

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2008.07.16</b>	(73) Titular(es): <b>CHEMO IBÉRICA, S.A.</b> <b>GRAN VIA CARLOS III, 98, 7° 08028</b> <b>BARCELONA</b> <b>ES</b>
(30) Prioridade(s): <b>2007.07.17 EP 07112604</b>	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2010.04.21</b>	
(45) Data e BPI da concessão: <b>2010.12.29</b> <b>064/2011</b>	(72) Inventor(es): <b>SABRINA BIANCHI</b> IT <b>VALTER CASTELVETRO</b> IT <b>GIOVANNI MARRAS</b> IT <b>SONJA BELLOMI</b> IT <b>GRAZIANO CASTALDI</b> IT
	(74) Mandatário: <b>ELSA MARIA MARTINS BARREIROS AMARAL CANHÃO</b> <b>RUA DO PATROCÍNIO 94 1399-019 LISBOA</b> PT

(54) Epígrafe: **NOVO PROCESSO NUM PASSO ÚNICO PARA A PREPARAÇÃO DE POLÍMEROS DE POLI(ALILAMINA) RETICULADOS**

(57) Resumo:

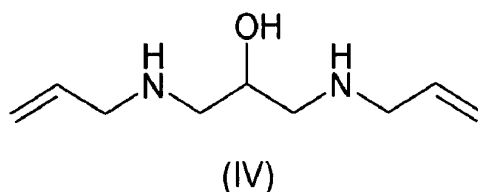
A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A UM PROCESSO NUM PASSO ÚNICO PARA A PREPARAÇÃO DE POLÍMEROS DE POLI(ALILAMINA) OU SEUS SAIS UTILIZANDO O NOVO AGENTE DE RETICULAÇÃO DE FÓRMULA (IV). ESTA INVENÇÃO TAMBÉM SE REFERE AO COMPOSTO DE FÓRMULA (IV) ASSIM COMO A UM PROCESSO PARA A SUA OBTENÇÃO. OS POLÍMEROS DE POLI(ALILAMINA) DA INVENÇÃO SÃO ÚTEIS EM MEDICINA COMO POLÍMEROS DE LIGAÇÃO A SUBSTRATOS.

## DESCRIÇÃO

### "NOVO PROCESSO NUM PASSO ÚNICO PARA A PREPARAÇÃO DE POLÍMEROS DE POLI (ALILAMINA) RETICULADOS"

#### Campo da invenção

A presente invenção refere-se a um novo processo num passo único para a preparação de polímeros de poli(alilamina) reticulados ou seus sais utilizando o novo agente de reticulação de Fórmula (IV).



Esta invenção também se refere ao composto de Fórmula (IV) assim como ao processo para a sua obtenção.

Os polímeros de poli(alilamina) reticulados da invenção apresentam um tamanho de partícula controlado e são úteis em medicina como polímeros de ligação a substratos.

#### Antecedentes da invenção

Nos últimos anos, a fixação de moléculas fisiologicamente activas, tais como moléculas farmacêuticas, moléculas de enzimas

e semelhantes, num suporte polimérico foi extensivamente estudada.

Os polímeros de poli(alilamina) reticulados encontraram muitas aplicações terapêuticas como polímeros de ligação ao substrato:

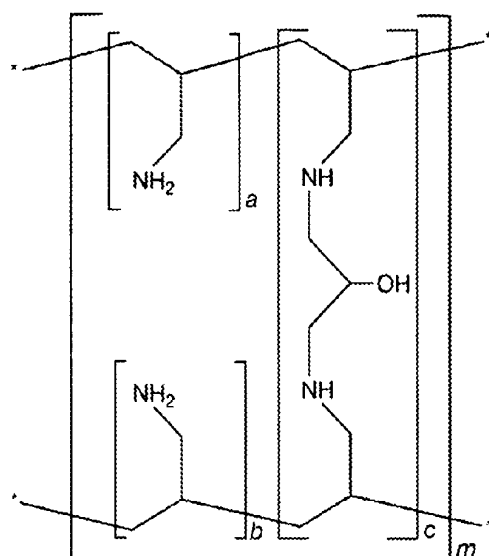
- a) em hiperfosfatemia, são proporcionados polímeros de ligação ao fosfato para remover fosfato do tracto gastrointestinal por administração oral;
- b) em hipercolesterolemia, os polímeros de ligação a ácidos biliares são utilizados como um tratamento eficaz para remoção dos sais biliares de um indivíduo reduzindo, assim, o nível de colesterol no indivíduo. Uma vez que o único precursor biológico dos sais biliares é o colesterol, o metabolismo do colesterol para produzir sais biliares é acompanhado pela redução simultânea do colesterol no indivíduo.

A hiperfosfatemia é uma das maiores complicações nos indivíduos em hemodiálise e desempenha um papel essencial na patogénese da calcificação cardiovascular e no hiperparatiroidismo secundário. A hiperfosfatemia, especialmente se presente durante extensos períodos de tempo, conduz a anomalias graves no metabolismo de cálcio e do fósforo, muitas vezes manifestadas por calcificação aberrante nas articulações, pulmões e olhos. Esforços terapêuticos para reduzir fosfato no soro incluem diálise, redução de fosfato na dieta alimentar e administração oral de quelantes de fosfato insolúveis para reduzir a absorção gastrointestinal. A diálise e a redução de fosfato na dieta alimentar normalmente são insuficientes para reverter adequadamente a hiperfosfatemia, pelo que a utilização

de quelantes de fosfato é requerida, de modo rotineiro, para tratar estes indivíduos. Os quelantes de fosfato incluem sais de cálcio ou alumínio ou polímeros orgânicos que actuam como resinas de troca iónica. Os sais de cálcio têm sido largamente utilizados para capturar o fosfato intestinal e prevenir a absorção. Têm sido utilizados diferentes tipos de sais de cálcio para a captura de fosfato. O maior problema com toda esta terapêutica é a hipercalcemia que causa efeitos secundários graves, tais como arritmias cardíacas, insuficiência renal e calcificação da pele e das vísceras. É necessária a monitorização frequente dos níveis de cálcio no soro durante a terapia com quelantes de fósforo com base de cálcio. Os quelantes de fosfato com base de alumínio também foram utilizados para tratar hiperfosfatemia, mas a utilização prolongada de géis de alumínio conduz à acumulação de alumínio e, muitas vezes, à toxicidade por alumínio, acompanhada por sintomas, tais como encefalopatia, osteomalacia e miopatia.

Entre os quelantes de fosfato mais utilizados, o cloreto de sevelâmero, um polímero orgânico que actua como uma resina de troca iónica, apresenta as melhores características de baixa toxicidade e eficiência de quelação.

O cloreto de sevelâmero é um composto de Fórmula (III),



(III)

uma poli(alilamina) reticulada com epicloro-hidrina, que é divulgada no documento EP716606 B1 e comercializada sob a marca registrada Renagel®. O cloreto de sevelâmero é um polímero policatiônico e liga-se ao fósforo no tracto gastrointestinal para facilitar a excreção de fósforo nas fezes, inibindo assim a absorção de fósforo no intestino delgado e diminuindo, assim, a concentração de fósforo no plasma.

A hiperfosfatemia e a acidose metabólica acompanham frequentemente doenças associadas a uma função renal inadequada. Os tratamentos correntes para a hiperfosfatemia não são dirigidos à acidose metabólica; as suas consequências podem ser graves. O corpo humano ganha constantemente iões  $H^+$  a partir do metabolismo dos açúcares, gorduras, proteínas e ácido láctico (produzido por metabolismo anaeróbio). Para manter um pH constante, o corpo deve excretar os iões  $H^+$ . Uma excreção diminuída de iões  $H^+$  ocorre em doentes que sofrem de doença renal ou insuficiência renal que resulta em acidose metabólica e,

portanto, num pH sanguíneo baixo devido ao excesso de iões  $H^+$ . Para tratar a acidose metabólica, o carbonato de sevelâmero representa uma boa alternativa. O carbonato de sevelâmero é um polímero de poli(alilamina) reticulado com epicloro-hidrina, divulgado no documento EP716606 B1 e comercializado sob a marca registada Renvela®.

O pedido de patente WO2007035313 divulga uma formulação em pó compreendendo um estabilizante aniónico farmacêuticamente aceitável e polímeros de poli(alilamina) reticulados ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, tal como carbonato de sevelâmero, misturado com o estabilizante aniónico. A formulação em pó contém menos de 5% (p/p) de partículas possuindo um tamanho de partícula superior a 300  $\mu m$  e menos de 5% (p/p) de partículas possuindo um tamanho de partícula inferior a 10  $\mu m$ .

A reabsorção dos ácidos biliares a partir do intestino conserva o colesterol das lipoproteínas na corrente sanguínea. Desse modo, os níveis de colesterol no sangue podem ser diminuídos pela redução da reabsorção dos ácidos biliares. Um método de reduzir a quantidade de ácidos biliares que são reabsorvidos e portanto reduzir o colesterol no soro é a administração oral de compostos que sequestram os ácidos biliares, que não podem eles próprios ser absorvidos. Consequentemente, os ácidos biliares sequestrados ou são decompostos por acção bacteriana ou são excretados. Compostos que têm sido sugeridos para a sequestração dos ácidos biliares incluem diversos polímeros de troca iónica. Um desses polímeros é o cloreto de Colesevelam, um cloreto de poli(alilamina) reticulado com epicloro-hidrina e alquilado com 1-bromodecano e brometo de (6-bromo-hexil)-trimetilamónio, divulgado no documento EP764174 B1 e comercializado sob a marca registada

WelChol<sup>®</sup>. O cloreto de Coleselvam é um polímero não-absorvível, diminuidor de lípidos que se liga aos ácidos biliares no intestino impedindo a sua reabsorção.

Como referido anteriormente, os polímeros que se ligam ao fosfato, tal como cloreto de sevelâmero, carbonato de sevelâmero e polímeros que se ligam aos ácidos biliares, tal como o cloreto de Colesevelam, são polímeros reticulados caracterizados por terem a alilamina como unidade de repetição, "polímeros de poli(alilamina)" ou um seu sal. Têm sido utilizados diversos métodos para preparar polímeros de poli(alilaminas) reticulados. Os métodos divulgados no documento EP716606 B1 para obter polímeros de poli(alilamina) reticulados, tal como o cloreto de sevelâmero, envolve um processo em duas etapas consistindo em:

- a) preparar cloreto de poli(alilamina) a partir de alilamina;
- b) neutralizar com NaOH e reticular poli(alilamina) com epicloro-hidrina através de uma reacção de alquilação.

A patente US6362266 divulga um processo para a produção de um polímero de poli(alilamina) reticulado possuindo coesividade reduzida a partir de uma solução aquosa de um polímero de poli(alilamina) reticulado lavado, tratado com um tensioactivo.

A patente 4605701 divulga um processo para produzir um pequeno polímero reticulado globular de monoalilamina através de uma reacção de pós-polimerização de um agente de reticulação com o homopolímero monoalilamina numa emulsão inversa.

Todos estes métodos envolvem um processo em duas etapas não económico e normalmente os polímeros de poli(alilamina) obtidos são substâncias tipo gel.

Quando uma substância tipo gel é obtida, são ainda necessários processos mecânicos ou químicos (e. g., moagem, mistura, liofilização, ...) para transformar uma substância tipo gel num estado sólido.

O agente de reticulação de escolha no estado da técnica é a epiclóro-hidrina, uma substância perigosa e suspeitamente carcinogénica. Mais ainda, a reticulação de poli(alilamina) com epiclóro-hidrina ou com qualquer outra molécula bifuncional adequada pode conduzir a uma homogeneidade composicional fraca do polímero reticulado final. Isto é particularmente verdade se a molécula de reticulação bifuncional não for solúvel no solvente aquoso, que é o solvente de escolha para a polimerização de alilamina, e se os dois grupos funcionais da referida molécula possuírem diferentes reactividades. Mais ainda, a purificação do produto reticulado de qualquer agente de reticulação que não reagiu é um processo caro e possivelmente pouco eficiente.

Portanto, é altamente desejável um novo processo para preparar polímeros de poli(alilamina) reticulados, um método aplicável à produção de uma variedade de polímeros hiper-ramificados através de uma única etapa consistindo na polimerização de radicais livres num reactor descontínuo, semi-contínuo ou, de um modo mais preferido, num reactor contínuo.

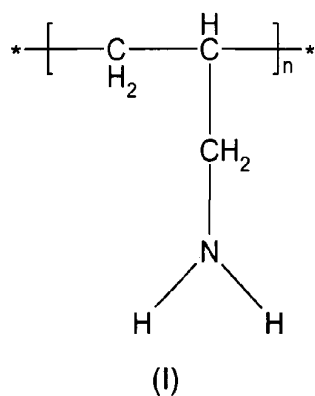
Um objectivo da presente invenção é proporcionar um novo processo num único passo eficaz, económico e comercialmente útil



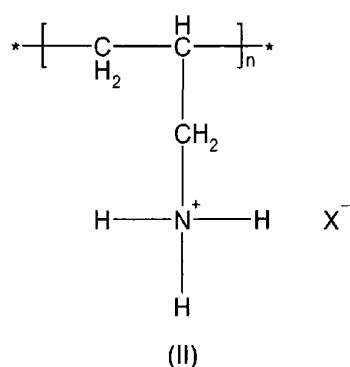
para preparar polímeros de poli(alilamina) reticulados ou seus sais que evitem as desvantagens acima mencionadas.

### Sumário da invenção

A presente invenção refere-se a um novo processo num único passo para a preparação de polímeros reticulados ou seus sais compreendendo uma unidade repetitiva de Fórmula (I),



e/ou Fórmula (II),



em que n é um número inteiro e X<sup>-</sup> é um anião inorgânico ou orgânico farmacêuticamente aceitável, tal como um halogeneto, fosfato, fosfito, carbonato, bicarbonato, sulfato, bissulfato,

hidróxido, nitrato, persulfato, sulfito, sulfureto, acetato, ascorbato, benzoato, citrato, di-hidrogenocitrato, hidrogenocitrato, oxalato, succinato, tartarato, taurocolato, glicolato, colato.

Numa forma de realização, a invenção proporciona um processo para preparação de polímeros reticulados ou seus sais compreendendo uma unidade repetitiva de Fórmula (I) e/ou Fórmula (II), como definido anteriormente, por reacção de alilamina na presença de um ácido com um agente de reticulação de Fórmula (IV) ou um seu sal e um radical iniciador adequado em, pelo menos, um solvente adequado.

Numa outra forma de realização, a invenção proporciona um processo para a preparação de polímeros reticulados ou seus sais compreendendo uma unidade repetitiva de Fórmula (I) e/ou Fórmula (II), como definido anteriormente, por reacção de alilamina na presença de um ácido com o agente de reticulação de Fórmula (IV) ou um seu sal e um radical iniciador adequado e um tensioactivo adequado numa mistura adequada de solventes.

O processo desta invenção permite sintetizar os polímeros de poli(alilamina) reticulados ou seus sais, com menor energia necessária para a agitação durante a polimerização e menos passos de purificação. São então obtidas uma homogeneidade química melhorada do produto final e uma remoção mais fácil e eficiente dos monómeros que não reagiram.

Numa outra forma de realização, a invenção proporciona um processo para a preparação de sais carbonato de polímeros de poli(alilamina) reticulados.

Em ainda outra forma de realização, a invenção proporciona um polímero reticulado ou um seu sal produzido de acordo com o processo da presente invenção.

Em ainda outra forma de realização, a invenção proporciona um polímero reticulado ou um seu sal produzido de acordo com o processo da presente invenção, em que o conteúdo de sal desejado pode ser obtido por tratamento dos polímeros de poli(alilamina) reticulados com uma base, tal como NaOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, KOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>.

Em ainda outra forma de realização, a invenção proporciona um sal carbonato de um polímero reticulado produzido de acordo com o processo da presente invenção.

O processo divulgado na presente invenção proporciona directamente um polímero reticulado sólido ou um seu sal com uma distribuição de tamanho de partícula de uma dimensão definida.

Numa outra forma de realização, a invenção proporciona uma população de polímero reticulado em partículas ou um seu sal obtido pelo processo da invenção com, pelo menos, 90% em peso das partículas possuindo um tamanho inferior a 350 µm, de um modo preferido, inferior a 300 µm, de um modo mais preferido, inferior a 260 µm e, de um modo ainda mais preferido, inferior a 200 µm, opcionalmente em conjunto com, pelo menos, um excipiente farmacêuticamente aceitável.

Numa outra forma de realização, a invenção proporciona uma população de sal carbonato do polímero reticulado em partículas obtido de acordo com o processo da invenção, em que o conteúdo

de iões cloreto é inferior a 0,1% e com uma capacidade de ligação ao fosfato compreendida entre 16 e 18 mEq/g.

Numa outra forma de realização, a invenção proporciona a utilização de um polímero reticulado ou um seu sal produzido de acordo com o processo da presente invenção, para a produção de um medicamento para remover fosfato de um indivíduo e/ou para o tratamento de acidose metabólica.

Numa outra forma de realização, a invenção proporciona a utilização de um sal carbonato de um polímero reticulado produzido de acordo com o processo da presente invenção, para a produção de um medicamento para remover fosfato de um indivíduo e/ou para o tratamento de acidose metabólica.

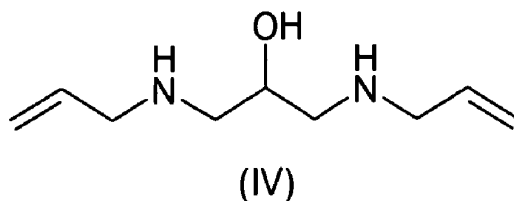
Numa outra forma de realização, a invenção proporciona a utilização de um polímero reticulado ou um seu sal produzido de acordo com o processo da presente invenção, como intermediário na síntese de Colesevelam.

Numa outra forma de realização, a invenção proporciona a utilização de um polímero reticulado ou um seu sal produzido de acordo com o processo da presente invenção, como intermediário para a produção de um medicamento para remoção de sais biliares de um indivíduo.

Numa outra forma de realização, a invenção proporciona uma preparação farmacêutica compreendendo um polímero reticulado ou um seu sal obtido de acordo com o processo da invenção com, pelo menos, 90% em peso das partículas possuindo um tamanho inferior a 350  $\mu\text{m}$ , de um modo preferido, inferior a 300  $\mu\text{m}$ , de um modo mais preferido, inferior a 260  $\mu\text{m}$  e, de um modo ainda mais

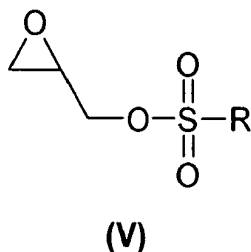
preferido, inferior a 200 µm, opcionalmente em conjunto com, pelo menos, um excipiente farmacêuticamente aceitável.

Esta invenção também se refere a um novo composto de Fórmula (IV) ou um seu hidrato, solvato ou sal, útil como co-monomero e/ou agente de reticulação.



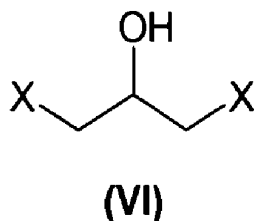
em que o sal é um sal inorgânico ou orgânico ou uma sua combinação, tal como halogeneto, fosfato, fosfito, carbonato, bicarbonato, sulfato, bissulfato, hidróxido, nitrato, persulfato, sulfito, sulfureto, acetato, ascorbato, benzoato, citrato, di-hidrogenocitrato, hidrogenocitrato, oxalato, succinato, tartarato, taurocolato, glicolato, colato.

Numa outra forma de realização, a invenção proporciona um processo para a preparação do composto de Fórmula (IV) ou um seu hidrato, solvato ou sal, compreendendo: reagir um composto de Fórmula (V),



em que R é metilo, p-tolilo, naftilo;

ou reagindo um composto de fórmula (VI),



em que X é cloro, bromo, iodo;  
com alilamina em, pelo menos, um solvente adequado, a uma temperatura adequada.

#### Descrição detalhada da invenção

Todos os termos, como utilizados neste pedido, salvo indicação em contrário, devem ser entendidos no seu sentido comum, como conhecido na técnica. Outras definições mais específicas de determinados termos, como utilizados no presente pedido, são apresentadas abaixo e devem ser aplicadas de modo uniforme através da descrição e das reivindicações, salvo se outra definição expressamente estabelecida proporcionar uma definição mais ampla.

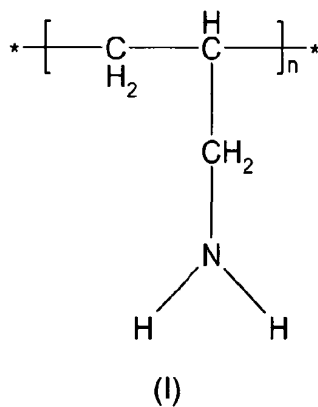
O termo “polimerização” é utilizado em termos de o seu significado implicar não apenas homopolimerização mas também copolimerização e também há o caso de o termo “polímero” ser utilizado em termos do seu significado implicar não apenas um homopolímero mas também um copolímero.

O termo “unidade repetitiva” refere-se a uma porção de uma cadeia de polímero derivada de uma única molécula ou monómero.

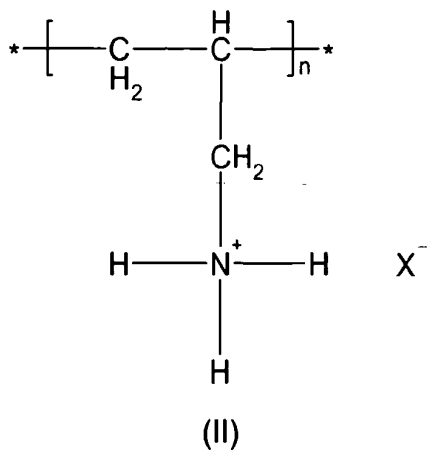
O termo "reticular ou reticulado" refere-se a uma interligação entre cadeias de polímeros.

O termo "agente de reticulação" refere-se a um agente que induz a ocorrência de reticulação, ramificação ou uma sua combinação.

O termo "poli(alilamina)" refere-se a uma porção de um polímero compreendendo a unidade repetitiva de Fórmula (I),



e/ou Fórmula (II),



em que  $n$  é um número inteiro e  $X^-$  é um anião inorgânico ou orgânico farmacologicamente aceitável, tal como um halogeneto, fosfato, fosfito, carbonato, bicarbonato, sulfato, bissulfato, hidróxido, nitrato, persulfato, sulfito, sulfureto, acetato, ascorbato, benzoato, citrato, di-hidrogenocitrato, hidrogenocitrato, oxalato, succinato, tartarato, taurocolato, glicolato, colato.

O termo “peróxido inorgânico ou orgânico” refere-se um peróxido de hidrogénio, potássio ou persulfato de amónio e semelhantes e a peróxidos aromáticos ou alifáticos, tal como peróxido de dicumil-, dibenzil-, di-terc-butil-, acetilacetona, metiletilcetona e semelhantes, respectivamente.

O termo “composto azo” refere-se a uma molécula orgânica contendo um grupo azo, tal como azobisisobutironitrilo, 2,2'-dicloridrato de azobis(2-amidinopropano), dicloridrato de 2,2'-azobis[2-(2-imidazolin-2-il)propano], dicloridrato de 2,2'-azobis[2-(5-metil-2-imidazolin-2-il)propano] e semelhantes. O termo “halogeneto” refere-se ao ião, brometo, cloreto fluoreto e iodeto, de um modo preferido, brometo, cloreto.

O termo “álcool inferior” refere-se a uma cadeia linear ou ramificada de resíduos alquila contendo 1 a 4 átomos de carbono com um grupo hidroxilo, tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, 1-butanol, 2-butanol, terc-butanol e semelhantes.

O termo “hidrato” refere-se a um solvato compreendendo um composto divulgado ou reivindicado e uma quantidade estequiométrica ou não-estequiométrica de água.



O termo “solvato” refere-se a um complexo molecular compreendendo um composto divulgado ou reivindicado e uma quantidade estequiométrica ou não-estequiométrica de um ou mais moléculas de solvente (e. g., EtOH).

Os termos “emulsão” e “polimerização em emulsão” são utilizados, a partir daqui, mas não são exclusivos e referem-se também a outras formas de realização possíveis, tal como uma suspensão e polimerização em suspensão, ou microemulsão e polimerização em microemulsão.

O termo “emulsão” refere-se a uma mistura de duas fases imiscíveis, em que uma fase de óleo está dispersa finamente numa fase aquosa contínua.

O termo “polimerização em suspensão” refere-se a um processo em que podem ser produzidos polímeros solúveis em lípidos numa fase gorda dispersa numa fase aquosa contínua. O polímero formado permanece nas gotas de óleo dispersas.

O termo “emulsão inversa”, suspensão inversa e “microemulsão inversa” refere-se a uma emulsão (suspensão, microemulsão, respectivamente) em que a fase contínua é um óleo (um meio imiscível com água) e a fase dispersa é uma solução aquosa, ao invés das emulsões convencionais em que a fase de óleo está finamente dispersa numa fase aquosa contínua.

O termo “polimerização em emulsão inversa” refere-se a um processo em que podem ser produzidos polímeros solúveis em água numa fase aquosa dispersa numa fase orgânica imiscível com água. O polímero formado permanece nas gotas de água dispersas e não afecta significativamente a viscosidade da emulsão.

O termo “tensioactivo” refere-se a agentes molhantes que alteram a tensão superficial de um líquido e diminuem a tensão interfacial entre dois líquidos, aumentando a estabilidade cinética das emulsões.

O termo “reticulação” refere-se a uma interligação entre cadeias de polímeros. O termo “agente de reticulação” refere-se a um agente que induz a ocorrência de reticulação, ramificação ou uma sua combinação.

O termo “excipiente” aqui significa qualquer substância, não um agente terapêutico em si, utilizado como portador ou veículo para a administração de um agente terapêutico a um indivíduo ou adicionado a uma composição farmacêutica para melhorar as suas propriedades de manuseamento ou de armazenagem ou para permitir ou facilitar a formação de uma unidade de dosagem da composição num artigo discreto, tais como, comprimidos, cápsulas, pílulas, pó, granulado, “pellets”, rebuçados, pastilhas, elixir, xarope, suspensão, emulsão, gotas, loção, spray, tintura, creme, pomada, gel, unguento, supositório e dispositivos transdérmicos para administração oral, entérica, parentérica ou tópica. O termo “formas unitárias de dosagem” refere-se a unidades físicas discretas, adequadas como doses unitárias para indivíduos humanos e outros mamíferos, cada unidade contendo uma quantidade pré-determinada de material activo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com um excipiente farmacêuticamente aceitável.

Como aqui utilizado, tamanho de partícula refere-se ao número médio de tamanho de partícula medido por técnicas convencionais para a medição de tamanhos de partícula bem

conhecidos dos especialistas na técnica, tal como análise de peneiros e experiências de granulometria de Malvern.

O termo "cerca de" abrange um intervalo de erro experimental que pode ocorrer normalmente durante uma medição.

A presente invenção proporciona um novo processo para a preparação de polímeros reticulados ou seus sais compreendendo uma unidade repetitiva de Fórmula (I) e/ou Fórmula (II), como definido anteriormente. O processo desta invenção é um processo num passo único, particularmente adequado para a preparação em larga escala. Pode ser conduzido por polimerização homogénea (solução) (Método A) ou por polimerização de emulsão inversa, suspensão inversa ou polimerização em micro emulsão inversa (Método B) em que é requerido, pelo menos, um tensioactivo

Numa forma de realização, a invenção proporciona um processo para a preparação de polímeros reticulados ou seus sais compreendendo uma unidade repetitiva de fórmula (I) e/ou fórmula (II), como definido anteriormente, em que o processo compreende fazer reagir a alilamina disponível comercialmente na presença de um ácido com o novo agente de reticulação de fórmula (IV), ou um seu sal, como definido anteriormente, e um radical iniciador adequado em, pelo menos, um solvente adequado (Método A)

Para o processo desta invenção, o sal preferido do composto de Fórmula (IV) é o dicloridrato.

A razão de agente de reticulação de Fórmula (IV)/alilamina é de cerca de 5% a cerca de 50% em peso, de um modo preferido, de cerca de 10% a cerca de 30% em peso.

O ácido é um ácido inorgânico, tal como, ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, fosforoso ou semelhantes. De um modo preferido, o ácido é ácido clorídrico. De um modo preferido, a razão ácido/alilamina é, pelo menos, 1:1 mole/mole.

Qualquer radical iniciador ou combinação de radicais iniciadores conhecidos dos especialistas na técnica é adequado para o processo desta invenção. Podem ser utilizados compostos azo, peróxidos inorgânicos ou orgânicos ou outros sistemas que podem ser activados tanto termicamente como por reacção redox. De um modo preferido, o radical iniciador é um composto azo, tal como azobisisobutironitrilo, dicloridrato de 2,2'-azobis(2-amidinopropano), dicloridrato de 2,2'-azobis[2-(2-imidazolin-2-il)propano], dicloridrato de 2,2'-azobis[2-(5-metil-2-imidazolin-2-il)propano]; de um modo mais preferido, o composto azo é dicloridrato de 2,2'-azobis(2-amidinopropano) e/ou dicloridrato de 2,2'-azobis[2-(2-imidazolin-2-il)propano]; de um modo ainda mais preferido, o composto azo é dicloridrato de 2,2'-azobis[2-(2-imidazolin-2-il)propano].

Pode ser utilizado qualquer solvente adequado conhecido do especialista na técnica para o processo da presente invenção.

Para o Método A, o solvente adequado é água ou um solvente orgânico e/ou uma sua mistura. Um solvente orgânico adequado é um solvente miscível com água (e. g., álcoois inferiores, tais como, metanol, etanol, propanol, isopropanol, terc-butanol; éteres, tais como, tetra-hidrofurano, dioxano; cetonas, tais como, acetona; solventes apróticos polares, tais como acetonitrilo, piridina, etc.). De um modo preferido, água ou uma mistura de água e acetonitrilo são solventes adequados. De um

modo mais preferido, a polimerização é realizada numa mistura de água e acetonitrilo.

De um modo preferido, uma solução da alilamina e do composto de Fórmula (IV) em água e acetonitrilo é preparada na razão desejada, em que a concentração total de alilamina é de cerca de 20 a cerca de 30% (p/p).

De um modo preferido, a razão água/acetonitrilo é cerca de 1:2,5 a cerca de 1:3,5 volume/volume.

De um modo preferido, a água é adicionada sob a forma de ácido clorídrico aquoso a 37%.

Uma temperatura adequada está, de um modo preferido, compreendida entre a temperatura de decomposição de semi-vida de dez horas do radical iniciador utilizado e a temperatura de refluxo do sistema.

Quando é utilizada uma mistura de água e acetonitrilo, é obtido um polímero de poli(alilamina) reticulado ou um seu sal num estado sólido sob a forma de partículas granuladas. Quando um sólido é obtido de uma mistura reaccional, o seu isolamento, recuperação, purificação, filtração, secagem, etc., ... são mais fáceis do que quando é obtida uma substância tipo gel. Não são necessários processos mecânicos ou químicos que são utilizados para transformar uma substância tipo gel num estado sólido.

O processamento geralmente pode ser realizado utilizando processos conhecidos para a separação do sólido do água mãe, por exemplo, por filtração, com ou sem a assistência de pressão e/ou vácuo, ou por centrifugação, ou por decantação.

Com o processo da presente invenção, os polímeros reticulados ou os seus sais foram obtidos sob a forma de partículas sólidas discretas com, pelo menos, 90% em peso das partículas possuindo um tamanho inferior a 350  $\mu\text{m}$ , de um modo preferido, inferior a 300  $\mu\text{m}$ , de um modo mais preferido, inferior a 260  $\mu\text{m}$  e de, um modo ainda mais preferido, inferior a 200  $\mu\text{m}$ . Por exemplo, em diferentes processos experimentais, foram obtidas partículas sólidas com, pelo menos, 90% em peso das partículas possuindo um tamanho de 300, 254, 245, 192 ou 191  $\mu\text{m}$ .

O tamanho de partícula do fármaco em pó é um factor importante na tecnologia farmacêutica. Se a distribuição do tamanho de partícula não é uniforme, o pó pode segregar-se de acordo com os diferentes tamanhos de partícula, o que pode resultar numa dose inadequada ou num desempenho inconsistente. Uma distribuição de tamanho de partícula uniforme assegura melhor fluidez, dissolução, qualidade de compressão, etc. Uma distribuição de tamanho de partícula uniforme assegura uma taxa de dissolução uniforme se o pó for para dissolver, uma taxa de sedimentação uniforme se o pó for utilizado numa suspensão e minimiza a estratificação quando os pós são armazenados ou transportados.

Numa outra forma de realização, a invenção proporciona um processo para a preparação de polímeros reticulados ou seus sais compreendendo uma unidade repetitiva de Fórmula (I) e/ou Fórmula (II), como definido anteriormente, em que o processo compreende a reacção de alilamina na presença de um ácido com um agente de reticulação de Fórmula (IV) ou um seu sal, como definido anteriormente, um radical iniciador adequado e, pelo menos, um tensioactivo adequado em, pelo menos, um solvente

adequado (Método B), num sistema heterogéneo consistindo numa emulsão de fase reversa; também conhecida como uma emulsão do tipo água-em-óleo, daqui para a frente referida como um emulsão reversa ou numa suspensão inversa ou numa microemulsão inversa.

Antes da polimerização, a solução aquosa da alilamina é emulsionada num solvente orgânico adequado com um tensioactivo ou mistura de tensioactivos adequados. A emulsão inversa resultante pode ser estabilizada e modificada pela escolha adequada do tensioactivo ou mistura de tensioactivos.

Pode ser utilizado qualquer tensioactivo conhecido do especialista na especialidade no processo da presente invenção. Tensioactivos adequados incluem, mas não são limitados a, derivados de ésteres de ácidos gordos insaturados ou saturados não iónicos, tais como, ácidos gordos de mono- ou poliéster de sorbitan, exemplificado pela família de tensioactivos Span disponível comercialmente ou ácidos gordos de mono- ou poliéster de um sorbitan polietoxilado, exemplificado pela família de tensioactivos Tween disponível comercialmente ou ácidos gordos de mono- ou poliéster de glicerol; derivados de éteres polietoxilados não-iónicos de um álcool gordo, exemplificado pela família de tensioactivos Brij disponível comercialmente ou derivados de éteres polietoxilados de um alquilfenol, exemplificado pela família de tensioactivos Triton disponível comercialmente; tensioactivos catiónicos, tais como sais polialquilamónio de cadeia hidrocarboneto longa; ou uma sua mistura. De um modo preferido, os tensioactivos são derivados de ésteres de ácidos gordos não-iónicos, tais como Span 85, Span 65, Span 60, Tween 60 e semelhantes, e/ou éteres polietoxilados de um ácido gordo, tal como, Brij-58. De um modo mais preferido, o tensioactivo é Span 85 e/ou Brij-58.

Para o Método B, um solvente adequado é uma mistura de solventes, de um modo preferido, água e um solvente orgânico imiscível com a fase aquosa, desde que não apresentem qualquer reactividade com alilamina e o seu ponto de ebulição seja superior à temperatura de polimerização à pressão atmosférica. É preferível que a gravidade específica dos solventes orgânicos não seja muito diferente da solução aquosa. Solventes adequados incluem, mas não são limitados a, hidrocarbonetos de baixa viscosidade, tais como, hexano, heptano, ciclo-hexano, tolueno e semelhantes; um hidrocarboneto clorado, tal como, tetracloreto de carbono, tricloroetileno, diclorometano, clorofórmio, clorobenzeno e semelhantes; ou suas misturas. Solventes preferidos incluem ciclo-hexano, tolueno e clorobenzeno. Solventes mais preferidos incluem ciclo-hexano, clorobenzeno. No caso do processo de polimerização em microemulsão inversa, podem ser utilizados solventes bem conhecidos dos especialistas na técnica como uma alternativa ou como um terceiro solvente para produzir a microemulsão inversa. Um solvente adequado é um álcool, tal como metanol ou etanol ou semelhantes. A microemulsão inversa é um sistema coloidal termodinamicamente estável e é gerada espontaneamente ou apenas com uma ligeira agitação para acelerar o processo, ao contrário da emulsão inversa ou da suspensão inversa convencionais.

A composição total da emulsão e a energia transferida para o sistema durante o processo de emulsificação influencia a morfologia, o tamanho médio e o tamanho de distribuição das gotas de solução aquosa dispersas no meio orgânico e a estabilidade da emulsão.

Para aumentar a conversão da polimerização, pode ser levada a cabo a adição sequencial ou semi-contínua do radical livre



iniciador, para manter a concentração de radicais livres activos em estado estacionário durante o longo período de polimerização.

De um modo preferido, é emulsionada uma solução aquosa de alilamina e do composto de Fórmula (IV), na razão molar desejada, em que a concentração total de alilamina é cerca de 20 a cerca de 80% (p/p), de um modo preferido, de 50 a 70% (p/p) com um solvente orgânico adequado. A quantidade relativa da fase aquosa face às fases orgânicas imiscíveis pode variar num amplo intervalo, de um modo preferido, a fase aquosa varia entre 30 e 50% (v/v).

Nos polímeros de poli(alilamina) reticulados, obtidos com o processo da presente invenção, os grupos básicos podem ser salificados. Um polímero reticulado com o conteúdo desejado em sal pode ser obtido por tratamento dos polímeros de poli(alilamina) reticulados com uma base adequada, como bem conhecido dos especialistas na técnica. Uma base adequada é, e. g., NaOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, KOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>. De um modo preferido, uma base adequada é NaOH ou Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

De acordo ainda com um processo geral, os sais dos compostos de Fórmula (I) e/ou Fórmula (II) podem ser convertidos em sais alternativos de Fórmula (I) e/ou Fórmula (II), utilizando técnicas de interconversão de iões adequadas bem conhecidas pelos especialistas na técnica.

Numa outra forma de realização, a invenção proporciona um processo para a preparação de um sal carbonato de um polímero de poli(alilamina) reticulado compreendendo:

- a) dissolver carbonato de sódio em água, a uma temperatura entre 30 a 40 °C;
- b) adicionar um sal cloreto do polímero poli(alilamina) reticulado em quantidades discretas à solução;
- c) agitar a mistura obtida em b);
- d) recuperar o sólido por filtração e ressuspendê-lo em água;
- e) filtrar, lavar e secar o sal carbonato do polímero poli(alilamina) reticulado.

O carbonato de sódio é dissolvido em água a uma temperatura de cerca de 30 a 40 °C. De um modo preferido, a razão carbonato de sódio/água é cerca de 50 a 85% (p/v), de um modo preferido, 62,5% (p/v).

É adicionado um sal cloreto do polímero poli(alilamina) reticulado em quantidades discretas a esta solução. De um modo preferido, a razão polímero poli(alilamina) reticulado/carbonato de sódio é de cerca de 1,5 a 1,6 (p/p). A mistura obtida no passo b) é agitada durante uma hora, depois o sólido é recuperado por filtração e ressuspenso em água durante, pelo menos, 20 minutos. Finalmente, o sal carbonato do polímero poli(alilamina) reticulado é recuperado por métodos bem conhecidos do especialista na técnica para a separação de sólidos do licor mãe, por exemplo, por filtração com ou sem a assistência de pressão e/ou vácuo, ou por centrifugação, ou por decantação. O sólido recolhido é lavado com água e seco por métodos convencionais bem conhecidos do especialista na técnica, por exemplo, sob pressão reduzida, opcionalmente por aquecimento sob pressão reduzida. Quando é utilizado cloreto de sevelâmero, obtém-se carbonato de sevelâmero.

As partículas de carbonato de sevelâmero obtidas pelo processo da presente invenção, possuem um baixo teor em iões cloreto, de um modo preferido, um teor em iões cloreto inferior a 0,1% e são obtidas sob a forma de um pó não higroscópico, com um tamanho de partícula controlado. Pelo menos 90% em peso das partículas obtidas possuem um tamanho inferior a 350  $\mu\text{m}$ , de um modo preferido, inferior a 300  $\mu\text{m}$ , de um modo mais preferido, inferior a 260  $\mu\text{m}$ , de um modo ainda mais preferido, inferior a 200  $\mu\text{m}$ . De um modo ainda mais preferido, 10% em peso das partículas obtidas pelo processo da presente invenção possuem um tamanho inferior a 20,8  $\mu\text{m}$ . Por exemplo, em diferentes processos experimentais, foram obtidas partículas sólidas com, pelo menos, 90% em peso das partículas possuindo um tamanho de 258, 246, 197 ou 185  $\mu\text{m}$ .

O carbonato de sevelâmero obtido com o processo da presente invenção também apresenta uma capacidade de ligação ao fosfato compreendida entre cerca de 16 e 18 mEq/g.

Com o processo da presente invenção, a polimerização de monómeros de alilamina com o novo composto de Fórmula (IV) ou um seu sal conduz a polímeros de poli(alilamina) reticulados com a mesma estrutura química geral obtida no estado da técnica mas sem necessidade da epicloro-hidrina como agente de reticulação.

Podem ser sumarizados outros aspectos benéficos da presente invenção:

- a) é um processo num passo único, por isso é um processo vantajoso, eficiente, económico, útil comercialmente;
- b) é utilizada menor energia durante os passos de polimerização e purificação: são obtidas uma

homogeneidade química melhorada do produto final e uma remoção mais fácil e eficaz dos monómeros que não reagiram das partículas dos polímeros;

- c) a energia transferida para o sistema durante o processo de emulsificação influencia a morfologia, o tamanho medido e a distribuição de tamanho das gotas da solução aquosa dispersas no meio orgânico e a estabilidade da emulsão;
- d) os polímeros de poli(alilamina) reticulados são obtidos sob a forma de partículas sólidas discretas com uma distribuição do tamanho de partícula com uma dimensão definida.

Por este processo, é obtida uma população de polímero reticulado em partículas ou um seu sal com, pelo menos, 90% em peso das partículas possuindo um tamanho inferior a 350  $\mu\text{m}$ , de um modo preferido, inferior a 300  $\mu\text{m}$ , de um modo mais preferido, inferior a 260  $\mu\text{m}$ , de um modo ainda mais preferido, inferior a 200  $\mu\text{m}$ , sem necessidade de moagem ou trituração adicionais ou outros passos para reduzir a tamanho de partícula.

Numa outra forma de realização, a invenção proporciona uma população de polímero ou um seu sal reticulado em partículas produzido de acordo com o processo da presente invenção com, pelo menos, 90% em peso das partículas possuindo um tamanho inferior a 350  $\mu\text{m}$ , de um modo preferido, inferior a 300  $\mu\text{m}$ , de um modo mais preferido, inferior a 260  $\mu\text{m}$ , de um modo ainda mais preferido, inferior a 200  $\mu\text{m}$ , opcionalmente em conjunto com, pelo menos, um excipiente farmacêuticamente aceitável.

Numa outra forma de realização, a invenção proporciona um polímero reticulado ou um seu sal produzido de acordo com o

processo da invenção. De um modo preferido, a invenção refere-se a sevelâmero ou um seu sal obtenível de acordo com a presente invenção.

A invenção também se refere aos sais carbonato do polímero reticulado obtenível de acordo com a presente invenção, de um modo preferido, a invenção refere-se ao carbonato de sevelâmero.

Numa outra forma de realização, a invenção proporciona um polímero reticulado ou um seu sal produzido pelo processo da presente invenção para a remoção de fosfato de um indivíduo.

Numa outra forma de realização, a invenção proporciona um sal carbonato de um polímero reticulado produzido pelo processo da presente invenção para a remoção de fosfato e/ou tratamento de acidose metabólica num indivíduo.

Numa outra forma de realização, a invenção proporciona a utilização de um polímero reticulado ou um seu sal, de um modo preferido, carbonato, produzido de acordo com o processo da presente invenção para a produção de um medicamento para remover fosfato de um indivíduo e/ou para o tratamento de acidose metabólica.

Numa outra forma de realização, a invenção proporciona uma preparação farmacêutica compreendendo o polímero reticulado ou um seu sal, de um modo preferido, carbonato, produzido de acordo com o processo da presente invenção com, pelo menos 90% em peso das partículas possuindo um tamanho inferior a 350  $\mu\text{m}$ , de um modo preferido, inferior a 300  $\mu\text{m}$ , de um modo mais preferido, inferior a 260  $\mu\text{m}$ , de um modo ainda mais preferido, inferior a

200  $\mu\text{m}$ , opcionalmente em conjunto com, pelo menos, um excipiente farmacologicamente aceitável.

A invenção também se refere a uma preparação farmacêutica compreendendo sevelâmero ou um seu sal, de um modo preferido, carbonato, produzido de acordo com o processo da presente invenção com, pelo menos, 90% em peso das partículas possuindo um tamanho inferior a 350  $\mu\text{m}$ , de um modo preferido, inferior a 300  $\mu\text{m}$ , de um modo mais preferido, inferior a 260  $\mu\text{m}$ , de um modo ainda mais preferido, inferior a 200  $\mu\text{m}$ , opcionalmente em conjunto com, pelo menos, um excipiente farmacologicamente aceitável. Os campos de utilização, a dosagem a ser administrada e as formas apropriadas de dosagem são conhecidas e descritas, por exemplo, na Patente US5496545; na Patente US6083495; na Patente US6509013; na Patente US6733780; na Patente US6858203; na Patente US7014846; na Patente US2006/171916; documento EP 1379258 B1.

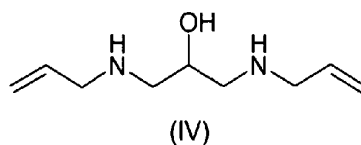
Excipientes farmacologicamente aceitáveis adequados são bem conhecidos dos especialistas na técnica. Os excipientes incluem, a título de ilustração e não como limitação, diluentes, enchimentos, aglutinantes, desintegrantes, inibidores de desintegração, aceleradores de absorção, ligantes, veículos, agentes de suspensão/dispersão, formadores de filmes/revestimentos, adesivos, antiaderentes, agentes molhantes, lubrificantes, deslizantes, conservantes, sorventes, agentes tensioactivos, antioxidantes, substâncias adicionadas para mascarar ou neutralizar um sabor ou odor desagradável, aromas, corantes, fragrâncias, agentes aromatizantes, adoçantes e substâncias adicionadas para melhorar a aparência da composição.

Um especialista na técnica está ciente de toda uma variedade de todos esses excipientes adequados para formular uma composição farmacêutica. A escolha do excipiente dependerá, numa larga extensão, de factores como o modo particular de administração, o efeito do excipiente sobre a solubilidade e estabilidade e a natureza da forma de dosagem.

Além disso, a invenção proporciona um processo para a preparação de intermediários úteis na preparação de polímeros de ligação a substratos úteis em medicina, tal como Coleselvam. Numa outra forma de realização, a invenção proporciona a utilização de um polímero reticulado ou um seu sal produzido pelo processo da presente invenção como intermediário na síntese de Coleselvam.

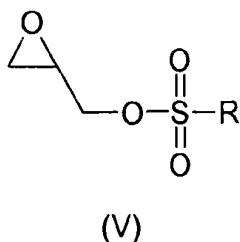
Numa outra forma de realização, a invenção proporciona a utilização de um polímero reticulado ou um seu sal produzido pelo processo da presente invenção como intermediário para a produção de um medicamento para a remoção de sais biliares de um indivíduo.

Numa outra forma de realização, a invenção proporciona um composto, ou um hidrato, um solvato, um seu sal de Fórmula (IV)

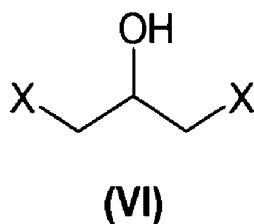


que é útil como co-monómero e/ou agente de reticulação. Um sal do composto (IV) é como definido anteriormente. O sal preferido do composto de Fórmula (IV) é um dicloridrato.

Numa outra forma de realização, a invenção proporciona um processo para a preparação de um composto de Fórmula (IV), ou um hidrato, um solvato, um seu sal, compreendendo a reacção de um composto de Fórmula (V),



em que R é metilo, p-tolilo, naftilo;  
ou reagindo um composto de fórmula (VI),



em que X é cloro, bromo, iodo;  
com alilamina em, pelo menos, um solvente adequado, a uma temperatura adequada.

Pode ser utilizado qualquer solvente adequado conhecido do especialista na técnica para a preparação do composto de Fórmula (IV). Solventes adequados incluem, mas não são limitados a, um hidrocarboneto, tal como tolueno e semelhantes; um álcool, tal como metanol ou etanol ou semelhantes; um hidrocarboneto clorado, tal como diclorometano ou clorofórmio ou semelhantes; um éster, tal como acetato de etilo ou semelhantes; um éter, tal como THF ou dioxano ou semelhantes; uma cetona, tal como acetona

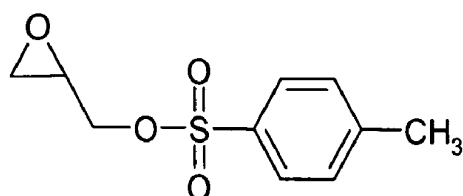


ou semelhantes; um nitrilo, tal como acetonitrilo ou semelhantes; uma amida, tal como N,N-dimetilformamida ou semelhantes; um sulfóxido, tal como dimetilsulfóxido ou semelhantes; água, ou suas misturas. Solventes preferidos incluem um éter, de um modo preferido, tetra-hidrofurano, ou uma mistura de água e tetra-hidrofurano. Os compostos de Fórmula (V) são preparados de acordo com Sharpless K. B. et al, J. Org. Chem., 1989, 54, 1295-1304.

Os compostos de Fórmula (VI) são compostos disponíveis comercialmente.

O processo para preparação do composto de Fórmula (IV) é particularmente adequado para preparação em larga escala.

O composto de Fórmula (V) preferido é o tosilato de glicidilo (Va) (R= p-tolilo).



Numa forma de realização particular, foi adicionada uma solução de tosilato de glicidilo de Fórmula (Va) em tetra-hidrofurano a uma mistura de água e alilamina, a uma temperatura adequada. Uma temperatura adequada é uma temperatura de modo a que a reacção seja completa. A temperatura preferida é de cerca de 55 °C a cerca de 65 °C. De um modo preferido, a razão tosilato de glicidilo de Fórmula (Va)/alilamina é de cerca de 1:2 a cerca de 1:3 (p/p). A mistura resultante foi

concentrada até ao resíduo. Um solvente adequado e um ácido adequado foram adicionados de modo a recuperar um sal do composto de Fórmula (IV). Um solvente adequado é um álcool, de um modo preferido, um álcool inferior. Exemplos de solventes alcoólicos incluem, mas não são limitados a, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, terc-butanol; de um modo preferido, o solvente alcoólico é isopropanol.

Um ácido adequado é um ácido inorgânico ou orgânico, tal como ácido, hidro-halogeneto, ácido fosfórico, ácido fosforoso, ácido carbónico, ácido hidrogenocarbonato, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido persulfúrico, ácido sulfuroso, ácido hidrogenossulfito, ácido acético, ácido ascórbico, ácido benzóico, ácido cítrico, ácido di-hidrogenocítrico, ácido higenocítrico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido taurocólico, ácido glicólico, ácido cólico. O ácido preferido é ácido clorídrico aquoso a 37%.

Uma temperatura preferida para precipitar um composto de Fórmula (IV) está compreendida no intervalo de cerca de 5 °C a 10 °C. O composto de Fórmula (IV) foi recuperado por métodos bem conhecidos dos especialistas na técnica para a separação de um sólido do licor mãe, por exemplo, por filtração, com ou sem a assistência de pressão e/ou vácuo, ou por centrifugação ou por decantação. O sólido recolhido é lavado com pelo menos um solvente adequado e seco por métodos convencionais bem conhecidos dos especialistas na técnica. O composto de Fórmula (IV) pode ser utilizado no próximo passo sem qualquer outra purificação.

O especialista na técnica apreciará que pelo ajustamento da concentração, temperatura e tempo, o rendimento do composto de Fórmula (IV) pode ser otimizado.

Ainda de acordo com um processo geral, os sais dos compostos de Fórmula (IV) podem ser convertidos em sais alternativos de Fórmula (IV) utilizando técnicas de interconversão iônica adequadas bem conhecidas do especialista na técnica. Os sais de compostos de Fórmula (IV) podem ser convertidos na base correspondente por tratamento com uma base adequada, tal como NaOH, como bem conhecido pelos especialistas na técnica.

Embora a presente invenção tenha sido descrita em termos das suas concretizações específicas, determinadas modificações e equivalentes serão óbvios para os especialistas na técnica e estão incluídos dentro do âmbito da presente invenção.

Em seguida, a presente invenção será ilustrada através de alguns exemplos, que não devem ser interpretados como limitando o âmbito da invenção.

#### Exemplos

As seguintes abreviaturas referem-se especificamente às definições abaixo:

THF (tetra-hidrofurano), TLC (cromatografia em camada fina), VA-044 (2,2'-azobis[2-(2-imidazolin-2-il)propano]dicloridrato) e V-50 (2,2'-azobis(2-amidinopropano)dicloridrato), ambos da Wako Chemicals.

O tensioactivo Brij-58 é um éter hexadecil-oligooxi-etileno com 20 unidades oxi-etileno repetidas, fornecido pela Sigma-Aldrich.

O tensioactivo Span-85 é um trioleato de sorbitan, fornecido pela Sigma-Aldrich.

Os dados de TLC e RMN apresentados nos exemplos descritos abaixo são obtidos do seguinte modo:

O TLC foi executado sobre sílica gel com indicador fluorescente a 254 nm, 5-17  $\mu$ m, diâmetro de poro médio 60 Å.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  foi executado num Jeol Eclipse 300, utilizando  $\text{D}_2\text{O}$  como solvente. Os desvios químicos são referidos em  $\delta$  ppm relativamente a TMS.

O ensaio de ligação ao fosfato foi executado de acordo com J. R. Mazzeo *et al.*, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Assay, 19 (1999) 911-915. O ensaio desenvolvido para este fim envolve misturar o polímero com uma solução de fosfato com concentração conhecida, retirar por filtração o aducto polímero-fosfato e quantificação da concentração de fosfato não ligado por cromatografia iónica. A capacidade de ligação é expressa como mEq/g.

### Exemplo 1

#### Preparação do sal dicloridrato de 1,3-bis-alilamino-2-propanol (IV)

Colocaram-se alilamina (321 g, 5,62 mol) e água (46 mL) num balão de quatro tubuladuras de 1 L equipado com um agitador mecânico, sonda de temperatura, funil de gotejamento e um condensador com uma entrada de azoto. A mistura resultante foi aquecida até 57 °C e, mantendo uma agitação vigorosa, foi adicionada uma solução de tosilato de glicidilo (Va) (128 g, 0,561 mol) em THF (128 mL), gota a gota. Quando a adição de (Va) estava completa, a reacção foi agitada a 62 °C, durante 45 minutos. O progresso da reacção e/ou a sua conclusão foi monitorizada por TLC para o desaparecimento de (Va) (eluente: n-hexano/acetato de etilo 7:3 v/v). A mistura reaccional foi concentrada até ao resíduo sob pressão reduzida, adicionou-se isopropanol (700 mL) e o pH da solução foi ajustado a 1 - 1,5 por adição de ácido clorídrico aquoso (37%, 148 mL). Ainda com agitação, a mistura foi arrefecida até 5 °C e o sólido foi filtrado e lavado três vezes com isopropanol (100 mL). O produto foi ainda seco sob pressão reduzida, a 60 °C, para originar o composto (IV) (65,4 g) como um sólido branco, que foi utilizado no próximo passo sem qualquer purificação.

Rendimento total: 48%.

Ponto de fusão: 323-325 °C.

Análise elementar: C, 44,4%; H, 8,36%; N, 11,4%; Cl, 27,7%; O, 7,96%.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  5,93-5,84 (m, 2H), 5,53-5,47 (t, 4H), 4,27-4,22 (m, 1 H), 3,71-3,69 (d, 4H), 3,24-3,02 (m, 4H).

## Exemplo 2

### Preparação de dicloridrato de Sevelâmero (III)

Colocou-se ácido clorídrico a 37% (27,6 g, 0,280 mol) num vaso reaccional revestido de 250 mL equipado com um agitador mecânico, sonda de temperatura, funil de gotejamento e um condensador com uma entrada de azoto e a solução foi arrefecida até 0 °C. Adicionou-se alilamina (16 g, 0,280 mol), gota a gota, com agitação, mantendo a temperatura entre 5 e 10 °C. Após a adição estar completa, adicionaram-se acetonitrilo (52,2 mL) e dicloridrato de 1,3-bis-alilamino-2-propanol (IV) (8,3 g, 0,034 mol). A solução foi aquecida até 50 °C e foi adicionado a iniciador azo VA-044 (1,15 g). a reacção foi agitada a 50 °C, durante 24 horas. Adicionou-se novamente VA-044 (1,15 g) e o aquecimento e a agitação continuaram durante mais 18 horas. Depois o sólido foi retirado por filtração, lavado com metanol (150 mL) e seco sob pressão reduzida, a 40 °C, para originar um sólido amarelo pálido, granular (27 g), com uma capacidade de ligação ao fosfato de 13,6 mEq/g.

## Exemplo 3

### Preparação de dicloridrato de Sevelâmero (III)

#### Método A

Colocou-se ácido clorídrico a 37% (55,3 g, 0,561 mol) num vaso reaccional revestido de 250 mL equipado com um agitador mecânico, sonda de temperatura, funil de gotejamento e um condensador com uma entrada de azoto e a solução foi arrefecida

até 0 °C. Adicionou-se alilamina (32 g, 0,561 mol), gota a gota, com agitação, mantendo a temperatura entre 5 e 10 °C. Após a adição estar completa, o líquido (12 mL) foi removido por destilação sob pressão reduzida a 60-70 °C. A solução foi arrefecida até 50 °C e adicionaram-se dicloridrato de 1,3-bis-alilamino-2-propanol (IV) (16 g, 0,067 mol) e o iniciador azo VA-044 (1,15 g) suspensos em água (2,5 mL). A reação foi agitada a 50 °C, durante 24 horas. Adicionou-se novamente VA-044 (1,15 g) suspenso em água (2,5 mL) e o aquecimento e a agitação continuaram durante mais 18 horas. Adicionou-se metanol (1 L) à mistura reaccional e o sólido foi filtrado e suspenso em água com NaOH (3 g). O sólido foi filtrado novamente e lavado por suspensão em isopropanol (1 L). A mistura foi agitada durante mais uma hora e, finalmente, o sólido foi retirado por filtração. O produto foi seco sob pressão reduzida, a 40 °C, para originar um sólido amarelo pálido, granular (26 g), com uma capacidade de ligação ao fosfato de 14,7 mEq/g.

#### Exemplo 4

#### Preparação de dicloridrato de Sevelâmero (III)

#### Método B

Colocou-se ácido clorídrico a 37% (4,22 g, 0,043 mol) num balão de 50 mL equipado com um agitador mecânico, sonda de temperatura, funil de gotejamento e um condensador com uma entrada de azoto e a solução foi arrefecida até 0 °C. Adicionou-se alilamina (2,44 g, 0,043 mol), gota a gota, com agitação, mantendo a temperatura entre 5 e 10 °C. Após a adição estar

completa, o líquido (12 mL) foi removido por destilação sob pressão reduzida a 60-70 °C. Depois, dissolveram-se dicloridrato de 1,3-bis-alilamino-2-propanol (IV) (0,82 g, 0,034 mol), o tensioactivo Brij-58 (0,064 g) e os iniciadores azo VA-044 e V-50 (um total de 0,12 g numa razão 1/1, em peso) em água (3,5 mL) de grau HPLC. Em separado, dissolveu-se o tensioactivo Span-85 (0,312 g) em ciclo-hexano (4,8 mL). A fase oleosa resultante é misturada com a fase aquosa, homogeneizada com um Ultra Turrax (15 minutos a 22000 rpm) e, depois, foi colocada num tubo "schlenk" como reactor de polimerização. Na continuação, a emulsão é desoxigenada por purga com azoto durante 20 minutos, depois o tubo de reacção é equipado com um agitador mecânico, imerso num banho de óleo termostatzado e a polimerização é iniciada pelo aumento da temperatura até 44 °C com uma agitação de 200 rpm. Após agitação a esta temperatura durante 24 horas, o banho de óleo é aquecido até 56 °C e a polimerização continua durante mais 24 horas. A viscosidade da solução aumenta durante a polimerização, com um aumento significativo após o inicio da segunda etapa, resultando numa rápida gelificação da mistura de polimerização. No fim da polimerização, o material resultante, tipo gel semi-transparente e aparentemente homogéneo e monolítico pode ser facilmente redisperso por adição de um largo excesso de água, resultando na inversão da emulsão e na formação de uma dispersão leitosa de partículas de microgel inchadas com aparência esférica e diâmetro de 5 a 100 µm, de acordo com observação simples ao microscópio óptico. O gel de polímero reticulado é purificado dos monómeros que não reagiram, dos iniciadores e outras impurezas por coagulação da dispersão aquosa concentrada num largo excesso de metanol, seguida de diversas lavagens com isopropanol. O gel recolhido por filtração e seco sob pressão



reduzida, a 40 °C, para originar um pó branco (1,92 g), com uma capacidade de ligação ao fosfato de 13,2 mEq/g.

#### Exemplo 5

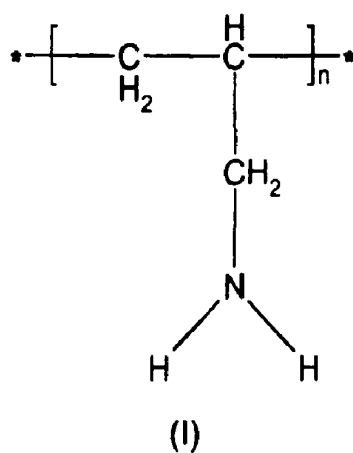
##### Preparação de carbonato de Sevelâmero

Colocou-se água (4 L) e carbonato de sódio (250 g) num reactor de 5 L equipado com um agitador mecânico, sonda de temperatura, funil de gotejamento e um condensador com uma entrada de azoto e a solução foi aquecida até 35 °C. Adicionou-se cloreto de sevelâmero (400 g), em porções discretas de 20 g, cada, durante 1 hora, com agitação, mantendo a temperatura entre 30 e 35 °C. Depois, o sólido é filtrado e suspenso em água (3 L), a 30-35 °C. A mistura é agitada durante 20 minutos. O sólido foi filtrado novamente e lavado com água até ao desaparecimento de iões cloreto. O produto é seco sob pressão reduzida, a 70 °C para originar carbonato de Sevelâmero (290 g), com uma capacidade de ligação ao fosfato de 17,2 - 17,6 mEq/g. Análise elementar: C, 49,3%; H, 9,5%; N, 13,7%; O, 27,5%; Cl, <0,1%.

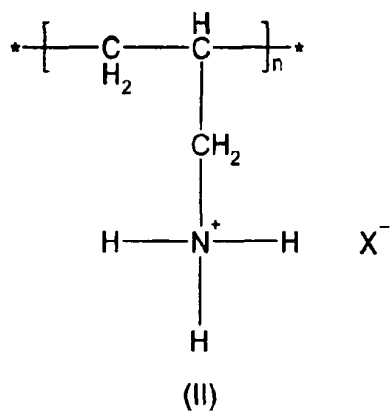
Lisboa, 25 de Março de 2011

## REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de polímeros reticulados ou seus sais compreendendo a unidade repetitiva de Fórmula (I),



e/ou Fórmula (II),

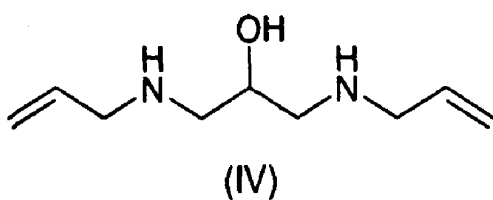


em que n é um número inteiro e X<sup>-</sup> é um anião inorgânico ou orgânico farmacêuticamente aceitável, tal como halogeneto, fosfato, fosfito, carbonato, bicarbonato, sulfato, bissulfato, hidróxido, nitrato, persulfato, sulfito, sulfureto, acetato, ascorbato, benzoato, citrato,

di-hidrogenocitrato, hidrogenocitrato, oxalato, succinato, tartarato, taurocolato, glicolato ou colato;

em que o processo compreende:

reagir alilamina na presença de um ácido com o agente de reticulação de Fórmula (IV)

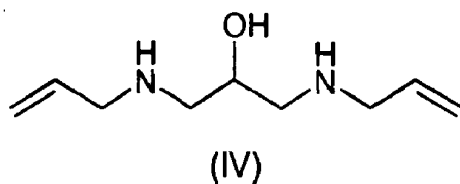


ou um seu sal, e um radical iniciador adequado em, pelo menos, um solvente adequado.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o sal do composto de Fórmula (IV) é um sal inorgânico ou orgânico, seleccionado do grupo consistindo em halogeneto, fosfato, fosfito, carbonato, bicarbonato, sulfato, bissulfato, hidróxido, nitrato, persulfato, sulfito, sulfureto, acetato, ascorbato, benzoato, citrato, di-hidrogenocitrato, hidrogenocitrato, oxalato, succinato, tartarato, taurocolato, glicolato e colato.
3. Processo de acordo com a reivindicação 2, em que o referido sal é dicloridrato.
4. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a razão de agente de reticulação de Fórmula (IV)/alilamina é de cerca de 5% a cerca de 50%, em peso, de um modo preferido, de cerca de 10% a cerca de 30%, em peso, de um modo ainda mais preferido, de cerca de 20% a cerca de 30%, em peso.

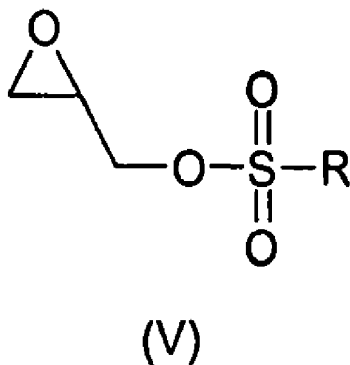
5. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-4, em que o radical iniciador é um composto azo ou um peróxido inorgânico ou orgânico.
6. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5, em que o solvente é uma mistura de água/acetonitrilo.
7. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5, compreendendo ainda a adição de, pelo menos, um tensioactivo adequado à mistura reaccional.
8. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7, compreendendo ainda o tratamento dos polímeros de poli(alilamina) reticulados finais com uma base, tais como NaOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, KOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, de um modo preferido, NaOH ou Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.
9. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-8, em que o polímero reticulado é Sevelâmero.
10. Processo de acordo com a reivindicação 9, em que, pelo menos, 90% em peso das partículas obtidas possuem um tamanho inferior a 350 µm, de um modo preferido, inferior a 300 µm, de um modo mais preferido, inferior a 260 µm, de um modo ainda mais preferido, inferior a 200 µm.
11. Polímero reticulado ou um seu sal produzido de acordo com o processo de qualquer uma das reivindicações 1-10.
12. Polímero reticulado produzido de acordo com o processo das reivindicações 1-10, em que o conteúdo de iões cloreto é inferior a 0,1%.

13. Polímero reticulado produzido de acordo com o processo das reivindicações 1-10, com uma capacidade de ligação ao fosfato compreendida entre 16 e 18 mEq/g.
14. Polímero reticulado ou um seu sal produzido de acordo com o processo de qualquer uma das reivindicações 1-10 para a remoção de fosfato de um indivíduo.
15. Sal carbonato de um polímero reticulado produzido de acordo com o processo das reivindicações 1-10 para a remoção de fosfato de um indivíduo e/ou tratar acidose metabólica.
16. Utilização de um polímero reticulado ou um seu sal produzido de acordo com o processo das reivindicações 1-10 como intermediário para a síntese de Colesevelam.
17. Utilização de um polímero reticulado ou um seu sal produzido de acordo com o processo das reivindicações 1-10 como intermediário para a produção de um medicamento para a remoção de sais biliares de um indivíduo.
18. Preparação farmacêutica compreendendo o polímero reticulado ou um seu sal produzido de acordo com o processo de qualquer uma das reivindicações 1-10 com, pelo menos, 90% em peso das partículas tendo um tamanho inferior a 350  $\mu\text{m}$ , de um modo preferido, inferior a 300  $\mu\text{m}$ , de um modo mais preferido, inferior a 260  $\mu\text{m}$ , de um modo ainda mais preferido, inferior a 200  $\mu\text{m}$ , opcionalmente em conjunto com, pelo menos, um excipiente farmacêuticamente aceitável.
19. Composto ou um seu hidrato, solvato, sal de Fórmula (IV)



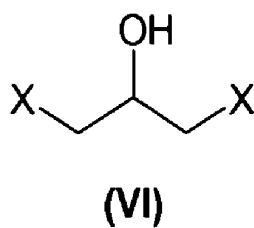
20. Processo para a preparação de um composto de acordo com a reivindicação 19, que compreende:

reagir um composto de Fórmula (V),



em que R é metilo, p-tolilo, naftilo;

ou reagindo um composto de fórmula (VI),



em que X é cloro, bromo, iodo;

com alilamina em, pelo menos, um solvente adequado, a uma temperatura adequada.

Lisboa, 25 de Março de 2010

## **RESUMO**

### **"NOVO PROCESSO NUM PASSO ÚNICO PARA A PREPARAÇÃO DE POLÍMEROS DE POLI (ALILAMINA) RETICULADOS"**

A presente invenção refere-se a um processo num passo único para a preparação de polímeros de poli(alilamina) ou seus sais utilizando o novo agente de reticulação de Fórmula (IV). Esta invenção também se refere ao composto de Fórmula (IV) assim como a um processo para a sua obtenção. Os polímeros de poli(alilamina) da invenção são úteis em medicina como polímeros de ligação a substratos.