

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 598 500**

51 Int. Cl.:

A61K 31/785 (2006.01)
A61K 31/787 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
C08G 61/12 (2006.01)
C08G 73/02 (2006.01)
C08G 73/06 (2006.01)
C08G 73/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.02.2011 PCT/US2011/026102**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.09.2011 WO11106545**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2011 E 11707039 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2538947**

54 Título: **Poliimidazoles para su uso como secuestrantes de ácidos biliares**

30 Prioridad:

24.02.2010 US 307819 P
24.02.2010 US 307816 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.01.2017

73 Titular/es:

RELYPSA, INC. (100.0%)
100 Cardinal Way
REDWOOD CITY CA 94063, US

72 Inventor/es:

LEES, INEZ;
BIYANI, KALPESH;
CONNOR, ERIC;
HECKER, SCOTT;
ZHANG, HONGMIN;
COPE, MICHAEL JAMES;
GOKA, ELIZABETH;
LEE, ANGELA;
MADSEN, DEIDRE;
SHAO, JUN y
ZHANG, XINNAN

74 Agente/Representante:

ROEB DÍAZ-ÁLVAREZ, María

ES 2 598 500 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

Poliimidazoles para su uso como secuestrantes de ácidos biliares

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere, en general, a polímeros de amina útiles para unirse a ácidos biliares en el tracto gastrointestinal de un paciente con necesidad de la retirada de ácidos biliares. Estos polímeros y las composiciones farmacéuticas de los mismos son útiles para reducir el colesterol, en particular, la lipoproteína no de alta densidad (no HDL), o más concretamente, el colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL), en pacientes que lo necesitan.

Antecedentes de la invención

El organismo usa el colesterol como un componente estructural de las membranas celulares. Además, es un componente básico para la producción de muchas hormonas, esteroides adrenales, vitamina D y ácidos biliares. Los niveles de colesterol elevados portados en las partículas de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-C), o de forma menos específica, el colesterol no portado en las partículas de colesterol de alta densidad (no HDL-C) están asociados con un aumento del riesgo de la enfermedad cardíaca coronaria. Se ha confirmado una relación directa entre el colesterol en sangre alto y la enfermedad cardiovascular (CVD) para ensayos tanto con no estatinas como con estatinas, que coincide con una relación directa entre el descenso 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 reducir 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 disuelven los lípidos para ayudar en su absorción desde el lumen gastrointestinal. Los ácidos biliares comunes encontrados en el ser humano incluyen ácidos biliares no conjugados (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). Tras 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 vía principal de excreción del colesterol.

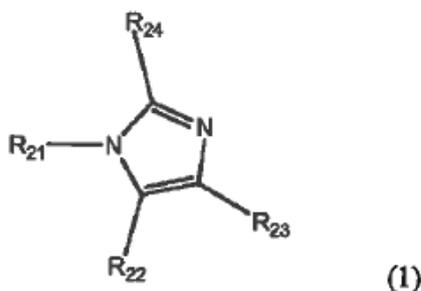
Se puede unir un secuestrante de ácidos biliares a los ácidos biliares para prevenir la reabsorción de los ácidos biliares y hacer que se excreten más ácidos biliares en las heces. El secuestrante reduce la cantidad de ácidos biliares reabsorbidos por el intestino y transportados posteriormente al hígado.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

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

50 Sumario de la invención

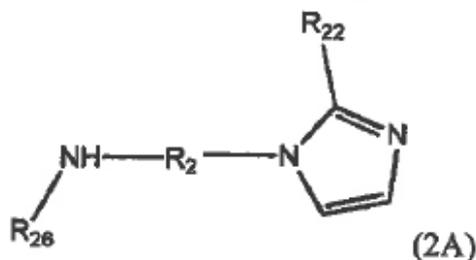
La presente invención proporciona un polímero de amina que es eficaz para la unión y la retirada de sales biliares del tracto gastrointestinal.

55 Un aspecto de la invención es un polímero de amina que comprende unidades de repetición derivadas de la polimerización de un monómero de reticulación y un monómero de imidazol de fórmula 1 o una de sus sales:



5 en la que R_{21} , R_{22} , R_{23} y R_{24} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1 a C_{12} , arilo o heterociclo; siempre que al menos uno de R_{21} , R_{22} , R_{23} y R_{24} sea $-R_2-NH-R_{26}$ y los otros sean menos reactivos con el monómero de reticulación que el nitrógeno de $-R_2-NH-R_{26}$ o los nitrógenos del imidazol; R_2 es alquileno C_2 a C_{14} ; R_{26} es hidrógeno, hidrocarbilo C_1 a C_{16} , hidrocarbilo C_1 a C_{16} sustituido o alquilo C_1 a C_{50} en el que el grupo $-CH_3$, o uno o más de los grupos $-CH_2-$ están reemplazados por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo o un grupo funcional heterociclo o alquilo C_1 a C_{50} en el que el grupo $-CH_3$, o uno o más de los grupos $-CH_2-$ están sustituidos con un hidroxilo, un halo, un amino, un alcoxi o un arilo; y el segmento de polímero derivado del monómero de reticulación tiene un log P calculado (cLog P) superior a 0,1.

Otro aspecto es un polímero de amina que comprende unidades de repetición derivadas de la polimerización de un monómero de amina y un monómero de reticulación, teniendo el monómero de amina la estructura de fórmula 2A:



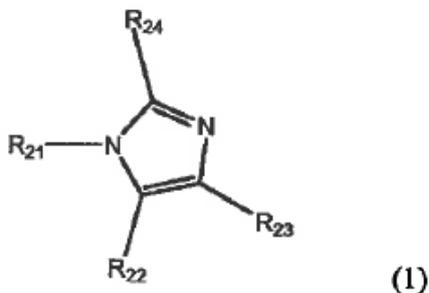
15 en la que R_{22} es hidrógeno o alquilo C_1 a C_{12} ; R_2 es alquileno C_5 a C_{14} ; R_{26} es hidrógeno, alquilo C_1 a C_{20} o alquilo C_1 a C_{20} sustituido; y el monómero de reticulación es epiclorhidrina, guanidina, una sal de guanidinio, un compuesto que tiene la fórmula $X-R_1-X$, o una combinación de los mismos, en la que cada X es independientemente un grupo saliente, R_1 es alquileno C_8 a C_{16} o alquileno C_5 a C_{50} , estando uno o más de los grupos $-CH_2-$ del grupo alquileno reemplazado por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo o un grupo funcional heterociclo, o estando uno o más de los grupos $-CH_2-$ del grupo alquileno sustituido con hidroxilo.

20 Otros objetos y características en parte serán evidentes y en parte se indicarán más adelante en el presente documento.

Descripción de las realizaciones preferidas

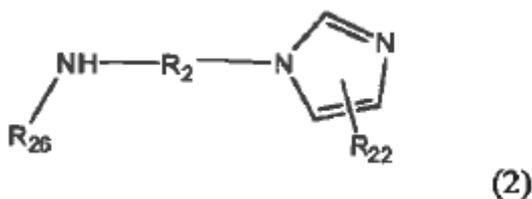
25 La presente invención es un polímero de amina útil para unirse a las sales biliares, composiciones farmacéuticas que comprenden el polímero de amina y métodos de tratamiento de la hipercolesterolemia, la diabetes u otras afecciones que podrían beneficiarse del secuestro de los ácidos biliares en el tracto gastrointestinal y/o del aumento de la excreción fecal de los ácidos biliares y/o los metabolitos de ácidos biliares, mediante la administración del polímero de amina a un sujeto animal en necesidad del mismo. Los polímeros de amina presentan un aumento de la afinidad y/o de la capacidad de unirse a las sales biliares y/o su retención en comparación con los secuestrantes de ácidos biliares comerciales. Los polímeros tienen una combinación de enlaces de hidrógeno y propiedades electrostáticas, átomos de nitrógeno cargados, hidrofobicidad y/o arquitectura del polímero para proporcionar dicho aumento de la afinidad y/o de la capacidad de las 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 grado, en la forma protonada en el tracto gastrointestinal.

30 El polímero de amina de la invención comprende unidades de repetición derivadas de la polimerización de un monómero de reticulación y un monómero de imidazol de fórmula 1 o una de sus sales:



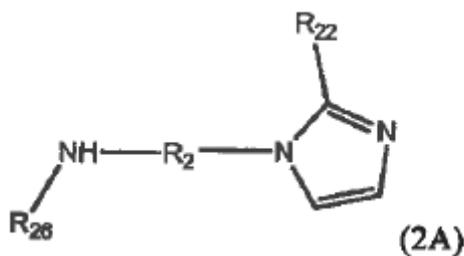
5 en la que R_{21} , R_{22} , R_{23} y R_{24} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1 a C_{12} , arilo o heterociclo; siempre que al menos uno de R_{21} , R_{22} , R_{23} y R_{24} sea $-R_2-NH-R_{26}$ y los otros sean menos reactivos con el monómero de reticulación que el nitrógeno de $-R_2-NH-R_{26}$ o los nitrógenos del imidazol; R_2 es alquileno C_2 a C_{14} ; R_{26} es hidrógeno, hidrocarbilo C_1 a C_{16} , hidrocarbilo C_1 a C_{16} sustituido o alquilo C_1 a C_{50} en el que uno o más de los grupos $-CH_2-$ están reemplazados por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo o un grupo funcional heterociclo o alquilo C_1 a C_{50} en el que uno o más de los grupos $-CH_2-$ están sustituidos con un hidroxilo, un halo, un amino, un alcoxi o un ariloxi; y el segmento de polímero derivado del monómero de reticulación tiene un log P calculado superior a 0,1.

10 En algunas realizaciones, este polímero de amina puede comprender unidades derivadas de la polimerización de un monómero de imidazol que tiene la estructura de fórmula 2:



15 en la que R_{22} es hidrógeno, alquilo C_1 a C_{12} , arilo o heterociclo; R_2 es alquileno C_2 a C_{14} ; R_{26} es hidrógeno, alquilo C_1 a C_{20} o alquilo C_1 a C_{20} sustituido. En diversas realizaciones preferidas, R_{22} es hidrógeno, metilo, etilo o propilo; R_2 es alquileno C_3 a C_6 ; y R_{26} es hidrógeno o alquilo C_1 a C_6 sustituido con amino; preferentemente, R_{22} es hidrógeno, R_2 es propileno y R_{26} es hidrógeno.

20 Además, el polímero de amina puede comprender unidades derivadas de la polimerización de un monómero de imidazol que tiene la estructura de fórmula 2A:



25 en la que R_{22} es hidrógeno o alquilo C_1 a C_{12} , y R_2 y R_{26} se definen como para la fórmula 2.

30 El polímero de amina descrito en el presente documento puede contener unidades derivadas de la polimerización de un monómero de reticulación que tiene de 2 a 4 posibles sitios reactivos y es susceptible de sustitución nucleófila. Por ejemplo, el monómero de reticulación puede ser un dihaloalcano, un haloalquioxirano, un sulfonato de alquioxirano, un diepóxido, un triepóxido, un tetraepóxido, un epoxialcano, un bis(halometil)benceno, un tri(halometil)benceno, un tetra(halometil)benceno, un tosilato, un diglicidiléter, un triglicidiléter, un diglicidiléster, un triglicidiléster, un bis(halometil)arilo o una combinación de los mismos.

35 En algunos polímeros, el monómero de reticulación es de fórmula general $X-R_1-X$, en la que cada X es independientemente un grupo saliente y R_1 es alquileno C_2 a C_{16} , arileno, $-NH-C(NH)-NH-$, $-NH-C(NH_2^+)-NH-$, dimetilbifenilo o alquileno C_2 a C_{50} , estando uno o más de los grupos $-CH_2-$ del grupo alquileno reemplazado por una amida, un carbonilo, un cicloalquilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo o un grupo funcional heterociclo. A este respecto, preferentemente, R_1 es alquileno C_2 a C_{16} , arileno C_2 a C_{16} o alquileno C_2 a C_{50} , estando uno o más

40

de los grupos $-CH_2-$ del grupo alquileo reemplazado por una amida, un carbonilo, un cicloalquilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo o un grupo funcional heterociclo. En algunas de las realizaciones, R_1 es alquileo C_2 a C_{16} ; preferentemente, R_1 es alquileo C_8 a C_{12} .

- 5 En algunas de las realizaciones, 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, pág. 397 y siguientes.
- 10 En particular, el monómero de reticulación es 1,2-dibromoetano, 1,3-dicloropropano, 1,2-dicloroetano, 1-bromo-2-cloroetano, 1,3-dicloropropano, 1,3-dibromopropano, 1,4-diclorobutano, 1,4-dibromobutano, 1,5-dicloropentano, 1,5-dibromopentano, 1,6-diclorohexano, 1,6-dibromohexano, 1,7-dicloroheptano, 1,7-dibromoheptano, 1,8-diclorooctano, 1,8-dibromooctano, 1,9-diclorononano, 1,9-dibromononano, 1,10-diclorodecano, 1,10-dibromodecano, 1,11-dibromoundecano, 1,11-dicloroundecano, 1,12-diclorododecano, 1,12-dibromododecano, (yodometil)oxirano,
- 15 diepóxido de 1,3-butadieno, diepóxido de 1,5-hexadieno, 4-tosiloxi-1,2-epoxibutano, bromo-1,2-epoxibutano, 1,2,7,8-diepoxióxido, 1,4-bis(2',3'-epoxipropil)perfluoro-n-butano, 1,2,9,10-diepoxióxido, tris(2,3-epoxipropil)isocianurato, 1,4-diclorometilbenceno, 1,4-dibromometilbenceno, 1,2,3-triclorobenceno, 1,2,4-triclorobenceno, 1,3,5-triclorobenceno, 1,2,3-tribromobenceno, 1,2,4-tribromobenceno, 1,3,5-tribromobenceno, 1,2,4,5-tetraclorobenceno, 1,2,4,5-tetrabromobenceno, tosilato de glicidilo, 3-nitrobencenosulfonato de glicidilo, metacrilato de glicidilo, diglicidiléter, diglicidiléter de etilenglicol, diglicidiléter de propilenglicol, diglicidiléter de 1,4-butanodiol, diglicidiléter de de 1,2-etanodiol, diglicidiléter de glicerol, gliceriléter de 1,3-diglicidilo, diglicidiléter de neopentilglicol, diglicidiléter de dietilenglicol, 1,4-bis(glicidiloxi)benceno, diglicidiléter de resorcinol, diglicidiléter de 1,6-hexanodiol, diglicidiléter de trimetilolpropano, diglicidiléter de 1,4-ciclohexanodimetanol, 2,2'-bis(glicidiloxi)difenilmetano, bis[4-
- 20 (glicidiloxi)fenil]metano, diglicidiléter de bisfenol A, 1,3-bis(3-glicidoxipropil)tetrametildisiloxano, 9,9-bis[4-(glicidiloxi)fenil]flúor, 4,4'-metilénbis(*N,N*-diglicidililanilina), *N,N*-(diglicidililanilina), isocianurato de triglicidilo, triglicidiléter de glicerol, *N,N*-diglicidil-4-glicidiloxianilina, triglicidiléter de trimetiloletano, triglicidiléter de trimetilolpropano, triglicidiléter de glicerol propoxilato, triglicidiléter de trifenilolmetano, diglicidiléter de ácido 1,2-ciclohexanodicarboxílico, (*S,S,S*)-triglicidiléter de ácido isocianúrico, (*R,R,R*)-triglicidiléter de ácido isocianúrico, 1,3-bis-(2,3-epoxipropiloxi)-2-(2,3-dihidroxipropiloxi)propano, 2,6-di(oxiran-2-ilmetil)-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrol[3,4-
- 25 f]isoindol-1,3,5,7-tetraona, 5-hidroxi-6,8-di(oxiran-2-ilmetil)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxilato de etilo, bis[4-(2,3-epoxipropil)fenil]-sulfuro, triepoxiisocianurato, 3,7,14-tris[[3-(epoxipropoxi)propil]dimetilsililoxi]-1,3,5,7,9,11,14-heptaciclopentiltriciclo[7.3.3.15,11]heptasiloxano, bis(halometil)benceno, bis(halometil)bifenilo, bis(halometil)naftaleno, cloruro de bis(2-cloroetil)amonio, cloruro de tris(2-cloroetil)amonio, cloroacetato de metilo, o una combinación de los mismos.

35 Más particularmente, el monómero de reticulación es 1,2-dibromoetano, 1,3-dicloropropano, 1,2-dicloroetano, 1-bromo-2-cloroetano, 1,3-dicloropropano, 1,3-dibromopropano, 1,4-diclorobutano, 1,4-dibromobutano, 1,5-dicloropentano, 1,5-dibromopentano, 1,6-diclorohexano, 1,6-dibromohexano, 1,7-dicloroheptano, 1,7-dibromoheptano, 1,8-diclorooctano, 1,8-dibromooctano, 1,9-diclorononano, 1,9-dibromononano, 1,10-diclorodecano, 1,10-dibromodecano, 1,11-dibromoundecano, 1,11-dicloroundecano, 1,12-diclorododecano, 1,12-dibromododecano, o una combinación de los mismos. Incluso más particularmente, el monómero de reticulación es 1,8-diclorooctano, 1,8-dibromooctano, 1,9-diclorononano, 1,9-dibromononano, 1,10-diclorodecano, 1,10-dibromodecano, 1,12-diclorododecano, 1,11-dibromoundecano, 1,11-dicloroundecano, 1,12-dibromododecano, o una combinación de los mismos.

45 Para los polímeros de amina descritos en el presente documento, la proporción molar del monómero de imidazol con respecto al monómero de reticulación es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5 cuando el monómero de reticulación es difuncional. Cuando el monómero de reticulación es trifuncional, la proporción molar del monómero de imidazol con respecto al monómero de reticulación es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:5.

50 Preferentemente, la proporción molar del monómero de imidazol con respecto al monómero de reticulación es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2.

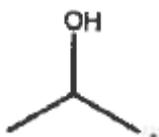
Cabe señalar que los polímeros de la presente invención, en general, están reticulados. En este sentido, al menos algunos átomos de nitrógeno están unidos por segmentos a otros átomos de nitrógeno para enlazar las cadenas poliméricas entre sí, adoptando el polímero, en última instancia, una forma de hidrogel y/o de perla.

55 Muchos de los polímeros de amina descritos en el presente documento pueden sufrir una reacción de polimerización posterior, que comprende la reacción del polímero de amina con al menos un monómero de reticulación adicional o un ligando. Cuando los polímeros de amina se someten a dicha reacción de polimerización posterior con dos monómeros de reticulación, la reacción puede tener lugar ambos monómeros de reticulación presentes (por ejemplo, mediante el uso de monómeros de reticulación con diferentes velocidades de reactividad) o el monómero de amina puede reaccionar con un monómero de reticulación y luego reaccionar con el segundo monómero de reticulación (por ejemplo, los monómeros de reticulación se añaden secuencialmente al reactor o el polímero se extrae antes de la reacción con el segundo monómero de reticulación). Estas reacciones con dos o más monómeros de reticulación diferentes pueden proporcionar un mejor rendimiento o mejores características físicas. Cuando estas reacciones adicionales se producen con un ligando adicional, el monómero de reticulación y el ligando también se pueden

añadir simultáneamente o secuencialmente.

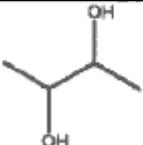
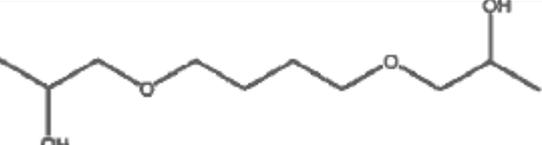
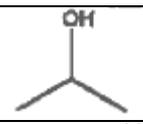
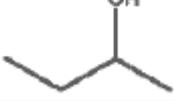
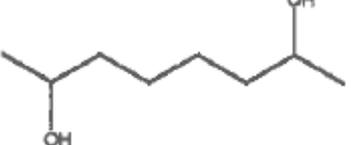
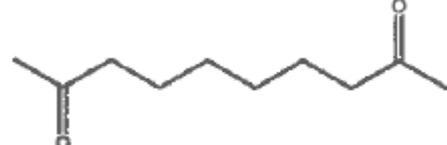
Sin el deseo de quedar ligados a teoría alguna, la invención del presente documento usa una combinación de densidad de carga positiva e hidrofobicidad para lograr afinidad de unión, capacidad de unión, retención y eliminación de los ácidos biliares inesperadas. La densidad de carga procede de una concentración de átomos de nitrógeno cargados positivamente que están separados por el segmento hidrófobo por uno a seis átomos. La hidrofobicidad se expresa por el log P calculado, como se describe en el presente documento.

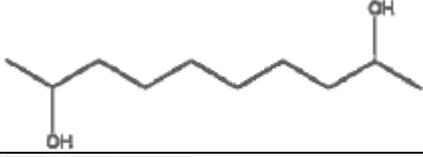
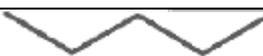
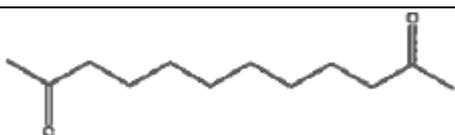
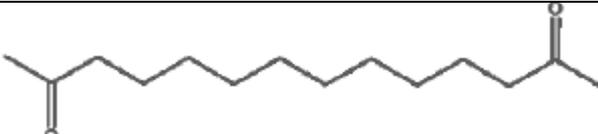
En algunos de los polímeros de amina, el log P calculado (clog P) es superior a 0,1, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5 o 7. El log P calculado (clog P) (Clog P) se determina mediante la elaboración de la estructura del agente de reticulación sin los grupos salientes en ChemDraw Ultra 11.0 (CambridgeSoft, Cambridge MA) y la sustitución de los grupos salientes con hidrógeno, y la selección de la herramienta de propiedades químicas para calcular Clog P. por ejemplo, para el agente de reticulación 1,10-dibromodecano, se podría introducir la estructura de decano en ChemDraw y seleccionar "mostrar propiedades químicas" de la barra de herramientas "vista" para calcular su Clog P como 5,984. Si el agente de reticulación es una estructura de anillo que se abre durante la reticulación, tal como la epiclohidrina, Clog P se determina mediante la elaboración de la estructura de anillo abierto como se muestra a continuación para la epiclohidrina:



Por ejemplo, el log P calculado (clog P) para diversos segmentos se detalla en la Tabla 1.

Tabla 1. Log P calculado (cLog P) de segmentos seleccionados

Segmento	log P calculado
	-0,7512
	-0,5108
	0,0740
	0,603
	0,512
	1,752
	2,28
	1,006

Segmento	log P calculado
	1,57
	2,81
	3,339
	2,064
	3,868
	4,397
	3,122
	4,926
	5,455
	4,67
	5,984
	7,042
	8,1
	9,158

Además, en muchas realizaciones, el polímero de amina contiene una carga positiva permanente ubicada en un átomo de nitrógeno. Sin quedar ligados a teoría alguna, se cree que estos centros de carga positiva permanente separados por segmentos hidrófobos proporcionan un mejor material para unirse a los ácidos biliares. Además, se cree que esta combinación de regiones de carga positiva permanente y regiones hidrófobas es similar a la estructura de los ácidos biliares, proporcionando una mejor afinidad, así como una mejor capacidad para unirse a y retener los ácidos biliares usando múltiples fuerzas de atracción.

Además, el polímero de amina puede comprender unidades de repetición derivadas de la polimerización del monómero de reticulación y un monómero de imidazol, o una de sus sales, y el polímero de amina tiene una capacidad de unión a los ácidos biliares de al menos 2 mmol/gramo de polímero cuando se mide usando un ensayo B *in vitro* o el polímero de amina tiene una afinidad de unión por los ácidos biliares de al menos 0,40 mmol/g cuando se mide usando un ensayo A *in vitro*.

Los polímeros de amina o las composiciones farmacéuticas de los mismos son preferentemente polvos sueltos.

Para preparar diversos polímeros de amina de la invención, el monómero de imidazol se pone en contacto con un monómero de reticulación. Dependiendo del monómero de imidazol y del monómero de reticulación en particular, se puede usar un disolvente. El disolvente puede ser *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMAC), tetrahydrofurano (THF), metiltetrahydrofurano, dimetilsulfóxido (DMSO), 1,4-dioxano, 2-pirrolidinona, metilpirrolidona (NMP), metanol, etanol, alcohol isopropílico, butanol, pentanol, etilenglicol o agua. También se pueden usar mezclas de disolventes. Se puede añadir una base a la mezcla de reacción en función del monómero de imidazol y del monómero de reticulación en particular. La base puede ser carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de amonio e hidróxido de sodio, trietilamina, trioctilamina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o *N,N*-diisopropilmetilamina. Después, se ponen en contacto el monómero

de imidazol y el monómero de reticulación, se calienta la mezcla de reacción hasta una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 80 °C o hasta aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 12 a 24 horas. Una vez completada la reacción, se lava el producto de polímero con una solución acuosa ácida, y luego se liofiliza a sequedad.

5 Los polímeros de amina de la invención tienen varias propiedades químicas, estructurales y físicas que contribuyen a su capacidad de unión a los ácidos biliares y/o a su afinidad de unión por los ácidos biliares preferentemente frente a los ácidos grasos, fosfatos y/u otros compuestos presentes en el tracto gastrointestinal.

10 El polímero de amina 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. Los 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 iguales o diferentes 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, estando el porcentaje de átomos de nitrógeno en una forma de sal dictado por ciertas propiedades tales como la fluidez, el tiempo de almacenamiento y el peso.

20 Para determinar la afinidad de unión *in vitro* por las sales biliares en condiciones que pretenden imitar en ciertos aspectos las condiciones encontradas en el intestino delgado inferior, el polímero de amina se analiza usando el ensayo A. El ensayo A combina el polímero que se va a analizar a una concentración deseada con una solución que imita ciertas condiciones presentes en el intestino delgado inferior tal como se describe en el Protocolo 1 de los ejemplos. Tras un período de tiempo, los polímeros se extraen por centrifugación y se toman muestras de los sobrenadantes, se filtran para retirar cualquier partícula restante y se someten a ensayo para determinar las concentraciones de iones mediante cromatografía líquida (LC). Mediante la comparación de las concentraciones de glicocolato en el equilibrio (GC_{eq}), glicodesoxicolato (GDC_{eq}), oleilglicerol (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 las sales biliares *in vitro* en las condiciones del Ensayo A en el Protocolo 1 da lugar a un máximo de aproximadamente 0,75 mmol/gramo de polímero. Por lo tanto, la afinidad de unión por las sales biliares *in vitro* para los polímeros de amina de la presente invención es de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,75 mmol/gramo de polímero, particularmente de aproximadamente 0,46 a aproximadamente 0,75 mmol/gramo de polímero, y más particularmente, de aproximadamente 0,55 a aproximadamente 0,75 mmol/gramo de polímero cuando se mide en la solución del Ensayo A. 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 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.

45 Para determinar la capacidad de unión *in vitro* a las sales biliares en condiciones que pretenden imitar en ciertos aspectos las condiciones encontradas en el intestino delgado superior tras una comida, el polímero de amina se analiza usando el Ensayo B. En el Ensayo B, el polímero que se va a analizar se combina a 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. Se usó el mismo procedimiento general descrito anteriormente para calcular la cantidad de cada componente unido. La capacidad de unión a las sales biliares *in vitro* en las condiciones del Ensayo B en el Protocolo 2 da lugar a un máximo de aproximadamente 3,7 mmol/gramo de polímero. Por lo tanto, la capacidad de unión a las sales biliares *in vitro* para los polímeros de amina es de aproximadamente 0,95 a aproximadamente 3,7 mmol/gramo de polímero, en particular de aproximadamente 1,8 a aproximadamente 3,7 mmol/gramo de polímero, y más en particular de aproximadamente 2,46 a aproximadamente 3,7 mmol/gramo de polímero cuando se mide en la solución del Ensayo B.

55 Para determinar la retención de la unión *in vivo* a las sales biliares, el polímero de amina se analiza un modelo de hámster. El modelo de hámster proporciona una medida compleja y relevante de la capacidad de unión del polímero hacia los ácidos biliares, su afinidad de unión por los ácidos biliares frente a otros aniones, y su capacidad para retener los ácidos biliares unidos y para aumentar la excreción de ácidos biliares y los 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. Se aclimatan los hámsteres Golden Syrian macho y, a continuación, reciben a una dieta occidental con alto contenido de sacarosa y con alto contenido de grasa, D12079B (Research Diet, New Brunswick, NJ) durante varios días antes de comenzar el estudio. Se mezclan los polímeros que se van a analizar 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 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. Se mide la ingesta de alimentos durante cuatro

- días consecutivos. Para cada hámster, se recogen las heces de los últimos tres días del período de tratamiento, se combinan, se liofilizan y, a continuación, se homogenizan moliendo con mano y mortero. A continuación, se extraen las muestras de heces para el análisis de las sales biliares fecales. En algunos casos, se realizó un período de tratamiento de la línea basal en el que todos los grupos de animales se colocan en jaulas metabólicas como se ha descrito anteriormente y se alimentan solamente con una dieta occidental sin la adición del artículo de ensayo. Las heces se recogen como se ha descrito anteriormente y se determina el efecto del polímero de amina en la excreción fecal de las sales biliares mediante la comparación con la línea basal frente a períodos de tratamiento. De otro modo, el efecto de los polímeros de amina en la excreción fecal de las sales biliares se determina mediante la comparación de los grupos sin tratar frente a los grupos de ensayo. Las sales biliares fecales de hámster se analizan tal como se describe en los ejemplos. Los polímeros de amina pueden tener una capacidad de unión *in vivo* calculada de al menos un 25 %, 50 %, 75 %, 100 %, 125 %, 150 %, 175 % o 200 % superior a la del clorhidrato de colesevelam cuando se mide a una dosis del 0,5 % de la ingesta de alimento total en hámsteres Golden Syrian macho alimentados con una dieta occidental.
- Los polímeros de amina pueden tener una capacidad de unión a las sales biliares *in vivo* calculada de al menos aproximadamente 0,35 mmol de sales biliares/gramo de polímero cuando se mide en seres humanos. Los polímeros de amina pueden tener una capacidad de unión *in vivo* en un ser humano de al menos 0,35 mmol de sales biliares por gramo de polímero, al menos 0,4 mmol de sales biliares por gramo de polímero, al menos 0,5 mmol de sales biliares por gramo de polímero, al menos 0,6 mmol de sales biliares por gramo de polímero, o más.
- Los polímeros de la invención son materiales reticulados, lo que significa que, en general, no se disuelven en disolventes, sin embargo se pueden hinchar con disolventes o absorber el disolvente. Como se usa en el presente documento, la "proporción de hinchamiento" se refiere al número de gramos de disolvente absorbidos 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 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 contraíón del polímero puede influir en la proporción de hinchamiento; en los ejemplos que se enumeran a continuación, se usa un contraíón de cloruro, y se indica el contenido de cloruro. El contenido del contraíón puede ser tanto con del 25 % en peso del peso total del polímero y tan poco como < 1 % del peso total del polímero.
- Los polímeros de amina 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 de amina 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, en general, redondeadas que tienen una relación de aspecto media de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0. La relación de aspecto es la proporción de la dimensión lineal más grande de una partícula con respecto a la dimensión lineal más pequeña de la partícula. Las relaciones de aspecto pueden ser fácilmente determinadas por los expertos habituales en la materia. Esta definición incluye partículas esféricas que, por definición, tienen una relación de aspecto de 1,0. En algunas realizaciones, las partículas tienen una relación de aspecto 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 sea al menos el doble del 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 preferido es un proceso heterogéneo. Dichos procesos también se denominan polimerización en medios dispersos e incluyen la 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 diferenciada 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 hidrosoluble y dispersando la solución de amina en un disolvente inmiscible en agua para formar una emulsión. Con un proceso de suspensión o emulsión directa, se puede usar agua como fase continua, aunque también son útiles las salmueras salinas para "extraer la sal" del monómero y del agente de reticulación en la fase diferenciada, como se describe en el documento de patente de EE.UU. n.º 5.414.068. Los monómeros se pueden dispersar bien 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 (adición en etapas) que permite que se produzca la reacción de polimerización. El aislamiento de las perlas se puede llevar a cabo mediante filtración, lavado y secado. El tamaño se puede controlar o modificar además mediante procesos de reducción tales como exclusión y molienda.

Los polímeros se pueden obtener mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, cuyos ejemplos se ilustran en los ejemplos del presente documento. La partícula de polímero de amina reticulado, en general, es un producto de reacción de una mezcla de reacción que se somete a condiciones de reacción. La mezcla de reacción también puede contener, en general, componentes que no se incorporan químicamente al producto. Por lo general, la mezcla de reacción comprende monómeros.

En general, las reacciones se realizan de modo que se genere una red polimérica que sea insoluble pero que se pueda solvatar en un gel. Cuando el disolvente de interpenetración es el agua, el material insoluble se describe como un hidrogel. La reacción se lleva a cabo bien en solución, en volumen (es decir, usando los monómeros puros y los compuestos de reticulación) o en medios dispersos. La reacción puede comenzar con la introducción de, por ejemplo, un cambio de temperatura o una irradiación. En general, los polímeros de amina se pueden preparar mediante el crecimiento de cadena o crecimiento en etapas. La polimerización de crecimiento en etapas implica la polimerización de monómeros que contienen grupos funcionales insaturados, incluyendo la polimerización de radicales, la polimerización catiónica y la polimerización aniónica. 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. En algunos casos, se puede desear la adición de una base.

Las reacciones de polimerización para preparar los polímeros de amina incluyen la preparación de una solución acuosa del monómero de amina, opcionalmente, con un tensioactivo, y la adición de una fase orgánica que contiene un disolvente orgánico y, opcionalmente, un tensioactivo, a la fase acuosa. El de reticulación se puede añadir en un proceso por lotes o de forma semicontinua. Por ejemplo, el agente de reticulación se puede añadir a la polimerización de una vez o se puede añadir lentamente durante un período de tiempo.

Las partículas de polímero de amina tienen un diámetro medio de aproximadamente 10 μm a aproximadamente 200 μm . Los intervalos específicos son aquellos en los que las partículas de polímero de amina 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 EE.UU. (USP) <429> desvela métodos de determinación de tamaños de partículas.

Diversas partículas de polímero de amina 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, menos de aproximadamente 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 ; inferiores a aproximadamente un 2 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro inferior a aproximadamente 20 μm ; inferiores a aproximadamente un 1 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro inferior a aproximadamente 20 μm ; inferiores a aproximadamente un 0,5 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro inferior a aproximadamente 20 μm ; inferiores a aproximadamente un 2 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro inferior a aproximadamente 30 μm ; inferiores a aproximadamente un 1 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro inferior a aproximadamente 30 μm ; inferiores a aproximadamente un 1 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro inferior a aproximadamente 30 μm ; inferiores a aproximadamente un 1 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro inferior a aproximadamente 40 μm ; o inferiores 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 de amina tiene una distribución del tamaño de partícula en el que no más 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 de amina se puede describir como al alcance. El alcance de la distribución de las partículas 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 medido 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 Niro n.º A 8 d (revisado en septiembre de 2005), disponible en GEA Niro, Dinamarca, usando el Mastersizer de Malvern.

5 En la actualidad, se ha encontrado que cuando se usan los polímeros de amina y 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. En general, la administración una vez al día o dos veces al día de una cantidad diaria del polímero o de 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.

10 Además, la invención se dirige a métodos de eliminación de ácidos biliares de un sujeto animal mediante la administración de un polímero de amina o una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina, en los que menos de un 25 % de los sujetos que toman el polímero o la composición una vez al día experimentan sucesos gastrointestinales adversos leves o moderados a una dosis de 6,0 gramos/día o inferior. Los sucesos gastrointestinales adversos pueden incluir flatulencia, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, estomatitis, náuseas y/o vómitos. En algunos aspectos, el polímero o la composición se administra dos veces al día y menos de un 25 % de los sujetos que toman el polímero o la composición dos veces al día experimentan sucesos adversos gastrointestinales leves o moderados. En algunos casos, los sujetos que toman el polímero o la composición una vez al día o dos veces al día no experimentan sucesos gastrointestinales adversos graves. Los polímeros de amina o las 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 administrado 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.

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

20 En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método de eliminación de ácidos biliares del tracto gastrointestinal de un sujeto animal que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz de un polímero de amina o una composición que comprende un polímero de amina, en el que el polímero o la 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, el método disminuye el colesterol en suero.

25 Sin el deseo de quedar ligados a ninguna teoría en particular, la tolerabilidad del polímero o de la composición que comprende los polímeros da lugar a propiedades físicas que los polímeros de amina pueden poseer, incluyendo una viscosidad cuando se hidratan y sedimentan 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, midiéndose la viscosidad a una velocidad de cizalla de $0,01 \text{ s}^{-1}$. Esta viscosidad se mide usando un polímero húmedo preparado mezclando bien el polímero con un ligero exceso de fluido intestinal simulado (por USP <26>), dejando que la mezcla sedimente durante 3 días a 37 °C y decantando el líquido libre del polímero húmedo sedimentado. La viscosidad de cizalla en el estado estacionario de este polímero húmedo se puede determinar usando un Reómetro VOR de Bohlin (disponible en Malvern Instruments Ltd., Malvern, RU) 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 manteniendo la temperatura a 37 °C.

30 Los polímeros de amina pueden tener además un límite elástico hidratado y sedimentado de aproximadamente 150 Pa a aproximadamente 4.000 Pa, de aproximadamente 150 Pa a aproximadamente 3.000 Pa, de aproximadamente 150 Pa a aproximadamente 2.500 Pa, de aproximadamente 150 Pa a aproximadamente 1.500 Pa, de aproximadamente 150 Pa a aproximadamente 1.000 Pa, de aproximadamente 150 Pa a aproximadamente 750 Pa o de aproximadamente 150 Pa a aproximadamente 500 Pa, de aproximadamente 200 Pa a aproximadamente 4.000 Pa, de aproximadamente 200 Pa a aproximadamente 2.500 Pa, de aproximadamente 200 Pa a aproximadamente 1.000 Pa, o de aproximadamente 200 Pa a aproximadamente 750 Pa. Se pueden realizar medidas de la desviación de la tensión dinámica (es decir, del 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 cizalla aumenta de 1 a 10⁴ Pa.

5 Los polímeros de amina usados en la presente invención también pueden tener una compresibilidad y una densidad aparente deseables en forma de un polvo seco. Algunas de las partículas de los polímeros de amina en la forma
seca tienen una densidad aparente de aproximadamente 0,8 g/cm³ a aproximadamente 1,5 g/cm³, de
aproximadamente 0,82 g/cm³ a aproximadamente 1,5 g/cm³, de aproximadamente 0,84 g/cm³ a aproximadamente
10 1,5 g/cm³, de aproximadamente 0,86 g/cm³ a aproximadamente 1,5 g/cm³, de aproximadamente 0,8 g/cm³ a
aproximadamente 1,2 g/cm³, o de aproximadamente 0,86 g/cm³ a aproximadamente 1,2 g/cm³. La densidad
aparente influye en el volumen del polímero de amina necesario para su administración a un paciente. Por ejemplo,
una densidad aparente más elevada se traduce en que el volumen más pequeño proporcionará el mismo número de
15 gramos de polímero de amina. Este volumen inferior puede aumentar la observancia del tratamiento por parte del
paciente al permitir que los pacientes perciban que están tomando una cantidad menor debido a que el volumen es
más pequeño.

Un polvo formado por las partículas del polímero de amina 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
20 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*(TD-BD)/TD, en la que
BD y TD son la densidad aparente y la densidad tras el asentamiento, respectivamente. La densidad aparente (BD)
y la densidad tras el asentamiento (TD) se usan para calcular un índice de compresibilidad (CI). Los procedimientos
estandarizados para esta medición se especifican como USP <616>. Se pesa una cantidad del polvo en un cilindro
25 graduado. Se registran la masa M y el volumen inicial Vo (ligeramente asentado). A continuación, se coloca el
cilindro en un aparato que se eleva y después se deja caer el cilindro, desde una altura de 3 mm ± 10 %, a una
velocidad de 250 veces (golpeteos) por minuto. El volumen se mide tras 500 golpeteos y, a continuación de nuevo
tras 750 golpeteos más (1.250 total). Si la diferencia en los volúmenes tras 500 y 1.250 golpeteos es inferior al 2 %,
entonces el volumen final se registra como Vf y el experimento se completa. Por otro lado, el golpeteo se repite en
30 incrementos de 1.250 golpes de una vez, hasta que el cambio de volumen antes y después del golpeteo es inferior
al 2 %. A partir de los datos, se calculan las siguientes cantidades:

Densidad aparente (BD) = M/Vo

Densidad tras el asentamiento (TD) = M/Vf

35 Índice de Compresibilidad (CI, también denominado Índice de Carr) = 100 x (TD-BD)/TD.

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

45 Los polímeros y las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento retienen una cantidad
significativa de las sales biliares unidas a través del intestino delgado, y concretamente, las sales biliares unidas
mediante el polímero no se liberan antes de entrar en el colon o de la excreción del polímero en las heces. La
expresión "cantidad significativa", como se usa en el presente documento, no pretende significar que toda la
50 cantidad de la sal biliar unida se retenga antes de la excreción fecal o de la 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 los ácidos biliares que entran en el colon. A continuación, los ácidos biliares se pueden
liberar del polímero, pero también se pueden excretar básicamente bien intactos o en forma de metabolitos en las
55 heces y, por lo tanto, para los fines de la presente invención, se han retenido suficientemente. La retención de los
ácidos biliares se puede medir mediante la medición de las cantidades de los ácidos biliares en las heces o en
aspirados o extractos colónicos por encima de los niveles basales (es decir, por encima de la cantidad de los ácidos
biliales retenidos en las heces cuando no se administra polímero al sujeto animal). Las cantidades concretas de
sales biliares unidas que se pueden retener varían del aproximadamente 5 % al aproximadamente 100 % por
60 encima de los niveles basales. El polímero o la 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
biliales unidas por encima de los niveles basales. La retención de los ácidos biliares por el polímero se puede
calcular bien directamente con métodos *in vitro* o indirectamente con métodos *in vivo*. El período de retención se
65 produce, en general, durante el tiempo en el que se esté usando el polímero o la composición terapéutica o
profilácticamente. Cuando el polímero o la composición se usan para unirse y retirar las sales biliales del tracto

gastrointestinal, el período de retención es el tiempo de permanencia del polímero o de la composición en el tracto gastrointestinal o el tiempo de permanencia medio del polímero o de la composición en el intestino delgado.

Los polímeros y las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento pueden producir un aumento de la proporción de los ácidos biliares primarios con respecto a los secundarios excretados en las heces. Los ácidos biliares se pueden caracterizar por su sitio de síntesis y modificación; los ácidos biliares primarios (por ejemplo, el ácido cólico y el ácido quenodesoxicólico) se sintetizan en los hepatocitos a partir del colesterol, y los ácidos biliares secundarios y terciarios (por ejemplo, el ácido desoxicólico y el 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 o terciarios; por ejemplo, en desoxicolato (a partir del colato) y en litocolato (a partir del quenodesoxicolato). Un cambio en la proporción de los ácidos biliares excretados hacia los ácidos biliares primarios o sin metabolizar es una medida de la retención *in vivo* de los ácidos biliares por los polímeros. Los polímeros de amina, en una medida *in vivo*, pueden producir, como media, al menos un 11 %, 15 %, 20 %, 30 % o más de ácidos biliares primarios en las heces basándose en los ácidos biliares totales de las heces.

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

Los polímeros de amina se pueden usar para retirar sales biliares de un sujeto animal mediante la administración de una cantidad eficaz del polímero a un sujeto animal que lo necesita. Las sales biliares se pueden unir al y ser retenidas por el polímero de amina y, a continuación, se pueden retirar del tracto gastrointestinal en las heces. Además, los polímeros de amina se pueden usar para reducir el colesterol LDL en suero o el 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 tras 2, 4, 12, 26, 52 o más semanas de tratamiento con el polímero de amina a una dosis diaria a la que el sujeto no experimenta sucesos gastrointestinales adversos graves. En algunos casos, la dosis diaria del polímero de amina 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 menos.

Además, los polímeros de amina 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 más tras 18, 26, 52 o más semanas de tratamiento con el polímero de amina a una dosis diaria a la que el sujeto no experimenta sucesos gastrointestinales adversos graves. En algunos casos, la dosis diaria del polímero de amina 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 tras 2, 4, 12, 26, 52 o más semanas de tratamiento con el polímero de amina a una dosis diaria a la que el sujeto no experimenta sucesos gastrointestinales adversos 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 de amina se pueden usar para mejorar, tratar o reducir la evolución de la enfermedad de Alzheimer.

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

Cuando los polímeros de amina se usan para tratar el IBS-D, se pueden usar en combinación con agentes antidiarreicos tales como opiáceos, opioides o análogos de opioides que incluyen loperamida, codeína, difenoxilato, antagonistas del receptor de la serotonina tales como alosetrón, ramosetrón y cilansetrón, inhibidores de la reabsorción selectiva de la 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 dicitomina, bloqueadores de la secreción de cloruros tales como crofelemer y probióticos.

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

5 Los métodos, los polímeros y las composiciones que se describen en el presente documento son adecuados para la eliminación de sales biliares de un sujeto animal, sujeto que tiene necesidad de dicha eliminación de sales biliares. Por ejemplo, los pacientes que experimentan hipercolesterolemia o hiperlipidemia se benefician de dicha eliminación de sales biliares. Los métodos que se describen en el presente documento se pueden aplicar a estos pacientes independientemente de la afección subyacente que esté provocando los niveles elevados de colesterol en suero o la
10 necesidad de eliminar ácidos biliares.

Los polímeros de amina se pueden administrar una vez, dos veces o tres veces al día. Si el polímero de amina se administra una vez al día, se puede administrar justo antes, con o justo después de la comida principal del día. Además, si se administra una vez al día, se puede administrar en conexión con la liberación de ácidos biliares más elevada, como media, durante un período de veinticuatro horas, desde la vesícula biliar, que por lo general se produce por la mañana. Además, se prefiere que el polímero de amina se administre al menos 3 horas antes o después de cualquier agente que pueda tener una interacción adversa con los polímeros de amina.
15

La pauta posológica para tratar la hipercolesterolemia, aterosclerosis, diabetes, enfermedad de Alzheimer, esteatohepatitis no alcohólica, prurito colestásico, IBS-D, mala absorción idiopática de ácidos biliares o para reducir el colesterol en plasma con la terapia de combinación y las composiciones farmacéuticas de la presente invención se puede seleccionar usando una diversidad de factores. Estos incluyen el tipo, la edad, el peso, el sexo, la dieta y la afección médica del paciente, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, consideraciones farmacológicas tales como la actividad, la eficacia, la farmacocinética y los perfiles de toxicología del compuesto empleado en particular, bien si se utiliza un sistema de administración del fármaco y si el polímero de amina se administra como parte de una combinación farmacológica. Por lo tanto, la pauta posológica empleada en la actualidad puede variar ampliamente.
20
25

El tratamiento inicial de un paciente que padece una afección hiperlipidémica tal como hipercolesterolemia y/o aterosclerosis puede comenzar con las dosis indicadas anteriormente. En general, el tratamiento se debería continuar si fuera necesario durante un período de varias semanas a varios meses o años hasta que la afección se haya controlado o eliminado. Los pacientes sometidos a tratamiento con los polímeros de amina divulgados en el presente documento se pueden controlar de forma rutinaria, por ejemplo, mediante la medida de los niveles de LDL y de colesterol total en suero mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica, para determinar la eficacia de la terapia de combinación. El análisis repetido de dichos datos permite la modificación del régimen de tratamiento durante la terapia de modo que se administren cantidades eficaces óptimas de cada tipo de agente en cada punto temporal, y de modo que también se pueda determinar la duración del tratamiento. De este modo, el régimen/la pauta posológica del tratamiento se puede modificar razonablemente en el transcurso de la terapia de modo que se administre la cantidad más baja del polímero de amina y, opcionalmente, el tratamiento de combinación, y de modo que la administración continúe solamente siempre que sea necesario para tratar de forma satisfactoria la afección hiperlipidémica tal como la hipercolesterolemia y la aterosclerosis.
30
35
40

Si fuera necesario, los polímeros de amina o las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos. La elección de los agentes terapéuticos que se pueden administrar junto con los compuestos de la invención dependerá, en parte, de la afección que se esté tratando. Por ejemplo, se pueden administrar diversos agentes junto con el polímero de amina, incluyendo los agentes usados en la reducción del colesterol LDL o colesterol no HDL en suero, que comprende un inhibidor de la hidroximetil-glutaril-coenzima A reductasa (HMG CoA), un fibrato, un inhibidor de la absorción del colesterol, niacina (es decir, ácido nicotínico o derivados del mismo), un fitoesteroles, un inhibidor de la lipasa intestinal, un inhibidor de la fosfolipasa A2 intestinal o secretada, inhibidores de la síntesis o de la actividad normal de Apo-B100, agonistas de la síntesis o de la actividad normal de ApoA, o cualquier agente que module la absorción o el 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, gemfibrozilo, fenofibrato, o una combinación de los mismos. El inhibidor de la lipasa intestinal puede comprender orlistat. En algunos casos, los polímeros de amina o las 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 del colesterol (por ejemplo, simvastatina y ezetimiba), o un inhibidor de la HMG CoA reductasa y un inhibidor de la lipasa intestinal.
45
50
55
60

En otro ejemplo, otros agentes se pueden administrar junto con el polímero de amina, incluyendo agentes usados en la prevención o el tratamiento de la diabetes, la 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 antagonista del glucagón, un antagonista del receptor retinoide X (RXR), un agonista del
65

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, 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 pretende significar 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 u otros organismos adecuados considera normal. En otro ejemplo, otros agentes se pueden administrar junto con el polímero de amina, incluyendo un agente antiplaquetario, un betabloqueador, un inhibidor del sistema de renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), un modulador del RAAS (por ejemplo, inhibidores de la enzima que convierte la 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 de amina también se pueden administrar con otros agentes reductores del 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 sultosílico, 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 de amina 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 la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTP), probucol, un inhibidor de la absorción del colesterol (por ejemplo, ezetimiba y 1-(4-fluorofenil)-3(R)-3(S)-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopilo), 4(S)-4-hidroxifenol-(2-azetidiona) descrita en las patentes de EE.UU. n.º 5.727.115 y 5.846.966), un inductor del receptor de LDL, un inhibidor de la agregación plaquetaria (por ejemplo, un antagonista del receptor de la glicoproteína fibrinógeno IIb/IIa), aspirina, vitamina B₆ (o piridoxina), vitamina B₁₂ (o cianocobalamina), una sal farmacéutica hidrosoluble 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. Beneficio terapéutico pretende significar la erradicación, mejora o prevención del trastorno subyacente que se está tratando. Por ejemplo, en un paciente con hipercolesterolemia, el beneficio terapéutico incluye la erradicación o la mejora de la hipercolesterolemia subyacente. Además, se obtiene un beneficio terapéutico con la erradicación, mejora o 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 de amina o la composición de la invención se pueden administrar a un paciente con riesgo de desarrollar hipercolesterolemia o diabetes, o a un paciente que informe de uno o más de los síntomas fisiológicos de hipercolesterolemia o diabetes, incluso aunque no se haya realizado un diagnóstico de hipercolesterolemia o diabetes.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen composiciones en las que los polímeros de amina están presentes en una cantidad eficaz, es decir, en una cantidad eficaz para obtener beneficio terapéutico o profiláctico. La cantidad real eficaz para una aplicación en particular dependerá del paciente (por ejemplo, edad, peso, etc.), de la afección que se esté tratando y de la vía de administración. La determinación de una cantidad eficaz pertenece a las capacidades de los expertos en la materia, en especial a la luz de la divulgación del presente documento. La cantidad eficaz para su uso en seres humanos se puede calcular a partir de modelos animales. Por ejemplo, se puede formular una dosis para seres humanos para alcanzarse concentraciones gastrointestinales que hayan resultado ser 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 las 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 de amina o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o las composiciones que se describen en el presente documento se pueden administrar al paciente usando una gran variedad de vías o modos de administración. Las vías más preferidas de administración son la vía oral, intestinal o rectal. Los expertos en la materia conocen las vías de administración rectal. Las vías de administración intestinal, en general, se refieren 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 preferida es la oral.

Los polímeros (o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) se pueden administrar en sí o en forma de una composición farmacéutica en la que el/los compuesto/s activo/s está/n en combinación o mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas para su 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 seleccionada.

Para la administración oral, los polímeros o las composiciones de la invención se pueden formular fácilmente mediante la combinación del polímero o de la composición con excipientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Dichos excipientes permiten que las composiciones de la invención se formulen en forma de polvos, comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensiones, obleas y similares, para la ingestión oral por un paciente que se vaya a tratar. Los preparados farmacéuticos para su uso oral se pueden obtener en forma de un excipiente sólido, opcionalmente moliendo una mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, tras 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; preparados de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona (PVP); y diversos agentes saborizantes conocidos en la técnica. Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes, tales como la polivinilpirrolidona reticulada, goma de agar o ácido algínico o una de sus sales tal como alginato sódico.

Además, la composición de polímero de amina puede comprender una o más vitaminas liposolubles tales como las vitaminas A, D, E, K, o una combinación de las mismas. Se puede añadir a la composición una cantidad de la vitamina liposoluble que sea suficiente para administrar aproximadamente el nivel diario de ingesta dietética (es decir, la Ingesta Diaria de Referencia (RDI)), que, en la actualidad, es de 3.000 UI, 400 UI, 30 UI, 80 µg, respectivamente, para la vitaminas A, D, E y K.

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

Los polímeros de amina o las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de comprimido masticable o que se disgrega 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 de amina 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, una cápsula u otra forma de dosificación oral que contiene una cantidad del polímero de amina. En general, el polímero se administra en 4, 3, 2 o 1 dosis unitarias en un período de 24 horas, lo que proporciona una dosis diaria del polímero al sujeto en tratamiento.

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 saturado 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 un enlace de amido divalente (es decir,

difuncional), (es decir, .

El término "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 átomos carbonos en la parte del anillo, tales como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido, bifenilo sustituido o naftilo sustituido. El fenilo y el fenilo sustituido son los grupos arilo más preferidos. 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. Los ejemplos de grupos cicloalquilo no sustituidos 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 átomos de carbonos terminales del grupo, o si el grupo es cíclico, de cada dos átomos de carbono diferentes del anillo. Por ejemplo, alquileneno representa un grupo alquilo divalente tal como metileno (-CH₂-) o etileno (-CH₂CH₂-), 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 un enlace de éter divalente (es decir, difuncional) (es decir, -O-).

El término "éster", como se usa en el presente documento, representa un enlace de éster divalente (es decir, difuncional) (es decir, -C(O)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 del anillo son carbono. Algunos restos de heteroarilo ilustrativos 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 monovalente saturado o insaturados de 4 a 8 átomos en el anillo en forma protonada o sin protonar, en el que uno o dos átomos del anillo son uno o varios heteroátomos, seleccionados independientemente entre N, O y S, y los restantes átomos del 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. Los grupos heterociclo ilustrativos 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" 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 está reemplazado por uno o más grupos sustituyentes tales como hidroxilo (-OH), alquiltio, fosfino, amido (-CON(R_A)(R_B), en el que R_A y R_B son independientemente hidrógeno, alquilo o arilo), amino(-N(R_A)(R_B), en el que R_A y R_B son independientemente hidrógeno, alquilo o arilo), halo (flúor, cloro, bromo o yodo), sililo, nitro (-NO₂), un éter (-OR_A en el que R_A es alquilo o arilo), un éster (-OC(O)R_A en el que R_A es alquilo o arilo), ceto (-C(O)R_A en el que R_A es alquilo o arilo), heterociclo, y similares. Cuando el término "sustituido" introduce 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".

Como se usa en el presente documento, "posibles sitios de reacción" de los monómeros de amina son átomos de nitrógeno unidos a uno o más átomos de hidrógeno.

Habiéndose 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

Para ilustrar adicionalmente la presente invención se proporcionan los siguientes ejemplos no limitantes. Para los análisis *in vitro* e *in vivo* detallados más adelante en los ejemplos, se usaron los siguientes ensayos.

Protocolo 1: Condiciones que imitan el intestino delgado inferior (Ensayo A). Se midieron los polímeros de amina 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).

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, se descongeló la solución de ensayo 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. Se liofilizaron los polímeros de amina que se iban a analizar durante un mínimo de 18 horas y se repartieron de forma exacta en tubos de ensayo de borosilicato de 16 x 100 mm, conteniendo cada tubo entre 23 y 28 mg de la muestra de ensayo. Se anotó el peso exacto y se añadió la solución anterior usando una pipeta desechable de 10 ml, de modo que la concentración del polímero era de 2,5 mg/ml. Se cubrieron los tubos 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. Se extrajeron los polímeros 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 bien a viales de IC de vidrio con tabiques de caucho o a placas de 96 pocillos profundos para muestras, de polipropileno.

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, dotado de 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, se calculó la concentración de cada componente en la muestra en mM.

Mediante la comparación de las concentraciones en el equilibrio de glicocolato (GCeq) y glicodesoxicolato (GDCeq), 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 mmol/g de polímero.

En algunos casos, también se determinó la concentración de fosfato mediante la inyección de 20 µl de filtrado sobre columnas de intercambio aniónico fuerte (Dionex AG11-HC 50 x 4 mm de DI y Dionex AS11-HC 250 x 4 mm de DI) usando un Módulo de Separación de Alliance 2795 de Waters dotado de una válvula de intercambio de 6 columnas 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. También se inyectaron patrones de fosfato a concentraciones diferentes en el mismo sistema y, a continuación, se formó la curva de calibración mediante la representación del área máxima frente a la concentración. Basándose en el área máxima encontrada en la muestra y la curva de calibración correspondiente, se calculó la concentración de fosfato de la muestra en mM.

Mediante la comparación de las concentraciones en equilibrio de fosfato (Peq) 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 mmol/g de polímero.

Protocolo 2: Condiciones que imitan el intestino delgado superior (Ensayo B). También se midieron los polímeros de amina en condiciones que imitaban las encontradas en el intestino delgado superior tras una comida (Fordtran, J. S. y Locklear, T. W. (1966) "Ionic constituents and osmolality of gastric and small-intestinal fluids after eating", *Am J Dig Dis* 11: 503-521; Northfield, T. C. 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, D. F., *et al.* (1988) "Measurement of gastrointestinal pH profiles in normal ambulant human subjects", *Gut* 29: 1035-1041). Se evaluó el rendimiento de unión de las sales biliares de los polímeros de ensayo 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 exacta en 16 tubos de ensayo de borosilicato x 100 mm, conteniendo cada tubo entre 28 y 33 mg de la muestra de ensayo. En ciertos casos, se ajustó la concentración de polímero de 2,5 mg/ml a 1 mg/ml. Por otro lado, el procedimiento fue idéntico al que se ha descrito en el Protocolo 1 mencionado anteriormente, a excepción de 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 ácido oleico (OA) en muestras de filtrado, se inyectaron 20 μ l en un sistema de HPLC que estaba dotado de una columna Phenomenex Luna C8 (2) (100 Å, 5 μ m, 50 x 2,00 mm) y un detector de UV. 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. A continuación, se formó la curva de calibración de cada componente mediante la representación del área máxima frente a la concentración. Basándose en el área máxima de GC, GDC, OG u OA encontrada en la muestra y la curva de calibración correspondiente, se calculó la concentración de cada componente de la muestra en mM.

Mediante la comparación de las concentraciones en equilibrio de glicocolato (GCeq), glicodesoxicolato (GDCeq), oleil glicerol (OGeq) y/o ácido oleico (OAEq) 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 mmol/g de polímero.

Modelo de Hámster. Para la recogida de datos *in vivo*, se adquirieron hámster Golden Syrian macho (8-9 semanas de vida) en Charles River Laboratories (Wilmington, MA). Tras la llegada, se sometieron los animales 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 por el 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. Se mezclaron polímeros de amina en la dieta occidental a una dosis del 0,5 % para preparar las dietas de ensayo. Para iniciar el estudio, todos los hámsteres se movieron a jaulas metabólicas individuales que permitían la separación y la recogida de las heces. Los animales de los grupos de ensayo se cambiaron a las dietas del ensayo, mientras que los animales del grupo sin tratar se mantuvieron con la dieta occidental sin polímero de amina añadido. Se midió la ingesta de alimentos durante los cuatro siguientes días consecutivos. Para cada hámster, se recogieron las heces de los últimos tres días del período de tratamiento, se combinaron, se liofilizaron y, a continuación, se homogenizaron moliendo con mano y mortero. A continuación, se extrajeron las muestras de heces para el análisis de las sales biliares fecales.

En algunos casos, se realizó un período de tratamiento de línea basal, en el que se colocaron todos los grupos de animales en jaulas metabólicas como se ha descrito anteriormente y se alimentaron solamente con dieta occidental sin artículo de ensayo añadido. Se recogieron las heces como se ha descrito anteriormente y se determinó el efecto del polímero de amina en la excreción fecal de las sales biliares mediante la comparación de la línea basal frente a los períodos de tratamiento. De otro modo, se determinó el efecto del polímero de amina en la excreción fecal de las sales biliares mediante la comparación de los grupos sin tratar frente a los grupos de ensayo.

Se analizaron las sales biliares fecales de hámster usando una modificación del procedimiento informado por Porter y colaboradores (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. Se tapó el tubo de ensayo con una canica y se calentó a 190-200 °C durante 2 h. Tras un período de refrigeración, se añadió 1 ml de NaCl al 20 % y 0,2 ml de HCl 6 N. Tras una breve mezcla, se añadieron 6 ml de éter dietílico. Se tapó el tubo, se sometió a agitación vorticial durante 5 min y, a continuación, se centrifugó a 1.000 x g durante 5 min. Se transfirió la fase de éter dietílico a un vial de vidrio de 20 ml. Se realizaron dos extracciones adicionales con 6 ml de éter dietílico y se combinaron los extractos. El éter se evaporó completamente con una corriente de aire. A continuación, se disolvió el residuo en 3 ml de metanol y se cuantificaron las sales biliares (ácido cólico, ácido 3-OH-12Oxo-Colánico, ácido quenodesoxicólico, ácido desoxicólico y ácido litocólico) mediante LC-MS.

Ejemplo 1: Polímeros de aminopropilimidazol (API) con dibromooctano, dibromodecano y dibromododecano

Se realizaron las síntesis de materiales reticulados de imidazol usando síntesis paralelas. Se dispensó un monómero de imidazol a viales de vidrio de 40 ml. Se añadieron a cada vial una solución del monómero de reticulación de fórmula X-R₁-X, en la que X es bromo y R₁ es como se menciona en la siguiente tabla (N,N'-dimetilformamida (DMF) al 40 % en peso en el caso de 1,10-dibromodecano y 1,12-dibromododecano, y pura en el caso del dibromooctano), disolventes y Na₂CO₃. Se taparon los viales y se calentaron durante 17 horas a 70 °C. La mayoría de los viales que contenía un tapón sólido de polímero. Se lavó el polímero en agua, a continuación, se hinchó y se trituró en metanol, se lavó en metanol (dos veces), se lavó con ácido clorhídrico acuoso (0,5 M), agua (una vez), hidróxido de sodio (0,01 M, tres veces), agua (dos veces), y se liofilizó hasta la sequedad.

N.º de muestra	Agente de reticulación (R1)	Proporción molar del monómero: monómero de reticulación	Monómero de reticulación	API	DMF	MeOH	Na ₂ CO ₃
			(mg)	(ul)	(ul)	(ul)	(mg)
1-A3	Alquileno C ₈	1:1,4	2.258	707	1.729	1.729	1.484
1-A4	Alquileno C ₁₀	1:1,1	2.175	786	1.729	1.729	1.650
1-A5	Alquileno C ₁₀	1:1,4	2.311	657	1.729	1.729	1.377
1-A6	Alquileno C ₁₂	1:1,1	2.228	736	1.729	1.729	1.545
1-B1	Alquileno C ₁₂	1:1,4	2.358	612	1.729	1.729	1.285

Se determinaron la capacidad de unión, la afinidad de unión y la retención de la unión a los ácidos biliares para cada polímero resultante mediante el ensayo A, el ensayo B y el modelo de hámster, y los resultados se presentan en la siguiente tabla.

5

N.º de muestra	Afinidad de unión a los AB	Capacidad de unión a los AB	Retención de la unión a los AB	Unión a los AB	Hinchamiento
	Ensayo A (mmol/g)	Ensayo B (mmol/g)	Hámster (mmol/g)	AB al 1º % en heces*	(g/g)
1-A3	0,48	2,68	0,54	3,5	9,59
1-A4	0,61	2,49	0,58	8,7	22,01
1-A5	0,61	2,34	0,61	11,2	10,49
1-A6	0,68	2,25			18,22
1-B1	0,68	2,09	0,58	21,7	4,67

*Ácidos biliares al % principal (1º) en heces como el % del total medido: es decir, (ácido cólico + ácido quenodesoxicólico) x 100/

10 (ácido cólico + ácido quenodesoxicólico + ácido 3-OH-12Oxo-colánico + ácido desoxicólico + ácido litocólico).

Ejemplo 2: Polímeros de aminopropilimidazol (API) con dibromopropano - Comparador

15 Se realizaron las síntesis de materiales reticulados de imidazol usando síntesis paralelas. Se dispensó un monómero de imidazol a un vial de vidrio de 40 ml. Se añadió al vial dibromopropano y Na₂CO₃. Se taparon los viales y se calentaron durante 17 horas a 70 °C. El vial contenía un tapón sólido de polímero. Se lavó el polímero en agua, a continuación, se hinchó y se trituró en metanol, se lavó en metanol (dos veces), se lavó con ácido clorhídrico acuoso

20

(0,5 M), agua (una vez), hidróxido de sodio (0,01 M, tres veces), agua (dos veces), y se liofilizó hasta la sequedad.

N.º de muestra	Proporción molar del monómero: monómero de reticulación	Dibromo-propano	API	DMF	MeOH	Na ₂ CO ₃
		(mg)	(ul)	(ul)	(ul)	(mg)
1-A1	1:1,4	1.675	1.263	1.729	1.729	2.650

Se determinaron la capacidad de unión, la afinidad de unión y la retención de la unión a los ácidos biliares para cada polímero resultante mediante el ensayo A, el ensayo B y el modelo de hámster, y los resultados se presentan en la siguiente tabla.

25

N.º de muestra	Afinidad de unión a los AB	Capacidad de unión a los AB	Retención de la unión a los AB	Unión a los AB	Hinchamiento
	Ensayo A (mmol/g)	Ensayo B (mmol/g)	Hámster (mmol/g)	AB al 1º % en heces*	(g/g)
1-A1	0,57	2,29	0,40	14,8	32,20

*Ácidos biliares al % principal en heces como el % del total medido: es decir, (ácido cólico + ácido quenodesoxicólico) x 100/

5 (ácido cólico + ácido quenodesoxicólico + ácido 3-OH-12Oxo-colánico + ácido desoxicólico + ácido litocólico).

Ejemplo 3: Polímeros de aminopropilimidazol (API) con dicloroxileno

- 10 Se realizaron las síntesis de materiales reticulados de imidazol usando robots dispensadores con capacidades de dispensación de líquido y polvo. Se dispensó un monómero de imidazol a viales de vidrio de 8 ml. Se añadieron a cada vial dicloroxileno, disolventes y Na₂CO₃ en las cantidades que se muestran en la siguiente tabla. Se taparon los viales y se calentaron durante 17 horas a 70 °C. La mayoría de los viales contenía un tapón sólido de polímero. Se lavó el polímero en agua, a continuación, se hinchó y se trituró en metanol, se lavó en metanol (dos veces), se lavó con ácido clorhídrico acuoso (0,5 M), agua (una vez), hidróxido de sodio (0,01 M, tres veces), agua (dos veces), y se liofilizó hasta la sequedad.
- 15

N.º de muestra	Proporción molar del monómero: monómero de reticulación	Dicloro-xileno	API	DMF	MeOH	Na ₂ CO ₃
		(mg)	(ul)	(ul)	(ul)	(mg)
2-B3	1:1,1	308	191	188	225	339
2-B4	1:1,4	392	191	219	262	339
2-B5	1:1,7	476	191	250	299	339
2-B6	1:2	559	191	282	336	339

- 20 Se determinaron la capacidad de unión, la afinidad de unión y la retención de la unión a los ácidos biliares para cada polímero resultante mediante el ensayo A, el ensayo B y el modelo de hámster, y los resultados se presentan en la siguiente tabla.

N.º de muestra	Unión a los ácidos biliares	Unión a los ácidos biliares
	Ensayo A (mmol/g)	Ensayo B (mmol/g)
2-B3	0,56	1,52
2-B4	0,54	1,13
2-B5	0,51	1,15
2-B6	0,54	1,34

Ejemplo 4: Polímeros de aminopropilimidazol (API) con epíclorhidrina (ECH) - Comparador

- 25 Se realizaron las síntesis de materiales reticulados de imidazol usando robots dispensadores con capacidades de dispensación de líquido y polvo. Se dispensó un monómero de imidazol a un vial de vidrio de 40 ml. Se añadieron al vial epíclorhidrina (ECH) y agua. Se taparon los viales y se calentaron durante 17 horas a 70 °C. La mayoría de los

viales contenía un tapón sólido de polímero. Se hinchó el polímero y se trituró en metanol, se lavó en metanol (dos veces), se lavó con ácido clorhídrico acuoso (1 M), agua (tres veces) y se liofilizó hasta la sequedad.

N.º de muestra	Proporción molar del monómero: monómero de reticulación	ECH	API	Agua
		(ul)	(ul)	(ul)
3-A1	1:1,1	910	1.262	2.400

- 5 Se determinaron la capacidad de unión, la afinidad de unión y la retención de la unión a los ácidos biliares para cada polímero resultante mediante el ensayo A, el ensayo B y el modelo de hámster, y los resultados se presentan en la siguiente tabla.

N.º de muestra	Unión a los ácidos biliares	Unión a los ácidos biliares	Unión a los biliares	Unión a los ácidos biliares	Hincharamiento (g/g)
	Ensayo A (mmol/g)	Ensayo B (mmol/g)	Hámster (mmol/g)	AB al % principal en heces*	
3-A1	0,35	2,80	0,22	6,7	13,82

- 10 *Ácidos biliares al % principal en heces como el % del total medido: es decir, (ácido cólico + ácido quenodesoxicólico) x 100/ (ácido cólico + ácido quenodesoxicólico + ácido 3-OH-12Oxo-colánico + ácido desoxicólico + ácido litocólico).

Ejemplo 5: Polímeros de aminopropilimidazol (API) con agente de reticulación de diepóxido

- 15 Se realizaron las síntesis de materiales reticulados de imidazol usando robots dispensadores con capacidades de dispensación de líquido y polvo. Se dispensó un monómero de imidazol a viales de vidrio de 40 ml. Se añadieron a cada vial el monómero de reticulación de diepóxido y disolvente, si se usó, en las cantidades que se muestran en la siguiente tabla. Se taparon los viales y se calentaron durante 17 horas a 70 °C. La mayoría de los viales contenía un tapón sólido de polímero. Se hinchó el polímero y se trituró en metanol, se lavó en metanol (dos veces), se lavó con ácido clorhídrico acuoso (0,5 M para las muestras 2-A3 y A-4, y 1 M para las muestras 4-B5 y B6), agua (una vez), hidróxido de sodio (0,01 M, tres veces - solo en el caso de las muestras 2-A3 y A-4), agua (dos veces) y se liofilizó hasta la sequedad.

N.º de muestra	Proporción molar del monómero: monómero de reticulación	Monómero de reticulación de diepóxido	Monómero de reticulación	API	DMF
			(ul)	(ul)	(ul)
4-B5	1:1,7	1,3-butadieno-diepóxido	291	264	636
4-B6	1:2	1,3-butadieno-diepóxido	312	241	636
2-A3	1:1,1	1,2,7,8-Diepoxioctano	251	191	
2-A4	1:1,4	1,2,7,8-Diepoxioctano	319	191	

- 25 Se determinaron la capacidad de unión, la afinidad de unión y la retención de la unión a los ácidos biliares para cada polímero resultante mediante el ensayo A, el ensayo B y el modelo de hámster, y los resultados se presentan en la siguiente tabla.

N.º de muestra	Afinidad de unión a los AB	Capacidad de unión a los AB
	Ensayo A (mmol/g)	Ensayo B (mmol/g)
4-B5	0,32	1,31
4-B6	0,31	1,17
2-A3	0,46	1,49
2-A4	0,47	0,95

Ejemplo 6: Polímeros de aminopropilimidazol (API) con triglicidiléter de trimetilpropano

- 5 Se realizaron las síntesis de materiales reticulados de imidazol usando robots dispensadores con capacidades de dispensación de líquido y polvo. Se dispensó un monómero de imidazol a viales de vidrio de 8 ml. Se añadieron a cada vial triglicidiléter de trimetilpropano y *N,N'*-dimetilformamida (DMF), en las cantidades que se muestran en la siguiente tabla. Se taparon los viales y se calentaron durante 17 horas a 70 °C. La mayoría de los viales contenía un tapón sólido de polímero. Se hinchó el polímero y se trituró en metanol, se lavó en metanol (dos veces), se lavó con ácido clorhídrico acuoso (1 M), agua (tres veces), y se liofilizó hasta la sequedad.
- 10

N.º de muestra	Proporción molar del monómero: monómero de reticulación	TTE	API	DMF
		(ul)	(ul)	(ul)
5-C4	1:0,81	343	193	636
5-C5	1:0,97	363	171	636
5-C6	1:1,13	379	153	636

- 15 Se determinaron la capacidad de unión, la afinidad de unión y la retención de la unión a los ácidos biliares para cada polímero resultante mediante el ensayo A, el ensayo B y el modelo de hámster, y los resultados se presentan en la siguiente tabla.

N.º de muestra	Afinidad de unión a los AB	Capacidad de unión a los AB
	Ensayo A (mmol/g)	Ensayo B (mmol/g)
5-C4	0,38	1,97
5-C5	0,40	1,73
5-C6	0,43	1,49

Ejemplo 9: Diclorhidrato de 2-(2-metilimidazolil)etilamina (MIEA) con dibromodecano (DBD)

- 20 Se realizaron las síntesis de materiales reticulados de imidazol usando robots dispensadores con capacidades de dispensación de líquido y polvo. Se dispensó un monómero de imidazol a viales de vidrio de 8 ml. Se añadieron a cada vial dibromodecano (DBD) y disolventes y carbonato de sodio, en las cantidades que se muestran en la siguiente tabla. Se taparon los viales y se calentaron durante 17 horas a 70 °C. La mayoría de los viales contenía un tapón sólido de polímero. Se hinchó el polímero y se trituró en metanol, se lavó en metanol (dos veces), se lavó con ácido clorhídrico acuoso (0,5 M), agua (tres veces), y se liofilizó hasta la sequedad.
- 25

N.º de muestra	Proporción molar del monómero: monómero de reticulación	MIEA	DBD	NMP	Agua	Na ₂ CO ₃
		(mg)	(mg)	(ul)	(ul)	(mg)
8-B3	1:1,1	113	187	235	78	120
8-B4	1:1,4	96	204	235	78	103
8-B5	1:1,7	84	216	235	78	90

Se determinaron la capacidad de unión, la afinidad de unión y la retención de la unión a los ácidos biliares para cada polímero resultante mediante el ensayo A, el ensayo B y el modelo de hámster, y los resultados se presentan en la siguiente tabla.

5

N.º de muestra	Afinidad de unión a los AB	Capacidad de unión a los AB
	Ensayo A (mmol/g)	Ensayo B (mmol/g)
8-B3	0,62	2,29
8-B4	0,64	1,86
8-B5	0,63	1,84

Ejemplo 18: Polimerización en emulsión del monómero funcional de imidazol reticulado o el monómero funcional de amina

10

Se realizaron las síntesis de materiales reticulados de imidazol usando síntesis paralelas. Se dispensó un monómero de imidazol (5,5 g, 30,34 mmol) que figuran en la siguiente tabla en viales de vidrio de 40 ml dotados de agitador superior, condensador, termómetro y un baño de aceite. A continuación, se añadió agua (13,1 ml) y se agitó la mezcla resultante durante 5 minutos. Entonces se añadió tensioactivo acuoso de sal sódica del ácido dodecibencenosulfónico (3,38 g, solución acuosa al 15 % en peso). Se agitó la mezcla resultante a 100 rpm durante 10 minutos. Se añadió una solución del monómero de reticulación que figura en la siguiente tabla (3,37 g, 36,41 mmol). A continuación, se cargó la capa orgánica en el reactor; heptanos (26,18 ml) seguidos de solución de oleato de sorbitán (Span 80) (24,62 ml, heptanos al 15 % en peso). Se agitó la mezcla final a 200 rpm con un agitador superior. La temperatura interna de la reacción fue a 70 °C. Tras 17 horas, se realizó el tratamiento de Dean-Stark a 80 °C para eliminar el agua usando el azeótropo de heptanos y agua. Esto se realizó aumentando la temperatura del baño de aceite circulante hasta 100 °C durante 3 horas y luego aumentándola adicionalmente hasta 110 °C. El punto final del proceso se identificó mediante la temperatura alcanzada por la mezcla de 98 °C o hasta que se recogió todo el agua añadida inicialmente a la mezcla de reacción.

15

20

25

Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se detuvo la agitación y se separó la capa orgánica por decantación. Se lavó el producto resultante con heptanos dos veces, alcohol isopropílico dos veces, y finalmente, con *N*-metilpirrolidona una vez.

30

Modificación hidrófoba de las perlas anteriores. Se dispersaron las perlas recogidas tras la etapa de lavado anterior (5,5 g) en 28,17 ml de disolvente de *N*-metilpirrolidona. Entonces, se añadió la solución del monómero hidrófobo de fórmula X-R₁-X, en la que X es bromo y R₁ es de como aparece en la siguiente tabla (9,96 g, 30,34 mmol), y se agitó la mezcla a 200 rpm, 80 °C durante 17 horas. Se lavó el producto resultante con *N*-metilpirrolidona una vez, dos veces con metanol, dos veces con ácido clorhídrico 0,5 M, una vez con agua, dos veces con bicarbonato de sodio dos veces y, finalmente, tres veces con agua. El producto se liofilizó a sequedad durante 24 horas.

35

N.º de muestra	Monómero	Agente de reticulación	Proporción de monómero/ agente de reticulación	Post-modificación hidrófoba	Monómero/ hidrófobo
14-A1	Mon 1	ECH	1:2	Hyph 1	1:1
15-A1	Mon 2	DCP	1:2	Hyph 1	1:1
16-A1	Mon 3	Xlin 1	1:2	Hyph 2	1:1

Abreviaturas:

- 5 Mon 1: 7-(1*H*-imidazol-1-il)heptan-1-amina
 Mon 2: 7-(2-metil-*H*-imidazol-1-il)heptan-1-amina
 Mon 3: bis-(3-aminopropil)amina
 ECH: epiclorohidrina
 DCP: 1,3-dicloropropanol
 10 Xlin 1: 4,4-(propan-1,3-diil)bis(1-(10-bromodecil)-1-metilpiperidinio)
 Hyph 1: 1,12-dibromododecano
 Hyph 2: 1,10-dibromododecano.

15 Se determinaron la capacidad de unión, la afinidad de unión y la retención de la unión a los ácidos biliares para cada polímero resultante mediante el ensayo A, el ensayo B y el modelo de hámster, y los resultados se presentan en la siguiente tabla.

N.º de muestra	Capacidad de unión a los ácidos biliares Ensayo B (mmol/g)	Afinidad de unión a los ácidos biliares Ensayo A (mmol/g)	Retención de la unión a los ácidos biliares Hámster (mmol/g)	Hinchamiento (g/g)
14-A1	2,09	0,55	0,19	2,48
15-A1	2,79	0,41		
16-A1	2,53	0,62		20,5

Ejemplo 19: Polimerización en solución de monómero funcional de imidazol reticulado o amina o epoxi

- 20 Se realizaron las síntesis de materiales reticulados de imidazol usando síntesis paralelas. Se dispensó un monómero de imidazol que figura en la siguiente tabla a viales de vidrio de 40 ml dotados de agitador magnético. A continuación, se añadió disolvente; se usó agua como agente de reticulación hidrosoluble y N-metilpirrolidona como agentes de reticulación solubles orgánicos. Se agitó la solución resultante durante 5 minutos. Entonces, se añadió una solución del monómero de reticulación que figura en la siguiente tabla. Se taparon los viales y se calentaron durante 17 horas a 70 °C con agitación. Se obtuvo un gel duro claro. Se trituró el gel con un mezclador ultrasónico durante 30 minutos en metanol y luego se lavó con metanol dos veces, con ácido clorhídrico acuoso 0,5 M una vez, con agua una vez, con bicarbonato de sodio dos veces y, finalmente, con agua tres veces.

N.º de muestra	Monómero	Agente de reticulación	Proporción de monómero/ agente de reticulación
17-A1	Mon 5	Xlin 2	1:5
18-A1	Mon 6	Xlin 2	1:7
18-A2	Mon 7	Xlin 2	1:7
19-A2	Mon 1	ECH	1:4
20-A1	Mon 8	ECH	1:4

N.º de muestra	Monómero	Agente de reticulación	Proporción de monómero/ agente de reticulación
21-A1	Mon 9	ECH	1:4
22-A1	Mon 9	Xlin 3	1:2
23-A1	Mon 6	Xlin 2	1:1

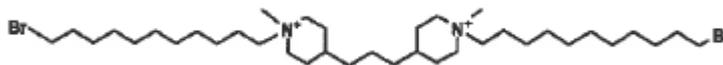
Abreviaturas:

- 5 Mon 1: 7-(1*H*-imidazol-1-il)heptan-1-amina
 Mon 5: 4-decildipropiltriamina
 Mon 6: 1,10-diaminododecano
 Mon 7: 1,12-diaminododecano
 Mon 8: Bromuro de 3-(12-aminododecel)-1-(3-aminopropil)-2-metil-1*H*-imidazol-3-io
 Mon 9: Bromuro de 1,3-bis(7-aminoheptil)-1*H*-imidazol-3-io
 10 Xlin 2: 2-metil-1,3-bis(oxiran-2-ilmetil)-1*H*-imidazol-3-io
 ECH: epíclorohidrina
 Xlin 3: 1,12-dibromododecano.

- 15 Se determinaron la capacidad de unión, la afinidad de unión y la retención de la unión a los ácidos biliares para cada polímero resultante mediante el ensayo A, el ensayo B y el modelo de hámster, y los resultados se presentan en la siguiente tabla.

N.º de muestra	Proporción de agente de reticulación: monómero	ECH	API	Agua	heptano	DBSA	Span 80
		(ml)	(ml)	(ml)	(ml)	(ml, en agua, 15% en peso)	(ml, en heptanos, 15 % en peso)
24-A1	1:1,4	17,4	19,1	59,2	117,8	14,8	110,8
25-C2	1:1,1	13,7	19,1	46,6	105,9	20,7	99,6

- 20 Ejemplo 25: Síntesis de 4,4'-(propano-1,3-diil)bis(1-(11-bromoundecil)-1-metil-piperidinio)

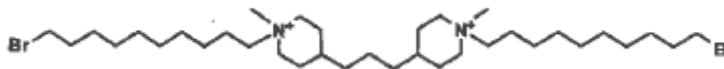


- 25 Se calentó a reflujo una mezcla de 11-bromo-undecanol (31,65 g, 0,126 mol) y 4,4'-trimetilenbis(1-metilpiperidina) (5 g, 0,021 mol) en metanol (50 ml) durante 17 horas. Se retiró el metanol por evaporación rotatoria. Al residuo, se añadió tolueno (100 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. Se retiró el disolvente por filtración. Se lavó el sólido con tolueno (100 ml) y éter (2 x 100 ml). Tras secar a alto vacío, se obtuvo 4,4'-(propano-1,3-diil)bis(1-(11-hidroxiundecil)-1-metil-piperidinio) en forma de un polvo blanco (15,5 g, rendimiento del 100 %). MS m/e (M²⁺), calculado 290,3; encontrado 290,5.

- 30 Se colocó 4,4'-(propano-1,3-diil)bis(1-(11-hidroxiundecil)-1-metilpiperidinio) (15,5 g, 0,21 mol) en un matraz a presión. Se añadió ácido bromhídrico (48 % en agua, 50 ml) y se ajustó el matraz para cerrarlo herméticamente. Se agitó la reacción a 120 °C durante 17 horas. Se destiló azeotrópicamente la mezcla de reacción con THF y tolueno para eliminar el exceso de ácido bromhídrico. Se secó el residuo en horno de vacío a 35 °C durante 24 horas, dando 17,27 g de producto en bruto en forma de un polvo de color marrón claro (94,9 %).

- 35 Se recristalizó el producto en bruto (4,02 g) en isopropanol (20 ml), dando 4,4'-(propano-1,3-diil)bis(1-(11-bromoundecil)-1-metil-piperidinio) en forma de un sólido blanquecino (3,11 g, recuperación del 77,4 %). MS m/e (M²⁺), calculado: 353,2; encontrado: 353,3.

- 40

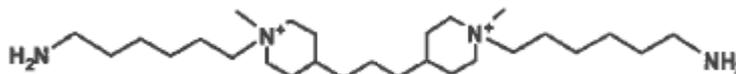
Ejemplo 26: Síntesis de 4,4'-(propan-1,3-diil)bis(1-(10-bromodecil)-1-metilpiperidinio)

- 5 Se añadieron dibromodecano (94,5 g, 0,32 mol) y 40 ml de metanol a un matraz de fondo redondo. Se calentó el matraz hasta 55 °C durante 15 minutos. La mezcla se volvió una solución amarilla, clara. Se añadió 4,4'-trimetilenbis(1-metilpiperidina) (15 g, 0,063 mol) a la solución, y se dejó la mezcla de reacción en agitación a 55 °C durante 17 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se vertió la mezcla de reacción en 450 ml de acetona:hexano a 3:1. Se retiró el disolvente tras la centrifugación. Se lavó el sólido con hexano (500 ml) y éter dietílico (500 ml). Tras secar en un horno de vacío a 35 °C durante 17 horas, se obtuvieron 47,43 g de producto en forma de un sólido amarillo pálido (rendimiento del 89,8 %). MS m/e (M2+), calculado: 339,4; encontrado: 339,2.

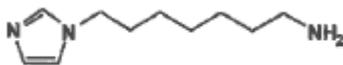
Ejemplo 27: Procedimiento general para la hidrogenación

- 15 Se cargaron el sustrato de nitrilo, cobalto de Raney (40 % en peso) y agua (60 ml) en el recipiente de reacción, que se puso al vacío y luego se relleno de hidrógeno (4826,33 kPa [700 psi]). Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C y se agitó durante aproximadamente 30 minutos hasta que se estabilizó la presión. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de Celite y se lavó con agua. El filtrado se concentró, dando el producto.

- 20 Se sintetizó 4,4'-(propano-1,3-diil)bis(1-(6-aminohexil)-1-metilpiperidinio) a partir del precursor de nitrilo de acuerdo con la síntesis general que aparece anteriormente.

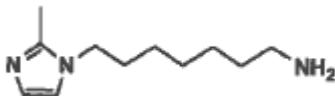


- 25 Ejemplo 33: Síntesis de 7-(1*H*-imidazol-1-il)heptan-1-amina



- 30 Se disolvió 7-(1*H*-imidazol-1-il)heptanonitrilo (12,86 g, 0,072 mol) en tolueno (60 ml). Se siguió el procedimiento de hidrogenación descrito anteriormente para producir 7-(1*H*-imidazol-1-il)heptan-1-amina en forma de un aceite amarillo (12,50 g, rendimiento del 95 %). MS m/e (MH+), calculado: 182,17; encontrado: 181,98. La RMN de ¹H confirmó la estructura.

- 35 Ejemplo 34: Síntesis de 7-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)heptan-1-amina



- 40 Se disolvió 1-(2-cianoetil)-2-metilimidazol (17,8 g, 0,13 mol) en acetonitrilo (100 ml). A la solución, se añadió 7-bromoheptanonitrilo (25 g, 0,13 mol). La reacción se agitó a 90 °C durante la noche. Se retiró el disolvente a presión reducida. Al residuo, se añadió cloroformo (100 ml), seguido de solución de hidróxido de sodio al 20 % en peso (50 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con cloroformo (50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (3 x 100 ml), agua (2 x 100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. Se retiró el disolvente a presión reducida. Se obtuvo 7-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)heptanonitrilo en forma de un aceite amarillo con un rendimiento cuantitativo. MS m/e (MH+), calculado: 192,14; encontrado: 192,5. La RMN de ¹H confirmó la estructura.

- Se disolvió 7-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)heptanonitrilo (25 g) en tolueno (60 ml) y, siguiendo el procedimiento de hidrogenación descrito anteriormente, se obtuvo 7-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)heptan-1-amina en forma de un aceite de color marrón (15 g, rendimiento del 59 %). MS m/e (MH+), calculado: 196,17; encontrado: 196,20. La RMN de ¹H confirmó la estructura.

- 55 Cuando se introducen elementos de la presente invención o la una o varias realizaciones preferidas de la misma, los artículos "un", "uno", "una", "el", "la", "dicho" y "dicha" pretenden referirse a la existencia de uno o más de los elementos. Las expresiones "que comprende", "que incluye" y "que tiene" pretenden ser incluyentes, y hacen referencia a la posible existencia de elementos adicionales distintos de los elementos enumerados.

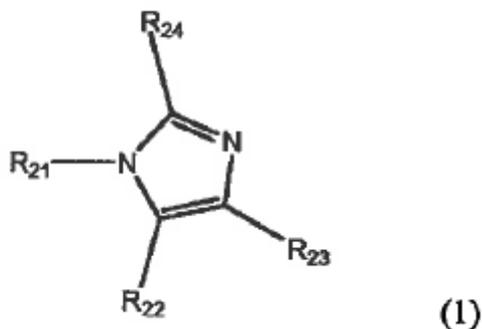
A la vista de lo expuesto anteriormente, se observará que los diversos objetos de la invención se consiguen, a la vez que se obtienen otros resultados ventajosos.

- 5 Dado que se podrían hacer diversos cambios en los polímeros, las composiciones farmacéuticas y los 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/s figura/s adjunta/s se interpretará como ilustrativa y no en un sentido limitante.

REIVINDICACIONES

1. Un polímero de amina que comprende unidades de repetición derivadas de la polimerización de un monómero de reticulación y un monómero de imidazol de fórmula 1 o una de sus sales:

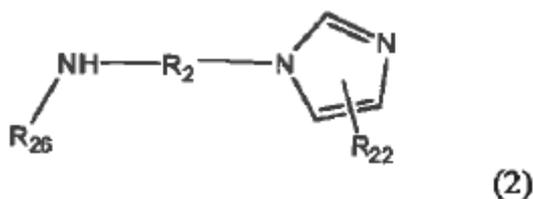
5



en la que

10 R₂₁, R₂₂, R₂₃ y R₂₄ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁ a C₁₂, arilo o heterociclo; siempre que al menos uno de R₂₁, R₂₂, R₂₃ y R₂₄ sea -R₂-NH-R₂₆ y los otros grupos R sean menos reactivos con el monómero de reticulación que el nitrógeno de -R₂-NH-R₂₆ o los nitrógenos del imidazol;
 R₂ es alquileno C₂ a C₁₄;
 R₂₆ es hidrógeno, hidrocarbilo C₁ a C₁₆, hidrocarbilo C₁ a C₁₆ sustituido o alquilo C₁ a C₅₀ en el que el grupo -CH₃
 15 o uno o más de los grupos -CH₂- están reemplazados por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo o un grupo funcional heterociclo, o alquilo C₁ a C₅₀ en el que el grupo -CH₃ o uno o más de los grupos -CH₂- están sustituidos con un hidroxilo, un halo, un amino, un alcoxi o un arilo; y el segmento de polímero derivado del monómero de reticulación tiene un log P calculado (cLog P) superior a 0,1.

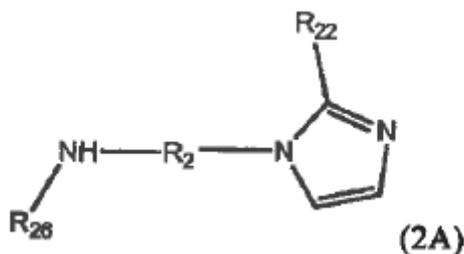
20 2. El polímero de amina de la reivindicación 1, en el que el monómero de imidazol tiene la estructura de fórmula 2:



en la que

25 R₂₂ es hidrógeno, alquilo C₁ a C₁₂, arilo o heterociclo;
 R₂ es alquileno C₂ a C₁₄;
 R₂₆ es hidrógeno, alquilo C₁ a C₂₀ o alquilo C₁ a C₂₀ sustituido.

30 3. El polímero de amina de la reivindicación 2, en el que el monómero de imidazol tiene la estructura de fórmula 2A:



en la que

35 R₂₂ es hidrógeno o alquilo C₁ a C₁₂.

4. El polímero de amina de la reivindicación 3, en el que R₂₂ es metilo.

5. El polímero de amina de la reivindicación 2 o 3, en el que R_{22} es hidrógeno, metilo, etilo o propilo; R_2 es alquileo C_3 a C_6 ; y R_{26} es hidrógeno o alquilo C_1 a C_6 sustituido con amino.
6. El polímero de amina de la reivindicación 2 o 3, en el que R_{22} es hidrógeno; R_2 es propileno; y R_{26} es hidrógeno.
7. El polímero de amina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el monómero de reticulación tiene de 2 a 4 posibles sitios reactivos y es susceptible a la sustitución nucleófila.
8. El polímero de amina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el monómero de reticulación es 1,2-dibromoetano, 1,3-dicloropropano, 1,2-dicloroetano, 1-bromo-2-cloroetano, 1,3-dicloropropano, 1,3-dibromopropano, 1,4-diclorobutano, 1,4-dibromobutano, 1,5-dicloropentano, 1,5-dibromopentano, 1,6-diclorohexano, 1,6-dibromohexano, 1,7-dicloroheptano, 1,7-dibromoheptano, 1,8-diclorooctano, 1,8-dibromooctano, 1,9-diclorononano, 1,9-dibromononano, 1,10-diclorodecano, 1,10-dibromodecano, 1,11-dibromoundecano, 1,11-dicloroundecano, 1,12-diclorododecano, 1,12-dibromododecano, o una combinación de los mismos.
9. El polímero de amina de la reivindicación 8, en el que el monómero de reticulación es 1,8-diclorooctano, 1,8-dibromooctano, 1,9-diclorononano, 1,9-dibromononano, 1,10-diclorodecano, 1,10-dibromodecano, 1,12-diclorododecano, 1,11-dibromoundecano, 1,11-dicloroundecano, 1,12-dibromododecano, o una combinación de los mismos.
10. El polímero de amina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la proporción molar del monómero de imidazol con respecto al monómero de reticulación es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5 cuando el monómero de reticulación es difuncional.
11. El polímero de amina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la proporción molar del monómero de imidazol con respecto al monómero de reticulación es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:5 cuando el monómero de reticulación es trifuncional.
12. El polímero de amina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el polímero de amina es para la administración a un sujeto animal.
13. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un polímero de amina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
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.