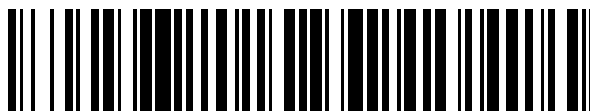


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 513**

51 Int. Cl.:

C08F 20/52

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2011** **E 11707038 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015** **EP 2539380**

54 Título: **Polivinilamina, polialilamina y polietilenimina reticuladas para uso como secuestradores de ácidos biliares**

30 Prioridad:

24.02.2010 US 307811 P
24.02.2010 US 307814 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.10.2015

73 Titular/es:

RELYPSA, INC. (100.0%)
100 Cardinal Way
Redwood City, CA 94063, US

72 Inventor/es:

KOPPING, JORDON;
BIYANI, KALPESH;
CONNOR, ERIC;
HECKER, SCOTT;
LEES, INEZ;
QUAKER, GRACE;
SALAYMEH, FALEH;
ZHANG, HONGMIN;
BERGBREITER, DAVID;
MANSKY, PAUL;
MU, YONGQI;
COPE, MICHAEL JAMES;
GOKA, ELIZABETH;
LEE, ANGELA;
MADSEN, DEIDRE y
SHAO, JUN

74 Agente/Representante:

ROEB DÍAZ-ÁLVAREZ, María

ES 2 549 513 T3

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

DESCRIPCIÓN

Polivinilamina, polialilamina, y polietilenimina reticuladas para uso como secuestradores de ácidos biliares

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere por lo general a polímeros útiles para unirse a ácidos biliares en el tracto gastrointestinal de un paciente con necesidad de eliminación de ácidos biliares. Estos polímeros y composiciones farmacéuticas de los mismos son útiles para reducir el colesterol, en particular, lipoproteína de densidad no elevada (no HDL), o más particularmente, colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL), en pacientes con necesidad de los mismos.

Antecedentes de la invención

El organismo usa el colesterol como un componente estructural de las membranas celulares. Además, es un componente estructural básico para la producción de muchas hormonas, esteroides adrenales, vitamina D y ácidos biliares. Los niveles de colesterol elevados que se llevan en las partículas de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-C), o de forma menos específica, el colesterol que no se lleva en las partículas de colesterol de alta densidad (no HDL-C) están asociados con un aumento del riesgo de enfermedad cardíaca coronaria. Se ha confirmado una relación directa entre el colesterol en sangre elevado y la enfermedad cardiovascular (CVD) para ensayos tanto con no estatinas como con estatinas, coherente con una relación directa entre la disminución del LDL-C y la reducción del CVD. Estos estudios, así como otros muchos han conducido a recomendaciones por parte de las autoridades sanitarias para disminuir los niveles de colesterol total y de LDL-C elevados.

Los ácidos biliares son detergentes anfipáticos con propiedades de formación de micelas que se sintetizan en el hígado a partir del colesterol y solubilizan lípidos para ayudar en su absorción desde el lumen gastrointestinal. Los ácidos biliares comunes encontrados en el hombre incluyen ácidos biliares sin conjugar (por ejemplo ácido cólico, ácido quenodesoxicólico, ácido desoxicólico, ácido litocólico) y ácidos biliares conjugados (por ejemplo ácido taurocólico, ácido glicocólico, ácido glicoquenodesoxicólico, ácido tauroquenodesoxicólico, ácido glicodesoxicólico, ácido taurodesoxicólico, ácido glicolítico, y ácido taurolitocólico). Después de una comida, la vesícula biliar libera los ácidos biliares. Al pH ileal, los ácidos biliares se desprotonan predominantemente y se encuentran en su forma de sal. La mayoría de los ácidos biliares se reabsorben, principalmente mediante el transporte activo en el íleon distal, siendo la eliminación en las heces la ruta principal de excreción de colesterol.

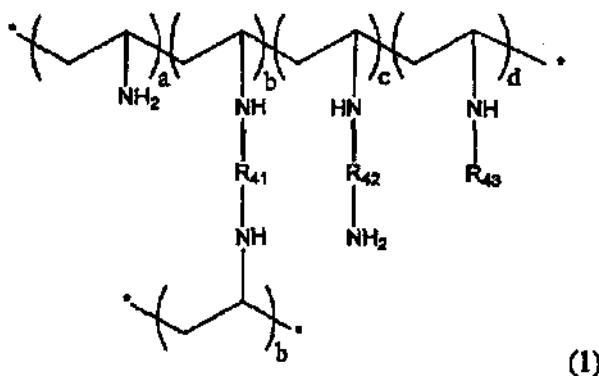
Un secuestrador de ácidos biliares se puede unir a los ácidos biliares para prevenir la reabsorción de los ácidos biliares y hacer que más de los ácidos biliares se excreten en las heces. El secuestrador reduce la cantidad de ácidos biliares reabsorbidos por el intestino y se transportan posteriormente al hígado. Para compensar esta alteración en la circulación enterohepática y la consiguiente reducción de la agrupación de ácidos biliares endógenos, la colesterol 7-alfa-hidroxilasa hepática se regula de forma positiva. Esto da como resultado una conversión adicional del colesterol en ácidos biliares, restaurando de este modo la agrupación de ácidos biliares. La regulación positiva de la conversión del colesterol en ácidos biliares también implica una cascada de señalización que da como resultado una regulación positiva de los receptores de LDL hepáticos y la consiguiente disminución de los niveles de LDL-C en suero, entre otros efectos.

Muchos secuestradores de ácidos biliares no tienen la capacidad de unión o la afinidad de unión para reducir la concentración de colesterol LDL en suero de forma significativa sin requerir que el paciente ingiera grandes cantidades del agente secuestrante. Un requisito de dosis elevadas reduce el cumplimiento y la tolerancia por parte del paciente. Por lo tanto, se necesitan agentes secuestradores de ácidos biliares capaces de eliminar una cantidad más elevada de sales biliares del tracto gastrointestinal con dosis iguales o menores.

Sumario de la invención

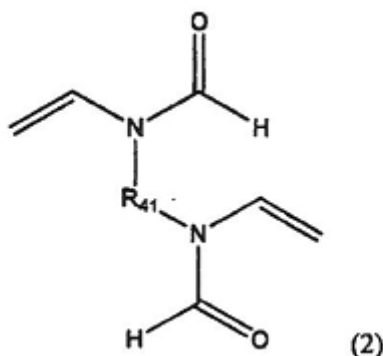
La presente invención proporciona un polímero reticulado que es eficaz para la unión y la eliminación de sales biliares del tracto gastrointestinal.

Un aspecto de la invención es un polímero de amina reticulado que comprende un producto de reacción de una mezcla de polimerización que comprende monómeros, teniendo el polímero la estructura general de fórmula 1:



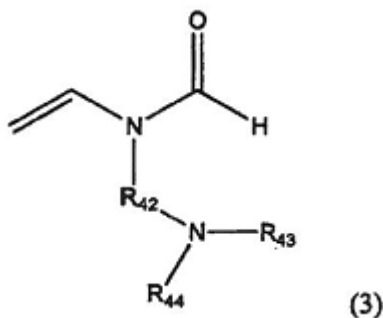
en la que R_{41} es alquileo de C_5 a C_{12} o alquileo de C_5 a C_{12} en el que uno o más de los grupos $-CH_2-$ del grupo alquileo están reemplazados por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo, o un grupo funcional heterociclo; R_{42} es alquileo de C_3 a C_{12} o alquileo de C_3 a C_{12} en el que uno o más de los grupos $-CH_2-$ del grupo alquileo están reemplazados por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo, o un grupo funcional heterociclo; R_{43} es alquilo de C_3 a C_{12} , aralquilo o alquilo de C_3 a C_{12} en el que uno o más de los grupos $-CH_2-$ del grupo alquilo están reemplazados por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, a cicloalquilo, un arilo, o un grupo heterociclo funcional; b es de un 1,5 a un 25 por ciento en moles basándose en la proporción de monómeros añadidos a la mezcla de polimerización; y cada uno de a, c y d es independientemente de un 0 a un 97 por ciento en moles basándose en la proporción de monómeros añadidos a la mezcla de polimerización.

Otro aspecto es un polímero de amina reticulado que comprende un producto de reacción de una mezcla de polimerización que comprende un monómero de Fórmula 2



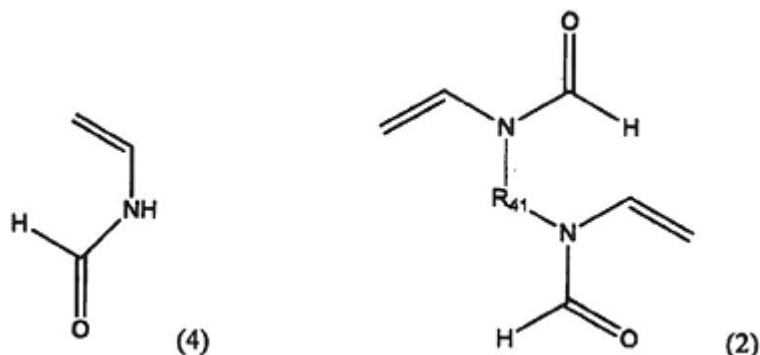
en la que R_{41} es alquileo de C_8 a C_{12} o alquileo de C_8 a C_{12} en el que uno o más de los grupos $-CH_2-$ del grupo alquileo están reemplazados por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo, o un grupo funcional heterociclo.

Un aspecto adicional es un polímero de amina reticulado que comprende un producto de reacción de una mezcla de polimerización que comprende un monómero de Fórmula 3



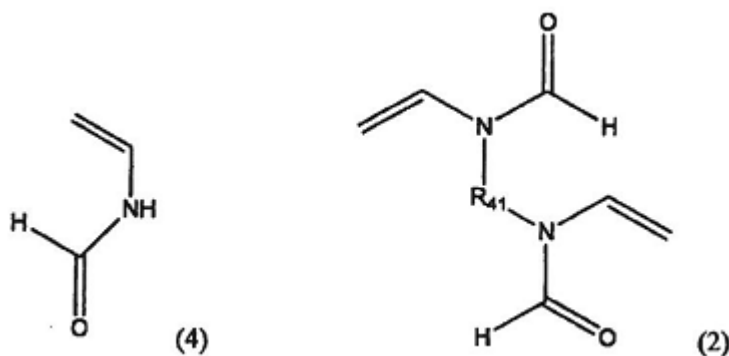
en la que R_{42} es alquileo de C_3 a C_{12} o alquileo de C_3 a C_{12} en el que uno o más de los grupos $-CH_2-$ del grupo alquileo están reemplazados por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo, o un grupo funcional heterociclo; R_{43} es hidrógeno o un grupo protector; y R_{44} es un grupo protector.

Además, otro aspecto es un polímero de amina reticulado que también puede comprender un producto de reacción de una mezcla de polimerización que comprende un monómero de Fórmula 4 y de un 1 a un 25 por ciento en moles de un monómero de Fórmula 2 basándose en los monómeros totales añadidos a la mezcla de polimerización, monómeros que tienen las fórmulas:



en la que R_{41} es alquileo de C_5 a C_{12} o alquileo de C_5 a C_{12} en el que uno o más de los grupos $-CH_2-$ del grupo alquileo están reemplazados por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo, o un grupo funcional heterociclo.

Un aspecto adicional de la invención es un polímero de amina reticulado que comprende un producto de reacción de una mezcla de polimerización que comprende un monómero de Fórmula 4 y un monómero de Fórmula 2

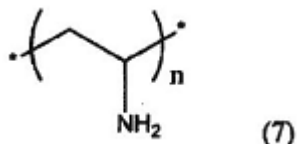


en la que R_{41} es alquileo de C_3 a C_{16} o alquileo de C_3 a C_{16} en el que uno o más de los grupos $-CH_2-$ del grupo alquileo están reemplazados por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo, o un grupo funcional heterociclo; en el que una parte de los átomos de nitrógeno del polímero de amina reticulado están sustituidos con un ligando seleccionado entre aminoalquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, (trialquilamonio)alquilo, 2-(amino protegido)-m-(heterociclo)-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-3-metil-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-4-metil-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-1-oxo-m-aril C_m alquilo, 2-(amino protegido)-m-(alquiltio)-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-m-(aril)-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-m-carboxi-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-m-guanidino-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-(m-1)-hidroxi-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-m-hidroxi-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-m-mercapto-1-oxo C_m alquilo, m-(alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(alquilheterociclo) C_m alquilo, m-amino-2-(amino protegido)-1-oxo C_m alquilo, m-amino-2-(amino protegido)-1,m-dioxo C_m alquilo, m-(x-amino C_x alquil)heterociclo C_m alquilo, (m-1)-amino-m-(heterociclo)-1-oxo C_m alquilo, m-(arilalquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(x-(alquiltio) C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(x-amino C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(x-amino-x-oxo C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(x-carboxi C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(heterocicloalquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(x-hidroxi C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-((x-1)-hidroxi C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(x-mercapto C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(x-trialquilamonio C_x alquil)heterociclo C_m alquilo, m-(x-(2-(alcoxi)benzamido) C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(x-(3-(alcoxi)benzamido) C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(x-(4-(alcoxi)benzamido) C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, un ligando de fórmula 6



o una combinación del mismo en la que R_{46} es alquileo de C_6 a C_{16} , R_{47} es 1,y-bis(1-metilpiperidin-4-il) C_y alquileo, R_{48} es alquilo de C_6 a C_{16} , m es un número entero de 3 a 12, x es un número entero de 1 a 12, y es un número entero de 1 a 14, y z es un número entero de 1 a 16.

Otro aspecto es un polímero de amina reticulado que comprende unidades de repetición derivadas de la reacción de una unidad de repetición de vinil amina y un agente de recirculación, en el que la unidad de repetición de vinil amina tiene la fórmula:

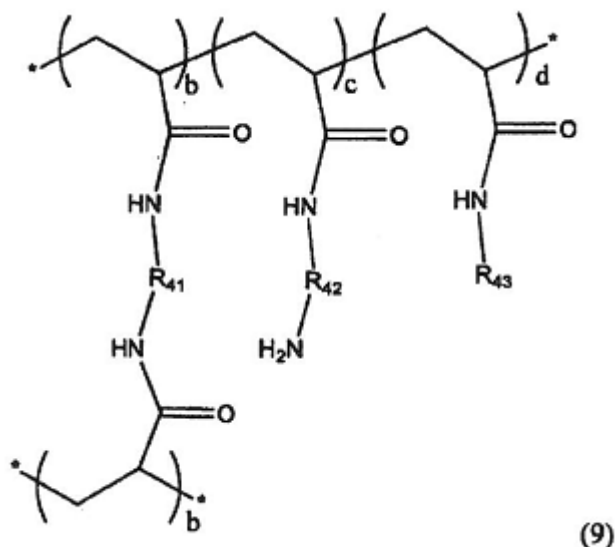


y el agente de reticulación es $\text{X-R}_1\text{-X}$ o epihalohidrina en el que R_1 es alquileo de C_3 a C_{16} o alquileo de C_3 a C_{16} en el que uno o más de los grupos $-\text{CH}_2-$ del grupo alquileo están reemplazados por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo, o un grupo funcional heterociclo, cada X es independientemente un grupo saliente, y una parte de los átomos de nitrógeno del polímero de amina reticulado están sustituidos con un ligando seleccionado entre aminoalquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, (trialquilamonio)alquilo, 2-(amino protegido)-m-(heterociclo)-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-3-metil-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-4-metil-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-1-oxo-m-aril C_m alquilo, 2-(amino protegido)-m-(alquiltio)-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-m-(aril)-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-m-carboxi-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-m-guanidino-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-(m-1)-hidroxi-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-m-hidroxi-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-m-mercapto-1-oxo C_m alquilo, m-(alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(alquilheterociclo) C_m alquilo, m-amino-2-(amino protegido)-1-oxo C_m alquilo, m-amino-2-(amino protegido)-1,m-dioxo C_m alquilo, m-(x-amino C_x alquil)heterociclo C_m alquilo, (m-1)-amino-(heterociclo)-1-oxo C_m alquilo, m-(arilalquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(x-(alquiltio) C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(x-amino C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(x-amino-x-oxo C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(x-carboxi C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(heterocicloalquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(x-hidroxi C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-((x-1)-hidroxi C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(x-mercapto C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(x-trialquilamonio C_x alquil)heterociclo C_m alquilo, m-(x-(2-(alcoxi)benzamido) C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(x-(3-(alcoxi)benzamido) C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(x-(4-(alcoxi)benzamido) C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, un ligando de fórmula 6



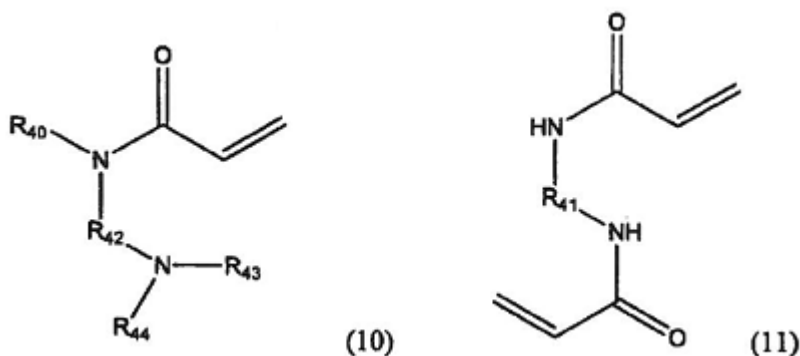
o una combinación del mismo en la que R_{46} es alquileo de C_6 a C_{16} , R_{47} es 1, y-bis(1-metilpiperidin-4-il) C_y alquileo, R_{48} es alquilo de C_6 a C_{16} , m es un número entero de 3 a 12, x es un número entero de 1 a 12, y es un número entero de 1 a 14, y z es un número entero de 1 a 16.

Además, otro aspecto es un polímero de acrilamida reticulado que comprende un producto de reacción de una mezcla de polimerización que comprende monómeros, teniendo el polímero la estructura general de fórmula 9:



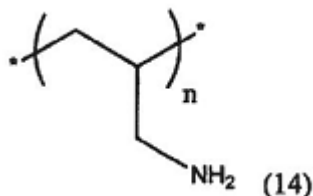
en la que R_{41} es alquileo de C_5 a C_{12} o alquileo de C_5 a C_{12} en el que uno o más de los grupos $-\text{CH}_2-$ del grupo alquileo están reemplazados por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo, o un grupo funcional heterociclo; R_{42} es alquileo de C_3 a C_{12} o alquileo de C_3 a C_{12} en el que uno o más de los grupos $-\text{CH}_2-$ del grupo alquileo están reemplazados por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo, o un grupo funcional heterociclo; R_{43} es alquilo de C_3 a C_{12} , aralquilo o alquilo de C_3 a C_{20} en el que uno o más de los

5 Un aspecto adicional es un polímero de acrilamida reticulado que comprende un producto de reacción de una mezcla de polimerización que comprende un monómero de Fórmula 10 y de un 1 a un 25 por ciento en moles de un monómero de Fórmula 11 basándose en los monómeros totales añadidos a la mezcla de polimerización, monómeros que tienen las fórmulas:



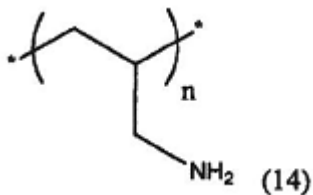
15 de los grupos $-CH_2-$ del grupo alqueno están reemplazados por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo, o un grupo funcional heterociclo; R_{42} es alqueno de C_2 a C_{12} o alqueno de C_2 a C_{12} en el que uno o más de los grupos $-CH_2-$ del grupo alqueno están reemplazados por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo, o un grupo funcional heterociclo; R_{43} es hidrógeno o un grupo protector; y R_{44} es un grupo protector.

20 Un aspecto adicional es un polímero de amina reticulado que comprende unidades de repetición de polialilamina y una unidad de reticulación de -R₅₀- derivada de la reacción de un agente de reticulación y la polialilamina, polialilamina de fórmula 14 que tiene la fórmula:



25 en la que n es un número entero; y R₅₀ es alquileo de C₈ a C₅₀ en el que uno o más de los grupos -CH₂- del grupo alquileo están reemplazados por una amida, un éter, un éster, un cicloalquilo, o un grupo funcional heterociclo.

30 Otro aspecto de la invención es un polímero de amina reticulado que comprende unidades de repetición derivadas de la reacción de una unidad de repetición de alil amina y un agente de reticulación, en el que la unidad de repetición de alil amina tiene la fórmula:



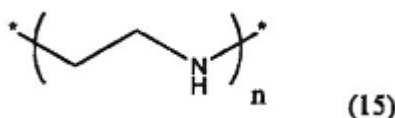
35 en la que n es un número entero, y el agente de reticulación es X-R₁-X o epihalohidrina en el que R₁ es
independientemente alquileo de C₂ a C₅₀ o alquileo de C₂ a C₅₀ en el que uno o más de los grupos -CH₂- del grupo
alquileo están reemplazados por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo, o un grupo
funcional heterocíclico, cada X es independientemente un grupo saliente, y una parte de los átomos de nitrógeno del
polímero de amina reticulada están sustituidos con un ligando seleccionado entre aminoalquilo, arilo, arilalquilo,
40 cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, (trialquilamonio)alquilo, 2-(amino protegido)-m-

(heterociclo)-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-3-metil-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-4-metil-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-1-oxo-m-arilC_malquilo, 2-(amino protegido)-m-(alquiltio)-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-m-(aril)-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-m-carboxi-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-m-guanidino-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-(m-1)-hidroxi-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-m-hidroxi-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-m-mercapto-1-oxoC_malquilo, m-(alquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(alquilheterociclo)C_malquilo, m-amino-2-(amino protegido)-1-oxoC_malquilo, m-amino-2-(amino protegido)-1,m-dioxoC_malquilo, m-(x-aminoC_xalquil)heterocicloC_malquilo, (m-1)-amino-m-(heterociclo)-1-oxoC_malquilo, m-(arilalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-(alquiltio)C_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-aminoC_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-amino-x-oxoC_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-carboxiC_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(heterocicloalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-hidroxiC_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-1)-hidroxiC_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-mercaptoC_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-trialquilamonioC_xalquil)heterocicloC_malquilo, m-(x-(2-(alcoxi)benzamido)C_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-(3-(alcoxi)benzamido)C_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-(4-(alcoxi)benzamido)C_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, un ligando de fórmula 6



o una combinación del mismo en la que R₄₆ es alquileo de C₆ a C₁₆, R₄₇ es 1,y-bis(1-metilpiperidin-4-il)C_yalquileo, R₄₈ es alquilo de C₆ a C₁₆, m es un número entero de 3 a 12, x es un número entero de 1 a 12, y es un número entero de 1 a 14, y z es un número entero de 1 a 16.

Otro aspecto es un polímero de amina reticulado que comprende unidades de repetición de polietilenimina y un agente de reticulación, en el que la polietilenimina tiene la fórmula:



en la que n es un número entero, y el agente de reticulación es X-R₁-X o epihalohidrina en el que R₁ es independientemente alquileo de C₂ a C₅₀ o alquileo de C₂ a C₅₀ en el que uno o más de los grupos -CH₂- del grupo alquileo están reemplazados por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo, o un grupo funcional heterociclo, cada X es independientemente un grupo saliente, y una parte de los átomos de nitrógeno del polímero de amina reticulado están sustituidos con un ligando seleccionado entre aminoalquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, (trialquilamonio)alquilo, 2-(amino protegido)-m-(heterociclo)-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-3-metil-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-4-metil-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-1-oxo-m-arilC_malquilo, 2-(amino protegido)-m-(alquiltio)-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-m-(aril)-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-m-carboxi-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-m-guanidino-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-(m-1)-hidroxi-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-m-hidroxi-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-m-mercapto-1-oxoC_malquilo, m-(alquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(alquilheterociclo)C_malquilo, m-amino-2-(amino protegido)-1-oxoC_malquilo, m-amino-2-(amino protegido)-1,m-dioxoC_malquilo, m-(x-aminoC_xalquil)heterocicloC_malquilo, (m-1)-amino-m-(heterociclo)-1-oxoC_malquilo, m-(arilalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-(alquiltio)C_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-aminoC_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-amino-x-oxoC_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-carboxiC_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(heterocicloalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-hidroxiC_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-1)-hidroxiC_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-mercaptoC_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-trialquilamonioC_xalquil)heterocicloC_malquilo, m-(x-(2-(alcoxi)benzamido)C_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-(3-(alcoxi)benzamido)C_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-(4-(alcoxi)benzamido)C_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, un ligando de fórmula 6



o una combinación del mismo en la que R₄₆ es alquileo de C₆ a C₁₆, R₄₇ es 1,y-bis(1-metilpiperidin-4-il)C_yalquileo, R₄₈ es alquilo de C₆ a C₁₆, m es un número entero de 3 a 12, x es un número entero de 1 a 12, y es un número entero de 1 a 14, y z es un número entero de 1 a 16.

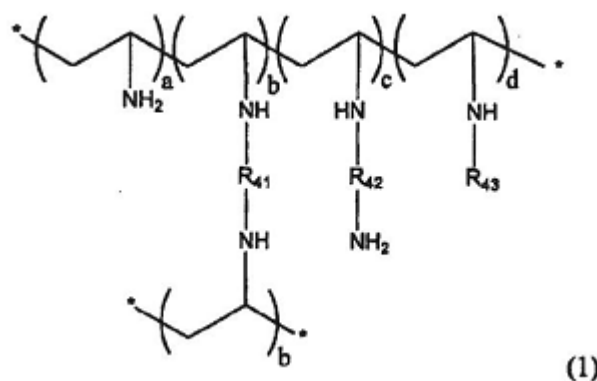
Otros objetos y características serán evidentes en parte y en lo sucesivo en el presente documento se describirán en parte.

Descripción de las realizaciones preferentes

La presente invención es un polímero útil para unión a sales biliares, composiciones farmacéuticas que comprenden el polímero, y métodos para el tratamiento de hipercolesterolemia, diabetes u otras afecciones que se podrían

beneficiar del secuestro de ácidos biliares en el tracto gastrointestinal y/o aumento de excreción fecal de ácidos biliares y/o metabolitos de ácidos biliares, mediante la administración del polímero a un sujeto animal con necesidad del mismo. Los polímeros presentan un aumento de la afinidad y/o capacidad para unión a sales biliares y/o su retención en comparación con agentes secuestradores de ácidos biliares disponibles en el mercado. Los polímeros tienen una combinación de enlace de hidrógeno y propiedades electrostáticas, átomos de nitrógeno cargados, hidrofobia y/o lectura polimerizar para proporcionar al aumento de afinidad y/o capacidad para sales biliares. Las expresiones "ácido biliar" y "sal biliar" se usan indistintamente en el presente documento y los expertos en la materia entenderán que un ácido biliar estará presente en forma de sal y, en menor medida, en la forma protonada en el tracto gastrointestinal.

Un aspecto de la invención es un polímero de amina reticulado que comprende un producto de reacción de una mezcla de polimerización que comprende monómeros, teniendo el polímero la estructura general de fórmula 1:

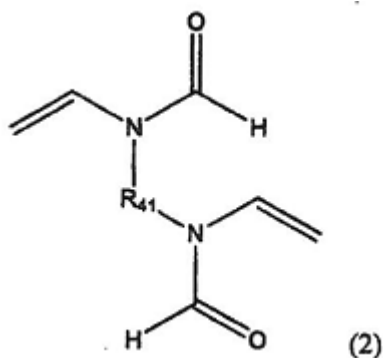


en la que R_{41} es alquileo de C_5 a C_{12} o alquileo de C_5 a C_{12} en el que uno o más de los grupos $-CH_2-$ del grupo alquileo están reemplazados por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo, o un grupo funcional heterociclo; R_{42} es alquileo de C_3 a C_{12} o alquileo de C_3 a C_{12} en el que uno o más de los grupos $-CH_2-$ del grupo alquileo están reemplazados por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo, o un grupo funcional heterociclo; R_{43} es alquilo de C_3 a alquilo C_{12} , aralquilo o alquilo de C_3 a C_{12} en el que uno o más de los grupos $-CH_2-$ del grupo alquilo están reemplazados por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo, o un grupo funcional heterociclo; y cualquiera de

- (ii) a es de un 30 a un 95 por ciento en moles, b es de un 1 a un 20 por ciento en moles, y cualquier c es de un 1 a un 65 por ciento en moles y d es un 0 por ciento en moles o c es un 0 por ciento en moles y d es de un 1 a un 25 por ciento en moles;
- (ii) a es de un 15 a un 80 por ciento en moles, b es de un 1 a un 20 por ciento en moles, c es de un 1 a un 65 por ciento en moles y d es de un 1 a un 25 por ciento en moles; o
- (iii) es de un 35 a un 85 por ciento en moles, b es de un 5 a un 15 por ciento en moles, c es de un 5 a un 30 por ciento en moles y d es de un 5 a un 20 por ciento en moles.

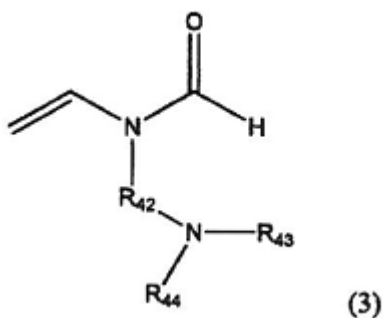
En algunas realizaciones, el polímero de amina puede tener los siguientes valores de a, b, c, y d: a es de un 15 a un 75 por ciento en moles, b es de un 1 a un 15 por ciento en moles, c es de un 5 a un 60 por ciento en moles y d es de un 10 a un 20 por ciento en moles; a es de un 35 a un 90 por ciento en moles, b es de un 1 a un 15 por ciento en moles, c es de un 1 a un 65 por ciento en moles y d es un 0 por ciento en moles; a es de un 70 a un 95 por ciento en moles, b es de un 1 a un 20 por ciento en moles, c es un 0 por ciento en moles y d es de un 1 a un 25 por ciento en moles; a es de un 35 a un 90 por ciento en moles, b es de un 1 a un 15 por ciento en moles, c es de un 1 a un 65 por ciento en moles y d es un 0 por ciento en moles; a es de un 70 a un 95 por ciento en moles, b es de un 1 a un 20 por ciento en moles, c es un 0 por ciento en moles y d es de un 1 a un 25 por ciento en moles.

El polímero de amina reticulado también puede comprender un producto de reacción de una mezcla de polimerización que comprende un monómero de Fórmula 2



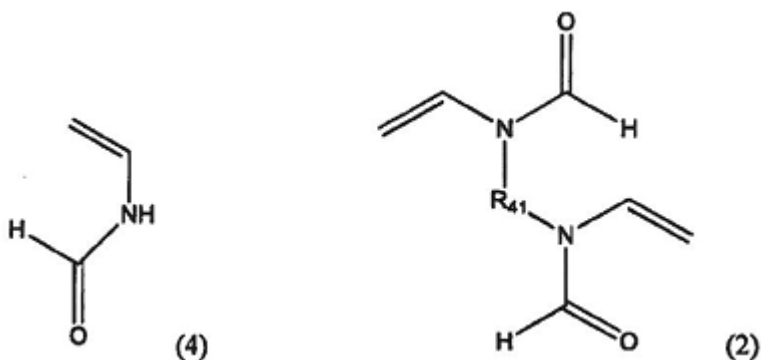
en la que R_{41} alquileo de C_8 a C_{12} o alquileo de C_8 a C_{12} en el que uno o más de los grupos $-CH_2-$ del grupo alquileo están reemplazados por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo, o un grupo funcional heterociclo.

El polímero de amina reticulado también puede comprender un producto de reacción de una mezcla de polimerización que comprende un monómero de Fórmula 3



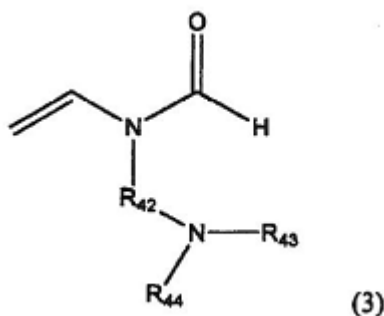
en la que R_{42} es alquileo de C_3 a C_{12} o alquileo de C_3 a C_{12} en el que uno o más de los grupos $-CH_2-$ del grupo alquileo están reemplazados por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo, o un grupo funcional heterociclo; R_{43} es hidrógeno o un grupo protector; y R_{44} es un grupo protector.

El polímero de amina reticulado también puede comprender un producto de reacción de una mezcla de polimerización que comprende un monómero de Fórmula 4 y de un 1 a un 25 por ciento en moles de un monómero de Fórmula 2 basándose en los monómeros totales añadidos a la mezcla de polimerización, monómeros que tienen las fórmulas:



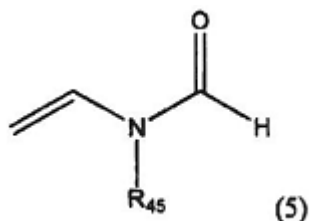
en la que R_{41} es alquileo de C_5 a C_{12} o alquileo de C_5 a C_{12} en el que uno o más de los grupos $-CH_2-$ del grupo alquileo están reemplazados por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo, o un grupo funcional heterociclo.

Para el polímero de amina reticulado que es un producto de reacción de una mezcla de polimerización que comprende las Fórmulas 2 y 4, la mezcla de polimerización puede comprender adicionalmente de un 1 a un 65 por ciento en moles de un monómero de Fórmula 3



en la que R_{42} es alquileo de C_3 a C_{12} o alquileo de C_3 a C_{12} en el que uno o más de los grupos $-CH_2-$ del grupo alquileo están reemplazados por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo, o un grupo funcional heterociclo; R_{43} es hidrógeno o un grupo protector; y R_{44} es un grupo protector.

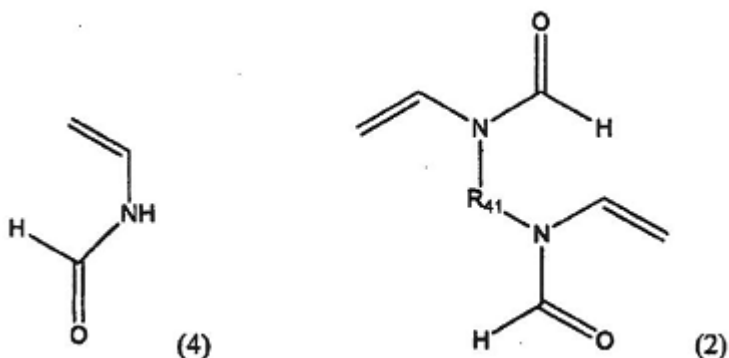
La mezcla de polimerización de polímeros de amina reticulados comprende adicionalmente de un 1 a un 25 por ciento en moles de un monómero de Fórmula 5



en la que R_{45} es alquilo de C_3 a C_{12} , aralquilo o alquilo de C_3 a C_{12} en el que uno o más de los grupos $-CH_2-$ del grupo alquilo están reemplazados por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo, o un grupo funcional heterociclo.

Los polímeros de amina se pueden preparar a partir de una mezcla de polimerización que comprende los siguientes: de un 15 a un 80 por ciento en moles del monómero 4, de un 1 a un 20 por ciento en moles del monómero 2, de un 0 a un 65 por ciento en moles del monómero 3 y de un 0 a 25 por ciento en moles del monómero 5; de un 15 a un 80 por ciento en moles del monómero 4, de un 1 a un 20 por ciento en moles del monómero 2, de un 1 a un 65 por ciento en moles del monómero 3 y de un 1 a un 25 por ciento en moles del monómero 5; de un 15 a un 75 por ciento en moles del monómero 4, de un 1 a un 15 por ciento en moles del monómero 2, de un 5 a un 60 por ciento en moles del monómero 3 y de un 10 a un 20 por ciento en moles del monómero 5; de un 15 a un 75 por ciento en moles del monómero 4, de un 1 a un 15 por ciento en moles del monómero 2, de un 5 a un 60 por ciento en moles del monómero 3 y de un 10 a un 20 por ciento en moles del monómero 5; de un 30 a un 95 por ciento en moles del monómero 4, de un 1 a un 20 por ciento en moles del monómero 2, y cualquiera de un 1 a un 65 por ciento en moles del monómero 3 y un 0 por ciento en moles del monómero 5 o un 0 por ciento en moles del monómero 3 y de un 1 a un 25 por ciento en moles del monómero 5; de un 35 a un 90 por ciento en moles del monómero 4, de un 1 a un 15 por ciento en moles del monómero 2, y de un 1 a un 65 por ciento en moles del monómero 3; de un 70 a un 95 por ciento en moles del monómero 4, de un 1 a un 20 por ciento en moles del monómero 2, y de un 1 a un 25 por ciento en moles del monómero 5; de un 35 a un 90 por ciento en moles del monómero 4, de un 1 a un 15 por ciento en moles del monómero 2, y de un 1 a un 65 por ciento en moles del monómero 3; de un 70 a un 95 por ciento en moles del monómero 4, de un 1 a un 20 por ciento en moles del monómero 2, y de un 1 a un 25 por ciento en moles del monómero 5; de un 80 a un 99 por ciento en moles del monómero 4, y de un 1 a un 20 por ciento en moles del monómero 2; de un 85 a un 99 por ciento en moles del monómero 4, y de un 1 a un 15 por ciento en moles del monómero 2; de un 85 a un 99 por ciento en moles del monómero 4, y de un 1 a un 15 por ciento en moles del monómero 2.

Otro polímero de amina reticulado puede comprender un producto de reacción de una mezcla de polimerización que comprende un monómero de Fórmula 4 y un monómero de Fórmula 2

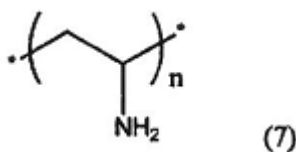


en la que R_{41} es alquileo de C_3 a C_{16} o alquileo de C_3 a C_{16} en el que uno o más de los grupos $-CH_2-$ del grupo alquileo están reemplazados por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo, o un grupo funcional heterociclo; en el que una parte de los átomos de nitrógeno del polímero de amina reticulada están sustituidos con un ligando seleccionado entre aminoalquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, (trialquilamonio)alquilo, 2-(amino protegido)-m-(heterociclo)-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-3-metil-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-4-metil-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-1-oxo-m-aril C_m alquilo, 2-(amino protegido)-m-(alquiltio)-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-m-(aril)-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-m-carboxi-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-m-guanidino-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-(m-1)-hidroxi-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-m-hidroxi-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-m-mercapto-1-oxo C_m alquilo, m-(alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(alquilheterociclo) C_m alquilo, m-amino-2-(amino protegido)-1-oxo C_m alquilo, m-amino-2-(amino protegido)-1,m-dioxo C_m alquilo, m-(x-amino C_x alquilo)heterociclo C_m alquilo, (m-1)-amino-m-(heterociclo)-1-oxo C_m alquilo, m-(arilalquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(x-(alquiltio) C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(x-amino C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(x-amino-x-oxo C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(x-carboxi C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(heterocicloalquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(x-hidroxi C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(x-1)-hidroxi C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(x-mercapto C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(x-trialquilamonio C_x alquil)heterociclo C_m alquilo, m-(x-(2-(alcoxi)benzamido) C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(x-(3-(alcoxi)benzamido) C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(x-(4-(alcoxi)benzamido) C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, un ligando de fórmula 6



o una combinación del mismo en la que R_{46} es alquileo de C_6 a C_{16} , R_{47} es 1,y-bis(1-metilpiperidin-4-il) C_y alquileo, R_{48} es alquilo de C_6 a C_{16} , m es un número entero de 3 a 12, x es un número entero de 1 a 12, y es un número entero de 1 a 14, y z es un número entero de 1 a 16.

Otro polímero de amina reticulada comprende unidades de repetición derivadas de la reacción de una unidad de repetición de vinil amina y un agente de reticulación, en el que la unidad de repetición de vinil amina tiene la fórmula:



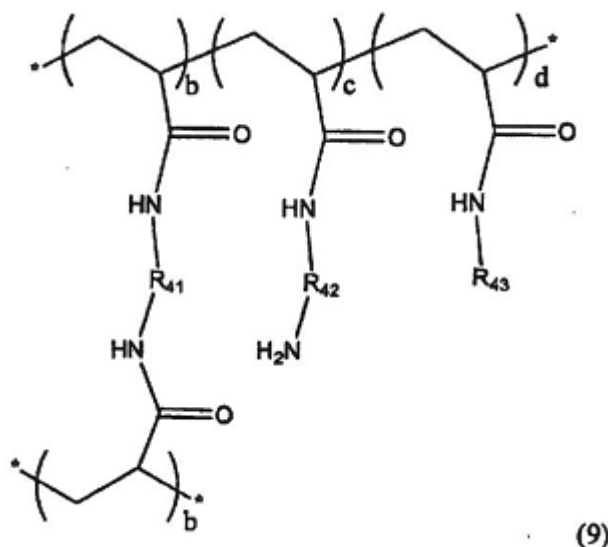
y el agente de reticulación es $X-R_1-X$ o epihalohidrina en el que R_1 es alquileo de C_3 a C_{16} o alquileo de C_3 a C_{16} en el que uno o más de los grupos $-CH_2-$ del grupo alquileo están reemplazados por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo, o un grupo funcional heterociclo, cada X es independientemente un grupo saliente, y una parte de los átomos de nitrógeno del polímero de amina reticulada están sustituidos con un ligando seleccionado entre aminoalquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, (trialquilamonio)alquilo, 2-(amino protegido)-m-(heterociclo)-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-3-metil-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-4-metil-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-1-oxo-m-aril C_m alquilo, 2-(amino protegido)-m-(alquiltio)-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-m-(aril)-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-m-carboxi-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-m-guanidino-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-(m-1)-hidroxi-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-m-hidroxi-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-m-mercapto-1-oxo C_m alquilo, m-(alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(alquilheterociclo) C_m alquilo, m-amino-2-(amino protegido)-1-oxo C_m alquilo, m-amino-2-(amino protegido)-1,m-dioxo C_m alquilo, m-(x-amino C_x alquil)heterociclo C_m alquilo, (m-1)-amino-m-(heterociclo)-1-oxo C_m alquilo, m-(arilalquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(x-(alquiltio) C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(x-amino C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(x-amino-x-oxo C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(x-carboxi C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(heterocicloalquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(x-hidroxi C_x alquilamino)-m-

oxoC_malquilo, m-((x-1)-hidroxiC_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-mercaptopC_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-trialquilamonioC_xalquilo)heterocicloC_malquilo, m-(x-(2-(alcoxi)benzamido)C_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-(3-(alcoxi)benzamido)C_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-(4-(alcoxi)benzamido)C_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, un ligando de fórmula 6



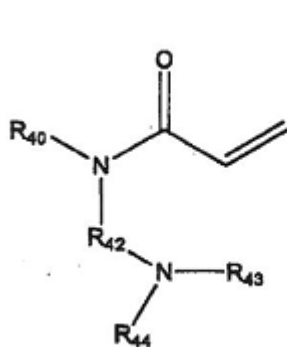
o una combinación del mismo en la que R₄₆ es alquileo de C₆ a C₁₆, R₄₇ es 1,y-bis(1-metilpiperidin-4-il)C_yalquileo, R₄₈ es alquilo de C₆ a C₁₆, m es un número entero de 3 a 12, x es un número entero de 1 a 12, y es un número entero de 1 a 14, y z es un número entero de 1 a 16.

Un polímero de acrilamida reticulado puede comprender un producto de reacción de una mezcla de polimerización que comprende monómeros, teniendo el polímero la estructura general de fórmula 9:

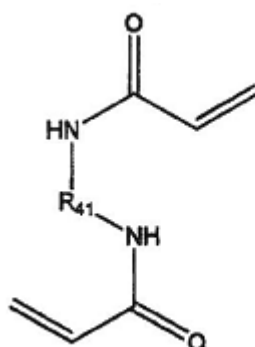


en la que R₄₁ es alquileo de C₅ a C₁₂ o alquileo de C₅ a C₁₂ en el que uno o más de los grupos -CH₂- del grupo alquileo están reemplazados por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo, o un grupo funcional heterociclo; R₄₂ es alquileo de C₃ a C₁₂ o alquileo de C₃ a C₁₂ en el que uno o más de los grupos -CH₂- del grupo alquileo están reemplazados por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo, o un grupo funcional heterociclo; R₄₃ es alquilo de C₃ a C₁₂, aralquilo o alquilo de C₃ a C₂₀ en el que uno o más de los grupos -CH₂- del grupo alquilo están reemplazados por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo, o un grupo funcional heterociclo; b es de un 1 a un 25 por ciento en moles basándose en la proporción de monómeros añadidos a la mezcla de polimerización; y cada uno de c y d es independientemente de un 0 a un 99 por ciento en moles basándose en la proporción de monómeros añadidos a la mezcla de polimerización.

Otro polímero de acrilamida reticulado comprende un producto de reacción de una mezcla de polimerización que comprende un monómero de Fórmula 10 y de un 1 a un 25 por ciento en moles de un monómero de Fórmula 11 basándose en los monómeros totales añadidos a la mezcla de polimerización, monómeros que tienen las fórmulas:



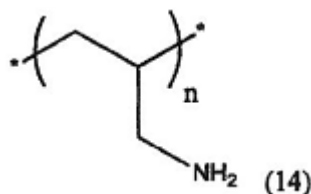
(10)



(11)

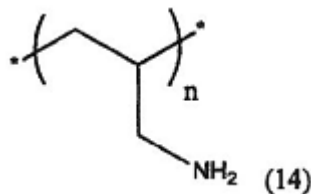
en la que R_{40} es hidrógeno o $-R_{42}NR_{43}R_{44}$; R_{41} es alquileo de C_5 a C_{12} o alquileo de C_5 a C_{12} en el que uno o más de los grupos $-CH_2-$ del grupo alquileo están reemplazados por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo, o un grupo funcional heterociclo; R_{42} es alquileo de C_2 a C_{12} o alquileo de C_2 a C_{12} en el que uno o más de los grupos $-CH_2-$ del grupo alquileo están reemplazados por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo, o un grupo funcional heterociclo; R_{43} es hidrógeno o un grupo protector; y R_{44} es un grupo protector.

El polímero de amina puede comprender unidades de repetición de polialilamina y una unidad de reticulación de $-R_{50}-$ derivada de la reacción de un agente de reticulación y la polialilamina, polialilamina de fórmula 14 que tiene la fórmula:



en la que n es un número entero, y R_{50} es alquileo de C_8 a C_{50} en el que uno o más de los grupos $-CH_2-$ del grupo alquileo están reemplazados por una amida, un éter, un éster, un cicloalquilo, o un grupo funcional heterociclo.

Otro polímero de amina reticulado comprende unidades de repetición derivadas de la reacción de una unidad de repetición de alil amina y un agente de reticulación, en el que la unidad de repetición de alil amina tiene la fórmula:

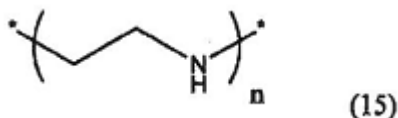


en la que n es un número entero, y el agente de reticulación es $X-R_1-X$ o epihalohidrina en el que R_1 es independientemente alquileo de C_2 a C_{50} o alquileo de C_2 a C_{50} en el que uno o más de los grupos $-CH_2-$ del grupo alquileo están reemplazados por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo, o un grupo funcional heterociclo, cada X es independientemente un grupo saliente, y una parte de los átomos de nitrógeno del polímero de amina reticulado están sustituidos con un ligando seleccionado entre aminoalquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, (trialquilamonio)alquilo, 2-(amino protegido)- m -(heterociclo)-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-3-metil-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-4-metil-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-1-oxo- m -aril C_m alquilo, 2-(amino protegido)- m -(alquiltio)-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)- m -(aril)-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)- m -carboxi-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)- m -guanidino-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-($m-1$)-hidroxi-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)- m -hidroxi-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)- m -mercapto-1-oxo C_m alquilo, m -(alquilamino)- m -oxo C_m alquilo, m -(alquilheterociclo) C_m alquilo, m -amino-2-(amino protegido)-1-oxo C_m alquilo, m -amino-2-(amino protegido)-1, m -dioxo C_m alquilo, m -(x -amino C_x alquil)heterociclo C_m alquilo, ($m-1$)-amino- m -(heterociclo)-1-oxo C_m alquilo, m -(arilalquilamino)- m -oxo C_m alquilo, m -(x -(alquiltio) C_x alquilamino)- m -oxo C_m alquilo, m -(x -amino C_x alquilamino)- m -oxo C_m alquilo, m -(x -amino- x -oxo C_x alquilamino)- m -oxo C_m alquilo, m -(x -carboxi C_x alquilamino)- m -oxo C_m alquilo, m -(heterocicloalquilamino)- m -oxo C_m alquilo, m -(x -hidroxi C_x alquilamino)- m -oxo C_m alquilo, m -($x-1$)-hidroxi C_x alquilamino)- m -oxo C_m alquilo, m -(x -mercapto C_x alquilamino)- m -oxo C_m alquilo, m -(x -trialquilamonio C_x alquil)heterociclo C_m alquilo, m -(x -(2-(alcoxi)benzamido) C_x alquilamino)- m -oxo C_m alquilo, m -(x -(3-(alcoxi)benzamido) C_x alquilamino)- m -oxo C_m alquilo, m -(x -(4-(alcoxi)benzamido) C_x alquilamino)- m -oxo C_m alquilo, un ligando de fórmula 6



o una combinación del mismo en la que R_{46} es alquileo de C_6 a C_{16} , R_{47} es 1, y -bis(1-metilpiperidin-4-il) C_y alquileo, R_{48} es alquilo de C_6 a C_{16} , m es un número entero de 3 a 12, x es un número entero de 1 a 12, y es un número entero de 1 a 14, y z es un número entero de 1 a 16.

Otro polímero de amina reticulado comprende unidades de repetición de polietilenimina y un agente de reticulación, en el que la polietilenimina tiene la fórmula:



en la que n es un número entero, y el agente de reticulación es X-R₁-X o epihalohidrina en el que R₁ es independientemente alquileo de C₂ a C₅₀ o alquileo de C₂ a C₅₀ en el que uno o más de los grupos -CH₂- del grupo alquileo están reemplazados por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo, o un grupo funcional heterociclo, cada X es independientemente un grupo saliente, y una parte de los átomos de nitrógeno del polímero de amina reticulada están sustituidos con un ligando seleccionado entre aminoalquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, (trialquilamonio)alquilo, 2-(amino protegido)-m-(heterociclo)-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-3-metil-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-4-metil-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-1-oxo-m-arilC_malquilo, 2-(amino protegido)-m-(alquiltio)-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-m-(aril)-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-m-carboxi-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-m-guanidino-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-(m-1)-hidroxi-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-m-hidroxi-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-m-mercapto-1-oxoC_malquilo, m-(alquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(alquilheterociclo)C_malquilo, m-amino-2-(amino protegido)-1-oxoC_malquilo, m-amino-2-(amino protegido)-1,m-dioxoC_malquilo, m-(x-aminoC_xalquil)heterocicloC_malquilo, (m-1)-amino-m-(heterociclo)-1-oxoC_malquilo, m-(arilalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-(alquiltio)C_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-aminoC_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-amino-x-oxoC_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-carboxiC_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(heterocicloalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-hidroxiC_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-((x-1)-hidroxiC_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-mercaptoC_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-trialquilamonioC_xalquil)heterocicloC_malquilo, m-(x-(2-(alcoxi)benzamido)C_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-(3-(alcoxi)benzamido)C_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-(4-(alcoxi)benzamido)C_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, un ligando de fórmula 6



o una combinación del mismo en la que R₄₆ es alquileo de C₆ a C₁₆, R₄₇ es 1,y-bis(1-metilpiperidin-4-il)C_yalquileo, R₄₈ es alquilo de C₆ a C₁₆, m es un número entero de 3 a 12, x es un número entero de 1 a 12, y es un número entero de 1 a 14, y z es un número entero de 1 a 16.

Otro polímero de amina reticulada comprende el producto de reacción de una polietilenimina ramificada y un agente de reticulación, en el que el agente de reticulación es X-R₁-X en el que R₁ es independientemente alquileo de C₈ a C₅₀ o alquileo de C₈ a C₅₀ en el que uno o más de los grupos -CH₂- del grupo alquileo están reemplazados por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo, o un grupo funcional heterociclo, y cada X es independientemente un grupo saliente. La polietilenimina ramificada adecuada está disponible en el mercado en BASF SE con una diversidad de pesos moleculares como Lupasol® o Lupamin® y en Polysciences, Inc. (Warrington, PA).

En realizaciones preferentes, X es halo, epoxi, diaziridino, mesilato, sulfato, fosfato, aldehído, cetona, o una combinación de los mismos. Los grupos salientes se conocen bien y se pueden seleccionar entre los conocidos en la técnica, tales como los que aparecen en Larock, Comprehensive Organic Transformations (VCH 1989), por ejemplo, p. 397 y siguientes. En algunas de las realizaciones, R₁ es alquileo de C₁₀ a C₁₄, en particular alquileo de C₁₀ a C₁₂, y más particularmente decileno.

Ligandos

Los polímeros que se describen en el presente documento también pueden tener una parte de los átomos de nitrógeno del polímero de amina están sustituidos con un ligando de alquilo, aminoalquilo, arilo, arilalquilo, oxoalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, guanidino, heterociclo, heterocicloalquilo, (trialquilamonio)alquilo, 2-(amino protegido)-m-(heterociclo)-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-3-metil-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-4-metil-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-1-oxo-m-arilC_malquilo, 2-(amino protegido)-m-(alquiltio)-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-m-(aril)-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-m-carboxi-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-m-guanidino-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-(m-1)-hidroxi-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-m-hidroxi-1-oxoC_malquilo, 2-(amino protegido)-m-mercapto-1-oxoC_malquilo, m-(alquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(alquilheterociclo)C_malquilo, m-amino-2-(amino protegido)-1-oxoC_malquilo, m-amino-2-(amino protegido)-1,m-dioxo C_malquilo, m-(x-aminoC_xalquil)heterocicloC_malquilo, (m-1)-amino-m-(heterociclo)-1-oxoC_malquilo, m-(arilalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-(alquiltio)C_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-aminoC_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-amino-x-oxoC_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-carboxiC_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(heterocicloalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-hidroxiC_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-((x-1)-hidroxiC_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-mercaptoC_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-trialquilamonioC_xalquil)heterocicloC_malquilo, m-(x-(2-(alcoxi)benzamido)C_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-(3-(alcoxi)benzamido)C_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, m-(x-(4-(alcoxi)benzamido)C_xalquilamino)-m-oxoC_malquilo, un

ligando de fórmula 4



- 5 o una combinación del mismo en la que R_{46} es alquileo de C_6 a C_{16} , R_{47} es 1,y-bis(1-metilpiperidin-4-il) C_y alquileo, R_{48} es alquilo de C_6 a C_{16} , m es un número entero de 3 a 12, x es un número entero de 1 a 12, y es un número entero de 1 a 14, y z es un número entero de 1 a 16.

10 En algunas realizaciones, el ligando es arilalquilo seleccionado entre naftalen-2-ilalquilo o naftalen-1-ilalquilo; heterocicloalquilo seleccionado entre m-(1-metilpirrolidinio-1-il) C_m alquilo, m-(2-(1H-indol-3-il)etilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(2-metiltiazol-3-io-3-il) C_m alquilo, m-(benzo[d]tiazol-3-io-3-il) C_m alquilo, m-(piridinio-1-il) C_m alquilo, m-(tetrahydro-1H-tiofenio-1-il) C_m alquilo, z-(1,2-dialquil-1H-imidazol-3-io-3-il) C_z alquilo, m-(2,3-dialquil-1H-imidazol-3-io-1-il) C_m alquilo, z-(1-alquil-1H-imidazol-3-io-3-il) C_z alquilo, m-(3-alquil-1H-imidazol-3-io-1-il) C_m alquilo, o z-(tiazol-3-io-3-il) C_z alquilo; 2-(amino protegido)-m-(heterociclo)-1-oxo C_m alquilo seleccionado entre 2-(amino protegido)-m-(1H-indol-3-il)-1-oxo C_m alquilo o 2-(amino protegido)-m-(1H-imidazol-4-il)-1-oxo C_m alquilo; 2-(amino protegido)-1-oxo-m-fenil C_m alquilo; 2-(amino protegido)-m-(hidroxifenil)-1-oxo C_m alquilo; m-(alquilheterociclo) C_m alquilo seleccionado entre m-(3-alquil-1H-imidazol-3-io-1-il) C_m alquilo, m-(1-alquil-1H-imidazol-3-io-3-il) C_m alquilo, m-(1-alquil-2-metil-1H-imidazol-3-io-1-il) C_m alquilo o m-(3-alquil-2-metil-1H-imidazol-3-io-1-il) C_m alquilo; m-(x-amino C_x alquil)heterociclo C_m alquilo seleccionado entre m-(3-(x-amino C_x alquil)-1H-imidazol-3-io-1-il) C_m alquilo o m-(1-(x-amino C_x alquil)-1H-imidazol-3-io-3-il) C_m alquilo; (m-1)-amino-m-(1H-indol-2-il)-1-oxo C_m alquilo; m-(arilalquilamino)-m-oxo C_m alquilo seleccionado entre m-(hidroxifenalquilamino)-m-oxo C_m alquilo o m-(fenalquilamino)-m-oxo C_m alquilo; m-(x-(heterociclo) C_x alquil)heterociclo C_m alquilo seleccionado entre m-(1-(x-(1-metil-1H-imidazol-3-io-3-il) C_x alquil)-1H-imidazol-3-io-3-il) C_m alquilo, m-(1-(x-(1-metil-1H-imidazol-3-io-1-il) C_x alquil)-1H-imidazol-3-io-3-il) C_m alquilo, m-(3-(x-(1-metil-1H-imidazol-3-io-3-il) C_x alquil)-1H-imidazol-3-io-1-il) C_m alquilo, o m-(3-(x-(3-metil-1H-imidazol-3-io-1-il) C_x alquil)-1H-imidazol-3-io-1-il) C_m alquilo; m-(x-(1-(1H-imidazol-4-il) C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo; o m-(x-trialquilamonio C_x alquil)heterociclo C_m alquilo seleccionado entre m-(3-(x-trialquilamonio) C_x alquil)-1H-imidazol-3-io-1-il) C_m alquilo o m-(1-(x-trialquilamonio) C_x alquil)-1H-imidazol-3-io-3-il) C_m alquilo en los que m es un número entero de 3 a 12, x es un número entero de 1 a 12, y z es un número entero de 1 a 16.

30 En algunos casos, el ligando se deriva de un aminoácido. Tales ligandos incluyen, pero no se limitan a, 2-(amino protegido)-m-(heterociclo)-1-oxo C_m alquilo, m-amino-2-(amino protegido)-1,m-dioxo C_m alquilo, m-amino-2-(amino protegido)-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-m-(alquiltio)-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-m-(hidroxifenil)-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-1-oxo-m-fenil C_m alquilo, 2-(amino protegido)-m-(1H-imidazol-4-il)-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-m-carboxi-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-3-metil-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-4-metil-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-m-mercpto-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-(m-1)-hidroxi-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-m-hidroxi-1-oxo C_m alquilo, 2-(amino protegido)-m-guanidino-1-oxo C_m alquilo, m-(x-(alquiltio) C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(hidroxifenalquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-oxo-m(fenalquilamino) C_m alquilo, m-(x-(1H-imidazol-4-il) C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(x-carboxi C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(x-mercpto C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(x-1)-hidroxi C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(x-hidroxi C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, m-(x-amino C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, o m-(x-amino-x-oxo C_x alquilamino)-m-oxo C_m alquilo, en los que m es un número entero de 3 a 12, y x es un número entero de 1 a 12.

45 Algunos de los polímeros que se describen en el presente documento tienen una parte de los átomos de nitrógeno del polímero de amina están sustituidos con un ligando de 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropilo, 5-(2-(4-(noniloxi)benzamido)etilamino)-5-oxopentilo, (4,5-dihidro-1H-imidazolilo, 10-(piridinio-1-il)decilo, 2-(1H-indol-3-il)etilo, 5-(2-(1H-indol-3-il)etilamino)-5-oxopentilo, 2-amino-3-(1H-indol-2-il)-1-oxopropilo, 3-(1,2-dimetil-1H-imidazol-3-io-3-il)propilo, 10-(1,2-dimetil-1H-imidazol-3-io-3-il)decilo, 10-(1-metil-1H-imidazol-3-io-3-il)decilo, 3-(tiazol-3-io-3-il)propilo, 3-aminopropilo, 3-ciclohexilpropilo, 3-fenilpropilo, 3-(trimetilamonio)propilo, 3-(1-metilpirrolidinio-1-il)propilo, 3-(2-metiltiazol-3-io-3-il)propilo, 3-(benzo[d]tiazol-3-io-3-il)propilo, 3-(tetrahydro-1H-tiofenio-1-il)propilo, 3-(3-metil-1H-imidazol-3-io-1-il)propilo, 3-(1-metil-1H-imidazol-3-io-3-il)propilo, 3-(3-(3-aminopropil)-1H-imidazol-3-io-1-il)propilo, 3-(1-(3-aminopropil)-1H-imidazol-3-io-3-il)propilo, 3-(3-(5-trimetilamonio)pentil)-1H-imidazol-3-io-1-il)propilo, 3-(1-(5-trimetilamonio)pentil)-1H-imidazol-3-io-3-il)propilo, 3-(3-decil-1H-imidazol-3-io-1-il)propilo, 3-(1-decil-1H-imidazol-3-io-3-il)propilo, 3-(3-(9-(3-metil-1H-imidazol-3-io-1-il)nonil)-1H-imidazol-3-io-1-il)propilo, 3-(1-(9-(1-metil-1H-imidazol-3-io-3-il)nonil)-1H-imidazol-3-io-3-il)propilo, 3-(1-(9-(3-metil-1H-imidazol-3-io-1-il)nonil)-1H-imidazol-3-io-3-il)propilo, 4-(3-decil-1H-imidazol-3-io-1-il)butilo, 4-(1-decil-1H-imidazol-3-io-3-il)butilo, 10-(1-decil-2-metil-1H-imidazol-3-io-3-il)decilo, 10-(3-decil-2-metil-1H-imidazol-3-io-1-il)decilo, 3-(1,2-dimetil-1H-imidazol-3-io-3-il)propilo, 3-(2,3-dimetil-1H-imidazol-3-io-1-il)propilo, 10-(2,3-dimetil-1H-imidazol-3-io-1-il)decilo, 10-(1,2-dimetil-1H-imidazol-3-io-3-il)decilo, 10-(1-metil-1H-imidazol-3-io-3-il)decilo, 10-(3-metil-1H-imidazol-3-io-1-il)decilo, 10-(1-butil-1H-imidazol-3-io-3-il)decilo, 10-(3-butil-1H-imidazol-3-io-1-il)decilo, 10-(piridinio-1-il)decilo, 10-(1-metilpirrolidinio-1-il)decilo, naftalen-2-ilmetilo, naftalen-1-ilmetilo, 4-amino-2-(terc-butoxicarbonilamino)-1,4-dioxobutilo, 2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-oxoetilo, 2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(metiltio)-1-oxobutilo, 5-(3-(metiltio)propilamino)-5-oxopentilo, 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-hidroxifenil)-1-oxopropilo, 5-(4-hidroxifenetilamino)-5-oxopentilo, 2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-oxo-3-fenilpropilo, 5-oxo-5-(fenetilamino)pentil, 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(1H-imidazol-4-il)-1-oxopropilo, 5-(2-(1H-imidazol-4-il)etilamino)-5-

oxopentilo, 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-carboxi-1-oxopropilo, 5-(2-carboxietilamino)-5-oxopentilo, 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metil-1-oxobutilo, 5-(isobutilamino)-5-oxopentilo, (3R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metil-1-oxopentilo, (R)-5-(2-metilbutilamino)-5-oxopentilo, 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-mercapto-1-oxopropilo, 5-(2-mercaptoetilamino)-5-oxopentilo, (3R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-1-oxobutilo, (R)-5-(2-hidroxi-1-oxopentilo), 6-amino-2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-oxohexilo, 5-(5-aminopentilamino)-5-oxopentilo, 5-amino-2-(terc-butoxicarbonilamino)-1,5-dioxopentilo, 5-(4-amino-4-oxobutilamino)-5-oxopentilo, 2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-guanidino-1-oxopentilo, 5-(4-guanidinobutilamino)-5-oxopentilo, 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-1-oxopropilo, 5-(2-hidroxi-1-oxopentilo), 2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-metil-1-oxopentilo, 5-(isopentilamino)-5-oxopentilo, 2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-carboxi-1-oxobutilo, 5-(3-carboxipropilamino)-5-oxopentilo, 2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-oxopropilo, 5-(etilamino)-5-oxopentilo, un ligando de fórmula 4



o una combinación del mismo, en la que R_{46} es decileno, R_{47} es 1,3-bis(1-metilpiperidin-4-il)propano, y R_{48} es decilo.

Algunos de los polímeros de amina que se describen en el presente documento tienen una parte de los átomos de nitrógeno del polímero de amina sustituidos con un ligando de 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropilo, 5-(2-(4-(noniloxi)benzamido)etilamino)-5-oxopentilo, (4,5-dihidro-1H-imidazol-10-(piridinio-1-il)decilo, 2-(1H-indol-3-il)etilo, 5-(2-(1H-indol-3-il)etilamino)-5-oxopentilo, 2-amino-3-(1H-indol-2-il)-1-oxopropilo, 3-(1,2-dimetil-1H-imidazol-3-il)propilo, 10-(1,2-dimetil-1H-imidazol-3-il)decilo, 10-(1-metil-1H-imidazol-3-il)decilo, 3-(1,2-dimetil-1H-imidazol-3-il)propilo, 3-aminopropilo, 3-ciclohexilpropilo, 3-fenilpropilo, 3-(trimetilamonio)propilo, 3-(1-metilpirrolidinio-1-il)propilo, 3-(2-metiltiazol-3-il)propilo, 3-(benzo[d]tiazol-3-il)propilo, 3-(tetrahydro-1H-tiofenio-1-il)propilo, 3-(3-metil-1H-imidazol-3-il)propilo, 3-(1-metil-1H-imidazol-3-il)propilo, 3-(3-(3-aminopropil)-1H-imidazol-3-il)propilo, 3-(1-(3-aminopropil)-1H-imidazol-3-il)propilo, 3-(3-(5-trimetilamonio)pentil)-1H-imidazol-3-il)propilo, 3-(1-(5-trimetilamonio)pentil)-1H-imidazol-3-il)propilo, 3-(3-decil-1H-imidazol-3-il)propilo, 3-(1-decil-1H-imidazol-3-il)propilo, 3-(3-(9-(3-metil-1H-imidazol-3-il)nonil)-1H-imidazol-3-il)propilo, 3-(1-(9-(3-metil-1H-imidazol-3-il)nonil)-1H-imidazol-3-il)propilo, 3-(3-(9-(1-metil-1H-imidazol-3-il)nonil)-1H-imidazol-3-il)propilo, 4-(3-decil-1H-imidazol-3-il)butilo, 4-(1-decil-1H-imidazol-3-il)butilo, 10-(1-decil-2-metil-1H-imidazol-3-il)decilo, 10-(3-decil-2-metil-1H-imidazol-3-il)decilo, 3-(1,2-dimetil-1H-imidazol-3-il)propilo, 3-(2,3-dimetil-1H-imidazol-3-il)propilo, 10-(2,3-dimetil-1H-imidazol-3-il)decilo, 10-(1,2-dimetil-1H-imidazol-3-il)decilo, 10-(1-metil-1H-imidazol-3-il)decilo, 10-(3-metil-1H-imidazol-3-il)decilo, 10-(1-butil-1H-imidazol-3-il)decilo, 10-(3-butil-1H-imidazol-3-il)decilo, 10-(piridinio-1-il)decilo, 10-(1-metilpirrolidinio-1-il)decilo, naftalen-2-ilmetilo, naftalen-1-ilmetilo, un ligando de fórmula 4



o una combinación del mismo, en la que R_{46} es decileno, R_{47} es 1,3-bis(1-metilpiperidin-4-il)propano, y R_{48} es decilo.

En los ligandos mencionados anteriormente que tienen grupos amino protegido, el grupo protectores independientemente $-C(O)OR_{49}$, $-C(O)R_{50}$, o R_{43} y R_{44} junto con el átomo de nitrógeno unido forman un anillo de succinimida o ftalimida, en el que R_{49} es alquilo o arilo, y R_{50} es amino, hidrógeno, alquilo, o haloalquilo.

Los polímeros que tienen una parte de los átomos de nitrógeno del polímero sustituidos con un ligando pueden tener de aproximadamente un 5% en moles a aproximadamente un 60% en moles de ligando basándose en los moles de monómero de amina o amida, de aproximadamente un 5% en moles a aproximadamente un 50% en moles de ligando basándose en los moles de monómero de amina o amida, o de aproximadamente un 10% en moles a aproximadamente un 30% en moles de ligando basándose en los moles de monómero de amina o amida.

Procesos de Preparación de Polímeros

Los polímeros de poli(vinilamina) se prepararon poniendo en contacto N-vinilformamida, un agente de reticulación, y un iniciador de la polimerización en un disolvente aprótico polar. Después de poner en contacto la vinilformamida y el monómero de reticulación, la mezcla de reacción se calienta de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 80 °C o a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 12 a 24 horas. Después de completar la reacción, el producto de polímero se lava con una solución ácida, seguido de una solución básica y a continuación se liofiliza hasta sequedad.

Los polímeros de poli(vinilamina) modificados con ligandos hidrófobos se prepararon poniendo en contacto N-vinilformamida, un agente de reticulación, un iniciador de la polimerización, y un ligando hidrófobo en un disolvente aprótico polar. Después de poner en contacto la vinilformamida y el monómero de reticulación, la mezcla de reacción se calienta a de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 80 °C o aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 12 la 24 horas. Después de completar la reacción, el producto de polímero se lava con una

solución ácida acuosa, seguido de una solución básica y a continuación se liofiliza hasta sequedad.

Los polímeros de la invención tienen varias propiedades químicas, estructurales y físicas que contribuyan a su capacidad para unirse a ácidos biliares y/o su afinidad para unirse a ácidos biliares preferentemente con respecto a ácidos grasos, fosfatos y/u otros compuestos presentes en el tracto gastrointestinal.

El polímero se puede administrar en forma de una sal, o como una sal parcial, o como una base libre de sal. La "sal" tiene átomos de nitrógeno o grupos en todas o algunas de las unidades de repetición que se protonan para crear un átomo de nitrógeno cargado positivamente asociado con un contraión cargado negativamente. Los contraiones aniónicos se pueden seleccionar para minimizar los efectos adversos en el paciente. Algunos ejemplos de contraiones adecuados incluyen Cl^- , Br^- , $\text{CH}_3\text{OSO}_3^-$, HSO_4^- , SO_4^{2-} , nitrato, HCO_3^- , CO_3^{2-} , acetato, lactato, fosfato, hidrofosfato, fumarato, malato, piruvato, malonato, benzoato, glucuronato, oxalato, acetilglicinato, succinato, propionato, butirato, ascorbato, citrato, tartrato, maleato, folato, un derivado de aminoácido, un nucleótido, un lípido, un fosfolípido, o una combinación de los mismos. Los contraiones pueden ser los mismos, o diferentes de, entre sí. Por ejemplo, el producto de reacción puede contener dos tipos diferentes de contraiones. En la mayoría de los casos, no todos los átomos de nitrógeno estarán en una forma de sal, con el porcentaje de átomos de nitrógeno en una forma de sal siendo dictado mediante ciertas propiedades, tales como fluidez, tiempo de almacenamiento, y peso.

Para determinar la afinidad de unión *in vitro* para sales biliares en condiciones que pretenden imitar en ciertos aspectos las condiciones encontradas en el intestino delgado inferior, el polímero se analiza usando el ensayo A. El ensayo A combina el polímero a analizar en una concentración deseada con una solución que imita ciertas condiciones presentes en el intestino delgado inferior tal como se describe en el Protocolo 1 en los ejemplos. Después de un periodo de tiempo, los polímeros se recuperan por centrifugación y se toman muestras de los sobrenadantes, se filtran para eliminar cualquier partícula restante y se someten a ensayo para concentraciones libanés mediante cromatografía líquida (LC). Mediante la comparación de las concentraciones de glicolato en el equilibrio (GC_{eq}), glicodesoxicolato (GDC_{eq}), oleil glicerol (OG_{eq}) y/o ácido oleico (OA_{eq}) en presencia del polímero con respecto a sus concentraciones en solución de ensayo en ausencia del polímero, se calcula la cantidad de cada componente unido en estas condiciones experimentales en mmol/g de polímero. La afinidad de unión a sales biliares *in vitro* en las condiciones del ensayo A en el Protocolo 1 da como resultado un máximo de aproximadamente 0,75 mmol/gramo de polímero. Por lo tanto, la afinidad de unión a sales biliares *in vitro* para los polímeros de la presente invención es de aproximadamente 0,15 a aproximadamente 0,75 mmol/gramo de polímero, particularmente de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,75 mmol/gramo de polímero, y más particularmente, de aproximadamente 0,46 a aproximadamente 0,75 mmol/gramo de polímero cuando se mide en la solución del Ensayo A. Además, en algunas realizaciones, la afinidad de unión a sales biliares *in vitro* para los polímeros de amina de la presente invención es superior a 0,55 mmol/gramo de polímero, superior a 0,60 mmol/gramo de polímero, o superior a 0,65 mmol/gramo de polímero.

En algunos casos, la concentración de iones fosfato también se determinó en una columna de intercambio aniónico fuerte mediante cromatografía líquida usando una fase móvil básica para medir la afinidad de unión al fosfato. Los polímeros de la invención se unen al fosfato *in vitro* en una cantidad inferior a 0,2 mmol/gramo de polímero, en particular hasta a aproximadamente 0,15 mmol/gramo de polímero, y más particularmente, hasta aproximadamente 0,10 mmol/gramo de polímero cuando se mide usando un ensayo A.

Para determinar la capacidad de unión *in vitro* para sales biliares en condiciones que pretenden imitar en ciertos aspectos las condiciones encontradas en el intestino delgado superior después de una comida, el polímero se analiza usando el Ensayo B. En el Ensayo B, el polímero a analizar se combina en una concentración deseada con una solución que imita ciertas condiciones presentes en el intestino delgado superior tal como se describe en el Protocolo 2 en los ejemplos. El mismo procedimiento general como se ha descrito anteriormente se usó para calcular la cantidad de cada componente unido. La capacidad de unión a sales biliares *in vitro* en las condiciones del ensayo B en el Protocolo 2 da como resultado un máximo de aproximadamente 3,7 mmol/gramo de polímero. Por lo tanto, la capacidad de unión a sales biliares *in vitro* para los polímeros es de aproximadamente 0,64 a aproximadamente 3,7 mmol/gramo de polímero, en particular de aproximadamente 1,3 a aproximadamente 3,7 mmol/gramo de polímero, y más en particular de aproximadamente 2,22 a aproximadamente 3,7 mmol/gramo de polímero cuando se mide en la solución del ensayo B.

Para determinar la retención de unión *in vivo* para sales biliares, el polímero se analiza el modelo de hámster. El modelo de hámster proporciona una medida compleja y relevante de la capacidad de unión al polímero para ácidos biliares, su afinidad de unión para ácidos biliares con respecto a otros aniones, y su capacidad para retener ácidos biliares unidos y para aumentar la excreción de ácidos biliares y metabolitos de ácidos biliares del tracto gastrointestinal en las heces. Preferentemente, se pueden usar hámsteres Golden Syrian ya que tienen un perfil de ácidos biliares similar al de los seres humanos. Los hámsteres Golden Syrian Macho sea clima tan y a continuación se someten a una dieta occidental con alto contenido de sacarosa, con alto contenido de grasa, D12079B (Research Diet, New Brunswick, NJ) durante varios días antes de comenzar el estudio. Los polímeros a analizar se mezclan en la dieta occidental a la dosis deseada para preparar las dietas del ensayo. Los hámsteres se mantienen en jaulas metabólicas individuales que permiten la separación y recogida de las heces. Los animales de los grupos de ensayo

se cambian a las dietas del ensayo, mientras que los animales del grupo sin tratar se mantienen con la dieta occidental sin polímero añadido. La ingesta de alimentos se mide durante cuatro días consecutivos. Para cada hámster, las heces de los últimos tres días del periodo de tratamiento se recogen, se combinan, se liofilizan, y a continuación se homogenizan moliendo con mano y mortero. A continuación, las muestras de heces se extraen para análisis de sales biliares fecales. En algunos casos, se realizó un periodo de tratamiento de la medida inicial cuando todos los grupos de animales se colocan en jaulas metabólicas tal como se ha descrito anteriormente y se alimentan solamente con una dieta occidental sin artículo de ensayo añadido. Las heces se recogen como se ha descrito anteriormente y el efecto del polímero en la excreción fecal de sales biliares se determina por comparación de la medida inicial con respecto a los periodos de tratamiento. De otro modo, el efecto de los polímeros en la excreción fecal de sales biliares se determina por comparación de los grupos sin tratar con respecto a los grupos de ensayo. Las sales biliares fecales de hámster se analizan tal como se describe en los ejemplos. Los polímeros pueden tener una capacidad de unión *in vivo* calculada de al menos un 25%, 50%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175% o un 200% superior a la del clorhidrato de colesvelam cuando se mide a una dosificación de un 0,5% de la ingesta de alimento total en hámsteres Golden Syrian macho alimentados con una dieta occidental.

Los polímeros pueden tener una capacidad de unión a sales biliares *in vivo* calculada de al menos aproximadamente 0,35 mmoles de sales biliares/gramo de polímero cuando se miden seres humanos. Los polímeros pueden tener una capacidad de unión *in vivo* en un ser humano de al menos 0,35 mmoles de sales biliares por gramo de polímero, al menos 0,4 mmoles de sales biliares por gramo de polímero, al menos 0,5 mmoles de sales biliares por gramo de polímero, al menos 0,6 mmoles de sales biliares por gramo de polímero, o superior.

Los polímeros de la invención son materiales reticulados, lo que significa que por lo general no se disuelven en disolventes, sin embargo se pueden hinchar con disolventes o absorber el disolvente. Se prefiere el polímero de la presente invención en la que el polímero tiene una proporción de hinchamiento de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 30 gramos de agua por gramo de polímero. Son más preferentes los polímeros en los que el polímero tiene una proporción de hinchamiento de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 gramos de agua. Como se usa en el presente documento, "proporción de hinchamiento" se refiere al número de gramos de disolvente afectados por un gramo de polímero reticulado cuando se equilibra en un entorno acuoso. La proporción de hinchamiento es sensible al parámetro de interacción de polímero y disolvente tal como se describe en Flory Huggins (Flory P. J. "Principles of Polymer Chemistry, Cornell Ithica Pub. 1953). Cuando se toma más de una medida de hinchamiento para un polímero dado, se toma la media de las medidas para que sea la proporción de hinchamiento. La proporción de hinchamiento en agua, o en tampón isotónico fisiológico, que es representativo del tracto gastrointestinal (por ejemplo Fluido Intestinal Simulado o Fluido Gástrico Simulado de la Farmacopea de Estados Unidos), por lo general está en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 g de solución de hinchamiento (disolvente)/g de polímero, en particular de aproximadamente 2 a 6, y más particularmente de aproximadamente 2 a aproximadamente 4. El contenido de contraión del polímero puede influir en la proporción de hinchamiento; en los ejemplos que se enumeran a continuación, se usa un contraión de cloruro, y se indica el contenido de cloruro. El contenido del contraión puede ser tanto con un 25% en peso del peso total del polímero y tampoco como < 1% del peso total del polímero.

Los polímeros pueden ser partículas que tienen un diámetro medio de aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 200 micrómetros. En algunas de las realizaciones, las partículas de polímero son básicamente perlas esféricas. Estas perlas pueden tener un diámetro medio de aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 200 micrómetros. Como se usa en el presente documento, el término "básicamente" se refiere a partículas generalmente redondeadas que tienen una razón de proporcionalidad medio de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0. La razón de proporcionalidad es la proporción de la dimensión lineal más grande de una partícula con respecto a la dimensión lineal más pequeña de la partícula. Las proporciones de aspecto las pueden determinar fácilmente los expertos habituales en la materia. Esta definición incluye partículas esféricas, que por definición tienen una razón de proporcionalidad de 1,0. En algunas realizaciones, las partículas tienen una razón de proporcionalidad media de aproximadamente 1,0, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8 o 2,0. Las partículas pueden ser redondas o elípticas cuando se observan con un aumento en el que el campo de visión es al menos dos veces el diámetro de la partícula.

Las perlas básicamente esféricas se pueden preparar usando métodos conocidos por un experto en la materia. Por ejemplo, un modo de síntesis preferente es un proceso heterogéneo. Tales procesos también se denominan polimerización en medios dispersos e incluyen suspensión directa o inversa, emulsión, precipitación, dispersión o polimerización por microemulsión, reacción en aerosol o usando métodos de polimerización en volumen. En la suspensión inversa, la fase continua se puede seleccionar entre disolventes apolares tales como silicona, tolueno, benceno, disolventes o aceites de hidrocarburo, disolventes halogenados, dióxido de carbono supercrítico, y similares. La fase separada para el sistema de suspensión inversa comprende la solubilización del monómero y del agente de reticulación en agua; esto se puede conseguir mediante la adición de un ácido tal como ácido clorhídrico para formar la sal de amina, que hace que la amina orgánica sea básicamente más soluble en agua y dispersando la solución de amina en un disolvente invisible en agua para formar una emulsión. Con una un proceso de suspensión o emulsión directa, se puede usar agua como la fase continua, aunque también son útiles las salmueras salinas para "extraer la sal" del monómero y del agente de reticulación en la fase separada, tal como se describe en el documento de patente de Estados Unidos N° 5.414.068. Los monómeros se pueden dispersar ya sea puros o como

una solución en la fase continua usando un codisolvente. El monómero de reticulación se puede añadir a la reacción de una manera semicontinua (adicionen etapas) que permite que se produzca la reacción de polimerización. El aislamiento de las perlas se puede realizar por filtración, lavado y secado. El tamaño se puede controlar o modificar adicionalmente mediante procesos de reducción tales como exclusión y molienda.

Los polímeros se pueden obtener mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, ejemplos de los cuales se ilustran en los Ejemplos en el presente documento. La partícula de polímero reticulado por lo general es un producto de reacción de una mezcla de reacción que se somete a condiciones de reacción. La mezcla de reacción también debe contener por lo general componentes que no se incorporan químicamente en el producto. La mezcla de reacción por lo general comprende monómeros. El polímero se puede modificar adicionalmente por reacción con un agente de hidrólisis.

En general, las reacciones se realizan de modo que se genera una red de polímero, que es insoluble pero que se puede solvatar en un gel. Cuando el disolvente de interpenetración es el agua, el material insoluble se describe como un hidrogel. La reacción se realiza ya sea en solución, en volumen (es decir, usando los monómeros puros y compuestos de reticulación) o en medios dispersos. La reacción puede comenzar con la introducción de, por ejemplo, cambio de temperatura o irradiación. En general, los polímeros se pueden preparar mediante crecimiento de cadena o crecimiento en etapas. La polimerización de crecimiento en etapas implica la polimerización de monómeros que contienen grupos funcionales insaturados, incluyendo polimerización de radicales, polimerización catiónica y polimerización aniónica. La polivinilamina (el monómero de partida es la polivinilformamida) y la polialilamina se preparan mediante polimerización de radicales. La polimerización de crecimiento en etapas implica la reacción de monómeros bifuncionales o polifuncionales que crecen a través de, dímeros, trímeros hasta oligómeros más largos. La formación de la red se produce cuando las cadenas de polímero reaccionan entre sí. Los parámetros que influyen en la reacción de formación de la red incluyen temperatura, elección del disolvente, las concentraciones de los monómeros y agentes de reticulación, y la proporción del monómero con respecto al monómero de reticulación. La adición una base puede ser deseable en algunos casos.

Las partículas de polímero tienen un diámetro medio de aproximadamente 10 μm a aproximadamente 200 μm . Los intervalos específicos son aquellos en los que las partículas de polímero tienen un diámetro medio de aproximadamente 20 μm a aproximadamente 200 μm , de aproximadamente 20 μm a aproximadamente 150 μm , o de aproximadamente 20 μm a aproximadamente 125 μm . Otros intervalos incluyen de aproximadamente 35 μm a aproximadamente 150 μm , de aproximadamente 35 μm a aproximadamente 125 μm , de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 125 μm , o de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 100 μm . Los tamaños de las partículas, que incluyen diámetros medios, distribuciones, etc. se pueden determinar usando técnicas conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, la Farmacopea de Estados Unidos (USP) <429> desvela métodos para la determinación de tamaños de partículas.

Diversas partículas de polímero también tienen menos de aproximadamente un 4 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro inferior a aproximadamente 10 μm ; en particular, menos de aproximadamente un 2 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro inferior a aproximadamente 10 μm ; más particularmente, menos de aproximadamente un 1 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro inferior a aproximadamente 10 μm ; e incluso más particularmente, tanto por ciento aproximadamente un 0,5 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro inferior a aproximadamente 10 μm . En otros casos, los intervalos específicos son inferiores a aproximadamente un 4 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro inferior a aproximadamente 20 μm ; inferior a aproximadamente un 2 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro inferior a aproximadamente 20 μm ; inferior a aproximadamente un 1 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro inferior a aproximadamente 20 μm ; inferior a aproximadamente un 0,5 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro inferior a aproximadamente 20 μm ; inferior a aproximadamente un 2 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro inferior a aproximadamente 30 μm ; menos de aproximadamente un 1 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro inferior a aproximadamente 30 μm ; inferior a aproximadamente un 1 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro inferior a aproximadamente 30 μm ; inferior a aproximadamente un 1 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro inferior a aproximadamente 40 μm ; o inferior a aproximadamente un 0,5 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro inferior a aproximadamente 40 μm . En diversas realizaciones, el polímero tiene una distribución del tamaño de partícula en el que nomás de aproximadamente un 5% en volumen de las partículas tienen un diámetro inferior a aproximadamente 30 μm (es decir, $D(0,05) < 30 \mu\text{m}$), no más de aproximadamente un 5% en volumen de las partículas tienen un diámetro superior a aproximadamente 250 μm (es decir, $D(0,05) > 250 \mu\text{m}$), y al menos aproximadamente un 50% en volumen de las partículas tienen un diámetro en el intervalo de aproximadamente 70 a aproximadamente 150 μm .

La distribución de las partículas del polímero se puede describir como al alcance. En la alcance de la distribución de la partícula se define como $(D(0,9)-D(0,1))/D(0,5)$, en el que $D(0,9)$ es el valor en el que un 90% de las partículas tienen un diámetro inferior a ese valor, $D(0,1)$ es el valor en el que un 10% de las partículas tienen un diámetro inferior a ese valor, y $D(0,5)$ es el valor en el que un 50% de las partículas tienen un diámetro superior a ese valor y un 50% de las partículas tienen un diámetro inferior a ese valor tal como se mide mediante difracción con láser. El alcance de la distribución de las partículas por lo general es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1, de

aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,95, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,90, o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,85. Las distribuciones del tamaño de las partículas se pueden medir usando el método N° A 8 d de Niro (revisado en septiembre de 2005), disponible en GEA Niro, Dinamarca, usando el Mastersizer de Malvern.

En la actualidad se ha encontrado que cuando se usan los polímeros en las composiciones de la presente invención, una dosis de una vez al día es básicamente equivalente a una dosis de dos veces al día, que también es básicamente equivalente a una dosis de tres veces al día. Por lo general, la administración una vez al día o dos veces al día de una cantidad diaria del polímero por la composición tiene una eliminación de ácidos biliares que no es significativamente diferente de forma estadística de la eliminación del mismo polímero o composición en la misma cantidad diaria administrada tres veces al día.

Además, la invención se refiere a métodos para eliminar ácidos biliares de un sujeto animal mediante la administración de un polímero o una composición farmacéutica que comprende un polímero, en los que menos de un 25% de los sujetos que toman el polímero o composición una vez al día experimentan sucesos adversos gastrointestinales leves o moderados a una dosis de 6,0 gramos/día o inferior. Los sucesos adversos gastrointestinales pueden incluir flatulencia, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, estomatitis, náuseas y/o vómitos. En algunos aspectos, el polímero o composición se administra dos veces al día y menos de un 25% de los sujetos que toman el polímero o composición dos veces al día experimentan sucesos adversos gastrointestinales leves o moderados. En algunos casos en, los sujetos que toman el polímero o composición una vez al día o dos veces al día no experimentan sucesos adversos gastrointestinales graves. Los polímeros o composiciones farmacéuticas de la presente invención tienen una tolerabilidad de aproximadamente un 50% o superior en comparación con el mismo polímero o composición de la misma cantidad diaria administrada tres veces al día. Por ejemplo, para cada dos pacientes en los que la administración del polímero tres veces al día se tolera bien, hay al menos un paciente en el que la administración del polímero una vez al día o dos veces al día se tolera bien.

Cuando la administración se tolera bien, debería haber una pequeña modificación de la dosis o no significativa o interrupción de la dosis por el sujeto. En algunas realizaciones, bien tolerado se refiere a que no hay una relación de respuesta a la dosis evidente para sucesos adversos gastrointestinales. En algunas de estas realizaciones, bien tolerado se refiere a que los siguientes efectos adversos gastrointestinales no se informan re a partir de un número de sujetos estadísticamente significativo, que incluye los efectos seleccionados entre el grupo que consiste en flatulencia, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, estomatitis, náuseas y vómitos.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para eliminar ácidos biliares del tracto gastrointestinal de un sujeto animal con necesidad de lo mismo, que comprende administrar una cantidad eficaz de un polímero o una composición que comprende el polímero, en el que el polímero o composición se tolera bien a la vez que se administra básicamente la misma cantidad del mismo polímero o composición tres veces al día. En algunos casos, el sujeto está experimentando hipercolesterolemia y por lo tanto el método trata la hipercolesterolemia. En otros casos con el método disminuye el colesterol en suero.

Sin querer estar ligado a ninguna teoría en particular la tolerabilidad del polímero o composición que comprende los polímeros resulta de propiedades físicas que los polímeros pueden poseer, incluyendo una viscosidad cuando se hidrata y sedimenta de aproximadamente 10.000 Pa•s a aproximadamente 2.500.000 Pa•s, de aproximadamente 10.000 Pa•s a aproximadamente 2.000.000 Pa•s, de aproximadamente 10.000 Pa•s a aproximadamente 1.500.000 Pa•s, de aproximadamente 10.000 Pa•s a aproximadamente 1.000.000 Pa•s, de aproximadamente 10.000 Pa•s a aproximadamente 500.000 Pa•s, o de aproximadamente 10.000 Pa•s a aproximadamente 250.000 Pa•s, de aproximadamente 30.000 Pa•s a aproximadamente 3.000.000 Pa•s, de aproximadamente 30.000 Pa•s a aproximadamente 2.000.000 Pa•s, o de aproximadamente 30.000 Pa•s a aproximadamente 1.000.000 Pa•s, midiendo se la viscosidad a una tasa de cizallamiento de 0,01 seg⁻¹. Esta viscosidad se mide usando un polímero húmedo preparado mezclando el polímero minuciosamente con un ligero exceso de fluido intestinal simulado (por USP <26>), permitiendo que la mezcla sedimente durante 3 días a 37 °C, a y decantando el líquido libre del polímero húmedo sedimentado. La viscosidad de cizallamiento en el estado estacionario de este polímero húmedo se puede determinar usando un Reómetro VOR de Bohlin (disponible en Malvern Instruments Ltd., Malvern, U.K.) o equivalente con una geometría de placas paralelas (placa superior de 15 mm de diámetro y placa inferior de 30 mm de diámetro, y espacios entre las placas de 1 mm) y con la temperatura mantenida a 37 °C.

Los polímeros pueden tener adicionalmente un límite elástico hidratado y sedimentado de aproximadamente 150 Pa a aproximadamente 4000 Pa, de aproximadamente 150 Pa a aproximadamente 3000 Pa, de aproximadamente 150 Pa a aproximadamente 2500 Pa, de aproximadamente 150 Pa a aproximadamente 1500 Pa, de aproximadamente 150 Pa a aproximadamente 1000 Pa, de aproximadamente 150 Pa a aproximadamente 750 Pa, o de aproximadamente 150 Pa a aproximadamente 500 Pa, de aproximadamente 200 Pa a aproximadamente 4000 Pa, de aproximadamente 200 Pa a aproximadamente 2500 Pa, de aproximadamente 200 Pa a aproximadamente 1000 Pa, o de aproximadamente 200 Pa a aproximadamente 750 Pa. Se pueden hacer medidas de desviación de la tensión dinámica (es decir, límite elástico) usando un Reómetro STRESSTECH de Reologica (disponible en Reologica Instruments AB, Lund, Suecia) o equivalente de una manera conocida por los expertos en la materia. Este reómetro también tiene una geometría de placas paralelas (placa superior de 15 mm de diámetro,

placa inferior de 30 mm de diámetro, y hueco entre las placas de 1 mm) y la temperatura se mantiene a 37 °C. Se puede usar una frecuencia constante de 1 Hz con dos períodos de integración a la vez que la tensión de cizallamiento aumenta de 1 a 10^4 Pa.

Los polímeros usados en la presente invención también pueden tener una compresibilidad y densidad aparente deseables en forma de un polvo seco. Algunas de las partículas de los polímeros en la forma seca tienen una densidad aparente de aproximadamente $0,8 \text{ g/cm}^3$ a aproximadamente $1,5 \text{ g/cm}^3$, de aproximadamente $0,82 \text{ g/cm}^3$ a aproximadamente $1,5 \text{ g/cm}^3$, de aproximadamente $0,84 \text{ g/cm}^3$ a aproximadamente $1,5 \text{ g/cm}^3$, de aproximadamente $0,86 \text{ g/cm}^3$ a aproximadamente $1,5 \text{ g/cm}^3$, de aproximadamente $0,8 \text{ g/cm}^3$ a aproximadamente $1,2 \text{ g/cm}^3$, o de aproximadamente $0,86 \text{ g/cm}^3$ a aproximadamente $1,2 \text{ g/cm}^3$. La densidad aparente influye en el volumen de polímero necesario para administración a un paciente. Por ejemplo, una densidad aparente más elevada se refiere a que el volumen más pequeño proporcionará el mismo número de gramos de polímero. Este volumen más pequeño puede aumentar el cumplimiento del paciente al permitir que los pacientes perciban que están tomando una cantidad menor debido al volumen más pequeño.

Un polvo formado por las partículas del polímero en forma seca tiene un índice de compresibilidad de aproximadamente 3 a aproximadamente 30, de aproximadamente 3 a aproximadamente 25, de aproximadamente 3 a aproximadamente 20, de aproximadamente 3 a aproximadamente 15, de aproximadamente 3 a aproximadamente 13, de aproximadamente 5 a aproximadamente 25, de aproximadamente 5 a aproximadamente 20, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 15. El índice de compresibilidad se define como $100 \cdot (TD - BD) / TD$, en la que BD y TD son la densidad aparente y la densidad aparente del polvo seco asentado, respectivamente. La densidad aparente (BD) y la densidad aparente del polvo seco asentado (TD) se usan para calcular un índice de compresibilidad (CI). Los procedimientos estandarizados para esta medida se especifican como USP <616>. Una cantidad del polvo se pesa en un cilindro graduado. La masa M y el volumen inicial V_0 (ligeramente asentado) se registran. El cilindro se coloca a continuación el aparato que eleva y a continuación deja caer gotas en el cilindro, desde una altura de $3 \text{ mm} \pm 10\%$, a una tasa de 250 veces (golpeteos) por minuto. El volumen se mide después de 500 golpeteos y a continuación de nuevo después de 750 golpeteos adicionales (1250 total). Si la diferencia en volúmenes después de 500 y 1250 golpeteos es inferior a un 2%, entonces el volumen final se registra como V_f y el experimento se completa. Por otro lado, el golpeteo se repite en incrementos de 1250 golpecitos de una vez, hasta que el cambio de volumen antes y después del golpeteo es inferior a un 2%. Las cantidades siguientes se calculan a partir de los datos:

Densidad Aparente (BD) = M/V_0

Densidad aparente del polvo seco asentado (TD) = M/V_f

Índice de Compresibilidad (CI, también denominado Índice de Carr) = $100 \cdot (TD - BD) / TD$.

La forma de polvo de los polímeros se asienta en su volumen más pequeño más fácilmente que los polímeros usados convencionalmente para tratar la hipercolesterolemia. Esto produce una diferencia entre la densidad aparente y la densidad aparente del polvo seco asentado (densidad del polvo medida después del golpeteo de un número de veces establecido) de aproximadamente un 3% a aproximadamente un 30%, de aproximadamente un 3% a aproximadamente un 25%, de aproximadamente un 3% a aproximadamente un 20%, de aproximadamente un 3% a aproximadamente un 15%, de aproximadamente un 3% a aproximadamente un 10%, de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 35%, de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 30%, o de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 20% de la densidad aparente.

Los polímeros y composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento retienen una cantidad significativa de las sales biliares unidas a través del intestino delgado, y de forma específica, las sales biliares unidas mediante el polímero no se liberan antes de la entrada en el colon o excreción del polímero en las heces. La expresión "cantidad significativa" como se usa en el presente documento no pretende hacer referencia a que toda la cantidad de la sal biliar unida se retiene antes de la excreción fecal o entrada en el colon. Se retiene una cantidad suficiente de las sales biliares unidas, de modo que se obtenga un beneficio terapéutico y/o profiláctico. Por ejemplo, para un polímero puede ser suficiente retener ácidos biliares de modo que se produzca un aumento significativo en la cantidad de ácidos biliares que entran en el colon. A continuación, los ácidos biliares se pueden liberar desde el polímero pero también se pueden excretar básicamente ya sea intactos o en forma de metabolitos en las heces y por lo tanto, para fines de la presente invención, se han retenido suficientemente. La retención de ácidos biliares se puede medir mediante la medida de las cantidades de ácidos biliares en las heces o en aspirados o extractos colónicos por encima de los niveles de la medida inicial (es decir, por encima de la cantidad de ácidos biliares retenidos en las heces cuando no se administra polímero al sujeto animal). Las cantidades en particular de sales biliares unidas que se pueden retener varía de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 100% por encima de los niveles de la medida inicial. El polímero o composición farmacéutica debería retener al menos un 5% de las sales biliares unidas, más particularmente al menos aproximadamente un 10%, incluso más particularmente al menos aproximadamente un 25% y lo más particularmente al menos aproximadamente un 50% de las sales biliares unidas por encima de los niveles de la medida inicial. La retención de ácidos biliares por el polímero se puede calcular que sea directamente con métodos *in vitro* o indirectamente con métodos *in vivo*. El periodo de retención se produce generalmente durante el tiempo en el que se está usando el polímero o composición de forma terapéutica o de forma profiláctica. Cuando el polímero o composición se usa para unir y eliminar sales biliares del tracto gastrointestinal, el periodo de retención el tiempo de permanencia del polímero o composición en el tracto gastrointestinal o el tiempo

de permanencia medio del polímero o composición en el intestino delgado.

Los polímeros y composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento pueden dar como resultado un aumento de la proporción de ácidos biliares primarios con respecto a secundarios excretados en las heces. Los ácidos biliares se pueden caracterizar por su sitio de síntesis y modificación; los ácidos biliares primarios (por ejemplo ácido cólico y ácido quenodesoxicólico) se sintetizan en los hepatocitos a partir del colesterol y los ácidos biliares secundarios y terciarios (por ejemplo ácido desoxicólico y ácido litocólico) son los productos de la deshidroxilación bacteriana en el íleon terminal y el colon. Los ácidos biliares primarios se pueden desconjugar y/o deshidroxilar para convertirlos en ácidos biliares secundarios y terciarios; por ejemplo desoxicolato (a partir del colato) y litocolato (a partir del quenodesoxicolato). Un cambio en la proporción de ácidos biliares excretados hacia ácidos biliares primarios o sin metabólica es una medida de la retención *in vivo* de ácidos biliares por los polímeros. Los polímeros, en una medida *in vivo*, pueden producir como promedio al menos un 11% de ácidos biliares primarios en las heces basándose en los ácidos biliares totales en las heces.

Generalmente, los polímeros no se absorben de forma significativa desde el tracto gastrointestinal. Dependiendo de la distribución del tamaño de las partículas de polímero, se pueden absorber cantidades de los polímeros clínicamente insignificantes. De forma más específica, aproximadamente un 90% o más del polímero no se absorbe, aproximadamente un 95% o más no se absorbe, incluso de forma más específica aproximadamente un 97% o más no se absorbe, y de la forma más específica aproximadamente un 98% o más el polímero no se absorbe.

Los polímeros se pueden usar para eliminar sales de un sujeto animal mediante la administración de una cantidad eficaz del polímero a un sujeto animal con necesidad del mismo. Las sales biliares se pueden unir y retener por el polímero y a continuación se pueden eliminar del tracto gastrointestinal en las heces. Además, los polímeros se pueden usar para reducir el colesterol LDL en suero, o colesterol no HDL en suero, en un sujeto animal. En algunos casos, el LDL medio en suero se puede reducir en al menos un 15%, al menos un 20%, al menos un 25%, al menos un 30% o más después de 2, 4, 12, 26, 52 o más semanas de tratamiento con el polímero a una dosis diaria a la que el sujeto no experimenta sucesos adversos gastrointestinales graves. En algunos casos, la dosis diaria del polímero es de aproximadamente 6,0 g/día, 5,0 g/día, 4,0 g/día, 3,0, 2,5, o 2,0 g/día o inferior.

Además, los polímeros se pueden administrar para aumentar el control de la glucemia en un sujeto humano con diabetes mellitus de Tipo II. Preferentemente, cuando se trata un sujeto humano con diabetes mellitus de Tipo II, la hemoglobina glicosilada (Hb_{A1c}) se puede reducir en al menos un 0,5%, al menos un 0,6%, al menos un 0,7%, al menos un 0,8%, al menos un 0,9%, al menos un 1,0% o superior después de 18, 26, 52 o más semanas de tratamiento con el polímero a una dosis diaria a la que el sujeto no experimenta sucesos adversos gastrointestinales graves. En algunos casos, la dosis diaria del polímero es de aproximadamente 6,0 g/día, 5,0 g/día, 4,0 g/día, 3,0, 2,5, o 2,0 g/día o inferior. Además, la glucosa en plasma en ayunas se puede reducir en al menos 14 mg/dl (0,8 mmol/l), al menos 16 mg/dl (0,9 mmol/l), al menos 18 mg/dl (1 mmol/l), al menos 20 mg/dl (1,1 mmol/l) o más después de 2, 4, 12, 26, 52 o más semanas de tratamiento con el polímero a una dosis diaria a la que el sujeto no experimenta sucesos adversos gastrointestinales graves. En algunos casos, la dosis diaria del polímero es de aproximadamente 6,0 g/día, 5,0 g/día, 4,0 g/día, 3,0, 2,5, o 2,0 g/día o inferior.

Además, los polímeros se pueden usar para mejorar, tratar o reducir la evolución de la enfermedad de Alzheimer.

Los polímeros también se pueden usar para tratar esteatohepatitis no alcohólica, prurito colestásico, síndrome de intestino irritable con diarrea (IBS-D), malabsorción idiopática de ácidos biliares, deficiencia genética o congénita de Factor 19 de Crecimiento de Fibroblastos (FGF19) o una combinación de los mismos. Cuando los polímeros se usan para tratar el prurito colestásico, estos se pueden usar en combinación con un agente antipruriginoso oral o tópico que contiene, por ejemplo, un antihistamínico, un corticosteroide, un anestésico local, un agente contrairritante, un opioide, un antagonista de receptor opioide, u otras terapias que incluyen, pero no se limitan a, crotamitón, doxepina, mirtazapina, capsaicina, tacrolimus, ácido linoleico, gabapentina, carbón vegetal activado, talidomida, naltrexona, eritropoyetina, nicergolina, naltrexona, nalmefeno, butorfanol, naloxona, rifampicina, ondansetrón, ursodesoxicolato, S-adenosil-L-metionina, inhibidores de la reabsorción selectiva de serotonina, fenobarbital, dronabinol, fototerapia, o una combinación de los mismos.

Cuando los polímeros se usan para tratar el IBS-D, estos se pueden usar en combinación con agentes antidiarreicos tales como opiáceos, opioides o análogos de opioides que incluyen loperamida, codeína, difenoxilato, antagonistas de receptor de serotonina tales como alosetrón, ramosetrón y cilansetrón, inhibidores de la reabsorción selectiva de serotonina, antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina y desipramina o fármacos que reducen los niveles de serotonina (5-HT), fármacos antiespasmódicos que incluyen anticolinérgicos tales como hiosciamina o diciclomina, bloqueadores de la secreción de cloruro tales como crofelemer y agentes probióticos.

Como se usa en el presente documento, un sujeto animal puede ser un ser humano u otro mamífero con necesidad ya sea de eliminación de sales biliares, reducción del colesterol LDL en suero, o concentración del colesterol no HDL, aumento de HDL-C o aumento del control de la glucemia.

Los métodos, polímeros y composiciones que se describen en el presente documento son adecuados para la eliminación de sales biliares de un sujeto animal en los que el sujeto tiene necesidad de tal eliminación de sales biliares. Por ejemplo, los pacientes que experimentan hipercolesterolemia o hiperlipidemia se benefician de tal eliminación de sales biliares. Los métodos que se describen en el presente documento se pueden aplicar a estos

5 pacientes independientemente de la afección subyacente que está provocando los niveles elevados de colesterol en suelo o con necesidad de eliminación de ácidos biliares.

Los polímeros se pueden administrar una vez, dos veces, o tres veces al día. Si el polímero se administra una vez al día, se puede administrar justo antes, con, o justo después de la comida más grande del día. Además, si se

10 administra una vez al día, se puede administrar en conexión con la liberación de ácidos biliares más elevada, como promedio durante un periodo de veinticuatro horas, desde la vesícula biliar, que por lo general se produce por la mañana. Además, es preferente que el polímero se administre al menos 3 horas antes o después de cualquier agente que pueda tener una interacción adversa con los polímeros.

El régimen de dosificación para tratar hipercolesterolemia, aterosclerosis, diabetes, enfermedad de Alzheimer, esteatohepatitis no alcohólica, prurito colestásico, IBS-D, malabsorción idiopática de ácidos biliares o para reducir el

15 colesterol en plasma con la terapia de combinación y composiciones farmacéuticas de la presente invención se puede seleccionar usando una diversidad de factores. Estos incluyen el tipo, edad, peso, sexo, dieta, y afección médica del paciente, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, consideraciones farmacológicas tales como la actividad, eficacia, farmacocinética y perfiles de toxicología del compuesto usado en particular, ya sea si se usa un sistema de administración del fármaco, ya sea si el polímero se administra como parte de una combinación farmacológica. Por lo tanto, el régimen de dosificación usado en la actualidad puede variar ampliamente.

El tratamiento inicial de un paciente que padece una afección hiperlipidémica tal como hipercolesterolemia y/o aterosclerosis puede comenzar con las dosificaciones indicadas anteriormente. El tratamiento por lo general se

25 debería continuar si fuera necesario durante un periodo de varias semanas a varios meses o años hasta que la afección se haya controlado o eliminado. Los pacientes que experimentan tratamiento con los polímeros que se desvelan en el presente documento se pueden controlar de forma rutinaria, por ejemplo, mediante la medida del LDL en suero y los niveles de colesterol total mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica, para

30 determinar la eficacia de la terapia de combinación. El análisis repetido de tales datos permite la modificación del régimen de tratamiento durante la terapia de modo que se administran cantidades eficaces óptimas de cada tipo de agente en cada punto temporal, y de modo que también se puede determinar la duración del tratamiento. De este modo, el régimen/programa de dosificación del tratamiento se puede modificar de forma racional durante el transcurso de la terapia de modo que la cantidad más baja del polímero y opcionalmente, el tratamiento de

35 combinación, se administra y de modo que la administración continúa solamente siempre y cuando sea necesario para tratar de forma satisfactoria la afección hiperlipidémica tal como hipercolesterolemia y aterosclerosis.

Si fuera necesario, los polímeros o composiciones farmacéuticas se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos. La elección de los agentes terapéuticos que se pueden coadministrar con los compuestos de

40 la invención dependerá, en parte, de la afección que se está tratando. Por ejemplo, diversos agentes se pueden coadministrar con el polímero, incluyendo agentes usados en la reducción del colesterol LDL en suero o colesterol no HDL, que comprende un inhibidor de la hidroximetil-glutaril-coenzima A reductasa (HMG CoA), un fibrato, un inhibidor de la absorción de colesterol, niacina (es decir, ácido nicotínico o derivados del mismo), un fitoesterol, un inhibidor de la lipasa intestinal, un inhibidor de la fosfolipasa A2 intestinal o secretada, inhibidores de la síntesis con

45 la actividad normal de Apo-B100, agonistas de la síntesis o la actividad normal de ApoA, o cualquier agente que module la absorción o metabolismo del colesterol, o una combinación de los mismos. En algunos casos, el inhibidor de la HMG CoA reductasa comprende una estatina, tal como atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, o una combinación de las mismas. El inhibidor de la absorción del colesterol puede comprender ezetimiba. El fibrato puede ser benzaifibrato, ciprofibrato, clofibrato,

50 gemfibrozilo, fenofibrato, o una combinación de los mismos. El inhibidor de la lipasa intestinal puede comprender orlistat. En algunos casos, los polímeros o composiciones farmacéuticas se pueden administrar en combinación con un inhibidor de la HMG CoA reductasa y niacina (por ejemplo, lovastatina y niacina), o un inhibidor de la HMG CoA reductasa y un inhibidor de la absorción de colesterol (por ejemplo, simvastatina y ezetimiba), o un inhibidor de la HMG CoA reductasa y un inhibidor de la lipasa intestinal.

En otro ejemplo, otros agentes se pueden coadministrar con el polímero, incluyendo agentes usados en la prevención o tratamiento de diabetes, obesidad u otras dislipidemias, tales como una sulfonilurea, una biguanidina, una glitazona, una tiazolidindiona, un activador de receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR), un inhibidor de la alfa-glucosidasa, un antagonista de canales de potasio, un inhibidor de la aldosa reductasa, un

60 antagonista del glucagón, un antagonista del receptor retinoide X (RXR), un agonista del receptor farnesoide X (FXR), un antagonista de FXR, péptido-1 de tipo glucagón (GLP-1), un análogo de GLP-1, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV), amilina, un análogo de amilina, un inhibidor de SGLT2, insulina, un secretagogo de insulina, una hormona tiroidea, un análogo de hormona tiroidea, un inhibidor de la alfa glucosidasa o una combinación de los mismos. La biguanidina puede ser metformina, buformina, fenformina, o una combinación de las mismas. La tiazolidindiona puede ser pioglitazona, rivoglitazona, rosiglitazona, troglitazona, o una combinación de las mismas. La sulfonilurea puede ser acetohexamida, clorpropamida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, gliclazida,

glibenclamida, gliquidona, glicopiramida, glimepirida, o una combinación de las mismas. El inhibidor de DPP-IV puede ser alogliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina, o una combinación de las mismas. El análogo de GLP-1 puede ser exenatida, liraglutida, albiglutida, o una combinación de las mismas. El inhibidor de la alfa glucosidasa puede ser acarbosa, miglitol o voglibosa.

El término dislipidemia se usa para hacer referencia a una desviación en al menos uno de colesterol total en suero, colesterol LDL, colesterol no HDL, colesterol HDL o triglicéridos a partir de lo que el Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol considera normal u otros organismos adecuados. En otro ejemplo, otros agentes se pueden coadministrar con el polímero, incluyendo un agente antiplaquetario, un betabloqueador, un inhibidor del sistema de renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), un modulador del RAAS (por ejemplo, inhibidores enzimáticos que convierten angiotensina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores de angiotensina, antagonistas de aldosterona o bloqueadores de canales de sodio, que incluyen amilorida, triamtereno, trimetoprim, y pentamidina) o una combinación de los mismos.

Los polímeros también se pueden administrar con otros agentes que reducen el colesterol tales como acifrán, azacosterol, benfluorex, β -benzalbutiramida, carnitina, sulfato de condroitina, clomestrona, detaxtrano, sulfato sódico de dextrano, ácido 5,8,11,14,17-eicosapentanoico, eritadenina, furazabol, meglutol, melinamida, mitatriendiol, ornitina, γ -orizanol, pantetina, tetraacetato de pentaeritritol, α -fenibutiramida, priozadilo, probucol, β -sitosterol, ácido sulfosílico, sal de piperazina, tiadenol, triparanol, xenbucina o una combinación de los mismos.

Otros agentes que se pueden usar de forma ventajosa para tratamiento en combinación con los polímeros son un inhibidor de la escualeno epoxidasa, un inhibidor de la escualeno sintetasa (o inhibidor de la escualeno sintasa), una acil-coenzima A, inhibidor de colesterol aciltransferasa (ACAT) (incluyendo inhibidores selectivos de ACAT-1 o ACAT-2, así como inhibidores dobles de ACAT-1 y ACAT-2), un inhibidor de proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTP), probucol, un inhibidor de la absorción de colesterol (por ejemplo, ezetimiba y 1-(4-fluorofenil)-3(R)-3(S)-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropilo), 4(S)-4-hidroxiifenol (-2-azetidiona) descrito en las Patentes de Estados Unidos N^{os} 5.727.115 y 5.846.966), un inductor de receptor de LDL, un inhibidor de agregación plaquetaria (por ejemplo, un antagonista de receptor de fibrinógeno de glicoproteína IIb/IIIa), aspirina, vitamina B₆ (o piridoxina), vitamina B₁₂ (o cianocobalamina), una sal farmacéutica soluble en agua o éster de ácido fólico (por ejemplo, sal sódica y la sal de metilglucamina), una vitamina antioxidante (por ejemplo, vitaminas C y E y beta-caroteno), o una combinación de los mismos.

La expresión "que trata" como se usa en el presente documento incluye la obtención de un beneficio terapéutico. Por beneficio terapéutico se hace referencia a la erradicación, mejora como prevención del trastorno subyacente que se está tratando. Por ejemplo, en un paciente con hipercolesterolemia, el beneficio terapéutico incluye erradicación o mejora de la hipercolesterolemia subyacente. Además, se consigue un beneficio terapéutico con la erradicación, mejora, prevención de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de modo que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente aún puede estar afectado con el trastorno subyacente. En algunos regímenes de tratamiento, el polímero o composición de la invención se puede administrar a un paciente con riesgo de desarrollar hipercolesterolemia o diabetes o a un paciente que informa de uno o más de los síntomas fisiológicos de hipercolesterolemia o diabetes, incluso pueden haberse realizado un diagnóstico de hipercolesterolemia o diabetes.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen composiciones en las que los polímeros están presentes en una cantidad eficaz, es decir, en una cantidad eficaz para conseguir beneficio terapéutico o profiláctico. La cantidad real eficaz para una aplicación en particular dependerá del paciente (por ejemplo, edad, peso, etc.), la afección que se está tratando, y la vía de administración. La determinación de una cantidad eficaz está bien dentro de las capacidades de los expertos en la materia, en especial a la vista de la divulgación en el presente documento. La cantidad eficaz para uso en seres humanos se puede calcular a partir de modelos animales. Por ejemplo, se puede formular una dosis para seres humanos para conseguir concentraciones gastrointestinales que se ha encontrado que son eficaces en animales. En diversas realizaciones, el paciente humano ingiere de aproximadamente 0,5 g a aproximadamente 10 g al día, preferentemente de aproximadamente 0,5 g a aproximadamente 5 g al día, más preferentemente, de aproximadamente 0,5 g a aproximadamente 3 g al día, de aproximadamente 0,5 g a aproximadamente 2,5 g al día, y lo más preferentemente de aproximadamente 0,5 g a aproximadamente 2,0 g al día.

Los polímeros y composiciones que se describen en el presente documento se pueden usar como productos alimentarios y/o aditivos alimentarios. Éstos se pueden añadir a los alimentos antes de su consumo o durante el envasado.

Los polímeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o composiciones que se describen en el presente documento, se pueden administrar al paciente usando una gran diversidad de días o modos de administración. Las vías más referentes de administración son las vías oral, intestinal, o rectal. Los expertos en la materia conocen vías de administración rectal. Las vías de administración intestinal hacen referencia por lo general a la administración directamente en un segmento del tracto gastrointestinal, por ejemplo, a través de un tubo gastrointestinal o a través de un estoma. La vía de administración más preferente es la oral.

Los polímeros (o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) se pueden administrar *per se* o en forma de una composición farmacéutica en la que el compuesto o compuestos activos está en combinación o mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención se pueden formular de manera convencional usando uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que comprenden vehículos, diluyentes, y agentes auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden usar de forma fisiológica. La composición apropiada depende de la vía de administración elegida.

Para la administración oral, los polímeros o composiciones de la invención se pueden formular fácilmente por combinación del polímero o composición con excipientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Tales excipientes permiten que las composiciones de la invención se formulen como polvos, comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensiones, obreras, y similares, para ingestión oral por un paciente a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener en forma de un excipiente sólido, opcionalmente moliendo una mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de la adición de agentes auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de gragea. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa o sacarosa; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y/o polivinil pirrolidona (PVP); y diversos agentes saborizantes conocidos en la técnica. Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes, tales como la polivinil pirrolidona reticulada, goma de agar, o ácido alginico o una sal del mismo tal como alginato sódico.

Además, la composición de polímero puede comprender una o más vitaminas solubles en grasa tales como las vitaminas A, D, E, K, o una combinación de las mismas. A la composición se le puede añadir una cantidad de la vitamina soluble en grasa suficiente para proporcionar aproximadamente el nivel diario de ingesta dietética (es decir, la Ingesta Diaria de Referencia (RDI)), que en la actualidad es 3000 IU, 400 IU, 30 IU, 80 µg, respectivamente, para las vitaminas A, D, E, y K.

En diversas realizaciones, el principio activo (por ejemplo, polímero) constituye aproximadamente un 20%, más particularmente aproximadamente un 50%, incluso más particularmente aproximadamente un 75%, y lo más particularmente más de aproximadamente un 90% en peso de la forma de dosificación oral, comprendiendo el resto excipiente o excipientes adecuados.

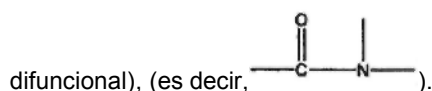
Los polímeros o composiciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de comprimido masticable o que se disgregan la boca, un líquido, un polvo, un polvo contenido dentro de un sobrecito, una cápsula de gelatina blanda, o una cápsula de gelatina dura. En algunas realizaciones, los polímeros de la invención se proporcionan como composiciones farmacéuticas en forma de composiciones líquidas. En diversas realizaciones, la composición farmacéutica contiene un polímero disperso en un excipiente líquido adecuado. En la técnica se conocen excipientes líquidos adecuados; véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences.

Una cantidad eficaz de los polímeros de la invención se puede administrar al sujeto animal en menos de cuatro dosis unitarias al día, tal como en menos de cuatro comprimidos al día. La "unidad de dosificación" o "dosis unitaria" es un comprimido, cápsula u otra forma de dosificación oral que contiene una cantidad del polímero. El polímero por lo general se administra en 4, 3, 2 o 1 dosis unitarias en un periodo de 24 horas, que proporciona una dosis diaria del polímero al sujeto en tratamiento.

En diversas realizaciones preferentes, el polímero tiene una temperatura de transición vítrea superior a la temperatura ambiente. En diversas realizaciones preferentes, el polímero es un polvo de flujo libre.

A menos que se indique de otro modo, un grupo "alquilo" como se describe en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, es un radical de hidrocarburo monovalente lineal opcionalmente sustituido que contiene de uno a veinte átomos de carbono y preferentemente de uno a doce átomos de carbono, o un radical de hidrocarburo monovalente saturado ramificado opcionalmente sustituido que contiene de tres a veinte átomos de carbono, y preferentemente de tres a ocho átomos de carbono. Algunos ejemplos de grupos alquilo sin sustituir incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, i-pentilo, s-pentilo, t-pentilo, y similares.

El término "amida" como se usa en el presente documento representa una unión amido divalente (es decir,



La expresión "arilo" como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, representa un radical de hidrocarburo aromático monovalente opcionalmente sustituido, preferentemente un grupo monocíclico o bicíclico monovalente que contiene de 6 a 12 carbonos en la parte del anillo, tales como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido, bifenilo sustituido o naftilo sustituido. Fenilo y fenilo sustituido son los grupos arilo más preferentes. El

término "arilo" también incluye heteroarilo.

El término "cicloalquilo" como se usa en el presente documento representa opcionalmente un radical de hidrocarburo unido con puente o no unido con puente monovalente saturado cíclico opcionalmente sustituido que contiene de tres a ocho átomos de carbono en un anillo y hasta 20 átomos de carbono en un grupo de múltiples anillos. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo sin sustituir incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo, norbornilo y similares.

El término "-eno" cuando se usa como un sufijo como parte de otro grupo representa un radical divalente en el que un átomo de hidrógeno se retira de cada uno de dos carbonos terminales del grupo, o si el grupo es cíclico, de cada dos átomos de carbono diferentes en el anillo. Por ejemplo, alquilenos representan un grupo alquilo divalente tal como metileno ($-\text{CH}_2-$) o etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), y arileno representa un grupo arilo divalente tal como o-fenileno, m-fenileno, o p-fenileno.

El término "éter" como se usa en el presente documento representa una unión éter divalente (es decir, difuncional) (es decir, $-\text{O}-$).

El término "éster" como se usa en el presente documento representa una unión éster divalente (es decir, difuncional) (es decir, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$).

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo, representa un radical aromático monocíclico o bicíclico monovalente opcionalmente sustituido de 5 a 10 átomos en el anillo en forma protonada o sin protonar, en el que uno o más, preferentemente uno, dos, o tres, átomos en el anillo son heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O, y S, y los átomos restantes en el anillo son carbono. Algunos restos de heteroarilo a modo de ejemplo incluyen benzofuranilo, benzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolio, isoquinolinilo, isoquinolinio, quinolinilo, quinolinio, tiofenilo, imidazolilo, imidazolio, oxazolilo, oxazolio, furanilo, tiazolilo, tiazolio, piridinilo, piridinio, furilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, pirrolidinio, indolilo, indolinio y similares.

El término "heterociclo", como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo, representa un grupo monocíclico monovalentes saturado o insaturados de 4 a 8 átomos en el anillo en forma protonada o sin protonar, en el que uno o dos átomos en el anillo son heteroátomo o heteroátomo, seleccionados independientemente entre N, O, y S, y los restantes átomos en el anillo son átomos de carbono. Además, el anillo heterocíclico se puede condensar con un anillo de fenilo o heteroarilo, con la condición de que todo el anillo heterocíclico no sea totalmente aromático. Algunos grupos heterociclo incluyen los grupos heteroarilo que se han descrito anteriormente, pirrolidino, pirrolidinio, piperidino, piperidinio, morfolino, morfolinio, piperazino, piperazinio y similares.

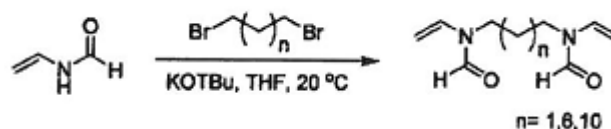
El término "hidrocarburo" como se usa en el presente documento describe un compuesto o radical que consiste exclusivamente en los elementos carbono e hidrógeno.

El término "sustituido" tal como en "arilo sustituido", "alquilo sustituido", y similares, significa que en el grupo en cuestión (es decir, el alquilo, arilo u otro grupo que sigue al término), al menos un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono están reemplazados por uno o más grupos sustituyentes tales como hidroxilo ($-\text{OH}$), alquiltio, fosfino, amido ($-\text{CON}(\text{R}_\text{A})(\text{R}_\text{B})$), en el que R_A y R_B son independientemente hidrógeno, alquilo, o arilo), amino ($-\text{N}(\text{R}_\text{A})(\text{R}_\text{B})$), en el que R_A y R_B son independientemente hidrógeno, alquilo, o arilo), halo (flúor, cloro, bromo, o yodo), sililo, nitro ($-\text{NO}_2$), un éter ($-\text{OR}_\text{A}$ en el que R_A es alquilo o arilo), un éster ($-\text{OC}(\text{O})\text{R}_\text{A}$ en el que R_A es alquilo o arilo), ceto ($-\text{C}(\text{O})\text{R}_\text{A}$ en el que R_A es alquilo o arilo), heterociclo, y similares. Cuando el término "sustituido" presenta una lista de posibles grupos sustituidos, se pretende que el término se aplique a cada miembro de ese grupo. Es decir, la expresión "alquilo o arilo opcionalmente sustituido" se debe interpretar como "alquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido".

Habiendo descrito la invención con detalle, será evidente que son posibles modificaciones y variaciones sin apartarse del alcance de la invención definida en las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de monómeros de reticulación de N,N'-(C_m alcano-1,m-diil)bis(N-vinilformamida)

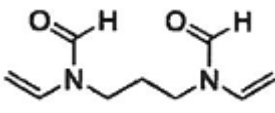
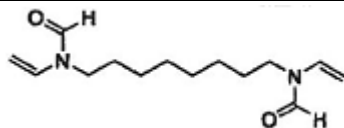
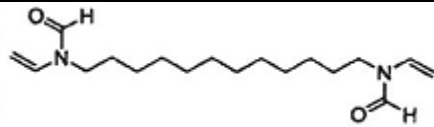


Un matraz Schlenk seco de 250 ml se equipó con una barra de agitación magnética, bureta, y se cerró herméticamente con un tabique de caucho. El matraz se purgó con nitrógeno y se cargó con N-vinilformamida (3,24

g, 45,6 mmol) y THF anhidro (100 ml). El matraz se enfrió a 10 °C en un baño de hielo, y se añadió *terc*-butoxido potásico haciendo un total de 5,57 g (45,6 mmol) en tres partes separadas durante 45 minutos a través de la parte superior del matraz con flujo de nitrógeno. Se añadió 1,8-dibromooctano (4,00 ml, 21,7 mmol) lentamente gota a gota a la mezcla de reacción durante 30 minutos. Después de la adición, la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y con agitación durante una noche. El disolvente se retiró al vacío, y se diluyó con 150 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró al vacío. El material de N,N'-(octano-1,8-diil)bis(N-vinilformamida) se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre sílice (éter dietílico/acetato de etilo, 4:1 en v/v). Rendimiento: 40%; ¹RMN (CDCl₃, δ = ppm) δ: 8,29, 8,12 (s, 2H); 7,26-7,14, 6,59-6,51 (m, 2H); 4,62-4,53 (m, 2H); 4,45-4,40 (m, 2H); 3,58-3,52, 3,46-3,42 (t, 4H); 1,62-1,53 (m, 4H); 1,31-1,26 (m, 12H).

El N,N'-(propano-,3-diil)bis(N-vinilformamida) se preparó con el mismo método. El material se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (diclorometano, acetato de etilo, 7:1 en v/v). El rendimiento estaba en el intervalo de un 80% ¹RMN (CDCl₃, δ = ppm) δ: 8,31, 8,17 (s, 2H); 7,26-7,14, 6,61-6,53 (m, 2H); 4,60-4,54 (m, 2H); 4,53-4,44 (m, 2H); 3,65-3,60, 3,53-3,48 (t, 4H); 1,96-1,84 (m, 2H).

N,N'-(dodecano-1,12-diil)bis(N-vinilformamida). El material se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (éter dietílico anhidro). Los rendimientos estaban en el intervalo de un 80%; ¹RMN (CDCl₃, δ = ppm) δ: 8,28, 8,12 (s, 2H); 7,25-7,19, 6,59-6,51 (m, 2H); 4,63-4,35 (m, 2H); 4,42-4,40 (m, 2H); 3,57-3,52, 3,47-3,42 (t, 4H); 1,59-1,50 (m, 8H); 1,29-1,25 (m, 12H). Los monómeros de reticulación tienen las estructuras siguientes:

N,N'-(propano-1,3-diil)bis(N- vinilformamida)	
N,N'-(octano-1,8-diil)bis(N- vinilformamida)	
N,N'-(dodecano-1,12-diil)bis(N- vinilformamida)	

Ejemplo 2: Preparación de monómero de amina de N-(3-*terc*-butoxicarbonilamino)propil-N-vinilformamida (N-Boc aminopropil N-VFA)

Un matraz Schlenk seco de 250 ml se equipó con una barra de agitación magnética, bureta, y se cerró herméticamente con un tabique de caucho. El matraz se purgó con nitrógeno y se cargó con N-vinilformamida (3,24 g, 45,6 mmol) y THF anhidro (100 ml). El matraz se enfrió a 10 °C en un baño de hielo, y se añadió *terc*-butoxido potásico haciendo un total de 5,57 g (45,6 mmol) en tres partes separadas durante 45 minutos a través de la parte superior del matraz con flujo de nitrógeno. Se añadió 3-bromopropilcarbamatato de *terc*-butilo (43 mmol) se añadió lentamente gota a gota a la mezcla de reacción durante 30 minutos. Después de la adición, la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y con agitación durante una noche. El disolvente se retiró al vacío, y se diluyó con 150 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró al vacío. El material se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre sílice (hexanos/acetato de etilo, 4:1 en v/v). Los rendimientos estaban en el intervalo de un 60-80% y la pureza y la estructura se validaron por RMN ¹H.

Ejemplo 3: Preparación de monómero de amina de N-(12-(bis-*terc*-butoxicarbonil)amino)dodecil-N-vinilformamida (N-bis Boc aminododecil N-VFA)

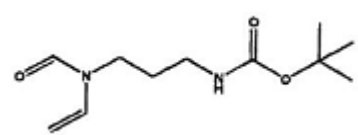
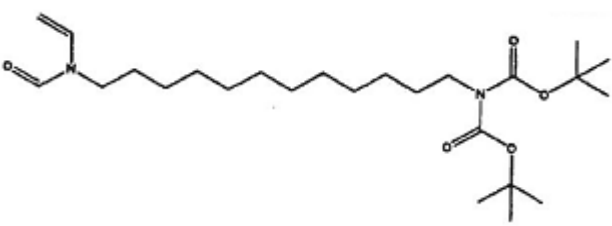
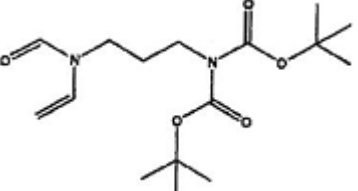
Un matraz Schlenk seco de 250 ml se equipó con una barra de agitación magnética, bureta, y se cerró herméticamente con un tabique de caucho. El matraz se purgó con nitrógeno y se cargó con iminodicarboxilato de di-*terc*-butilo y se añadió *terc*-butoxido potásico haciendo un total de 5,57 g (45,6 mmol) en tres partes separadas durante 45 minutos a través de la parte superior del matraz con flujo de nitrógeno. Se añadió 1,12-dibromododecano (100 mmol) en tres partes separadas a la mezcla de reacción durante 30 minutos. Después de la adición, la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y con agitación durante una noche. El disolvente se retiró al vacío, y se diluyó con 150 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró al vacío. El material se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre sílice (hexanos/acetato de etilo, 4:1 en v/v). Los rendimientos estaban en el intervalo de un 60-80% y la pureza y la

estructura se validaron por RMN ^1H .

La N-(3-*terc*-butoxicarbonilamino)propil-N-vinilformamida (N-Boc aminopropil N-VFA) se preparó con el mismo proceso usando 1,12-dibromopropano en lugar de 1,12-dibromododecano.

5

Estos monómeros de amina tienen las estructuras siguientes:

N-(3- <i>terc</i> -butoxicarbonil amino)propil- N-vinilformamida (N-Boc aminopropil N-VFA)	
N-(12-(bis- <i>terc</i> -butoxicarbonil)amino) dodecil-N-vinilformamida (N-bis Boc aminododecil N-VFA)	
N-(3-(bis- <i>terc</i> -butoxicarbonil)amino) propil-N-vinilformamida (N-bis Boc aminopropil N-VFA)	

Ejemplo 4: Síntesis de polímeros de polivinilamina

10

Protocolo 1: Condiciones que imitan el intestino delgado inferior (Ensayo A). Los polímeros de amina se midieron en condiciones que imitaban las encontradas en el intestino delgado inferior (Northfield, TC y McColl, I (1973) "Postprandial concentrations of free and conjugated bile salts down the length of the normal human small intestine", Gut 14: 513-518, Borgstrom, B, *et al.* (1957) "Studies of intestinal digestion and absorption in the human", J Clin Invest 36: 1521-1536).

15

Se preparó la siguiente solución de ensayo: ácido N,N-Bis(2-hidroxietil)-2-aminoetanosulfónico 50 mM (BES), BES sódico 50 mM, fosfato sódico 6,5 mM, glicocolato sódico 0,93 mM, glicodesoxicolato sódico 0,93 mM, cloruro sódico 150 mM, pH 7,0. La solución de ensayo se almacenó a -20 °C. Antes de su uso, la solución de ensayo se descongeló en un baño de agua a 37°C, se agitó vigorosamente en una placa de agitación durante más de 20 minutos, y se filtró a través de una unidad de filtro de nitrato de celulosa de 0,45 micrómetros de Nalgene. Se encontró que esto proporcionaba resultados reproducibles. Los polímeros de amina a analizar se liofilizaron un mínimo de 18 horas y se repartieron de forma precisa en tubos de ensayo de borosilicato de 16 x 100 mm, con cada tubo conteniendo entre 23 y 28 mg de la muestra de ensayo. El peso preciso se anotó y la solución anterior se añadió usando una pipeta desechable de 10 ml, de modo que la concentración del polímero era de 2,5 mg/ml. Los tubos se cubrieron con una lámina de Teflón, se sujetaron y se les dio vueltas de extremo a extremo (30-40 revoluciones por minuto) dentro de una cámara atmosférica a 37 °C durante tres horas. Los polímeros se recuperaron por centrifugación a 500xg durante 10 minutos y se tomaron muestras de los sobrenadantes, se filtraron a través de un Unifilter 800 de Whatman de 0,45 micrómetros y 96 pocillos mediante centrifugación a 1000xg durante 10 minutos para eliminar cualquier partícula restante. Los filtrados se transfirieron a cualquiera de los viales de IC de vidrio con tabiques de caucho o placas de 96 pocillos para muestras, de pocillo profundo de polipropileno.

20

25

30

Para determinar la concentración de glicocolato (GC) y glicodesoxicolato (GDC) en el filtrado, se inyectaron 50 µl de la solución de muestra en un sistema de HPLC, equipado con una columna Phenomenex Luna C8 (2) (100 Å, 5 µm, 50 x 2,00 mm) y un detector de UV. La muestra se analizó usando un gradiente de agua, tampón fosfato 25 mM (pH = 3) y acetonitrilo a un caudal de 0,4 ml/min. La señal de GC y GDC se detectó a una longitud de onda de 205 nm desde el detector de UV. Las soluciones de calibración formadas por patrones de GC y GDC de diferentes concentraciones también se inyectaron en el mismo sistema de HPLC. A continuación, se formó la curva de calibración de cada componente mediante la representación del área máxima con respecto a la concentración. Basándose en el área máxima del GC y GDC encontrados en la muestra y la curva de calibración correspondiente, la concentración de cada componente en la muestra se calculó en mM.

40

Mediante comparación de las concentraciones en el equilibrio de glicocolato (GC_{eq}) y glicodesoxicolato (GDC_{eq}), en presencia del polímero con respecto a sus concentraciones en la solución de ensayo en ausencia del polímero, se

calculó la cantidad de cada componente unido en estas condiciones experimentales en mmoles/g de polímero.

En algunos casos, la concentración de fosfato también se determinó por inyección de 20 μ l de filtrado sobre columnas de intercambio aniónico fuerte (Dionex AG11-HC 50 x 4 mm de ID y Dionex AS 11-HC 250 x 4 mm de ID) usando un Módulo de Separación de Alliance 2795 de Waters equipado con una válvula de intercambio de columna 6 instalada dentro de un horno de columna y un Detector CD25 de la Conductividad de Dionex (con celda de flujo DS3 y Supresor de 4 mm ASRS Ultra 11). La fase móvil era tampón de KOH 30 mM con un caudal de 1 ml/min y un tiempo de realización de 15 minutos por muestra. Los patrones de fosfato de concentraciones diferentes también se inyectaron en el mismo sistema y la curva de calibración se formó a continuación mediante la representación del área máxima con respecto a la concentración. Basándose en el área máxima encontrada en la muestra y la curva de calibración correspondiente, la concentración de fosfato en la muestra se calculó en mM.

Mediante la comparación de las concentraciones en equilibrio de fosfato (P_{eq}) y en presencia del polímero con respecto a sus concentraciones en la solución de ensayo en ausencia del polímero, se calculó la cantidad de fosfato unido en estas condiciones experimentales en mmoles/g de polímero.

Protocolo 2: Condiciones que imitan el intestino delgado superior (Ensayo B). Los polímeros de amina también se midieron en condiciones que imitaban las encontradas en el intestino delgado superior después de una comida (Fordtran, JS y Locklear, TW (1966) "Ionic constituents and osmolality of gastric and small-intestinal fluids after eating", Am J Dig Dis 11: 503-521; Northfield, TC y McColl, I (1973) "Postprandial concentrations of free and conjugated bile salts down the length of the normal human small intestine", Gut 14: 513-518; Evans, DF, *et al.* (1988) "Measurement of gastrointestinal pH profiles in normal ambulant human subjects", Gut 29: 1035-1041). El rendimiento de unión de las sales biliares de los polímeros de ensayo se evaluó a una concentración de polímeros de 2,5 mg/ml de la manera que se ha descrito en el Protocolo 1 mencionado anteriormente, con la excepción de que se usó la siguiente solución de ensayo: ácido N,N-Bis(2-hidroxietil)-2-aminoetanosulfónico 50 mM (BES), BES sódico 50 mM, fosfato sódico 6,5 mM, glicocolato sódico 4,6 mM, glicodesoxicolato sódico 4,6 mM, oleil glicerol 1,2 mM, ácido oleico 9 mM, cloruro sódico 150 mM, pH 7,0. El polímero liofilizado se repartió de forma precisa en los tubos de ensayo de borosilicato de 16 x 100 mm, con cada tubo conteniendo entre 28 y 33 mg de la muestra de ensayo. En ciertos casos, la concentración de polímero se ajustó de 2,5 mg/ml 1 mg/ml. Por otro lado, el procedimiento de idéntico al que se ha descrito en el Protocolo 1 mencionado anteriormente, excepto en que los filtrados se sometieron a análisis analítico solamente cuando se repartieron en viales de IC de vidrio.

Para determinar la concentración de glicocolato (GC), glicodesoxicolato (GDC), oleil glicerol (OG) y concentraciones de ácido oleico (OA) en muestras de filtrado, se inyectaron 20 μ l en un sistema de HPLC que estaba equipado con una columna Phenomenex Luna C8 (2) (100 Å, 5 μ m, 50 x 2,00 mm,) y un detector de UV detector. La muestra se analizó usando un gradiente de agua, tampón de fosfato 25 mM (pH = 3) y acetonitrilo a un caudal de 0,4 ml/min. La señal de GC, GDC, OG y OA se detecta a una longitud de onda de 205 nm desde el detector de UV. Las soluciones de calibración formadas por patrones de GC, GDC, OG y OA de diferentes concentraciones también se inyectaron en el mismo sistema de HPLC. La curva de calibración de cada componente se formó a continuación mediante la representación del área máxima con respecto a la concentración. Basándose en el área máxima de GC, GDC, OG u OA encontrados en la muestra y la curva de calibración correspondiente, la concentración de fosfato en la muestra se calculó en mM.

Mediante la comparación de las concentraciones en equilibrio de glicocolato (GC_{eq}), glicodesoxicolato (GDC_{eq}), oleil glicerol (OG_{eq}) y/o ácido oleico (OA_{eq}) en presencia del polímero con respecto a sus concentraciones en la solución de ensayo en ausencia del polímero, se calculó la cantidad de cada componente unido en estas condiciones experimentales en mmoles/g de polímero.

Modelo de Hámster. Para recoger datos *in vivo*, los hámster Golden Syrian Macho (8-9 semanas de edad) se obtuvieron en Charles River Laboratories (Wilmington, MA). Después de la llegada, los animales se sometieron a una dieta Teklad 2018 para roedores (Madison, WI). Se proporcionó alimento y agua a voluntad durante todo el transcurso del estudio. Los animales se aclimataron durante al menos siete días, y a continuación se clasificaron de forma aleatoria mediante peso corporal en grupos de al menos cinco animales cada uno. A continuación, todos los animales se sometieron a una dieta occidental con alto contenido de sacarosa, con alto contenido de grasa, D12079B (Research Diet, New Brunswick, NJ) durante tres días antes de comenzar el estudio. Los polímeros de amina se mezclaron en la dieta occidental a una dosis de un 0,5% para preparar las dietas de ensayo. Para iniciar el estudio, todos los hámsteres se movieron a jaulas metabólicas individuales que permiten la separación y la recogida de las heces. Los animales de los grupos de ensayo se cambian a las dietas del ensayo, mientras que los animales del grupo sin tratar se mantienen con la dieta occidental sin polímero de amina añadido. La ingesta de alimentos se midió durante los siguientes cuatro días consecutivos. Para cada hámster, las heces de los últimos tres días del periodo de tratamiento se recogieron, se conminaron, se liofilizaron, y a continuación se homogeneizaron moliendo con mano y mortero. A continuación, las muestras de heces se extrajeron para análisis de sales biliares fecales.

En algunos casos, se realizó un periodo de tratamiento de la medida inicial cuando todos los grupos de animales se colocaban en jaulas metabólicas tal como se ha descrito anteriormente y se alimentaron solamente con dieta occidental sin artículo de ensayo añadido. Las heces se recogieron como se ha descrito anteriormente y el efecto del

polímero de amina en la excreción fecal de sales biliares se determinó por comparación de la medida inicial con respecto a los periodos de tratamiento. De otro modo, el efecto del polímero de amina en la excreción fecal de sales biliares se determinó por comparación de los grupos sin tratar con respecto a los grupos de ensayo.

Las sales biliares fecales de hámster se analizaron usando una modificación del procedimiento informado por Porter y colegas (Porter, J.L. *et al.* 2003, Accurate enzymatic measurement of fecal bile salts in patients with malabsorption. *J Lab Clin Med.* 141: 411-8). Para cada extracción, se pesó una alícuota de 100 mg de heces secas en un tubo de ensayo de Pirex de 16 x 100 mm. A continuación se añadió 1 ml de etilenglicol con NaOH 0,7 N. El tubo de ensayo se tapó con una canica y se calentó a 190-200 °C durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron 1 ml de NaCl al 20% y 0,2 ml de HCl 6 N. Después de una breve mezcla, se añadieron 6 ml de éter dietílico. El tubo se tapó, se sometió a agitación vorticial durante 5 min, y a continuación se centrifugó a 1.000 x g durante 5 min. La fase de éter dietílico se transfirió en un vial de vidrio de 20 ml. Se realizaron dos extracciones adicionales con 6 ml de éter dietílico y los extractos se combinaron. El éter se evaporó completamente con una corriente de aire. A continuación, el residuo se disolvió en 3 ml de metanol y las sales biliares (ácido cólico, Ácido 3-OH-12Oxo-Colánico, ácido quenodesoxicólico, ácido desoxicólico y ácido litocólico) se cuantificaron mediante LC-MS.

La síntesis de geles de poli(vinilamina) se realizó en una caja de manipulación con guantes cargada con nitrógeno usando robots de reparto de líquido automatizados. Los agentes de reticulación se repartieron en tubos de vidrio de 14 ml y se purgaron con nitrógeno en el puerto de la caja de manipulación con guantes durante 40 minutos. A cada vial se añadió N-vinilformamida (NVF), 2,2-Azobis(2-metilpropionitrilo) (AIBN) (azobisisobutironitrilo al 5% en peso en dimetilformamida (DMF) o dimetilsulfóxido (DMSO)) y disolvente (DMF o DMSO). La placa del vial se cerró herméticamente y se calentó en una placa de agitación durante 24 h a 60 °C. A continuación, los geles de polímero sólido se hincharon y se molieron en DMF, se lavaron con agua (3 x) y se liofilizaron hasta sequedad. El grupo formamida se hidroliza posteriormente mediante el reparto de una solución de hidróxido potásico (5 M, agua al 30% en v/v, metanol al 30% en v/v, isopropanol al 40% en v/v) a los polvos en cada vial, la placa del vial se cerró herméticamente, y se calentó a 70 °C durante 48 horas. Los geles se volvieron a lavar con HCl acuoso (1 M), agua, hidróxido sódico (1 M), agua (3 x) y se liofilizaron hasta sequedad.

Los geles de poli(vinilamina) con comonomeros hidrófobos incorporados se sintetizaron en una caja de manipulación con guantes cargada con nitrógeno usando robots de reparto de líquido automatizados. Los comonomeros y agentes de reticulación se repartieron en tubos de vidrio de 14 ml y se fugaron con nitrógeno en el puerto de la caja de manipulación con guantes durante 40 minutos. A cada vial se le añadió N-vinilformamida, 2,2-Azobis(2-metilpropionitrilo) (AIBN al 5% en peso en DMF o DMSO) y disolvente (DMF o DMSO). La placa del vial se cerró herméticamente y se calentó en una placa de agitación durante 24 horas a 60 °C. A continuación, los geles de polímeros sólidos se hincharon y se molieron en una mezcla de agua y etanol, se lavaron con metanol (3 x) y agua (3 x) y se liofilizaron hasta sequedad. El grupo formamida se hidrolizó posteriormente mediante el reparto de una solución de HCl (4 M en dioxano) y agua (2:1 en v/v, respectivamente) a los polvos en cada vial, cerrando herméticamente la placa del vial, y calentando a 75 °C durante 48 horas. Los geles se volvieron a lavar con hidróxido sódico (1 M), agua (3 x) y se liofilizaron hasta sequedad.

Los ingredientes se repartieron usando una herramienta robótica de reparto de líquidos. El monómero de N-vinilformamida (NVF) (Monómero 1) se repartió puro en viales de 14 ml. Los componentes de los monómeros adicionales (Monómero 2 y Monómero 3) se repartieron como soluciones al 50% en peso en cualquiera de las soluciones de disolvente de DMF o DMSO. Las soluciones de agente de reticulación e iniciador de AIBN se repartieron en el vial de 14 ml como soluciones al 50% en peso y al 5% en peso, respectivamente. El contenido de sólidos de la mezcla de reacción final estaba a un 40% en peso de la masa total. Los viales se equiparon con agitación magnética, se taparon y se calentaron a 65 °C durante 20 horas. En la mayoría de los viales se formó un gel duro transparente. Los geles se hincharon y se molieron con DMF, se lavaron tres veces con agua y se liofilizaron hasta sequedad. El grupo formamida se hidrolizó posteriormente mediante el reparto de una solución de ácido clorhídrico (HCl) (4 M en dioxano) y agua (2:1 en v/v, respectivamente) a los polvos en cada vial, cerrando herméticamente la placa del vial, y calentando a 75 °C durante 48 horas. La hidrólisis adicional en hidróxido potásico (5 M, agua al 30% en v/v, metanol al 30% en v/v, isopropanol al 40% en v/v) a 75 °C durante 48 horas proporciona la hidrólisis completa del grupo formamida. Los geles se volvieron a lavar con agua (4X) y se liofilizaron hasta sequedad.

El procedimiento general que se estableció anteriormente se siguió para preparar diversas bibliotecas. La N-vinilformamida (Monómero 1) se hizo reaccionar con el Monómero hidrófobo 2 y/o el Monómero de Amina 3 colgante. Los agentes de reticulación usados en estas bibliotecas se enumeran en la tabla que sigue a continuación junto con el peso (mg) de los diferentes reactivos. El iniciador 2, 2-Azobis(2-metilpropionitrilo) (AIBN) estaba a un 0,5% en moles con respecto a los monómeros y agente de reticulación combinado. Como disolvente se usaron dimetil formamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) y agua tal como se indican en la tabla. Para la biblioteca 3-, la N-vinilformamida (Monómero 1) se hizo reaccionar con diferentes agentes de reticulación. El iniciador, AIBN o 2,2'-azobis(2-amidinopropano) (AAPH), estaba a un 0,5% en moles con respecto a los monómeros y agente de reticulación combinado. Como disolvente se usó dimetil sulfóxido o agua.

Para las bibliotecas 10, 7, 9, y 8, se siguió el procedimiento general establecido anteriormente para preparar esta biblioteca a una escala mayor para Estudio de Hámster. Los ingredientes se repartieron en un vial de 60 ml.

N° de muestra	Monómero 1 (M1) (mg)	Monómero 2 (M2) (mg)		Monómero 3 (M3) (mg)		Agente de reticulación (XL) (mg)				Proporción molar	Iniciador (mg)		Disolvente (mg)		
	N-Vinil formamida	N-Decil-N- Vinil formamida	(N-bis Boc Amino dodecil N-VFA)	(N-bis Boc aminopropil N-VFA)	(N-bis Boc aminopropil N-VFA)	(N-bis Boc aminopropil N-VFA)	1,3-propil bis (N-Vinil formamida)	1,8- octilen bis(N-Vinil formamida)	1,12- dodecil Bis(N-Vinil formamida)	M1:M2:M3:XL	AIBN	AAPH	DMF	DMSO	Agua
1-A1	320,8					112,7	68,3			84:0:9:7	4,5		826,3		
1-A2	190,8					258,6	52,3			65:0:28:7	3,4		826,3		
1-A3	80,6					382,3	38,6			38:0:55:7	2,5		826,3		
1-A4	238,7	127,3				96,8	58,7			71:13:9:7	3,9		828,3		
1-A5	140,4	100,7				229,7	46,4			53:13:27:7	3,1		826,3		
1-A6	51,6	76,7				349,8	35,3			26:13:54:7	2,3		826,3		
1-B1	304,1					106,8		93,9		84:0:9:7	4,3		826,3		
1-B2	183,1					248,2		72,7		65:0:28:7	3,3		826,3		
1-B3	78,2					370,8		54,3		37:0:55:7	2,5		826,3		
1-B4	228,0	121,6				92,4		81,2		71:13:9:7	3,7		826,3		
1-B5	135,4	97,1				221,4		64,8		53:13:27:7	3,0		826,3		
1-B6	50,2	74,6				340,1		49,8		26:13:54:7	2,3		826,3		
1-C1	292,0					102,6			118,2	83:0:9:8	4,1		826,3		
1-C2	177,5					240,5			92,4	65:0:27:8	3,2		826,3		
1-C3	76,4					362,1			69,6	37:0:55:8	2,4		826,3		
1-C4	220,1	117,3				89,2			102,8	71:13:9:8	3,6		826,3		
1-C5	131,6	94,4				215,3			827	53:13:27:8	2,9		826,3		
1-C6	49,1	73,0				332,8			63,9	25:13:54:8	2,2		826,3		
2-A1	175,7	149,3				80,6		71,3		65:19:9:7	3,1		720,0		
2-A2	135,0	133,8				144,5		63,9		56:19:19:7	2,8		720,0		
2-A3	101,9	121,2				196,4		57,9		46:19:28:7	2,5		720,0		
2-A4	74,5	110,8				239,4		52,9		37:18:37:7	2,3		720,0		
2-A5	51,5	102,0				275,6		48,7		28:19:46:7	2,1		720,0		
2-A6	31,8	94,6				306,5		45,2		19:19:56:7	2,0		720,0		
2-B1	112,1	133,3				216,0		15,9		49:20:29:2	2,6		720,0		

2-B2	108,5	129,0			209,1		30,8			48:19:39.4	2,6		720,0		
2-B3	105,1	125,0			202,5		44,8			47:19:28.6	2,6		720,0		
2-B4	101,9	121,2			196,4		57,9			46:19:28.7	2,5		720,0		
2-B5	98,9	117,7			190,6		70,2			45:18:27.9	2,5		720,0		
2-B6	96,1	114,3			185,2		81,9			45:18:27.11	2,5		720,0		
2-C1	170,1	144,5			78,0			84,3		65:19:9.7	3,0		720,0		
2-C2	131,1	130,0			140,4			75,8		56:19:19.7	2,7		720,0		
2-C3	99,3	118,1			191,3			68,9		46:19:28.7	2,5		720,0		
2-C4	72,8	108,2			233,7			63,1		37:19:37.7	2,3		720,0		
2-C5	50,4	99,8			269,5			58,2		28:19:46.7	2,1		720,0		
2-C6	31,2	92,6			300,2			54,0		19:19:56.7	1,9		720,0		
2-D1	111,3	132,3			214,4			19,3		49:20:29.2	2,6		720,0		
2-D2	105,9	126,0			204,2			41,3		48:19:29.4	2,6		720,0		
2-D3	101,1	120,2			194,8			61,4		47:19:28.7	2,5		720,0		
2-D4	98,7	115,0			186,3			79,6		46:18:27.9	2,4		720,0		
2-D5	92,6	110,1			178,5			98,4		45:18:27.11	2,4		720,0		
3-A1	466,6					47,8				96.4	5,6		780,0		
3-A2	438,6							76,1		96.4	5,3		780,0		
3-A3	450,6						64,0			96.4	5,4		780,0		
3-A4	463,3					47,5				96.4		9,2		780,0	
3-B1	430,1					84,5				93.7	5,3		780,0		
3-B2	386,6							128,5		93.7	4,8		780,0		
3-B3	404,8						110,2			93.7	5,0		780,0		
3-B4	427,3					84,0				93.7		8,8		780,0	
3-C1	399,0					115,9				90:10	5,1		780,0		
3-C2	345,7							169,9		90:10	4,4		780,0		
3-C3	367,4						147,8			90:10	4,7		780,0		
3-C4	396,4					115,2				90:10		8,4		780,0	
3-D1	372,0					143,1				87:13	4,9		780,0		
3-D2	312,5							203,3		87:13	4,2		780,0		
3-D3	336,4						179,1			87:13	4,5		780,0		

[illegible]

5-B6	314,6	127,6				73,3				81:11:7	4,5			780,0
5-C1	281,8	147,9							86,3	80:14:6	4,1			780,0
5-C2	288,7	116,2							113,0	81:11:7	4,1			780,0
5-C3	290,6	152,5						72,8		80:14:6	4,2			780,0
5-C4	298,4	121,0						98,3		81:11:7	4,2			780,0
5-C5	326,2	132,3						57,0		83:11:6	4,5			780,0
5-C6	293,8	119,1						102,7		79:11:11	4,3			780,0
5-D1	249,5	185,5							612	75:19:6	3,8			780,0
5-D2	258,5	104,8							152,9	79:11:11	3,8			780,0
5-D3	256,8	190,9						68,4		75:19:6	3,9			780,0
5-D4	273,1	110,7						132,2		79:11:11	4,0			780,0
5-D5	266,5	198,1						51,2		75:19:6	4,1			780,0
6-A1	200,0		174,5						29,6	85:12:3	2,7			610,1
6-A2	200,0		503,7						36,3	70:27:3	3,3			1115,0
6-A3	200,0		1025,8						46,9	54:43:3	4,3			1915,5
7-A1	2668,6	1400,2		2520,8					1361,5	63:11:19:7	49,0			12000,0
7-A2	2344,6	1230,2		3186,0					1196,2	63:11:19:7	43,0			12000,0
8-A1	2881,1		4607,6						468,5	78:19:3	42,8			12000,0
8-A2	1454,2		6201,7						315,3	58:39:3	28,8			12000,0
9-A1	3595,2								1559,1	91:9	45,7			7800,0
10-A1	3550,8	1863,1						535,5		81:14:5	50,7			9000,0
10-A2	2769,0	1452,9								74:13:13	43,3			9000,0
10-A3	3614,9	1194,2						1140,6		83:9:7	50,1			9000,0
10-A4	3689,2	577,3							1684,1	86:5:9	49,3			9000,0
10-A5	3285,3	1085,3							1583,0	82:9:9	46,4			9000,0

ES 2 549 513 T3

La capacidad de unión, afinidad, y retención de ácidos biliares para cada polímero resultante se determinaron mediante el ensayo A, ensayo B y modelo de hámster como se ha descrito anteriormente, y los resultados se indican en la tabla que sigue a continuación:

Nº de muestra	Capacidad de unión de ácidos biliares	Afinidad de unión de ácidos biliares	Retención de ácidos biliares	% de Ácidos Biliares Primarios en heces*	Hinchamiento (g/g)
	Ensayo B (mmol/B)	Ensayo A (mmol/g)	Hámster (mmol/g)		
1-A2	3,38	0,37			
1-A4	3,28	0,68			
1-A5	3,31	0,68			
1-B1	3,26	0,44			
1-B2	3,31	0,43			
1-B4	3,14	0,69			
1-B5	3,26	0,69			
1-C1	3,16	0,61			
1-C2	3,30	0,59			
1-C4	2,07	0,67			
1-C5	3,23	0,69			
1-C6	3,31	0,69			
2-A2	3,13	0,68			
2-A4	3,27	0,70			
2-A6	2,77	0,63			
2-B2	3,12	0,69			
2-B4	3,29	0,70			
2-B6	3,10	0,68			
2-C2	3,12	0,70			
2-C4	3,18	0,69			
2-D1	3,13	0,70			
2-D3	3,18	0,70			
2-D4	3,08	0,69			
3-A1	3,46	0,39			
3-A2	3,42	0,60			
3-A3	3,44	0,44			
3-A4	3,47	0,39			
3-B1	3,44	0,40			
3-B2	3,33	0,65			
3-B3	3,42	0,47			
3-B4	3,47	0,40			
3-C1	3,44	0,41			
3-C2	3,20	0,67			
3-C3	3,35	0,48			
3-C4	3,46	0,41			
3-D1	3,42	0,41			
3-D2	3,09	0,68			
3-D3	3,28	0,49			
3-D4	3,39	0,42			
4-A1	3,38	0,37			

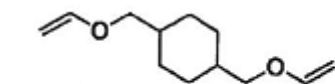
ES 2 549 513 T3

Nº de muestra	Capacidad de unión de ácidos biliares	Afinidad de unión de ácidos biliares	Retención de ácidos biliares	% de Ácidos Biliares Primarios en heces*	Hinchamiento (g/g)
	Ensayo B (mmol/B)	Ensayo A (mmol/g)	Hámster (mmol/g)		
4-B1	3,43	0,41			
4-B2	3,47	0,38			
4-B5	3,47	0,41			
4-C1	3,45	0,54			
4-C2	3,45	0,50			
4-C4	3,38	0,61			
4-C5	3,44	0,59			
4-D1	3,41	0,68			
4-D2	3,44	0,67			
5-A1	3,35	0,69			
5-A2	3,33	0,69			
6-A3	3,42	0,67			
5-A4	3,35	0,70			
5-A5	3,46	0,66			
5-A6	3,34	0,70			
5-C1	3,18	0,69			
5-C2	3,23	0,69			
5-C3	3,29	0,69			
5-C4	3,35	0,69			
5-C5	3,38	0,69			
5-C6	3,38	0,70			
5-D1	2,72	0,68			
5-D2	3,17	0,69			
5-D3	3,10	0,67			
5-D4	3,25	0,69			
5-D5	3,12	0,70			
6-A1	3,33	0,64			
6-A2	3,25	0,68			
6-A3	3,18	0,69			
7-A1	3,31	0,71	0,5	15,1	2,25
7-A2	3,36	0,71	0,39	8,4	1,79
8-A1	3,33	0,66	0,18	5,1	4,89
8-A2	3,26	0,68	0,39	6,7	2,06
9-A1	3,42	0,64	0,28	20,7	1,03
10-A1	3,17	0,73	0,27	23,6	3,93
10-A2	3,25	0,73	0,3	22,6	1,24
10-A3	3,39	0,73	0,26	31,2	1,12
10-A4	3,35	0,72			1,02
10-A5	3,21	0,73	0,18	45,8	0,8

*% de Ácidos Biliares Primarios en heces como % de la medida total: es decir,
 (Ácido cólico + ácido quenodesoxicólico) x (100/
 (Ácido cólico + ácido quenodesoxicólico + Ácido 3-OH-12Oxo-Colánico + ácido desoxicólico + ácido litocólico)

Ejemplo 5: Síntesis de polímeros de PVA comparativos

El procedimiento general que se ha descrito anteriormente se siguió para preparar polímeros a partir de monómeros de reticulación de divinil éter en lugar de monómeros de reticulación de bisvinilformamida.

**1,4-bis(viniloximetil)ciclohexano****1,4-bis(viniloxi)butano**

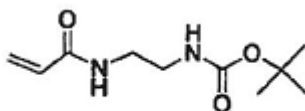
Se hizo reaccionar N-Vinilformamida (Monómero 1) con los agentes de reticulación que se enumeran en la tabla que sigue a continuación. El iniciador AIBN estaba a un 0,5% en moles con respecto a los monómeros y agente de reticulación. Como disolvente se usó dimetil formamida.

	Monómero 1	Agente de Reticulación		Proporción Molar	Iniciador	disolvente
Nº de Muestra	N-Vinil Formamida (mg)	1,4-bis(viniloxi)-Butano (mg)	1,4-bis(viniloxi-metil)-Ciclohexano (mg)	Monómero 1: Agente de reticulación	AIBN (mg)	DMF (mg)
11-A1	160 1	0 2		00-1	10 7	720
11-A2	111 2	28 2		07-3	10 5	720
11-A3	123 0	15 6		05-5	10 3	720
11-A4	107 0	62		02-8	10 1	720
11-A5	302	77		00-10	10	720
11-A6	378 2	01		88-12	0 8	720
11-B1	156 7		12 6	00-1	10 7	720
11-B2	131 6		38 1	07-3	10 3	720
11-B3	100		61	05-5	10	720
11-B4	388 7		81 6	02-8	0 7	720
11-B5	370 1		100 2	00-10	0 1	720
11-B6	353 7		117 2	88-12	0 2	720

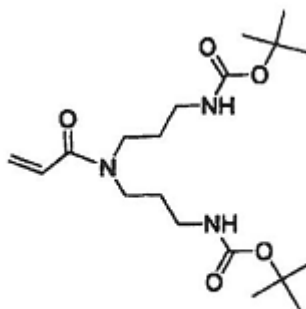
La capacidad de unión, afinidad, y retención de ácidos biliares para cada polímero resultante se determinaron mediante el ensayo A y el ensayo B como se ha descrito anteriormente, y los resultados se indican en la tabla que sigue a continuación.

Nº de Muestra	Capacidad de unión de ácidos biliares	Afinidad de unión de ácidos biliares	Hinchamiento (g/g)
	ensayo B (mmol/g)	ensayo A (mmol/g)	
11-A2	2,86	0,35	
11-A3	3,37	0,37	29,05
11-A4	3,37	0,38	
11-A5	3,42	0,40	
11-A6	3,39	0,41	15,42
11-B2	3,15	0,37	
11-B3	3,36	0,38	31,22
11-B4	3,45	0,39	
11-B5	3,45	0,40	31,6

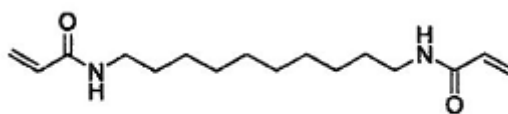
	Capacidad de unión de ácidos biliares	Afinidad de unión de ácidos biliares	Hinchamiento (g/g)
Nº de Muestra	ensayo B (mmol/g)	ensayo A (mmol/g)	
11-B6	3,45	0,42	

Ejemplo 6: Síntesis de monómeros de acrilamida**2-acrilamidoetilcarbamato de *tert*-butilo**

Síntesis de 2-acrilamidoetilcarbamato de *tert*-butilo: A un matraz de fondo redondo de 500 ml de tres bocas, equipado con agitador elevado y entrada de nitrógeno, se cargó con 15 g de N-t-butoxicarbonil etilendiamina (PM 160,2, 92,7 mmol). A continuación se añadieron 70 ml de cloruro de metileno seguido de 30 ml de trietilamina (PM 101,2, 208,6 mmol). La mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno protegida durante 30 minutos en un baño frío con hielo. A continuación se añadió una solución formada por 11,0 ml de cloruro de acrilóilo (PM 90,5, 139,1 mmol) en 50 ml de cloruro de metileno en el matraz de fondo redondo de 500 ml lentamente a través de un embudo de adicional durante 45 minutos. La temperatura de la mezcla se mantuvo por debajo de 5 °C. La mezcla resultante se agitó en un baño de hielo durante un periodo adicional de una hora y a continuación se calentó a temperatura ambiente durante una noche. Se obtuvo una solución de color parduzco con precipitado de color blanco. La mezcla se extrajo tres veces con 250 ml de solución acuosa de HCl 0,5 M. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio (MgSO₄) en polvo. A continuación, el disolvente de cloruro de metileno se evaporó a sequedad. Se obtuvieron 10 g de un polvo de color parduzco (rendimiento de un 62%). Los espectros de RMN mostraban el producto deseado con impurezas. Una cromatografía en columna se realizó en el producto sobre Gel de Sílice 60. El eluyente estaba formado por una mezcla de acetato de etilo/cloruro de metileno (v/v a 40/60) respectivamente. La primera fracción se recogió y la columna se eluyó con disolvente de acetato de etilo al 100% para recoger la segunda fracción. La primera fracción se pasó a través de columna de gel de sílice 60 de nuevo (mezcla de acetato de etilo/cloruro de metileno (v/v a 40:60)). Las dos fracciones se combinaron y se evaporaron a sequedad. Se obtuvieron 8,35 g de un polvo de color blanco puro (rendimiento de un 49%).

**3,3'-(acrilolilazanodil)bis(propano-3,1-diil)dicarbamato de *tert*-butilo**

Síntesis de 3,3'-(acrilolilazanodil)bis(propano-3,1-diil)dicarbamato de *tert*-butilo: Un matraz Schlenk seco de 1 l se equipó con una barra de agitación magnética, bureta, y se cerró herméticamente con un tabique de caucho. El 3,3'-azanodilbis(propano-3,1-diil)dicarbamato de *tert*-butilo (22,0 g, 66,4 mmol) se disolvió en diclorometano (450 ml) y trietilamina (13,9 ml, 99,6 mmol) y se añadió al matraz. La mezcla se enfrió a 0 °C en un baño de hielo/agua, y se añadió cloruro de acrilóilo (4,0 g, 48,7 mmol) durante 90 minutos mediante una bureta a través de la parte superior del matraz con flujo de nitrógeno. Después de la adición, la reacción se dejó en agitación a 55 °C durante 6 horas. La reacción se enfrió y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con 150 ml de hexanos y 60 ml de acetato de etilo y se colocó en un embudo de separación. La fase inferior se retiró y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (diclorometano/metanol, 9:1 en v/v). Rendimiento: 68%. RMN ¹H δ: 6,60-6,50 (m, 1H); 6,40-6,30 (m, 1H); 5,71 (d, 1H); 5,43 (s a, 1H); 4,65 (s a, 1H); 3,50-3,29 (m, 4H); 3,18-3,01 (m, 4H); 1,83-1,62 (m, 4H); 1,42 (s, 18H).

Ejemplo 7: Preparación de monómero de reticulación de N,N'-(decano-1,10-diil)diacrilamida**N,N'-(decano-1,10-diil)diacrilamida**

- 5 En un matraz de fondo redondo de tres bocas, de 1000 ml seco equipado con un agitador elevado y una bureta se colocaron 8,6 g (0,05 mol) de 1,10-diaminodecano, 34 g (0,33 mol) de trietilamina y 200 ml de acetona (acetona para HPLC $\geq 99,9\%$ de Aldrich). La mezcla se enfrió a 15 °C en un baño de hielo en atmósfera de nitrógeno y se añadió un total de 27 g (0,3 mol) de cloruro de acrilóilo (97% Aldrich) se añadió gota a gota con agitación constante durante un periodo de 1 hora. La reacción se controló con una sonda de temperatura interna. Cuando la adición se completó,
- 10 la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción terminó mediante la adición de 1 equivalente de agua al cloruro de acrilóilo se permitió la agitación durante 30 minutos. La sal de clorhidrato de trietilamina se retiró pasando la solución de reacción a través de un filtro. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se lavó con bicarbonato sódico al 5%, el burbujeo evolucionó y apareció un precipitado. El precipitado de color blanco se lavó con un exceso de agua y éter dietílico. El precipitado de color
- 15 blanco se disolvió en una pequeña cantidad de metanol y el producto se precipitó de nuevo en agua. El precipitado de color blanco se lavó con éter dietílico y a continuación se secó al vacío. El polvo resultante se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre sí (diclorometano/metanol, 9:1 en v/v). Los rendimientos resultantes estaban en el intervalo de un 50-70%. RMN ^1H (CD_3OD , 25 °C, δ ppm, [6,2, 5,6, Olefina], [3,2-3,4 a -CH₂-acrilamida, 1,6 a, 1,3 a -alcano]. MS m/e (MH⁺), calc. 280,22, encontrado 281,3. Un procedimiento de síntesis similar se puede usar para preparar otras N, N'-(C_malcano-1,m-diil)diacrilamidas.
- 20

Ejemplo 8: Síntesis de hidrogeles de poli(acrilamida)

- 25 Los geles de poli(acrilamida) se prepararon en una atmósfera inerte con una solución de polimerización en formato de biblioteca. Las reacciones se realizaron usando robots de reparto con capacidades de reparto de líquido y sólido. El monómero de 2-acrilamidoetilcarbamato de *tert*-butilo (Monómero 1) se repartió como polvo en viales de 14 ml. Las soluciones de agente de reticulación e iniciador 2, 2-Azobis (2-metilpropionitrilo) (AIBN) se repartieron en el vial de 14 ml como un 50% en peso, y un 10% en peso, respectivamente. El contenido de sólido de la mezcla de reacción final de un 40% en peso de la masa total. Los viales se equiparon con agitador magnético, se taparon y se
- 30 calentaron a 65 °C durante 20 horas.

En la mayoría de los viales se formaron geles duros. Los geles hincharon y se molieron con dimetilformamida (DMF), se lavaron tres veces con agua y se liofilizaron a sequedad.

- 35 El grupo *tert*-butoxicarbonilo se hidrolizó posteriormente mediante el reparto de una solución de ácido clorhídrico (HCl) (4 M en dioxano) a los polvos en cada vial, la placa del vial se cerró herméticamente, y se calentó a 75 °C durante 24 horas. Los geles se volvieron a lavar con agua (4X) y se liofilizaron hasta sequedad.

	Monómero 1	Agente de Reticulación		Proporción Molar	Iniciador	Disolvente
Nº de Muestra	2-acrilamido- etilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (mg)	Divinil Benceno (mg)	N,N- Metilen- bis- Acrilamida (mg)	Monómero 1: Agente de reticulación	AIBN (mg)	DMF (mg)
12_A1	706 1	2 0		00·1	6 2	1103 8
12_A2	701 0	0 0		08·2	6 2	1103 8
12_A3	786 0	14 0		07·3	6 2	1103 8
12_A4	781 0	10 0		06·4	6 2	1103 6
12_R1	705 4		4 6	00·1	6 2	1103 0
12_R2	780 4		10 6	08·2	6 2	1103 8
12_R3	783 4		16 6	07·3	6 2	1103 8
12_R4	777 6		22 4	06·4	6 2	1103 8

Ejemplo 9: Polimerización en gel de 3,3'-(acrilolilazanodiil)bis(propano-3,1-diil)dicarbamato de *terc*-butilo con comonómeros hidrófobos

Los geles de poliacrilamida copolimerizados con comonómeros hidrófobos se sintetizaron en una caja de manipulación con guantes cargada con nitrógeno usando robots de reparto de líquido automatizados. Los componentes se pesaron en un vial de vidrio de 40 ml, se cerraron herméticamente con un tabique de caucho, y se purgaron mediante burbujeo con nitrógeno a través de la solución durante 45 minutos. Los viales se calentaron durante 18 horas a 65 °C en un bloque de aluminio montado en una placa de agitación calentada. A continuación, los geles de polímeros sólidos se hincharon y se molieron en una mezcla de agua y DMF, se lavó con metanol (3x), agua (3x), y a continuación se liofilizaron hasta sequedad. El de grupo protector *terc*-butoxicarbonilo se hidrolizó posteriormente mediante la adición de una solución de 40 ml de una solución de HCl (4 M en dioxano) a los polvos en cada vial, sellando el vial, y calentando a 50 °C durante 24 horas, a continuación elevando la temperatura a 65 °C y calentando durante un periodo adicional de 2 horas. Las resinas se neutralizaron y se lavaron con hidróxido potásico 0,5 M (3x). Una solución de hidróxido potásico (5 M, 30% en v/v de agua, 30% en v/v de metanol, 40% en v/v de isopropanol) se añadió a cada vial, los viales se volvieron a sellar y se calentaron a 75 °C durante 24 horas. Los geles se lavaron con metanol (2x), seguido de agua (3x), y se liofilizaron hasta sequedad.

	Monómero 1 (M1)	Monómero 2 (M2)	Agente de reticulación (XL)	Proporción Molar	Iniciador	Disolvente
Nº de Muestra	3,3'-(acrilolil-azanodiil)-bis(propano-3,1-diil)-dicarbamato de <i>terc</i> -butilo (mg)	N-Decil-Acrilamida (mg)	N,N'-(decano-1,10-diil) Diacrilamida (mg)	M1:M2:XL	AIBN (mg)	DMSO (mg)
13-A1	6000,0		130,9	97:0:3	26,3	9235,9
13-A2	6000,0		436,4	91:0:9	28,1	9696,8
13-A3	6000,0	822,6	163,7	78:19:3	32,9	10528,8

La capacidad de unión, afinidad, y retención de ácidos biliares para cada polímero resultante se determinaron mediante el ensayo A, ensayo B y modelo de hámster como se ha descrito anteriormente, y los resultados se indican en la tabla que sigue a continuación.

	Afinidad de unión de ácidos biliares	Capacidad de unión de ácidos biliares	Retención de ácidos biliares	% de Ácidos Biliares Primarios en heces*	Hinchamiento (g/g)
Nº de muestra	Ensayo A (mmol/B)	Ensayo B (mmol/g)	Hámster (mmol/g)		
13-A1	0.42	3.31			11.5
13-A2	0.44	3.23	0.29	7.2	6.7
13-A3	0.67	2.94	0.31	5.7	2.2

*% de Ácidos Biliares Primarios en heces como % de la medida total: es decir,

(Ácido cólico + ácido quenodesoxicólico) x (100/

(Ácido cólico + ácido quenodesoxicólico + Ácido 3-OH-12Oxo-Colánico + ácido desoxicólico + ácido litocólico)

Ejemplo 10: Síntesis de polímero de polialilamina reticulado usando agente de reticulación de dihaloalquilo

Las reacciones se realizaron usando matraces de fondo redondo del tamaño apropiado con un puerto de entrada de nitrógeno y placas calientes equipadas con baños de aceite de silicona. En una reacción habitual, el polímero de polialilamina (PM 15.000) se disolvió en metanol para formar una solución al 17% en peso y a continuación se repartió en un matraz de fondo redondo. El 1,8-dibromooctano se añadió al matraz gota a gota con agitación. El matraz de reacción se tapó usando un tabique de caucho y se introduce un flujo de nitrógeno desde la entrada del puerto de nitrógeno. A continuación, el matraz de reacción se calentó durante 25 minutos a 55 °C. Una vez que se formó el gel, la temperatura de reacción se aumentó a 60 °C durante 18 horas. El polímero reticulado formado se hinchó y se molió en metanol y se lavó con metanol (dos veces), hidróxido sódico 0,3 M, agua (tres veces) y metanol (3 veces) y a continuación se secó en horno de vacío a 50 °C durante 2 días. La muestra se lavó adicionalmente con cloruro sódico 1 M (2 veces) y agua (3 veces) y se liofilizó hasta sequedad y se entregó para identificación.

sistemática *in vitro*.

Nº de muestra	Polímero	Agente de reticulación (XL)	Proporción Molar de Polímero: Agente de reticulación	Polímero (g)	Metanol (g)	Agente de reticulación (g)
14-C1	Polialilamina	Dibromooctano	1:0,08	43	210	17,0

- 5 La capacidad de unión, afinidad, y retención de ácidos biliares para cada polímero resultante se determinaron mediante el ensayo A, ensayo B y modelo de hámster como se ha descrito anteriormente, y los resultados se indican en la tabla que sigue a continuación.

Nº de muestra	Afinidad de unión de ácidos biliares	Capacidad de unión de ácidos biliares	Retención de ácidos biliares	Hinchamiento (g/g)
	Ensayo A (mmol/B)	Ensayo B (mmol/g)	Hámster (mmol/g)	
14-C1		3.06		17.6

10 **Ejemplo 11: Modificación adicional de polialilamina reticulada (reticulada con dihaloalquilo) usando ligandos de haluro de alquil imidazolio**

- 15 El polímero sintetizado con polialilamina y 1,8-dibromooctano se modificó adicionalmente mediante reacción del polímero con ligandos de haluro de alquil imidazolio para unir un ligando colgante de alquil imidazolio al armazón. El armazón de polímero se añadió primero Matraces de fondo redondo con puerto de entrada de nitrógeno. A continuación, se añadieron cantidades apropiadas de los ligandos (3-(10-bromodecil)-1-butil-1*H*-imidazol-3-io para el ligando 10-(1-butil-1*H*-imidazol-3-io-3-il)decilo, y 3-(10-bromodecil)-1-decil-2-metil-1*H*-imidazol-3-io para el ligando 10-(1-decil-2-metil-1*H*-imidazol-3-io-3-il)decilo) a los matraces seguido de la adición de metanol como un disolvente de reacción. Los matraces de reacción se taparon usando un tabique de caucho y se introdujo flujo de nitrógeno desde el puerto de entrada de nitrógeno. A continuación, los matraces de reacción se calentaron durante 66 horas a 60 °C usando placas calientes equipadas con baños de aceite de silicona. A continuación, el polímero se lavó con metanol (2 veces), ácido clorhídrico 1 M, cloruro sódico 1 M (2 veces) y agua (3 veces) y se liofilizó hasta sequedad.

Nº de muestra	Armazón de polímero	Ligando	Proporción molar de Armazón de polímero: Ligando	Armazón de polímero (g)	Metanol (g)	Ligando (g)
14-B1	Agente de reticulación de polialilamina + 1,8-dibromooctano	10-{1-butil-1 <i>H</i> -imidazol-3-io-3-il)decilo	1:0,4	1	21	3
14 B2	Agente de reticulación de polialilamina + 1,8-dibromooctano	10-{1-butil-1 <i>H</i> -imidazol-3-io-3-il)decilo	1:0,67	1	23,7	5
14-B3	Agente de reticulación de polialilamina + 1,8-dibromooctano	10-(1-decil-2-metil-1 <i>H</i> -imidazol-3-io-3-il)decilo	1:0,33	1	17,4	3
14-B4	Agente de reticulación de polialilamina + 1,8-dibromooctano	10-(1-decil-2-metil-1 <i>H</i> -imidazol-3-io-3-il)decilo	1:0,55	1	23,7	5

La capacidad de unión, afinidad, y retención de ácidos biliares para cada polímero resultante se determinaron mediante el ensayo A, ensayo B y modelo de hámster como se ha descrito anteriormente, y los resultados se indican en la tabla que sigue a continuación.

Nº de muestra	Afinidad de unión de ácidos biliares	Capacidad de unión de ácidos biliares	Retención de ácidos biliares	% de Ácidos Biliares Primarios En Heces*	Hinchamiento (g/g)
	Ensayo A (mmol/B)	Ensayo B (mmol/g)	Hámster (mmol/g)		
14-B1	0.56	2.46			11.9
14-B2	0.57	2.18	0.28	8.0	8.4
14-B3	0.65	2.54	0.37	4.4	8.3
14-B4	0.66	2.05			5.0

*% de Ácidos Biliares Primarios en heces como % de la medida total: es decir, (Ácido cólico + ácido quenodesoxicólico) x 100/ (Ácido cólico + ácido quenodesoxicólico + Ácido 3-OH-12Oxo-Colánico + ácido desoxicólico + ácido litocólico)

Ejemplo 12. Modificación de Poli(alilamina) (reticulada con epíclorohidrina) con ligandos neutros

El poli(clorhidrato de alilamina) reticulado con gel molido de epíclorohidrina al 7% (ECH) se desprotonó tratándolo con hidróxido sódico 1 M hasta que el pH del salado alcanzó aproximadamente 12-14. A continuación, el polímero se lavó intensamente con agua hasta que el pH del asunto volvió a aproximadamente 7-8. A continuación, este material se liofilizó en seco.

Para preparar las muestras de animal a mayor escala con ligandos hidrófobos de cadena larga, la poli(alilamina) desprotonada se pesó en un vial de 40 ml. A esto se le añadió metanol, y a continuación una solución de ligando al 20% (bromooctano para un ligando de n-octilo, bromodecano para un ligando de n-decilo, bromododecano para un ligando de n-dodecilo, N-(2-(5-bromopentanamido)etil)-4-(noniloxi)benzamida para un ligando de 5-(2-(4-noniloxi)benzamido)etilamino)-5-oxopentilo, 1-(10-bromodecil)piridinio para un ligando de 10-(piridinio-1-il)decilo, y N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-5-bromopentanamida para un ligando de 5-(2-(1H-indol-3-il)etilamino)-5-oxopentilo) en metanol. Los viales se cerraron herméticamente y la mezcla se agitó rápidamente a 500 rpm y se calentó a 55 °C durante 50 horas. El polímero resultante se lavó con metanol, a continuación con cloruro sódico 1 M (dos veces), seguido de agua (tres veces). Algunas muestras se desprotonaron adicionalmente usando el protocolo que se ha descrito anteriormente.

Para preparar las muestras de animal a mayor escala con el piridinio C-10 o los ligandos anfífilicos, la reacción se realizó en metanol (25% en peso) o NMP (5% en peso) y se calentó a 65 °C o 80 °C, respectivamente. Los polímeros resultantes se lavaron del mismo modo que en las muestras anteriores.

Nº de muestra	Ligando	Disolvente	Proporción Molar de Agente de reticulación: Amina	Proporción Molar de Ligando: Amina	Polímero (mg)	Ligando (mg)	Disolvente (el)
15-A1	n-octilo	Metanol	0,07	0,2	2000	1245,94	6300,56
15-A2	n-octilo	Metanol	0,07	0,4	2000	2491,87	12601,12
15-A3	n-octilo	Metanol	0,07	0,6	2000	3737,81	18901,68
15-B1	n-decilo	Metanol	0,07	0,2	2000	1426,97	7216,02
15-B2	n-decilo	Metanol	0,07	0,4	2000	2853,94	14432,04
15-B3	n-decilo	Metanol	0,07	0,6	2000	4280,90	21648,06
15-B4	n-decilo	Metanol	0,07	0,4	2000	2503,11	12657,94
15-B5*	n-decilo	Metanol	0,07	0,4	2000	350,83	1774,10
15-B6	n-decilo	Metanol	0,07	0,4	70000	88828,12	1144911,0
15-C1	n-dodecilo	Metanol	0,07	0,2	2000	1607,94	8131,15
15-C2	n-dodecilo	Metanol	0,07	0,4	2000	3215,87	16262,31
15-C3	n-dodecilo	Metanol	0,07	0,6	2000	4823,81	24393,46
15-C6*	n-dodecilo	Metanol	0,07	0,4	2000	12171,89	157238,20

Nº de muestra	Ligando	Disolvente	Proporción Molar de Agente de reticulación: Amina	Proporción Molar de Ligando: Amina	Polímero (mg)	Ligando (mg)	Disolvente (el)
16-D1	10-(piridinio-1-il)-decilo	Metanol	0,07	0,4	2000	4892,5	53107,5
17-D1	5-(2-(1 <i>H</i> -Indol-3-il)etilamino)-5-oxopentilo	NMP	0,07	0,25	1500	2570,6	47510,4

*muestras desprotonadas

La afinidad y la capacidad de unión de ácidos biliares para cada polímero resultante se determinaron mediante el ensayo A y el ensayo B. Para el modelo de hámster *in vivo*, los ácidos biliares se midieron a partir de las heces y se usaron como una medida de retención de los polímeros por gramo de unión de ácidos biliares. Los resultados se indican en la tabla que sigue a continuación:

Nº de muestra	Capacidad de unión de ácidos biliares	Afinidad de unión de ácidos biliares	Retención de ácidos biliares	% de Ácidos Biliares Primarios En Heces*	Hinchamiento (g/g)
	Ensayo A (mmol/B)	Ensayo B (mmol/g)	Hámster (mmol/g)		
15_A1	0 85	2 72			7 61
15_A2	0 66	2 16			2 37
15_A3	0 62	1 80			1 08
15_B1	0 68	2 61			6 30
15_B2	0 67	1 03			1 83
15_B3	0 61	1 30			1 72
15_B4		1 03			
15_B5+	0 66	2 31			0 11
15_B6	0 67	1 80			2 00
15_C1	0 68	2 51			3 17
15_C2	0 61	1 73			2 02
15_C3	0 62	1 33			2 00
15_C6+	0 61	1 05	0 26	36 1	2 51
16_D1	0 53	2 56			6 26
17_D1	0 61	2 85	0 31	2 7	0 73

†muestras desprotonadas

*% de Ácidos Biliares Primarios en heces como % de la medida total: es decir,

(Ácido cólico + ácido quenodesoxicólico) x 100/

(Ácido cólico + ácido quenodesoxicólico + Ácido 3-OH-12Oxo-Colánico + ácido desoxicólico + ácido litocólico)

Ejemplo 13: Modificación de polímeros de poli(alilamina) con ligandos

Una solución al 25% en peso de poli(alilamina) (PM 15.000) en N-metilpirrolidona (NMP) se añadió a un vial de 40 ml. A esto se le añadió una solución al 50% en peso de agente de reticulación (1,10-dibromodecano (DBD) o 1,12-dibromododecano (DBDD)). Los viales se cerraron herméticamente y la mezcla se agitó rápidamente a 500 RPM y se calentaron a 80 °C durante 18 horas. El gel resultante se molió en metanol, a continuación se lavó con metanol (dos veces), HCl 0,5 M (una vez), seguido de agua, NH₄OH al 10% en peso, a continuación agua (tres veces). El polímero resultante se secó mediante liofilización para dar un polímero viscoso.

El polímero seco se pesó en un vial de 40 ml. A continuación a esto se le añadió NMP, seguido de una solución al 20% en peso de N-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-5-bromopentanamida en NMP. Los viales se cerraron herméticamente y se agitaron a 500 RPM, y se calentaron a 80 °C durante 18 horas. Los polímeros resultantes se lavaron del mismo

modo que en las muestras anteriores.

Nº de muestra	Agente de reticulación	Ligando	Proporción Molar de Agente de reticulación: Amina	Proporción Molar de Ligando: Amina	Polímero (mg)	Ligando (mg)	NMP (el)
18-A1	OBD	5-(2-(1H-indol-3-il)etilamino)-5-oxopentilo	0,06	0,1	2000	284,7	12715,3
18-B1	DBDD	5-(2-(1H-indol-3-il)etilamino)-5-oxopentilo	0,06	0,1	1800	228,2	12971,8

- 5 La afinidad y la capacidad de unión de ácidos biliares para cada polímero resultante se determinaron mediante el ensayo A y el ensayo B. Para el modelo de hámster *in vivo*, los ácidos biliares se midieron a partir de las heces y se usaron como una medida de retención de los polímeros por gramo de unión de ácidos biliares. Los resultados se indican en la tabla que sigue a continuación.

	Afinidad de unión de ácidos biliares	Capacidad de unión de ácidos biliares	Retención de ácidos biliares		
Nº de muestra	Ensayo A (mmol/B)	Ensayo B (mmol/g)	Hámster (mmol/g)	% de ÁB Primarios en Heces*	Hinchamiento (g/g)
18-A1	0,60	2,27			2,02
18-B1	0,62	2,27	0,24	27,6	2,16

- 10 *% de Ácidos Biliares Primarios en heces como % de la medida total: es decir,
(Ácido cólico + ácido quenodesoxicólico) x 100/
(Ácido cólico + ácido quenodesoxicólico + Ácido 3-OH-12Oxo-Colánico + ácido desoxicólico + ácido litocólico)

Ejemplo 14: Modificación de Polietilenimina (reticulada con epíclorohidrina) con ligandos

- 15 Se prepararon perlas de polietilenimina (PEI) en un reactor de 5 l mezclando polietilenimina (PM 25.000), agua, HCl (conc. acuoso al 37%), Polystep A-16 (dodecibenceno sulfonato sódico ramificado), y tolueno en el reactor. La reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos a 125 RPM. A continuación, la epíclorohidrina (ECH) se añadió como un 40% en peso en tolueno durante un periodo de 30 minutos. Por último, se añadió el agente de reticulación, la temperatura del reactor se elevó hasta 80 °C y se mantuvo durante 18 horas. La reacción se enfrió y las perlas se lavaron con metanol (tres veces), agua (tres veces), hidróxido sódico 1 M, a continuación con agua hasta que el pH era aproximadamente 7-8. A continuación, las perlas se secaron por liofilización.

Nº de muestra	Polímero (mg)	Agua (el)	HCl (el)	Polystep A-16 (mg)	Tolueno (el)	ECH (mg)
19-A1	225.000	446.595,61	51.618,48	37.600	1.693.734	24.205,81

- 25 Para la preparación de perlas modificadas con ligandos, las perlas se pesaron en un tarro de 100 ml, a continuación a esto se le añadió dimetilformamida (DMF), seguido de una solución al 25% en peso de ligando ((clorometil)naftaleno para el ligando naftalenometilo o 1-bromo-3-fenilpropano para el ligando 3-fenilpropilo) en DMF. Las reacciones se cerraron herméticamente y se agitaron a 300 RPM y se calentaron a 80 °C durante 18 horas. Las reacciones se lavaron con metanol (dos veces), ácido clorhídrico 1 M, cloruro sódico 1 M (dos veces) y agua (tres veces), después se secaron en el liofilizador.

N° de muestra	Ligando	Proporción Molar de Agente de reticulación: Amina	Proporción Molar de Ligando: Amina	Polímero (mg)	Ligando (mg)	DMF (el)
20-A2	naftalenomet	0,05	0,6	2742,7	6759,9	46381,6
21-B1	3-fenilpropilo	0,05	0,6	2746,3	7629,4	46356,7

La afinidad y la capacidad de unión de ácidos biliares para cada polímero resultante se determinaron mediante el ensayo A y el ensayo B. Para el modelo de hámster *in vivo*, los ácidos biliares se midieron a partir de las heces y se usaron como una medida de retención de los polímeros por gramo de unión de ácidos biliares. Los resultados se indican en la tabla que sigue a continuación.

	Afinidad de unión de ácidos biliares	Capacidad de unión de ácidos biliares	Retención de ácidos biliares		
N° de muestra	Ensayo A (mmol/B)	Ensayo B (mmol/g)	Hámster (mmol/g)	% de ÁB Primarios en Heces*	Hinchamiento (g/g)
20-A2	0,15	0,64	0,14	35,6	1,04
21-B1	0,53	0,77	0,43	23,4	1,16

*% de Ácidos Biliares Primarios en heces como % de la medida total: es decir,

(Ácido cólico + ácido quenodesoxicólico) x 100/

(Ácido cólico + ácido quenodesoxicólico + Ácido 3-OH-12Oxo-Colánico + ácido desoxicólico + ácido litocólico)

Ejemplo 15: Síntesis de polímero de poli(alilamina) reticulada usando agentes de reticulación de dihalo bis piperidinio cargados permanentemente

Las reacciones se realizaron en tubos de ensayo de vidrio de 14 ml usando un reactor de síntesis en paralelo de 24 pocillos equipado con agitador de placa caliente. El polímero de poli(alilamina) se disolvió en metanol para preparar una solución al 17% en peso y a continuación se repartió en los tubos de ensayo de 14 ml usando una micropipeta. Los agentes de reticulación dihalo bis piperidinio (4,4'-(propano-1,3-diil)bis(1-(8-bromooctil)-1-metilpiperidinio (TMBMP-DBO) o 4,4'-(propano-1,3-diil)bis(1-(3-bromopropil)-1-metilpiperidinio (TMBMP-BDP)) cargados permanentemente se disolvieron en metanol para preparar una solución al 50% en peso y se añadieron a los tubos de 14 ml usando micropipetas. Las mezclas de reacción se calentaron a 60 °C con agitación durante 18 horas. Los polímeros reticulados formados se hincharon y se molieron en metanol y se lavaron con metanol (dos veces), ácido clorhídrico 1 M, y agua (3 veces) y se liofilizaron hasta sequedad.

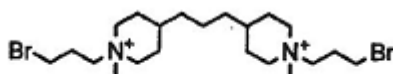
La capacidad de unión, afinidad, y retención de ácidos biliares para cada polímero resultante se determinaron mediante el ensayo A, ensayo B y modelo de hámster como se ha descrito anteriormente, y los resultados se indican en la tabla que sigue a continuación:

N° de muestra	Polímero	Agente de reticulación	Polímero: Agente de reticulación (mol)	Polímero (g)	Metanol (g)	Agente de reticulación (g)
22-C1	Polialilamina 15 K	TMBMP-DBP	1:0,03	0,2	1,03	0,056
22-C2	Polialilamina 15 K	TMBMP-DBP	1:0,05	0,2	1,09	0,112
22-C3	Polialilamina 15 K	TMBMP-DBP	1:0,08	0,2	1,15	0,169
22-C4	Polialilamina 15 K	TMBMP-DBP	1:0,10	0,2	1,20	0,225

Nº de muestra	Polímero	Agente de reticulación	Polímero: Agente de reticulación (mol)	Polímero (g)	Metanol (g)	Agente de reticulación (g)
22-C5	Polialilamina 15 K	TMBMP-OBP	1:0,13	0,2	1,26	0,282
22-C6	Polialilamina 15 K	TMBMP-DBP	1:0,15	0,2	1,31	0,338
22-D1	Polialilamina 15 K	TMBMP-DBO	1:0,03	0,2	1,05	0,069
22-D2	Polialilamina 15 K	TMBMP-DBO	1:0,05	0,2	1,12	0,137
22-D3	Polialilamina 15 K	TMBMP-DBO	1:0,06	0,2	1,18	0,206
22-D4	Polialilamina 15 K	TMBMP-DBO	1:0,10	0,2	1,25	0,275
22-05	Polialilamina 15 K	TMBMP-DBO	1:0,12	0,2	1,03	0,343

Nº de muestra	Afinidad de unión de ácidos biliares	Capacidad de unión de ácidos biliares
	ensayo A (mmol/g)	ensayo B (mmol/g)
22-C1	Sin gel	Sin gel
22-C2	Sin gel	Sin gel
22-C3		3,25
22-C4	0,40	3,22
22-C5		3,17
22-C6	0,41	3,12
22-D1		3,30
22-D2		3,22
22-D3	0,44	3,18
22-D4		3,13
22-D5	0,45	3,08

Ejemplo 16: Síntesis de monómeros de reticulación

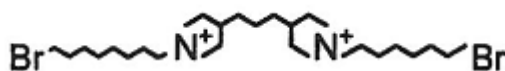


4,4'-(propano-1,3-diil)bis(1-(3-bromopropil)-1-metilpiperidinio)

5

10

4,4'-(propano-1,3-diil)bis(1-(3-bromopropil)-1-metilpiperidinio (TMBMP-BDP): En un matraz de fondo redondo se pesaron 42,34 g (0,21 moles) de dibromopropano y 20 ml de metanol. El matraz se calentó a 55 °C durante 15-20 minutos. A continuación, se añadieron 10,0 g (0,041 mol) de 4,4'-Trimetilenbis(1-metilpiperidina) a la solución. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 12 horas y la reacción se detuvo mediante la retirada de calor y enfriamiento a temperatura ambiente. El producto se aisló mediante precipitación de la solución de reacción en una solución de acetona:hexano a 3:1 seguido de filtración y lavado con hexanos. El rendimiento era de aproximadamente un 90%. El producto se identificó por RMN ¹H y espectrometría de masas.



4,4'-(propano-1,3-diil)bis(1-(8-bromooctil)-1-(metilperidinio))

4,4'-(propano-1,3-diil)bis(1-(8-bromooctil)-1-(metilperidinio)) (TMBMP-DBO): En un matraz de fondo redondo se pesaron 34,22 g (0,126 moles) de dibromooctano y 20 ml de metanol. El matraz se calentó a 55 °C durante 15-20 minutos. A continuación, se añadieron 10,0 g (0,041 mol) de 4,4'-Trimetilenbis(1-metilpiperidina) a la solución. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 12 horas y la reacción se detuvo mediante la retirada de calor y enfriamiento a temperatura ambiente. El producto se aisló mediante precipitación de la solución de reacción en una solución de acetona:hexano a 3:1 seguido de filtración y lavado con hexanos. El rendimiento era de aproximadamente un 90%. El producto se identificó por RMN ¹H y espectrometría de masas.

Ejemplo 17: Síntesis de polietilenamina con ligandos neutros

Se prepararon perlas polietilenimina (PEI) en un reactor de 5 l mezclando polietilenimina (PM 25.000), agua, HCl (conc. acuoso al 37%), Polystep A-16 (dodecylbenceno sulfonato sódico ramificado), y tolueno en el reactor. La reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos a 125 RPM. A continuación, a esto se le añadió epíclorohidrina (ECH) como un 40% en peso en tolueno durante un periodo de 30 minutos. Por último, se añadió el agente de reticulación, la temperatura del reactor se elevó hasta 80 °C y se mantuvo durante 18 horas. La reacción se enfrió y las perlas se lavaron con metanol (tres veces), agua (tres veces), hidróxido sódico 1 M, a continuación con agua hasta que el pH era aproximadamente 7-8. A continuación, las perlas se secaron por liofilización.

ID de la Biblioteca	Polímero PEI (mg)	Agua (el)	HCl (el)	Polystep A-16 (mg)	Tolueno (el)	ECH (mg)
19-A1	225.000	446.595,81	51.818,48	37.500	1.693.734	24.205,81

Para la preparación de perlas modificadas con ligandos, las perlas se pesaron en un tarro de 100 ml, se añadió DMF, seguido de una solución al 25% en peso de ligando en DMF. Las reacciones se cerraron herméticamente y se agitaron a 300 RPM y se calentaron a 80 °C durante 18 horas. Las reacciones se lavaron con metanol (2 x), HCl 1 M, NaCl 1 M (2 x) y agua (3 x), después se secaron en el liofilizador.

ID de la Biblioteca	Ligando	Proporción Molar de Agente de reticulación: Amina	Proporción Molar de Ligando: Amina	Polímero (mg)	Ligando (mg)	DMF (el)
20-A2	Clorometil naftaleno	0,05	0,6	2742,7	6759,9	46381,6
21-B1	1-Bromo-3-fenilpropano	0,05	0,6	2746,3	7629,4	46356,7

La afinidad y la capacidad de unión de ácidos biliares para cada polímero resultante se determinaron mediante el ensayo A y el ensayo B. Para el modelo de hámster *in vivo*, los ácidos biliares se midieron a partir de las heces y se usaron como una medida de retención de los polímeros por gramo de unión de ácidos biliares. Los resultados se indican en la tabla que sigue a continuación:

	Afinidad de unión de ácidos biliares	Capacidad de unión de ácidos biliares	Retención de ácidos biliares		
ID de la Biblioteca	Ensayo A (mmol/B)	Ensayo B (mmol/g)	Hámster (mmol/g)	% de ÁB Primarios en Heces*	Hinchamiento (g/g)
20_Δ2	0 15	0 84	0 14	35 8	1 04
21_R1	0 53	0 77	0 43	23 4	1 16

Ejemplo 18: Síntesis del ligando 1-alkil metil pirrolidina

- 5 El dibromoalcano (0,3 mol) se puso en un matraz de 3 bocas que estaba equipado con un agitador elevado. Se añadió a cetona de modo que la solución resultante fuera 3 M. Una solución de 1-metilpirrolidina (0,03 mol) se disolvió en acetona para dar como resultado una solución 2 M. Esto se añadió al matraz y la reacción se agitó durante una noche a 55 °C. El método de aislamiento dependía de la forma del producto, por ejemplo, cuando el producto precipitaba de la solución, el sólido se filtraba y se lavaba con acetona y cuando el producto estaba en forma de un aceite, la acetona se retiraba al vacío y el producto se purificaba bien por cromatografía en columna usando 500 g de gel de sílice y CH₂Cl₂:metanol. El rendimiento estaba en el intervalo de un 60-70% de materiales que variaban de un aceite transparente a un sólido de color blanco. El producto se identificó por RMN ¹H y espectrometría de masas.

Ejemplo 19: Síntesis de polímero modificado con ligando de bromuro de 1,3 dialquilimidazolio

- El gel de armazón de poliamina deseado se disolvió en agua y se neutralizó con una solución equimolar de hidróxido sódico. Una cantidad apropiada de una solución de bromuro de 1,3-dialquilimidazolio en metanol se añadió a la solución de poliamina. La mezcla se calentó a 75 °C durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el gel de poliamina modificada se lavó por exposición del gel a un lavado con 2X de metanol, lavado con ácido clorhídrico 0,5 M y lavados con 2X de agua. Cada lavado consistía en un proceso en el que el gel se agitaba durante 30 minutos, se exponía al disolvente de lavado, se centrifuga valle del líquido sobrenadante se retiraba por decantación, y se añadía el disolvente de lavado. Después del lavado final con agua, el gel se ponía en un liofilizador para eliminar el agua. El gel se aisló en forma de un material esponjoso de color blanco.

Ejemplo 20: Síntesis de bromuro de 1-alkil-3-(1-bromoalkil) imidazolio.

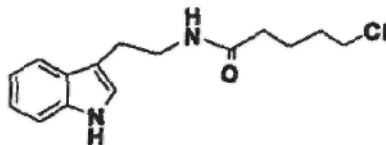
- Se puso dibromoalcano (0,3 mol) en un matraz de 3 bocas que estaba equipado con un agitador elevado. Se añadió a cetona de modo que la solución resultante fuera 3 M. El alkil imidazol (0,03 mol) se disolvió en acetona para dar como resultado una solución 2 M. Esto se añadió al matraz y la reacción se agitó durante una noche a 45- 50 °C. Al día siguiente, se retiró al vacío y el producto se purificó por cromatografía en columna usando 500 g de gel de sílice y CH₂Cl₂:Metanol a 90:10. El rendimiento estaba en el intervalo de un 60-70% de materiales que variaban de un aceite transparente a un sólido de color blanco. El producto se identificó por RMN ¹H y espectrometría de masas.

Ejemplo 21: Síntesis de bromuro de 1-bromodecil-N-piridinio

- A un matraz con agitación vigorosa de 1,10-dibromodecano (337,2 ml; 1,5 mmol) se añadió piridina en acetona (50% en vol.; 16,2 ml; 0,1 mmol) gota a gota durante aproximadamente 5 horas a 30 °C. Después de completar la adición, la mezcla se calentó a 45 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar ligeramente y el precipitado de color blanco resultante se filtró en un embudo Büchner. El producto se lavó minuciosamente con hexanos (3 x 100 ml) y se secó al vacío. El producto se identificó por RMN ¹H y espectrometría de masas.

Ejemplo 22: Preparación de bromhidrato de Bromodecil(metilimidazolio)

- Un matraz Schlenk seco de 250 ml se equipó con una barra de agitación magnética, bureta, y se cerró herméticamente con un tabique de caucho. El dibromodecano (73,0 g, 0,24mol) se disolvió en acetona (50 ml) y se añadió al matraz. La mezcla se calentó a 55 °C en un baño de aceite, y se añadió 1-metilimidazol (4,0 g, 48,7 mmol) durante aproximadamente 90 minutos mediante una bureta a través de la parte superior del matraz con flujo de nitrógeno. Después de la adición, la reacción se dejó en agitación a 55 °C durante 6 horas. La reacción se enfrió y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con 150 ml de hexanos y 60 ml de acetato de etilo y se colocó en un embudo de decantación. La fase inferior se retiró y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (diclorometano/metanol, 9:1 en v/v). Rendimiento; 68%.

Ejemplo 23: Ligando de triptamina - N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-5-cloropentanamida

- 5 Una solución de 2-(1H-indol-3-il)etanamina (5,10 g, 0,032 mol) y diisopropiletil amina (7,23 ml, 0,042 mol) en 100 ml de diclorometano se enfrió a 4 °C en un baño de hielo. Se disolvió cloruro de 5-cloro-valeroílo (4,2 ml, 0,32 mol) en 50 ml de diclorometano y se añadió a la solución de 2-(1H-indol-3-il)etanamina gota a gota. La temperatura interna permaneció a un inferior a 4 °C durante la adición. Después de la adición, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se lavó con HCl 1 N (2x150 ml) y salmuera (150 ml), solución saturada de NaHCO₃ (150 ml), y salmuera (150 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol al 15% en diclorometano). El producto puro (7,9 gramos) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (89%). MS m/e (MH⁺), calculado 279,13, encontrado 279,16. Esta síntesis se puede usar para preparar otros ligandos basados en aminoácidos mediante la sustitución del reactivo de amina apropiado para 2-(1H-indol-3-il)etanamina (por ejemplo, uso de 3-metilbutan-1-amina para preparar un ligando basado en Leu).
- 10
- 15

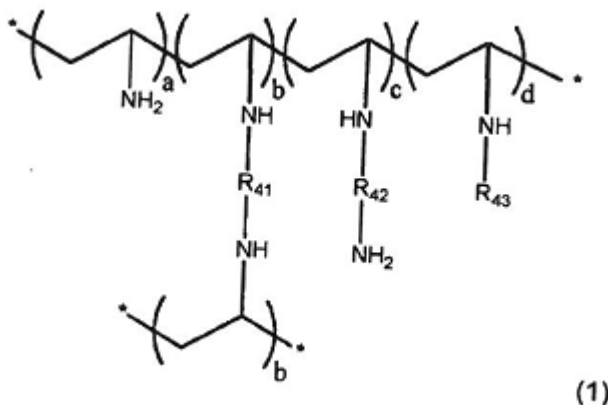
20 Cuando se presentan elementos de la presente invención o la realización organizaciones preferentes de los mismos, los artículos "un", "uno", "el" y "dicho" pretenden hacer referencia a la existencia de uno o más de los elementos. Las expresiones "que comprende", "que incluye" y "que tiene" pretenden ser inclusivas y hacen referencia a la posible existencia de elementos adicionales distintos de los elementos enumerados.

A la vista de lo mencionado anteriormente, se observará que los varios objetos de la invención se consiguen y se obtienen otros resultados ventajosos.

25 Dado que se podrían hacer diversos cambios en los polímeros, composiciones farmacéuticas, y métodos de tratamiento mencionados anteriormente sin apartarse del alcance de la invención, se pretende que toda la materia contenida en la descripción mencionada anteriormente y que se muestra en la figura o figuras adjuntas se interpretará como ilustrativa y no en un sentido limitante.

REIVINDICACIONES

1. Un polímero de amina reticulada que comprende un producto de reacción de una mezcla de polimerización que comprende monómeros, teniendo el polímero la estructura general de fórmula 1:



en la que R_{41} es alquileo de C_5 a C_{12} o alquileo de C_5 a C_{12} en el que uno o más de los grupos $-CH_2-$ del grupo alquileo están reemplazados por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo o un grupo funcional heterociclo;

R_{42} es alquileo de C_3 a C_{12} o alquileo de C_3 a C_{12} , en el que uno o más de los grupos $-CH_2-$ del grupo alquileo están reemplazados por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo o un grupo funcional heterociclo;

R_{43} es alquilo de C_3 a C_{12} , aralquilo o alquilo de C_3 a C_{12} , en el que uno o más de los grupos $-CH_2-$ del grupo alquilo están reemplazados por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo, o un grupo funcional heterociclo y

(ii) a es de un 30 a un 95 por ciento en moles, b es de un 1 a un 20 por ciento en moles, y cualquier c es de un 1 a un 65 por ciento en moles y d es un 0 por ciento en moles o c es un 0 por ciento en moles y d es de un 1 a un 25 por ciento en moles;

(ii) a es de un 15 a un 80 por ciento en moles, b es de un 1 a un 20 por ciento en moles, c es de un 1 a un 65 por ciento en moles y d es de un 1 a un 25 por ciento en moles; o

(iii) a es de un 35 a un 85 por ciento en moles, b es de un 5 a un 15 por ciento en moles, c es de un 5 a un 30 por ciento en moles y d es de un 5 a un 20 por ciento en moles.

2. El polímero de la reivindicación 1, en el que a es de un 15 a un 80 por ciento en moles, b es de un 1 a un 20 por ciento en moles, c es de un 1 a un 65 por ciento en moles y d es de un 1 a un 25 por ciento en moles.

3. El polímero de la reivindicación 1, en el que a es de un 15 a un 75 por ciento en moles, b es de un 1 a un 15 por ciento en moles, c es de un 5 a un 60 por ciento en moles y d es de un 10 a un 20 por ciento en moles.

4. El polímero de la reivindicación 1, en el que a es de un 35 a un 85 por ciento en moles, b es de un 5 a un 15 por ciento en moles, c es de un 5 a un 30 por ciento en moles y d es de un 5 a un 20 por ciento en moles.

5. El polímero de la reivindicación 1, en el que a es de un 30 a un 95 por ciento en moles, b es de un 1 a un 20 por ciento en moles, y cualquier c es de un 1 a un 65 por ciento en moles y d es un 0 por ciento en moles o c es un 0 por ciento en moles y d es de un 1 a un 25 por ciento en moles.

6. El polímero de la reivindicación 1, en el que a es de un 35 a un 90 por ciento en moles, b es de un 1 a un 15 por ciento en moles, c es de un 1 a un 65 por ciento en moles y d es un 0 por ciento en moles.

7. El polímero de la reivindicación 1, en el que a es de un 70 a un 95 por ciento en moles, b es de un 1 a un 20 por ciento en moles, c es un 0 por ciento en moles y d es de un 1 a un 25 por ciento en moles.

8. El polímero una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en las que el polímero tiene una proporción de hinchamiento de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 30 gramos de agua por gramo de polímero.

9. El polímero de la reivindicación 8 en la que el polímero tiene una proporción de hinchamiento de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 gramos de agua por gramo de polímero.

10. El polímero de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en las que el polímero tiene una temperatura de transición vítrea superior a la temperatura ambiente.
- 5 11. El polímero de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en las que el polímero es un polvo de flujo libre.
12. El polímero de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en el que la afinidad de unión *in vitro* para ácidos biliares es al menos 0,66 mmol/g cuando se mide usando el ensayo A o la capacidad de unión *in vitro* para ácidos biliares es al menos aproximadamente 2,5 mmol/g cuando se mide usando el ensayo B.
- 10 13. Una composición farmacéutica que comprende el polímero de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
14. Un polímero de amina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una composición farmacéutica de la reivindicación 13 para reducir el colesterol LDL en suero en un sujeto animal.