

TÍTULO DE LA INVENCION

COPOLÍMEROS DE POLIDIALILAMINA RETICULADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES DE TIPO 2

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad a la Solicitud Provisional U.S. No. 62/093.751 presentada el 18 de diciembre de 2014, cuya divulgación se incorpora aquí en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

- 10 La presente invención se refiere a copolímeros de polidialilamina para el tratamiento de la diabetes. Los copolímeros de polidialilamina de la presente invención consisten en monómeros de polidialilamina y monómeros de polialilamina o polidialilamina. La presente invención se refiere además al uso de copolímeros de polidialilamina como agentes farmacéuticos y en composiciones farmacéuticas.
- 15 La diabetes de tipo 2 es una enfermedad crónica caracterizada por niveles de azúcar en sangre elevados; se manifiesta en individuos cuyo cuerpo produce cantidades insuficientes de insulina o que se hace resistente a la insulina. Las causas principales de la diabetes de tipo 2 son la inactividad física y el sobrepeso/obesidad. De acuerdo con el *National Diabetes Statistics Report* de los Centros para el control y
- 20 prevención de enfermedades (2014), aproximadamente 29,1 millones de americanos, un 9,3 % de la población total, tienen diabetes. La organización mundial de la salud estima que aproximadamente 347 millones de personas en todo el mundo tienen diabetes, padeciendo un 90 % de esta gente de diabetes de tipo 2.

- 25 Los sujetos con diabetes de tipo 2 a menudo padecen comorbilidades además de su diabetes de tipo 2. Las comorbilidades incluyen, pero sin limitación, enfermedades cardiovasculares incluyendo hipertensión y dislipidemia, enfermedad de hígado graso no alcohólico, función renal disminuida, incluyendo, pero sin limitación, enfermedad renal crónica (ERC), depresión y artrosis.

Definiciones

Tal como se usa en la presente memoria, el término "**amino**" significa un grupo funcional que tiene un átomo de nitrógeno y de 1 a 2 átomos de hidrógeno.

"Amino" puede usarse generalmente en la presente memoria para describir una amina primaria, secundaria o terciaria, y aquellos con habilidad en la técnica será capaces

5 fácilmente de determinar la identificación de la misma en vista del contexto en el que se usa este término en la presente divulgación. La expresión "**amina**" o "**grupo amina**" o "**grupo amonio**" significan un grupo funcional que contiene un átomo de nitrógeno obtenido a partir de amoniaco (NH_3). Los grupos amina pueden ser aminas primarias, que significa que el nitrógeno está enlazado a dos átomos de hidrógeno y
10 un grupo sustituyente que comprende un grupo alquilo o arilo sustituido o sin sustituir un grupo alifático o aromático. Los grupos amina pueden ser aminas secundarias, lo que significa que el nitrógeno está enlazado a un átomo de hidrógeno y dos grupos sustituyentes que comprenden un grupo alquilo o arilo sustituido o sin sustituir o un grupo alifático o aromático, tal como se define a continuación. Los grupos amina
15 pueden ser aminas terciarias, lo que significa que el nitrógeno está enlazado a tres grupos sustituyentes que comprenden un grupo alquilo o arilo sustituido o sin sustituir o grupo alifático o aromático. Los grupos amina también pueden ser aminas cuaternarias, lo que significa que el grupo amina designado está enlazado a un cuarto grupo, dando como resultado un grupo amonio cargado positivamente.

20 Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "**grupo amida**" significa un grupo funcional que comprende un grupo carbonilo unido a un nitrógeno. Un "**grupo carbonilo**" significa un grupo funcional que comprende un carbono enlazado doblemente a un átomo de oxígeno, representado por ($\text{C}=\text{O}$).

25 El término "**alcano**" significa un hidrocarburo saturado, enlazado mediante enlaces sencillos. Los alcanos pueden ser lineales o ramificados. Los "**cicloalcanos**" son anillos hidrocarburo saturados enlazados mediante enlaces sencillos.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "**alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)**" significa hidrocarburos saturados de cadena lineal, ramificados o cíclicos que consisten esencialmente en 1 a 10 átomos de carbono y un número correspondiente de
30 átomos de hidrógeno. Típicamente, los grupos de cadena lineal o ramificados tienen de uno a diez carbonos, o más típicamente de uno a cinco carbonos. Los grupos alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) ejemplares incluyen metilo (representado por $-\text{CH}_3$), etilo (representado por $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$), n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, etc. Otros grupos alquilo ($\text{C}_1\text{-C}$ -

10) serán evidentes para aquellos con habilidad en la técnica dado el beneficio de la presente divulgación.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión “heteroalquilo (C_2-C_9)” significa un hidrocarburo de cadena lineal, ramificado o cíclico que consiste esencialmente en 2 a 10 átomos, en donde de 2 a 9 de los átomos son carbono y el resto de los átomos se selecciona entre el grupo que consiste en nitrógeno, azufre, y oxígeno. Los grupos heteroalquilo (C_2-C_9) ejemplares serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia dado el beneficio de la presente divulgación.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión “cicloalquilo (C_3-C_{10})” significa un grupo hidrocarburo saturado no aromático, que forma al menos un anillo que consiste esencialmente en 3 a 10 átomos de carbono y un número correspondiente de átomos de hidrógeno. Los grupos cicloalquilo (C_3-C_{10}) pueden ser monocíclicos o multicíclicos. Los anillos individuales de los grupos cicloalquilo multicíclicos pueden tener diferentes conectividades, por ejemplo, condensados, puenteados, espiro, etc., además de sustitución de enlaces covalentes. Los grupos cicloalquilo (C_3-C_{10}) ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norboranilo, biciclo-octanilo, biciclo-octanilo, espiro-decanilo, ciclopropilo sustituido con ciclobutilo, ciclobutilo sustituido con ciclopentilo, ciclobutilo sustituido con ciclopropilo, etc. Otros grupos cicloalquilo (C_3-C_{10}) serán evidentes para aquellos con habilidad en la técnica dado el beneficio de la presente divulgación.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión “heterocicloalquilo (C_2-C_9)” significa un grupo no aromático que tiene de 3 a 10 átomos que forman al menos un anillo, en donde de 2 a 9 átomos de anillo son carbono y el resto de átomos de anillo se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, azufre, y oxígeno. Los grupos heterocicloalquilo (C_2-C_9) pueden ser monocíclicos o multicíclicos. Los anillos individuales de dichos grupos heterocicloalquilo multicíclicos pueden tener diferentes conectividades, por ejemplo, condensados, puenteados, espiro, etc., además de sustitución de enlaces covalentes. Los grupos heterocicloalquilo (C_2-C_9) ejemplares incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidropirano, pirano, tiopirano, aziridinilo, azetidino, oxirano, metilendioxi, cromo, barbiturilo, isoxazolidinilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3--pirazolidin-1-ilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3--tetrahidrotiazin-3-ilo,

tetrahidrotiadiazinilo, morfolinilo, 1,2-tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, tetrahydroazepinilo, piperazinilo, piperizin-2-onilo, piperizin--3--onilo, cromanilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 1,4-dioxanilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3,8--diazabicyclo[3.2.1]octanilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2,5--diazabicyclo[2.2.2]octanilo, octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazinilo, 3--azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 2-azaespiro[4.4]nonanilo, 7--oxa-1-aza-espiro[4.4]nonanilo, 7-azabicyclo[2.2.2]heptanilo, octahidro-1H-indolilo, etc. El grupo heterocicloalquilo (C₂-C₉) se une típicamente a la estructura principal mediante un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno. Otros grupos heterocicloalquilo (C₂-C₉) serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia dado el beneficio de la presente divulgación.

La expresión “**grupo alifático**” o el término “**alifático**” significa un grupo no aromático que consiste en carbono e hidrógeno, y puede incluir opcionalmente uno o más dobles y/o triples enlaces. Un grupo alifático puede ser de cadena lineal, ramificada o cíclica y contiene típicamente entre aproximadamente uno y aproximadamente 24 átomos de carbono.

La expresión “**grupo arilo**” puede usarse de manera intercambiable con “**arilo**,” “**anillo de arilo**,” “**aromático**,” “**grupo aromático**,” y “**anillo aromático**”. Los grupos arilo incluyen grupos aromáticos carbocíclicos, típicamente con seis a catorce átomos de anillo de carbono. Los grupos arilo también incluyen grupos heteroarilo, que tienen típicamente de cinco a catorce átomos de anillo con uno o más heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión “**arilo (C₆-C₁₄)**” significa un grupo funcional aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono que forman al menos un anillo.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión “**heteroarilo (C₂-C₉)**” significa un grupo funcional aromático que tiene de 5 a 10 átomos que forman al menos un anillo, en donde de 2 a 9 átomos de anillo son carbono y el resto de átomos de anillo se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, azufre, y oxígeno. Los grupos heteroarilo (C₂-C₉) pueden ser monocíclicos o multicíclicos. Los anillos individuales de dichos grupos heteroarilos multicíclicos pueden tener diferentes conectividades, por ejemplo, condensados, etc., además de sustitución de enlaces covalentes. Los grupos heteroarilo (C₂-C₉) funcionales incluyen furilo, tienilo,

tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, 1,3,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, cinolinilo, pteridinilo, purinilo, 6,7-dihidro-5H-[1]piridinilo, benzo[b]tiofenilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, tianaftenilo, isotianaftenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, indolilo, indolizínilo, indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, quinoxalínilo, quinazolinilo y benzoxazinilo, etc. El grupo heteroarilo (C₂-C₉) se une típicamente a la estructura principal mediante un átomo de carbono, sin embargo, los expertos en la materia deducirán cuándo pueden unirse otros átomos determinados, por ejemplo, heteroátomos de anillo, a la estructura principal. Otros grupos heteroarilo (C₂-C₉) serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia dado el beneficio de la presente divulgación.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “**alquilamina**” significa un alquilo (C₁-C₁₀) que contiene un grupo amina primario, secundario, o terciario en lugar de un átomo de hidrógeno, representado por alquil (C₁-C₁₀) amina y (alquil (C₁-C₁₀))₂ amina.

La expresión “**éster de alquilo**” significa un alquilo (C₁-C₁₀) que contiene un grupo éster en lugar de un átomo de hidrógeno, representado por -O(O)C-alquilo (C₁-C₁₀).

La expresión “**ácido de alquilo**” significa un alquilo (C₁-C₁₀) que contiene un grupo de ácido carboxílico en lugar de un átomo de hidrógeno, representado por alquilo (C₁-C₁₀)-COOH.

La expresión “**ácido alifático**” significa un ácido de hidrocarburos no aromáticos, representado por cicloalquilo (C₃-C₁₀)-COOH.

El término “**halo**” significa un ión de flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), yodo (I), o astato (At).

El término “**metoxi**” significa un alquilo (C₁) que contiene un oxígeno en lugar de un átomo de hidrógeno, representado por -(O)CH₃.

El término “**poliol**” significa un alcohol que contiene múltiples grupos hidroxilo (-OH).

“**Sustituido**” significa la sustitución de un carbono en grupos alquilo,

heterocíclicos o arilo con uno o más sustituyentes no de carbono. Los sustituyentes no de carbono se seleccionan entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

“**No sustituido**” significa que el grupo está compuesto solo de hidrógeno y carbono.

5 El término “**polímero**” significa una molécula compuesta de unidades de repetición. La expresión “**unidad de repetición**” o “**monómero**” significa un grupo en un polímero que se repite o aparece múltiples veces en un polímero. Un polímero puede ser un copolímero si las unidades de repetición o “**comonómeros**” son química y estructuralmente diferentes entre sí.

10 La expresión “**cadena de polímero**” es una red de unidades de repetición que comprenden un polímero. Un polímero puede comprender una sola cadena polimérica o múltiples cadenas poliméricas.

Los polímeros divulgados están típicamente reticulados con grupos reticulantes multifuncionales. El término “**reticulado**” significa un enlace que conecta una cadena polimérica a otra cadena polimérica o un enlace que conecta internamente una sola cadena polimérica. La expresión “**reticulado internamente**” significa una cadena polimérica con un enlace que conecta diferentes puntos de una sola cadena polimérica. La expresión “**grupo reticulante multifuncional**” significa un grupo que conecta dos o más unidades de repetición o monómeros polimerizados en un polímero. Los grupos reticulantes multifuncionales en los polímeros divulgados están unidos covalentemente a los átomos de nitrógeno en los monómeros de amina polimerizados o las unidades de repetición de amina. En una opción, el polímero divulgado comprende solo un tipo de grupo reticulante. Como alternativa, el polímero divulgado comprende dos o más grupos reticulantes diferentes.

25 Los grupos reticulantes multifuncionales en los polímeros divulgados se forman típicamente a partir de agentes reticulantes multifuncionales, que comprenden dos o más grupos electrófilos capaces de reaccionar y formar un enlace covalente con un átomo de nitrógeno. Los ejemplos de grupos electrófilos adecuados incluyen haluro, epóxido, acrilato, arilsulfonato y alquilsulfonato. La reacción de un agente reticulante multifuncional con un monómero de amina divulgado en la presente memoria puede formar un polímero divulgado. La parte de agente reticulante multifuncional restante después de que reaccione con el monómero de amina forma un grupo reticulante y también se cita como el “resto del agente reticulante”. Por

ejemplo, $-(CH_2)_6-$ es el grupo reticulante formado a partir del agente reticulante 1,6-dibromohexano y también es el resto de 1,6-dibromohexano.

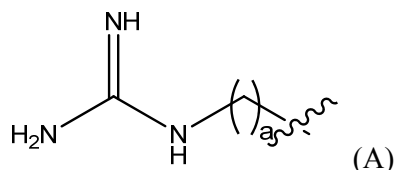
Los ejemplos de tipos adecuados de agentes reticulantes incluyen dihaloalcano, haloalquioxirano, sulfonato de alquioxirano, di(haloalquil)amina, tri(haloalquil)amina, diepóxido, triepóxido, tetraepóxido, bis(halometil)benceno, tri(halometil)benceno y tetra(halometil)benceno.

Los ejemplos específicos de agentes reticulantes incluyen epiclorohidrina, epibromohidrina, (yodometil)oxirano, tosilato de glicidilo, 3-nitrobenzenosulfonato de glicidilo, 4-toxiloxi-1,2-epoxibutano, bromo-1,2-epoxibutano, 1,2-dibromoetano, 1-bromo-2-cloroetano, 1,3-dibromopropano, bis(2-cloroetil)amina, tris(2-cloroetil)amina, y bis(2-cloroetil)metilamina, diepóxido de 1,3-butadieno, diepóxido de 1,5-hexadieno, éter de diglicidilo, 1,2,7,8-diepoxioctano, 1,2,9,10-diepoxidecano, diglicidil éter de etilenglicol, diglicidil éter de propilenglicol, diglicidil éter de 1,4-butanodiol, diglicidil éter de glicerol, gliceril éter de 1,3-diglicidilo, N,N-diglicidilalanilina, diglicidil éter de neopentilglicol, diglicidil éter de dietilenglicol, 1,4-bis(glicidiloxi)benceno, diglicidil éter de resorcinol, diglicidil éter de 1,6-hexanodiol, diglicidil éter de trimetilpropano, diglicidil éter de 1,4-ciclohexanodimetanol, 1,3-bis-(2,3-epoxipropiloxi)-2-(2,3-dihidroxipropiloxi)propano, diglicidil éster del ácido 1,2-ciclohexanodicarboxílico, 2,2'-bis(glicidiloxi)difenilmetano, diglicidil éter de bisfenol F, 1,4-bis(2',3'-epoxipropil)perfluoro-n-butano, 2,6-di(oxiran-2-ilmetil)-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrol[3,4-f]isoindol-1,3,5,7-tetraona, diglicidil éter de bisfenol A, 5-hidroxi-6,8-di(oxiran-2-ilmetil)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato de etilo, bis[4-(2,3-epoxi-propiltio)fenil]-sulfuro, 1,3-bis(3-glicidoxipropil)tetrametildisiloxano, 9,9-bis[4-(glicidiloxi)fenil]fluoreno, triepoxiisocianurato, triglicidil éter de glicerol, N,N-diglicidil-4-glicidiloxianilina, (S,S,S)-triglicidil éster del ácido isocianúrico, (R,R,R)-triglicidil éster del ácido isocianúrico, isocianurato de triglicidilo, triglicidil éter de trimetilolpropano, triglicidil éter de propoxilato de glicerol, triglicidil éter de trifenilolmetano, 3,7,14-tris[[3-(epoxipropoxi)propil]dimetilsililoxi]-1,3,5,7,9,11,14-heptaciclopentiltriciclo[7.3.3.15,11]heptasiloxano, 4,4'-metilenbis(N,N-diglicidilalanilina), bis(halometil)benceno, bis(halometil)bifenilo y bis(halometil)naftaleno.

La expresión “**anión farmacéuticamente aceptable**” significa un anión que es adecuado para su uso farmacéutico. Los aniones farmacéuticamente aceptables

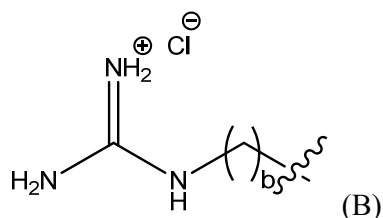
incluyen, pero sin limitación haluros, carbonato, bicarbonato, sulfato, bisulfato, hidróxido, nitrato, persulfato, sulfito, acetato, ascorbato, benzoato, citrato, dihidrógenocitrato, hidrogenocitrato, oxalato, succinato, tartrato, taurocolato, glicocolato, y colato.

- 5 Un “**grupo guanidinio**” se representa por la fórmula (A):



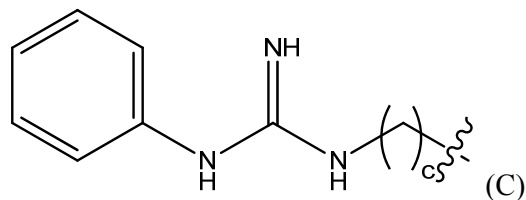
en donde a es un número entero de 0 a 25.

- Un “**grupo de cloruro de guanidinio**” se representa por la fórmula (B),



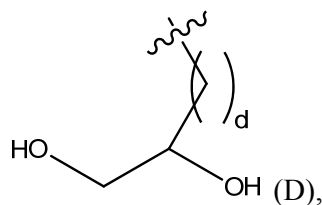
- 10 en donde b es un número entero de 0 a 25.

- Un “**grupo guanidinobenceno**” se representa por la fórmula (C):



en donde c es un número entero de 0 a 25.

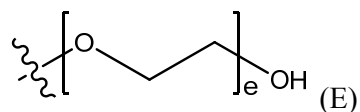
- Un “**grupo dihidroxilo**” se representa por la fórmula (D),



- 15

en donde d es un número entero de 0 a 25.

- Un “**grupo polietilenglicol**” se representa por la fórmula (E)



en donde e es un número entero de 1 a 400.

- 20 La expresión “**cantidad eficaz**” de una poliamida funcional de amina

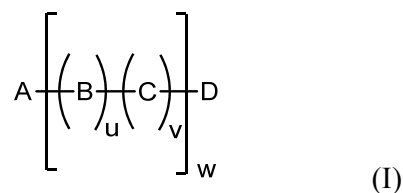
divulgada es una cantidad suficiente para lograr un efecto terapéutico y/o profiláctico en la afección particular que se esté tratando, tal como una cantidad que da como resultado la prevención o una disminución en los síntomas asociados con la mucositis, la mucositis oral, la infección y la infección del sitio quirúrgico, e infección pulmonar asociada con la fibrosis quística. La cantidad precisa de las poliamidas funcionales de amina divulgadas que se administra dependerá del tipo y gravedad de la mucositis o infección que se esté tratando y de las características del individuo, tales como la salud general, la edad, sexo, peso corporal y tolerancia a fármacos.

Técnica relacionada

10 No aplicable

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

En una primera realización, la invención se refiere a un copolímero de polidialilamina que comprende una cadena polimérica según la fórmula (I):



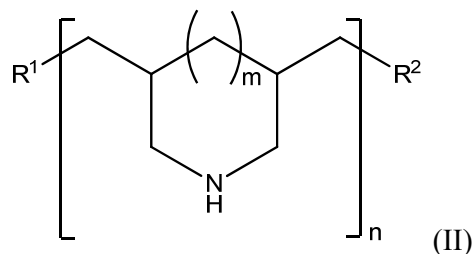
15 en donde:

u, y v son cada uno independientemente un número entero de 0 a 200.000; y

w es un número entero de 1 a 200.000;

A, B, C y D son cada uno independientemente unidades de repetición seleccionadas entre la fórmula (II) o la fórmula (III);

20 en donde la fórmula (II) es según la fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

m es 0 o 1;

n es un número entero de 1 a 200.000;

y la fórmula (III) es según la fórmula estructural:



o es 0 o 1;

p es un número entero de 1 a 200.000;

con la salvedad que el copolímero de fórmula (I) no es exclusivamente un polímero de fórmula (II) o exclusivamente un polímero de fórmula (III).

En una segunda realización, la invención se refiere a un copolímero de polidialilamina que comprende dos o más cadenas poliméricas, en donde cada cadena polimérica es según la fórmula (I):

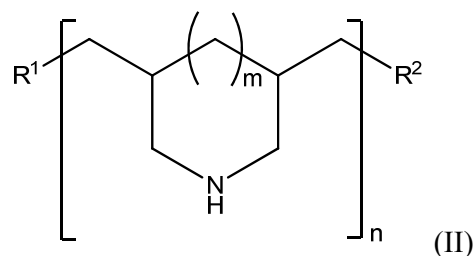


u, y v son cada uno independientemente un número entero de 0 a 200.000; y

w es un número entero de 1 a 200.000,

A, B, C y D son cada uno independientemente unidades de repetición seleccionadas entre la fórmula (II) o la fórmula (III);

en donde la fórmula (II) es según la fórmula estructural:

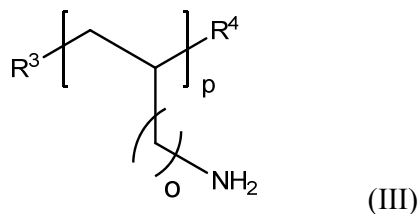


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

m es 0 o 1; n es un número entero de 1 a 200.000;

R¹ y R² son cada uno independientemente un grupo terminal farmacéuticamente aceptable o un punto de unión a otra unidad de repetición del copolímero;

y la fórmula (III) es según la fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

o es 0 o 1; p es un número entero de 1 a 200.000;

R³ y R⁴ son cada uno independientemente un grupo terminal farmacéuticamente aceptable o un punto de unión a otra unidad de repetición del copolímero;

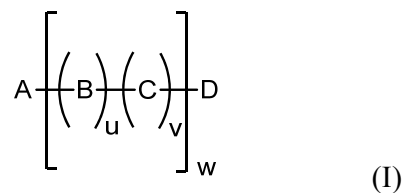
y en donde:

(a) cada cadena polimérica tiene que reticularse con al menos otra cadena polimérica, y

(b) cada cadena polimérica puede reticularse internamente.

En una tercera realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un copolímero de polidialilamina que comprende una

cadena polimérica según la fórmula (I):



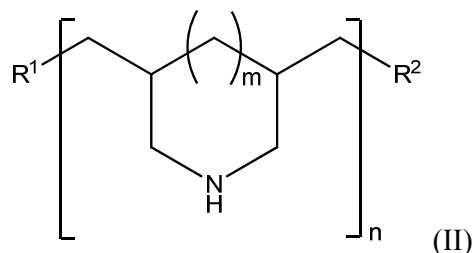
en donde:

u, y v son cada uno independientemente un número entero de 0 a 200.000; y

w es un número entero de 1 a 200.000;

A, B, C y D son cada uno independientemente unidades de repetición seleccionadas entre la fórmula (II) o la fórmula (III);

5 en donde la fórmula (II) es según la fórmula estructural:

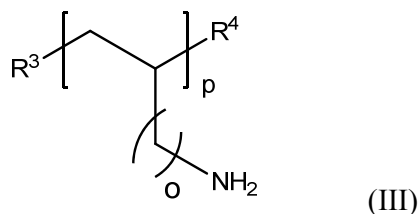


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

m es 0 o 1; n es un número entero de 1 a 200.000;

10 R¹ y R² son cada uno independientemente un grupo terminal farmacéuticamente aceptable o un punto de unión a otra unidad de repetición del copolímero;

y la fórmula (III) es según la fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

15 o es 0 o 1; p es un número entero de 1 a 200.000;

R³ y R⁴ son cada uno independientemente un grupo terminal farmacéuticamente aceptable o un punto de unión a otra unidad de repetición del copolímero;

20 con la salvedad que el copolímero de fórmula (I) no es exclusivamente un polímero de fórmula (II) o exclusivamente un polímero de fórmula (III).

En una cuarta realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un copolímero de polidialilamina que comprende dos o más cadenas poliméricas, en donde cada cadena polimérica es según la fórmula (I):

$$A \left[\left(\underset{u}{B} \right) \left(\underset{v}{C} \right) \right]_w D \quad (I)$$

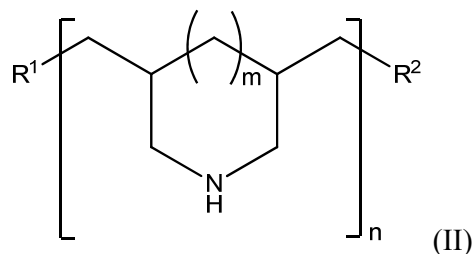
en donde:

u, y v son cada uno independientemente un número entero de 0 a 200.000; y

w es un número entero de 1 a 200.000,

5 A, B, C y D son cada uno independientemente unidades de repetición seleccionadas entre la fórmula (II) o la fórmula (III);

en donde la fórmula (II) es según la fórmula estructural:



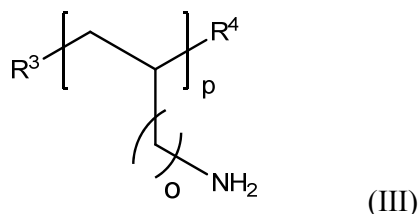
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

10

m es 0 o 1;n es un número entero de 1 a 200.000;

R¹ y R² son cada uno independientemente un grupo terminal farmacéuticamente aceptable o un punto de unión a otra unidad de repetición del copolímero;

y la fórmula (III) es según la fórmula estructural:



15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

o es 0 o 1; p es un número entero de 1 a 200.000;

R³ y R⁴ son cada uno independientemente un grupo terminal farmacéuticamente aceptable o un punto de unión a otra unidad de repetición del copolímero;

20

y en donde:

- (a) cada cadena polimérica tiene que reticularse con al menos otra cadena polimérica, y
- (b) cada cadena polimérica puede reticularse internamente.

En una quinta realización, la invención se refiere a métodos para usar los
 5 copolímeros de polidialilamina y las composiciones farmacéuticas que comprenden copolímeros de polidialilamina. Estos métodos se refieren a la administración de los copolímeros de polidialilamina y a composiciones farmacéuticas que comprenden copolímeros de polidialilamina para el tratamiento de la diabetes de tipo 2, la mitigación de las complicaciones asociadas con la diabetes de tipo 2, la reducción de
 10 la hemoglobina en sangre, la mejora de la resistencia a la insulina, la mejora del perfil lipídico, la reducción del colesterol de LDL, la reducción del colesterol total, la disminución de lípidos elevados, la unión de lípidos dietéticos, la disminución de toxinas urémicas, la reducción de fósforo en suero, la reducción de la absorción de fosfato en la dieta, la unión de precursores de AGE, la unión de agentes dietéticos, la
 15 reducción del estrés oxidativo, la unión de ácidos biliares y la reducción de grasa corporal, a un sujeto que lo necesite.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS MUCHAS VISTAS DE LAS FIGURAS

Figura 1. Esquema general de síntesis para copolímeros reticulados de polidialilamina-polivinilamina (PDA-PVAm). Los monómeros de polidialilamina y
 20 de polivinilamina de partida se hacen reaccionar con agente reticulante en diversas condiciones para dar los copolímeros de PDA-PVAm resultantes descritos en los ejemplos.

Figura 2. Esquema general de síntesis para copolímeros reticulados de polidialilamina-polialilamina (PDA-PAA). Los monómeros de polidialilamina y de
 25 polidialilamina de partida se hacen reaccionar con agente reticulante en diversas condiciones para dar los copolímeros de PDA-PAA resultantes descritos en los ejemplos.

Figura 3. Efecto *in vivo* en la glucosa en sangre con copolímeros reticulados de PDA-PVAm después de 4 semanas de tratamiento. Se presentan los efectos medidos
 30 *in vivo* en la glucosa en sangre en ratones macho delgados (C57BL/5J) y obesos, diabéticos db/db (C57BL6/J) para animales tratados con control de vehículo, copolímero de PDA-PVAm (12,5:87,5 mol/mol), copolímero de PDA-PVAm (50:50

mol/mol), copolímero de PDA-PVAm (75:25 mol/mol), sevelamer y linagliptina en los días 0, 7, 14 y 28 después del tratamiento.

Figura 4. Efecto *in vivo* en la HbA_{1c} con copolímeros reticulados de PDA-PVAm después de 4 semanas de tratamiento. Se presentan los efectos medidos *in vivo* en HbA_{1c} en ratones macho delgados (C57BL/5J) y obesos, diabéticos db/db (C57BL6/J) para animales tratados con control de vehículo, copolímero de PDA-PVAm (12,5:87,5 mol/mol), copolímero de PDA-PVAm (50:50 mol/mol), copolímero de PDA-PVAm (75:25 mol/mol), sevelamer, linagliptina, sevelamer más linagliptina, y copolímero de PDA-PVAm (50:50 mol/mol) más linagliptina a las 4 semanas después del tratamiento.

Figura 5. Efecto *in vivo* en la glucosa en sangre con copolímeros reticulados de PDA-PVAm. Se presenta el efecto evaluado *in vivo* en la glucosa en sangre en ratas Sprague Dawley macho de siete semanas de edad mediante una prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) usando ratas con obesidad inducida por la dieta (DIO) como modelos de enfermedad en ratas tratadas con control de vehículo, copolímero de PDA-PVAm (25:75 mol/mol), copolímero de PDA-PVAm (50:50 mol/mol), copolímero de PDA-PVAm (50:50 mol/mol) más linagliptina, sevelamer, linagliptina, sevelamer más linagliptina, copolímero de PDA-PVAm (50:50 mol/mol) más linagliptina, clesevelam y linagliptina a los 40, 140 y 240 minutos después del tratamiento.

Figura 6. Efecto *in vivo* en HbA_{1c} con copolímeros de PDA-PAA reticulados. Se midieron los efectos *in vivo* de diferentes composiciones de copolímeros de PDA-PAA reticulados en la HbA_{1c} en sangre de ratones dbd/db con escala de la dosis de los artículos de ensayo. Se administró a los animales una dosis aumentada de los compuestos a intervalos de dos semanas (1 % en peso (día 0), 2 % en peso (día 14) y 3 % en peso (día 28) de dieta).

Figura 7. Efecto *in vivo* en el peso hepático con copolímeros de PDA-PAA reticulados. Se midieron los efectos *in vivo* de diferentes composiciones de copolímeros de PDA-PAA reticulados en el peso hepático de ratones dbd/db con escala de la dosis de los artículos de ensayo. Se administró a los animales una dosis aumentada de los compuestos a intervalos de dos semanas (1 % en peso (día 0), 2 % en peso (día 14) y 3 % en peso (día 28) de dieta).

Figura 8. Efecto *in vivo* en triglicéridos hepáticos con copolímeros de PDA-PAA reticulados. Se midieron los efectos *in vivo* de diferentes composiciones de copolímeros de PDA-PAA reticulados en el contenido de triglicéridos hepáticos de ratones dbd/db con escala de la dosis de los artículos de ensayo. Se administró a los animales una dosis aumentada de los compuestos a intervalos de dos semanas (1 % en peso (día 0), 2 % en peso (día 14) y 3 % en peso (día 28) de dieta).

Figura 9. Efecto *in vivo* en el perfil de glucosa en sangre con copolímeros de PDA-PVAm y PDA-PAA reticulados. Se evaluó el efecto de los copolímeros de polidialilamina para mejorar la resistencia a la insulina (homeostasia de la glucosa) mediante una prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) usando ratas con obesidad inducida por la dieta (DIO) como modelos de enfermedad.

Figura 10. Efecto *in vivo* en la glucosa en sangre de ratones KKAY tratados con copolímero de PDA-PAA después de 7 semanas de tratamiento. El efecto del tratamiento en la glucosa en sangre en ratones KKAY diabéticos se midió y los resultados se resumen como la diferencia en sus valores al comienzo del estudio y al final de siete semanas de tratamiento.

Figura 11. Efecto *in vivo* en HbA1c de ratones KKAY tratados con copolímero de PDA-PAA reticulado después de 7 semanas de tratamiento. El efecto del tratamiento en la HbA1c en ratones KKAY diabéticos se midió y los resultados se resumen como la diferencia en sus valores al comienzo del estudio y al final de siete semanas de tratamiento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a copolímeros de polidialilamina. Los copolímeros de polidialilamina comprenden monómeros de polidialilamina y monómeros de polialilamina o polivinililamina. Los copolímeros de polidialilamina de la presente invención están reticulados. Además, los copolímeros de polidialilamina de la presente invención son de diversos pesos moleculares y están reticulados en diversos grados. Los copolímeros de polidialilamina de la presente invención ofrecen determinadas ventajas frente a otros polímeros terapéuticos previstos para usos similares.



5 u, y v son cada uno independientemente un número entero de 0 a 200.000; y
w es un número entero de 1 a 200.000,
A, B, C y D son cada uno independientemente unidades de repetición
seleccionadas entre la fórmula (II) o la fórmula (III);

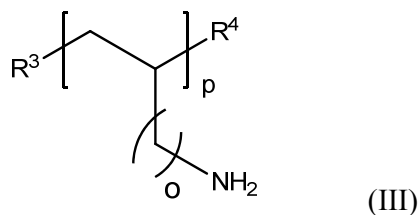
$$\begin{array}{c} \text{R}^1 - \left[\text{---} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{H}) - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \right]_n - \left(\text{---} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{H}) - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \right)_m - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{R}^2 \end{array} \quad (\text{II})$$

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

m es 0 o 1;n es un número entero de 1 a 200.000;

R¹ y R² son cada uno independientemente un grupo terminal farmacéuticamente aceptable o un punto de unión a otra unidad de repetición del copolímero;

y la fórmula (III) es según la fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

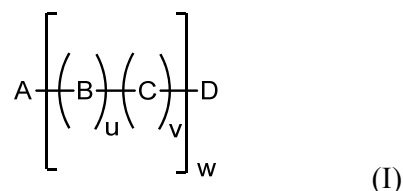
o es 0 o 1; p es un número entero de 1 a 200.000;

R^3 y R^4 son cada uno independientemente un grupo terminal farmacéuticamente aceptable o un punto de unión a otra unidad

de repetición del copolímero;

con la salvedad que el copolímero de fórmula (I) no es exclusivamente un polímero de fórmula (II) o exclusivamente un polímero de fórmula (III).

Los copolímeros de polidialilamina de la presente invención también
 5 comprenden un copolímero que comprende de dos a dos millones de cadenas
 poliméricas, en donde cada cadena polimérica es según la fórmula (I):



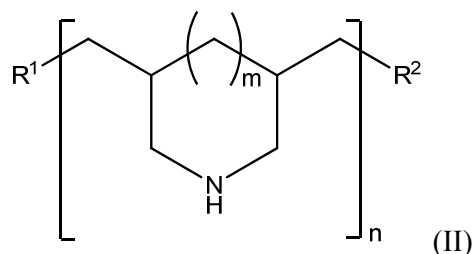
en donde:

u, y v son cada uno independientemente un número entero de 0 a 200.000; y

10 w es un número entero de 1 a 200.000,

A, B, C y D son cada uno independientemente unidades de repetición
 seleccionadas entre la fórmula (II) o la fórmula (III);

en donde la fórmula (II) es según la fórmula estructural:

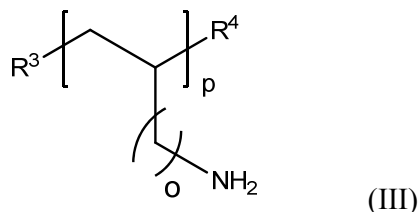


15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

m es 0 o 1; n es un número entero de 1 a 200.000;

R¹ y R² son cada uno independientemente un grupo terminal
 farmacéuticamente aceptable o un punto de unión a otra unidad
 de repetición del copolímero;

20 y la fórmula (III) es según la fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

o es 0 o 1; p es un número entero de 1 a 200.000;

R^3 y R^4 son cada uno independientemente un grupo terminal farmacéuticamente aceptable o un punto de unión a otra unidad de repetición del copolímero;

5

y en donde:

(c) cada cadena polimérica tiene que reticularse con al menos otra cadena polimérica, y

(d) cada cadena polimérica puede reticularse internamente.

10

Los copolímeros de polidialilamina de la presente invención son copolímeros que comprenden monómeros de fórmula (II) y fórmula (III) en donde m es 0. Como alternativa, los copolímeros de polidialilamina son copolímeros que comprenden monómeros de fórmula (II) y fórmula (III) en donde m es 1.

15

Los copolímeros de polidialilamina de la invención son copolímeros que comprenden monómeros de fórmula (II) y fórmula (III) en donde o es 0. En otros casos, los copolímeros de polidialilamina son copolímeros que comprenden monómeros de fórmula (II) y fórmula (III) en donde o es 1.

20

Los copolímeros de polidialilamina son copolímeros que comprenden monómeros de fórmula (II) y fórmula (III) en donde m es 0 y o es 0. En otra realización preferida, los copolímeros de polidialilamina son copolímeros que comprenden monómeros de fórmula (II) y fórmula (III) en donde m es 0 y o es 1.

25

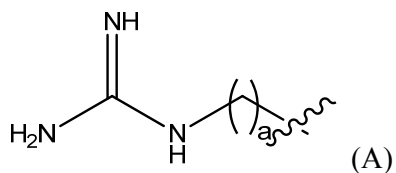
Los copolímeros de polidialilamina son copolímeros que comprenden monómeros de fórmula (II) y fórmula (III) en donde m es 1 y o es 0. Los copolímeros de polidialilamina de la presente invención son copolímeros que comprenden monómeros de fórmula (II) y fórmula (III) en donde m es 1 y o es 1.

Los copolímeros de polidialilamina de la presente invención están terminados (R^1 y R^2 , y R^3 y R^4) con grupos terminales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos representativos de grupos terminales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación:

30

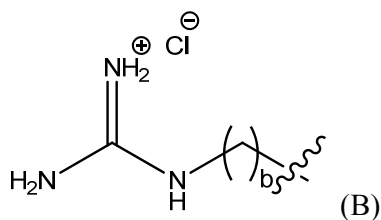
H,
un grupo seleccionado entre alquilo (C_1 - C_{10}), heteroalquilo (C_2 - C_9), cicloalquilo (C_3 - C_{10}), heterocicloalquilo (C_2 - C_9), arilo (C_6 - C_{14}), heteroarilo (C_2 - C_9), alquilamina (C_1 - C_{10}), -O(O)Alquilo(C_1 - C_{10}), alquil (C_1 -

C_{10})-COOH, cicloalquil (C_3 - C_{10})-COOH, $-(O)CH_3$, $-OH$, amida,
un grupo guanidinio representado por la fórmula (A)



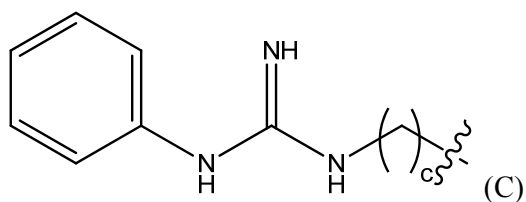
en donde a es un número entero de 0 a 25,

5 un grupo de cloruro de guanidinio representado por la fórmula (B),



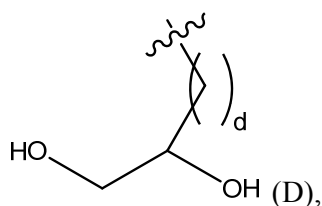
en donde b es un número entero de 0 a 25,

un grupo guanidinobenceno representado por la fórmula (C),



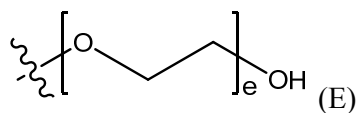
10 en donde c es un número entero de 0 a 25,

un grupo dihidroxi, representado por la fórmula (D),



en donde d es un número entero de 0 a 25.

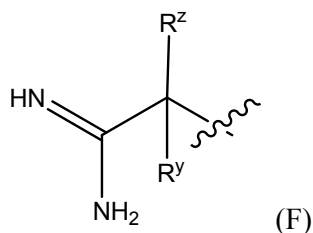
un grupo polietilenglicol, representado por la fórmula (E)



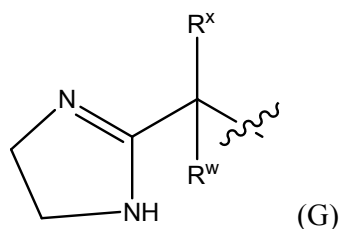
15

en donde e es un número entero de 1 a 400,

un grupo representado por la fórmula (F)



en donde R^Z y R^Y se seleccionan cada uno independientemente entre un grupo que consiste en H, alquilo (C₁-C₁₀), heteroalquilo (C₂-C₉), cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), arilo (C₆-C₁₄), heteroarilo (C₂-C₉), alquilamina (C₁-C₁₀), -O(O)Calquilo(C₁-C₁₀), alquil (C₁-C₁₀)-COOH, cicloalquil (C₃-C₁₀)-COOH, -(O)CH₃, -OH, amida, o un grupo representado por la fórmula (G)



en donde R^X y R^W se seleccionan cada uno independientemente entre un grupo que consiste en H, alquilo (C₁-C₁₀), heteroalquilo (C₂-C₉), cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), arilo (C₆-C₁₄), heteroarilo (C₂-C₉), alquilamina (C₁-C₁₀), -O(O)Calquilo(C₁-C₁₀), alquil (C₁-C₁₀)-COOH, cicloalquil (C₃-C₁₀)-COOH, -(O)CH₃, ciano, ciano alquilo (C₁-C₁₀), -OH, amida, o un punto de unión a otra unidad de repetición del copolímero.

Los copolímeros de polidialilamina de la presente invención pueden incluir proporciones variantes de los monómeros representados por la fórmula (II) y la fórmula (III). Por ejemplo, la proporción de monómero de fórmula (II):monómero de fórmula (III) en los copolímeros de polidialilamina es de 99:1 a 1:99. Además, la proporción de monómero de fórmula (II):monómero de fórmula (III) en los copolímeros de polidialilamina es de 90:1 a 5:95. Más específicamente, la proporción de monómero de fórmula (II):monómero de fórmula (III) en los copolímeros de polidialilamina es de 12,5:87,5 a 87,5:12,5. Y en otro ejemplo más, la proporción de monómero de fórmula (II):monómero de fórmula (III) en los presentes copolímeros de polidialilamina es de 25:75 a 75:25.

Los copolímeros de polidialilamina de la presente invención también pueden ser copolímeros de bloque. Los copolímeros de bloque de polidialilamina comprenden bloques de fórmula (II) y bloques de fórmula (III) en la misma cadena polimérica. En una realización, los copolímeros de polidialilamina son copolímeros de bloque en donde el porcentaje relativo de unidades de repetición de fórmula (II) están en un bloque de aproximadamente el 99 % a aproximadamente el 1 % de unidades de repetición y en donde el porcentaje relativo de unidades de repetición de fórmula (III) están en un bloque de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 99 % de unidades de repetición. En otra realización, los copolímeros de polidialilamina son copolímeros de bloque en donde el porcentaje relativo de unidades de repetición de fórmula (II) están en un bloque de aproximadamente el 95 % a aproximadamente el 5 % de unidades de repetición y en donde el porcentaje relativo de unidades de repetición de fórmula (III) están en un bloque de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 95 % de unidades de repetición. Los copolímeros de bloque de polidialilamina de la presente invención pueden estar reticulados.

Los copolímeros de bloque de polidialilamina de la presente invención comprenden dos o más cadenas poliméricas. Se entiende en la técnica que los polímeros reticulados pueden ser de una red de infinitas cadenas poliméricas; estas moléculas poliméricas están reticuladas entre sí para formar una gran molécula (*Text Book of Polymer Science*, 2^a Edición).

En una realización preferida, los copolímeros de polidialilamina comprenden de dos a dos millones de cadenas poliméricas. En otra realización, el copolímero de polidialilamina comprende de dos a un millón de cadenas poliméricas. En otra realización más, el copolímero de polidialilamina comprende de dos a quinientas mil cadenas poliméricas. En otra realización más, el copolímero de polidialilamina comprende de dos a doscientas cincuenta mil cadenas poliméricas. Y en otra realización más, el copolímero de polidialilamina comprende de dos a cien mil cadenas poliméricas. En otra realización adicional más, el copolímero de polidialilamina comprende de dos a cincuenta mil cadenas poliméricas. En otra realización, el copolímero de polidialilamina comprende de dos a veinticinco mil cadenas poliméricas. En otra realización, el copolímero de polidialilamina comprende de dos a diez mil cadenas poliméricas. En otra realización, el copolímero de polidialilamina comprende de dos a cinco mil cadenas poliméricas. En otra

realización adicional más, el copolímero de polidialilamina comprende de dos a mil cadenas poliméricas. Y en otra realización más, el copolímero de polidialilamina comprende de dos a quinientas cadenas poliméricas. En otra realización, el copolímero de polidialilamina comprende de dos a doscientas cincuenta cadenas poliméricas. Y en otra realización más, el copolímero de polidialilamina comprende de dos a cien cadenas poliméricas. Y en otra realización más, el copolímero de polidialilamina comprende de dos a cincuenta cadenas poliméricas. En otra realización, el copolímero de polidialilamina comprende de dos a veinticinco cadenas poliméricas. En una realización preferida, el copolímero de polidialilamina comprende de dos a diez cadenas poliméricas. En realizaciones específicas, el copolímero de polidialilamina comprende dos cadenas poliméricas, tres cadenas poliméricas, cuatro cadenas poliméricas, cinco cadenas poliméricas o seis cadenas poliméricas.

Los copolímeros de polidialilamina pueden reticularse con un agente reticulante. El agente reticulante del copolímero de polidialilamina puede estar dentro de una sola cadena del copolímero, entre dos cadenas del polímero, o preferentemente tanto entre una sola cadena del copolímero como entre cadenas poliméricas.

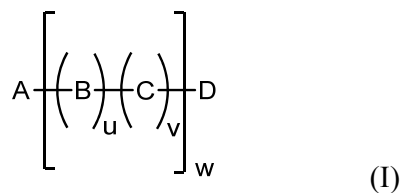
Cuando están reticulados, los copolímeros de polidialilamina pueden reticularse con un reactivo específico de amina multivalente multifuncional. Los reactivos específicos de amina multivalente multifuncionales preferidos usados para reticular los copolímeros de polidialilamina incluyen aquellos que comprenden dos o más grupos electrófilos. Los ejemplos de reactivos específicos de amina multivalente multifuncionales con dos o más grupos electrófilos usados en la reticulación del copolímero de polidialilamina incluyen, pero sin limitación, haluros, aldehídos, cetonas, haluros de ácido, ésteres activos de ácido, epóxidos, acrilatos, metacrilatos, arilsulfonatos, alquilsulfonatos, y vinilsulfonas.

Los agentes reticulantes preferidos usados en la reticulación de los presentes copolímeros de polidialilamina se seleccionan entre epiclorohidrina, epibromohidrina, (yodometil)oxirano, tosilato de glicidilo, 3-nitrobencenosulfonato de glicidilo, 4-toxiloxi-1,2-epoxibutano, bromo-1,2-epoxibutano, 1,2-dibromoetano, 1-bromo-2-cloroetano, 1,3-dibromopropano, bis(2-cloroetil)amina, tris(2-cloroetil)amina, y bis(2-cloroetil)metilamina, diepóxido de 1,3-butadieno, diepóxido de 1,5-hexadieno, éter de diglicidilo, 1,2,7,8-diepoxioctano, 1,2,9,10-diepoxidecano, diglicidil éter de

etilenglicol, diglicidil éter de propilenglicol, diglicidil éter de 1,4-butanodiol, diglicidil éter de glicerol, gliceril éter de 1,3-diglicidilo, N,N-diglicidilalanilina, diglicidil éter de neopentilglicol, diglicidil éter de dietilenglicol, 1,4-bis(glicidiloxi)benceno, diglicidil éter de resorcinol, diglicidil éter de 1,6-hexanodiol, diglicidil éter de trimetilpropano, diglicidil éter de 1,4-ciclohexanodimetanol, 1,3-bis-(2,3-epoxipropiloxi)-2-(2,3-dihidroxipropiloxi)propano, diglicidil éster del ácido 1,2-ciclohexanodicarboxílico, 2,2'-bis(glicidiloxi)difenilmetano, diglicidil éter de bisfenol F, 1,4-bis(2',3'-epoxipropil)perfluoro-n-butano, 2, 6-di(oxiran-2-ilmetil)-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrol[3,4-f]isoindol-1,3,5,7-tetraona, diglicidil éter de bisfenol A, 5-hidroxi-6,8-di(oxiran-2-ilmetil)-4-oxo-4h-cromene-2-carboxilato de etilo, bis[4-(2,3-epoxi-propiltio)fenil]-sulfuro, 1,3-bis(3-glicidoxipropil)tetrametildisiloxano, 9,9-bis[4-(glicidiloxi)fenil]fluoreno, triepoxiisocianurato, triglicidil éter de glicerol, N,N-diglicidil-4-glicidiloxianilina, (S,S,S)-triglicidil éster del ácido isocianúrico, (R,R,R)-triglicidil éster del ácido isocianúrico, isocianurato de triglicidilo, triglicidil éter de trimetilolpropano, triglicidil éter de propoxilato de glicerol, triglicidil éter de trifenilolmetano, 3,7,14-tris[[3-(epoxipropoxi)propil]dimetilsililoxi]-1,3,5,7,9,11,14-heptaclopentiltriciclo[7.3.3.15,11]heptasiloxano, 4,4'-metilenbis(N,N-diglicidilalanilina), bis(halometil)benceno, bis(halometil)bifenilo y bis(halometil)naftaleno. Un agente reticulante especialmente preferidos usado para reticular los presentes copolímeros de polidialilamina es epicolorhidrina o un residuo de la misma.

Los copolímeros de polidialilamina de la presente invención están preferentemente reticulados, y la proporción entre unidades de repetición reticuladas:unidades de repetición no reticuladas es de 1:99 a 50:50.

Esta invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden copolímeros de polidialilamina. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un copolímero que comprende una cadena de polímero según la Fórmula (I):



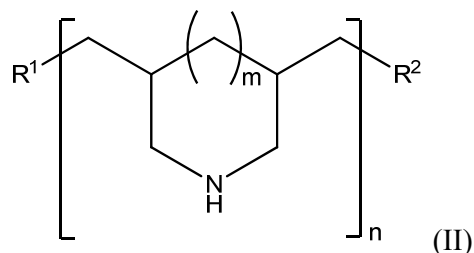
en donde:

u, y v son cada uno independientemente un número entero de 0 a 200.000; y

w es un número entero de 1 a 200.000,

A, B, C y D son cada uno independientemente unidades de repetición seleccionadas entre la fórmula (II) o la fórmula (III);

5 en donde la fórmula (II) es según la fórmula estructural:

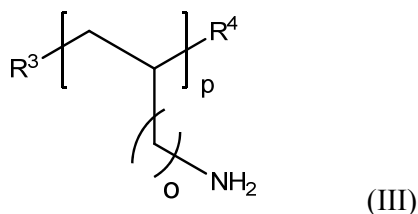


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

m es 0 o 1; n es un número entero de 1 a 200.000;

10 R¹ y R² son cada uno independientemente un grupo terminal farmacéuticamente aceptable o un punto de unión a otra unidad de repetición del copolímero;

y la fórmula (III) es según la fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

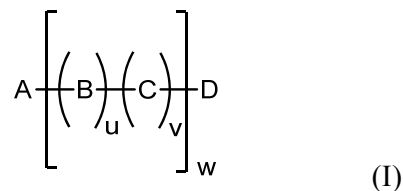
15 o es 0 o 1; p es un número entero de 1 a 200.000;

R³ y R⁴ son cada uno independientemente un grupo terminal farmacéuticamente aceptable o un punto de unión a otra unidad de repetición del copolímero;

20 con la salvedad que el copolímero de fórmula (I) no es exclusivamente un polímero de fórmula (II) o exclusivamente un polímero de fórmula (III)

y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden copolímeros de polidialilamina que comprenden de dos a dos millones de cadenas poliméricas, en donde cada cadena polimérica es según la fórmula (I):



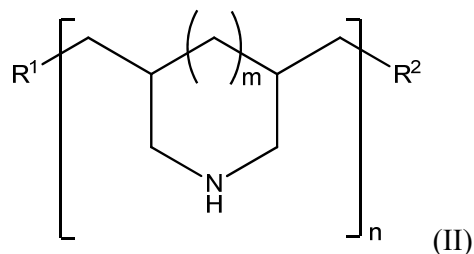
en donde:

u, y v son cada uno independientemente un número entero de 0 a 200.000; y

w es un número entero de 1 a 200.000,

5 A, B, C y D son cada uno independientemente unidades de repetición seleccionadas entre la fórmula (II) o la fórmula (III);

en donde la fórmula (II) es según la fórmula estructural:



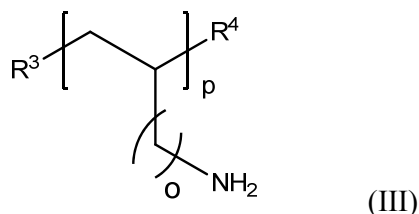
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

10

m es 0 o 1; n es un número entero de 1 a 200.000;

R¹ y R² son cada uno independientemente un grupo terminal farmacéuticamente aceptable o un punto de unión a otra unidad de repetición del copolímero;

y la fórmula (III) es según la fórmula estructural:



15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

o es 0 o 1; p es un número entero de 1 a 200.000;

R³ y R⁴ son cada uno independientemente un grupo terminal farmacéuticamente aceptable o un punto de unión a otra unidad de repetición del copolímero;

20

y en donde:

(a) cada cadena polimérica tiene que reticularse con al menos otra cadena polimérica, y

(b) cada cadena polimérica puede reticularse internamente;

y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden los copolímeros de polidialilamina descritos en las diversas realizaciones anteriores.

Los copolímeros de polidialilamina de la presente invención pueden administrarse solos o en una composición farmacéutica que comprenden copolímeros de polidialilamina reticulados. Las composiciones farmacéuticas adecuadas pueden
10 comprender copolímero de polidialilamina y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La forma en la que se administran los copolímeros de polidialilamina o composiciones farmacéuticas que comprenden copolímeros de polidialilamina, por ejemplo, polvo, comprimido, cápsula, una solución, o emulsión, depende en parte de la ruta mediante la cual se administra. Los copolímeros de
15 polidialilamina o composiciones farmacéuticas que comprenden copolímeros de polidialilamina pueden administrarse, por ejemplo, por vía típica, oral, intranasal, mediante aerosol o por vía rectal. Los excipientes adecuados incluyen, pero sin limitación, materiales inorgánicos u orgánicos, tales como gelatina, albúmina, lactosa, almidón, estabilizantes, agentes fundentes, agentes emulsionantes, sales y tampones.
20 Los excipientes farmacéuticamente aceptables para formulaciones tópicas, tales como pomadas, cremas y geles incluyen, pero sin limitación, geles o líquidos inertes disponibles comercialmente complementados con albúmina, metilcelulosa, o una matriz de colágeno.

Aunque ahora se describirán realizaciones específicas de la presente
25 divulgación con referencia a los ejemplos, debe entenderse que tales realizaciones son únicamente a modo de ejemplo y meramente ilustrativas un pequeño número de las muchas realizaciones específicas posibles que pueden representar aplicaciones de los principios de la presente divulgación. Diversos cambios y modificaciones serán obvios para aquellos con habilidad en la técnica dado el beneficio de la presente
30 divulgación y se consideran que están dentro del espíritu y alcance de la presente divulgación según se define adicionalmente en las reivindicaciones adjuntas.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado que el normalmente

entendido por alguien que tiene una habilidad habitual en la técnica a la que pertenece la presente divulgación. Aunque pueden usarse otros compuestos o métodos en la práctica o en los ensayos, ahora se describen determinados métodos preferidos en el contexto de las siguientes preparaciones y esquemas.

- 5 Todas las sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, tautómeros, hidratos y solvatos de los compuestos desvelados actualmente también están dentro del alcance de la presente divulgación.

Los compuestos desvelados actualmente que son de naturaleza básica generalmente son capaces de formar una amplia diversidad de sales diferentes con
10 diversos ácidos inorgánicos y/u orgánicos. Aunque tales sales son generalmente farmacéuticamente aceptables para administración a seres humanos y animales, habitualmente es deseable en la práctica aislar inicialmente un compuesto de la mezcla de reacción en forma de una sal farmacéuticamente inaceptable y después simplemente convertir esta última de nuevo en el compuesto de base libre mediante
15 tratamiento con un reactivo alcalino, y posteriormente convertir la base libre en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos de los compuestos básicos pueden prepararse fácilmente usando técnicas convencionales, por ejemplo, tratando el compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico seleccionado en un medio
20 de disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado, tal como, por ejemplo, metanol o etanol. Después de una evaporación cuidadosa del disolvente, se obtiene la sal sólida deseada.

Son ácidos que pueden usarse para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos, aquellas que pueden formar
25 sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato de ácido, acetato, lactato, citrato o citrato de ácido, tartrato o bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, sales metanosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

30 Los compuestos desvelados actualmente que son de naturaleza ácida, por ejemplo, contienen un resto COOH o tetrazol, son capaces de formar una amplia diversidad de sales diferentes con diversas bases inorgánicas y/u orgánicas. Aunque tales sales son generalmente farmacéuticamente aceptables para administración a

seres humanos y animales, habitualmente es deseable en la práctica aislar inicialmente un compuesto de la mezcla de reacción en forma de una sal farmacéuticamente inaceptable y después simplemente convertir esta última de nuevo en el compuesto de ácido libre mediante tratamiento con un reactivo ácido, y posteriormente convertir el

5 ácido libre en una sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable. Estas sales de adición de bases pueden prepararse fácilmente usando técnicas convencionales, por ejemplo, tratando los compuestos ácidos correspondientes con una solución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados, y después evaporando la solución resultante a sequedad, preferentemente a presión reducida.

10 Como alternativa, también pueden prepararse mezclando soluciones alcanólicas inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado juntos, y después evaporando la solución resultante a sequedad de la misma manera que antes. En cada caso, se emplean preferentemente cantidades estequiométricas de reactivos para asegurar la compleción de la reacción y rendimientos máximos de producto de la

15 sal sólida deseada.

Las bases que pueden usarse para preparar las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos base son aquellas que puedan formar sales de adición de base no tóxicas, es decir, sales que contienen cationes farmacológicamente aceptables, tal como, cationes de metal alcalino (por ejemplo,

20 potasio y sodio), cationes de metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio y magnesio), amonio u otras sales de adición de amina solubles en agua, tales como N-metilglucamina-(meglumina), alcanolamonio inferior y otras bases similares de aminas orgánicas.

Los compuestos marcados isotópicamente también se encuentran dentro del

25 alcance de la presente divulgación. Tal como se usa en la presente memoria, un "compuesto marcado isotópicamente" se refiere a un compuesto divulgado en la presente memoria, incluyendo sales farmacéuticas y profármacos del mismo, cada uno tal como se describe en la presente memoria, en el que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente

30 de la masa atómica o número másico normalmente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos divulgados en la presente memoria incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y

^{36}Cl , respectivamente.

Al marcar isotópicamente los compuestos divulgados en la presente memoria, los compuestos pueden ser útiles en ensayos farmacológicos y/o de distribución en tejido de sustrato. Los compuestos tritiados (^3H) y marcados con carbono 14 (^{14}C) se
5 prefieren particularmente debido a su facilidad de preparación y de detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio (^2H) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o menores necesidades de dosificación y, de este modo, pueden preferirse en algunas
10 circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente divulgados en la presente memoria, incluyendo sales farmacéuticas y profármacos de los mismos, pueden prepararse por cualquier medio conocido en la técnica.

Los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros *cis* y *trans*) y todos los isómeros ópticos de un compuesto divulgado en la presente memoria (por ejemplo,
15 enantiómeros *R* y *S*), así como mezclas racémicas, diastereoméricas y otras de dichos isómeros se encuentran dentro del alcance de la presente divulgación.

Los compuestos, sales, profármacos, hidratos y solvatos divulgados en la presente memoria pueden existir en varias formas tautoméricas, incluyendo la forma de enol y de imina, y la forma ceto y enamina e isómeros geométricos y mezclas de
20 los mismos. Los tautómeros existen como mezclas de un conjunto tautomérico en solución. En forma sólida, normalmente predomina un tautómero. Aunque puede describirse un tautómero, todos los tautómeros se encuentran dentro del alcance de la presente divulgación.

Los atropisómeros también se encuentran dentro del alcance de la presente
25 divulgación. Los atropisómeros se refieren a compuestos que pueden separarse en isómeros restringidos rotacionalmente.

La presente divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto divulgado en la presente memoria y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo farmacéuticamente
30 aceptable puede ser cualquier vehículo similar conocido en la técnica, incluyendo aquellos descritos en, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., (A. R. Gennaro edit. 1985). Las composiciones farmacéuticas de los compuestos divulgados en la presente memoria pueden prepararse por medios

conocidos en la técnica, incluyendo, por ejemplo, la mezcla de al menos un compuesto divulgado en la presente memoria con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Las composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente memoria pueden usarse en un animal o en un ser humano. Por lo tanto, un compuesto divulgado en la presente memoria puede formularse como una composición farmacéutica para administración oral, bucal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea), tópica, rectal o intranasal o en una forma adecuada para su administración por inhalación o insuflación.

10 Los compuestos divulgados en la presente memoria también pueden formularse para administración sostenida de acuerdo con métodos bien conocidos para los expertos en la materia. Los ejemplos de dichas formulaciones pueden encontrarse en las Patentes de Estados Unidos 3.119.742, 3.492.397, 3.538.214, 4.060.598, y 4.173.626.

15 Para administración oral, la composición farmacéutica puede tomar la forma de, por ejemplo, un comprimido o cápsula preparada por medios convencionales con un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como un agente aglutinante (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); una carga (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina
20 o fosfato de calcio); un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); un disgregante (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico de almidón); y/o un agente humectante (por ejemplo, lauril sulfato de sodio). Los comprimidos pueden recubrirse mediante métodos conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tener la forma de, por ejemplo, una solución, jarabe o
25 suspensión, o pueden presentarse como un producto seco para su constitución con agua o con otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse mediante medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como un agente de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas); un agente emulsionante (por
30 ejemplo, lecitina o goma arábica); un vehículo no acuoso (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres grasos o alcohol etílico); y/o un conservante (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico).

Para administración bucal, la composición puede adoptar la forma de

comprimidos o pastillas para chupar formuladas de un modo convencional.

Los compuestos divulgados en la presente memoria pueden formularse para administración parenteral mediante inyección, incluyendo el uso de técnicas de cateterización o infusión convencionales. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en ampollas o envases multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener un agente de formulación tal como un agente de suspensión, estabilizador y/o dispersante reconocido por los expertos en la materia. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

Para administración tópica, puede formularse un compuesto divulgado en la presente memoria como una pomada o crema.

Los compuestos divulgados en la presente memoria también pueden formularse en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, conteniendo bases de supositorio convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Para administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos divulgados en la presente memoria pueden administrarse de manera conveniente en forma de una solución o suspensión a partir de un envase de bomba de pulverizador que se aprieta o bombea por el paciente o como una presentación de pulverizador de aerosol a través de un envase a presión o un nebulizador, usando un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorotrifluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol a presión, la dosis unitaria puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. El envase a presión o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto divulgado en la presente memoria. Las cápsulas y cartuchos (producidos, por ejemplo, a partir de gelatina) para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse conteniendo una mezcla de polvo de un compuesto divulgado en la presente memoria y una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

Los copolímeros de polidialilamina pueden administrarse como una composición farmacéutica. Los copolímeros de polidialilamina y las composiciones

farmacéuticas que comprenden copolímeros de polidialilamina pueden administrarse una vez al día hasta tres veces al día. Estas composiciones farmacéuticas que comprenden copolímeros de polidialilamina se administran en una cantidad eficaz con un patrón de dosificación adecuado para lograr el efecto terapéutico deseado. El
5 experto en la materia puede ser capaz de determinar la cantidad eficaz y la frecuencia de dosificación de los copolímeros de polidialilamina dependiendo del individuo y de la afección que se esté tratando.

Las composiciones farmacéuticas y los métodos de tratamiento o prevención que comprenden la administración de profármacos de al menos un compuesto
10 divulgado en la presente memoria se encuentran también dentro del ámbito de la presente divulgación.

La presente invención también se refiere a métodos para tratar la diabetes de tipo 2 en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto un copolímero de polidialilamina o una composición farmacéutica que comprende un copolímero de
15 polidialilamina. La presente invención se refiere además a métodos para tratar la diabetes de tipo 2 en un sujeto, en donde el sujeto padece función renal disminuida, que comprende administrar al sujeto un copolímero de polidialilamina o una composición farmacéutica que comprende un copolímero de polidialilamina. Más particularmente, la presente invención se refiere a métodos para tratar la diabetes de
20 tipo 2 en un sujeto que lo necesite, en donde el sujeto padece una comorbilidad adicional incluyendo, pero sin limitación, enfermedad renal crónica (ERC), que comprende administrar al sujeto un copolímero de polidialilamina o una composición farmacéutica que comprende un copolímero de polidialilamina. La invención se refiere además a un método para tratar la diabetes de tipo 2 en un sujeto que también
25 padece hiperfosfatemia asociada con la ERC.

La invención se refiere además a métodos para tratar la diabetes de tipo 2 en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto un copolímero de polidialilamina o una composición farmacéutica que comprende un copolímero de polidialilamina, que además comprende administrar al sujeto uno o más agentes
30 adicionales seleccionados del grupo que consiste en una biguanida, una sulfonilurea, un inhibidor de dipeptidil peptidasa, un agonista de los receptores activados por proliferador de peroxisomas, un agonista dual de receptores activados por proliferador de peroxisomas, un inhibidor de cotransportador de glucosa dependiente de sodio, un

inhibidor de transportador de ácidos biliares ileicos, insulina, un análogo de insulina, un agonista de péptido 1 similar a glucagón, un agonista dual, un inhibidor de alfa glucosidasa, y un análogo de amilina. La presente divulgación se refiere además a métodos para tratar la diabetes de tipo 2 en un sujeto que lo necesite que comprende

5 administrar al sujeto un copolímero de polidialilamina o una composición farmacéutica que comprende un copolímero de polidialilamina, que comprende además administrar al sujeto una o más células betas y terapias formadoras de células beta.

La invención también se refiere a métodos para mitigar las complicaciones de la diabetes de tipo 2 en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto

10 un copolímero de polidialilamina o una composición farmacéutica que comprende un copolímero de polidialilamina. La invención se refiere además a métodos para mitigar las complicaciones de la diabetes de tipo 2 en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto un copolímero de polidialilamina o una composición

15 farmacéutica que comprende un copolímero de polidialilamina, que además comprende administrar al sujeto uno o más agentes adicionales seleccionados del grupo que consiste en un inhibidor de 3-hidroxi-3-metilglutarilo coenzima A reductasa, fibrato, niacina, inhibidor de la absorción de colesterol, inhibidor de lipasa pancreática, un agonista de receptor 5-HT_{2C}, un inhibidor del transporte de fosfato, un

20 inhibidor de fosfatasa alcalina, un secuestrante de ácidos biliares, un análogo de vitamina D, o un activador del receptor sensor de calcio (calcimimético).

La presente invención se refiere también a métodos para reducir la glucosa en sangre de un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto un copolímero de polidialilamina o una composición farmacéutica que comprende un

25 copolímero de polidialilamina.

La presente invención se refiere además a métodos para reducir la hemoglobina A1c en sangre en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto un copolímero de polidialilamina o una composición farmacéutica que comprende un copolímero de polidialilamina.

30 La presente invención se refiere a métodos para mejorar la resistencia a la insulina en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto un copolímero de polidialilamina o una composición farmacéutica que comprende un copolímero de polidialilamina.

La presente invención se refiere también a métodos para mejorar el perfil lipídico en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto un copolímero de polidialilamina o una composición farmacéutica que comprende un copolímero de polidialilamina.

5 La presente invención se refiere además a métodos para reducir el colesterol de LDL en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto un copolímero de polidialilamina o una composición farmacéutica que comprende un copolímero de polidialilamina.

10 La presente invención se refiere a métodos para reducir el colesterol total en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto un copolímero de polidialilamina o una composición farmacéutica que comprende un copolímero de polidialilamina.

15 La presente invención se refiere también a métodos para disminuir los lípidos elevados en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto un copolímero de polidialilamina o una composición farmacéutica que comprende un copolímero de polidialilamina.

20 La presente invención se refiere además a métodos para unir lípidos dietéticos a un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto un copolímero de polidialilamina o una composición farmacéutica que comprende un copolímero de polidialilamina.

La presente invención se refiere a métodos para disminuir las toxinas urémicas en un individuo que lo necesite que comprende administrar al sujeto un copolímero de polidialilamina o una composición farmacéutica que comprende un copolímero de polidialilamina.

25 La presente invención se refiere también a métodos para reducir el fósforo en suero en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto un copolímero de polidialilamina o una composición farmacéutica que comprende un copolímero de polidialilamina.

30 La presente invención se refiere además a métodos para reducir la absorción de fosfato en la dieta en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto un copolímero de polidialilamina o una composición farmacéutica que comprende un copolímero de polidialilamina.

La presente invención se refiere a métodos para unir precursores de AGE en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto un copolímero de polidialilamina o una composición farmacéutica que comprende un copolímero de polidialilamina.

5 La presente invención se refiere además a métodos para unir dicarbonilos de la dieta en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto un copolímero de polidialilamina o una composición farmacéutica que comprende un copolímero de polidialilamina.

10 La presente invención se refiere además a métodos para reducir el estrés oxidativo en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto un copolímero de polidialilamina o una composición farmacéutica que comprende un copolímero de polidialilamina.

15 La presente invención se refiere a métodos para unir ácidos biliares en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto un copolímero de polidialilamina o una composición farmacéutica que comprende un copolímero de polidialilamina.

20 La presente invención se refiere también a métodos para reducir la grasa corporal en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto un copolímero de polidialilamina o una composición farmacéutica que comprende un copolímero de polidialilamina.

La presente invención se refiere además a métodos para reducir parámetros inflamatorios en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto un copolímero de polidialilamina o una composición farmacéutica que comprende un copolímero de polidialilamina.

25 Los copolímeros de polidialilamina y las composiciones farmacéuticas que comprenden copolímeros de polidialilamina pueden administrarse solas o en combinación con uno o más fármacos adicionales. Los fármacos adicionales administrados en combinación con los copolímeros de polidialilamina y las composiciones farmacéuticas que comprenden copolímeros de polidialilamina de la presente invención incluyen otros agentes previstos para compuestos, incluyendo
30 aquellos usados en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 y aquellos usados para mitigar los riesgos de la diabetes de tipo 2.

Los agentes adicionales pueden administrarse de manera concomitante con el

copolímero de polidialilamina o composiciones farmacéuticas que comprenden copolímeros de polidialilamina. Los agentes adicionales pueden administrarse en serie con el copolímero de polidialilamina o con composiciones farmacéuticas que comprenden copolímeros de polidialilamina. La composición farmacéutica que
 5 comprende copolímeros de polidialilamina también puede comprender un agente usado para el tratamiento de la diabetes de tipo 2.

Los ejemplos de otros fármacos para tratar la diabetes de tipo 2 que pueden usarse con los copolímeros y con las composiciones farmacéuticas que comprenden copolímeros de polidialilamina de la presente invención incluyen biguanidas,
 10 sulfonilureas, inhibidores de dipeptidil peptidasa (DDP-IV), agonistas de receptores activados por proliferador de peroxisomas (PPAR), agonistas duales de PPAR, inhibidores de cotransportadores de glucosa dependientes de sodio (SGLT), inhibidores del transportador de ácidos biliares ileicos (IBAT), insulina, análogos de insulina, agonistas de péptido 1 similar a glucagón (GLP-1), agonistas del polipéptido
 15 insulínico dependiente de GLP-1 y de glucosa (GIP), inhibidores de alfa glucosidasa, y análogos de amilina.

Los ejemplos de biguanidas incluyen, pero sin limitación, metformina y fenformina. Los ejemplos de sulfonilureas incluyen, pero sin limitación, acetohexamida, carbutamida, cloropropamida, metahexamida, tolbutamida,
 20 tolazamida, glibenclamida, blibornurida, glizipida, gliquidona, glisoxepida, glicopiramida, glimepirida, y gliclazida. Los ejemplos de inhibidores de DDP-IV incluyen, pero sin limitación, alogliptina, anagliptina, gemigliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, teneligliptina, y vildagliptina. Los ejemplos de agonistas de PPAR incluyen, pero sin limitación, pioglitazona, rivoglitazona, rosiglitazona y
 25 troglitazona. Los ejemplos de agonistas duales de PPAR incluyen, pero sin limitación, aleglitazar, muraglitazar, saroglitazar, y tesaglitazar. Los ejemplos de inhibidores de SGLT incluyen, pero sin limitación canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, remogliflozin, sergliflozin, y tofogliflozin. Los ejemplos de inhibidores de IBAT incluyen, pero sin limitación, elobixibat y 1,1-dióxido de (3R,5R)-3-butil-3-etil-7,8-
 30 dimetoxi-5-fenil-4,5-dihidro-2H-benzo[f][1,4]tiazepina. Los ejemplos de análogos de insulina incluyen, pero sin limitación, insulina lispro, insulina aspart, insulina glulisina, insulina glargina, insulina detemir, insulina degludec, e insulina inhalable. Los ejemplos de agonistas de GLP-1 incluyen, pero sin limitación exenatida,

liraglutida, taspoglutida, albiglutida, lixisenatida, dualglutida, y semaglutida. Los ejemplos de agonistas duales de GLP-1/GIP incluyen, pero sin limitación Y(1)-dA(2)-I(12)-N(17)-V(18)-I(27)-G(28,29)-glucagón (YAG-glucagón). Los ejemplos de inhibidores de alfa-glucosidasa incluyen, pero sin limitación, acarbosa, miglitol y voglibosa. Un ejemplo de un análogo de amilina incluye, pero sin limitación, pramlintida.

Los ejemplos de otros fármacos para mitigar los riesgos asociados con la diabetes de tipo 2 incluyen los que pueden usarse con los copolímeros de polidialilamina y composiciones farmacéuticas que comprenden copolímeros de polidialilamina de la presente invención incluyendo inhibidores de la reductasa de β -hidroxi- β -metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) (estatinas), fibratos (agonistas de receptor alfa activado por proliferador de peroxisomas [PPAR α]), niacina y derivados de niacina, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de la lipasa pancreática, agonistas del receptor 5-HT_{2C}, inhibidores del transporte de fosfato, inhibidores de fosfatasa alcalina, secuestrantes de ácidos biliares, análogos de vitamina D, o activadores del receptor sensor de calcio (calcimiméticos).

Los ejemplos de estatinas incluyen, pero sin limitación, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, y simvastatina. Los ejemplos de fibratos incluyen, pero sin limitación bezafibrato, ciprofibrato, clofibrato, gemfibrozil y fenofibrato. Los ejemplos de niacina y derivados de niacina incluyen niceritrol, niacina, nicofuranosa, nicotinato de aluminio, alcohol de nicotinilo y acipimox. Los ejemplos de inhibidores de la absorción de colesterol incluyen, pero sin limitación, exetimibe y (3R,4S)-1,4-bis(4-metoxifenil)-3-(3-fenilpropil)-2-azetidinona. Un ejemplo de inhibidor de lipasa pancreática incluye, pero sin limitación, orlistat. Un ejemplo de un agonista de receptor de 5-HT_{2C} incluye, pero sin limitación, lorcaserina. Un ejemplo de un inhibidor del transporte de fosfato incluye, pero sin limitación, niacina. Un ejemplo de inhibidor de fosfatasa alcalina incluye, pero sin limitación, vanadato. Los ejemplos de secuestrantes de ácidos biliares incluyen, pero sin limitación, colestiramina, colestipol, colestilan, colextran, y colesevelam. Los ejemplos de análogos de vitamina D incluyen, pero sin limitación calcitriol, dihidrotaquisterol, doxercalciferol y paricalcitol. Un ejemplo de un calcimimético incluye, pero sin limitación, cinacalcet.

El número de unidades de repetición y el peso molecular de los copolímeros

de polidialilamina de la presente invención se controlan mediante síntesis del compuesto. Los copolímeros de polidialilamina preferidos de la invención se presentan en los ejemplos a continuación. Los métodos para la síntesis de los polímeros de partida de fórmula (I), polidialilamina, los polímeros de partida de fórmula (II), polialilamina o polivinilamina, y los agentes reticulantes, que se usan como intermedios para la preparación de estas redes de copolímeros se conocen en la bibliografía. Las redes de copolímero de polidialilamina divulgadas en la presente invención son composiciones novedosas. Los métodos para preparar los copolímeros de polidialilamina preferidos de la invención y para controlar el número de unidades de repetición y el peso molecular se describen en el Ejemplo.

Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis de Copolímeros de Polidialilamina Reticulados

Ejemplo 1- 1: Síntesis de Copolímeros de Polidialilamina-Polivinilamina reticulados (PDA-PVAm)

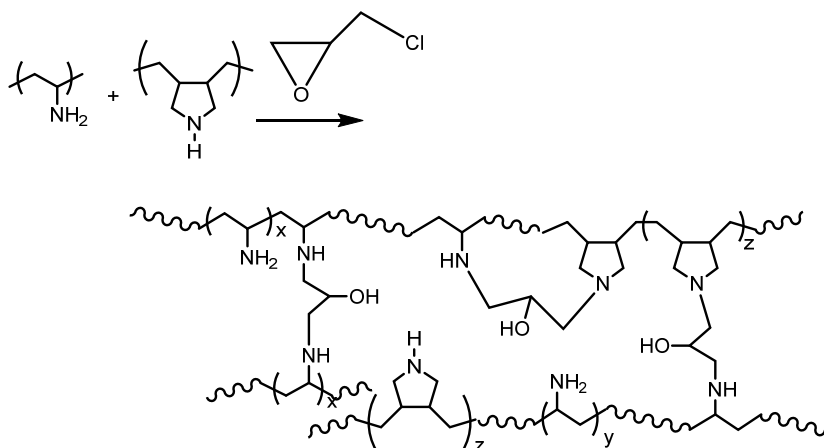


Figura 1: Esquema de Síntesis General para Copolímeros de Polidialilamina-Polivinilamina reticulados (PDA-PVAm)

Se sintetizó un total de diez y nueve (19) copolímeros reticulados que contenían polidialilamina y polivinilamina de acuerdo con los métodos que se exponen más adelante. Los copolímeros de PDA-PVAm se caracterizaron por diversos métodos, tales como análisis elemental (proporción molar carbono a nitrógeno), análisis volumétrico potenciométrico (para estimar el contenido de amina), índice de hinchazón, presencia de contracción de carbonato (mediante análisis termogravimétrico) etc. Los resultados para los polímeros en el Ejemplo 1- 1- 1 al Ejemplo 1- 1- 5 se presentan en la Tabla 1; los resultados para los polímeros en el

Ejemplo 1- 1- 6 al Ejemplo 1- 1- 19 se presentan en la Tabla 2.

Ejemplo 1- 1- 1: Copolímero de PDA-PVAm (12,5:87,5 mol/mol)

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 ml, equipado con un agitador en su parte superior se recogieron 10,64 g de una solución acuosa a 50 % (p/p) de poli(dialilamina-HCl), 77,92 g de una solución acuosa a 15,4 % (p/p) de poli(vinilamina) y 84,64 g de agua desionizada. Después de agitar la solución polimérica durante 14 horas, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 10,8 añadiendo una cantidad adecuada de HCl 1,0 N. Mientras se agitaba, se añadieron 1,25 ml de epiclorohidrina a la solución polimérica. Se continuó agitando hasta que la solución se volvió un gel. En ese momento, se detuvo la agitación y la mezcla de reacción se dejó a 25 °C durante 48 horas. El gel de polímero resultante se rompió en pequeñas piezas. A estas partículas de gel rotas se añadieron 500 ml de agua desionizada y la solución se mezcló durante 15 segundos usando un sistema Waring Blender 700S. La suspensión resultantes se mezcló con 1 l de agua desionizada y se agitó durante 15 minutos. El pH de la suspensión se ajustó a 12,80 usando NaOH acuoso a 50 % (p/p) y se agitó durante 15 minutos. La suspensión se filtró. El gel filtrado se mezcló con 2 l de agua desionizada y la suspensión se agitó durante 15 minutos. Después de filtración, el gel se dispersó en 3 l de agua desionizada y se agitó durante 15 minutos. La suspensión se burbujeoó con gas de CO₂ hasta que el pH de la suspensión fue 8,0. Después de filtración, el gel aislado se secó a 60 °C en un horno de aire forzado durante 18 horas, produciendo 19,23 g del polímero en forma de un sólido de color blanquecino.

Ejemplo 1- 1- 2: Copolímero de PDA-PVAm (25:75 mol/mol)

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 ml, equipado con un agitador en su parte superior se recogieron 18,0 g de una solución acuosa a 50 % (p/p) de poli(dialilamina-HCl), 56,5 g de una solución acuosa a 15,4 % (p/p) de poli(vinilamina), y 102,5 g de agua desionizada. Después de agitar la solución polimérica durante 14 horas, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 10,7 añadiendo una cantidad adecuada de NaOH acuoso a 50 % (p/p). Mientras se agitaba, se añadieron 1,05 ml de epiclorohidrina a la solución polimérica. Se continuó agitando hasta que la solución se volvió un gel. En ese momento, se detuvo la agitación y la mezcla de reacción se dejó a 25 °C durante 48 horas. El gel de polímero resultante se rompió en pequeñas piezas. A estas partículas de gel rotas se añadieron

500 ml de agua desionizada y la solución se mezcló durante 15 segundos usando un sistema Waring Blender 700S. La suspensión resultantes se mezcló con 1 l de agua desionizada y se agitó durante 15 minutos. El pH de la suspensión se ajustó a 12,80 usando NaOH acuoso a 50 % (p/p) y se agitó durante 15 minutos. La suspensión se
 5 filtró. El gel filtrado se mezcló con 2 l de agua desionizada y la suspensión se agitó durante 15 minutos. Después de filtración, el gel se dispersó en 3 l de agua desionizada y se agitó durante 15 minutos. La suspensión se burbujeó con gas de CO₂ hasta que el pH de la suspensión fue 8,0. Después de filtración, el gel aislado se secó a 60 °C en un horno de aire forzado durante 18 horas, produciendo 14,8 g del polímero
 10 en forma de un sólido de color blanquecino.

Ejemplo 1- 1- 3: Copolímero de PDA-PVAm (50:50 mol/mol)

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 ml, equipado con un agitador en su parte superior se recogieron 26,0 g de una solución acuosa a 50 % (p/p) de poli(dialilamina-HCl), 27,2 g de una solución acuosa a 15,4 % (p/p) de
 15 poli(vinilamina) y 118,7 g de agua desionizada. Después de agitar la solución polimérica durante 14 horas, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 10,5 añadiendo una cantidad adecuada de NaOH acuoso a 50 % (p/p). Mientras se agitaba, se añadieron 0,76 ml de epiclorohidrina a la solución polimérica. Se continuó agitando hasta que la solución se volvió un gel. En ese momento, se detuvo la
 20 agitación y la mezcla de reacción se dejó a 25 °C durante 48 horas. El gel de polímero resultante se rompió en pequeñas piezas. A estas partículas de gel rotas se añadieron 500 ml de agua desionizada y la solución se mezcló durante 15 segundos usando un sistema Waring Blender 700S. La suspensión resultantes se mezcló con 1 l de agua desionizada y se agitó durante 15 minutos. El pH de la suspensión se ajustó a 12,80
 25 usando NaOH acuoso a 50 % (p/p) y se agitó durante 15 minutos. La suspensión se filtró. El gel filtrado se mezcló con 2 l de agua desionizada y la suspensión se agitó durante 15 minutos. Después de filtración, el gel se dispersó en 3 l de agua desionizada y se agitó durante 15 minutos. La suspensión se burbujeó con gas de CO₂ hasta que el pH de la suspensión fue 8,0. Después de filtración, el gel aislado se secó a
 30 60 °C en un horno de aire forzado durante 18 horas, produciendo 12,9 g del polímero en forma de un sólido de color blanquecino.

Ejemplo 1- 1- 4: Copolímero de PDA-PVAm (75:25 mol/mol)

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 ml, equipado con un agitador

en su parte superior se recogieron 32,0 g de una solución acuosa a 50 % (p/p) de poli(dialilamina-HCl), 11,17 g de una solución acuosa a 15,4 % (p/p) de poli(vinilamina) y 129 g de agua desionizada. Después de agitar la solución polimérica durante 14 horas, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 10,6
 5 añadiendo una cantidad adecuada de NaOH acuoso a 50 % (p/p). Mientras se agitaba, se añadieron 0,62 ml de epiclorohidrina a la solución polimérica. Se continuó agitando hasta que la solución se volvió un gel. En ese momento, se detuvo la agitación y la mezcla de reacción se dejó a 25 °C durante 48 horas. El gel de polímero resultante se rompió en pequeñas piezas. A estas partículas de gel rotas se añadieron
 10 500 ml de agua desionizada y la solución se mezcló durante 15 segundos usando un sistema Waring Blender 700S. La suspensión resultantes se mezcló con 1 l de agua desionizada y se agitó durante 15 minutos. El pH de la suspensión se ajustó a 12,80 usando NaOH acuoso a 50 % (p/p) y se agitó durante 15 minutos. La suspensión se filtró. El gel filtrado se mezcló con 2 l de agua desionizada y la suspensión se agitó
 15 durante 15 minutos. Después de filtración, el gel se dispersó en 3 l de agua desionizada y se agitó durante 15 minutos. La suspensión se burbujeó con gas de CO₂ hasta que el pH de la suspensión fue 8,0. Después de filtración, el gel aislado se secó a 60 °C en un horno de aire forzado durante 18 horas, produciendo 11,34 g del polímero en forma de un sólido de color blanquecino.

20 **Ejemplo 1- 1- 5: Copolímero de PDA:PVAm (87,5:12,5 mol/mol)**

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 ml, equipado con un agitador en su parte superior se recogieron 34,0 g de una solución acuosa a 50 % (p/p) de poli(dialilamina-HCl), 5,1 g de una solución acuosa a 15,4 % (p/p) de poli(vinilamina) y 129 g de agua desionizada. Después de agitar la solución polimérica durante 14
 25 horas, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 10,5 añadiendo una cantidad adecuada de NaOH acuoso a 50 % (p/p). Mientras se agitaba, se añadieron 0,57 ml de epiclorohidrina a la solución polimérica. Se continuó agitando hasta que la solución se volvió un gel. En ese momento, se detuvo la agitación y la mezcla de reacción se dejó a 25 °C durante 48 horas. El gel de polímero resultante se rompió en pequeñas piezas.
 30 A estas partículas de gel rotas se añadieron 500 ml de agua desionizada y la solución se mezcló durante 15 segundos usando un sistema Waring Blender 700S. La suspensión resultantes se mezcló con 1 l de agua desionizada y se agitó durante 15 minutos. El pH de la suspensión se ajustó a 12,80 usando NaOH acuoso a 50 % (p/p)

y se agitó durante 15 minutos. La suspensión se filtró. El gel filtrado se mezcló con 2 l de agua desionizada y la suspensión se agitó durante 15 minutos. Después de filtración, el gel se dispersó en 3 l de agua desionizada y se agitó durante 15 minutos. La suspensión se burbujeó con gas de CO₂ hasta que el pH de la suspensión fue 8,0.

- 5 Después de filtración, el gel aislado se secó a 60 °C en un horno de aire forzado durante 18 horas, produciendo 9,2 g del polímero en forma de un sólido de color blanquecino.

Tabla 1: Resultado de caracterización de Copolímeros de Polidialilamina-Polivinilamina (PDA-PVAm) reticulados

Copolímero de PDA-PVAm	PDA:PVAm (mol:mol)	Aminas valorables totales (mmol/g)	Índice de hinchazón	% de CO ₃
Ejemplo 1- 1- 1	87,5 :12,5	12,205	10,5	20,36
Ejemplo 1- 1- 2	75:25	9,238	14,4	19,53
Ejemplo 1- 1- 3	50:50	7,449	23,3	18,19
Ejemplo 1- 1- 4	25:75	7,942	30,8	18,26
Ejemplo 1- 1- 5	12,5:87,5	8,72	38	17,09

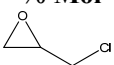
Síntesis de Copolímeros de Poli(dialilamina)-Poli(vinilamina) (PDA:PVAm) reticulados adicionales

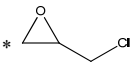
- Se sintetizó un total de catorce (14) copolímeros reticulados que contienen polidialilamina y polialilamina con parámetros de reacción cambiantes, incluyendo la proporción de polidialilamina con respecto a polialilamina, cantidad de agente de reticulación, concentración de la solución de polímero, y la temperatura de reacción. A continuación se proporciona un procedimiento general para la síntesis de estos copolímeros. En la Tabla 2 posterior se resumen detalles específicos sobre los parámetros experimentales y sus resultados de caracterización molecular.

- Se recogieron cantidades adecuadas de hidrocloreuro de polidialilamina (PDA.HCl) y polivinilamina (PVAm) en un matraz de fondo redondo de 500 ml. Las concentraciones deseadas de las soluciones poliméricas se ajustaron añadiendo cantidades adecuadas de agua desionizada. Después de conseguir la concentración deseada, el pH de las soluciones se ajustó al nivel deseado mediante la adición de

microgránulos de NaOH se dejaron enfriar a y 25 °C. A esta solución de polímero en agitación rápida, se añadió una cantidad adecuada de agente de reticulación (epiclorohidrina) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 segundos. Mientras se agitaba, la temperatura se elevó al nivel deseado. Después de formarse un gel, se interrumpió la agitación y la mezcla de reacción se dejó reposar a 25 °C durante 24 horas a presión reducida. El gel se rompió en pequeñas porciones y se forzó a través de un tamiz de 2000 mm para producir partículas uniformes. Las partículas poliméricas se suspendieron en agua desionizada y el pH de la suspensión se ajustó a 13 mediante la adición de microgránulos de NaOH, se agitó durante 10 minutos, y se filtró. Las partículas de gel se sometieron a una serie de etapas de lavado y filtración hasta que la conductividad de la suspensión alcanzó un valor de $\geq 200 \text{ mScm}^{-1}$. Las suspensiones poliméricas se burbujearon con cantidades adecuadas de gas de CO_2 para conseguir los niveles deseados de carbonato. Posteriormente, las partículas de gel se filtraron y se secaron a 60 °C a presión reducida y peso constante.

Tabla 2: Condiciones de reacción y Resultados de caracterización de Copolímeros de Polidialilamina-Polivinilamina (PDA-PVAm) reticulados

Copolímeros reticulados de PDA:PVAm	PDA:PVAm (mol:mol)	PVAm (g)	PDA (g)	% Mol 	Índice de hinchazón
Ejemplo 1- 1- 6	1:3	3,93	4,07	10	4,5
Ejemplo 1- 1- 7	1:10	6,11	1,89	10	7,5
Ejemplo 1- 1- 8	1:3	3,93	4,07	10	8,2
Ejemplo 1- 1- 9	1:10	6,11	1,89	10	10,3
Ejemplo 1- 1- 10	1:3	3,93	4,07	10	7,1
Ejemplo 1- 1- 11	1:10	6,11	1,89	10	9,6
Ejemplo 1- 1- 12	1:3	3,93	4,07	20	2,1
Ejemplo 1- 1- 13	1:10	6,11	1,89	20	3,7
Ejemplo 1- 1- 14	1:3	3,93	4,07	20	4,4
Ejemplo 1- 1- 15	1:10	6,11	1,89	20	6,0
Ejemplo 1- 1- 16	1:3	3,93	4,07	20	5,6
Ejemplo 1- 1- 17	1:10	6,11	1,89	20	4,6
Ejemplo 1- 1- 18	1:6,5	5,42	2,58	15	5,6
Ejemplo 1- 1- 19	1:6,5	5,42	2,58	15	8,4

*  (epiclorohidrina), agente de reticulación; % mol con respecto al polímero total

20 Ejemplo 1- 2: Síntesis de Copolímeros de Polidialilamina-Polialilamina (PDA-PAA) reticulados

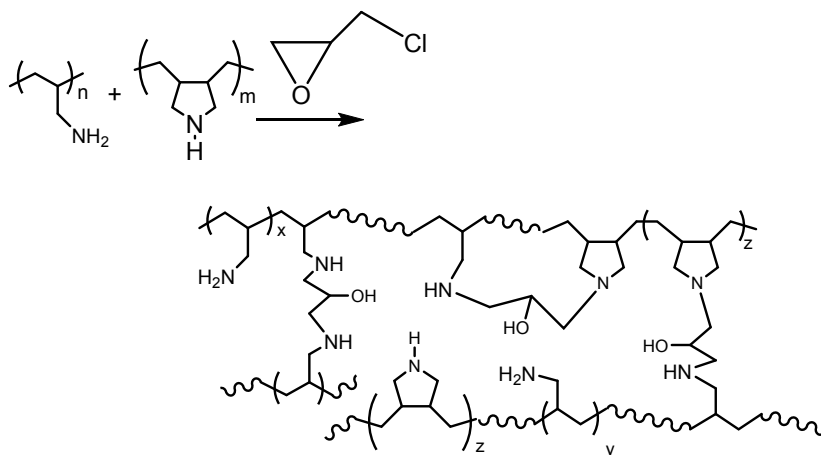


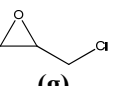
Figura 2: Esquema de Síntesis General para Copolímeros de Polidialilamina-Polialilamina (PDA-PAA) reticulados

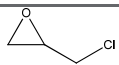
Se sintetizó un total de diez y nueve (19) copolímeros reticulados que contienen polidialilamina y polialilamina con parámetros de reacción cambiantes, incluyendo la proporción de polidialilamina con respecto a polialilamina, cantidad de agente de reticulación, concentración de la solución de polímero, y la temperatura de reacción. A continuación se proporciona un procedimiento general para la síntesis de estos copolímeros. En la Tabla 3 posterior se resumen detalles específicos sobre los parámetros experimentales, incluyendo las cantidades de reactivos diferentes utilizadas, pH y resultados de caracterización molecular.

Se recogieron cantidades adecuadas de hidrocloreuro de polidialquilamina (PDA.HCl) e hidrocloreuro de polialilamina (PAA.HCl) en un matraz de fondo redondo de 500 ml. Las concentraciones deseadas de las soluciones poliméricas se ajustaron añadiendo cantidades adecuadas de agua desionizada. Después de conseguir la concentración deseada, el pH de las soluciones se ajustó al nivel deseado mediante la adición de microgránulos de NaOH se dejaron enfriar a y 25 °C. A esta solución de polímero en agitación rápida, se añadió una cantidad adecuada de agente de reticulación (epiclorhidrina) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 segundos. Mientras se agitaba, la temperatura se elevó al nivel deseado. Después de formarse un gel, se interrumpió la agitación y la mezcla de reacción se dejó reposar a 25 °C durante 24 horas a presión reducida. El gel se rompió en pequeñas porciones y se forzó a través de un tamiz de 2000 mm para producir partículas uniformes. Las partículas poliméricas se suspendieron en agua desionizada y el pH de la suspensión

se ajustó a 13 mediante la adición de microgránulos de NaOH, se agitó durante 10 minutos, y se filtró. Las partículas de gel se sometieron a una serie de etapas de lavado y filtración hasta que la conductividad de la suspensión alcanzó un valor de $\geq 200 \text{ mScm}^{-1}$. Las suspensiones poliméricas se burbujearon con cantidades
5 adecuadas de gas de CO₂ para conseguir los niveles deseados de carbonato. Posteriormente, las partículas de gel se filtraron y se secaron a 60 °C a presión reducida y peso constante.

Tabla 3: Condiciones de Reacción y Resultados de Caracterización de Copolímeros de Polidialilamina-Polialilamina (PDA-PAA) reticulados

Copolímero de PDA-PAA	PDA.HCl (g)	PAA.HCl (g)	Temp. de Reacción (°C)	pH	[Polímero Total] (%p)	 (g)	% de CO ₃	Índice de hinchazón	Aminas Valorables Totales (mmol/g)
Ejemplo 1- 2- 1	2,1	12,6	60	12,0	35	1,80	17,53	9,9	10,59
Ejemplo 1- 2- 2	2,1	12,6	60	12,0	35	1,80	20,99	8,5	10,39
Ejemplo 1- 2- 3	5,7	7,98	40	13,0	45	2,74	2,82	2,2	7,86
Ejemplo 1- 2- 4	1,36	13,6	40	13,0	25	0,67	4,11	21	13,23
Ejemplo 1- 2- 5	5,7	7,98	80	11,0	25	2,74	2,39	4,2	8,49
Ejemplo 1- 2- 6	1,36	13,6	80	13,0	25	2,99	2,89	4,4	11,95
Ejemplo 1- 2- 7	1,36	13,6	40	13,0	45	0,67	13,37	8,5	11,8
Ejemplo 1- 2- 8	5,7	7,98	40	11,0	45	0,62	22,98	7,2	10,27
Ejemplo 1- 2- 9	5,7	7,98	80	13,0	25	0,62	21,45	12,8	8,9
Ejemplo 1- 2- 10	5,7	7,98	80	11,0	45	2,74	9,06	1,9	8,15
Ejemplo 1- 2- 11	5,7	7,98	40	11,0	25	0,62	8,82	13,5	11,27
Ejemplo 1- 2- 12	1,36	13,6	80	13,0	45	2,99	16,66	3	9,34
Ejemplo 1- 2- 13	5,7	7,98	80	13,0	45	0,62	2,3	9,2	10,19
Ejemplo 1- 2- 14	1,36	13,6	40	11,0	45	2,99	2,52	4,5	12,37
Ejemplo 1- 2- 15	5,7	7,98	40	13,0	25	2,74	11,16	4,3	7,91
Ejemplo 1- 2- 16	1,36	13,6	80	11,0	45	0,679	2,57	11,4	12,36
Ejemplo 1- 2- 17	1,36	13,6	40	11,0	25	2,99	19,09	4,1	10,27
Ejemplo 1- 2- 18	1,36	13,6	80	11,0	25	0,67	26,13	9,1	10,5
Ejemplo 1- 2- 19	2,1	12,6	60	12,0	35	1,8	14,38	5,2	9,98



(epiclorohidrina), agente de reticulación

Ejemplo 2: Estudios *in vitro*

Ejemplo 2- 1: Propiedades de unión a fosfato *in vitro* de los copolímeros reticulados de PDA-PVAm y de PDA-PAA

Las propiedades de unión a fosfato de los copolímeros de PDA-PVAm y de PDA-PAA se determinaron en condiciones *in vitro*. Se añadió en un tubo de centrifugación marcado previamente de 50 ml una cantidad prefijada del polímero. El peso de la muestra de polímero se corrigió respecto de la pérdida en desecación (que se midió mediante un método de análisis termogravimético (TGA)). Al tubo de centrifugación que contiene polímero se le añadieron 20 ml de la solución de fosfato de concentración adecuada (preparada disolviendo KH_2PO_4 en tampón BES a pH 7,0). El tubo de centrifugación que contenía la suspensión de polímero se agitó lentamente a 37 °C durante 2 horas usando un agitador orbital. La suspensión de polímero se filtró usando una jeringuilla de 3 ml equipada con un filtro de jeringuilla Supor Acrodisc de 0,45 μm . El filtrado se recogió y se estimó el contenido de fosfato en el filtrado mediante cromatografía iónica usando una curva patrón generada a partir de las soluciones madre de fosfato de concentraciones conocidas. Los valores de fosfato no unido se usaron para calcular el fosfato unido a polímero.

Ejemplo 2- 2: Propiedades de unión a ácido biliar *in vitro* de los copolímeros reticulados de PDA-PVAm y de PDA-PAA

Las propiedades de unión a ácido biliar de los copolímeros de PDA-PVAm y de PDA-PAA se determinaron en condiciones *in vitro*. Las soluciones de ácidos biliares, ácido glicólico (GC) y ácido glicoquenodesoxicólico (GCDC), a diferentes concentraciones se prepararon en tampón de ácido N,N-bis(hidroxietil)-2-aminoetano-sulfónico (BES). Se recogió una cantidad adecuada del polímero en un tubo de centrifugación pesado previamente de 50 ml. El peso de la muestra de polímero se corrigió respecto de la pérdida en desecación (que se midió mediante un método de análisis termogravimético (TGA)). Al tubo de centrifugación que contenía el polímero se le añadió una cantidad adecuada de solución de ácido biliar. Se añadió tampón BES adicional a esta suspensión para enrasar el volumen total a 40 ml. La suspensión se agitó vorticialmente durante 1 minuto y posteriormente se agitó durante 3 horas a 50 °C. Al final de este tiempo la suspensión se filtró usando un filtro de 0,45 micrómetros. El filtrado se analizó mediante HPLC respecto de su contenido de ácido biliar, lo que corresponde a ácido biliar no unido. Estos valores de ácido biliar no

unido se usaron para calcular las capacidades de unión a ácido biliar de los hidrogeles de polímero.

Los resultados de unión a sustrato para los copolímeros de PDA-PVAm se resumen en la Tabla 4 a continuación. Los resultados de unión a sustrato para los copolímeros de PDA-PAA se resumen en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 4: Propiedades de unión a fosfato y a ácido biliar *in vitro* de los copolímeros de PDA-PVAm reticulados

Artículo de ensayo	Unión a PO ₄ (mM/g)	unión a GC (mM/g)	unión a GCDC (mM/g)
Ejemplo 1- 1- 1	4,3	1,45	2,31
Ejemplo 1- 1- 2	4,22	1,47	2,32
Ejemplo 1- 1- 3	3,18	1,42	2,31
Ejemplo 1- 1- 4	2,66	1,38	2,28
Ejemplo 1- 1- 5	2,35	1,38	2,28
Ejemplo 1- 1- 6	--	1,043	1,968
Ejemplo 1- 1- 7	--	1,216	2,214
Ejemplo 1- 1- 8	--	1,020	1,952
Ejemplo 1- 1- 9	--	1,340	2,319
Ejemplo 1- 1- 10	--	0,937	1,584
Ejemplo 1- 1- 11	--	1,340	2,247
Ejemplo 1- 1- 12	--	0,673	1,055
Ejemplo 1- 1- 13	--	0,818	1,475
Ejemplo 1- 1- 14	--	0,702	1,257
Ejemplo 1- 1- 15	--	0,918	1,437
Ejemplo 1- 1- 16	--	1,131	1,994
Ejemplo 1- 1- 17	--	1,143	1,770
Ejemplo 1- 1- 18	--	1,246	2,230

Ejemplo 1- 1- 19	--	1,358	2,280
Colesevelam.HCl	--	0,77	1,64
PDA reticulado a epiclorohidrina al 4,5 %	2,37	1,34	2,24
PVAm reticulado a epiclorohidrina al 4,5 %	3,78	1,40	2,28

-- indica no ensayado

Tabla 5: Propiedades de unión a fosfato y a ácido biliar *in vitro* de los copolímeros de PDA-PAA reticulados

Artículo de ensayo	Unión a PO ₄ (mM/g)	unión a GC (mM/g)	unión a GCDC (mM/g)
Ejemplo 1- 2- 1	4,54	1,03	1,94
Ejemplo 1- 2- 2	3,32	1,16	1,53
Ejemplo 1- 2- 3	3,64	0,61	0,68
Ejemplo 1- 2- 4	6,49	1,9	2,45
Ejemplo 1- 2- 5	4,05	0,81	1,32
Ejemplo 1- 2- 6	4,73	0,76	1,27
Ejemplo 1- 2- 7	5,21	1,19	2,1
Ejemplo 1- 2- 8	4,17	1,65	2,38
Ejemplo 1- 2- 9	3,85	1,29	2,27
Ejemplo 1- 2- 10	2,93	0,65	0,67
Ejemplo 1- 2- 11	5,17	1,86	2,42
Ejemplo 1- 2- 12	3,31	0,9	1,54
Ejemplo 1- 2- 13	4,99	1,2	2,17
Ejemplo 1- 2- 14	5,16	0,84	1,28
Ejemplo 1- 2- 15	3,30	0,75	0,97
Ejemplo 1- 2- 16	7,04	1,81	2,43
Ejemplo 1- 2- 17	4,10	0,94	1,73
Ejemplo 1- 2- 18	4,50	1,6	2,39
Ejemplo 1- 2- 19	3,81	1,09	1,77
Colesevelam.HCl	--	0,77	1,64
PDA reticulado a epíclorohidrina al 4,5 %	2,37	1,34	2,24

-- indica no ensayado

Ejemplo 3: Estudios *In vivo*

Ejemplo 3- 1: Propiedades de unión a fosfato *in vivo* de los copolímeros reticulados de PDA-PVAm y de PDA-PAA

Después de una semana de aclimatación a las instalaciones, se transfirieron ratas Sprague Dawley (n = 6) a cajas metabólicas para separar la orina y las heces. Se administró a los animales una dieta de pienso más una cantidad predeterminada del polímero. Al grupo de control no se le administró fármaco. El material fecal se recogió durante 24 horas en el día 3 o en el día 7 de tratamiento. El material fecal se criodeseccó y se trituró en un amalgamador hasta un polvo uniforme. El material pulverizado (1 g) se colocó en una celda de extracción y se usó una solución de NaOH de 100 mM en metanol acuoso al 80 % para su extracción. El proceso de extracción se llevó a cabo manteniendo la muestra y el disolvente a 100 °C con una presión de 10342 kPa. Se evaporó una porción (0,25 ml) del extracto y se reconstituyó en suero de ternero bovino. Entonces se analizó enzimáticamente la muestra respecto de la concentración de ácido biliar usando un ensayo colorimétrico. Las propiedades de unión a ácido biliar *in vivo* de diferentes copolímeros se presentan en la tabla 5.

Tabla 6: Resultados del estudio de unión a ácido biliar *in vivo* de copolímeros de PDA-PVAm reticulados

Artículo de ensayo	Dosis (% de dieta)	Ácidos biliares fecales totales en 24 horas después de 3 días de tratamiento
Grupo de control	0	21
Ejemplo 1- 1- 1	0,2	44
Ejemplo 1- 1- 2	0,2	42
Ejemplo 1- 1- 3	0,2	34
Ejemplo 1- 1- 4	0,2	41
Ejemplo 1- 1- 5	0,2	45
Colesevelam.HCl	0,4	65
PDA reticulado a epiclorohidrina al 4,5 %	0,4	80
PVAm reticulado a epiclorohidrina al 4,5 %	0,4	95

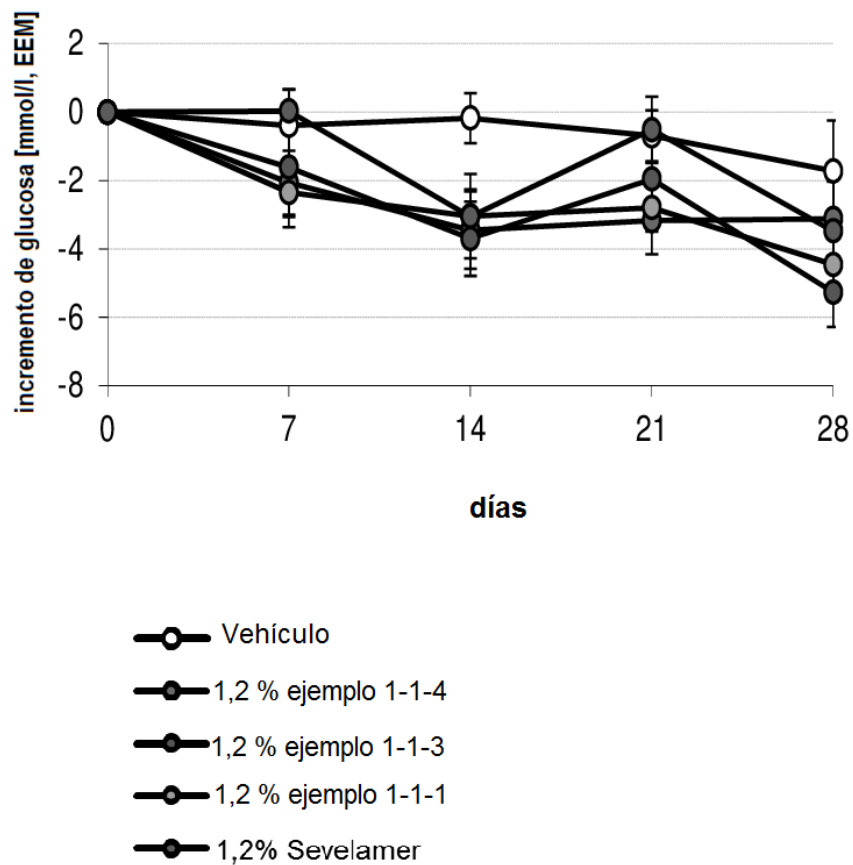
Ejemplo 3- 2: Propiedades anti-diabéticas *in vivo* de copolímeros de PDA-PVAm y de PDA-PAA

Se alojó a ratones macho delgados (C57BL/6J) y obesos diabéticos db/db (C57BL6/J) en una sala de temperatura controlada con un ciclo de luz oscuridad de 12 horas cada uno. Una semana después de la llegada al animalario, se agruparon los animales en grupos de 8 separando los animales db/db de los animales delgados. Se puso a los animales en una dieta que contenía alimento de laboratorio convencional junto con una dieta alta en grasas. Las dietas del grupo de tratamiento de animales se suplementaron con los polímeros en forma de polvo seco a diferentes % en peso de la dieta. Se controló el peso corporal de los animales y la ingesta de comida cada dos días. La glucosa en sangre, HbA1c y la insulina plasmática con alimentación y en semi-ayuno, se midieron antes del comienzo del experimento y al final de la 2^a, 3^a, y 4^a semana de tratamiento. El efecto del tratamiento en la glucosa en sangre se midió y se resumen los resultados como diferencia en la concentración de glucosa en sangre (mmol/l de sangre) al comienzo del estudio y en un instante particular.

Tabla 7: Efecto *in vivo* en la glucosa en sangre con copolímeros de PDA-PVAm reticulados

Artículo de ensayo	Dosis (% de dieta)	Glucosa en sangre sin ayuno normalizada a la fecha de inicio (Δ de glucosa, mmol/l)		
		Semana 2	Semana 3	Semana 4
Control	0	-0,2	-0,5	-1,7
Ejemplo 1- 1- 4	1,2	-3,2	-3,2	-3,5
Ejemplo 1- 1- 3	1,2	-3,8	-2,2	-5,3
Ejemplo 1- 1- 1	1,2	-3,4	-3,4	-4,5
Sevelamer	1,2	-3,2	-0,5	-3,5
Lingalipina (inhibidor de DDP-4)	3 mg/kg de peso corporal	-4,3	-0,5	-1,6

Figura 3: Efecto *in vivo* en la glucosa en sangre con copolímeros reticulados de PDA-PVAm después de 4 semanas de tratamiento



5

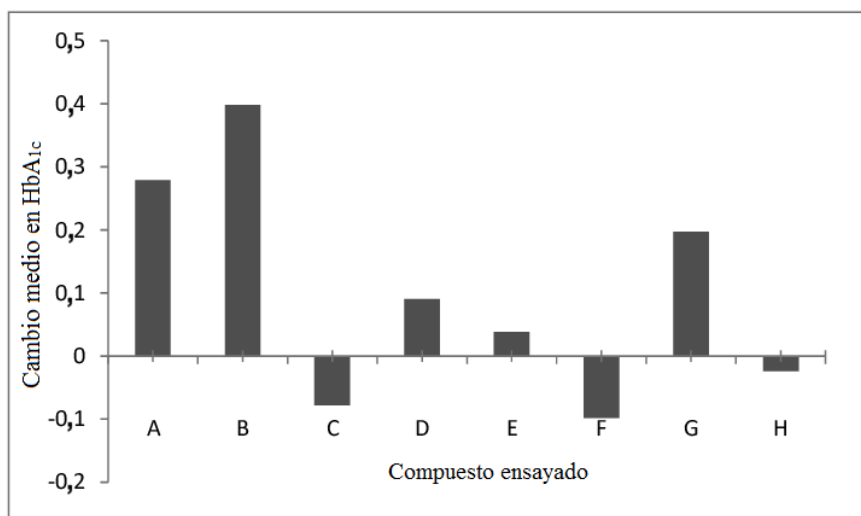
Tabla 8: Efecto *in vivo* en la insulina en plasma con copolímeros de PDA-PVAm reticulados

Artículo de ensayo	Dosis (% de dieta)	Glucosa en sangre sin ayuno normalizada a la fecha de inicio (Δ de glucosa, mmol/l)		
		Semana 2	Semana 3	Semana 4
Control	0	--	--	-1,7
Ejemplo 1- 1- 4	1,2	--	--	-1,5

Ejemplo 1- 1- 3	1,2	--	--	-1,9
Ejemplo 1- 1- 1	1,2	--	--	-4,6
Sevelamer	1,2	--	--	-3,8

-- indica no ensayado

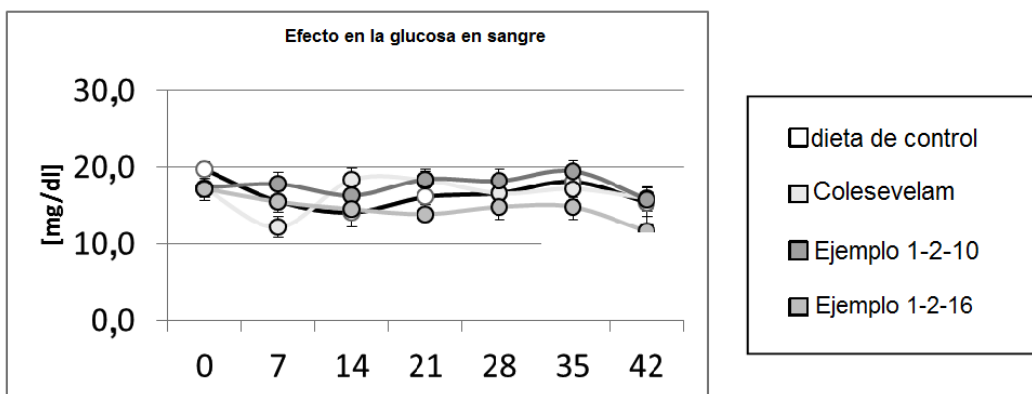
Figura 4: Efecto *in vivo* en la HbA_{1c} con copolímeros reticulados de PDA-PVAm después de 4 semanas de tratamiento.



5

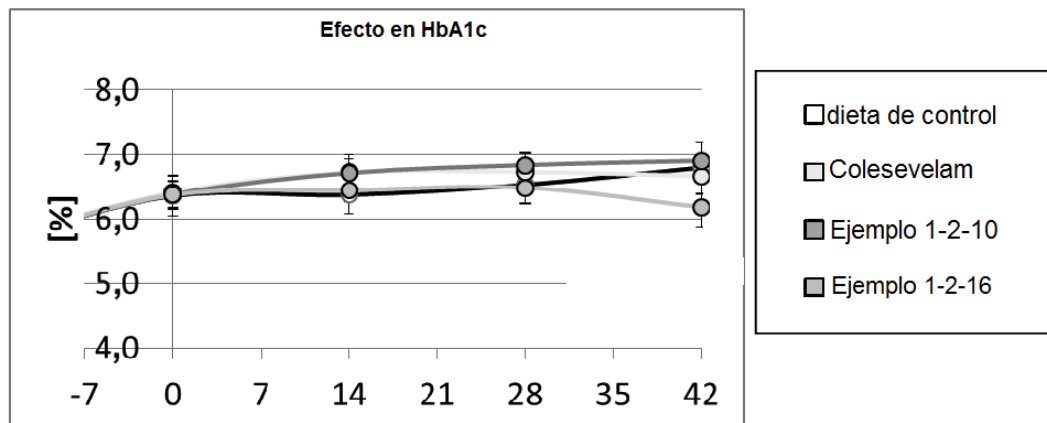
A = control de vehículo; B = sevelamer; C = linagliptina; D = Ejemplo 1- 1- 4; E = Ejemplo 1- 1- 3; F = Ejemplo 1- 1- 1; G = sevelamer + linagliptina; H = Ejemplo 1- 1- 3 + linagliptina

10 Figura 5: Efecto *in vivo* en la glucosa en sangre con copolímeros de PDA-PAA reticulados



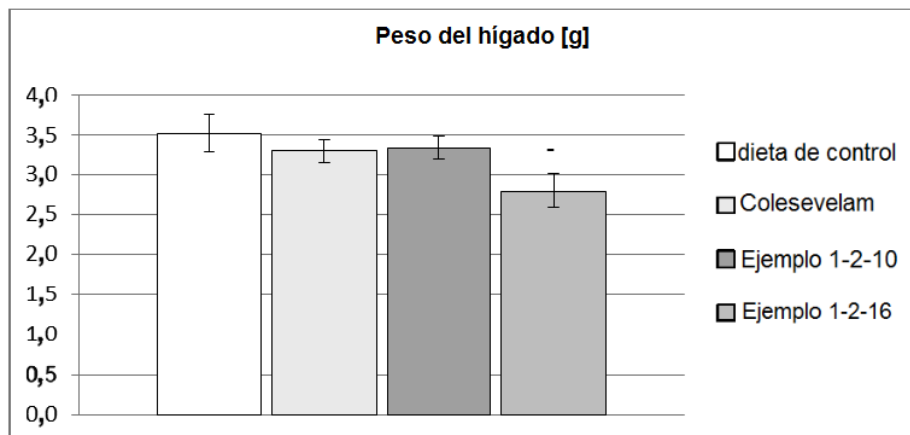
Se presentan los efectos *in vivo* de diferentes composiciones de copolímeros de PDA-PAA reticulados en la glucosa en sangre de ratones dbd/db con escala de la dosis de los artículos de ensayo en la **Figura 5**. Se administró a los animales una dosis aumentada de los compuestos a intervalos de dos semanas (1 % en peso (día 0), 2 % en peso (día 14) y 3 % en peso (día 28) de dieta).

Figura 6: Efecto *in vivo* en HbA1c con copolímeros de PDA-PAA reticulados



Se presentan los efectos *in vivo* de diferentes composiciones de copolímeros de PDA-PAA reticulados en la HbA1c en sangre de ratones dbd/db con escala de la dosis de los artículos de ensayo en la **Figura 6**. Se administró a los animales una dosis aumentada de los compuestos a intervalos de dos semanas (1 % en peso (día 0), 2 % en peso (día 14) y 3 % en peso (día 28) de dieta).

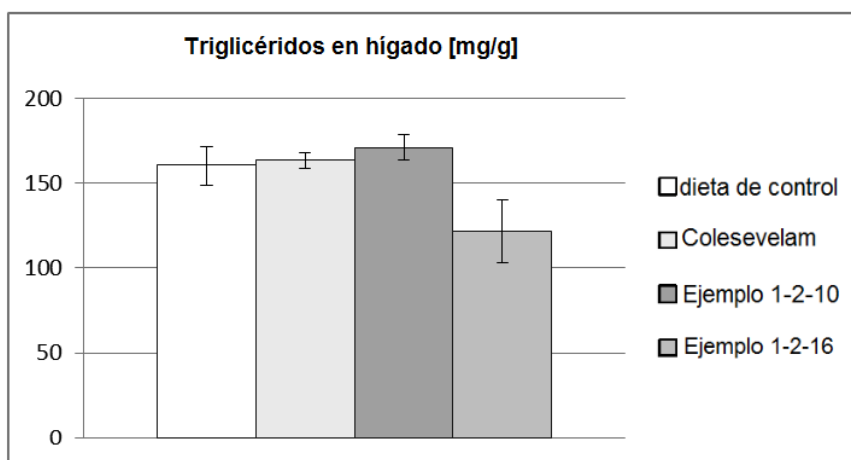
Figura 7: Efecto *in vivo* en el peso hepático con copolímeros de PDA-PAA reticulados



Se presentan los efectos *in vivo* de diferentes composiciones de copolímeros de PDA-PAA reticulados en el peso hepático de ratones dbd/db con escala de la dosis de los artículos de ensayo en la

Figura 7. Se administró a los animales una dosis aumentada de los compuestos a intervalos de dos semanas (1 % en peso (día 0), 2 % en peso (día 14) y 3 % en peso (día 28) de dieta).

Figura 8: Efecto *in vivo* en triglicéridos hepáticos con copolímeros de PDA-PAA reticulados



Se presentan los efectos *in vivo* de diferentes composiciones de copolímeros de PDA-PAA reticulados en el contenido de triglicéridos de ratones dbd/db con escala de la dosis de los artículos de ensayo en la **Figura 8**. Se administró a los animales una dosis aumentada de los compuestos a intervalos de dos semanas (1 % en peso (día 0), 2 % en peso (día 14) y 3 % en peso (día 28) de dieta).

Ejemplo 3- 3: Efecto *in vivo* de copolímeros de PDA-PVAm y de PDA-PAA reticulados en la resistencia a insulina

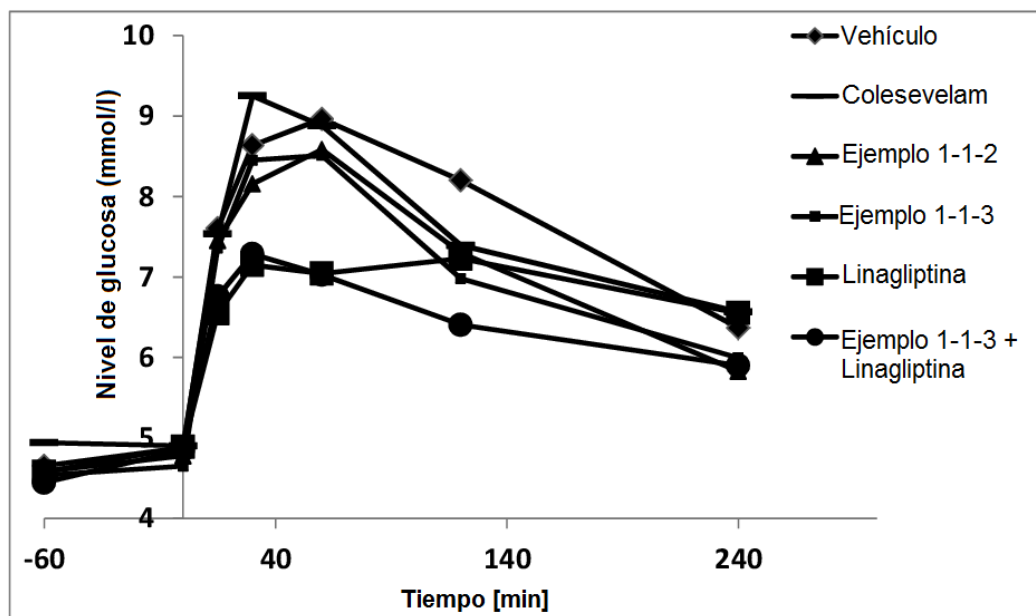
Se evaluó el efecto de los copolímeros de polidialilamina para mejorar la resistencia a la insulina (homeostasia de la glucosa) mediante una prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) usando ratas con obesidad inducida por la dieta (DIO) como modelos de enfermedad. Se administró a ratas SPD macho de siete semanas de edad (Taconic, Dinamarca) una dieta que consistía en comida normal y dieta con alto contenido en grasas. Después de alimentar con esta dieta durante 24 semanas, se aleatorizó a los animales basándose en el peso corporal y la grasa corporal del cuerpo completo. Cada grupo de tratamiento contiene 10 animales. Se colocó individualmente a los animales en jaulas separadas durante el periodo del estudio. Posteriormente se administró a los animales la comida anterior mezclada con cantidades adecuadas de los polímeros en la comida durante cuatro semanas. Al final de la cuarta semana, se llevó a cabo la OGTT. Para la OGTT, después de someter a ayuno durante 16 horas, se administró dextrosa (1 g/kg) a los animales por vía oral. Se recogieron muestras de sangre una hora después e inmediatamente después del tratamiento con dextrosa así como a intervalos de tiempo específicos hasta 4 h después del tratamiento de dextrosa. Niveles de glucosa en sangre en las muestras de sangre. La concentración media de glucosa (ABC) durante el tiempo completo del ciclo para cada grupo de tratamiento se presenta en la **Tabla 9**.

Tabla 9: Efecto *in vivo* en la glucosa en sangre con copolímeros de PDA-PVAm y PDA-PAA reticulados

Artículo de ensayo	Dosis (% de dieta)	[glucosa en sangre]_{promedio} (mmol/l*min)[†]
Control	0	2154
Ejemplo 1-1-2	1,2	2005
Ejemplo 1-1-3	1,2	1982
Ejemplo 1-1-3 + Lingalipina	1,2 + 3 mg/kg	1827
Colesevelam	1,2	2112
Linagliptina	3 mg/kg	1940

[†] Concentración media de glucosa en sangre desde los -60 minutos hasta los +240 minutos, seguido de administración oral de glucosa

Figura 9: Efecto *in vivo* en el perfil de glucosa en sangre con copolímeros de PDA-PVAm y PDA-PAA reticulados



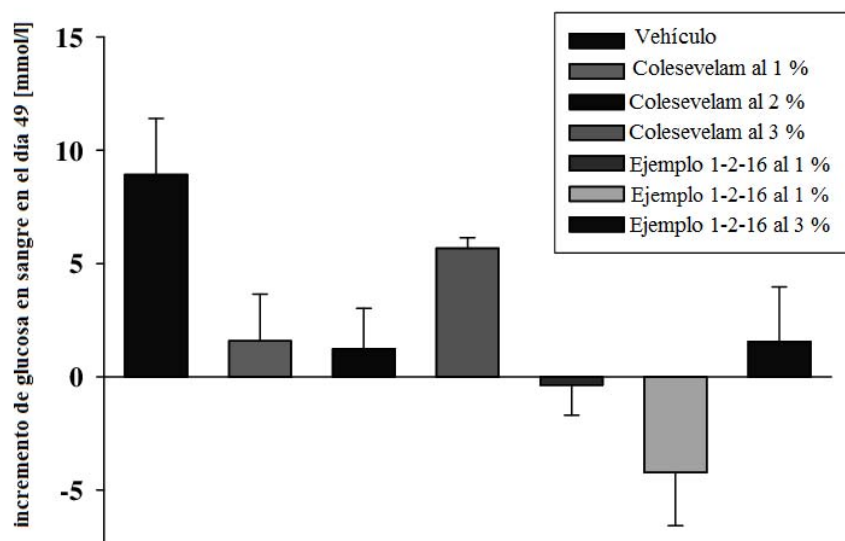
5 **Ejemplo 3- 4: Propiedades anti-diabéticas *in vivo* de copolímeros de PDA-PVAm y de PDA-PAA**

Se alojó a ratones de seis semanas de edad obesos diabéticos KKAy en una sala de temperatura controlada con un ciclo de oscuridad-luz de 12 horas cada uno. Una semana después de la llegada al animalario, se agrupó a los animales en un grupo de 8. Se administró a los animales una dieta alta en grasas durante 3 semanas adicionales. Cuando se logró el nivel diana de glucosa en sangre y de HbA1c, se complementó la dieta con los polímeros a un % en peso diferente de la dieta. Se trató a los animales con dieta mezclada con polímero durante seis semanas. Se controló el peso corporal de los animales y la ingesta de comida cada dos días. La glucosa en sangre, HbA1c y la insulina plasmática con alimentación y en semi-ayuno, se midieron antes del comienzo del experimento y al final de cada semana de tratamiento. Se midió el efecto del tratamiento en la glucosa en sangre y en la HbA1c y se resumen los resultados como la diferencia en sus valores al comienzo del estudio y al final de siete semanas de tratamiento y se presentan en la

20

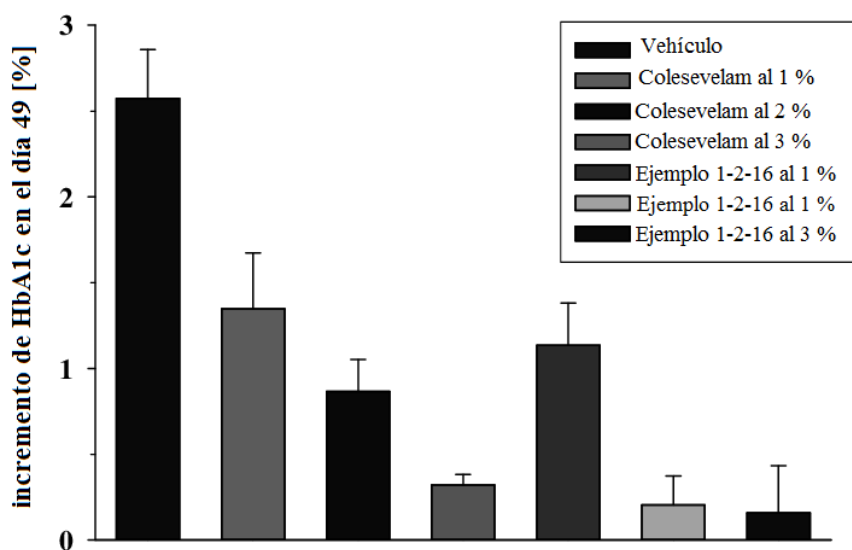
Figura 10 y en la **Figura 11** a continuación.

Figura 10: Efecto *in vivo* en la glucosa en sangre de ratones KKAY tratados con copolímero de PDA-PAA después de 7 semanas de tratamiento



5

Figura 11: Efecto *in vivo* en HbA1c de ratones KKAY tratados con copolímero de PDA-PAA reticulado después de 7 semanas de tratamiento



10