

(11) *Número de Publicação*: PT 740679 E

(51) *Classificação Internacional*: (Ed. 6 )  
C08G073/02 A A61K031/785 B  
C08J003/075 B

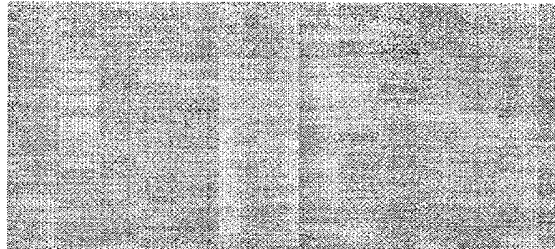
(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito</i> : 1995.01.18	(73) <i>Titular(es)</i> : E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY 1007 MARKET STREET, WILMINGTON DELAWARE 19898 US
(30) <i>Prioridade</i> : 1994.01.18 US 182954 1994.02.24 US 202395	BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY PO BOX 4000, PRINCETON NEW JERSEY 08543-4000 US
(43) <i>Data de publicação do pedido</i> : 1996.11.06	(72) <i>Inventor(es)</i> : GARRET DANIEL FIGULY US SUSAN DURKEE ROYCE US NITYA PRAKASH KHASAT US JOSE RICARDO MATOS US
(45) <i>Data e BPI da concessão</i> : 2001.08.08	(74) <i>Mandatário(s)</i> : ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VITOR CORDON, Nº 14 - 3º 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe*: POLÍMEROS DE SAIS DE MÓNIO COM LIGAÇÕES CRUZADAS

(57) *Resumo*:

POLÍMEROS DE SAIS DE AMÓNIO COM LIGAÇÕES CRUZADAS



## DESCRIÇÃO

### "POLÍMEROS DE SAIS DE AMÓNIO COM LIGAÇÕES CRUZADAS"

#### CAMPO DA INVENÇÃO

Esta invenção relaciona-se com um processo para preparação de geles de sais de amónio poliméricos. As utilizações dessas composições são como absorventes, adsorventes, agentes electrocondutores, agentes de transferência de carga, agentes quelantes e resinas de troca iónica. Esses sais são também úteis como sequestrantes de ácidos biliares, i.e., quando administrados oralmente, os polímeros diminuem os níveis de colesterol no sangue em mamíferos.

#### ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A U.S. Patent 4 071 478 descreve a utilização de polímeros com ligações cruzadas contendo grupos de amónio quaternário na espinha dorsal do polímero separados por grupos trimetileno. Não é feita menção à utilização de polímeros contendo sais de amónio que não sejam sais de amónio quaternários.

A U.S. Patent 4 775 384 descreve a reacção de vários compostos orgânicos contendo dois grupos halogénio com várias diaminas para formar sais poliméricos de amónio. Esses sais são descritos como solúveis em água, e consequentemente não possuem ligações cruzadas. Após reacções adicionais, são descritos como sendo úteis para o acabamento de fibras.

A U.S. Patent 4 147 586 descreve a reacção de alguns di-

haloalcanos com diaminas de alcileno para formar "aductos" que são solúveis em água. Os aductos são úteis, após reacção com uma epi-halidrina para aumentar a resistência do papel molhado.

A WO-A-94/04596 revela sais de amónio poliméricos com ligações cruzadas.

A US-A-3692895 revela copolímeros de polietilenopoliamina com ligações cruzadas e uma substância bifuncional contendo átomos de halogénio e/ou grupos epoxi.

São conhecidos vários tipos diferentes de sequestrantes de ácidos biliare. Alguns deles são polímeros que contêm sais de amónio (grupos amina sob a forma de sal) que estão ligados a ou são parte de uma molécula de polímero. Tais polímeros variam na sua capacidade para se ligarem aos ácidos biliare, na sua toxicidade e na sua facilidade de administração. Assim, são ainda procurados sequestrantes melhorados de ácidos biliare.

A U.S. Patent 3 383 281 descreve a utilização de polímeros com ligações cruzadas contendo grupos amina como sequestrantes de ácidos biliare. É descrita em particular, a utilização de estirenos com ligações cruzadas contendo grupos de amónio quaternário. Acredita-se que tais resinas, que também são úteis como resinas de troca iónica, sejam o ingrediente activo da colestiramina disponível comercialmente que é utilizada para baixar os níveis de colesterol no sangue.

A U.S. Patent 4 027 009 descreve a utilização de polímeros lineares (sem ligações cruzadas) contendo grupos de amónio quaternário na espinha dorsal como sequestrantes de ácidos biliare. Os átomos de azoto do polímeros

estão ligados por cadeias metileno do tamanho designado, ou por outros grupos designados. Não é feita menção, nesta patente, à utilização de polímeros com ligações cruzadas (excepto como informação de fundo), ou à utilização de polímeros contendo sais de amónio que não sejam sais de amónio quaternário.

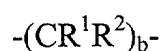
A U.S. Patent 5 236 701 descreve um material polimérico com ligações cruzadas útil como sequestrante de ácidos biliares que tem grupos amina que são grupos terminais em ramificações de um polímero. Os grupos amina não fazem parte da rede de ligações cruzadas.

R. De Simone, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 67, p. 1695-1698 (1978) descreve a preparação de um análogo da "Colestiramina" que é "microporoso".

### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Esta invenção relaciona-se com um processo para preparação de um gel polimérico de sais de amónio com ligações cruzadas, compreendendo o referido sal polimérico com ligações cruzadas a ligação por segmentos dos átomos de azoto do amónio a outros átomos de azoto, em que:

25 % ou mais dos segmentos que ligam os átomos de azoto do amónio são um grupo Y em que cada Y é independentemente



em que b é um inteiro de 7 a 20 e cada R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> é independentemente C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alquilo ou hidrogénio;

Os restantes átomos de azoto são ligados por segmentos Z em que cada Z é independentemente um radical hidrocarbilenos contendo de 2 a 50 átomos de carbono, contendo opcionalmente o referido radical hidrocarbilenos um ou mais grupos hidroxilo, éter, amino, tioéter, ceto ou sililo ou anéis heterocíclicos;

em que 25 % ou mais dos átomos de azoto do amónio são átomos de azoto do amónio secundário;

em que o referido sal de amónio polimérico com ligações cruzadas é insolúvel em água e em que pelo menos alguns dos referidos átomos de azoto do amónio fazem parte de uma rede de ligações cruzadas;

compreendendo o processo referido:

a reacção num solvente adequado de um composto orgânico bifuncional de fórmula X-Y-X ou X-Z-X, em que X é um grupo de partida adequado para alquilações com amina e uma diamina de fórmula H<sub>2</sub>N-Y-NH<sub>2</sub> ou H<sub>2</sub>N-Z-NH<sub>2</sub> em que alguns dos composto orgânicos bifuncionais e/ou algumas das diaminas devem conter Y de modo a que pelo menos 25 % do total dos grupos Y e Z devam ser Y, em presença de uma matriz polimérica orgânica seleccionada do grupo que consiste em:

poli(2-hidroxietilmetacrilato); polivinilpirrolidona, amido de batata, amido de trigo, amido de ervilha, goma de gelano, goma de xantano, "amaizo", amilose, zeína, pectina, etilcelulose, metilcelulose, hidroxipropilcelulose e carboximetilcelulose;

e a matriz está presente numa quantidade de 5 a 500 % em peso em relação ao peso total da reacção, na ausência da matriz, para formar um gel; e

remoção da matriz do gel após a formação do gel.

Nas realizações definidas acima, é preferido se o substituinte, e.g., grupo hidroxilo, éter, amino, tioéter, ceto ou sililo no hidrocarbilenos contém 1 a 50 átomos de carbono, mais preferencialmente 1 a 30 átomos de carbono.

Também é preferido se o sal de amónio polimérico reticulado possuir um valor  $B_{máx}/K_d$  para o colato superior a 0,75.

Esta invenção também inclui métodos preferidos para a preparação dos sais de amónio poliméricos com ligações cruzadas desta invenção e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Os materiais aqui utilizados e descritos são sais de amónio poliméricos com ligações cruzadas. Por com ligações cruzadas pretende-se indicar um polímero que possui uma estrutura em rede. Um teste vulgar para determinar se um polímero possui ligações cruzadas consiste em tentar dissolver o polímero num líquido que é normalmente um solvente para esse polímero. Os polímeros lineares ou ramificados, mas não os com ligações cruzadas, dissolvem-se no solvente. Os polímeros com ligações cruzadas não se dissolvem, apesar de poderem intumescer um pouco. Os sais de amónio poliméricos aqui descritos, quando não possuem ligações cruzadas, são geralmente solúveis em água ou outros solventes polares. Quando possuem ligações cruzadas, os sais de amónio poliméricos intumescem na água, frequentemente formando materiais semelhantes a gel.

Para utilização como sequestrantes de ácidos biliares ou para baixar os níveis de colesterol no plasma sanguíneo, os sais de amónio poliméricos com ligações cruzadas desta invenção podem ser utilizados numa forma seca ou quase seca ou intumescidos em água. É preferido se o sal de amónio polimérico utilizado possui um factor de intumescimento de pelo menos 4, preferencialmente de 5 a 30 e mais preferencialmente de 10 a 30. O factor de intumescimento é tomado com a relação entre o peso da água embebido pelo polímero dividido pelo peso do polímero utilizado. Acredita-se que os sais de amónio poliméricos com ligações cruzadas que dilatam até aos níveis preferidos possuem algumas vantagens como agentes para diminuir o nível de colesterol no plasma sanguíneo, tal como uma capacidade aumentada para sequestrar ácidos biliares e textura de gel macio que leva a uma menor irritação.

Sal ou ião de amónio pretende significar um átomo de azoto ligado a quatro outros átomos, por exemplo no próprio ião amónio, a quatro átomos de hidrogénio. Num ião de amónio primário o átomo de azoto está ligado a três átomos de hidrogénio e a um átomo de carbono, num ião de amónio secundário, está ligado a dois átomos de carbono e a dois átomos de hidrogénio, num ião de amónio terciário a três átomos de carbono e a um átomo de hidrogénio, e num ião de amónio quaternário a quatro átomos de carbono. Nos sais de amónio polimérico da presente invenção pelo menos 25% dos átomos de azoto do amónio são átomos de azoto no amónio secundário, preferencialmente pelo menos cerca de 40%. Numa forma de realização preferida, os átomos de azoto no amónio primário são de 15 a 30%, os átomos de azoto no amónio secundário são de 40-60%, os átomos de azoto no amónio terciário são de 15 a 30% e os átomos de azoto no amónio quaternário são menos de 5% do total de todos os átomos de azoto no amónio no polímero.

Cada átomo de azoto de um sal de amónio tem uma carga positiva,

e está próximo um contra-íon da carga positiva de cada íon de amónio. O contra-íon pode ser qualquer íon negativo cujo ácido (Bronsted) conjugado é capaz de protonar a base conjugada do sal de amónio. Quando utilizado como agente para diminuir o colesterol, o contra-íon deve ser biologicamente compatível, que não cause substanciais mudanças fisiológicas indesejáveis. Contra-íões adequados biologicamente compatíveis incluem cloreto, brometo iodeto, sulfato, fosfato, acetato, ascorbato, carbonato, bicarbonato, nicotinato, salicilato, tartarato e citrato. O íon cloreto é um contra-íon especialmente preferido.

Os átomos de azoto dos sais de amónio (íões) do polímero estão localizados entre segmentos de polímero, a menos que sejam grupos terminais. Pelo menos 25% desses grupos, designados aqui como Y, que ligam esses átomos de azoto são independentemente seleccionados de grupos n-alquilenos possuindo de 7 a 20 átomos de carbono. Grupo "n-alquilenos" pretende aqui significar o grupo  $-(CH_2)_b-$  em que b é um inteiro especificado, neste caso de 7 a 20. Assim, Y pode ser representado pela fórmula  $-(CR^1R^2)_b-$ , onde b é um inteiro de 7 a 20 e cada  $R^1$  e  $R^2$  é independentemente alquilo, preferencialmente possuindo de 1 a 20 átomos de carbono e mais preferencialmente possuindo de 1 a 10 átomos de carbono, ou hidrogénio. Este grupo n-alquilenos Y pode também ser substituído com grupos alquilo, e é então um grupo alquilenos ramificado. É preferido se o grupo n-alquilenos possuir de 7 a 14 átomos de carbono, e mais preferido se possuir de 9 a 12 átomos de carbono.

Os outros átomos de azoto dos sais de amónio estão ligados por grupos hidrocarbilenos, aqui designados como Z, contendo 2 ou mais átomos de carbono, preferencialmente de 2 a 50 átomos de carbono, devendo haver pelo menos dois átomos de carbono entre os átomos de azoto. "Hidrocarbilenos" pretende aqui significar um radical divalente contendo somente carbono e hidrogénio. O grupo hidrocarbilenos Z pode ser substituído com vários

substituintes ou conter na cadeia grupos contendo heteroátomos. É preferido se o grupo hidrocarbílico for saturado. Os substituintes podem incluir grupos hidroxilo, alcoxi, éter, éster, amino, tioéter, ceto, sililo ou anéis heterocíclicos. Os substituintes preferidos são os grupos éter e amino. É preferido se o grupo hidrocarbílico Z for um grupo n-alquíleno contendo de 2 a 14 átomos de carbono. É também preferido se os substituintes contiverem de 1 a 50 átomos de carbono, mais preferencialmente 1-30 átomos de carbono, mais preferencialmente de 1 a 20 átomos de carbono.

Muitos dos átomos de azoto localizados entre os segmentos Y e Z do polímero (alternativamente ligados por segmentos Y e Z), assumindo que Z está presente, fazem parte da rede de ligações cruzadas do polímero. A rede do polímero pode ser imaginada como uma rede em 3 dimensões, não estando alguns segmentos da rede ligados à rede numa extremidade. Esses segmentos não ligados são geralmente considerados como extremidades do polímero. O que se pretende significar como sendo "parte da rede de ligações cruzadas" é que o segmento particular ou grupo (que pode conter um ou mais átomos de azoto) em questão está ligado por ambas as extremidades do segmento ou grupo a um local de entrecruzamento (ou um ponto de cruzamento de ramificação) da rede tridimensional. Assim, um segmento que esteja ligado (eventualmente) pelos dois extremos à rede (e quaisquer átomos de azoto que contenha) é "parte da rede de ligações cruzadas". Acredita-se que, nestes sais de amónio poliméricos com ligações cruzadas, os átomos de azoto são com frequência os verdadeiros pontos de cruzamento das ramificações e, claro, esses átomos de azoto fazem parte da rede de ligações cruzadas.

Tal como aqui utilizado, "alquilo" pretende incluir grupos hidrocarbonados alifáticos saturados tanto de cadeia linear como ramificada possuindo o número de átomos de carbono especificados (o número de átomos de

carbono pode ser especificado, por exemplo, como "C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>" para denotar um alquilo possuindo de 1 a 10 átomos de carbono).

"Alcenilo" pretende incluir cadeias hidrocarbonadas de configuração tanto linear como ramificada e uma ou mais ligações não saturadas carbono-carbono que podem ocorrer em qualquer ponto estável da cadeia, tais como etenilo, propenilo e outros semelhantes; e "alcinilo" pretende incluir cadeia hidrocarbonadas de configuração tanto linear como ramificada e uma ou mais ligações triplas carbono-carbono que podem ocorrer em qualquer ponto estável da cadeia, tais como etinilo, propinilo e outros semelhantes.

Os termos "alquilenos", "alquenilenos", "fenilenos" e "cicloalquilenos" referem-se a grupos alquilo, alcenilo, fenilo e cicloalquilo, respectivamente, que estão ligados por duas ligações ao resto da estrutura do polímero com ligações cruzadas da presente invenção. Tais grupos podem alternativamente e equivalentemente ser denotados como -(alquilo)-, -(alcenilo)-, -(fenilo)- e -(cicloalquilo)-, respectivamente.

Tal como aqui utilizado, o termo "hidrocarbilenos" inclui qualquer grupo hidrocarbonado contendo 2-50 átomos de carbono tais como grupos alquilo, alcenilo, alcinilo, carbociclo, cicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, alquilcarbociclo ou carbocicloalquilo, que estão ligados por duas ligações ao resto da estrutura do polímero com ligações cruzadas da presente invenção.

Grupos hidroxilo, éter, amino, tioéter, ceto, sililo ou anéis heterocíclicos "substituintes" pretende significar que o grupo hidrocarbilenos é substituído com um ou mais (preferencialmente 1-5, independentemente seleccionados) dos grupos -OH, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo), -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo)O(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo), -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo), -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo)<sub>2</sub>, -SH, -S(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>

alquilo),  $-(C_1-C_{10} \text{ alquilo})S(C_1-C_{10} \text{ alquilo}), =O, (C_1-C_{10} \text{ alquilo}), -SiH(C_1-C_{10} \text{ alquilo})_2$  ou  $-(\text{heterocíclico})$ .

Tal como aqui utilizado, o termo " hidrocarbilo" inclui qualquer grupo hidrocarbonado contendo 2-5 átomos de carbono tais como os grupos alquilo, alcenilo, alcinilo, carbociclo, cicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, alquilcarbociclo ou carbocicloalquilo que estão ligados por um extremo ao resto da estrutura do polímero com ligações cruzadas da presente invenção. Tal grupo hidrocarbilo pode conter um grupo substituinte como descrito acima para o grupo hidrocarbolenos.

"Alcoxi" representa um grupo alquilo com o número de átomos de carbono indicado ligado através de uma ponte de oxigênio; "alquiltio" representa um grupo alquilo com o número de átomos de carbono indicado ligado através de uma ponte de enxofre; "monoalquilamino" e "dialquilamino" representa um átomo de N substituído respectivamente, por 1 ou 2 grupos alquilo com o número indicado de átomos de carbono; "cicloalquilo" pretende incluir grupos em anel saturados, incluindo sistemas de anéis mono, di ou policíclicos, tais como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, ciclo-octilo e adamantilo; e "bicicloalquilo" pretende incluir grupos de anéis bicíclicos saturados tais como [3.3.0]biciclo-octano, [4.3.0]biciclononano, [4.4.0]biciclododecano (decalina), [2.2.2]biciclo-octano.

Tal como aqui utilizado, "carbociclo" ou "resíduo carbocíclico" pretende significar qualquer anel de carbono estável monocíclico ou bicíclico com 3 a 7 membros, bicíclico ou tricíclico com 7 a 14 membros ou policíclico com até 26 membros, podendo qualquer um deles ser saturado, parcialmente não saturado ou aromático. Exemplos de tais carbociclos incluem, mas não se limitam a ciclopropilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, fenilo, bifenilo, naftilo, indanilo, adamantilo ou tetra-hidronaftilo (tetralina).

Tal como aqui utilizado, o termo "heterociclo" ou "heteroarilo" ou "anel heterocíclico" pretende significar um anel monocíclico ou bicíclico com 5 a 7 membros ou bicíclico ou heterocíclico com 7 a 10 membros que pode ser saturado, parcialmente não saturado ou aromático e que consiste em átomos de carbono e de 1 a 4 heteroátomos seleccionados do grupo que consiste em N, O e S e em que os heteroátomos de azoto e enxofre podem opcionalmente ser oxidados, e o azoto pode opcionalmente ser quaternarizado, e incluindo qualquer grupo bicíclico em que quaisquer dos anéis heterocíclicos acima definidos está fundido com um anel benzeno. O anel heterocíclico pode estar ligado ao seu grupo pendente em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono, de que resulte uma estrutura estável. Os anéis heterocíclicos descritos aqui podem ser substituídos num carbono ou num átomo de azoto se o composto resultante for estável. Exemplos de tais heterociclos incluem, mas não se limitam a piridilo (piridinilo), pirimidinilo, furanilo (furilo), tiazolilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, indolenilo, quinolilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidroquinolinilo, tetra-hidroisoquinolinilo, deca-hidroquinolinilo ou octa-hidroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, tiofenilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxati-inilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizinilo, isoindolilo, 3*H*-indolilo, indolilo, 1*H*-indazolilo, purinilo, 4*H*-quinolizinilo, isoquinolinilo, quinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4*aH*-carbazole, carbazole,  $\beta$ -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenarsazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidinilo, piperazinilo, indolinilo,

isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo ou oxazolidinilo. Também estão incluídos anéis fundidos e compostos espiro contendo, por exemplo, os heterociclos acima.

O termo "substituído", tal como aqui utilizado, significa que qualquer um ou mais do que um hidrogénio no átomo ou grupo designado é substituído com uma selecção do grupo indicado, desde que a valência normal do átomo designado não seja excedida, e que a substituição resulte num composto estável. Quando um substituinte é ceto (i.e., =O), são então substituídos 2 hidrogénios no átomo.

Um método de preparação dos sais de amónio poliméricos citados compreende a reacção de um composto orgânico bifuncional com um composto diamina, possuindo o referido composto diamina duas aminas primárias. Tal como aqui utilizado, o termo composto orgânico bifuncional refere-se a um composto que pode ser representado pela fórmula X-Y-X e/ou X-Z-X, em que Y e Z são definidos acima, e X é um grupo de saída adequado, útil para reacções de alquilação de amina. X pode ser independentemente seleccionado de entre, mas não se limitando a, os seguintes: halogenetos, epóxidos, alcoóis derivatizados, ésteres de sulfonato, aziridinas, epissulfitos, ésteres de sulfato, grupos diazo. Outros grupos de saída adequados para reacções de alquilação de aminas serão reconhecidos pelos técnicos com conhecimentos na arte da síntese orgânica. Exemplos de tais grupos de saída adequados são encontrados em "Advanced Organic Chemistry" (3ª. edição, J. March ed., 1985), cuja revelação é aqui incorporada por referência. O referido composto orgânico bifuncional também pode aqui ser referido como "agentes alquilante". Y ou Z, como definido acima, é o grupo ao qual as funcionalidades do grupo de saída adequado se ligam.

O composto diamina pode ser representado por  $H_2N-Y-NH_2$  e/ou

$H_2N-Z-NH_2$ , onde Y ou Z, como definidos acima, é o grupo a que se ligam os dois grupos amino. De modo a obter o polímero desejado, pelo menos alguns dos compostos orgânicos bifuncionais (por exemplo dinalide) e/ou alguma diamina deve conter Y como descrito acima. De modo a obter optimamente o polímero desejado, verificou-se que o grupo Y ou Z deve ser de tal tamanho que os grupos de saída adequados (por exemplo, átomos de halogénio) estejam separados o equivalente a 7 ou mais grupos metileno, quer dizer estejam separados por 7 grupos metileno ou uma distância equivalente se não estiverem separados por grupos metileno. Acredita-se que se esta separação mínima dos grupos de saída do composto orgânico bifuncional não estiver presente, o composto orgânico bifuncional tende a "morder a cauda" após o primeiro grupo de saída ter reagido com uma amina, dando uma estrutura cíclica indesejada. Assim, é frequentemente conveniente (mas não necessário) que o composto orgânico bifuncional seja X-Y-X. Podem ser seleccionados independentemente grupos Y e Z em cada posição num polímero particular.

Compostos orgânicos bifuncionais úteis são preferencialmente dihalogenetos e incluem, mas não se limitam a, 1,10-dibromodecano, 1,12-dibromododecano, 1,8-dibromo-octano, 1,18-dibromo-octadecano, 1,9-dibromononano, 1,7-dibromo-heptano, 1,8-di-iodo-octano, 1,8-dibromo-3-etiloctano e 1,9-dibromodecano. Diaminas úteis incluem, mas não se limitam a, diamina de etileno, 1,6-diamino-hexano, 1,12-diaminododecano, 2-metil-1,5-diaminopentano, 1,4-bis(aminometil)ciclo-hexano, 1,3-diaminopentano, dietilenotriamina, 1,4-bis(3-aminopropil)piperazina, 1,4-ciclo-hexanodiamina, 5-amino-1-aminoetil-1,3,3-trimetilciclo-hexano, 1,3-propanodiamina, 1,4-butanodiamina, 1,5-pentanodiamina, 1,7-heptanodiamina, 1,8-diaminaoctano, 1,9-diaminononano, 1,10-diaminodecano, 1,11-diaminoundecano, 2-hidroxi-1,3-propanodiamina e 4,4'-metileno-bis(ciclo-hexilamina). Podem ser utilizadas mais do que uma diamina e/ou composto orgânico bifuncional desde que sejam respeitadas as limitações

impostas à estrutura do polímero, por exemplo 25% do total dos grupos Y e Z devem ser Y.

Os sais de amónio poliméricos também podem ser feitos por reacção de uma diamina com um diepóxido. Neste caso, é a diamina a que estão ligados os átomos de azoto por um grupo n-alquilenos (que pode ser alquilo substituído) que contém 7 a 20 átomos de carbono.

Após a síntese destes polímeros, os sais de amónio são formados por neutralização das aminas com ácidos.

As poliaminas (e seus sais), como descrito aqui, podem possuir átomos de azoto que são adicionalmente substituídos, tipicamente por reacção com halogenetos de alquilo (substituídos) para formar por exemplo aminas secundárias (sais) a partir das aminas primárias, e aminas terciárias a partir das aminas secundárias. Contudo, na poliamida resultante (sal) 25% dos átomos de azoto no amino (amónio) devem ainda ser secundários. O grupo Q que é adicionalmente substituído num azoto é um grupo hidrocarbilo contendo de 1 a 50 átomos de carbono, e pode conter um ou mais, preferencialmente de 1 a 5 grupos substituintes hidroxilo, éter, amino, tioéter, ceto, sililo ou anéis heterocíclicos. É preferido que Q contenha 1-30 átomos de carbono.

A presente invenção inclui processos melhorados para a preparação dos sais de amónio poliméricos com ligações cruzadas (compreendendo grupos Y e opcionalmente Z) da presente invenção. O processo para a preparação dos sais de amónio poliméricos com ligações cruzadas da presente invenção compreende um passo de polimerização (incluindo a gelificação) e também compreende preferencialmente um ou mais dos passos seguintes (que são descritos com mais detalhe abaixo): um passo de purificação; um passo de troca iónica; uma redução

de tamanho e um passo de secagem. Estes passos adicionais podem ser efectuados sequencialmente em qualquer ordem ou podem ser efectuados concorrentemente ou em combinação de uns com os outros (i.e., como um passo único). O passo de redução de tamanho pode ser efectuado após os passos de polimerização, purificação, secagem ou de troca iónica. Podem ser adicionados passos complementares, podendo alguns passos ser combinados e/ou efectuados no mesmo equipamento, e/ou a ordem de alguns passos pode ser alterada de modo a melhorar o processo global. Como exemplo, e sem limitação, os passos de purificação e de troca iónica podem ser efectuados concorrentemente num passo único combinado; a polimerização e a redução de tamanho podem ser combinadas; a secagem e a redução de tamanho podem ser combinadas; podem existir múltiplos passos de redução de tamanho; a polimerização, a redução de tamanho, a purificação e a troca iónica podem ser efectuadas no mesmo equipamento; a purificação, a troca iónica e a redução de tamanho podem ser combinadas e/ou efectuadas no mesmo equipamento; e podem ser efectuadas outras tais combinações e/ou alterações que melhorarão o processo global. O processo e as condições para a preparação dos sais de amónio poliméricos com ligações cruzadas incluem, mas não estão limitadas a, aqueles processos e condições descritos em detalhe abaixo.

### Polimerização

Em geral, o passo de polimerização (incluindo a gelificação) é conduzido de forma a permitir o controlo da relação molar do reagente, temperatura, tempo, composição do solvente, ritmo de alimentação de reagente, ordem e modo da adição de reagente, concentração do monómero, mistura e outras variáveis da reacção. Os sais de amónio poliméricos podem ser feitos a partir das diaminas descritas acima e de compostos orgânicos bifuncionais (por exemplo, di-halogenetos ou diepóxidos) por dissolução dos monómeros

reagentes, separadamente ou em conjunto, num solvente adequado, tipicamente um solvente polar, tal como descrito abaixo. Os reagentes são então misturados sob condições controladas utilizando um reactor adequado. depois do aquecimento e agitação, a mistura reaccional forma um gel ou um sólido granular quebradiço, i.e, sofre gelificação, como discutido abaixo. Neste ponto, os sais de amónio polimérico crús estão prontos para purificação, troca iónica, redução de tamanho e/ou secagem se desejado.

"Gelificação" pretende significar o ponto em que o polímero se torna insolúvel devido às ligações cruzadas. Formar-se-à um gel intumescido num solvente de polimerização no ponto em que o polímero se torna insolúvel, uma característica dos polímeros com ligações cruzadas. O gel pode tornar-se um sólido esfarelado por quebra por agitação no reactor ou por moagem em alta velocidade, como descrito abaixo.

O solvente adequado utilizados no passo da reacção de polimerização pode ser um composto único ou uma mistura de compostos. Todos os materiais de partida que reagem para formar o polímero com ligações cruzadas devem ser solúveis no solvente. Solventes úteis incluem compostos polares tais como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo, hexametilfosforamida (HMPA), n-metil pirrolidona (NMP), isopropanol, metanol, etanol e outros alcoóis inferiores e éteres inferiores. Estes podem ser utilizados em combinação um com os outros ou sós. Solventes especialmente preferidos são misturas de N,N-dimetilformamida e metanol ou N,N-dimetilacetamida e metanol.

Na polimerização, as concentrações do monómero reagente nas soluções reaccionais, quando tomadas individualmente, variam desde 5% a 60% em peso, em relação ao peso total da solução reaccional. Após mistura das

soluções reagentes, a concentração global do monómero no reactor é de 5% a 60% em peso sendo os limites operacionais preferidos de 35% a 45% em peso. Se os reagentes são dissolvidos conjuntamente no solvente, a carga global de sólidos, ou concentração de monómero, no reactor é de 5% a 60% em peso sendo os limites operacionais preferidos de 35% a 45% em peso. A concentração de monómero na reacção pode afectar a densidade de ligações cruzadas do produto polimérico.

A relação molar dos reagentes também é controlada durante a polimerização. Fazem-se reagir quantidades aproximadamente equimolares de diamina e de agente alquilante. Os limites adequados para a relação molar do composto orgânico bifuncional para o composto diamina é de 0,9-1,4, sendo os limites preferidos de 1,0-1,20. Os limites preferidos podem ser seleccionados para produzir um produto polimérico possuindo a densidade de ligações cruzadas preferida, como discutido abaixo.

A polimerização pode ser efectuada sob um grande intervalo de temperaturas, variando desde  $-5^{\circ}\text{C}$  até ao ponto de ebulição dos solventes (ou ingrediente de ponto de ebulição mais baixo). Em geral, as temperaturas práticas de operação são de  $-5^{\circ}\text{C}$  -  $45^{\circ}\text{C}$  durante a mistura inicial dos reagentes e de  $60^{\circ}\text{C}$ - $120^{\circ}\text{C}$  após a mistura inicial dos reagentes. Os intervalos preferidos são de  $0^{\circ}\text{C}$ - $40^{\circ}\text{C}$  e  $75^{\circ}\text{C}$ - $85^{\circ}\text{C}$ , respectivamente. A mistura inicial dos reagentes mais fria permite o controlo da reacção exotérmica.

O passo de polimerização pode ser efectuada em presença ou na ausência de uma base adequada para neutralizar o subproduto ácido da reacção de polimerização se se formar um subproduto ácido na reacção de polimerização. Bases adequadas incluem, mas não se limitam a, carbonato de sódio ou carbonato de potássio. Tal base adequada está presente preferencialmente numa quantidade

de 1-50 mol % em relação ao composto orgânico bifuncional, e preferencialmente na quantidade de 10-25 mol %.

A duração do passo de polimerização pode ser largamente variado de acordo com a combinação utilizada de diamina e do composto orgânico bifuncional (também aqui referido como agente alquilante). Em geral a reacção demorará desde alguns minutos até vários dias antes de se formar o sal de amónio polimérico com ligações cruzadas gelificado da invenção. O intervalo mais típico é de 0,5 - 24 horas (sendo preferido de 0,5 a 8 horas) antes de ocorrer a gelificação com um período adicional de 1 - 16 horas para assegurar o esgotamento da reacção.

A reacção de polimerização é preferencialmente misturada ou agitada durante a reacção. A intensidade da mistura da reacção pode ser alterada durante os diferentes estádios da reacção. Preferencialmente, a mistura reaccional é bem agitada antes do ponto de gel ou de gelificação. A agitação durante e após a gelificação não é crítica em pequena escala, contudo, na reacção à escala multiquilo, a agitação durante e após a gelificação torna-se importante. A agitação durante a reacção de polimerização também facilita a remoção do produto evitando que o polímero forme uma massa sólida única no reactor e o tamanho das partículas no gel pode ser controlada pela selecção judiciosa das velocidades de agitação. Em geral, quanto mais rápida for a agitação durante e após a gelificação, mais pequenas são as partículas resultantes de gel do sal de amónio polimérico presente no reactor.

O ritmo e a ordem da adição de reagentes ao reactor pode ser controlada. Em geral, os reagentes podem ser adicionados ou concorrentemente ou sequencialmente por qualquer ordem ao reactor, preferencialmente com o composto bifuncional sendo adicionado subsequentemente à diamina. Quando

adicionados sequencialmente, é preferido que o ritmo de adição do segundo reagente ao primeiro reagente no reactor, seja suficientemente rápido de modo a minimizar a adição do segundo monómero após gelificação da mistura reaccional. Quando os monómeros reagentes são adicionados ao reactor concorrentemente, o ritmo de adição dos reagentes não é crítico. Os reagentes podem ser adicionados ao mesmo ritmo (baseado em equivalentes, volumes e/ou pesos) em que a adição de ambos os reagentes se completa em simultâneo ("coalimentação"), ou os reagentes podem ser adicionados a ritmos diferentes de modo que a adição de um dos reagentes continua para além do fim de adição do outro, mas preferencialmente antes da gelificação.

Equipamento de reacção adequado para a reacção de polimerização dependerá da escala da reacção. A polimerização é preferencialmente efectuada num reactor adequado para mistura dos solventes líquidos e dos materiais sólidos enquanto se mantém controlo de temperatura dos ingredientes no reactor. Numa pequena escala, um balão convencional, opcionalmente com uma pá de agitação será suficiente. Contudo em grande escala é preferida a mistura turbulenta com elevada rotação de grandes volumes. É preferida a utilização de um misturador/reactor que seja adequado à mistura da reacção de polimerização ao longo da transição desde uma muito baixa viscosidade até uma solução espessa e depois até um gel esfarelado enquanto se mantém o controlo da temperatura. Reactores de fluxo contínuo apropriadamente desenhados tais como, por exemplo e sem limitação, extrusores, permutadores de calor, misturadores em linha e/ou uma combinação de reactores de mistura e de reactores de saída contínua também podem ser utilizados.

A densidade das ligações cruzadas (como medido pelo factor de intumescimento em água) do sal de amónio polimérico com ligações cruzadas da invenção pode ser controlada por uma utilização judiciosa dos solventes,

temperatura e duração da reacção durante o passo de polimerização. Outros factores que afectam a densidade de ligações cruzadas são as relações molares de monómeros e as concentrações utilizadas na reacção. Alguns solventes adequados (e.g. H<sub>2</sub>O, acetonitrilo, éteres, metanol, EtOH), quando utilizados sós, produzem polímeros que intumescem muito pouco em água. Misturas de alguns solventes adequados podem produzir polímeros muito intumescíveis em água. Tempos de reacção curtos e/ou temperaturas mais baixas produzem menos ligações cruzadas e um grau de intumescimento mais elevado.

As ligações cruzadas também podem ser conseguidas pela utilização de pequenas quantidades de aminas com uma funcionalidade tri ou mais elevada, epóxidos ou halogenetos (ver Exemplo 67). As ligações cruzadas também podem ser conseguidas por exposição do sal de amónio polimérico sem ligações cruzadas a radiação ionizante.

Na forma de realização mencionada acima, quando utilizado para sequestrar ácidos biliares, o sal de amónio polimérico deve preferencialmente possuir um factor de intumescimento em água de pelo menos 4. O grau de intumescimento do polímero é determinado por vários factores principais. Um deles é o grau de formação de sal no polímero, quer dizer que percentagem dos átomos de azoto do amino presentes estão na sua forma de sal. Quanto mais elevada esta percentagem, mais intumescível é o polímero. É preferido que pelo menos 80% dos grupos amino estejam na forma do seu sal, e mais preferido se pelo menos 90% estiverem na forma do seu sal. Aqui incluída na definição de "sal de amónio polimérico" está um polímero em que pelo menos 50% dos grupos amino no polímero estão sob a forma do seu sal. Outro factor que controla a intumescibilidade é a hidroflicidade dos grupos entre os átomos de azoto. Geralmente, quantos mais átomos de carbono contiverem esses grupos, menos hidrofílicos são, e menos o polímero intumescerá em água. O intumescimento

pode ser afectado pela selecção do contra-íão. O factor final de controlo é a densidade de ligações cruzadas. Tipicamente, quanto mais elevada for a densidade de ligações cruzadas, menos o polímero intumescerá.

As condições durante a síntese do polímero e o seu manejaemento afectam esses factores. Assim, o intumescimento aumenta com a redução da concentração de monómero na solução reaccional, sofrendo um aumento brusco a diluição mais elevada. A duração da reacção também é importante. Os reagentes reagem para formar moléculas de polímero de peso molecular mais elevado durante os tempos de incubação mais longos. A temperatura da reacção para o crescimento do PM, produzindo as temperaturas de reacção mais elevadas pesos moleculares mais elevados (mais ligações cruzadas em períodos de tempo mais curtos. O procedimento de trabalho também remove polímeros de baixo peso molecular e diminui o intumescimento. A lavagem do produto com uma base aquosa e depois com ácido, contrai e volta a intumescer o polímero, removendo componentes solúveis. Este efeito é explorado durante os passos de purificação e de troca iónica, abaixo. Outra redução no intumescimento é observada após extracção contínua do polímero com um solvente orgânico, seguido por água, num aparelho Soxhlet.

A escolha do solvente para a polimerização tem um grande efeito na intumescência do produto final. Um intumescimento de essencialmente zero obtém-se em meio que não dissolve os reagentes. O intumescimento é muito baixo em sistemas interfaciais em que o dibromodecano é dissolvido numa fase orgânica e a hexametilendiamina em água. O intumescimento também pode ser controlado por neutralização do subproduto ácido que é gerado, por adição de bases tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio ou uma amina orgânica. Também podem ser utilizadas outras bases não nucleofílicas. A formação de polímeros muito intumescíveis é promovida por solventes que dissolvem ambos os reagentes, especialmente solventes apróticos dipolares.

### Purificação e Troca de Contra-Iões do Produto Polimérico

Nos processos para preparação de polímeros da presente invenção, existe usualmente alguma quantidade de impurezas, tais como solvente, reagentes não consumidos, alguns oligómeros e/ou produtos poliméricos, mas sem ligações cruzadas. Também presente está o contra-ião do sal de amónio polimérico. Se for incluído uma matriz (como aqui discutido, abaixo) no passo de polimerização, tal matriz também será removida do produto sal de amónio polimérico por tal passo de purificação. Se for desejado remover esta fracção sem ligações cruzadas (e assim, solúvel), pode ser feito extraindo o sal de amónio polimérico (insolúvel) com um solvente adequado para a extracção em que a fracção sem ligações cruzadas se dissolve, tal como a água, alcoóis ou outros solventes adequados para tal extracção(o produto sal de amónio polimérico não é solúvel neste solvente de extracção). Ver por exemplo o Exemplo 1. Se for desejado, o passo de purificação (remoção de impurezas) e o passo de troca iónica (para mudar o contra-ião do sal de amónio polimérico) podem ser efectuados e realizados em simultâneo por meio da adição de um solvente adequado para formar um gel, adição de uma base, tal como hidróxido de amónio ou NaOH para formar um sal com o contra-ião original, remoção do sal por lavagem do polímero e depois reacidificação com o ácido conjugado do contra-ião desejado. Procedimentos deste tipo são bem conhecidos na arte. Bases adequadas para os passos de extracção, purificação e troca iónica incluem bases inorgânicas, como amoníaco, hidróxidos metálicos, alcóxidos metálicos, carbonatos metálicos e bases orgânicas, como as aminas orgânicas. Ácidos adequados para os passos de extracção purificação e de troca iónica incluem ácidos inorgânicos, como HCl e ácidos orgânicos como os ácidos de alquilo e aromáticos.

Os solventes utilizados para os passos de purificação e/ou troca

iónica são aqueles em que os materiais necessários para a troca iónica são pelo menos algo solúveis e preferencialmente aqueles que intumescem o polímero, tais como, por exemplo e sem limitação, os seguintes solventes: água, alcoóis, solventes polares próticos, solventes polares apróticos, solventes contendo o ácido conjugado do contra-íon desejado, solventes contendo a base desejada para remoção do contra-íon original indesejado e solventes contendo sais dos contra-íões desejados. É preferido utilizar água e uma ou mais das bases listadas acima ou ácidos para o passo de troca iónica do processo. É preferido que os solventes sejam suficientemente voláteis para permitir uma fácil remoção durante a secagem.

O pH do produto polimérico após a purificação e a troca de contra-íões deve preferencialmente situar-se no intervalo de pH 2-8 e mais preferencialmente de pH 3-7.

Os métodos utilizados para a separação de sólidos e líquidos na extracção de purificação do produto sal de amónio polimérico incluem, mas não estão limitados a, extracção por Soxhlet, filtração, centrifugação e/ou outros métodos utilizados para a separação de sólidos e líquidos. Podem ser utilizados métodos de extracção contra-corrente no passo de purificação. Na aplicação de tais métodos para a separação física de sólidos e de líquidos, pode ser utilizada uma grande variedade de equipamento. Estes incluem mas não estão limitados a crivos de base metálica ou polimérica, tecidos, metal ou vidro calcinado ou sinterizado, meio de filtração profunda e/ou membranas. Os meios óptimos para a separação variarão de acordo com o sal de amónio polimérico específico, o solvente e/ou a mistura de solventes empregue e o estado de ionização do polímero.

### Redução do Tamanho das Partículas de Gel do Produto Polimérico

A redução de tamanho (também aqui referida como moagem) das partículas de gel do sal de amónio polimérico obtidas após ou durante a polimerização, purificação, troca iónica e/ou secagem pode ser conseguida por vários meios.

Tal como discutido acima, a redução do tamanho das partículas de gel do produto polimérico é típica e preferencialmente efectuada durante o passo de polimerização por mistura ou agitação da reacção no reactor.

A redução do tamanho das partículas do produto sal de amónio polimérico com ligações cruzadas pode ser feita tanto no estado húmido, humedecido, congelado ou seco. Os tipos de moinhos úteis para a redução de tamanho das partículas incluem, mas não se limitam a, moinho de pinos, moinho de martelos, moinho de facas, moinho de rotor-estator, moinho de meios, de atrito, moinho de jacto, moinho de classificação por ar, moinho de jacto de ar oposto e/ou sonicador. A moagem pode ser efectuada numa base de lote, semi-lote ou fluxo contínuo, sendo a preferência por cada um deles ditada pela localização do passo de moagem no processo, o estado do sal de amónio polimérico, o conteúdo em solvente do polímero, o grau em que está intumescido e o melhoramento da eficiência global do processo. Dependendo do passo específico no processo após o qual o passo de redução de tamanho é efectuada, a selecção judiciosa e a utilização do método de moagem apropriado produzirá as partículas de sal de amónio polimérico no intervalo de tamanhos desejado.

Quando a redução de tamanho é efectuada no estado húmido, o solvente utilizado para suspender o polímero tanto pode ser um solvente que intumesça ou que não intumesça dependendo do tipo de moagem em

consideração. Quando a redução de tamanho é efectuada num estado humedecido ou seco é possível efectuar uma combinação de operações de secagem-moagem ou purificação-moagem. Quando a redução de tamanho é efectuada no estado seco, o polímero pode ser moído a diversos intervalos de temperatura: criogénica, tal como azoto líquido ou dióxido de carbono; ambiente e elevada, até  $\sim 150^{\circ}\text{C}$  (abaixo da temperatura que causa degradação significativa do polímero).

### Secagem do Produto Polimérico

O produto sal de amónio polimérico da presente invenção é seco preferencialmente de modo a remover o solvente da matriz do polímero. Podem ser empregues os métodos vulgarmente utilizados pelos técnicos da arte de secagem. Os métodos para secagem incluem, mas não estão limitados a, secagem em tabuleiro, secagem por aspersão, secagem instantânea, secagem rotativa, secagem com pá rotativa (tanto vertical como horizontal) e/ou secagem com agitação, em que o polímero é exposto a calor, vácuo e/ou convecção com gás seco para efectuar a remoção do solvente.

Quando os sais de amónio poliméricos estão molhados com solventes com elevado ponto de ebulição, a duração da secagem é maior do que quando estão molhados com solventes com ponto de ebulição mais baixo, e pode ser desejável realizar uma deslocação de solvente. Por exemplo, um sal de amónio polimérico molhado com água demorará aproximadamente cinco vezes mais tempo para secar do que o mesmo polímero molhado com metanol, quando se emprega o mesmo método de secagem. A deslocação do solvente pode ser conseguida por diversos meios que incluem, mas não se limitam a, destilação azeotrópica, deslocamento directo ou salga.

Na destilação azeotrópica, o sal de amónio polimérico molhado

com o solvente indesejado é aquecido no solvente desejado e realizada a destilação azeotrópica. A destilação azeotrópica só será efectiva se os dois solventes em consideração formarem um azeotropo. Por exemplo, um sal de amónio polimérico molhado com água pode ser azeotrópicamente destilado em tolueno para efectuar a remoção da água.

Na deslocação directa, o sal de amónio polimérico molhado com o solvente indesejado é colocado num aparelho que permite a separação física de sólidos e líquidos, como descrito acima. O segundo solvente é adicionado ao polímero já molhado e após um tempo de equilíbrio adequado, os solventes são removidos. A exposição repetida do polímero molhado ao solvente desejado efectuará eventualmente um deslocamento do solvente indesejado. Por exemplo, sais de amónio poliméricos molhados com água, colocados num aparelho de filtração, seriam tratados com álcool e permitia-se que equilibrassem. Após a filtração a água mãe conteria tanto o solvente desejado como o indesejado. A repetição do tratamento, com álcool, do polímero no equipamento de filtração, efectuará por fim a deslocação da água pelo álcool.

Na salga, um sal de amónio polimérico molhado com água ou outro solvente que dissolva o sal, é tratado com um sal inorgânico tanto sólido como dissolvido numa solução, para efectuar a contracção da matriz polimérica com a concomitante dessolvação, i.e., a mudança na constante dieléctrica do solvente, pela adição de sal, causa uma contracção do polímero que expulsa o solvente indesejável. O grau a que a matriz do sal de amónio polimérico se contrai pode ser relacionado com a concentração de sal em solução. Os sais que podem ser utilizados para salga incluem, mas não se limitam a, halogenetos metálicos, carbonatos metálicos, fosfatos metálicos, sulfatos metálicos e carboxilatos metálicos. Por exemplo, quando um sal de amónio polimérico molhado com água é tratado com NaCl, tanto sólido como em solução, a matriz polimérica contrai-se e o polímero inicialmente ligado à água pode então ser facilmente filtrado.

O método apropriado para secagem é escolhido dependendo do sal de amónio polimérico a ser produzido. A utilização judiciosa de qualquer um destes métodos de secagem descritos resultará na preparação de sais de amónio poliméricos contendo a quantidade desejada de solvente.

Durante a operação de secagem, pode ser desejável controlar o tamanho final do tamanho das partículas. Isto pode ser conseguido efectuando a operação de secagem numa peça de equipamento equipada com agitação adequada de alta velocidade.

#### Formação de matriz

A eficácia *in vivo* dos sequestradores de ácidos biliares poliméricos com ligações cruzadas de acordo com a invenção é melhorada realizando a gelificação do polímero (durante o passo de polimerização descrito acima) em presença de um "melhorador de sequestração", também aqui referido como "matriz", como definido na reivindicação 1. Os termos "matriz", "material de matriz", "agente de formação de matriz" ou "melhorador de sequestração", tal como aqui utilizados, significam uma substância química que é substancialmente inerte na reacção, nos materiais de partida da reacção e produtos, e que efectua um melhoramento da propriedade do produto polimérico para baixar o colesterol no soro.

A presente invenção inclui métodos melhorados para a preparação do polímero sal de amónio polimérico com ligações cruzadas (compreendendo grupos Y e Z, como definido acima) da presente invenção, em que o melhoramento compreende a realização do passo de polimerização e/ou gelificação para a síntese de tal sal de amónio polimérico com ligações cruzadas,

em presença de uma matriz, aumentando assim as propriedades sequestrantes de ácidos biliares de tais sal de amónio polimérico com ligações cruzadas.

As fotografias de microscópio de varrimento electrónico dos polímeros com ligações cruzadas da invenção, preparados em presença das matrizes geralmente mostram uma estrutura porosa ou reticulada com poros variando em tamanho desde cerca de 1 a 300 microns dependendo do tamanho global da partícula do polímero com ligações cruzadas. Isto está em contraste com a aparência dos mesmos materiais poliméricos com ligações cruzadas preparados na ausência de matrizes que exibem estruturas essencialmente não porosas.

Por conveniência, e é preferido, as matrizes devem ser adicionadas no início da reacção de cruzamento de ligações e/ou polimerização. Normalmente, a matriz ficará no gel até ser removida, por exemplo por extracção com solventes (como discutido acima e adicionalmente abaixo).

O processo para a síntese dos polímeros sem ligações cruzadas da invenção é efectuado em solução (até ocorrer a gelificação, altura em que os sequestrantes de ácidos biliares em formação estabelecem as ligações cruzadas e se tornam insolúveis), no sentido em que os materiais de partida que reagem para formar o polímero com ligações cruzadas estão em solução. Se é utilizado uma matriz, ela pode ser solúvel, parcialmente solúvel ou insolúvel no meio da reacção (o solvente e os materiais de partida para o polímero com ligações cruzadas).

A matriz deve ser solúvel num solvente (não necessariamente o solvente utilizado no processo de cruzamento de ligações) de modo a poder ser separada do sequestrante de ácidos biliares polimérico com ligações cruzadas

produzido no presente instante. Esta separação deve ocorrer durante o passo de purificação da presente invenção. Por exemplo, a matriz pode ser separada do polímero com ligações cruzadas por extracção do polímero com ligações cruzadas com um solvente em que a matriz é solúvel. Este pode ser o mesmo solvente utilizado no presente processo se é utilizado um polímero solúvel como matriz. A extracção por solventes também engloba a utilização de um solvente como extractor que converte quimicamente o melhorador em material solúvel, não afectando substancialmente a estrutura polimérica do polímero com ligações cruzadas. Por exemplo, pode ser utilizado um ácido aquoso, tal como HCl aquoso, para converter a matriz num material solúvel. O HCl também pode converter o sal de amónio polimérico num cloridrato. Assim, o solvente utilizado para remover a matriz do polímero com ligações cruzadas da invenção pode alterar a forma do sal do polímero com ligações cruzadas. Após extracção da matriz, o sequestrante de ácidos biliares polimérico com ligações cruzadas pode, se desejado, ser isolado em forma pura por remoção do solvente de extracção, seja por filtração e/ou evaporação ao ar ou sob vácuo.

As matrizes que sejam insolúveis no meio da reacção podem, preferencialmente, possuir um tamanho de partícula menor que 1000 microns (medido como sendo capaz de passar através de um crivo com essa dimensão), mais preferencialmente menor que 600 microns. Tal tamanho de partículas pode ser obtido por exemplo, por moagem de uma substância sólida, ou por dispersão de uma substância líquida (incluindo um polímero) no solvente antes da moagem a alta velocidade.

A matriz não deve interferir na(s) reacção(ões), como descrito anteriormente, que formam o polímero com ligações cruzadas da invenção, e não deve, ele próprio, tornar-se parte da estrutura química do polímero com ligações cruzadas. O melhorador também não se deve coordenar fortemente com qualquer

um dos materiais de partida do sequestrante de ácidos biliares polimérico com ligações cruzadas ou com o próprio polímero com ligações cruzadas.

Matrizes poliméricas orgânicas são: poli(2-hidroxietilmetacrilato), polivinilpirrolidona, amido de batata, amido de ervilha, goma de gelano, goma de xantano, "amaizo", amilose, zeína, pectina, etilcelulose, metilcelulose, hidroxipropilcelulose e carboximetilcelulose. As proporções dos vários ingredientes da reacção (materiais regentes de partida, matriz, solvente) para a polimerização/geificação em presença de matriz podem ser seleccionados como descrito acima para o passo de polimerização (como na ausência de matriz). A estequiometria dos materiais (i.e., monómeros e/ou polímeros) que formarão o polímero com ligações cruzadas pode ser importante para obtenção do desejado polímero com ligações cruzadas preferido, tal como o é na ausência de matriz, como descrito acima.

A variação de proporções da matriz é de 5 a 500 por cento em peso (da massa total da reacção) de matriz, 5 a 500 por cento em peso de solvente e 5 a 500 por cento em peso dos materiais que formarão o polímero com ligações cruzadas.

Os sais de amónio poliméricos melhorados com propriedades melhoradas de ligação aos ácidos biliares que são preparados utilizando uma matriz, podem ser adicionalmente processados como descrito acima por purificação, troca iónica, redução de tamanho e/ou secagem.

Os sais de amónio poliméricos da presente invenção são úteis como sequestrantes de ácidos biliares (que baixam os níveis de colesterol no plasma sanguíneo), absorventes de humidade ou de solventes, agentes quelantes e resinas de troca iónica.

As composições preferidas dos sais de amónio poliméricos que são úteis como sequestrantes de ácidos biliares possuem um valor  $B_{máx}/K_d$  para o colato superior a 0,75, mais preferencialmente 1,0 ou mais.  $B_{máx}$  é a quantidade máxima de ácidos biliares (neste caso colato) ligado por unidade de polímero com ligações cruzadas da invenção, em que  $B_{máx}$  é expresso em unidades de  $\mu\text{mol}$  de ácido biliar (neste caso colato) ligado por miligrama de polímero com ligações cruzadas da invenção.  $K_d$  (ou  $Kd$ ) é a concentração de ácido biliar livre (neste caso colato) a que existe uma ligação de metade do máximo de ácido biliar ao polímero com ligações cruzadas da invenção.  $Kd$  é expresso em unidades de  $\text{mM}$ . A ligação do ácido biliar ao polímero com ligações cruzadas da invenção pode ser medida utilizando os procedimentos aqui descritos mais abaixo. Os valores de  $B_{máx}$  e  $Kd$  são determinados pela regressão que melhor se aplica, utilizando os dados de ligação utilizando ou a Equação 1 ou a Equação 2, abaixo:

$$[\text{Ligado}] = (B_{máx} \times [\text{Livre}]^n) / ((Kd)^n + [\text{Livre}]^n)$$

**Equação 1**

em que  $[\text{Ligado}]$  e  $[\text{Livre}]$  são as concentrações de polímero ligado e ácido biliar livre (neste caso colato), respectivamente e  $n$  é um parâmetro de ajustamento da curva.

A isotérmica do modelo de interacção ligando-ligando utilizada é representada pela equação 2:

$$B = (B_{máx}/2)(1 + (F/Kd) - 1) / \text{Sqrt}[\left((F/Kd) - 1\right)^2 + 4F/W \times Kd]$$

**Equação 2**

onde  $F$  é a concentração de ácido biliar livre;  $W$  é o parâmetro de interacção

ligando-ligando ou parâmetro de cooperatividade; e  $Sqrt$  é a raiz quadrada da quantidade entre parêntesis (Ver McGhee e Von Hippel, J. Mol. Biol., 86: 469-489 (1974); Chemistry, Parte III, C. Cantor e S. Schimmel (1980), páginas 878-885 e páginas 1242-1251).

Como notado acima, uma utilidade para os sais de amônio poliméricos com ligações cruzadas da presente invenção é como sequestrantes de ácido biliar para baixar o colesterol no plasma do sangue de mamíferos. As doenças coronárias e vasculares periféricas são problemas maiores na sociedade ocidental e um nível de colesterol elevado é um dos maiores factores de risco no desenvolvimento de aterosclerose em animais assim como em seres humanos. Vários estudos utilizando agentes de diminuição de lípidos mostraram os efeitos benéficos da diminuição do colesterol e do colesterol lipoproteico de baixa densidade (LDL) na prevenção da doença cardíaca coronária.

A única forma quantitativamente significativa pela qual o corpo pode eliminar o colesterol é *via* bilis, ou por excreção do esteroide na forma não carregada ou após a sua conversão em ácidos biliares. O colesterol é catabolizado no fígado em ácidos biliares que são transportados para o intestino através dos ductos biliares para facilitar a reabsorção de lípidos dietéticos.

Cerca de 95% dos ácidos biliares excretados para os intestinos são reabsorvidos. Uma pequena quantidade de ácidos biliares são perdidos e excretados com as fezes. As perdas são compensadas por uma nova síntese. Em animais e no homem, o tratamento com resinas que se ligam aos ácidos biliares, como a colestiramina, que se liga aos ácidos biliares no intestino e evita a sua reabsorção, aumenta a excreção fecal de ácidos biliares. A perda fecal aumentada de ácidos biliares é equilibrada por estimulação da síntese de ácidos biliares a partir do colesterol no fígado, o que resulta num decréscimo nos níveis de

colesterol no plasma. Tem sido verificado que a diminuição de colesterol no plasma após tratamento com sequestrantes de ácidos biliares é devido a um aumento da reutilização de colesterol hepático *via* actividade aumentada do receptor LDL.

Tal como descrito nos Exemplos abaixo, os sais de amónio poliméricos com ligações cruzadas da presente invenção ligam-se eficientemente aos ácidos biliares e são eficazes na diminuição dos níveis de colesterol no plasma sanguíneo quando administrados a animais.

Também incluídos na presente invenção estão sais farmacologicamente aceitáveis e pró-fármacos dos acima descritos sais de amónio poliméricos com ligações cruzadas. Tal como aqui utilizado, "pró-fármaco" refere-se a derivados dos compostos revelados obtidos por modificação de grupos funcionais presentes no composto de tal modo que as modificações são clivadas ou por manipulação de rotina ou *in vivo*, nos compostos precursores. Exemplos de pró-fármacos incluem, mas não se limitam a, derivados acetato, formato, benzoato e outros semelhantes.

Os "sais farmacologicamente aceitáveis" dos compostos da invenção podem ser preparados por reacção das formas de base livre desses compostos com o ácido apropriado em água ou num solvente orgânico, ou numa mistura dos dois. Listas de sais adequados são encontradas em Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª Ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, cuja revelação é aqui incorporada por referência.

#### Dosagem e Formulação

Os polímeros sequestrantes de ácido biliar da invenção podem ser

administrados como agentes para diminuir o colesterol, por qualquer meio que produza contacto do agente activo com o ácido biliar no intestino de um mamífero. Os polímeros sequestrantes de ácido biliar da invenção são preferencialmente administrados oralmente, e são administrados ou como agentes terapêuticos individuais ou em combinação com outros agentes terapêuticos, tais como com outros agentes hipocolesterolémicos e outros fármacos para o tratamento de doenças cardiovasculares. Eles podem ser administrados sós, mas são geralmente administrados com um veículo farmacêutico seleccionado na base da prática farmacêutica comum.

"Administrado em combinação" ou "terapia de combinação" pretende significar que o composto sal de amónio polimérico com ligações cruzadas e um ou mais agentes terapêuticos adicionais são administrados concorrentemente ao mamífero em tratamento. Quando administrado em combinação, cada componente pode ser administrado ao mesmo tempo ou sequencialmente em qualquer ordem, em diferentes alturas. Assim, cada componente pode ser administrado separadamente mas suficientemente perto no tempo de modo a proporcionar o efeito terapêutico desejado.

"Quantidade terapeuticamente eficaz" pretende significar que o composto sal de amónio polimérico com ligações cruzadas quando administrado a um mamífero se liga com os ácidos biliares no tracto intestinal do mamífero aumentando assim a perda fecal de ácidos biliares e evitando a absorção dos ácidos biliares. Os sais de amónio poliméricos com ligações cruzadas da invenção quando administrados sós ou em combinação com um agente terapêutico adicional a um mamífero são eficazes para reduzir os níveis de colesterol no soro sanguíneo para evitar ou melhorar um estado de doença hipercolesterémica ou a progressão da doença.

A dosagem administrada variará, claro, dependendo de factores conhecidos, tais como as características farmacodinâmicas do agente particular e o seu modo e via de administração; a idade, saúde e peso do receptor; a natureza e extensão dos sintomas; a espécie de tratamento concorrente; a frequência de tratamento e o efeito desejado. Como guia geral, a dosagem diária de ingrediente activo pode ser, por exemplo, uma dose oral de cerca de 0,1 a 10 gramas sendo administrada 1-4 vezes por dia. Os polímeros sequestrantes de ácidos biliares da invenção podem ser administrados durante um período de terapia contínua de um mês ou mais, suficiente para conseguir a requerida diminuição dos níveis de colesterol no plasma.

As formas de dosagem (composições adequadas para administração) contêm desde cerca de 0,1 grama até cerca de 10 gramas de ingrediente activo por unidade. Nessas composições farmacêuticas o ingrediente activo estará normalmente presente numa quantidade de cerca de 20-95% em peso, baseada no peso total da composição.

O ingrediente activo pode ser administrado oralmente em formas de dosagem sólidas, tais como cápsulas, comprimidos e pós, ou em formas de dosagem líquidas, tais como elixires, xaropes e suspensões. A formulação de formas de dosagem dos polímeros da presente invenção deve tomar em conta o intumescimento do polímero particular pela água ou outros solventes.

Os polímeros da invenção também podem ser incorporados numa variedade de formas sólidas ou líquidas edíveis ou em comida, como barras, pão, bolinhos, bolo, cereais, sobremesas e outras semelhantes.

Os polímeros da invenção podem ser administrados em comprimidos ou em cápsulas de gelatina contendo o polímero sequestrante de

ácidos biliares sólido ou uma suspensão aquosa ou semi-aquosa do polímero sólido contendo um agente de suspensão adequado. As cápsulas de gelatina contêm o ingrediente activo e veículos em pó, tais como lactose, amido, derivados de celulose, estearato de magnésio, ácido esteárico e outros semelhantes. Diluentes semelhantes podem ser utilizados para fazer os comprimidos. Tanto os comprimidos como as cápsulas podem ser manufacturadas como produtos de libertação controlada para proporcionar a libertação contínua da medicação durante um período de horas. Os comprimidos podem ser revestidos com açúcar ou revestidos com película para mascarar qualquer gosto desagradável e proteger o comprimido da atmosfera, ou com revestimento entérico para desintegração selectiva no tracto gastrointestinal.

As formas de dosagem líquida para administração oral podem conter corantes e aromatizantes para aumentar a aceitabilidade pelo paciente.

Em geral, água, um óleo adequado, solução salina, dextrose aquosa (glucose) e açúcares relacionados e glicóis tais como propileno glicol ou polietileno glicóis são veículos adequados. Agentes antioxidantes tais como bissulfito de sódio, sulfito de sódio ou ácido ascórbico, sós ou em combinação, são agentes estabilizadores adequados. Também utilizados são ácido cítrico, e seus sais e EDTA sódico. Adicionalmente, as soluções podem conter preservantes, tais como cloreto de benzalcónio, metil ou propilparabenos e clorobutanol.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser preparadas por técnicas conhecidas pelos técnicos na arte da farmácia. Veículos farmacêuticos e formulações adequadas são descritos em Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, um texto de referência neste campo.

Formas úteis de dosagem farmacêutica para administração dos polímeros desta invenção podem ser ilustradas como se segue:

Cápsulas: É preparado um grande número de cápsulas unitárias por enchimento das cápsulas vulgares em duas peças, de gelatina rija, cada uma com 0,5 gramas de ingrediente activo em pó, 150 miligramas de lactose, 50 miligramas de celulose e 6 miligramas de estearato de magnésio.

Cápsulas de gelatina mole: É preparada uma mistura do ingrediente activo num óleo digerível tal como óleo de soja, óleo de semente de algodão ou azeite e injectada por meio de uma bomba de deslocamento positivo em gelatina para formar cápsulas de gelatina mole contendo 0,5 gramas do ingrediente activo. As cápsulas são lavadas e secas.

Comprimidos: É preparado um grande número de comprimidos por procedimentos convencionais de modo que a unidade de dosagem é 0,5 gramas de ingrediente activo, 0,2 miligramas de dióxido de silício coloidal, 0,5 gramas de estearato de magnésio, 275 miligramas de celulose microcristalina, 11 miligramas de amido e 98,8 miligramas de lactose. Podem ser aplicados revestimentos apropriados para aumentar a palatabilidade ou retardar a absorção.

Suspensão: É preparada uma suspensão aquosa de modo a que cada dose contenha 500 miligramas de ingrediente activo gelificado, finamente dividido, 200 miligramas de carboximetil celulose sódica, 5 miligramas de benzoato de sódio, 1,0 gramas de solução de sorbitol, U.S.P., e 0,025 mililitros de vanilina.

Os compostos sais de amónio poliméricos com ligações cruzadas da presente invenção podem ser administrados em combinação com um ou mais

agentes terapêuticos adicionais ou secundários que podem ser seleccionados de, mas não limitados a: um inibidor da Acil-coenzima A: colesterol O-aciltransferase (ACAT); um inibidor 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, como lovastatina; Um agente regulador de lípidos tal como gemfibrosil, clofibrato ou probucol. O composto sal de amónio polimérico com ligações cruzadas da presente invenção e tais agentes terapêuticos adicionais podem ser administrados separadamente ou como uma combinação física numa forma única de dosagem oral. O composto sal de amónio polimérico com ligações cruzadas da presente invenção pode ser formulado conjuntamente com o segundo agente terapêutico numa forma única de dosagem oral (isto é combinados numa cápsula, comprimido, pó ou líquido, etc.). Quando o composto sal de amónio polimérico com ligações cruzadas da presente invenção e o segundo agente terapêutico não são formulados conjuntamente numa única forma de dosagem, o composto sal de amónio polimérico com ligações cruzadas da presente invenção e o segundo agente terapêutico podem ser administrados essencialmente ao mesmo tempo, ou sequencialmente em qualquer ordem.

A dosagem do composto sal de amónio polimérico com ligações cruzadas quando administrada só ou em combinação com um segundo agente terapêutico pode variar dependendo de vários factores tais como as características farmacodinâmicas do agente particular e o seu modo de administração, a idade, saúde e peso do receptor, a natureza e extensão dos sintomas, a espécie de tratamento concorrente, a frequência do tratamento e o efeito desejado, como descrito acima. A dosagem adequada do composto sal de amónio polimérico com ligações cruzadas em combinação com o segundo agente terapêutico será facilmente determinada pelo médico versado na arte, uma vez armado com a presente revelação. Quando são administrados um ou mais agentes terapêuticos secundários com o composto sal de amónio polimérico com ligações cruzadas, geralmente a quantidade de cada componente numa dosagem diária típica e a

forma de dosagem típica pode ser reduzida em relação à dosagem usual do agente quando administrado sozinho, em vista do efeito aditivo ou sinérgico dos agentes terapêuticos quando administrados em combinação.

Nos exemplos que se seguem, MeOH é metanol, EtOH é etanol, DMAC é N,N-dimetilacetamida, DMF é N,N-dimetilformamida, DBD é 1,10-dibromodecano e HMD é 1,6-hexametilenodiamina.

#### Determinação do Factor de Intumescimento do Polímero

Coloca-se 1 g de polímero no funil de um filtro grosso de vidro sinterizado pré seco e tarado. O tubo do funil é selado com uma rolha de borracha. Coloca-se o funil num balão de filtração e adicionam-se 100 mL de água destilada a 25°C. O conteúdo é agitado, se necessário, até dispersar completamente a água e o polímero. Deixa-se então o conteúdo em repouso durante 15 minutos. Remove-se a rolha de borracha do tubo do funil e aplica-se sucção ao funil durante 5 minutos. O tubo e a parte inferior do funil são lavados com etanol para remover quaisquer gotas de água remanescentes e aplica-se sucção durante mais 5 minutos. Quaisquer gotas de água restantes são secas com uma toalha de papel. O funil e o conteúdo são então pesados para determinar o peso da água retida pelo polímero.

$$\begin{aligned} \text{Factor de Intumescimento} &= (\text{Peso total do polímero molhado} + \text{funil}) - (\text{Peso} \\ &\quad \text{total do polímero seco} + \text{funil}) / \text{peso do polímero} \\ &\quad \text{seco.} \\ &= \text{Peso seco} - \text{peso húmido} / \text{peso seco.} \\ &= \text{g de água retida} / \text{g de polímero.} \end{aligned}$$

EXEMPLO 1

PREPARAÇÃO EM PEQUENA ESCALA DO SAL DE AMÓNIO POLIMÉ-  
RICO COM MATRIZ NUM REACTOR DE BANCADA DE ALTO CORTE

Preparou-se uma solução de 180 g de metanol e 212 g de N,N-dimetilacetamida (DMAC). Dissolveram-se 149,5 g de dibromodecano em 85 g de mistura solvente. Reservaram-se 10 mL da mistura solvente para uma lavagem da alimentação.

A restante mistura de solventes foi carregada num misturador universal de 1 quarto seguida por 52,5 g de hidroxipropilcelulose (HPC) (PM 85 000). Ajustou-se a velocidade do agitador a 90 rpm. O material foi aquecido a 60°C durante uma hora com um circulador de calor externo para dissolver a HPC. Arrefeceu-se a mistura até 40°C e adicionaram-se 54 g de hexametileno diamina e 26,8 g de carbonato de sódio.

Adicionou-se a solução de DBD na mistura solvente ao longo de um período de 30 minutos a um ritmo constante utilizando uma bomba de pistão, mantendo a temperatura a 40°C, seguida pelos 10 mL de mistura solvente guardada para a lavagem.

Aumentou-se a temperatura da mistura reaccional 10°C cada 15 min. até a temperatura atingir 80°C.

A viscosidade da solução aumentou e após 3 horas a velocidade do agitador estava reduzida a 7 rpm. A polimerização continuou durante mais 16 horas a 80°C.

O polímero gelificado (sólido esfarelado) foi arrefecido até 25°C e carregaram-se 2000 mL de água e 65,8 g de NaOH a 50% para dar um pH final de 12,2. Após agitação durante uma hora, a suspensão foi dividida em três partes iguais. Adicionaram-se 500 mL adicionais de água a um terço da suspensão e filtrou-se utilizando vácuo. O bolo foi lavado com 400 mL de água.

Suspendeu-se o bolo em 1000 mL de água e adicionou-se HCl a 35% suficiente para ajustar o pH a menos de 2,5. Agitou-se a suspensão durante uma hora e filtrou-se. O ciclo de purificação (ajuste do pH >12, filtrar, lavar, ajuste do pH <2,5, filtrar) foi repetido quatro vezes. O pH depois da última acidificação era <1,5. O bolo foi lavado 3 vezes com 900 mL de água até um pH final de 4,8.

O bolo húmido foi seco num pequeno secador rotativo de vidro para dar 118,5 g ou 74% do rendimento teórico baseado no peso dos monómeros carregados. O intumescimento do polímero seco foi de 16.

#### EXEMPLO 2 (Não de acordo com a presente invenção)

##### Polimerização

Carregaram-se num misturador/reactor encamisado horizontal com regulador de variação de velocidade, 6,9 kg de 1,6-hexanodiamina, 3,1 kg de carbonato de sódio, 4,1 kg de DMAC e 3,4 kg de metanol. Carregaram-se num recipiente separado revestido de vidro, agitado, 1,6 kg de DBD, 12,2 kg de DMAC e 10,3 kg de metanol. A mistura foi depois aquecida a 30°C e mantida durante 1,5 horas para dissolver o DBD. A solução de DBD foi transferida do recipiente revestido de vidro para o misturador/reactor horizontal ao longo de 30 minutos. Ligou-se o agitador do misturador/reactor a uma velocidade de 155 rpm

durante a adição. Manteve-se a temperatura do misturador/reactor horizontal a  $35\pm 5^{\circ}\text{C}$  durante a transferência. A linha de transferência foi lavada com mais 0,4 kg de DMAC e 0,4 kg de metanol. Manteve-se o misturados/reactor a  $35\pm 5^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos após a transferência. O A temperatura do revestimento exterior foi aumentada para  $80^{\circ}\text{C}$  durante 4 horas. Reduziu-se a velocidade do agitador para 40 rpm quando a temperatura do revestimento exterior atingiu os  $80^{\circ}\text{C}$ . Manteve-se a temperatura do revestimento exterior do misturados/reactor a  $80^{\circ}\text{C}$  durante mais 16 horas. Após estas 16 horas, o conteúdo do misturador/reactor horizontal foi arrefecido até  $31^{\circ}\text{C}$  e descarregado para um tambor de fibra revestido de polietileno. Descarregou-se um total de 50,5 kg do misturador/reactor horizontal.

#### Redução de Tamanho Inicial

Adicionou-se o material do misturador/reactor horizontal a 196 litros de água USP e moeu-se em contínuo num moinho de fluxo contínuo em linha. O circuito de moagem começou num tanque de contenção Nalgene de 50 galões, passou por uma bomba, pelo moinho de fluxo contínuo em linha, depois por um permutador de calor e de volta ao tanque Nalgene. Foram utilizadas cabeças médias, finas e superfinas no moinho de fluxo contínuo em linha para reduzir 98% das partículas a menos de 850 microns. A moagem demorou menos de uma hora.

#### Purificação e Troca Iónica

O material moído húmido foi transferido para um recipiente revestido de vidro, com agitação. Adicionaram-se ao recipiente contendo a suspensão, 27,6 kg de hidróxido de sódio aquoso a 27%. Aqueceu-se a mistura a  $50^{\circ}\text{C}$  após ter atingido  $50^{\circ}\text{C}$  filtrou-se num filtro agitado. O meio de filtragem

consistia em três crivos em aço inoxidável 316. A primeira superfície de filtração foi um crivo de 38 microns. Os outros dois crivos, de 150 microns ou mais largos, proporcionaram suporte. O bolo húmido no filtro foi ressuspensão e filtrado consecutivamente com 36 litros de água USP, uma mistura de 44,5 kg de água USP e 5,4 kg de hidróxido de amónio a 27%, 36 litros de água USP, uma mistura de 44,5 kg de água USP e 5,4 kg de hidróxido de amónio a 27% e 36 litros de água USP. Todas as ressuspensões e filtrações foram efectuadas a 50°C.

O bolo húmido arrefecido foi dividido em quatro partes sendo cada parte tratada separadamente como descrito abaixo. Cada parte foi tratada, no filtro agitado, sucessivamente com ácido, base, ácido, base e ácido. Em cada tratamento ácido o bolo húmido foi ressuspensão em 84 litros de água USP. Adicionou-se HCl aquoso a 37% suficiente para baixar o pH para menos de 2,5. Para o tratamento com base, o bolo húmido foi ressuspensão em 45 litros de água USP. Adicionou-se hidróxido de amónio aquoso a 27% suficiente para aumentar o pH para mais de 9,5. Após cada tratamento com base o bolo húmido foi lavado com 36 litros de água USP. Para o tratamento ácido final o pH foi inferior a 1,5 vs. o típico 2,5. Lavou-se o bolo húmido do tratamento ácido final até o pH ser superior a 3,5. Recuperaram-se da purificação um total de 148,8 kg de bolo húmido.

#### Redução de Tamanho Final

Foi utilizado para a moagem final o mesmo aparelho de moagem utilizado na moagem inicial, excepto que se mudaram as cabeças do moinho de fluxo contínuo em linha. Foram instaladas uma cabeça fina e duas superfínas. Combinaram-se os 4 lotes de bolo húmido recuperados da purificação e moeram-se em dois lotes. Cada lote foi suspenso em água USP antes da moagem. A suspensão foi moída durante aproximadamente 4 horas para tornar o tamanho das partículas em 60-70 microns (percentil 50).

## Secagem

Os dois lotes de suspensão húmida moída foram secos num secador rotativo com vácuo com 1,1 pés cúbicos de capacidade de trabalho. O revestimento do secador foi alimentado com água quente (80-90°C). Provocou-se o vácuo (22-26 polegadas de Hg) na câmara de secagem.

A secagem demorou aproximadamente 5 dias para se completar. Foram recolhidos 11,3 kg de produto polimérico seco. O intumescimento do produto polimérico foi de 13,0-13,6.

### Ligação *In Vitro* de Ácidos Biliares aos Sequestrantes de Ácidos Biliares

A ligação dos ácidos biliares aos sais de amónio poliméricos com ligações cruzadas sequestrantes de ácidos biliares pode ser medida utilizando os procedimentos descritos abaixo.

Foi utilizado o método que se segue para medir os parâmetros de equilíbrio da ligação para a ligação de vários ácidos biliares aos sequestrantes da presente invenção. O equilíbrio da ligação dos ácidos biliares aos sequestrantes de ácidos biliares foi determinada utilizando condições iónicas isotónicas a 37°C, de modo a aproximar-se grosseiramente das condições fisiológicas. Prepararam-se soluções de ácidos biliares marcados com carbono 14 ( $^{14}\text{C}$ ) em solução salina tamponada com fosfato (PBS), a pH 7 com concentrações de 0,454, 0,555, 0,713, 1,000, 1,667, 5,000, 6,667, 10,0, 20,0 e 30,0 mM (45 nCi  $^{14}\text{C}$ /mL). Esta série de níveis de concentração recíprocos foram escolhidos para fornecer uma distribuição relativamente regular de dados empíricos ao longo das curvas semilogarítmicas de saturação da ligação.

Os ácidos biliares foram adquiridos a Sigma (St. Louis, MO) e os sais biliares marcados com  $^{14}\text{C}$  possuindo uma actividade específica de aproximadamente 50 mCi/mmol foram obtidos de E. I. du Pont de Nemours and Company, New England Nuclear (Billerica, MA).

Adicionaram-se dois mL das concentrações preparadas de ácido biliar à quantidade seleccionada (por exemplo, 5,0 mg) de sequestrante de ácido biliar a ser testado, num cartucho de ultrafiltração de 10 000 pm (Nihon Millipore, Yonezawa, Japão) e incubados de um dia para o outro (16 horas) a  $37^{\circ}\text{C}$ .

A colestiramina testada como referência foi obtida de Sigma, St. Louis, MO.

Para determinar a ligação não específica, adicionaram-se as 10 soluções mãe de sais biliares a cápsulas de filtração vazias e incubaram-se em conjunto com as amostras totalmente ligadas.

Para separar o ácido biliar livre e ligado, as cápsulas de ultrafiltração foram centrifugadas a 3500 rpm a  $37^{\circ}\text{C}$  numa centrífuga Du Pont RT6000 para fazer passar a solução de ácidos biliares livre para o tubo exterior. Mediram-se durante dois minutos num contador de cintilações beta (Beckman, Palo Alto, CA) duzentos  $\mu\text{L}$  do conteúdo separado e o correspondente conjunto de soluções mãe de ácido biliar total, para detectar as DPM do  $^{14}\text{C}$  em 7 mL de "cocktail" de cintilação de Fórmula 989 (E. I. Du Pont de Nemours and Company, New England Nuclear, Billerica, MA).

Determinaram-se as DPM especificamente ligadas respectivas a partir do total contado adicionado das DPM do  $^{14}\text{C}$  e o derivado ligado total e

DPM de ligação não específica. As DPM especificamente ligadas foram convertidas em  $\mu$ moles especificamente ligadas de sais biliares a cada nível de dose. Os dados da ligação específica foram marcados numa curva de saturação de ligação ( $\mu$ moles de sais biliares especificamente ligadas/mg de sequestrante versus o log das  $\mu$ moles de moléculas de sais biliares livres /mL de solução) e a curva de regressão que melhor se aplicava foi determinada utilizando a relação, Equação 1, abaixo:

$$[\text{Ligado}] = (B_{\text{máx}} \times [\text{Livre}]^n) / ((K_d)^n + [\text{Livre}]^n)$$

**Equação 1**

onde  $B_{\text{máx}}$  é a quantidade máxima de sal biliar ligado ao sequestrante,  $K_d$  é a concentração do ácido biliar livre a que existe uma ligação que é metade do máximo (i.e., uma constância do equilíbrio de dissociação) e  $n$  é um parâmetro de ajustamento da curva. Outro modelo utilizado foi o da isotérmica do modelo de interacção ligando-ligando que é representado pela Equação 2:

$$B = (B_{\text{máx}}/2)(1 + ((F/K_d) - 1)/\text{Sqrt}[(F/K_d) - 1]^2 + 4F/W \times K_d)]$$

**Equação 2**

onde  $F$  é a concentração de ácido biliar livre;  $W$  é o parâmetro de interacção ligando-ligando ou parâmetro de cooperatividade; e  $\text{Sqrt}$  é a raiz quadrada da quantidade entre parêntesis (Ver McGhee e Von Hippel, J. Mol. Biol., 86: 469-489 (1974); Chemistry, Parte III, C. Cantor e S. Schimmel (1980), páginas 878-885 e páginas 1242-1251).

O valor  $B_{\text{máx}}/K_d$  é uma medida da eficiência da ligação do sequestrante de ácido biliar para a ligação de ácidos biliares, e reflecte tanto o número total de locais de ligação ou capacidade de ligação dos sequestrantes de

ácido biliar ao ácido biliar. Quanto mais elevado este valor for, previsivelmente mais eficaz um sequestrante de ácido biliar será.

Actividade *In Vivo* de Diminuição do Colesterol no Plasma pelos Sequestrantes de Ácido Biliar

A actividade *in vivo* de diminuição do colesterol no plasma pelos sequestrantes da presente invenção foi avaliada nos modelos animais descritos abaixo.

Diminuição do Colesterol o Plasma de Hamsters Administrado com Sequestrantes de Ácido Biliar

O efeito diminuidor do colesterol no plasma pelos polímeros sequestrantes da presente invenção é mostrado na Tabela 5, abaixo. Alimentaram-se hamsters macho durante 2 semanas com o sequestrante de ácido biliar seleccionado para teste e determinou-se a concentração de colesterol total no plasma. O colesterol total no plasma foi medido utilizando um ensaio de colesterol oxidase num analisador clínico Dimension®. Os sequestrantes foram administrados oralmente misturados na alimentação do animal. Foi dado aos hamsters 11 g de ração para roedores Agway por dia durante 2 semanas contendo pesos variados de sequestrantes. São mostrados resultados para 0,25 ou 0,3 % em peso de sequestrante (por exemplo, 0,3% em peso é 0,033 g de sequestrante para 11 g de alimentação). O polímero foi moído e misturado com a alimentação.

Em cada estudo, dosearam-se 7 animais com o sequestrante. A % de diminuição do colesterol foi calculada subtraindo a média dos níveis do colesterol total no fim da 2ª semana de tratamento com os sequestrantes, da média dos níveis de colesterol total nos animais antes do tratamento (semana 0).

### Diminuição do Colesterol em Coelhos Tratados com Sequestrante de Ácido Biliar

A eficácia de um polímero para diminuir o colesterol foi testada em coelhos macho da Nova Zelândia.

Após 1 semana e 2 semanas de tratamento dos coelhos com este polímero a 250 mg/kg de peso corporal total por dia, os níveis de colesterol total nos animais tinham decrescido significativamente.

O sequestrante de ácido biliar foi administrado por mistura com a comida do animal. O colesterol total no soro foi medido utilizando um ensaio de colesterol oxidase num analisador clínico Dimension.

### Capacidade de Ligação dos Sequestrantes

Foi testada a eficácia destes sequestrantes utilizando o "Ensaio de Ligação Sequestrante Glicolato", cujo procedimento é dado abaixo.

Quanto mais elevada a "% de Glicolato Ligado", maior a eficiência do sequestrante.

### Ensaio de Ligação Sequestrante Glicolato

#### A. Ensaio de Ligação Inicial

Pesou-se cada polímero directamente numa cápsula de ultrafiltração Millipore® (celulose de baixa ligação, 10 000 NML). O peso adicionado a cada cápsula foi de cerca de 5 mg/cápsula, tendo-se registado o peso real e pesado

cada polímero para 3 cápsulas. Preparou-se uma solução 10 mM de ácido glicocólico (GC) com solução salina tamponada (PBS) a um pH de 7, e manteve-se a 37°C. Adicionaram-se a cada cápsula 2 mL da solução salina acima. Isto foi feito em conjuntos de não mais de 15 cápsulas. Uma vez adicionado o ácido biliar, as cápsulas foram misturadas em um agitador de vortex e colocadas numa centrífuga. As cápsulas foram centrifugadas numa centrífuga Sorvall® RT6000 a 3500 rpm (marcação 10) a 37°C durante 10 minutos.

#### B. Ensaio de 18 Horas

Pesou-se cada polímero directamente numa cápsula de ultrafiltração Millipore® (celulose de baixa ligação, 10 000 NML). O peso adicionado a cada cápsula foi de cerca de 5 mg/cápsula, tendo-se registado o peso real e pesado cada polímero para 3 cápsulas. Preparou-se uma solução 10 mM de ácido glicocólico (GC) com solução salina tamponada (PBS) a um pH de 7, e manteve-se a 37°C. Adicionaram-se a cada cápsula 2 mL da solução salina acima. As cápsulas foram incubadas num agitador orbital de ar seco a 37°C durante entre 18 e 20 horas. Após incubação as cápsulas foram centrifugadas numa centrífuga Sorvall® RT6000 a 3500 rpm (marcação 10) a 37°C durante 1 hora ou até terem sido eluídos 200 µL de solução.

Os reagentes foram adquiridos como um "kit" a Sigma Chemical Co., St. Louis, MO 63178, Bile Acid Diagnostic Kit #450-A. Os reagentes foram reconstituídos suavemente com água, 10 mL para o reagente A e 5 mL para o reagente B. Foram misturados por inversão, não por agitação. Os reagentes de teste foram feitos por mistura do reagente A com o reagente B numa relação volumétrica de 4:1. Foram necessários 0,5 mL de reagentes teste para cada amostra. O reagente teste foi aquecido a 37°C por colocação num banho de água

a 37°C durante 15 minutos antes de ser necessário. O ensaio foi realizado em tubos de ensaio de polipropileno de 6 mL. Cada amostra foi diluída de modo a estar na variação linear do ensaio. As amostras do filtrado de ácido biliar e as GC 10 mM foram primeiro diluídas 10 vezes, 100 µL mais 900 µL de PBS. Cada amostra foi feita em duplicado de modo a que por cada exemplo houvesse seis amostras. Foi utilizado PBS como controlo 0 e a Absorbância média das 6 amostras de PBS foi subtraída de todas as outras amostras. A GC 10 mM foi diluída por um factor total de 50 para estar no intervalo máximo do ensaio, que é de 200 µM, e foram testadas 6 amostras. As amostras foram diluídas por um factor total de 40. Foram necessários duzentos µL de amostra para cada ensaio. Porque as amostras foram primeiro diluídas por 10 e depois por 4, foram ensaiados 50 µL de amostra diluída mais 150 µL de PBS. As amostras de GC 10 mM foram também diluídas primeiro por 10 e depois por 5, assim, foram ensaiados 40 µL da amostra diluída e 160 µL de PBS. Para o controlo zero de ácido biliar, foram ensaiados 200 µL de PBS. Neste ponto todas as amostras foram tratadas do mesmo modo. O ensaio foi realizado em lotes de não mais de 70 tubos. As amostras foram colocadas num banho de água a 37°C. Utilizando um pipetador adicionou-se 0,5 mL do reagente teste a cada tubo num ritmo consistente. O cronómetro foi accionado no momento da adição do reagente teste ao primeiro tubo. Após 5 minutos, a reacção foi parada por adição de 100 µL de ácido fosfórico 1,33 M ao mesmo ritmo de adição do reagente teste. As amostras foram vertidas em cuvetes plásticas de 1,5 mL e lidas num espectrómetro a 530 nm. As amostras só eram estáveis durante uma hora.

Utilizando os dados de absorbância obtidos a partir das soluções GC padrão, foi calculada a percentagem de ácido biliar ligado por 5 mg de sequestrante. A colestiramina foi testada em todos os ensaios para propósitos de comparação. O ensaio de ligação de um polímero foi repetido se as três amostras

não se encontravam no erro padrão de cerca de 5% a 10%, quando comparadas umas com as outras.

### EXEMPLOS 3-10 E EXEMPLO DE REFERÊNCIA 3

Em todos estes Exemplos, os sequestrantes de ácido biliar foram feitos na presença de matrizes.

Foram utilizadas as abreviaturas que se seguem:

DMAC - N,N-dimetilacetamida

DMF - N,N-dimetilformamida

### EXEMPLO DE REFERÊNCIA 3

Adicionaram-se num balão de 1 L de fundo redondo equipado com manta de aquecimento, condensador de refluxo, entrada de azoto e um agitador vertical, 240 mL de metanol, 240 mL de DMF e 100 g de cloreto de sódio. A mistura foi agitada para formar uma suspensão, após o que se adicionaram 77,2 g (0,6667 mol) de hexametilendiamina e 200 g (0,6667 mol) de 1,10-dibromodecano. A mistura foi aquecida em refluxo com agitação durante ~45 minutos até se ter formado um gel firme. Após a formação do gel, parou-se a agitação e deixou-se o gel em repouso de um dia para o outro. O gel foi então batido/lavado com hidróxido de sódio aquoso, neutralizado com água, acidificado com HCl (60% de HCl conc./40% de água) e lavado até se tornar neutro. O produto foi depois extraído em Soxhlet durante 4 dias com metanol e 3 dias com água. O produto resultante foi seco sob vácuo numa estufa a ~60°C purgada com azoto e moído num moinho de café para dar 126 g (57,8%) de polímero branco. O intumescimento medido foi de 16,67 em água.  $B_{\text{máx}}$  5,24;  $K_d$  1,13;  $B_{\text{máx}}/K_d = 4,64$ .

### EXEMPLO 3

A um balão de 2 litros de fundo redondo e três tubuladuras adicionaram-se 300 mL de metanol, 300 mL de DMAC e 66,7 g de hidroxipropilcelulose (HPC) (Klucel JF). A mistura foi agitada sob atmosfera de azoto até dissolução da HPC. Depois disso adicionaram-se 71,2 g (0,613 mol) de hexametileno diamina e 32,5 g (0,307 mol) de carbonato de sódio, e agitou-se a mistura durante cerca de 5 minutos. Após a agitação adicionou-se 1,10-dibromodecano (184,0 g, 0,613 mol), aqueceu-se a mistura até 80°C e manteve-se essa temperatura até ocorrer a gelificação (~55 min.). Parou-se o agitador e deixou-se o polímero em repouso a 35°C de um dia para o outro. O polímero foi depois removido do balão e moído num misturador com um volume igual de hidróxido de amónio a 10%. Após filtração e lavagem, o polímero foi suspenso em hidróxido de amónio a 10% durante uma hora. Foi depois filtrado e lavado até neutralizar e foi depois suspenso em 100 mL de HCl 4N durante cerca de 30 minutos. O polímero foi filtrado e novamente lavado até à neutralização, dando um polímero intumescido. O gel foi purificado por extracção num aparelho Soxhlet durante sete dias com metanol. O gel foi seco durante 3 dias numa estufa a 60°C, sob vácuo, para dar 145,1 g (72,6%) do polímero como um sólido amarelo claro. O intumescimento foi de 12,5 em água.  $B_{\text{máx}}$  4,74;  $K_d$  1,22;  $B_{\text{máx}}/K_d = 3,88$ .

A HPC residual pode ser monitorizada no polímero final por IR (picos a  $\sim 1080 \text{ cm}^{-1}$  para a HPC) e RMN C-13 (pico largo  $\sim 75\text{-}80$  ppm). Se for efectuada uma lavagem cuidadosa, a HPC residual é virtualmente indetectável por estes métodos.

### EXEMPLO 4

Adicionaram-se num balão de 3 L de fundo redondo e três tubula-

duras equipado com manta de aquecimento, agitador vertical, condensador e entrada de azoto, 120 g de poli(2-hidroxietilmetacrilato) (poli(HEMA)), 360 g de DMF e 360 g de metanol. Agitou-se esta mistura durante uma hora a 40°C. Quando o Poli(HEMA) se dissolveu completamente, adicionaram-se no balão 120 g (1,03 mol) de 1,6-hexenodiamina, 310,2 g (1,03 mol) de 1,10-dibromodecano e 120 g (1,13 mol) de carbonato de sódio. O conteúdo do balão foi agitado rapidamente e aquecido até 80°C. A mistura reaccional formou uma suspensão gelatinosa após ~30 minutos. Reduziu-se a velocidade de agitação e aqueceu-se o balão durante mais 6 horas. O conteúdo do balão foi depois misturado com hidróxido de amónio aquoso e agitado durante uma hora à temperatura ambiente. O polímero foi então filtrado e repetidamente lavado com água. Transferiu-se o polímero para um copo grande e agitou-se com ácido clorídrico aquoso durante cerca de 30 minutos. Filtrou-se o polímero e lavou-se repetidamente com água. O polímero intumescido foi suspenso em metanol e transferido para cartuxos de 3 L para extracção em Soxhlet. O polímero foi primeiro extraído com metanol e depois com água durante 3 dias com cada um deles. O polímero extraído foi seco sob vácuo numa estufa a ~60°C. O polímero seco foi moído para dar 243 g (72%) do produto desejado. O polímero exibiu um intumescimento de 18,7 em água.  $B_{máx}$  4,86;  $K_d$  1,29;  $B_{máx}/K_d = 3,77$ .

#### EXEMPLO 5

Num balão de 2 L de fundo redondo e três tubuladuras adicionaram-se 157 mL de metanol, 157 mL de DMAC e 40,0 g de hidroxipropilcelulose (HPC) (Klucel JF). A mistura foi agitada até dissolução da HPC. Adicionaram-se a esta solução 47,25 g (0,537 mol) de 1,4-diaminobutano e 56,91 g (0,537 mol) de carbonato de sódio, e agitou-se a mistura durante cerca de 5 minutos. Nesta altura adicionaram-se 161,07 g (0,537 mol) de 1,10-dibromodecano e aqueceu-se

a mistura em refluxo e manteve-se a essa temperatura até ocorrer a gelificação (~34 min.). Aqueceu-se o gel resultante de um dia para o outro a 30°C. O polímero foi depois removido do balão e moído num misturador com um volume igual de hidróxido de amónio a 10%. Após filtração e lavagem, o polímero foi suspenso em hidróxido de amónio a 10% durante uma hora. Foi depois filtrado e lavado até neutralizar e foi depois suspenso em 1 L de HCl 4N durante cerca de 30 minutos. O polímero foi filtrado e novamente lavado até à neutralização, dando um polímero intumescido. O gel foi suspenso em metanol, filtrado e finalmente suspenso em água e filtrado. Este ciclo, começando no passo do hidróxido de amónio, foi repetido 4 vezes. O gel foi seco durante 3 dias numa estufa a 60°C, sob vácuo, para dar 109,16 g (68,2%) do polímero como um sólido amarelo claro. O intumescimento foi de 14,8 em água.  $B_{\text{máx}}$  6,55;  $K_d$  2,09;  $B_{\text{máx}}/K_d = 3,13$ .

#### EXEMPLO 6

Adicionaram-se num balão de 100 mL de fundo redondo 11,5 mL de metanol, 11,4 mL de DMAC e 3,0 g de polivinilpirrolidona (PM 24 000) (PVP). Agitou-se a mistura até dissolução da PVP. Nessa altura adicionaram-se 4,27 g (0,0368 mol) de hexametileno diamina e 11,04 g (0,0368 mol) de 1,10-dibromodecano. A mistura foi reaquecida até refluxo e agitada até se formar um gel firme (~39 min.). Após a formação do gel interrompeu-se a agitação e deixou-se o gel em repouso à temperatura ambiente de um dia para o outro. O gel foi depois batido/lavado com hidróxido de amónio aquoso, neutralizado com água, acidificado com HCl e lavado com água até à neutralização. O produto foi depois extraído em Soxhlet durante 3 dias com metanol e 3 dias com água. O produto resultante foi seco a 60°C numa estufa de vácuo purgada com azoto e moído num moinho de café para dar 8,12 g (67,7% do polímero desejado). O intumescimento medido foi de 9,1 em água; a ligação *in vitro* ao glicolato foi de 71,6%.

EXEMPLOS 7-10

Os polímeros dos Exemplos 7-10 foram preparados essencialmente da mesma forma que os do Exemplo de Referência 3, excepto que as quantidades utilizadas foram 1/20 das utilizadas no exemplo original (e.g., 12 mL de metanol, 12 mL de DMF, 3,86 g de hexametilenodiamina e 10 g de 1,10-dibromodecano). A matriz e a quantidade de matriz utilizada são mostrados abaixo, assim como o intumescimento resultante e os dados da ligação in vitro ao glicolato (teste de 10 min.):

<u>Exemplo N°.</u>	<u>Matriz (g)</u>	<u>Intumescimento em água</u>	<u>% de ligação ao glicolato</u>
7	zeína (2,7)	20,2	74,9
8	Amido de trigo (10)	15,8	69,1
9	amaizo (10)	20,2	77,2
10	amilose de milho (10)	19,6	67,0

Testes In Vivo

Dosearam-se grupos de 5 hamsters macho "Golden Syrian" com 100 mg e 250 mg de sequestrante por quilo de peso corporal por dia durante 2 semanas. O sequestrante foi misturado com comida para hamsters vulgar. O colesterol total no soro foi medido por metodologia Dimension antes da dosagem para fornecer uma linha base para cada animal. Após as 2 semanas de dosagem, o colesterol total no soro foi novamente medido em cada animal e calculada a percentagem da mudança do colesterol total no soro a partir da linha base. Os resultados são fornecidos na Tabela 1.

Tabela 1

<u>Sequestrante do Exemplo</u>	<u>% de Alteração da Linha de Base <math>\pm</math> DMP</u>	
	<u>100 mg/Kg/dia</u>	<u>250 mg/Kg/dia</u>
3	-11,3 $\pm$ 2,1	-12,0 $\pm$ 3,9**
controlo	-5,1 $\pm$ 3,2	-8,4 $\pm$ 5,9**
4	-10,0 $\pm$ 4,3	-23,3 $\pm$ 3,3
controlo*	-5,8 $\pm$ 3,1	-11,6 $\pm$ 2,5
6	-12,6 $\pm$ 5,1	-18,1 $\pm$ 2,2
controlo*	-8,1 $\pm$ 2,1	-15,1 $\pm$ 2,3

\* O "controlo" era um polímero preparado da mesma forma que nos Exemplos 3, 4 e 5 mas sem a presença de matriz. Tal como mostrado, as % das mudanças do colesterol no soro variavam para cada grupo de animais testados.

\*\* Testados a 200 mg/kg/dia.

Lisboa, 17 de Agosto de 2001

*Alberto Canelas*

ALBERTO CANELAS  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDON, 14  
1200 LISBOA

## REIVINDICAÇÕES

1. Processo para preparação de um gel de sal de amónio polimérico com ligações cruzadas, compreendendo o referido sal de amónio polimérico com ligações cruzadas a ligação de átomos de azoto do amónio por segmentos a outros átomos de azoto de amónio, em que:

25% ou mais dos segmentos que ligam átomos de azoto no amónio são grupos Y em que cada Y é independentemente



onde b é um inteiro de 7 a 20 e cada R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> é independentemente C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alquilo ou hidrogénio;

os restantes átomos de azoto estão ligados por segmentos Z onde cada Z é independentemente um radical hidrocarbilenos contendo de 2 a 50 átomos de carbono, opcionalmente contendo o referido radical hidrocarbilenos um ou mais grupos hidroxilo, éter, amino, tioéter, ceto ou sililo ou anéis heterocíclicos;

onde 25% ou mais dos átomos de azoto do amónio são átomos de azoto no amónio secundário;

onde o referido sal de amónio polimérico com ligações cruzadas é insolúvel em água e onde pelo menos alguns dos referidos átomos de azoto no amónio constituem uma rede de ligações cruzadas;

compreendendo o referido processo:

a reacção num solvente adequado de um composto orgânico bifuncional de fórmula X-Y-X ou X-Z-X, onde X é um grupo de saída adequado para alquilações com amina, e uma diamina de fórmula H<sub>2</sub>N-Y-NH<sub>2</sub> ou H<sub>2</sub>N-Z-NH<sub>2</sub>, pelo que algum do composto orgânico bifuncional e/ou alguma diamina deve conter Y de modo que pelo menos 25% do total dos grupos Y e Z devem ser Y, em presença de uma matriz orgânica polimérica seleccionada do grupo que consiste em:

poli(2-hidroxietilmetacrilato); polivinilpirrolidona, amido de batata, amido de trigo, amido de ervilha, goma de gelano, goma de xantano, "amaizo", amilose, zeína, pectina, etilcelulose, metilcelulose, hidroxipropilcelulose e carboximetilcelulose;

e a matriz está presente numa quantidade de 5 a 500% em peso em relação ao peso total da reacção sem matriz para formar o gel; e

remoção da matriz do gel após a formação do gel.

2. Processo da reivindicação 1, em que o composto orgânico bifuncional e a diamina estão presentes na reacção numa relação molar de 0,9 a 1,4.

3. Processo das reivindicações 1 ou 2, em que o composto orgânico bifuncional é seleccionado de:

1,10-dibromodecano, 1,12-dibromododecano, 1,8-dibromo-octano, 1,18-dibromo-octadecano, 1,9-dibromononano, 1,7-dibromo-heptano, 1,8-dibromo-3-etil-octano, 1,9-dibromodecano, 1,10-diclorodecano, 1,12-diclorododecano, 1,8-dicloro-octano, 1,18-dicloro-octadecano, 1,9-diclorononano, 1,7-dicloro-heptano, 1,8-dicloro-3-etil-octano, 1,9-diclorodecano, 1,10-di-iododecano, 1,12-di-iodo-dodecano, 1,8-di-iodo-octano, 1,18-di-iodo-octadecano, 1,9-di-iodononano, 1,7-di-iodo-heptano, 1,8-di-iodo-3-etil-octano, 1,9-di-iododecano, 1,9-diepoxidecano, 1,11-diepoxidodecano, 1,7-diepoxioctano, 1,17-diepoxioctadecano, 1,8-diepoxinonano, 1,6-diepoxi-heptano, 1,7-diepoxioctano e 1,7-diepoxi-3-etil-octano, 1,9-diaziridinodecano, 1,11-diaziridinododecano, 1,7-diaziridino-octano, 1,17-diaziridino-octadecano, 1,8-diaziridinononano, 1,6-diaziridino-heptano, 1,7-diaziridino-octano e 1,7-diaziridino-3-etil-octano.

4. Processo da reivindicação 3, em que a diamina é seleccionada de etilenodiamina, 1,6-diamino-hexano, 1,12-diaminododecano, 2-metil-1,5-diaminopentano, 1,4-bis(aminoetil)ciclo-hexano, 1,3-diaminopentano, dietileno-triamina, 1,4-bis(3-aminopropil)piperazina, 1,4-ciclo-hexanodiamina, 5-amino-1-aminometil-1,3,3-trimetilciclo-hexano, 1,3-propanodiamina, 1,4-butanodiamina, 1,5-pentanodiamina, 1,7-heptanodiamina, 1,8-diaminaoctano, 1,9-diaminononano, 1,10-diaminodecano, 1,11-diaminoundecano, 2-hidroxi-1,3-propanodiamina e 4,4'-metileno-bis(ciclo-hexilamina).

5. Processo da reivindicação 4, em que o composto orgânico bifuncional é seleccionado de 1,10-dibromodecano, 1,12-dibromododecano, 1,8-dibromo-octano, 1,18-dibromo-octadecano, 1,9-dibromononano, 1,7-dibromo-heptano, 1,8-di-iodo-octano, 1,8-dibromo-3-etil-octano e 1,9-dibromododecano, 1,9-diepoxidecano, 1,11-diepoxidodecano, 1,7-diepoxioctano, 1,17-diepoxiocta-

decano, 1,8-diepoxinonano, 1,6-diepoxi-heptano, 1,7-diepoxioctano e 1,7-diepoxi-3-etiloctano.

6. Processo da reivindicação 1, em que Z é um radical hidrocarbilenico contendo de 2 a 20 átomos de carbono.

7. Processo da reivindicação 6, em que Z é saturado.

8. Processo da reivindicação 7, em que Z é um grupo n-alquileico contendo de 2 a 14 átomos de carbono.

9. Processo da reivindicação 1, em que Y é um grupo n-alquileico contendo de 7 a 20 átomos de carbono.

10. Processo da reivindicação 9, em que Y contém de 7 a 14 átomos de carbono.

11. Processo da reivindicação 10, em que Y contém de 9 a 12 átomos de carbono.

12. Processo das reivindicações 1 a 11 em que pelo menos 40 % dos átomos de azoto no amónio no sal de amónio polimérico são átomos de azoto secundário no amónio.

13. Processo da reivindicação 12, em que 15 a 25 % dos átomos de azoto do amónio no sal de amónio polimérico são átomos de azoto no amónio primário, 40 a 60% dos átomos de azoto do amónio são átomos de azoto no

amónio secundário, 15 a 25 % dos átomos de azoto do amónio são átomos de azoto no amónio terciário e menos de 5% dos átomos de azoto do amónio são átomos de azoto no amónio quaternário.

14. Processo da reivindicação 1, em que os referidos átomos de azoto do amónio no sal de amónio polimérico são adicionalmente substituídos com um grupo hidrocarbilo Q contendo de 1 a 50 átomos de carbono, contendo os referidos grupos hidrocarbilo opcionalmente um ou mais grupos hidroxilo, éter, amino, tioéter, ceto, sililo ou anel heterocíclico.

15. Processo da reivindicação 14, em que o referido Q contém de 1 a 30 átomos de carbono.

16. Processo da reivindicação 1, em que Y é decametileno e Z é hexametileno.

17. Processo da reivindicação 1, em que Y é decametileno e Z é tetrametileno.

18. Processo da reivindicação 1, em que Y é decametileno e Z é 2-hidroxi-1,3-propileno.

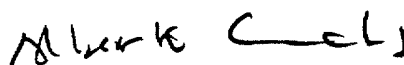
19. Processo da reivindicação 1, em que Y é octimetileno e decametileno e Z não está presente.

20. Processo da reivindicação 7, em que Z é um grupo n-alquileno contendo de 2 a 10 átomos de carbono, opcionalmente substituído com 1 ou 2 grupos hidroxilo.

21. Processo da reivindicação 1, em que Y é decametileno, Z é hexametileno e a matriz é seleccionada de: metilcelulose, hidroxipropilcelulose ou carboximetilcelulose.

22. Processo da reivindicação 1, em que o gel do sal de amónio polimérico tem um contra-íão que é seleccionada de: cloreto, brometo, iodeto, sulfato, fosfato, acetato, ascorbato, carbonato, bicarbonato, nicotinato, salicilato tartarato ou citrato.

Lisboa, 17 de Agosto de 2001



ALBERTO CANELAS  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDON, 14  
1200 LISBOA