

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 020**

51 Int. Cl.:

A61K 31/785 (2006.01)

A61K 31/787 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2002** **E 08002418 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2017** **EP 1923064**

54 Título: **Uso de polímero de amina para reducir la glucosa sérica**

30 Prioridad:

18.04.2001 US 284445 P

13.07.2001 US 305564 P

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

10.10.2017

73 Titular/es:

GENZYME CORPORATION (100.0%)

500 KENDALL STREET

CAMBRIDGE, MA 02142, US

72 Inventor/es:

BURKE, STEVEN K.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 637 020 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

Uso de polímero de amina para reducir la glucosa sérica

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La hiperglucemia no diabética (alta concentración de glucosa en sangre) es un indicador del riesgo cardiovascular (Balkan, B. et al., 21 Diabetes Care, 360 (1998)). Alrededor de 16 millones de americanos tienen diabetes tipo 2. Los individuos con diabetes tanto tipo 2 como tipo 1 tienen niveles elevados de azúcar en sangre debido a problemas de regulación de la insulina. Los individuos con diabetes que realizan un control estricto de la glucosa en sangre pueden reducir sustancialmente el riesgo de desarrollar complicaciones vasculares de diabetes, incluyendo retinopatía diabética (una patología que conduce a ceguera), nefropatía diabética, neuropatía diabética y aterosclerosis.

Los métodos actuales de control de la concentración de glucosa en sangre incluyen inyecciones de insulina, administración oral de sulfonilureas, glucófago (un fármaco de biguanida), inhibidores de alfa-glucosidasa, y tiazolidindiona. Algunos de estos tratamientos tienen efectos secundarios graves.

El documento WO 01/25291A da a conocer el uso de polímeros de hidrogel reticulados que se unen específicamente a uno o más azúcares. También se describe un método para diagnosticar, monitorizar o tratar diabetes tipo II; sin embargo, no se describe ningún régimen de dosificación para tal tratamiento.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al descubrimiento de que los polímeros de amina alifática, tales como hidrocloreto de sevelamer y colesevelam, disminuyen los niveles de glucosa en suero tras la administración al tubo digestivo. Como tal, la invención se expone en las reivindicaciones anejas, y se refiere a un régimen de dosificación para el tratamiento de niveles elevados de glucosa en sangre con un polímero que se une a la glucosa o que disminuye de otro modo los niveles de glucosa en suero, tal como un polímero que presenta un efecto de disminución del nivel de glucosa como un resultado indirecto tras la administración (es decir, no dependiente de la unión a glucosa). Una realización de la invención incluye un tratamiento para reducir los niveles de glucosa en suero en individuos con diabetes; otra realización incluye un tratamiento para individuos no diabéticos con hiperglucemia.

La invención incluye el uso de los polímeros que se unen a la glucosa y precursores de glucosa, evitando su absorción (o reabsorción), o que producen de otro modo un efecto de disminución de la glucosa en suero. Grupos funcionales que pueden unirse a la glucosa pueden estar unidos a un esqueleto polimérico, siendo el polímero preferiblemente de peso molecular suficiente para evitar la absorción.

En una realización preferida, el polímero es una poliamina reticulada. La reticulación evita o minimiza la absorción del polímero en el paciente. Tales poliaminas pueden incluir polímeros de aminas alifáticas, tales como polialilamina, polidialilamina, polietilenimina (lineal o ramificada), polivinilamina, polibutenilamina, polilisina, poliarginina, y poli(aminopropilacrilamida). Las poliaminas también pueden incluir polímeros de aminas aromáticas, tales como colestiramina.

Los polímeros preferidos empleados en la invención comprenden poliaminas insolubles en agua, no absorbibles y reticuladas, como se describen aquí. Las poliaminas de la invención pueden ser polímeros alifáticos que contienen amina o amonio. Un polímero de amina alifática es un polímero que contiene restos de amina alifática. En una realización preferida, los polímeros se caracterizan por una o más unidades monoméricas de Fórmula I:



y sus sales, en la que n es un número entero positivo, y x es 0 o un número entero entre 1 y alrededor de 4, preferiblemente 1. En realizaciones preferidas, el polímero está reticulado por medio de un agente de reticulación multifuncional.

La invención proporciona un tratamiento eficaz para reducir niveles altos de glucosa en la sangre. La invención también proporciona el uso de los polímeros descritos en el presente documento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hiperglucemia.

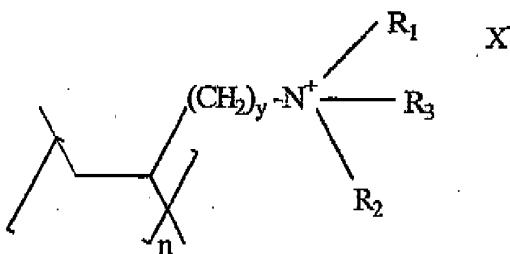
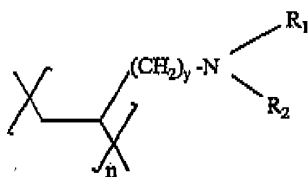
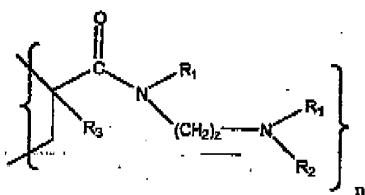
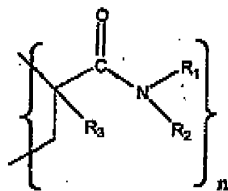
Otras características y ventajas resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción de las realizaciones preferidas de la misma y a partir de las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

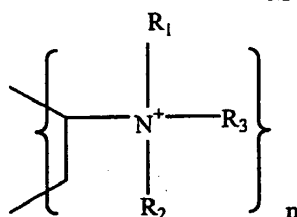
Como se describe anteriormente, los polímeros preferidos empleados en la invención comprenden poliaminas insolubles en agua, no absorbibles, reticuladas. Los polímeros preferidos son alifáticos. Los ejemplos de polímeros preferidos incluyen polímeros de polietilenimina, polialilamina, polivinilamina y polidialilamina. Los polímeros pueden ser homopolímeros o copolímeros, como se explica más abajo, y pueden estar sustituidos o no sustituidos. Éstos y otros polímeros que se pueden usar en la invención reivindicada se han dado a conocer en las patentes de los Estados Unidos de América n^{os} 5.487.888; 5.496.545; 5.607.669; 5.618.530; 5.624.963; 5.667.775; 5.679.717; 5.703.188; 5.702.696 y 5.693.675. Los polímeros adecuados para uso en la invención también se dan a conocer en las Solicitudes U.S. Series n^{os} 08/659.264; 08/823.699; 08/835.857; 08/470.940; 08/826.197; 08/777.408; 08/927.247; 08/964.498; 08/964.536 y 09/359.226, en trámite junto con la presente.

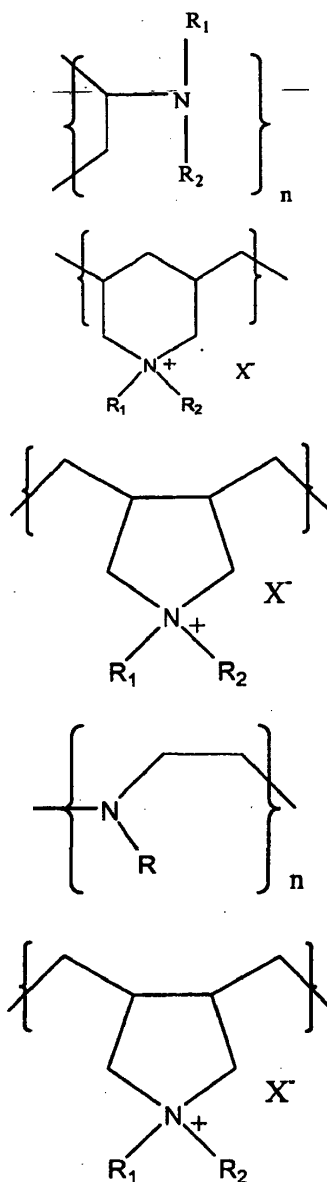
El polímero puede ser un homopolímero o un copolímero de uno o más monómeros que contienen amina, o un copolímero de uno o más monómeros que contienen amina en combinación con uno o más monómeros que no contienen amina. Cuando los copolímeros se fabrican con el monómero de la Fórmula I anterior, los comonómeros son preferiblemente inertes y no tóxicos. Los ejemplos de monómeros adecuados que no contienen amina incluyen alcohol vinílico, ácido acrílico, acrilamida, y vinilformamida. Los ejemplos de monómeros que contienen amina incluyen preferiblemente monómeros que tienen la Fórmula 1 anterior. Preferiblemente, los monómeros son alifáticos. Lo más preferible, el polímero es un homopolímero, tal como una homopolialilamina, homopolivinilamina, homopolidialilamina o polietilenamina. El término "amina", como se usa aquí, incluye aminas primarias, secundarias y terciarias, así como grupos amonio tales como trialquilamonio, y grupos guanidino.

Otros polímeros preferidos incluyen polímeros caracterizados por una o más unidades repetidas expuestas a continuación.



M^-





5

o sus copolímeros, en los que n es un número entero positivo, y y z son ambos números enteros de uno o más (por ejemplo, entre alrededor de uno y alrededor de 10), y cada R, R₁, R₂, y R₃, independientemente, es H, o un grupo alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, que tiene entre 1 y 25, o entre 1 y 5 átomos de carbono, inclusive), alquilamino (por ejemplo, que tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, inclusive, tal como etilamino o poli(etilamino)), o grupo arilo (por ejemplo, fenilo), y cada X⁻ es un contraión intercambiable cargado negativamente.

10

En un polímero preferido, al menos uno de los grupos R, R₁, R₂, o R₃ es un átomo de hidrógeno. En una realización más preferida, cada uno de estos grupos es hidrógeno.

En cada caso, los grupos R pueden tener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes adecuados incluyen grupos catiónicos terapéuticos, por ejemplo grupos amonio cuaternario, o grupos amina, por ejemplo alquil- o arilaminas primarias, secundarias o terciarias. Los ejemplos de otros sustituyentes adecuados incluyen hidroxilo, alcoxi, carboxamida, sulfonamida, halógeno, alquilo, arilo, hidrazina, guanidina, urea, poli(alquilenimina), tal como poli(etilenimina), y ésteres de ácidos carboxílicos.

15

Preferiblemente, el polímero se hace insoluble en agua mediante reticulación. El agente de reticulación se puede caracterizar por grupos funcionales que reaccionan con el grupo amino del monómero. Como alternativa, el grupo reticulante se puede caracterizar por dos o más grupos vinilo que sufren polimerización de radicales libres con el monómero de amina.

20

Los ejemplos de agentes de reticulación adecuados incluyen diacrilatos y dimetilacrilatos (por ejemplo, diacrilato de etilenglicol, diacrilato de propilenglicol, diacrilato de butilenglicol, dimetilacrilato de etilenglicol, dimetilacrilato de propilenglicol, dimetilacrilato de butilenglicol, dimetilacrilato de polietilenglicol y diacrilato de polietilenglicol),

metilenbisacrilamida, metilenbismetacrilamida, etilenbisacrilamida, etilenbismetacrilamida, etilidenbisacrilamida, divinilbenceno, dimetacrilato de bisfenol A, y diacrilato de bisfenol A. El agente de reticulación también puede incluir cloruro de acrililo, epiclorohidrina, éter diglicídico de butanodiol, éter diglicídico de etanodiol, dicloruro de succinilo, el éter diglicídico de bisfenol A, dianhídrido piromelítico, diisocianato de tolueno, etilendiamina y succinato de dimetilo.

Preferiblemente, el polímero no es absorbible en el tubo digestivo, y/o es sustancialmente insoluble en agua. El polímero se puede caracterizar por 10 o más unidades monoméricas, y/o posee un peso molecular de alrededor de 570 o más, preferiblemente alrededor de 5.000 daltons o más.

Las expresiones “insoluble”, “sustancialmente insoluble en agua”, y sus variaciones gramaticales, como se usan aquí, se refieren a un polímero o a otra sustancia que no se disuelve en un sistema en base acuosa, o que se disuelve o solubiliza a una velocidad más lenta que a la que lo hace una sustancia soluble en agua. Los polímeros insolubles en agua introducidos en el tubo digestivo no son absorbidos sistémicamente, o se absorben en menor grado que lo que lo son los polímeros solubles en agua.

“No absorbente” o “no absorbible”, como se usan las expresiones aquí, significa que el polímero u otra sustancia así descrita no se disuelve en el tubo digestivo, o se disuelve en un grado menor que lo que lo hace una sustancia absorbente o absorbible, o no se erosiona, degrada o rompe de otro modo *in vitro* para formar especies químicas más pequeñas mediante procesos físicos o químicos. Por lo tanto, un polímero no absorbible no se absorbe sistémicamente, o se absorbe en un menor grado que lo que lo hace un polímero absorbible.

Un agente de reticulación preferido es epiclorohidrina, debido a su elevada disponibilidad y bajo coste. La epiclorohidrina es también ventajosa debido a su bajo peso molecular y su naturaleza hidrófila, incrementando la capacidad de hinchamiento en agua y las propiedades de gel de la poliamina.

El nivel de reticulación hace a los polímeros insolubles y sustancialmente resistentes a la absorción y degradación, limitando de ese modo la actividad del polímero al tubo digestivo, y reduciendo los efectos secundarios potenciales en el paciente. Las composiciones tienden a ser así no sistémicas en actividad. Típicamente, el agente de reticulación está presente en una cantidad de alrededor de 0,5-35%, o alrededor de 0,5-25% (tal como de alrededor de 2,5-20%, o alrededor de 1-10%) en peso, basado en el peso total del monómero más el agente de reticulación. Los polímeros también se pueden derivatizar adicionalmente; los ejemplos incluyen polímeros de aminas alquiladas, como se describe, por ejemplo, en las patentes de los Estados Unidos de América n^{os} 5.679.717, 5.607.669 y 5.618.530. Los agentes alquilantes preferidos incluyen grupos hidrófobos (tales como grupos hidrófobos alifáticos) y/o grupos alquilo sustituidos con amonio cuaternario o con amina.

La polialilamina y polivinilamina no reticuladas y reticuladas son generalmente conocidas en la técnica, y están comercialmente disponibles. Los métodos para la fabricación de polialilamina y polivinilamina, y sus derivados reticulados, se describen en las patentes US anteriores. Harada et al. (patentes US n^{os} 4.605.701 y 4.528.347) también describen métodos para fabricar polialilamina y polialilamina reticulada.

En otras realizaciones, el polímero puede ser un homopolímero o copolímero de polibutenilamina, polilisina, o poliarginina. Como alternativa, el polímero puede ser un polímero aromático, tal como un poliestireno sustituido con amina o con amonio (por ejemplo, colestiramina).

Como se describe anteriormente, el polímero puede administrarse en forma de una sal. Por “sal” quiere decirse que el grupo de nitrógeno en la unidad de repetición está protonado para crear un átomo de nitrógeno cargado positivamente asociado con un contraión cargado negativamente. Un polímero preferido es una forma baja en sal, tal como baja en cloruro, de polialilamina, en la que menos de 40% de los grupos amina están protonados.

Los contraiones catiónicos pueden seleccionarse para minimizar los efectos adversos sobre el paciente, tal como se describe más particularmente a continuación. Los ejemplos de contraiones adecuados incluyen iones orgánicos, iones inorgánicos o una combinación de los mismos, tales como haluros (Cl^- y Br^-), $\text{CH}_3\text{OSO}_3^-$, HSO_4^- , SO_4^{2-} , RCO_3^- , CO_3^- , acetato, lactato, succinato, propionato, oxalato, butirato, ascorbato, citrato, dihidrogenocitrato, tartrato, taurocolato, glicocolato, colato, hidrogenocitrato, maleato, benzoato, folato, un derivado de aminoácido o un lípido. Los contraiones pueden ser iguales o diferentes entre sí. Por ejemplo, el polímero puede contener dos tipos diferentes de contraiones.

Los polímeros, según una realización de la invención, se administran a un paciente en una cantidad terapéuticamente eficaz. Tal como se usa en el presente documento, las expresiones “cantidad terapéuticamente eficaz” y “dosis terapéuticamente eficaz” se refieren a la cantidad de un ingrediente, por ejemplo una sustancia terapéuticamente eficaz, tal como un polímero descrito en el presente documento, que se requiere administrar con el fin de inducir un resultado deseado en el paciente. Ese resultado puede ser el alivio o la mejora (completa o parcial) de los síntomas o afección del paciente que necesita tratamiento, o cualquier otra mejora deseada de los síntomas, la enfermedad o afección del paciente.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” también puede referirse a la cantidad de ingrediente o sustancia terapéuticamente eficaz, tal como un polímero de amina descrito en el

presente documento, cuya administración da como resultado la mejora de los síntomas, la enfermedad o afección del paciente, cuando en ausencia del ingrediente se produciría poca o ninguna mejora. Normalmente, el polímero se administra durante un período de tiempo suficiente para conseguir el efecto terapéutico deseado.

5 La eficacia terapéutica puede determinarse usando procedimientos farmacológicos convencionales en animales experimentales.

Los polímeros según la invención pueden administrarse al tubo digestivo en una dosificación que comprende entre alrededor de 1 µg/kg/día y alrededor de 1 g/kg/día. La dosificación particular dependerá del paciente individual (por ejemplo, el peso del paciente y el grado de eliminación de glucosa requerido) y de la naturaleza del polímero usado. Los polímeros según la invención pueden administrarse en una o varias dosis al día. Para tratamientos terapéuticos, se administra al menos un polímero de la presente invención a un adulto en una cantidad que comprende entre 3 g y 6 g al día. El polímero puede administrarse en forma hidratada o en forma deshidratada, y puede aromatizarse o añadirse a un alimento o bebida, si se desea, para potenciar la aceptación por parte del paciente. El polímero se administra preferiblemente con el alimento.

15 También pueden añadirse ingredientes adicionales tales como ingredientes para tratar otras indicaciones relacionadas, o ingredientes inertes, tales como agentes colorantes artificiales.

Los ingredientes adicionales pueden administrarse simultánea o secuencialmente con el polímero. Cuando los ingredientes se administran simultáneamente, pueden estar opcionalmente unidos al polímero, por ejemplo mediante enlace covalente o encapsulando físicamente el ingrediente, en el exterior o el interior de la partícula polimérica. El enlace covalente puede conseguirse haciendo reaccionar el polímero y el/los ingrediente(s) con agentes de reticulación adecuados. Por ejemplo, pueden reticularse polialilamina y penicilamina mediante enlaces hidrolizables.

Los ejemplos de formas adecuadas para la administración (preferiblemente administración oral) incluyen píldoras, comprimidos, cápsulas y polvos (por ejemplo, para espolvorear sobre el alimento o incorporar a una bebida). La píldora, el comprimido, la cápsula o el polvo pueden estar recubiertos con una sustancia que pueda proteger la composición frente a la disgregación en el esófago pero que permitirá la disgregación de la composición en el estómago y que se mezcle con el alimento para pasar hacia el intestino delgado del paciente. El polímero puede administrarse solo o en combinación con una sustancia de vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo sales de cinc o carbonato de magnesio, con la que el polímero puede formar una micela.

Los polímeros de la invención pueden usarse para tratar pacientes, preferiblemente seres humanos, con niveles altos de glucosa, o como medio profiláctico.

30 EJEMPLOS

A. Preparación del polímero

Ejemplo 1 – Poli(vinilamina)

La primera etapa supuso la preparación de etilidenbisacetamida. Se colocaron acetamida (118 g), acetaldehído (44,06 g), acetato de glucosa (0,2 g) y agua (300 ml) en un matraz de tres bocas de 1 l equipado con condensador, termómetro y agitación mecánica. Se añadió HCl concentrado (34 ml), y la mezcla se calentó hasta 45-50°C con agitación durante 24 horas. Entonces el agua se eliminó a vacío dejando una suspensión espesa que formó cristales al enfriarla hasta 5°C. Se añadió acetona (200 ml) y se agitó durante pocos minutos, después de lo cual el sólido se separó por filtración y se desechó. La acetona se enfrió hasta 0°C, y el sólido se separó por filtración. El sólido se enjuagó en 500 ml de acetona y se secó con aire durante 18 horas proporcionando 31,5 g de etilidenbisacetamida.

La etapa siguiente supuso la preparación de vinilacetamida a partir de etilidenbisacetamida. Se colocaron etilidenbisacetamida (31,05 g), carbonato de calcio (2 g) y agente de filtro, Celite® 541 (2 g) (disponible de Aldrich, Milwaukee, WI) en un matraz de tres bocas de 500 ml equipado con un termómetro, un agitador mecánico y una cabeza de destilación en la parte superior de una columna Vigreux. La mezcla se destiló a vacío a 24 mm de Hg calentando el recipiente hasta 180-225°C. Solamente se recogió una única fracción (10,8 g) que contenía una gran parte de acetamida, además del producto (determinado mediante RMN). Este producto sólido se disolvió en isopropanol (30 ml), formando la disolución de vinilacetamida bruta usada para la polimerización.

Se mezclaron disolución de vinilacetamida bruta (15 ml), divinilbenceno (1 g, calidad técnica, puro al 55%, isómeros mixtos) y AIBN (0,3 g), y se calentaron a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 90 minutos, formando un precipitado sólido. La disolución se enfrió, se añadió isopropanol (50 ml), y el sólido se recogió mediante centrifugación. El sólido se enjuagó dos veces en isopropanol, una vez en agua, y se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente, proporcionando 0,8 g de poli(vinilacetamida), que se usó para preparar poli(vinilamina) tal como sigue.

Se colocó poli(vinilacetamida) (0,79 g) en un matraz de una boca de 100 ml que contenía agua (25 ml) y HCl conc. (25 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 5 días, después de lo cual el sólido se separó por filtración, se enjuagó una vez en agua, dos veces en isopropanol, y se secó en un horno de vacío proporcionando 0,77 g de

producto. La espectroscopia infrarroja indicó que seguía habiendo una cantidad significativa de la amida (1656 cm^{-1}) y que no se formó mucha amina (1606 cm^{-1}). El producto de esta reacción ($\sim 0,84\text{ g}$) se suspendió en NaOH (46 g) y agua (46 g), y se calentó hasta ebullición ($\sim 140^\circ\text{C}$). Debido a la formación de espuma, la temperatura se redujo y se mantuvo a $\sim 100^\circ\text{C}$ durante 2 horas. Se añadió agua (100 ml), y el sólido se recogió mediante filtración. Tras enjuagar una vez en agua, el sólido se suspendió en agua (500 ml) y se ajustó hasta pH 5 con ácido acético. El sólido se separó de nuevo por filtración, se enjuagó con agua, luego con isopropanol, y se secó en un horno de vacío proporcionando $0,51\text{ g}$ de producto. La espectroscopia infrarroja indicó que se había formado amina significativa.

Ejemplo 2 - Hidrocloruro de poli(alilamina)

A una cubeta de reacción con camisa de agua, de 2 litros, equipada con (1) un condensador con una entrada de gas nitrógeno en la parte superior, (2) un termómetro y (3) un agitador mecánico se le añadió ácido clorhídrico concentrado (360 ml). El ácido se enfrió hasta 5°C usando agua en circulación en la camisa de la cubeta de reacción (temperatura del agua = 0°C). Se añadió gota a gota alilamina ($328,5\text{ ml}$, 250 g) con agitación mientras se mantuvo la temperatura de reacción a $5\text{--}10^\circ\text{C}$. Tras completar la adición, la mezcla se retiró, se colocó en un matraz de una boca de 3 litros, y se eliminaron 206 g de líquido mediante evaporación rotatoria a vacío a 60°C . Entonces se añadió agua (20 ml) y volvió a ponerse el líquido en la cubeta de reacción. Entonces se añadió dihidrocloruro de azobis(amidinopropano) ($0,5\text{ g}$) suspendido en 11 ml de agua. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta 50°C bajo una atmósfera de nitrógeno con agitación durante 24 horas. Entonces se añadió dihidrocloruro de azobis(amidinopropano) adicional (5 ml) suspendido en 11 ml de agua, después de lo cual el calentamiento y la agitación se continuaron durante 44 horas adicionales.

Al final de este período, se añadió agua destilada (100 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla líquida se dejó enfriar con agitación. Entonces la mezcla se retiró y se colocó en un embudo de decantación de 2 litros, después de lo cual se añadió gota a gota a una disolución agitada de metanol (4 l), produciendo la formación de un sólido. El sólido se retiró mediante filtración, se resuspendió en metanol (4 l), se agitó durante 1 hora y se recogió mediante filtración. Entonces el enjuagado con metanol se repitió una vez más y el sólido se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente dando $215,1\text{ g}$ de hidrocloruro de poli(alilamina) como un sólido blanco granular.

Ejemplo 3 - Hidrocloruro de poli(alilamina) reticulado con epiclorohidrina

A un recipiente de 5 galones se le añadió hidrocloruro de poli(alilamina) (1 kg) preparado tal como se describió en el ejemplo 2 y agua (4 l). La mezcla se agitó disolviendo el hidrocloruro y el pH se ajustó añadiendo NaOH sólido (284 g). La disolución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, después de lo cual se añadió el agente de reticulación epiclorohidrina (50 ml) de una vez con agitación. Se agitó suavemente la mezcla resultante hasta que gelificó (alrededor de 35 minutos). Se dejó avanzar la reacción de reticulación durante 18 horas adicionales a temperatura ambiente, después de lo cual se retiró el gel polimérico y se colocó en porciones en una mezcladora con un total de 10 l de agua. Se mezcló suavemente cada porción durante alrededor de 3 minutos formando partículas gruesas que entonces se agitaron durante 1 hora y se recogieron mediante filtración. El sólido se enjuagó tres veces suspendiéndolo en agua (10 l , 15 l , 20 l), agitando cada suspensión durante 1 hora y recogiendo el sólido cada vez mediante filtración. Entonces el sólido resultante se enjuagó una vez suspendiéndolo en isopropanol (17 l), agitando la mezcla durante 1 hora y recogiendo luego el sólido mediante filtración, después de lo cual el sólido se secó en un horno de vacío a 50°C durante 18 horas proporcionando alrededor de 677 g del polímero reticulado como un sólido blanco, frágil, granular.

Ejemplo 4 - Hidrocloruro de poli(alilamina) reticulado con éter diglicidílico de butanodiol

A un tanque de plástico de 5 galones se le añadió hidrocloruro de poli(alilamina) (500 g) preparado tal como se describió en el Ejemplo 2 y agua (2 l). La mezcla se agitó para disolver el hidrocloruro, y el pH se ajustó hasta 10 añadiendo NaOH sólido ($134,6\text{ g}$). La disolución resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente en el tanque, después de lo cual se añadió el agente de reticulación éter diglicidílico de 1,4-butanodiol (65 ml) de una vez con agitación. Se agitó suavemente la mezcla resultante hasta que gelificó (alrededor de 6 minutos). Se dejó avanzar la reacción de reticulación durante 18 horas adicionales a temperatura ambiente, después de lo cual se retiró el gel polimérico y se secó en un horno de vacío a 75°C durante 24 horas. Entonces se molió el sólido seco y se tamizó en -30 de malla, después de lo cual se suspendió en 6 galones de agua y se agitó durante 1 hora. Entonces el sólido se separó por filtración y se repitió el proceso de enjuagado dos veces más. Entonces se secó con aire el sólido resultante durante 48 horas, seguido del secado en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas proporcionando alrededor de 415 g del polímero reticulado como un sólido blanco.

Ejemplo 5 - Hidrocloruro de poli(alilamina) reticulado con éter diglicidílico de etanodiol

A un vaso de precipitados de 100 ml se le añadió hidrocloruro de poli(alilamina) (10 g) preparado tal como se describió en el Ejemplo 2 y agua (40 ml). La mezcla se agitó disolviendo el hidrocloruro y el pH se ajustó hasta 10 añadiendo NaOH sólido. La disolución resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente en el vaso de precipitados, después de lo cual se añadió el agente de reticulación éter diglicidílico de 1,2-etanodiol ($2,0\text{ ml}$) de una vez con agitación. La mezcla resultante se agitó suavemente hasta que gelificó (alrededor de 4 minutos). Se dejó avanzar la

reacción de reticulación durante 18 horas adicionales a temperatura ambiente, después de lo cual el gel polimérico se retiró y se mezcló en 500 ml de metanol. Entonces el sólido se separó por filtración y se suspendió en agua (500 ml). Tras agitar durante 1 hora, el sólido se separó por filtración y se repitió el proceso de enjuagado. El sólido resultante se enjuagó dos veces en isopropanol (400 ml) y entonces se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas proporcionando 8,7 g del polímero reticulado como un sólido blanco.

Ejemplo 6 - Hidrocloruro de poli(alilamina) reticulado con succinato de dimetilo

A un matraz de fondo redondo de 500 ml se le añadió hidrocloruro de poli(alilamina) (10 g) preparado tal como se describió en el Ejemplo 2, metanol (100 ml) y trietilamina (10 ml). La mezcla se agitó y se añadió el agente de reticulación succinato de dimetilo (1 ml). La disolución se calentó a reflujo y la agitación se interrumpió tras 30 minutos. Tras 18 horas, la disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente y el sólido se separó por filtración y se mezcló en 400 ml de isopropanol. Entonces el sólido se separó por filtración y se suspendió en agua (1 l). Tras agitar durante 1 hora, el sólido se separó por filtración y se repitió el proceso de enjuagado dos veces más. Entonces el sólido se enjuagó una vez en isopropanol (800 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas proporcionando 5,9 g del polímero reticulado como un sólido blanco.

Ejemplo 7 - Poli(cloruro de aliltrimetilamonio)

A un matraz de tres bocas de 500 ml equipado con un agitador magnético, un termómetro y un condensador con una entrada de nitrógeno en la parte superior, se le añadió poli(alilamina) reticulada con epiclorohidrina (5,0 g), metanol (300 ml), yoduro de metilo (20 ml) y carbonato de sodio (50 g). Entonces la mezcla se enfrió y se añadió agua hasta un volumen total de 2 l. Se añadió ácido clorhídrico concentrado hasta que dejó de aparecer burbujeo, y el sólido restante se separó por filtración. El sólido se enjuagó dos veces en NaCl acuoso al 10% (1 l) mediante agitación durante 1 hora, seguido de filtración para recuperar el sólido. Entonces el sólido se enjuagó tres veces suspendiéndolo en agua (2 l), agitando durante 1 hora y filtrando para recuperar el sólido. Finalmente, el sólido se enjuagó tal como anteriormente en metanol y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 18 horas proporcionando 7,7 g de sólido granular blanco.

Ejemplo 8 - Polietilenimina/cloruro de acrilóilo

En un matraz de tres bocas de 5 l equipado con un agitador mecánico, un termómetro y un embudo de adición se añadieron polietilenimina (510 g de una disolución acuosa al 50% (equivalente a 255 g de polímero seco) e isopropanol (2,5 l). Se añadió gota a gota cloruro de acrilóilo (50 g) a través del embudo de adición a lo largo de un período 35 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 29°C. Entonces la disolución se calentó hasta 60°C con agitación durante 18 horas. La disolución se enfrió y el sólido se separó inmediatamente por filtración. El sólido se enjuagó tres veces suspendiéndolo en agua (2 galones), agitando durante 1 hora y filtrando para recuperar el sólido. El sólido se enjuagó una vez suspendiéndolo en metanol (2 galones), agitando durante 30 minutos y filtrando para recuperar el sólido. Finalmente, el sólido se enjuagó tal como anteriormente en isopropanol y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 18 horas proporcionando 206 g de sólido granular naranja claro.

Ejemplo 9 - Polidimetilaminopropilacrilamida

Se disolvieron dimetilaminopropilacrilamida (10 g) y metilenbisacrilamida (1,1 g) en 50 ml de agua en un matraz de tres bocas de 100 ml. La disolución se agitó bajo nitrógeno durante 10 minutos. Se disolvieron persulfato de potasio (0,3 g) y metabisulfito de sodio (0,3 g) cada uno en 2-3 ml de agua y luego se mezclaron. Tras pocos segundos, esta disolución se añadió a la disolución de monómeros, todavía bajo nitrógeno. Se formó un gel inmediatamente y se dejó reposar durante la noche. El gel se retiró y se mezcló con 500 ml de isopropanol. El sólido se separó por filtración y se enjuagó tres veces con acetona. El polvo blanco sólido se separó por filtración y se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente proporcionando 6,1 g.

Ejemplo 10 - Poli(cloruro de metacrilamidopropiltrimetilamonio) = (Poli(MAPTAC))

Se agitaron cloruro de (3-(metacrilóilamino)propil)trimetilamonio (38 ml de disolución acuosa al 50%) y metilenbismetacrilamida (2,2 g) en un vaso de precipitados a temperatura ambiente. Se añadió metanol (10 ml) y la disolución se calentó hasta 40°C disolviendo completamente la bisacrilamida. Se añadió persulfato de potasio (0,4 g) y la disolución se agitó durante 2 minutos. Se añadió metabisulfito de potasio (0,4 g) y se continuó la agitación. Tras 5 minutos la disolución se puso bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras 20 minutos, la disolución contenía precipitado significativo, y la disolución se dejó reposar durante la noche. El sólido se lavó tres veces con isopropanol y se recogió mediante filtración. Entonces el sólido se suspendió en agua (500 ml) y se agitó durante varias horas antes de recogerse mediante centrifugación. El sólido se lavó de nuevo con agua y se recogió mediante filtración. Entonces el sólido se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente proporcionando 21,96 g.

Ejemplo 11 - Polietilenimina "A"

Se disolvió polietilenimina (50 g de una disolución acuosa al 50%; Scientific Polymer Products) en agua (100 ml). Se añadió gota a gota epiclorohidrina (4,6 ml). La disolución se calentó hasta 55°C durante 4 horas, después de lo cual había gelificado. El gel se retiró, se mezcló con agua (1 l) y el sólido se separó por filtración. Se resuspendió en agua

(2 l) y se agitó durante 10 minutos. El sólido se separó por filtración, el enjuagado se repitió una vez con agua y dos veces con isopropanol y el gel resultante se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente proporcionando 26,3 g de un sólido gomoso.

5 Se prepararon polietilenimina "B" y polietilenimina "C" de una manera similar, excepto por que se usaron 9,2 y 2,3 ml de epiclorohidrina, respectivamente.

Ejemplo 12 - Poli(metacrilato de metilo-co-divinilbenceno)

10 Se disolvieron metacrilato de metilo (50 g) y divinilbenceno (5 g) y azobisisobutironitrilo (1,0 g) en isopropanol (500 ml) y se calentaron a reflujo durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno 14. El precipitado blanco sólido se separó por filtración, se enjuagó una vez en acetona (recogido mediante centrifugación), una vez en agua (recogido mediante filtración) y se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente proporcionando 19,4 g.

Ejemplo 13 - Poli(metacrilamida de dietilentriamina)

15 Se suspendió poli(metacrilato de metilo-co-divinilbenceno) (20 g) en dietilentriamina (200 ml) y se calentó a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. El sólido se recogió mediante filtración, se resuspendió en agua (500 ml), se agitó durante 30 minutos, se separó por filtración, se resuspendió en agua (500 ml), se agitó durante 30 minutos, se separó por filtración, se enjuagó brevemente en isopropanol y se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente proporcionando 18,0 g.

Se prepararon poli(metacrilamida de pentaetilenhexaamina), poli(metacrilamida de tetraetilenpentaamina) y poli(metacrilamida de trietilentetraamina) de una manera similar a poli(metacrilamida de dietilentriamina) a partir de pentaetilenhexamina, tetraetilenpentaamina y trietilentetraamina, respectivamente.

Ejemplo 14 - Poli(metacrilato de metilo/PEI)

20 Se añadió poli(metacrilato de metilo-co-divinilbenceno) (1,0 g) a una mezcla que contenía hexanol (9150 ml) y polietilenimina (15 g en 15 g agua). La mezcla se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 4 días. La reacción se enfrió y el sólido se separó por filtración, se suspendió en metanol (300 ml), se agitó durante 1 hora y se separó por filtración. El enjuagado se repitió una vez con isopropanol y el sólido se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente proporcionando 0,71 g.

Ejemplo 15 - Poliaminoetilmetacrilamida

30 Se suspendió poli(metacrilato de metilo-co-divinilbenceno) (20 g) en etilendiamina (9200 ml) y se calentó a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 días. El sólido se recogió mediante centrifugación, se lavó resuspendiéndolo en agua (500 ml), agitando durante 30 minutos y separando por filtración el sólido. El sólido se lavó dos veces más en agua, una vez en isopropanol y se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente proporcionando 17,3 g.

Ejemplo 16 - Polidietilaminopropilmetacrilamida

35 Se suspendió poli(metacrilato de metilo-co-divinilbenceno) (20 g) en dietilaminopropilamina (200 ml) y se calentó a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. El sólido se recogió mediante filtración, se resuspendió en agua (500 ml), se separó por filtración, se resuspendió en agua (500 ml), se recogió mediante filtración, se enjuagó brevemente en isopropanol y se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente proporcionando 8,2 g.

Ejemplo 17 – acrilato de NHS

40 Se disolvió N-hidroxisuccinimida (NHS, 157,5 g) en cloroformo (2300 ml) en un matraz de 5 l. La disolución se enfrió hasta 0°C, y se añadió gota a gota cloruro de aciloilo (132 g), manteniendo la temperatura a 2°C. Tras completar la adición, la disolución se agitó durante 1,5 horas, se enjuagó con agua (1100 ml) en un embudo de decantación y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío, y se añadió una pequeña cantidad de acetato de etilo al residuo. Esta mezcla se vertió en hexano (200 ml) con agitación. La disolución se calentó hasta reflujo, añadiendo más acetato de etilo (400 ml). la NHS insoluble se separó por filtración, se añadió hexano (1 l), la disolución se calentó hasta reflujo, se añadió acetato de etilo (400 ml) y la disolución se dejó enfriar hasta <10°C. Entonces el sólido se separó por filtración y se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente proporcionando 125,9 g. Posteriormente se recogió una segunda cosecha de 80 g enfriando adicionalmente.

Ejemplo 18 - Poli(acrilato de NHS)

50 Se mezclaron acrilato de NHS (28,5 g), metilenbisacrilamida (1,5 g) y tetrahidrofurano (500 ml) en un matraz de 1 l y se calentaron hasta 50°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió azobisisobutironitrilo (0,2 g), la disolución se agitó durante 1 hora, se filtró eliminando la N-hidroxisuccinimida en exceso y se calentó hasta 50°C durante 4,5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Entonces la disolución se enfrió y el sólido se separó por filtración, se

enjuagó en tetrahidrofurano y se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente proporcionando 16,1 g.

Ejemplo 19 - Poliguanidinobutilacrilamida

- 5 Se suspendió poli(acrilato de NHS) (1,5 g) en agua (25 ml) que contenía agmatina (1,5 g) que se había ajustado hasta pH 9 con NaOH sólido. La disolución se agitó durante 4 días, tiempo después del cual el pH había caído hasta 6,3. Se añadió agua hasta un total de 500 ml, la disolución se agitó durante 30 minutos y el sólido se separó por filtración. El sólido se enjuagó dos veces en agua, dos veces en isopropanol y se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente proporcionando 0,45 g.

Ejemplo 20 - Poli(cloruro de metacrililo)

- 10 Se agitaron cloruro de metacrililo (20 ml), divinilbenceno (4 ml del 80% de pureza), AIBN (0,4 g) y THF (150 ml) a 60°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La disolución se enfrió y el sólido se separó por filtración, se enjuagó en THF, luego acetona y se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente proporcionando 8,1 g.

Ejemplo 21 - Poliguanidinobutylmetacrilamida

- 15 Se agitaron juntos poli(cloruro de metacrililo) (0,5 g), sulfato de agmatina (1,0 g), trietilamina (2,5 ml) y acetona (50 ml) durante 4 días. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se agitó durante 6 horas. El sólido se separó por filtración y se lavó resuspendiendo en agua (500 ml), agitando durante 30 minutos y separando por filtración el sólido. El lavado se repitió dos veces en agua, una vez en metanol, y el sólido se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente proporcionando 0,41 g.

Ejemplo 22 - Poliguanidinoacrilamida

Se siguió el procedimiento para poliguanidinobutilacrilamida, sustituyendo el sulfato de agmatina por bicarbonato de aminoguanidina (5,0 g), produciendo 0,75 g.

Ejemplo 23 - Poli(PEH/EPI)

- 25 Se añadió gota a gota epiclorohidrina (1,5 g) a una disolución que contenía pentaetilenhexamina (PEH) (20 g) y agua (100 ml), manteniendo la temperatura a 65°C. La disolución se agitó hasta que gelificó y el calentamiento se continuó durante 4 horas (a 65°C). Tras reposar durante la noche a temperatura ambiente, el gel se retiró y se mezcló con agua (1 l). El sólido se separó por filtración, se añadió agua (1 l), y se repitieron el mezclado y la filtración. El gel se suspendió en isopropanol, y el sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente proporcionando 28,2 g.

Ejemplo 24 - Etilidenbisacetamida

- 30 Se colocaron acetamida (118 g), acetaldehído (44,06 g), acetato de glucosa (0,2 g) y agua (300 ml) en un matraz de tres bocas de 1 l equipado con condensador, termómetro y agitación mecánica. Se añadió HCl concentrado (34 ml) y la mezcla se calentó hasta 45-50°C con agitación durante 24 horas. Entonces el agua se eliminó a vacío dejando una suspensión espesa que formó cristales con el enfriamiento hasta 5°C. Se añadió acetona (200 ml) y se agitó
35 durante pocos minutos, después de lo cual el sólido se separó por filtración y se desechó. La acetona se enfrió hasta 0°C y el sólido se separó por filtración. Este sólido se enjuagó en 500 ml de acetona y se secó con aire durante 18 horas a alrededor de la temperatura ambiente proporcionando 31,5 g.

Ejemplo 25 - Vinilacetamida

- 40 Se colocaron etilidenbisacetamida (31,05), carbonato de calcio (2 g) y Celite 541® (2 g) en un matraz de tres bocas de 500 ml equipado con un termómetro, un agitador mecánico y una cabeza de destilación en la parte superior de una columna Vigreux. La mezcla se destiló a vacío a 35 mm de Hg calentando el recipiente hasta 180-225°C. Solamente se recogió una única fracción (10,8 g) que contenía una gran parte de acetamida, además del producto (determinado mediante RMN). Este producto sólido se disolvió en isopropanol (30 ml) para formar la disolución bruta usada para la polimerización.

Ejemplo 26 - Poli(vinilacetamida)

- 45 Se mezclaron disolución de vinilacetamida bruta (15 ml), divinilbenceno (1 g, calidad técnica, puro al 55%, isómeros mixtos) y AIBN (0,3 g) y se calentaron a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 90 minutos, formando un precipitado sólido. La disolución se enfrió, se añadió isopropanol (50 ml) y el sólido se recogió mediante centrifugación. El sólido se enjuagó dos veces en isopropanol, una vez en agua y se secó en un horno de vacío a
50 alrededor de la temperatura ambiente proporcionando 0,8 g.

Ejemplo 27 - Poli(vinilamina)

Se colocó poli(vinilacetamida) (0,79 g) en un matraz de una boca de 100 ml que contenía 25 ml de agua y 25 ml de HCl concentrado. La mezcla se sometió a reflujo durante 5 días, el sólido se separó por filtración, se enjuagó una vez en agua, dos veces en isopropanol y se secó en un horno de vacío proporcionando 0,77 g. El producto de esta reacción (~0,84 g) se suspendió en NaOH (46 g) y agua (46 g), y se calentó hasta ebullición (~140°C). Debido a la formación de espuma, la temperatura se redujo y se mantuvo a ~100°C durante 2 horas. Se añadió agua (100 ml) y el sólido se recogió mediante filtración. Tras enjuagar una vez en agua, el sólido se suspendió en agua (500 ml) y se ajustó hasta pH 5 con ácido acético. El sólido se separó de nuevo por filtración, se enjuagó con agua, luego en isopropanol y se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente proporcionando 0,51 g.

Ejemplo 28 - Sales de poli(etilenimina)

Se disolvió polietilenimina (25 g disueltos en 25 g de agua) en agua (100 ml) y se mezcló con tolueno (1 l). Se añadió epiclorohidrina (2,3 ml) y la mezcla se calentó hasta 60°C con agitación mecánica enérgica durante 18 horas. La mezcla se enfrió y el sólido se separó por filtración, se resuspendió en metanol (2 l), se agitó durante 1 hora y se recogió mediante centrifugación. El sólido se suspendió en agua (2 l), se agitó durante 1 hora, se separó por filtración, se suspendió en agua (4 l), se agitó durante 1 hora y se separó de nuevo por filtración. El sólido se suspendió en acetona (4 l) y se agitó durante 15 minutos, se separó el líquido vertiéndolo, se añadió acetona (2 l), la mezcla se agitó durante 15 minutos, la acetona se separó de nuevo vertiéndola, y el sólido se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente formando el producto intermedio "D".

Ejemplo 29 - Poli(sulfato de etilenimina A)

Se suspendió producto intermedio "D" (1,0 g) en agua (150 ml), se agitó durante 30 minutos y se neutralizó parcialmente con ácido sulfúrico (1,1 g). La mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales, el sólido se separó por filtración, se resuspendió en metanol (200 ml), se agitó durante 5 minutos, se separó por filtración y se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente.

Ejemplo 30 - Poli(sulfato de etilenimina B)

Se suspendió producto intermedio "D" (1,0 g) en agua (150 ml), se agitó durante 30 minutos y se neutralizó parcialmente con ácido sulfúrico (0,57 g). La mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales, el sólido se separó por filtración, se resuspendió en metanol (200 ml), se agitó durante 5 minutos, se separó por filtración y se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente.

Ejemplo 31 - Poli(sulfato de etilenimina C)

Se suspendió producto intermedio "D" (1,0 g) en agua (150 ml), se agitó durante 30 minutos y se neutralizó parcialmente con ácido sulfúrico (0,28 g). La mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales, el sólido se separó por filtración, se resuspendió en metanol (200 ml), se agitó durante 5 minutos, se separó por filtración y se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente.

Ejemplo 32 - Poli(sulfato de etilenimina D)

Se suspendió producto intermedio "D" (1,0 g) en agua (150 ml), se agitó durante 30 minutos y se neutralizó parcialmente con ácido sulfúrico (0,11 g). La mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales, el sólido se separó por filtración, se resuspendió en metanol (200 ml), se agitó durante 5 minutos, se separó por filtración y se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente.

Ejemplo 33 - Poli(tartrato de etilenimina A)

Se suspendió producto intermedio "D" (1,0 g) en agua (150 ml), se agitó durante 30 minutos y se neutralizó parcialmente con ácido tartárico (1,72 g). La mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales, el sólido se separó por filtración, se resuspendió en metanol (200 ml), se agitó durante 5 minutos, se separó por filtración y se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente.

Ejemplo 34 - Poli(tartrato de etilenimina B)

Se suspendió producto intermedio "D" (1,0 g) en agua (150 ml), se agitó durante 30 minutos y se neutralizó parcialmente con ácido tartárico (0,86 g). La mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales, el sólido se separó por filtración, se resuspendió en metanol (200 ml), se agitó durante 5 minutos, se separó por filtración y se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente.

Ejemplo 35 - Poli(tartrato de etilenimina C)

Se suspendió producto intermedio "D" (1,0 g) en agua (150 ml), se agitó durante 30 minutos y se neutralizó parcialmente con ácido tartárico (0,43 g). La mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales, el sólido se separó por filtración, se resuspendió en metanol (200 ml), se agitó durante 5 minutos, se separó por filtración y se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente.

Ejemplo 36 - Poli(ascorbato de etilenimina A)

Se suspendió producto intermedio "D" (1,0 g) en agua (150 ml), se agitó durante 30 minutos y se neutralizó parcialmente con ácido ascórbico (4,05 g). La mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales, el sólido se separó por filtración, se resuspendió en metanol (200 ml), se agitó durante 5 minutos, se separó por filtración y se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente.

Ejemplo 37 - Poli(ascorbato de etilenimina B)

Se suspendió producto intermedio "D" (1,0 g) en agua (150 ml), se agitó durante 30 minutos y se neutralizó parcialmente con ácido ascórbico (2,02 g). La mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales, el sólido se separó por filtración, se resuspendió en metanol (200 ml), se agitó durante 5 minutos, se separó por filtración y se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente.

Ejemplo 38 - Poli(ascorbato de etilenimina C)

Se suspendió producto intermedio "D" (1,0 g) en agua (150 ml), se agitó durante 30 minutos y se neutralizó parcialmente con ácido ascórbico (1,01 g). La mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales, el sólido se separó por filtración, se resuspendió en metanol (200 ml), se agitó durante 5 minutos, se separó por filtración y se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente.

Ejemplo 39 - Poli(citrato de etilenimina A)

Se suspendió producto intermedio "D" (1,0 g) en agua (150 ml), se agitó durante 30 minutos y se neutralizó parcialmente con ácido cítrico (1,47 g). La mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales, el sólido se separó por filtración, se resuspendió en metanol (200 ml), se agitó durante 5 minutos, se separó por filtración y se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente.

Ejemplo 40 - Poli(citrato de etilenimina B)

Se suspendió producto intermedio "D" (1,0 g) en agua (150 ml), se agitó durante 30 minutos y se neutralizó parcialmente con ácido cítrico (0,74 g). La mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales, el sólido se separó por filtración, se resuspendió en metanol (200 ml), se agitó durante 5 minutos, se separó por filtración y se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente.

Ejemplo 41 - Poli(citrato de etilenimina C)

Se suspendió producto intermedio "D" (1,0 g) en agua (150 ml), se agitó durante 30 minutos y se neutralizó parcialmente con ácido cítrico (0,37 g). La mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales, el sólido se separó por filtración, se resuspendió en metanol (200 ml), se agitó durante 5 minutos, se separó por filtración y se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente.

Ejemplo 42 - Poli(succinato de etilenimina A)

Se suspendió producto intermedio "D" (1,0 g) en agua (150 ml), se agitó durante 30 minutos y se neutralizó parcialmente con ácido succínico (1,36 g). La mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales, el sólido se separó por filtración, se resuspendió en metanol (200 ml), se agitó durante 5 minutos, se separó por filtración y se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente.

Ejemplo 43 - Poli(succinato de etilenimina B)

Se suspendió producto intermedio "D" (1,0 g) en agua (150 ml), se agitó durante 30 minutos y se neutralizó parcialmente con ácido succínico (0,68 g). La mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales, el sólido se separó por filtración, se resuspendió en metanol (200 ml), se agitó durante 5 minutos, se separó por filtración y se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente.

Ejemplo 44 - Poli(cloruro de etilenimina)

Se disolvió polietilenimina (100 g en 100 g de agua) en agua (640 ml adicionales) y el pH se ajustó hasta 10 con HCl concentrado. Se añadió isopropanol (1,6 l), seguido de epiclorohidrina (19,2 ml). La mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 18 horas a 60°C. Los sólidos se separaron por filtración y se enjuagaron con metanol (300 ml) en el embudo. El sólido se enjuagó resuspendiéndolo en metanol (4 l), agitando durante 30 minutos y separando por filtración el sólido. El enjuagado se repitió dos veces con metanol, seguido de resuspensión en agua (1 galón). El pH se ajustó hasta 1,0 con HCl concentrado, el sólido se separó por filtración, se resuspendió en agua (1 galón), el pH se ajustó de nuevo hasta 1,0 con HCl concentrado, la mezcla se agitó durante 30 minutos y el sólido se separó por filtración. El enjuagado se repitió de nuevo con metanol y el sólido se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente proporcionando 112,4 g.

Ejemplo 45 - Poli(cloruro de dimetiletilenimina)

Se suspendió poli(cloruro de etilenimina) (5,0 g) en metanol (300 ml) y se añadió carbonato de sodio (50 g). Se añadió yoduro de metilo (20 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 días. Se añadió agua hasta alcanzar un volumen total de 500 ml, la mezcla se agitó durante 15 minutos y el sólido se separó por filtración. El sólido se suspendió en agua (500 ml), se agitó durante 30 minutos y se filtró. El sólido se suspendió en agua (1 l), el pH se ajustó hasta 7,0 con HCl concentrado y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El sólido se separó por filtración, se resuspendió en isopropanol (1 l), se agitó durante 30 minutos, se separó por filtración y se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente proporcionando 6,33 g.

Ejemplo 46 - Poli(cloruro de metacrilato)

Se agitaron cloruro de metacrilato (20 ml), divinilbenceno (4 ml de 80% de pureza), AIBN (0,4 g) y THF (150 ml) a 60°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La disolución se enfrió, y el sólido se separó por filtración, se enjuagó en THF, luego acetona y se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente proporcionando 8,1 g.

Ejemplo 47 - Poli(guanidinobutylmetacrilamida)

Se agitaron juntos poli(cloruro de metacrilato) (0,5 g), sulfato de agmatina (1,0 g), trietilamina (2,5 ml) y acetona (50 ml) durante 4 días. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se agitó durante 6 horas. El sólido se separó por filtración, se lavó resuspendiendo en agua (500 ml), agitando durante 30 minutos y separando por filtración el sólido. El lavado se repitió dos veces en agua, una vez en metanol y el sólido se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente proporcionando 0,41 g.

Ejemplo 48 - Poli(PEH/EPI)

Se añadió gota a gota epíclorohidrina (21,5 g) a una disolución que contenía pentaetilenhexamina (20 g) y agua (100 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 65°C. La disolución se agitó hasta que gelificó y el calentamiento se continuó durante 4 horas (a 65°C). Tras reposar durante la noche a temperatura ambiente, el gel se retiró y se mezcló con agua (1 l). El sólido se separó por filtración, se añadió agua (1 l) y se repitieron el mezclado y la filtración. El gel se suspendió en isopropanol, y el sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente proporcionando 28,2 g.

Ejemplo 49 - Poli(TAEA-acrilamida)

Se suspendió poli(acrilato de NHS) (4,4 g) en una disolución que contenía agua (100 ml) y tris(2-aminoetil)amina (30 ml) que se había ajustado hasta pH 9 con HCl concentrado. Tras 4 días de agitación, el sólido se separó por filtración y se repitió el lavado. Entonces el sólido se enjuagó brevemente con agua dos veces, isopropanol una vez y se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente proporcionando 3,4 g.

Ejemplo 50 - Poli(PEH-acrilamida)

Se suspendió poli(acrilato de NHS) (5,0 g) en una disolución que contenía agua (100 ml) y pentaetilenhexamina (30 ml) que se había ajustado hasta pH 10 con HCl concentrado. Tras 4 días de agitación, el sólido se separó por filtración y se resuspendió en agua (500 ml). La mezcla se agitó durante 4 horas, el sólido se separó por filtración y se repitió el lavado. Entonces el sólido se enjuagó brevemente con agua dos veces, isopropanol una vez y se secó en un horno de vacío a alrededor de la temperatura ambiente proporcionando 4,7 g.

Ejemplo 51 - Poli(MI/EPI)

A un matraz de 500 ml se le añadió 2-metilimidazol (41,00 g, 0,50 moles) y agua (100 ml). La disolución se calentó hasta 55°C y se añadió gota a gota epíclorohidrina (46,3 g, 0,50 moles) a lo largo de 100 minutos. La temperatura máxima alcanzada durante la adición fue de 75°C. Cuando se completó la adición, la disolución se calentó hasta 90°C y se mantuvo a esa temperatura durante 18 horas. Por la mañana, la reacción se enfrió hasta 45°C y se añadió gota a gota epíclorohidrina (8,7 g, 0,094 moles). Después de que se completara la adición, la disolución se agitó a 45°C durante 2 horas. En este punto, se preparó una disolución de hidróxido de sodio (3,78 g, 0,094 moles) en agua (15 ml). La reacción se enfrió y se añadió gota a gota la disolución de hidróxido de sodio a 28°C a lo largo de 10 minutos. La disolución se agitó durante 15 minutos adicionales y luego se transfirió a un vaso de precipitados y se calentó hasta 95°C sobre una placa caliente. Cuando la reacción solidificó, se colocó en un horno a 125°C durante 5 horas para el curado. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, el polímero se deshizo y se añadió a 2000 ml de agua. La mezcla se dejó reposar durante 3 horas y luego se mezcló en dos porciones. El gel hidratado se filtró y luego se deshidrató con isopropanol en dos etapas en la mezcladora. La filtración y el secado a vacío a alrededor de la temperatura ambiente produjeron 83,51 g del polímero del título.

Ejemplo 52 - Poli(alilamina) reticulada con epíclorohidrina

Una disolución acuosa de poli(hidrocloruro de alilamina) (500 lb de una disolución acuosa al 50,7%) se diluyó con agua (751 lb) y se neutralizó con hidróxido de sodio acuoso (171 lb de una disolución acuosa al 50%). La disolución se enfrió hasta aproximadamente 25°C, y se añadieron acetonitrilo (1340 lb) y epíclorohidrina (26,2 lb). La disolución

se agitó enérgicamente durante 21 horas. Durante este tiempo, los contenidos del reactor cambiaron desde dos fases líquidas hasta una suspensión de partículas en un líquido. El producto de gel sólido se aisló mediante filtración. El gel se lavó en un procedimiento de elutriación con agua (136.708 lb). El gel se aisló mediante filtración y se enjuagó con isopropanol. El gel se suspendió con isopropanol (1269 lb) y se aisló mediante filtración. El gel húmedo de isopropanol/agua se secó en una secadora de vacío a 60°C. El producto seco se molió para hacerlo pasar a través de un tamiz de malla 50 dando un producto adecuado para su uso farmacológico (166 lb, 73%).

Estudios clínicos I: Observaciones con Renagel® (Geltex Pharmaceuticals. Inc., Waltham, Massachusetts)

Se midió la glucosa en suero tal como en un laboratorio de seguridad en estudios clínicos de hemodiálisis, Protocolos 1-6, en pacientes con diabetes como la causa principal de la insuficiencia renal. Ninguna de las mediciones de glucosa fueron mediciones en ayunas. Puede encontrarse una descripción de cada uno de los Protocolos clínicos 1-6 en las siguientes referencias:

Protocolo 1:

Chertow, G.M., Burke, S.K., Lazarus, J.M., Stenzel, K.H., Wombolt, D., Goldberg, D., Bonventre, J.V., y Slatopolsky, E., "Poly(allylamine hydrochloride) (RenaGel®): a noncalcemic phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure", Am J Kid Dis. 29: 66-71 (1997).

Protocolo 2:

Goldberg, D.I., Dillon, M.A., Slatopolsky, E.A., Garrett, B., Gray, J.R., Marbury, T., Weinberg, M., Wombolt, D., y Burke, S.K., "Effect of RenaGel, a non-absorbed, calcium-and aluminum-free phosphate binder, on serum phosphorus, calcium, and intact parathyroid hormone in end-stage renal disease patients", Nephrol Dial Transplant. 13: 2303-2310 (1998).

Protocolo 3:

Chertow, G.M., Dillon, M., Burke, S.K., Steg, M., Bleyer, A.J., Garrett, B.N., Domoto, D.T., Wilkes, B.M., Wombolt, D.G., y Slatopolsky, E., "A randomized trial of sevelamer hydrochloride (RenaGel®) with and without supplemental calcium. Strategies for the control of hyperphosphatemia in hemodialysis patients", Clin Nephrol. 51: 18-26 (1999).

Protocolo 4:

Bleyer, A.J., Burke, S.K., Dillon, M., Garrett, B., Kant, K.S., Lynch, D., Raman, S.N., Shoenfeld, P., Teitelbaum, I., Zieg, S., y Slatopolsky, E., "A comparison of the calcium-free phosphate binder sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients", Am J Kid Dis. 33: 694-701 (1999).

Protocolo 5:

Slatopolsky, E., Burke, S.K., Dillon, M.A., y the Renagel Study Group, "RenaGel®, a nonabsorbed calcium- and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone", Kid Int. 55: 299-307 (1999).

Protocolo 6:

Chertow, G.M., Burke, S.K., Dillon, M.A., y Slatopolsky, E., for the Renagel Study Group, "Long-term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium x phosphorus product and lipid profile of haemodialysis patients", Nephrol Dial Transplant. 14: 2907-2914 (1999).

Se observaron disminuciones en la glucosa en suero desde el nivel inicial hasta el final del estudio en cada uno de los estudios clínicos de hemodiálisis (Tabla 1), excepto en el estudio clínico del protocolo 3.

Tabla 1

Protocolo	Nivel inicial mg/dl	Punto final	Cambio	Valor de p
1	179,50	130,39	-37,9	0,0984
2	135,1	132,6	-2,8	0,7903
3	146,9	154,6	18,4	0,9063
4	135,3	128,7	-6,7	0,1327
5	127,1	121,5	-3,7	0,3203
6	135,1	235,4	-9,7	0,1405

Estudios clínicos II: Observaciones con Colesevelam

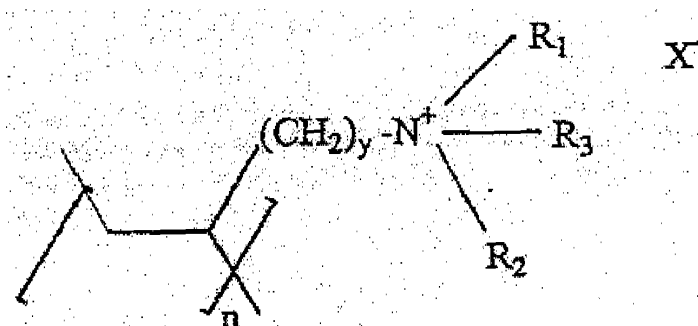
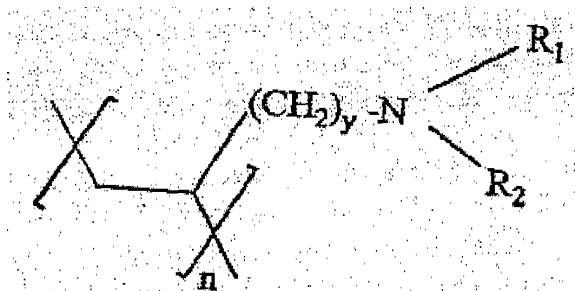
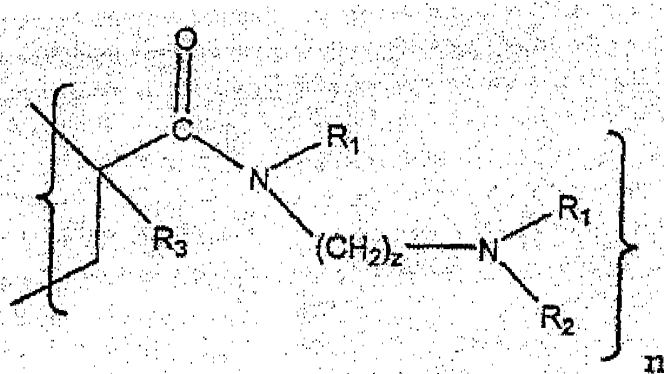
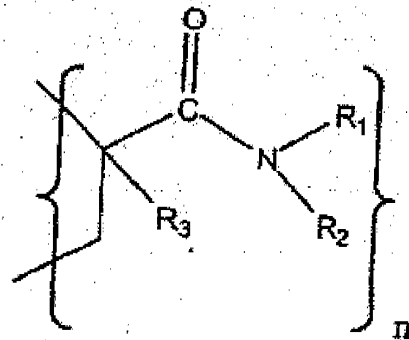
Se midió la glucosa tal como en un laboratorio de seguridad en las semanas -4, 0, 12 y 24. Hubo un efecto de grupo significativo para la glucosa en suero ($p = 0,03$) para el cambio desde el día 0 hasta el 168 para todos los pacientes. Las disminuciones desde el día 0 hasta el 168 de 2,8 y 2,2 mg/dl en los grupos de 3,8 y 4,5 g/d fueron estadísticamente significativas ($p < 0,01$).

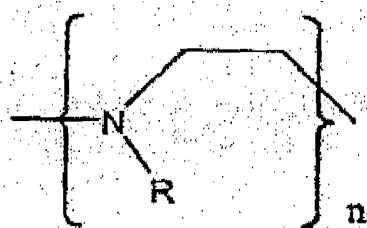
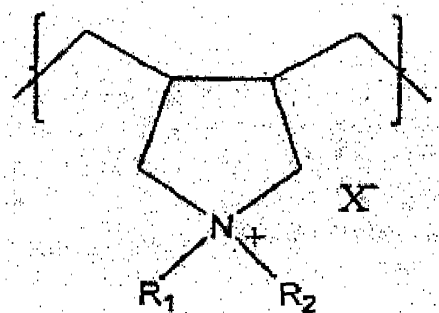
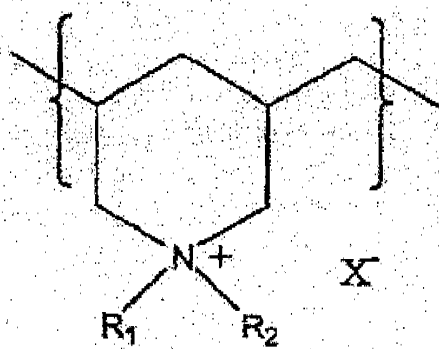
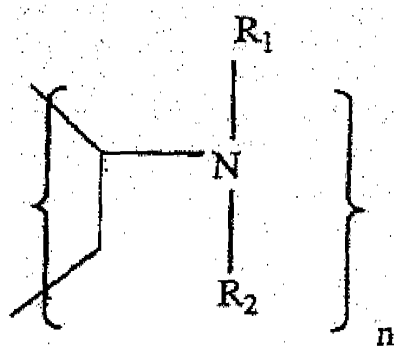
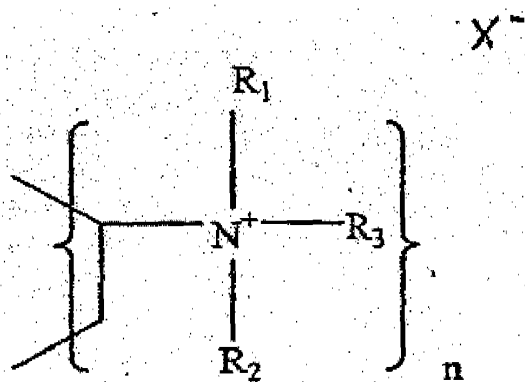
- 5 La colestiramina (8 g/d, dos veces al día) mejoró el control glucémico en pacientes con diabetes tipo II, relacionada posiblemente con cambios en la absorción de glucosa. En el ensayo central, la glucosa en plasma disminuyó en los dos grupos de dosis elevadas de colesvelam. En un análisis de comparaciones múltiples a posteriori de pacientes con diabetes ($n = 13$), la glucosa en suero disminuyó desde 140 mg/dl solo con la dieta hasta 122 mg/dl con 3,8 o 4,5 g/d de colesvelam ($p < 0,01$). Se observaron efectos similares en un análisis de los datos de seguridad integrados. Los estudios de confirmación que pueden realizarse económicamente en los sueros almacenados (de estudios de interacción de fármacos) incluyen (1) medidas de HgbA1c en el ensayo central de 24 semanas; y (2) medidas de la respuesta de glucosa e insulina frente a una comida convencional con o sin colesvelam.

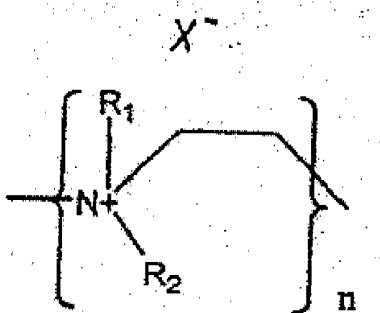
- 10 Aunque esta invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencia a realizaciones específicas de la misma, se entenderá por los expertos en la técnica que se pueden realizar en ella diversos cambios en forma y detalles sin separarse del alcance de la invención englobado por las reivindicaciones anejas.
- 15

REIVINDICACIONES

1. Uso de al menos un polímero de amina para la fabricación de un medicamento con el fin de reducir la glucosa en suero en un individuo que lo necesita, en el que el medicamento que comprende el polímero de amina se administra a un adulto en un intervalo de entre 3 gramos y 6 gramos por día con respecto al polímero de amina.
- 5 2. Uso según la reivindicación 1, en el que el polímero de amina es alifático.
3. Uso según la reivindicación 1 o 2, en el que el polímero tiene un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en grupos aminas, ciano, olefinas, fosfinas, arsinas, sulfuros, ditiocarbamatos, nitratos, carboxilatos, fenolatos, acetilacetatos, e hidroxilo.
- 10 4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el polímero se caracteriza por una unidad repetida que tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:







y sus sales y copolímeros, en las que n es un número entero positivo, e y y z son números enteros de uno o más, y R, R₁, R₂, y R₃, independientemente, es H o un grupo alquilo sustituido o no sustituido, y X⁻ es un contraión intercambiable cargado negativamente.

- 5 5. Uso según la reivindicación 4, en el que dicho polímero se reticula por medio de un agente de reticulación multifuncional.
6. Uso según la reivindicación 5, en el que el agente de reticulación multifuncional está presente en una cantidad de alrededor de 0,5-25% en peso, preferiblemente de alrededor de 2,5-20% en peso, basado en el peso combinado de monómero y agente de reticulación.
- 10 7. Uso según la reivindicación 5, en el que dicho agente de reticulación comprende epiclorohidrina.
8. Uso según la reivindicación 5, en el que el polímero es un homopolímero.
9. Uso según la reivindicación 5, en el que el polímero se selecciona del grupo que consiste en polialilaminas, polidialilaminas o polietilenaminas.
10. Uso según la reivindicación 7, en el que el polímero es una polivinilamina.
- 15 11. Uso según la reivindicación 4, en el que al menos uno de R, R₁, R₂ y R₃, en cada fórmula, es hidrógeno.
12. Uso según la reivindicación 5, en el que el medicamento es parte de una o más comidas.
13. El uso según la reivindicación 1, en el que el polímero es colesevelam.
14. El uso según la reivindicación 1, en el que el polímero es hidrocloreuro de sevelamer.