grupos.

Purina 5002 é usada como a dieta padrão. O polímero de amida ou polímero de amina-poliéter sendo testado é misturado com Purina 10 5002 para resultar em uma concentração final de 0,25%, 0,35%, 0,5% e 1% em peso da alimentação. Celulose a 0,5% em peso é usada como um controle negativo. Sevelamer é usado como um controle positivo. No caso de se usada 15 uma dieta alta em gordura, ratos recebem alimento compreendendo Purina 5002, 0,25%, 0,35%, 0,5% e 1% em peso da alimentação de polímero e 10% em peso da alimentação de azeite de oliva purificado, com o azeite de oliva comercialmente disponível da Sigma. Para cada rato, são preparados 200 g de dieta.

Cada rato é pesado e recebe dieta padrão. Após 4 dias a dieta 20 padrão é substituída com a dieta de tratamento ou alta em gordura, (ou dieta de controle para o grupo de controle). Nos dias 5 e 6, amostras de urina dos ratos a 24 horas (+/- 30 minutos) são colhidas e analisadas. Os ratos de teste são de novo pesados, e qualquer ganho ou perda de peso é calculado. Qualquer alimento restante também é pesado para calcular a quantidade de 25 alimento consumida por dia. Uma mudança em excreção de fósforo em relação à linha base e ao controle negativo de celulose pode ser calculada. A redução percentual de fósforo urinário é determinada pela seguinte equação:

% Redução de Fósforo Urinário = $\frac{[(\text{fósforo urinário de controle negativo (mg/dia)} - \text{fósforo urinário de experimento (mg/dia)}) / \text{fósforo urinário de controle negativo (mg/dia)}] \times 100}{\text{fósforo urinário de controle negativo (mg/dia)}}$

Ligaçāo de fosfato in vitro (mmol/g)

Duas amostras por polímero são pesadas em garrafas de plástico após ter sido ajustado o peso do polímero para perda na secagem de 5 cada amostra. Uma solução de tampão fosfato 10 mM contendo KH_2PO_4 10 mM, ácido N,N-bis[2-hidróxi-etyl]-2-amino-etano-sulfônico 100 mM, NaCl 80 mM, ácido glicoquenodesoxicólico (GCDC) 15 mM, e ácido oleico 15 mM (pH ajustado para 7,0 com NaOH 1 N) é preparada e bem misturada. Alíquotas da solução de tampão fosfato 10 mM são transferidas para dentro 10 de cada uma das duas garrafas de amostra. As soluções são bem misturadas e então deixadas em um vascolejador orbital a 37°C por 1 hora. O polímero é permitido sedimentar antes da remoção de uma alíquota de amostra de cada solução. A alíquota de amostra é filtrada para dentro de um frasco pequeno usando uma seringa descartável e um filtro de seringa. A amostra filtrada é 15 diluída 1-para-10 com água DI. A agitação é continuada por mais 4 horas (total de 5 horas) e o procedimento de amostragem é repetido. Padrões de fosfato são preparados de uma solução estoque padrão de fosfato 10 mM fosfato e diluídos apropriadamente para proporcionar padrões dentro da faixa de 0,3 a 1,0 mM. Ambos os padrões e as amostras são analisados por 20 cromatografia iônica. Uma curva padrão é construída e o fosfato não ligado (mM) para cada solução de teste é calculado. Fosfato ligado é determinado pela seguinte equação:

$$\text{Fosfato Ligado (mmol/g)} = [(10 - \text{PO}_4 \text{ não ligado}) \times \text{Vol.} \times 1.000] / \text{Massa P}; \text{ sendo que}$$

25 Vol. = volume de solução de teste (L); Massa P = Massa de polímero
ajustada LOD (mg).

Taxa de intumescimento em processo mL/g

Taxa de intumescimento (SR) em processo é determinada pela seguinte equação:

5 SR = (peso de gel úmido (g) - peso de polímero seco (g)) / peso de
 polímero seco (g).

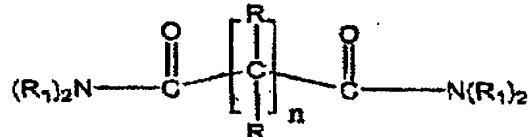
Embora modalidades preferidas da presente invenção tenham sido aqui mostradas e descritas, será óbvio para aqueles pessoas experientes na arte que tais modalidades são proporcionadas apenas por meio de exemplo. Numerosas variações, mudanças, e substituições agora ocorrerão para aqueles 10 pessoas experientes na arte sem se desviarem da invenção. Deve ser entendido que várias alternativas às modalidades da invenção aqui descritas podem ser empregadas na prática da invenção. É intencionado que as seguintes reivindicações definem o escopo da invenção e que métodos e estruturas dentro do escopo destas reivindicações e seus equivalentes sejam cobertas 15 pelas mesmas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender:

a) pelo menos um polímero de amida compreendendo:

pelo menos um composto de amida ou seu resíduo, dito composto de amida representado pela seguinte Fórmula I:



Fórmula I

sendo que

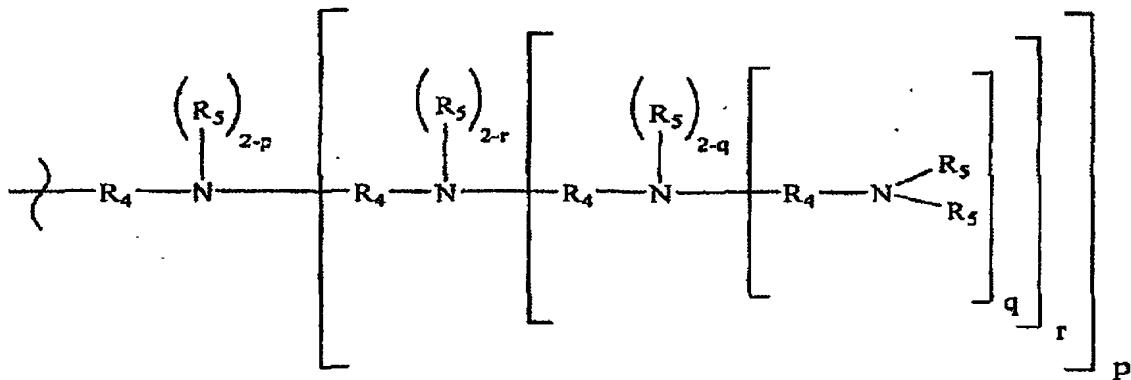
n independentemente representa um número inteiro de 0-20;

10 R independentemente representa um radical hidrogênio, um radical hidroxila, $-\text{OR}_3$, $-\text{R}_2\text{OH}$, $-\text{R}_2\text{OR}_3$, ou $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_1)_2$;

R₁ independentemente representa um radical hidrogênio, um radical hidroxila, -OR₃, ou um radical C₁-C₁₀ alquila ramificada ou não-ramificada, substituída sendo que um ou mais átomos de carbono de dito radical alquila está(ão) parcial ou totalmente substituído(s) por grupos -OH e/ou -OR₃;

R_2 independentemente representa uma alquila ramificada ou não-ramificada, substituída ou não-substituída; e

R_3 é independentemente representado pela seguinte Fórmula II:

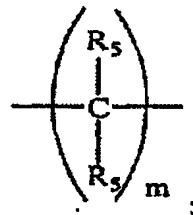


20 Fórmula II

sendo que

p, q e r independentemente representam um número inteiro de 0-2;

R_4 independentemente representa



5

sendo que

m independentemente representa um número inteiro de 1-20;

R_5 independentemente representa um radical hidrogênio; um radical alquila substituída ou não-substituída; um radical arila substituída ou não-substituída; ou R_5 e um R_5 vizinho juntos representam uma ligação ou ligações compreendendo um resíduo de um agente reticulante, um radical alicíclico substituído ou não-substituído, um radical aromático substituído ou não-substituído, ou um radical heterocíclico substituído ou não-substituído; ou R_5 representa uma ligação com outro composto;

10

b) um agente reticulante ou seu resíduo; e

15

c) um excipiente farmaceuticamente aceitável.

2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que n independentemente representa um número inteiro de 1-7.

20

3. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-2, caracterizada pelo fato de que n independentemente representa um número inteiro de 2-5.

4. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3, caracterizada pelo fato de que n independentemente representa 2 ou 3.

25

5. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1-4, caracterizada pelo fato de que R₁ independentemente representa um radical hidrogênio ou um radical C₁-C₁₀ alquila ramificada ou não-ramificada, substituído sendo que um ou mais átomos de carbono de dito radical alquila está(ão) parcial ou totalmente substituído(s) com grupos -OH e/ou -OR₃.

5 6. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5, caracterizada pelo fato de que pelo menos um R₁ independentemente representa um radical C₁-C₁₀ alquila ramificada ou não-ramificada, parcial ou totalmente substituída com 2-6 grupos -OR₃.

10 7. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-6, caracterizada pelo fato de que pelo menos um R₁ independentemente representa um radical C₃ alquila substituída ramificada ou não-ramificada parcial ou totalmente substituída com 2-5 grupos -OR₃.

15 8. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7, caracterizada pelo fato de que R independentemente representa um radical hidrogênio ou -OR₃.

9. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7, caracterizada pelo fato de que R independentemente representa um radical hidrogênio ou -C(O)N(R₁)₂.

20 10. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-9, caracterizada pelo fato de que pelo menos um R₁ compreende um radical C₃ alquila substituída, ramificada substituída com 3 ou mais grupos -OH e/ou -OR₃.

25 11. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-10, caracterizada pelo fato de que m é de 3-6.

12. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-11, caracterizada pelo fato de que q e r são 0 e p é 2.

13. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-12, caracterizada pelo fato de que o composto de amida é

derivado de um poliácido orgânico selecionado do grupo consistindo de ácido metano-tetracarboxílico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azeláico, ácido sebácico, ácido tartárico, ácido glutárico, ácido mágico, ácido galactárico, ácido xilárico, ácido aspártico, e ácido 2-amino-malônico.

5 14. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-13, caracterizada pelo fato de que o composto de amida é derivado de um ácido aldárico tendo a Fórmula geral $\text{HOOC-(CHOH)}_w\text{COOH}$ sendo que w representa um número inteiro de 1 a 20.

10 15. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-14, caracterizada pelo fato de que o agente reticulante compreende epicloroidrina.

16. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-15, caracterizada pelo fato de que o agente reticulante está presente em cerca de 3 a cerca de 6% em peso baseado no peso total do polímero de amida.

15 17. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-16, caracterizada pelo fato de que o polímero de amida liga fosfato.

18. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-17, caracterizada pelo fato de que o polímero de amida tem uma capacidade de ligação de fosfato de cerca de 0,2 a cerca de 20 mmol/g.

25 19. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-18, caracterizada pelo fato de que a composição compreende uma composição de núcleo-casca.

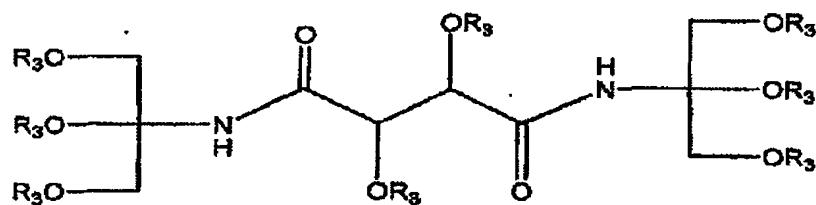
20. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-19, caracterizada pelo fato de que a composição está na

forma de um tablete.

21. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-20, caracterizada pelo fato de adicionalmente compreender um ou mais outros agentes farmacêuticos ativos.

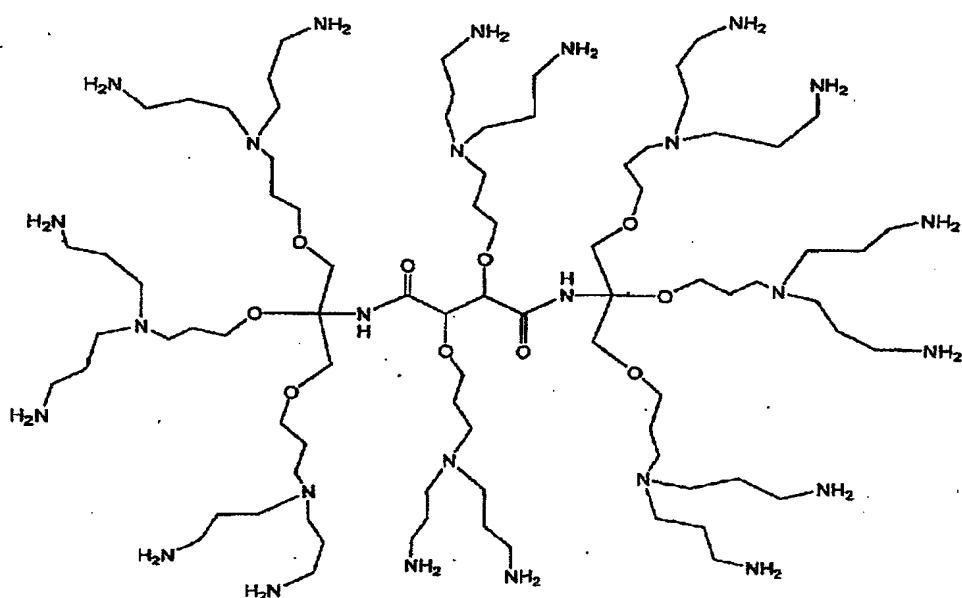
5 22. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que o outro agente farmacêutico ativo compreende um seqüestrante de fosfato.

10 23. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-8 e 10-22, caracterizada pelo fato de que o composto de amida é representado pela seguinte Fórmula III:



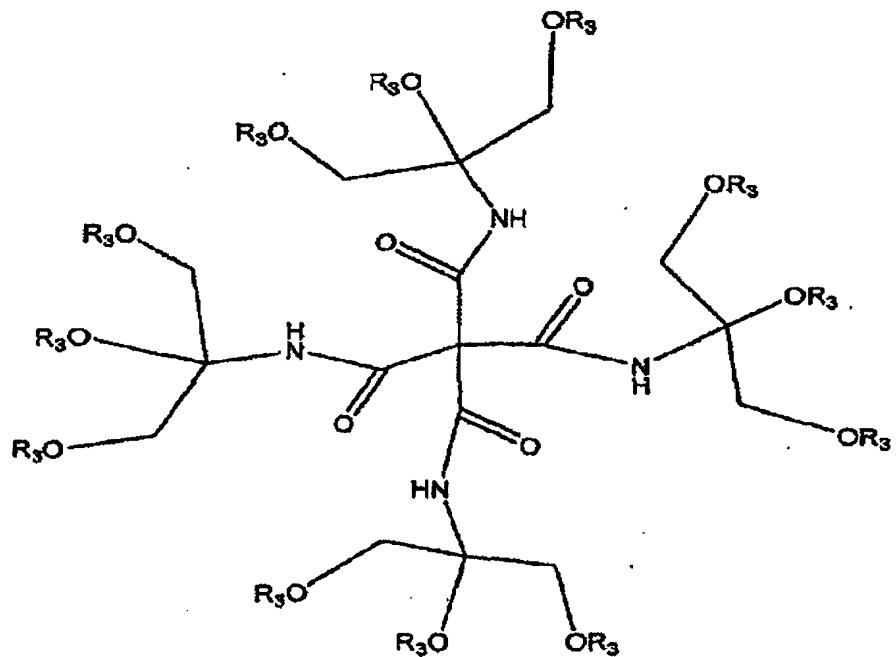
Fórmula III.

24. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-8 e 10-23, caracterizada pelo fato de que o composto de amida é representado pela seguinte Fórmula IV:



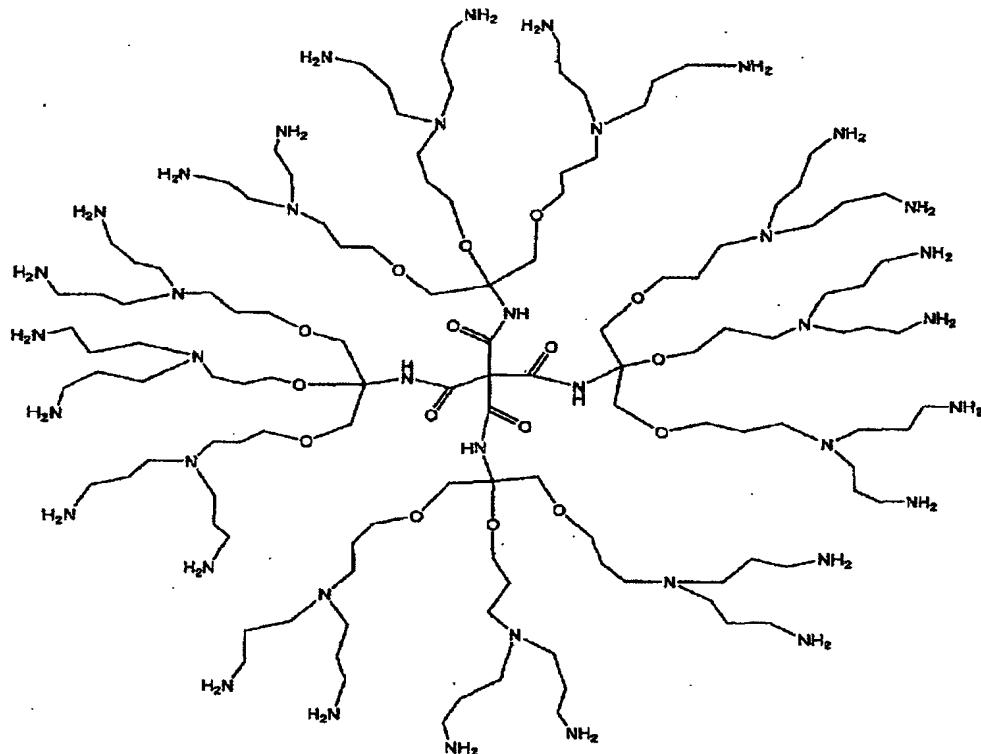
15 Fórmula IV

25. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-2, 5-7, 9-13 e 15-22, caracterizada pelo fato de que o composto de amida é representado pela seguinte Fórmula V:



Fórmula V.

5 26. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-2, 5-7, 9-13, 15-22 e 25, caracterizada pelo fato de que o composto de amida é representado pela seguinte Fórmula VI:



Fórmula VI

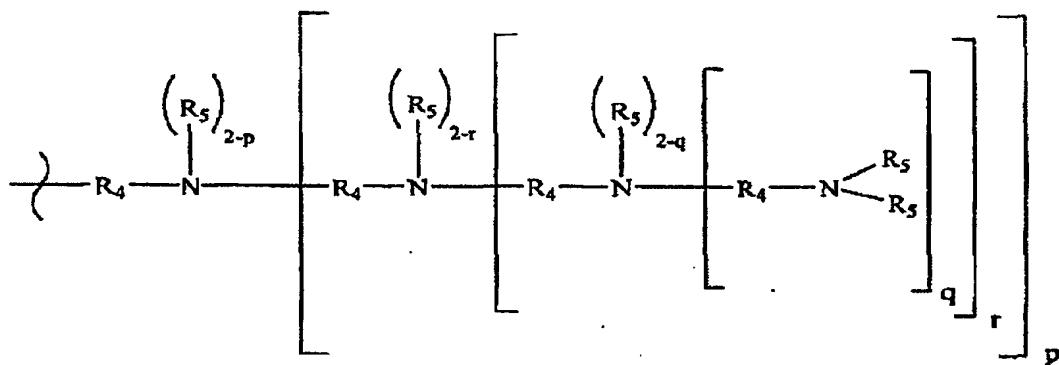
27. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender:

a) um polímero de amida compreendendo:

5 um composto de amida ou seu resíduo, dito composto de amida compreendendo:

(i) um resíduo de um poliácido orgânico substituído ou não-substituído; e

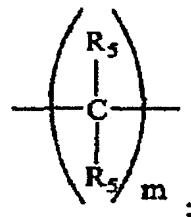
10 (ii) um resíduo de um amina-poliol substituído ou não-substituído sendo que dito amida-poliol está substituído com um ou mais o dendrímero de amidas pela seguinte Fórmula II:



Fórmula II

sendo que

p, q e r independentemente representam um número inteiro de 0-2;
 R_4 independentemente representa



5

sendo que

m independentemente representa um número inteiro de 1-20;

R_5 independentemente representa um radical hidrogênio; um radical alquila substituída ou não-substituída; um radical arila substituída ou não-substituída; ou

10 R_5 e um R_5 vizinho juntos representam uma ligação ou ligações compreendendo um resíduo de um agente reticulante, um radical alicíclico substituído ou não-substituído, um radical aromático substituído ou não-substituído, ou um radical heterocíclico substituído ou não-substituído; ou R_5 representa uma ligação com outro composto;

15

- b) um agente reticulante ou seu resíduo; e
- c) um excipiente farmaceuticamente aceitável.

28. Composição de acordo com a reivindicação 27, caracterizada pelo fato de que o poliácido orgânico compreende um ácido aldárico tendo a Fórmula geral $\text{HOOC}-(\text{CHOH})_w-\text{COOH}$ sendo que w

representa um número inteiro de 1 a 20.

29. Composição de acordo com a reivindicação 27, caracterizada pelo fato de que o poliácido orgânico é selecionado do grupo consistindo de ácido metano-tetracarboxílico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azeláico, ácido sebácico, ácido tartárico, ácido glutárico, ácido mágico, ácido galactárico, ácido xilárico, ácido aspártico, e ácido 2-amino-malônico.

30. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de 10 compreender:

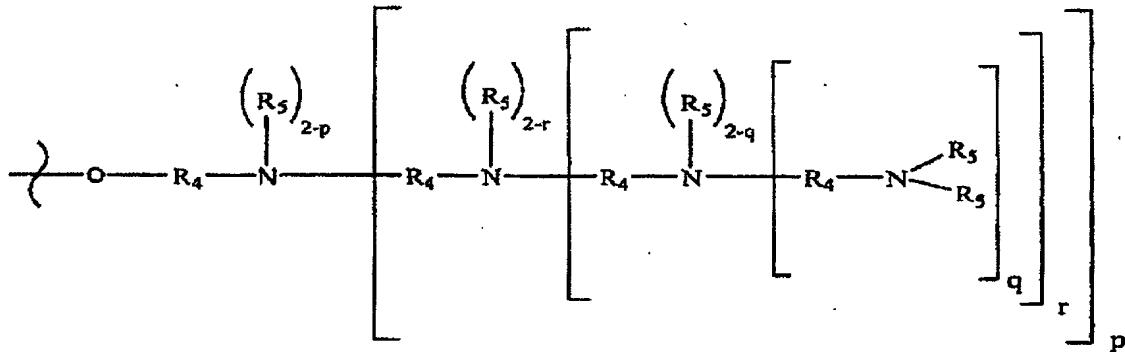
a) um polímero de amida compreendendo:

um ou mais compostos de amida ou seus resíduos, ditos compostos de amida compreendendo:

(i) um resíduo de um poliácido orgânico substituído ou não-15 substituído; e

(ii) um resíduo de um amina-poliol substituído ou não-substituído;

sendo que um ou mais dos compostos de amida compreende(m) uma pluralidade de unidades representadas pela seguinte 20 Fórmula VII:



Fórmula VII

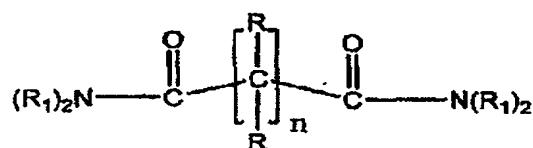
- b) um agente reticulante ou seu resíduo; e
- c) um excipiente farmaceuticamente aceitável.

31. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender:

- a) um polímero de amida compreendendo:
um dendrímero de amida ou seu resíduo, dito dendrímero de
5 amida compreendendo:
(1) um amida-poliol ou seu resíduo, dito amida-poliol
compreendendo:
(i) um resíduo de um poliácido orgânico substituído ou não-
substituído; e
10 (ii) um resíduo de um amina-poliol substituído ou não-
substituído; e
(2) um resíduo de uma ou mais nitrilas α,β insaturadas
substituídas ou não-substituídas;
- b) um agente reticulante ou seu resíduo; e
15 c) um excipiente farmaceuticamente aceitável.

32. Método para tratar uma doença sendo hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperparatiroidismo, síntese renal diminuída de calcitriol, tetania devido à hipocalcemia, insuficiência renal, e calcificação ectópica em tecidos moles incluindo calcificações em articulações, tecidos de pulmões, 20 rins, conjuntiva, e miocardial, doença renal crônica, ESRD e pacientes sob diálise, caracterizado pelo fato de compreender administrar a um paciente em necessidade da mesma uma quantidade terapeuticamente eficaz de um polímero de amida compreendendo:

- a) pelo menos um composto de amida ou seu resíduo, dito
25 composto de amida representado pela seguinte Fórmula I:



Fórmula I

sendo que

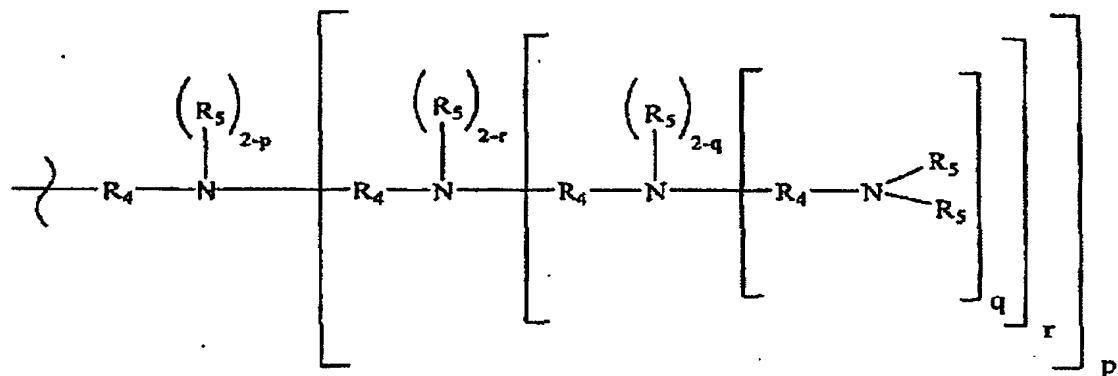
n independentemente representa um número inteiro de 0-20;

R independentemente representa um radical hidrogênio, um radical hidroxila, $-\text{OR}_3$, $-\text{R}_2\text{OH}$, $-\text{R}_2\text{OR}_3$, ou $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_1)_2$;

5 R₁ independentemente representa um radical hidrogênio, um radical hidroxila, $-\text{OR}_3$, ou um radical $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alquila ramificada ou não-ramificada, substituída sendo que um ou mais átomos de carbono de dito radical alquila está(ão) parcial ou totalmente substituído(s) com grupos $-\text{OH}$ e/ou $-\text{OR}_3$;

10 R₂ independentemente representa uma alquila ramificada ou não-ramificada, substituída ou não-substituída; e

R₃ é independentemente representado pela seguinte Fórmula II:

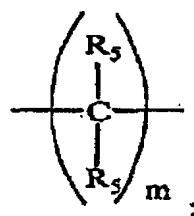


Fórmula II

15 sendo que

p, q e r independentemente representam um número inteiro de 0-2;

R₄ independentemente representa



sendo que

m independentemente representa um número inteiro de 1-20;

R₅ independentemente representa um radical hidrogênio; um radical alquila substituída ou não-substituída; um radical arila substituída ou não-substituída; ou R₅ e um R₅ vizinho juntos representam uma ligação ou 5 ligações compreendendo um resíduo de um agente reticulante, um radical alicíclico substituído ou não-substituído, um radical aromático substituído ou não-substituído, ou um radical heterocíclico substituído ou não-substituído; ou R₅ representa uma ligação com outro composto;

- 10 b) um agente reticulante ou seu resíduo; e
c) um excipiente farmaceuticamente aceitável.

33. Método de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que o fósforo urinário de dito paciente é reduzido em 45-65%.

15 34. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 32-33, caracterizado pelo fato de que o fósforo urinário de dito paciente é reduzido em mais do que 50%.

35. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 32-34, caracterizado pelo fato de que n independentemente representa um número inteiro de 1-7.

20 36. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 32-35, caracterizado pelo fato de que n independentemente representa um número inteiro de 2-5.

37. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 32-36, caracterizado pelo fato de que n independentemente representa 2 ou 3.

25 38. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 32-37, caracterizado pelo fato de que R₁ independentemente representa um radical hidrogênio ou um radical hidrogênio ou um radical C₁-C₁₀ alquila ramificada ou não-ramificada, substituído sendo que um ou mais átomos de carbono de dito radical alquila está(ão) parcial ou totalmente substituído(s) com grupos -OH e/ou -OR₃.

39. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 32-38, caracterizado pelo fato de que pelo menos um R₁ independentemente representa ou um radical C₂-C₆ alquila substituída, ramificada ou não-ramificada parcial ou totalmente substituída com 2-6 grupos -OR₃.

5 40. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 32-39, caracterizado pelo fato de que pelo menos um R₁ independentemente representa um radical C₃ alquila substituída ramificada ou não-ramificada parcial ou totalmente substituída com 2-5 grupos -OR₃.

10 41. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 32-40, caracterizado pelo fato de que R independentemente representa um radical hidrogênio ou -OR₃.

42. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 32-40, caracterizado pelo fato de que R independentemente representa um radical hidrogênio ou -C(O)N(R₁)₂.

15 43. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 32-42, caracterizado pelo fato de que pelo menos um R₁ compreende um radical C₃ alquila substituída, ramificada substituída com 3 ou mais grupos -OH e/ou -OR₃.

20 44. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 32-43, caracterizado pelo fato de que m é de 3-6.

45. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 32-44, caracterizado pelo fato de que q e r são 0 e p é 2.

25 46. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 32-45, caracterizado pelo fato de que o composto de amida é derivado de um poliácido orgânico selecionado do grupo consistindo de ácido metano-tetracarboxílico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azeláico, ácido sebácico, ácido tartárico, ácido glutárico, ácido mágico, ácido galactárico, ácido xilárico, ácido aspártico, e ácido 2-amino-

malônico.

47. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 32-46, caracterizado pelo fato de que o composto de amida é derivado de um ácido aldárico tendo a Fórmula geral HOOC-(CHOH)_w-COOH sendo que w 5 representa um número inteiro de 1 a 20.

48. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 32-47, caracterizado pelo fato de que o agente reticulante compreende epicloroidrina.

49. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 32-48, caracterizado pelo fato de que o agente reticulante está presente em cerca de 3 a cerca de 6% em peso baseado no peso total do polímero de amida.

50. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 32-49, caracterizado pelo fato de que o polímero de amida liga fosfato.

15 51. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 32-50, caracterizado pelo fato de que o polímero de amida tem uma capacidade de ligação de fosfato de cerca de 0,2 a cerca de 20 mmol/g.

52. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 32-51, caracterizado pelo fato de que o polímero de amida compreende uma 20 composição de núcleo-casca.

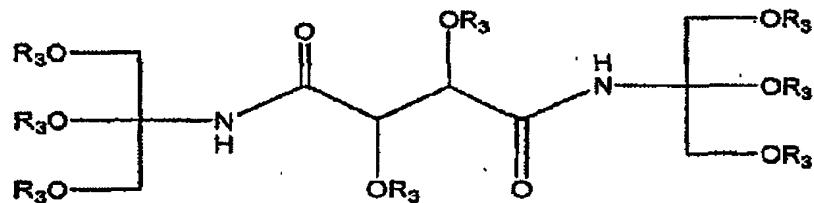
53. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 32-52, caracterizado pelo fato de que o polímero de amida está na forma de um tablete.

25 54. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 32-52, caracterizado pelo fato de que o polímero de amida está na forma de um sachê.

55. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 32-54, caracterizado pelo fato de adicionalmente compreender co-administrar um ou mais outros agentes farmacêuticos ativos.

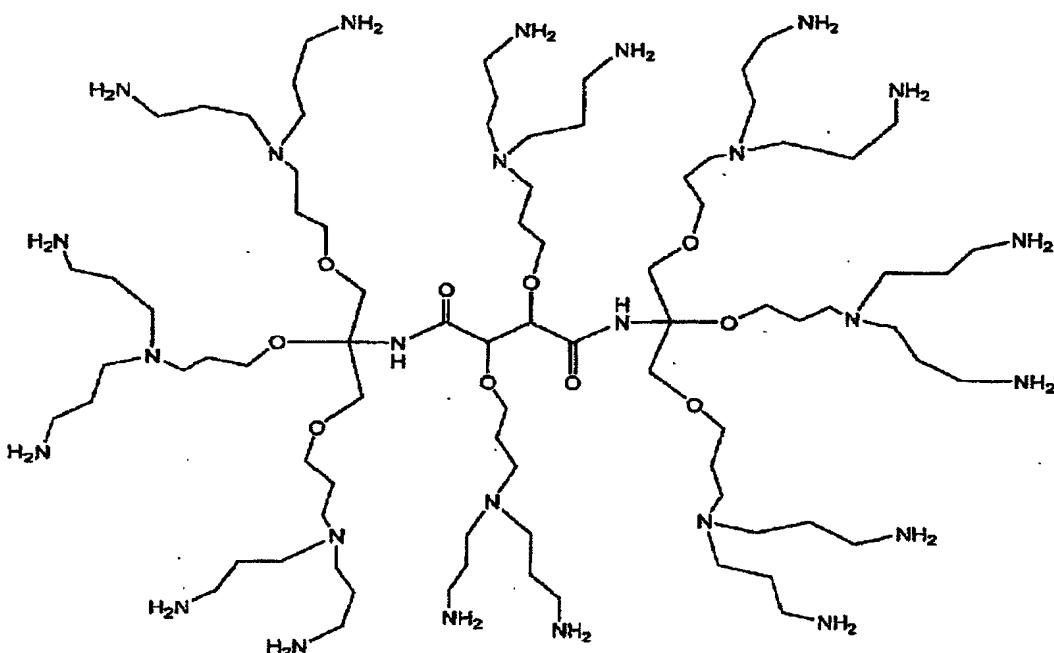
56. Método de acordo com a reivindicação 55, caracterizado pelo fato de que o outro agente farmacêutico ativo compreende um seqüestrante de fosfato.

57. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 32-41 e 43-56, caracterizado pelo fato de que o composto de amida é representado pela seguinte Fórmula III:



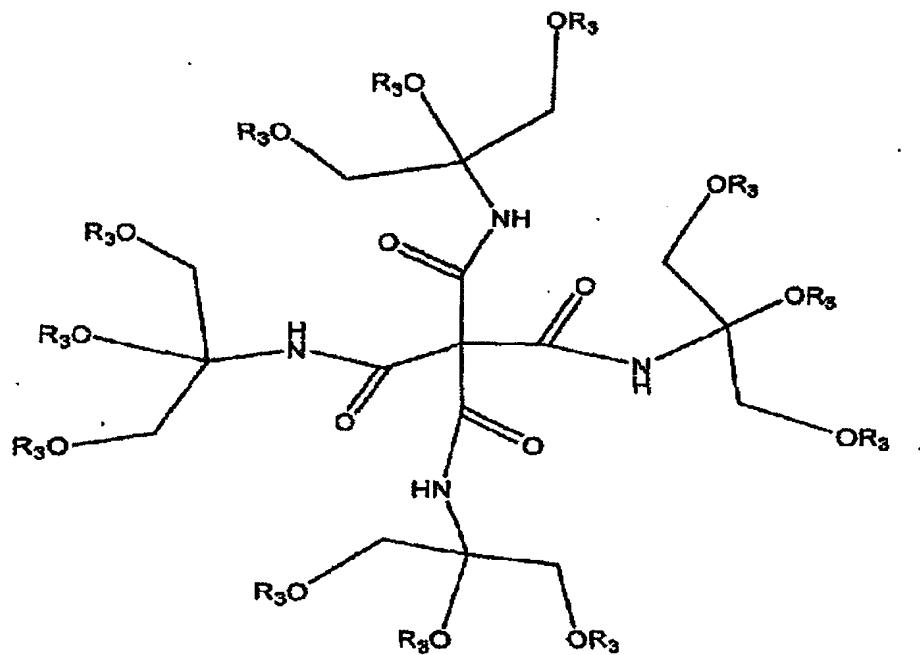
Fórmula III.

10 58. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 32-41 e 43-57, caracterizado pelo fato de que o composto de amida é representado pela seguinte Fórmula IV:



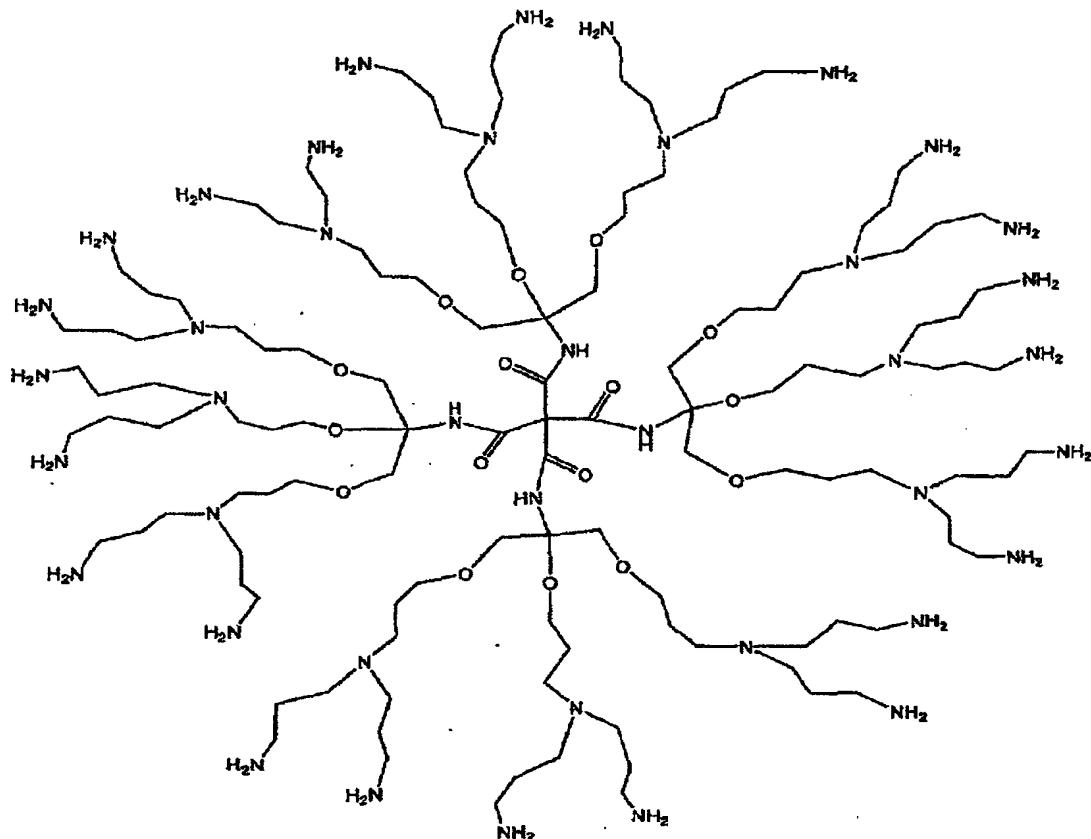
Fórmula IV

59. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 32-35, 38-40, 42-46 e 48-56, caracterizado pelo fato de que o composto de amida é representado pela seguinte Fórmula V:



Fórmula V.

60. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 32-35, 38-40, 42-46, 48-56 e 59, caracterizado pelo fato de que o composto de amida é representado pela seguinte Fórmula VI:



Fórmula VI

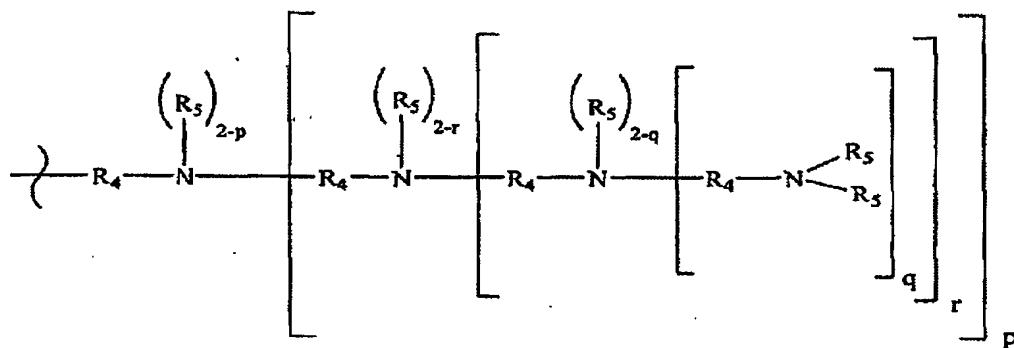
61. Método para tratar uma doença sendo hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperparatiroidismo, síntese renal diminuída de calcitriol, tetania devido à hipocalcemia, insuficiência renal, e calcificação ectópica em tecidos moles incluindo calcificações em articulações, tecidos de pulmões, rins, conjuntiva, e miocardial, doença renal crônica, ESRD e pacientes sob diálise, caracterizado pelo fato de compreender administrar a um paciente em necessidade da mesma uma quantidade terapeuticamente eficaz de um polímero de amida compreendendo:

10 a) um composto de amida ou seu resíduo, dito composto de amida compreendendo:

(i) um resíduo de um poliácido orgânico substituído ou não-substituído; e

15 (ii) um resíduo de um amina-poliol substituído ou não-substituído

sendo que dito composto de amida está substituído com um ou mais o dendrímero de amidas pela seguinte Fórmula II:

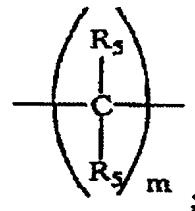


Fórmula II

sendo que

5 p, q e r independentemente representam um número inteiro de 0-2;

R4 independentemente representa



sendo que

m independentemente representa um número inteiro de 1-20;

10 R5 independentemente representa um radical hidrogênio; um radical alquila substituída ou não-substituída; um radical arila substituída ou não-substituída; ou

15 R5 e um R5 vizinho juntos representam uma ligação ou ligações compreendendo um resíduo de um agente reticulante, um radical alicíclico substituído ou não-substituído, um radical aromático substituído ou não-substituído, ou um radical heterocíclico substituído ou não-substituído; ou R5 representa uma ligação com outro composto;

- b) um agente reticulante ou seu resíduo; e
- c) um excipiente farmaceuticamente aceitável.

62. Método de acordo com a reivindicação 61, caracterizado pelo fato de que o poliácido orgânico compreende um ácido aldárico tendo a Fórmula geral $\text{HOOC-(CHOH)}_w\text{-COOH}$ sendo que w representa um número inteiro de 1 a 20.

5 63. Método de acordo com a reivindicação 61, caracterizado pelo fato de que o poliácido orgânico é selecionado do grupo consistindo de ácido metano-tetracarboxílico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azeláico, ácido sebácico, ácido tartárico, ácido 10 glutárico, ácido múcico, ácido galactárico, ácido xilárico, ácido aspártico, e ácido 2-amino-malônico.

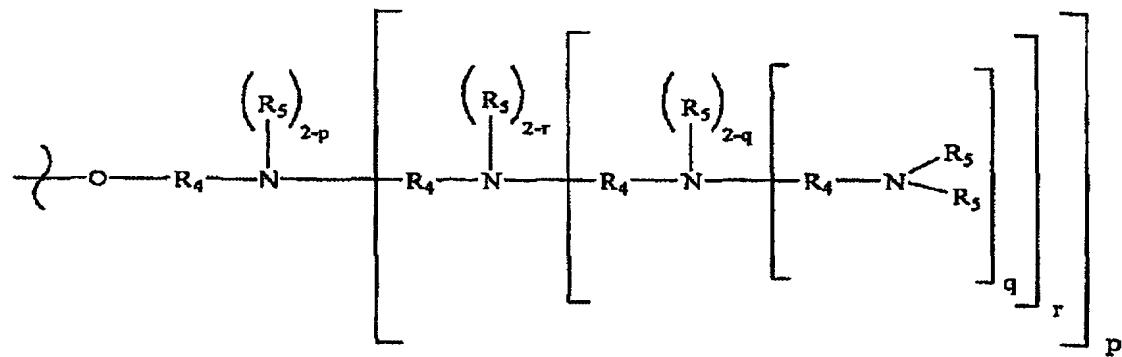
15 64. Método para tratar uma doença sendo hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperparatiroidismo, síntese renal diminuída de calcitriol, tetania devido à hipocalcemia, insuficiência renal, e calcificação ectópica em tecidos moles incluindo calcificações em tecidos de articulações, pulmões, rins, conjuntiva e miocardial, doença renal crônica, ESRD e pacientes sob diálise, caracterizado pelo fato de compreender administrar a um paciente em necessidade da mesma uma quantidade terapeuticamente eficaz de um polímero de amida compreendendo:

20 a) um ou mais compostos de amida ou seus resíduos, ditos compostos de amida compreendendo:

(i) um resíduo de um poliácido orgânico substituído ou não-substituído; e

(ii) um resíduo de um amina-poliol substituído ou não-substituído;

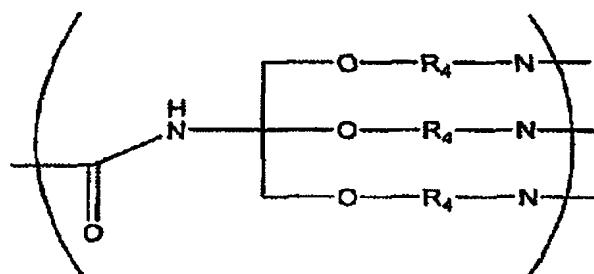
25 sendo que um ou mais dos compostos de amida compreende(m) uma pluralidade de unidades representadas pela seguinte Fórmula VII:



Fórmula VII

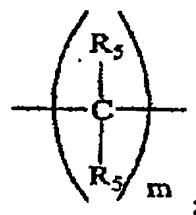
- b) um agente reticulante ou seu resíduo; e
- c) um excipiente farmaceuticamente aceitável.

65. Método para tratar uma doença sendo hiperfosfatemia, 5 hipocalcemia, hiperparatiroidismo, síntese renal diminuída de calcitriol, tetania devido à hipocalcemia, insuficiência renal, e calcificação ectópica em tecidos moles incluindo calcificações em articulações, tecidos de pulmões, rins, conjuntiva, e miocardial, doença renal crônica, ESRD e pacientes sob diálise, caracterizado pelo fato de compreender administrar a um paciente em 10 necessidade da mesma uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma rede de polímero compreendendo: uma pluralidade de unidades representada pela seguinte Fórmula VIII:



Fórmula VIII

sendo que R_4 independentemente representa



sendo que

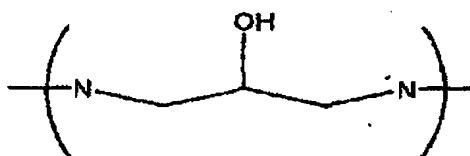
m independentemente representa um número inteiro de 1-20;

R_5 independentemente representa um radical hidrogênio; um radical alquila substituída ou não-substituída; um radical arila substituída ou não-substituída; ou R_5 e um R_5 vizinho juntos representam uma ligação ou ligações compreendendo um resíduo de um agente reticulante, um radical alicíclico substituído ou não-substituído, um radical aromático substituído ou não-substituído, ou um radical heterocíclico substituído ou não-substituído; ou R_5 representa uma ligação com outro composto;

10

e

uma pluralidade de unidades representada pela seguinte Fórmula IX:



Fórmula IX.

66. Método para tratar uma doença sendo hiperfosfatemia, 15 hipocalcemia, hiperparatiroidismo, síntese renal diminuída de calcitriol, tetania devido à hipocalcemia, insuficiência renal, e calcificação ectópica em tecidos moles incluindo calcificações em articulações, tecidos de pulmões, rins, conjuntiva, e miocardial, doença renal crônica, ESRD e pacientes sob diálise, caracterizado pelo fato de compreender administrar a um paciente em 20 necessidade da mesma uma quantidade terapeuticamente eficaz de um polímero de amida compreendendo:

a) um dendrímero de amida ou seu resíduo, dito dendrímero de amida compreendendo:

(1) um amida-poliol ou seu resíduo, dito amida-poliol 25 compreendendo:

(i) um resíduo de um poliácido orgânico substituído ou não-

substituído; e

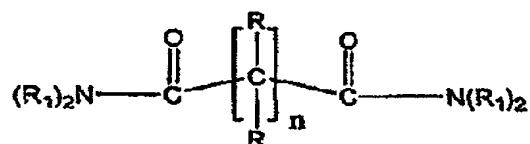
(ii) um resíduo de um amina-poliol substituído ou não-substituído; e

(2) um resíduo de uma ou mais nitrilas α,β insaturadas substituídas ou não-substituídas ; e

b) um agente reticulante ou seu resíduo.

67. Polímero de amida, caracterizado pelo fato de compreender:

pelo menos um composto de amida ou seu resíduo, dito composto de amida representado pela seguinte Fórmula I:



Fórmula I

sendo que

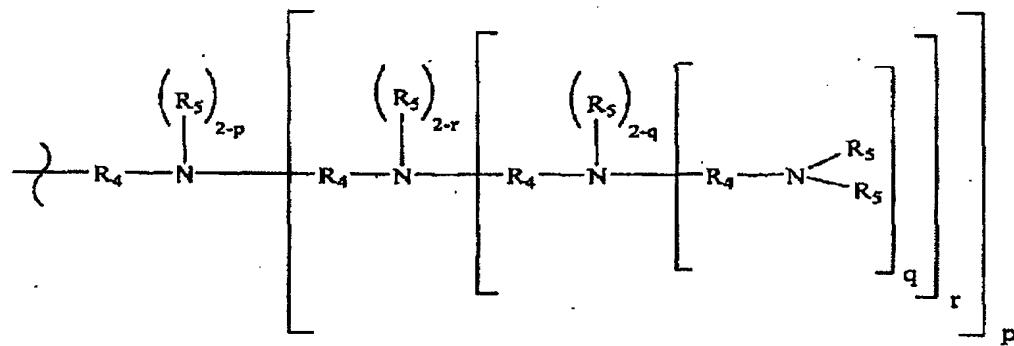
n independentemente representa um número inteiro de 0-20;

R independentemente representa um radical hidrogênio,um radical hidroxila, -OR₃, -R₂QH, -R₂OR₃, ou C(O)N(R₁)₂;

R₁ independentemente representa um radical hidrogênio,um radical hidroxila, -OR₃, ou um radical C₁-C₁₀ alquila ramificada ou não-ramificada, substituído sendo que um ou mais átomos de carbono de dito radical alquila está(ão) parcial ou totalmente substituído(s) com grupos -OH e/ou -OR₃;

R₂ independentemente representa uma alquila ramificada ou não-ramificada, substituída ou não-substituída; e

R₃ é independentemente representado pela seguinte Fórmula II:

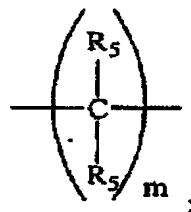


Fórmula II

sendo que

5 p, q e r independentemente representam um número inteiro de 0-2;

R4 independentemente representa



sendo que

m independentemente representa um número inteiro de 1-20;

10 R5 independentemente representa um radical hidrogênio; um radical alquila substituída ou não-substituída; um radical arila substituída ou não-substituída; ou R5 e um R5 vizinho juntos representam uma ligação ou ligações compreendendo um resíduo de um agente reticulante, um radical alicíclico substituído ou não-substituído, um radical aromático substituído ou não-substituído, ou um radical heterocíclico substituído ou não-substituído; ou R5 representa uma ligação com outro composto;

15 e

b) um agente reticulante ou seu resíduo.

68. Polímero de amida de acordo com a reivindicação 67, caracterizado pelo fato de que n independentemente representa um número inteiro de 1-7.

69. Polímero de amida de acordo com qualquer uma das reivindicações 67-68, caracterizado pelo fato de que n independentemente representa um número inteiro de 2-5.

5 70. Polímero de amida de acordo com qualquer uma das reivindicações 67-69, caracterizado pelo fato de que n independentemente representa 2 ou 3.

10 71. Polímero de amida de acordo com qualquer uma das reivindicações 67-70, caracterizado pelo fato de que R₁ independentemente representa um radical hidrogênio ou um radical hidrogênio ou um radical C₁-C₁₀ alquila ramificada ou não-ramificada, substituído sendo que um ou mais átomos de carbono de dito radical alquila está(ão) parcial ou totalmente substituído(s) com grupos -OH e/ou -OR₃.

15 72. Polímero de amida de acordo com qualquer uma das reivindicações 67-71, caracterizado pelo fato de que pelo menos um R₁ independentemente representa ou um radical C₂-C₆ alquila substituída, ramificada ou não-ramificada parcial ou totalmente substituída com 2-6 grupos -OR₃.

20 73. Polímero de amida de acordo com qualquer uma das reivindicações 67-72, caracterizado pelo fato de que pelo menos um R₁ independentemente representa um radical C₃ alquila substituída ramificada ou não-ramificada parcial ou totalmente substituída com 2-5 grupos -OR₃.

74. Polímero de amida de acordo com qualquer uma das reivindicações 67-73, caracterizado pelo fato de que R independentemente representa um radical hidrogênio ou -OR₃.

25 75. Polímero de amida de acordo com qualquer uma das reivindicações 67-73, caracterizado pelo fato de que R independentemente representa um radical hidrogênio ou -C(O)N(R₁)₂.

76. Polímero de amida de acordo com qualquer uma das reivindicações 67-75, caracterizado pelo fato de que pelo menos um R₁

compreende um radical C_3 alquila substituída, ramificada substituída com 3 ou mais grupos $-OH$ e/ou $-OR_3$.

77. Polímero de amida de acordo com qualquer uma das reivindicações 67-76, caracterizado pelo fato de que m é de 3-6.

5 78. Polímero de amida de acordo com qualquer uma das reivindicações 67-77, caracterizado pelo fato de que q e r são 0 e p é 2.

10 79. Polímero de amida de acordo com qualquer uma das reivindicações 67-78, caracterizado pelo fato de que o composto de amida é derivado de um poliácido orgânico selecionado de ácido metano-tetracarboxílico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azeláico, ácido sebácico, ácido tartárico, ácido glutárico, ácido mágico, ácido galactárico, ácido xilárico, ácido aspártico, e ácido 2-amino-malônico.

15 80. Polímero de amida de acordo com qualquer uma das reivindicações 67-79, caracterizado pelo fato de que o composto de amida é derivado de um ácido aldárico tendo a Fórmula geral $HOOC-(CHOH)_w-COOH$ sendo que w representa um número inteiro de 1 a 20.

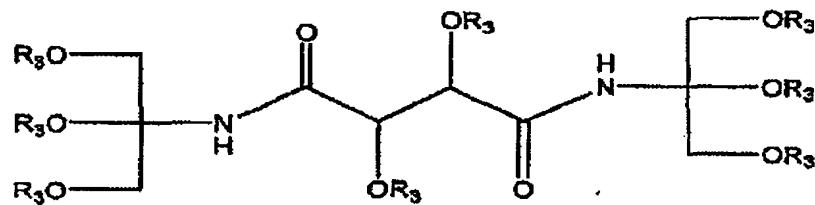
20 81. Polímero de amida de acordo com qualquer uma das reivindicações 67-80, caracterizado pelo fato de que o agente reticulante compreende epicloroidrina.

25 82. Polímero de amida de acordo com qualquer uma das reivindicações 67-81, caracterizado pelo fato de que o agente reticulante está presente em cerca de 3 a cerca de 6% em peso baseado no peso total do polímero de amida.

83. Polímero de amida de acordo com qualquer uma das reivindicações 67-82, caracterizado pelo fato de que o polímero de amida liga fosfato.

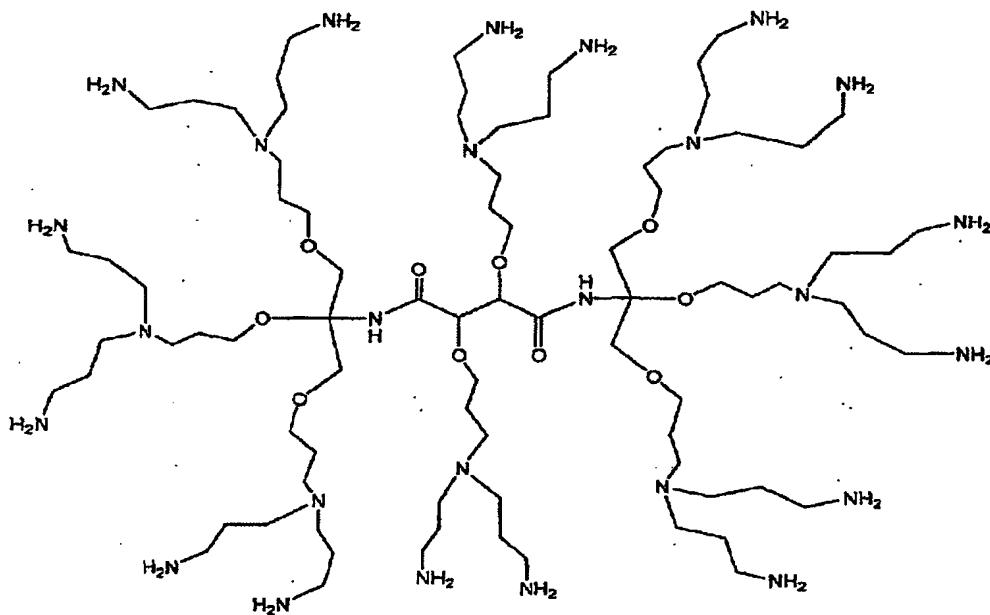
84. Polímero de amida de acordo com qualquer uma das reivindicações 67-83, caracterizado pelo fato de que o polímero de amida tem uma capacidade de ligação de fosfato de cerca de 0,2 a cerca de 20 mmol/g.

85. Polímero de amida de acordo com qualquer uma das reivindicações 67-74 e 76-84, caracterizado pelo fato de que o composto de amida é representado pela seguinte Fórmula III:



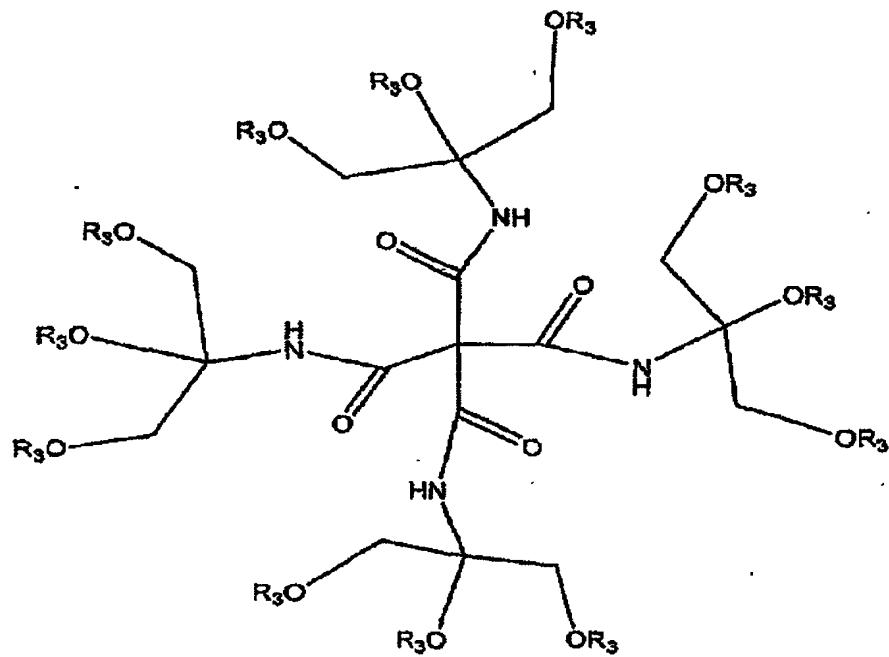
Fórmula III.

86. Polímero de amida de acordo com qualquer uma das reivindicações 67-74 e 76-85, caracterizado pelo fato de que o composto de amida é representado pela seguinte Fórmula IV:



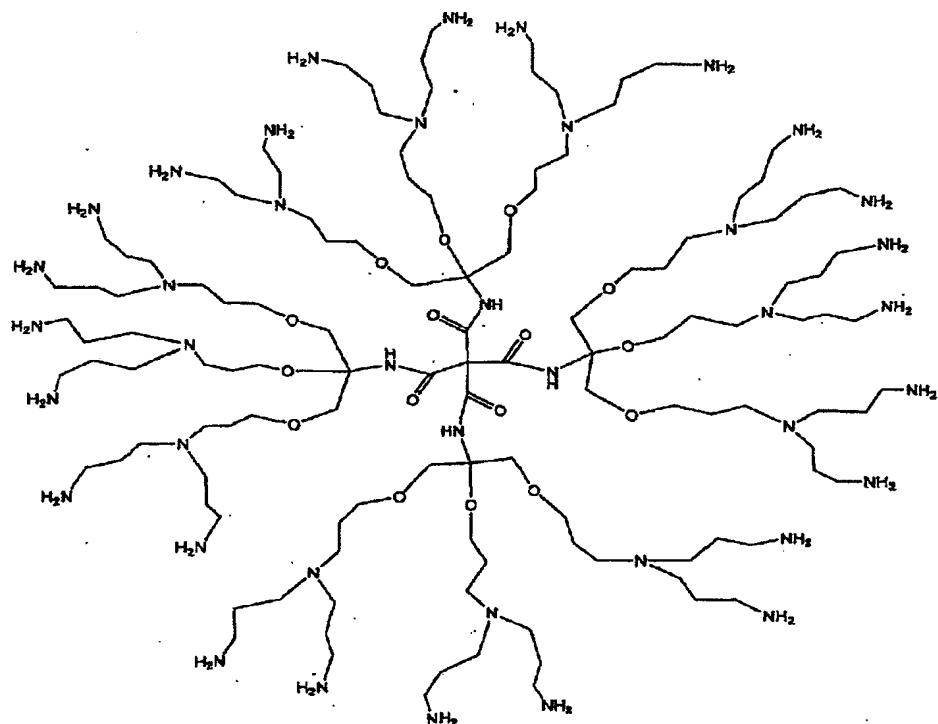
Fórmula IV

87. Polímero de amida de acordo com qualquer uma das reivindicações 67-68, 71-73, 75-79 e 81-84, caracterizado pelo fato de que o composto de amida é representado pela seguinte Fórmula V:



Fórmula V.

88. Polímero de amida de acordo com qualquer uma das reivindicações 67-68, 71-73, 75-79, 81-84 e 87, caracterizado pelo fato de que o composto de amida é representado pela seguinte Fórmula VI:



5 Fórmula VI

89. Polímero de amida, caracterizado pelo fato de

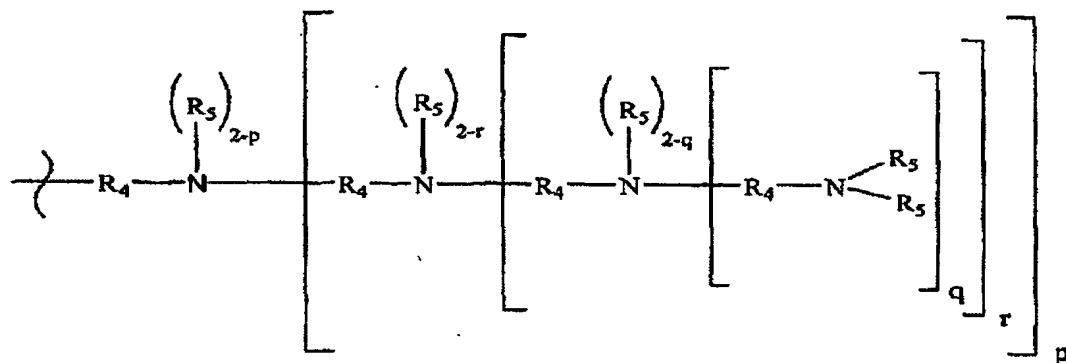
compreender:

a) um composto de amida ou seu resíduo dito composto de amida compreendendo:

(i) um resíduo de um poliácido orgânico substituído ou não-substituído; e

(ii) um resíduo de um amina-poliol substituído ou não-substituído

sendo que dito composto de amida está substituído com um ou mais o dendrímero de amidas pela seguinte Fórmula II:

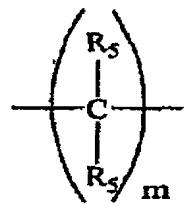


10 Fórmula II

sendo que

p, q e r independentemente representam um número inteiro de 0-2;

R_4 independentemente representa



15

sendo que

m independentemente representa um número inteiro de 1 -20;

R_5 independentemente representa um radical hidrogênio; um radical alquila substituída ou não-substituída; um radical arila substituída ou

não-substituída; ou R_5 e um R_5 vizinho juntos representam uma ligação ou ligações compreendendo um resíduo de um agente reticulante, um radical alicíclico substituído ou não-substituído, um radical aromático substituído ou não-substituído, ou um radical heterocíclico substituído ou não-substituído; ou R_5 representa uma ligação com outro composto; e

5 b) um agente reticulante ou seu resíduo.

90. Polímero de amida de acordo com a reivindicação 89, caracterizado pelo fato de que o poliácido orgânico compreende um ácido aldárico tendo a Fórmula geral $\text{HOOC-(CHOH)}_w\text{-COOH}$ sendo que w 10 representa um número inteiro de 1 a 20.

91. Polímero de amida de acordo com a reivindicação 89, caracterizado pelo fato de que o poliácido orgânico é selecionado do grupo consistindo de ácido metano-tetracarboxílico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido glutárico, ácido adípico, 15 ácido pimélico, ácido subérico, ácido azeláico, ácido sebácico, ácido tartárico, ácido glutárico, ácido mágico, ácido galactárico, ácido xilárico, ácido aspártico, e ácido 2-amino-malônico.

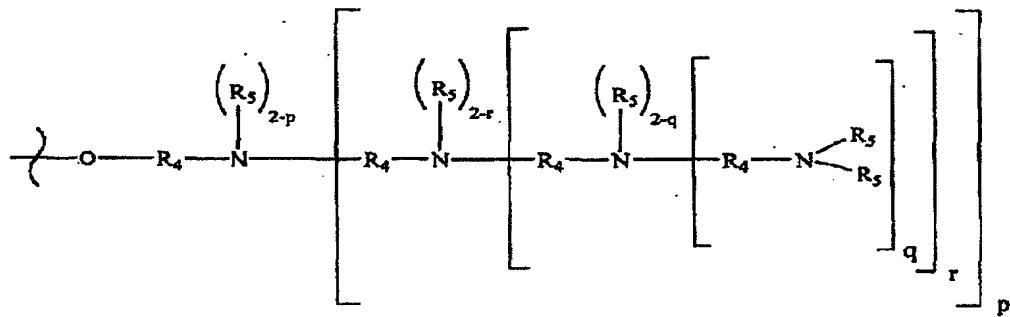
92. Polímero de amida, caracterizado pelo fato de compreender;

20 a) um ou mais compostos de amida ou seus resíduos, ditos compostos de amida compreendendo:

(i) um resíduo de um poliácido orgânico substituído ou não-substituído; e[

25 (ii) um resíduo de um amina-poliol substituído ou não-substituído;

sendo que um ou mais dos compostos de amida compreende(m) uma pluralidade de unidades representadas pela seguinte Fórmula VII:



Fórmula VII; e

b) um agente reticulante ou seu resíduo,

93. Polímero de amida, caracterizado pelo fato de compreender:

5 a) um dendrímero de amida ou seu resíduo, dito dendrímero de amida compreendendo:

(1) um amida-poliol ou seu resíduo, dito amida-poliol compreendendo:

(i) um resíduo de um poliácido orgânico substituído ou não-

10 substituído; e

(ii) um resíduo de um amina-poliol substituído ou não-
substituído; e

(2) um resíduo de um ou mais cianetos de vinila substituídos ou não-substituídos; e

15 b) um agente reticulante ou seu resíduo.

94. Polímero de amida, caracterizado pelo fato de compreender:

a) um dendrímero de amida ou seu resíduo compreendendo:

um amida-poliol ou seu resíduo, dito amida-poliol

20 compreendendo:

(i) um resíduo de um poliácido orgânico substituído ou não-
substituído; e

(ii) um resíduo de um amina-poliol substituído ou não-
substituído,

dito amida-poliol opcionalmente substituído com um grupo alquil-amina substituído ou não-substituído, dito grupo alquil-amina opcionalmente tendo uma ou mais gerações de ramificação dendrítica; e

b) um agente reticulante ou seu resíduo.

5 95. Rede de polímero, caracterizada pelo fato de compreender:

a) um polímero de amida compreendendo:

um resíduo de dois ou mais compostos de amida compreendendo:

10 (i) um resíduo de um poliácido orgânico substituído ou não- substituído; e

(ii) um resíduo de um amina-poliol substituído ou não- substituído; e

b) um resíduo de um ou mais grupos nitrila α,β insaturada substituída ou não-substituída; e

15 c) um resíduo de um ou mais agentes reticulantes.

96. Rede de polímero, caracterizada pelo fato de compreender:

a) um polímero de amida compreendendo:

um resíduo de um ou mais diamida-poliéteres, ditos poliéteres compreendendo:

20 (1) um amida-poliol ou seu resíduo, dito amida-poliol compreendendo:

(i) um resíduo de um poliácido orgânico substituído ou não- substituído; e

25 (ii) um resíduo de um amina-poliol substituído ou não- substituído; e

(2) um resíduo de uma ou mais nitrilas α,β insaturadas substituídas ou não-substituídas; e

b) um resíduo de um ou mais agentes reticulantes.

97. Método para preparar um polímero de amida, caracterizado

pelo fato de compreender:

a) reagir um poliácido orgânico com uma amina-poliol para formar um amida-poliol

5 b) reagir o amida-poliol com uma nitrila α,β insaturada substituída ou não-substituída usando uma reação de adição de Michael para formar um poliéster;

b) reduzir pelo menos um grupo nitrila no poliéster para formar uma amina terciária;

c) repetir uma ou mais vezes a adição de Michael e a redução em amina terciária para formar um dendrímero; e

d) reticular o dendrímero com um agente reticulante.

98. Método de acordo com a reivindicação 97, caracterizado pelo fato de que o poliácido orgânico compreende ácido tartárico.

99. Método de acordo com a reivindicação 97, caracterizado pelo fato de que o poliácido orgânico compreende ácido metano-tetracarboxílico.

100. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 97-99, caracterizado pelo fato de que o agente reticulante compreende epicloroidrina.

RESUMO**“COMPOSIÇÃO FARMACÉUTICA, MÉTODO PARA TRATAR UMA DOENÇA, POLÍMERO DE AMIDA, REDE DE POLÍMERO, E, MÉTODO PARA PREPARAR UM POLÍMERO DE AMIDA”**

5 Compostos de amida, polímeros de amida, composições incluindo compostos de amida e polímeros de amida podem ser usados para ligar íons alvo, tais como compostos contendo fósforo no trato gastrointestinal. Em alguns casos, compostos de amida e polímeros de amida podem incluir um núcleo derivado de um amida-poliol e um poli-ácido ou
10 éster orgânico.