



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 381**

51 Int. Cl.:
A61K 31/785 (2006.01)
C08F 226/02 (2006.01)
C08F 226/06 (2006.01)
C07C 215/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08775124 .4**
96 Fecha de presentación : **16.07.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2175866**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.04.2010**

54 Título: **Nuevo procedimiento de una etapa para la preparación de polímeros de poli(alilamina) reticulados.**

30 Prioridad: **17.07.2007 EP 07112604**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.05.2011

73 Titular/es: **CHEMO IBÉRICA, S.A.**
Gran Vía Carlos III, 98 - 7ª
08028 Barcelona, ES

72 Inventor/es: **Bianchi, Sabrina;**
Castelvetro, Valter;
Marras, Giovanni;
Bellomi, Sonja;
Castaldi, Graziano y
Ventimiglia, Gianpiero

74 Agente: **Zea Checa, Bernabé**

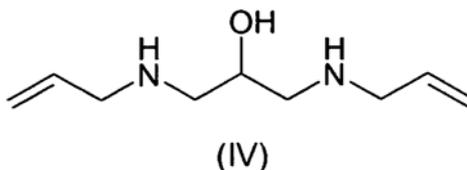
ES 2 358 381 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Campo de técnica

5 [0001] La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de una etapa para preparar polímeros de poli(alilamina) reticulados o sales de los mismos usando el nuevo agente de reticulación de Fórmula (IV).



[0002] Esta invención también se refiere al compuesto de Fórmula (IV) así como a un procedimiento para obtenerlo.

10 [0003] Los polímeros de poli(alilamina) reticulados de la invención muestran un tamaño de partículas controlado y son útiles en medicina como polímeros de unión a sustratos.

Estado de la técnica anterior

15 [0004] En los últimos años, se ha estudiado considerablemente la fijación de moléculas fisiológicamente activas, tales como una molécula farmacéutica, molécula enzimática y similares.

[0005] Los polímeros de poli(alilamina) reticulados han encontrado numerosas aplicaciones terapéuticas como polímeros de unión a sustratos:

- 20 a) en hiperfosfatemia, se proporcionan polímeros de unión a fosfato para eliminar el fosfato del tracto gastrointestinal mediante administración oral;
- b) en hipercolesterolemia, se usan polímeros de unión a ácidos biliares como un tratamiento eficiente para eliminar las sales biliares de un sujeto y, de esta manera, reducir el nivel de colesterol en el sujeto. Como el único precursor biológico de las sales biliares es el colesterol, el metabolismo del
- 25 colesterol para producir sales biliares va acompañado de una reducción simultánea del colesterol en el sujeto.

[0006] La hiperfosfatemia es una de las complicaciones principales de sujetos sometidos a hemodiálisis y juega un papel clave en la patogénesis de la calcificación cardiovascular y en el hiperparatiroidismo secundario. La

30 hiperfosfatemia, especialmente si está presente durante periodos de tiempo

prolongados, conduce a graves anormalidades en el metabolismo del calcio y el fósforo, que se manifiestan normalmente por una calcificación aberrante en las articulaciones, pulmones y ojos. Los esfuerzos terapéuticos para reducir el fosfato sérico incluyen diálisis, reducción en el fosfato alimenticio y administración oral de

5 aglutinantes de fosfato insolubles para reducir la absorción gastrointestinal. La diálisis y el fosfato alimenticio reducido normalmente son insuficientes para revertir adecuadamente la hiperfosfatemia, así que normalmente se requiere el uso de aglutinantes de fosfato para tratar a estos sujetos. Los aglutinantes de fosfato incluyen sales de calcio o aluminio, o polímeros orgánicos que actúan como resinas

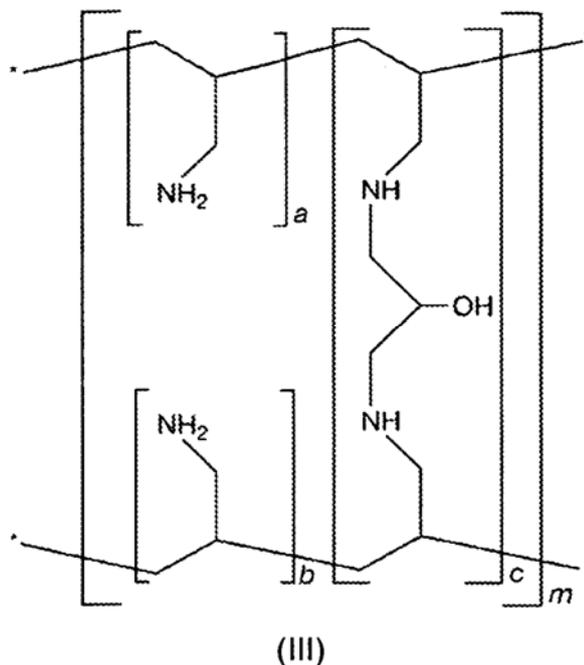
10 de intercambio iónico. Las sales de calcio se han usado ampliamente para unirse al fosfato intestinal y prevenir su absorción. Se han utilizado distintos tipos de sales de calcio para la unión a fosfato. El problema principal con todos estos agentes terapéuticos es la hipercalcemia, que provoca graves efectos secundarios tales como arritmias cardíacas, insuficiencia renal y calcificación visceral y de la piel. Se

15 requiere una monitorización frecuente de los niveles séricos de calcio durante la terapia con aglutinantes de fosfato basados en calcio. También se han usado aglutinantes de fosfato basados en aluminio para tratar la hiperfosfatemia, pero el uso prolongado de geles de aluminio conduce a acumulaciones de aluminio, y normalmente a toxicidad por aluminio, acompañada de síntomas tales como

20 encefalopatía, osteomalacia y miopatía.

[0007] Entre los aglutinantes de fosfato más ampliamente usados, el hidrocloreto de Sevelamero, un polímero orgánico que actúa como resina de intercambio iónico, muestra las mejores características de baja toxicidad y eficacia de unión.

[0008] El hidrocloreto de Sevelamero es un compuesto de Fórmula (III),



una poli(alilamina) reticulada con epiclorhidrina, que se describe en el documento EP 716 606 B1 y se comercializa con el nombre comercial Renagel®. El hidrocloreto de Sevelamero es un polímero policationico y se une al fósforo en el tracto gastrointestinal para facilitar la excreción de fósforo en las heces, inhibiendo de esta manera la absorción de fósforo del intestino, y disminuyendo así la concentración plasmática de fósforo.

[0009] La hiperfosfatemia y la acidosis metabólica frecuentemente acompañan a enfermedades asociadas con una función renal inadecuada. Los tratamientos actuales para la hiperfosfatemia no abordan el asunto de la acidosis metabólica; sus consecuencias pueden ser graves. El cuerpo humano está adquiriendo constantemente iones H⁺ del metabolismo de azúcares, grasas, proteínas y ácido láctico (producido bajo metabolismo anaeróbico). Para mantener un pH constante, el cuerpo debe excretar iones H⁺. La excreción reducida de iones H⁺ ocurre en pacientes que padecen enfermedad renal o insuficiencia renal, lo que da como resultado acidosis metabólica y, por lo tanto, un pH sanguíneo bajo debido al exceso de iones H⁺. Para tratar la acidosis metabólica, el carbonato de Sevelamero representa una buena alternativa. El carbonato de Sevelamero es un polímero de poli(alilamina) reticulado con epiclorhidrina, descrito en el documento EP 716 606 B1 y comercializado con el nombre comercial Renvela®.

[0010] La solicitud de patente WO 2007035313 describe una formulación en polvo que comprende un estabilizador aniónico farmacéuticamente aceptable y polímeros

de poli(alilamina) reticulados o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, tal como carbonato de Sevelamero, mezclado con el estabilizador aniónico. La formulación en polvo contiene menos del 5% en peso de partículas que tienen un tamaño de partículas mayor de 300 μm y menos del 5% en peso de partículas que

5 tienen un tamaño de partículas menor de 10 μm .

[0011] La reabsorción de ácidos biliares del intestino conserva el colesterol asociado a lipoproteínas en el torrente sanguíneo. Por el contrario, los niveles sanguíneos de colesterol pueden disminuirse reduciendo la reabsorción de ácidos biliares. Un método para reducir la cantidad de ácidos biliares que se reabsorben y, por lo tanto, reducir el colesterol sérico es la administración oral de compuestos que

10 secuestran los ácidos biliares y no pueden absorberse por sí mismos. Por consiguiente, los ácidos biliares secuestrados se descomponen por acción bacteriana o se excretan. Los compuestos que se han sugerido para el secuestro de ácidos biliares incluyen diversos polímeros de intercambio iónico. Uno de estos

15 polímeros es el hidrocloreto de Colesevelam, un hidrocloreto de poli(alilamina) reticulado con epíclorhidrina y alquilado con 1-bromodecano y bromuro de (6-bromohexil)-trimetilamonio, descrito en el documento EP 764,174 B1 y comercializado con el nombre comercial WelChol®. El hidrocloreto de Colesevelam es un polímero de disminución de lípidos no absorbido que se une a los ácidos

20 biliares en el intestino, impidiendo su reabsorción.

[0012] Como se ha dicho anteriormente, los polímeros de unión a fosfato, tales como hidrocloreto de Sevelamero, carbonato de Sevelamero y polímeros de unión a ácidos biliares, tales como hidrocloreto de Colesevelam, son polímeros reticulados caracterizados por alilamina como unidad de repetición, "polímeros de

25 poli(alilamina)", o una sal de los mismos. Se han usado varios métodos para preparar polímeros de poli(alilamina) reticulados.

Los métodos descritos en el documento EP 716.606 B1 para obtener polímeros de poli(alilamina) reticulados, tales como hidrocloreto de Sevelamero, implican un procedimiento en dos etapas que consiste en:

- 30
- a) preparar hidrocloreto de poli(alilamina) a partir de alilamina;
 - b) neutralizar con NaOH y reticular la poli(alilamina) con epíclorhidrina mediante una reacción de alquilación.

[0013] La patente de Estados Unidos 6.362.266 describe un procedimiento para producir un polímero de poli(alilamina) reticulado que tiene una menor cohesión a

35 partir de una solución acuosa de un polímero de poli(alilamina) reticulado lavado

tratado con un tensioactivo.

5 [0014] La patente de Estados Unidos 4.605.701 describe un procedimiento para producir un polímero reticulado globular pequeño de monoalilamina a través de una reacción de post-polimerización de un agente de reticulación con el homopolímero de monoalilamina en una emulsión inversa.

[0015] Todos estos métodos implican un procedimiento en dos etapas que no es económico y normalmente los polímeros de poli(alilamina) obtenidos son sustancias de tipo gel.

10 [0016] Cuando se obtiene una sustancia de tipo gel, son necesarios procedimientos mecánicos o químicos adicionales (por ejemplo, molido, suspensión, liofilización, ...) para transformar una sustancia de tipo gel a un estado sólido.

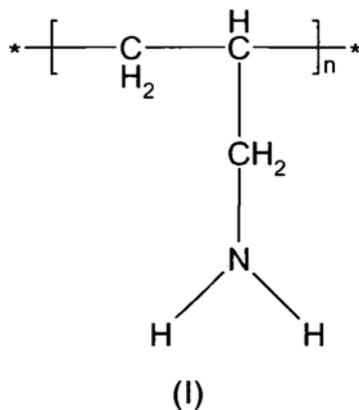
[0017] El agente de reticulación de elección en la técnica anterior es epíclorhidrina, una sustancia nociva y sospechosamente carcinógena. Además, la reticulación de poli(alilamina) con epíclorhidrina o con cualquier otra molécula difuncional adecuada puede conducir a una homogeneidad composicional pobre del polímero reticulado final. Esto es particularmente cierto si la molécula de reticulación difuncional no es soluble en el disolvente acuoso que es el disolvente de elección para la polimerización de alilamina, y si los dos grupos funcionales de dicha molécula tienen reactividad diferente. Además, la purificación del producto reticulado a partir de cualquier agente de reticulación que no ha reaccionado es un procedimiento costoso y posiblemente poco eficiente.

20 [0018] Por lo tanto, sería muy deseable un nuevo procedimiento para preparar polímeros de poli(alilamina) reticulados, un método aplicable para producir una diversidad de polímeros hiper-ramificados por medio de una sola etapa que consiste en polimerización de radicales libres en un reactor por lotes, semi-continuo o, incluso más preferentemente, continuo.

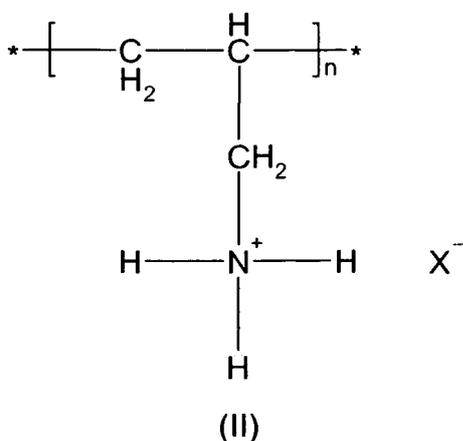
[0019] Un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo procedimiento de una etapa eficiente, económico y comercialmente útil, para preparar polímeros de poli(alilamina) reticulados o sales de los mismos, que evite las desventajas mencionadas anteriormente.

Descripción resumida de la invención

35 [0020] La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de una etapa para preparar polímeros reticulados o sales de los mismos que comprenden una unidad de repetición de Fórmula (I),



y/o de Fórmula (II),



en las que n es un número entero y X⁻ es un anión inorgánico u orgánico
 5 farmacéuticamente aceptable, tal como haluro, fosfato, fosfito, carbonato, bicarbonato, sulfato, bisulfato, hidróxido, nitrato, persulfato, sulfito, sulfuro, acetato, ascorbato, benzoato, citrato, dihidrogeno citrato, hidrogenocitrato, oxalato, succinato, tartrato, taurocolato, glicocolato, colato.

[0021] En una realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar
 10 polímeros reticulados o sales de los mismos que comprenden una unidad de repetición de Fórmula (I) y/o de Fórmula (II), como se ha definido anteriormente, haciendo reaccionar alilamina en presencia de un ácido con el agente de reticulación de Fórmula (IV) o una sal del mismo, y un iniciador de radicales adecuado en al menos un disolvente adecuado.

[0022] En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar
 15 polímeros reticulados o sales de los mismos que comprenden una unidad de repetición de Fórmula (I), y/o de Fórmula (II), como se ha definido anteriormente,

haciendo reaccionar alilamina en presencia de un ácido con el agente de reticulación de Fórmula (IV) o una sal del mismo, un iniciador de radicales adecuado y un tensioactivo adecuado en una mezcla adecuada de disolventes.

5 **[0023]** El procedimiento de esta invención permite sintetizar los polímeros de poli(alilamina) reticulados o sales de los mismos con una menor cantidad de energía requerida para la agitación durante las etapas de polimerización y purificación. Entonces, se obtienen una mejor homogeneidad química del producto final y una eliminación más sencilla y más eficiente de los monómeros que no han reaccionado.

10 **[0024]** En una realización más, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de sales carbonato de polímeros de poli(alilamina) reticulados.

[0025] En otra realización, la invención proporciona un polímero reticulado o una sal del mismo producido por el procedimiento de acuerdo con la presente invención.

15 **[0026]** En otra realización, la invención proporciona un polímero reticulado o una sal del mismo producido por el procedimiento de acuerdo con la presente invención, donde el contenido deseado de sal puede obtenerse por tratamiento de los polímeros de poli(alilamina) reticulados con una base, tal como NaOH, Na₂CO₃, NaHCO₃, KOH, K₂CO₃, KHCO₃.

20 **[0027]** En otra realización, la invención proporciona una sal carbonato de un polímero reticulado producido por el procedimiento de acuerdo con la presente invención.

[0028] El procedimiento descrito en la presente invención proporciona un polímero reticulado sólido lineal o una sal del mismo con una distribución del tamaño de partículas de una dimensión definida.

25 **[0029]** En otra realización, la invención proporciona una agrupación de polímeros reticulados particulados o una sal de los mismos obtenidos por el procedimiento de la invención en los que al menos el 90% en peso de las partículas tienen un tamaño inferior a 350 μm, preferentemente inferior a 300 μm, más preferentemente inferior a 260 μm, todavía más preferentemente inferior a 200 μm, opcionalmente junto con
30 al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0030] En otra realización, la invención proporciona una agrupación de sales carbonato particuladas del polímero reticulado obtenido de acuerdo con el procedimiento de la invención en el que el contenido de iones cloruro es inferior al 0,1% y con una capacidad de unión a fosfato comprendida entre 16 y 18 mEq/g.

35 **[0031]** En otra realización, la invención proporciona el uso de un polímero

reticulado o una sal del mismo producido por el procedimiento de acuerdo con la presente invención, para la preparación de un medicamento para eliminar el fosfato de un sujeto y/o para el tratamiento de la acidosis metabólica.

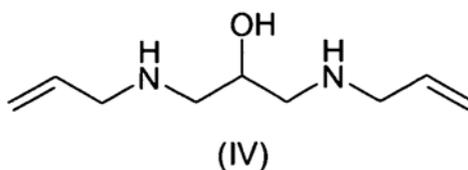
5 **[0032]** En otra realización, la invención proporciona el uso de la sal carbonato de un polímero reticulado producido por el procedimiento de acuerdo con la presente invención, para la preparación de un medicamento para eliminar el fosfato y/o para el tratamiento de la acidosis metabólica.

10 **[0033]** En otra realización, la invención proporciona el uso de un polímero reticulado o una sal del mismo producido por el procedimiento de acuerdo con la presente invención, como intermedio en la síntesis de Colesevelam.

[0034] En otra realización, la invención proporciona el uso de un polímero reticulado o una sal del mismo producido por el procedimiento de la presente invención como intermedio para la preparación de un medicamento para eliminar sales biliares de un sujeto.

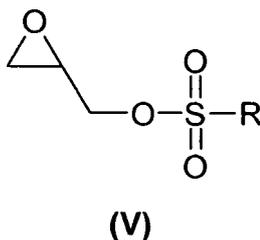
15 **[0035]** En otra realización, la invención proporciona una preparación farmacéutica que comprende el polímero reticulado o una sal del mismo obtenido con el procedimiento de la invención en el que al menos el 90% en peso de las partículas tienen un tamaño inferior a 350 μm , preferentemente inferior a 300 μm , más preferentemente inferior a 260 μm , todavía más preferentemente inferior a 200 μm ,
20 opcionalmente junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0036] Esta invención también se refiere a un nuevo compuesto de Fórmula (IV), o un hidrato, solvato o sal del mismo, útil como co-monómero y/o agente de reticulación,

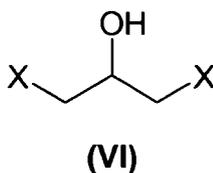


25 en el que la sal es una sal inorgánica u orgánica, o una combinación de las mismas, tal como haluro, fosfato, fosfito, carbonato, bicarbonato, sulfato, bisulfato, hidróxido, nitrato, persulfato, sulfito, sulfuro, acetato, ascorbato, benzoato, citrato, dihidrogeno citrato, hidrógeno citrato, oxalato, succinato, tartrato, taurocolato, glicocolato, colato.

30 **[0037]** En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula (IV) o un hidrato, solvato o sal del mismo, que comprende: hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (V),



en la que R es metilo, p-tolilo, naftilo;
o hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI),



- 5 en la que X es cloro, bromo, yodo;
con alilamina en al menos un disolvente adecuado, a una temperatura adecuada.

Descripción detallada de la invención

10 **[0038]** Todos los términos que se usan aquí en esta solicitud, a menos que se indique otra cosa, se entenderán en su significado normal que es conocido en la técnica. Otras definiciones más específicas para ciertos términos que se usan en la presente solicitud son como se explican más adelante y pretenden aplicarse uniformemente a lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones, a menos que una definición explicada expresamente de otra forma proporcione una

15 definición más amplia.

[0039] El término "polimerización" se usa en términos de significados que implican no sólo homopolimerización, sino también copolimerización, y también existe el caso en el que el término "polímero" se usa en términos de significados que implican no sólo un homopolímero, sino también un copolímero.

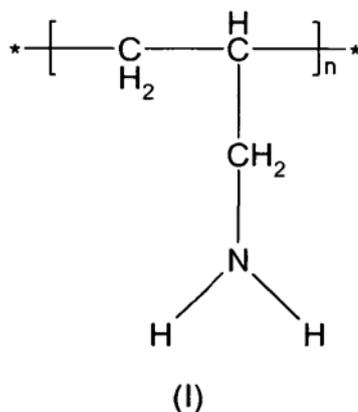
20 **[0040]** La expresión "unidad de repetición" se refiere a una porción de una cadena de polímeros obtenida a partir de una sola molécula de monómero.

[0041] la expresión "reticulación o reticulado" se refiere a una interconexión entre cadenas de polímeros.

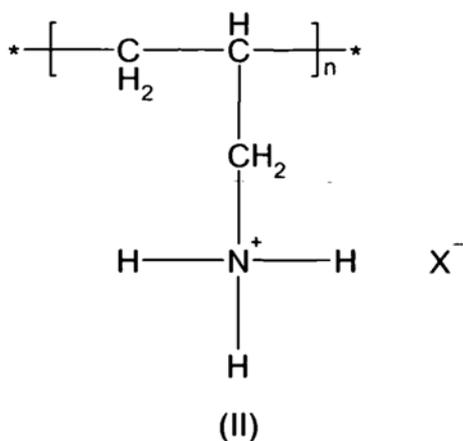
25 **[0042]** La expresión "agente de reticulación" se refiere a un agente que induce la producción de reticulación, ramificación o una combinación de las mismas.

[0043] El término "poli(alilamina)" se refiere a una porción de un polímero que

comprende una unidad de repetición de Fórmula (I),



y/o de Fórmula (II),



- 5 en las que n es un número entero y X⁻ es un anión inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable, tal como haluro, fosfato, fosfito, carbonato, bicarbonato, sulfato, bisulfato, hidróxido, nitrato, persulfato, sulfito, sulfuro, acetato, ascorbato, benzoato, citrato, dihidrogeno citrato, hidrógeno citrato, oxalato, succinato, tartrato, taurocolato, glicocolato, colato.
- 10 **[0044]** La expresión "peróxido inorgánico u orgánico" se refiere a peróxido de hidrógeno, persulfato potásico o de amonio y similares, y a peróxido aromático o alifático, tal como peróxido de dicumilo, dibencilo, di-terc-butilo, acetilacetona, metiletilcetona y similares, respectivamente.
- [0045]** El término "compuesto azo" se refiere a una molécula orgánica que contiene un grupo aza, tal como azobisisobutironitrilo, dihidrocloruro de 2,2'-azobis(2-amidinopropano), dihidrocloruro de 2,2'-azobis[2-(2-imidazolin-2-il)]propano, dihidrocloruro de 2,2'-azobis 2-(5-metil-2-imidazolin-2-il)]propano y similares. El término "haluro" se refiere a anión bromuro, cloruro, fluoruro y yoduro,
- 15

preferentemente bromuro, cloruro.

[0046] El término "alcohol inferior" se refiere a restos alquilo de cadena lineal o ramificada que contienen de 1 a 4 átomos de carbono con un grupo hidroxilo, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, 1-butanol, 2-butanol, terc-butanol y similares.

[0047] El término "hidrato" se refiere a un solvato que comprende un compuesto descrito o reivindicado y una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua.

[0048] El término "solvato" se refiere a un complejo molecular que comprende un compuesto descrito o reivindicado y una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de una o más moléculas de disolvente (por ejemplo, EtOH).

[0049] Las expresiones "emulsión" y "polimerización por emulsión" se usan en lo sucesivo en la presente memoria, pero no son exclusivas y también se refieren a otras realizaciones posibles, tales como suspensión y polimerización por suspensión, o microemulsión y polimerización por microemulsión.

[0050] El término "emulsión" se refiere a una mezcla de dos fases inmiscibles, donde una fase de aceite se dispersa finamente en una fase de agua continua.

[0051] La expresión "polimerización por emulsión" se refiere a un procedimiento en el que pueden producirse polímeros solubles en lípidos en una fase de aceite dispersada dentro de una fase de agua continua. El polímero formado permanece en las gotitas de aceite dispersado.

[0052] Las expresiones "emulsión inversa", "suspensión inversa" y "microemulsión inversa" se refieren a una emulsión (suspensión, microemulsión, respectivamente) en la que la fase continua es un aceite (un medio inmiscible en agua) y la fase dispersada es una solución acuosa, a diferencia de las emulsiones convencionales en las que una fase de aceite se dispersa finamente en una fase de agua continua.

[0053] La expresión "polimerización por emulsión inversa" se refiere a un procedimiento en el que pueden producirse polímeros solubles en agua en una fase de agua dispersada dentro de una fase orgánica inmiscible en agua continua. El polímero formado permanece en las gotitas de agua dispersada y no afecta de forma significativa a la viscosidad de la emulsión.

[0054] El término "tensioactivo" se refiere a agentes humectantes que cambian la tensión de superficie de un líquido, y disminuyen la tensión interfacial entre dos líquidos, aumentando la estabilidad cinética de las emulsiones.

[0055] El término "reticulación" se refiere a una interconexión entre cadenas de

polímeros. La expresión "agente de reticulación" se refiere a un agente que induce la producción de reticulación, ramificación o una combinación de las mismas.

[0056] El término "excipiente" en la presente memoria significa cualquier sustancia, que no es por sí misma un agente terapéutico, usada como soporte o vehículo para la dosificación de un agente terapéutico a un sujeto o añadida a una composición farmacéutica para mejorar sus propiedades de manipulación o almacenamiento o para permitir o facilitar la formación de una unidad de dosificación de la composición en un artículo discreto tal como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, gránulo, sedimento, gragea, pastilla, elixir, jarabe, solución, suspensión, emulsión, gota, loción, pulverización, tintura, crema, pomada, gel, ungüento, supositorios y dispositivos transdérmicos para administraciones por vía oral, entérica, parenteral tópica. La expresión "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, junto con un excipiente farmacéutico adecuado.

[0057] Como se usa en la presente memoria, el tamaño de partículas se refiere al tamaño de partículas medio en número medido por técnicas convencionales de medición del tamaño de partículas bien conocidas por los expertos en la materia, tales como análisis de tamiz y experimentos de granulometría Malvern.

[0058] El término "aproximadamente" incluye el rango de error experimental que puede aparecer típicamente en una medición.

[0059] La presente invención proporciona un nuevo procedimiento para preparar polímeros reticulados o sales de los mismos que comprenden una unidad de repetición de Fórmula (I), y/o de Fórmula (II), como se ha definido anteriormente. El procedimiento de esta invención es un procedimiento de una etapa particularmente adecuado para la preparación gran escala. Puede realizarse por polimerización homogénea (solución) (Método A) o por polimerización por emulsión inversa, suspensión inversa o polimerización por microemulsión inversa (Método B), donde se requiere al menos un tensioactivo.

[0060] En una realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar polímeros reticulados o sales de los mismos que comprenden una unidad de repetición de Fórmula (I) y/o de Fórmula (II), como se ha definido anteriormente, comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar la alilamina disponible en el mercado en presencia de un ácido con el nuevo agente de reticulación de Fórmula

(IV), o una sal del mismo, como se ha definido anteriormente, y un iniciador de radicales adecuado en al menos un disolvente adecuado (Método A).

[0061] Para el procedimiento de esta invención, la sal preferida del compuesto de Fórmula (IV) es el dihidrocloruro.

5 **[0062]** La relación de agente de reticulación de Fórmula (IV)/alilamina es de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 50% en peso, preferentemente de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 30% en peso.

[0063] El ácido es un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, fosforoso o similares. Preferentemente, el ácido es ácido
10 clorhídrico. Preferentemente, la relación de ácido/alilamina es de al menos 1:1 mol/mol.

[0064] Cualquier iniciador de radicales o combinación de iniciadores de radicales conocida por los expertos en la materia es adecuada para el procedimiento de esta invención. Pueden usarse compuestos azo, peróxidos inorgánicos u orgánicos u
15 otros sistemas que pueden activarse térmicamente o por una reacción redox. Preferentemente, el iniciador de radicales es un compuesto azo, tal como azobisisobutironitrilo, dihidrocloruro de 2,2'-azobis(2-amidinopropano), dihidrocloruro de 2,2'-azobis[2-(2-imidazolin-2-il)propano], dihidrocloruro de 2,2'-azobis[2-(5-metil-2-imidazolin-2-il)propano]; más preferentemente, los compuestos
20 aza son dihidrocloruro de 2,2'-azobis(2-amidino-propano) y/o dihidrocloruro de 2,2'-azobis[2-(2-imidazolin-2-il)propano]; aún más preferentemente, el compuesto aza es dihidrocloruro de 2,2'-azobis[2-(2-imidazolin-2-il)propano].

[0065] Para el procedimiento de la presente invención puede usarse cualquier disolvente adecuado conocido por los expertos en la materia.

25 **[0066]** Para el Método A, un disolvente adecuado es agua o un disolvente orgánico y/o una mezcla de los mismos. Un disolvente orgánico adecuado es un disolvente miscible con agua (por ejemplo, alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, terc-butanol; éteres, tales como tetrahidrofurano, dioxano; cetonas, tales como acetona; disolventes apróticos polares, tales como acetonitrilo, piridina; etc.). Preferentemente, son disolventes adecuados agua o una mezcla de
30 agua y acetonitrilo. Más preferentemente, la polimerización se realiza en una mezcla de agua y acetonitrilo.

[0067] Preferentemente, se prepara una solución de la alilamina y el compuesto de Fórmula (IV) en agua y acetonitrilo en la relación deseada, en la que la
35 concentración global de alilamina es de aproximadamente el 20 a aproximadamente

el 30% en peso.

[0068] Preferentemente, la relación de agua/acetonitrilo es de aproximadamente 1:2,5 a aproximadamente 1:3,5 volumen/volumen.

5 **[0069]** Preferentemente, se añade agua en forma de ácido clorhídrico acuoso al 37%.

[0070] Una temperatura adecuada está comprendida preferentemente entre la temperatura de descomposición para una semi-vida de diez horas del iniciador de radicales usado y la temperatura de reflujo del sistema.

10 **[0071]** Cuando se usa una mezcla de agua y acetonitrilo, se obtiene un polímero de poli(alilamina) reticulado o una sal del mismo en un estado sólido en forma de partículas granulares. Cuando se obtiene un sólido a partir de una mezcla de reacción, su aislamiento, recuperación, purificación, filtración, secado, etc... son más sencillos que cuando se obtiene una sustancia de tipo gel. No son necesarios los procedimientos mecánicos o químicos que se usan para transformar una
15 sustancia de tipo gel en un estado sólido.

[0072] El tratamiento puede realizarse generalmente usando procedimientos conocidos para la separación de la forma sólida de las aguas madre, por ejemplo por filtración, con o sin la ayuda de presión y/o vacío, o por centrifugación, o por decantación.

20 **[0073]** Con el procedimiento de la presente invención, los polímeros reticulados o sales de los mismos se obtuvieron en forma de partículas sólidas discretas en las que al menos el 90% en peso de las partículas tenían un tamaño inferior a 350 μm , preferentemente inferior a 300 μm , más preferentemente inferior a 260 μm , todavía más preferentemente inferior a 200 μm . Por ejemplo, en diferentes procedimientos
25 experimentales, se obtuvieron partículas sólidas en las que al menos el 90% en peso de las partículas tenían un tamaño de 300, 254, 245, 192 ó 191 μm .

[0074] El tamaño de partículas del polvo del fármaco es un factor importante en la tecnología farmacológica. Si la distribución del tamaño de partículas no es uniforme, el polvo puede segregarse de acuerdo con los diferentes tamaños de partículas, lo
30 cual puede dar como resultado una dosificación inexacta o un rendimiento no incoherente. Una distribución uniforme del tamaño de partículas asegura una mejor fluidez, disolución, calidad de compresión, etc. Una distribución uniforme del tamaño de partículas asegura un índice de disolución uniforme si se quiere disolver el polvo, un índice de sedimentación uniforme si el polvo se usa en una suspensión,
35 y minimiza la estratificación cuando los polvos se almacenan o se transportan.

[0075] En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar polímeros reticulados o sales de los mismos que comprenden una unidad de repetición de Fórmula (I) y/o de Fórmula (II), como se ha definido anteriormente, comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar alilamina en presencia de un ácido con el agente de reticulación de Fórmula (IV), o una sal del mismo, como se ha definido anteriormente, un iniciador de radicales adecuado y al menos un tensioactivo adecuado en al menos un disolvente adecuado (Método B), en un sistema heterogéneo que consiste en una emulsión de fase inversa, también conocido como emulsión de tipo agua en aceite (agua/aceite), denominada en lo sucesivo una emulsión inversa; o en una suspensión inversa o en una microemulsión inversa.

[0076] Antes de la polimerización, la solución acuosa de la alilamina se emulsiona en un disolvente orgánico adecuado con un tensioactivo adecuado o mezcla de tensioactivos. La emulsión inversa resultante puede estabilizarse y modificarse con una elección adecuada del tensioactivo o la mezcla de tensioactivos.

[0077] Cualquier tensioactivo conocido por los expertos en la materia puede usarse para el procedimiento de la presente invención. Los tensioactivos adecuados incluyen, pero sin limitación, derivados de éster de ácidos grasos saturados o insaturados, no iónicos, tales como mono- o poliéster de ácidos grasos de sorbitán, como se ejemplifica por la familia de tensioactivos Span disponible en el mercado, o mono- o poliéster de ácidos grasos de un sorbitán polietoxilado, como se ejemplifica por la familia de tensioactivos Tween disponible en el mercado, o mono- o poliéster de ácidos grasos de glicerol; derivados de éteres polietoxilados no iónicos de un alcohol graso, como se ejemplifica por la familia de tensioactivos Brij disponible en el mercado, o derivados de éteres polietoxilados de un alquilfenol, como se ejemplifica por la familia de tensioactivos Triton disponible en el mercado; tensioactivos catiónicos, tales como una sal de polialquilamonio de cadena larga de hidrocarburo; o una mezcla de ellos. Preferentemente, los tensioactivos son derivados de éster de ácidos grasos no iónicos, tales como Span 85, Span 65, Span 60, Tween 60 y similares, y/o éter polietoxilado de un alcohol graso, tal como Brij-58. Más preferentemente, el tensioactivo es Span 85 y/o Brij-58.

[0078] Para el Método B, un disolvente adecuado es una mezcla de disolventes, preferentemente agua y un disolvente orgánico inmiscible con la fase acuosa, dado que no está presente ninguna reactividad con alilamina y su punto de ebullición es superior a la temperatura de polimerización a presión atmosférica. Se prefiere una

gravedad específica de los disolventes orgánicos no demasiado diferente de la de la solución acuosa. Los disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, un hidrocarburo de baja viscosidad, tal como hexano, heptano, ciclohexano, tolueno y similares; un hidrocarburo clorado, tal como tetracloruro de carbono, tricloroetileno, 5 diclorometano, cloroformo, clorobenceno y similares; o mezclas de los mismos. Los disolventes preferidos incluyen ciclohexano, tolueno y clorobenceno. Los disolventes más preferidos incluyen ciclohexano y clorobenceno. En caso del procedimiento de polimerización por microemulsión inversa, pueden usarse, como una alternativa, disolventes adecuados bien conocidos por los expertos en la 10 materia, o como un tercer disolvente para producir una microemulsión inversa. Un disolvente adecuado es un alcohol, tal como metanol o etanol o similares. La microemulsión inversa es un sistema coloidal termodinámicamente estable y se genera espontáneamente o sólo con poca agitación para acelerar el procedimiento, a diferencia de una emulsión inversa o suspensión inversa convencional.

15 **[0079]** La composición global de la emulsión y la energía transferida al sistema durante el procedimiento de emulsificación influyen en la morfología, el tamaño medio y la distribución de tamaño de las gotitas de la solución acuosa dispersada en el medio orgánico, y en la estabilidad de la emulsión.

20 **[0080]** Para aumentar la conversión de la polimerización, puede realizarse una adición secuencial o semi-continua del iniciador de radicales libres, para mantener la concentración de estado estacionario de los radicales libres activos al mismo nivel a lo largo de todo el periodo de polimerización prolongado.

25 **[0081]** Preferentemente, una solución acuosa de la alilamina y el compuesto de Fórmula (IV) en la relación molar deseada, donde la concentración global de la alilamina es de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 80% en peso, preferentemente del 50 al 70% en peso, se emulsiona con un disolvente adecuado. La cantidad relativa de la fase acuosa con respecto a la fase orgánica inmisible puede variar en un amplio intervalo, preferentemente la fase acuosa está entre el 30 y el 50% en vol.

30 **[0082]** En los polímeros de poli(alilamina) reticulados obtenidos con el procedimiento de la presente invención, los grupos básicos pueden estar salificados. Un polímero reticulado con el contenido deseado de sal puede obtenerse tratando los polímeros de poli(alilamina) reticulados con una base adecuada, como es bien sabido por los expertos en la materia. Una base adecuada 35 es, por ejemplo, NaOH, Na₂CO₃, NaHCO₃, KOH, K₂CO₃, KHCO₃. Preferentemente,

una base adecuada es NaOH o Na₂CO₃.

[0083] De acuerdo con un procedimiento general adicional, las sales de compuestos de Fórmula (I) y/o de Fórmula (II) pueden convertirse en sales alternativas de Fórmula (I) y/o de Fórmula (II) empleando técnicas de interconversión iónica adecuadas bien conocidas por una persona experta en la materia.

[0084] En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de una sal carbonato de un polímero de poli(alilamina) reticulado que comprende:

- 10 a) disolver carbonato sódico en agua a una temperatura de 30 a 40°C;
- b) añadir en porciones una sal hidrocloreto del polímero de poli(alilamina) reticulado a la solución;
- c) agitar la mezcla obtenida en b);
- d) recuperar el sólido por filtración y suspenderlo de nuevo en agua;
- 15 e) filtrar, lavar y secar la sal carbonato de un polímero de poli(alilamina) reticulado.

[0085] Se disuelve carbonato sódico en agua a una temperatura de aproximadamente 30 a 40°C. Preferentemente, la relación de carbonato sódico/agua es de aproximadamente 50 a 85 peso/volumen, preferentemente de 20 62,5 peso/volumen.

[0086] A esta solución se le añade en porciones una sal hidrocloreto del polímero de poli(alilamina) reticulado. Preferentemente, la relación de polímero poli(alilamina) reticulado/carbonato sódico es de aproximadamente 1,5 a 1,6 peso/peso. La mezcla obtenida en la etapa b) se agita durante una hora y después el sólido se recupera por filtración y se suspende de nuevo en agua durante al menos 20 minutos. Finalmente, se recupera la sal carbonato del polímero de poli(alilamina) reticulado por métodos bien conocidos por los expertos en la materia para la separación del sólido de las aguas madre, por ejemplo por filtración, con o sin la ayuda de presión y/o vacío, o por centrifugación, o por decantación. El sólido 30 recogido se lava con agua y se seca por métodos convencionales bien conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo a presión reducida, opcionalmente por calentamiento a presión reducida. Cuando se usa hidrocloreto de Sevelamero, se obtiene carbonato de Sevelamero.

[0087] Las partículas de carbonato de Sevelamero obtenidas con el procedimiento 35 de la presente invención tienen un bajo contenido de iones cloruro, preferentemente

el contenido de iones cloruro es inferior al 0,1%, y se obtiene en forma de un polvo no higroscópico, con un tamaño de partículas controlado. Al menos el 90% en peso de las partículas obtenidas tienen un tamaño inferior a 350 μm , preferentemente inferior a 300 μm , más preferentemente inferior a 260 μm , todavía más preferentemente inferior a 200 μm . Más preferentemente, el 10% en peso de las partículas obtenidas con el procedimiento de la presente invención tienen un tamaño inferior a 20,8 μm . Por ejemplo, en diferentes procedimientos experimentales, se obtuvieron partículas sólidas en las que al menos el 90% en peso de las partículas tenían un tamaño de 258, 246, 197 ó 185 μm .

10 **[0088]** El carbonato de Sevelamero obtenido con el procedimiento de la presente invención también muestra una capacidad de unión a fosfato comprendida entre aproximadamente 16 y 18 mEq/g.

[0089] Con el procedimiento de la presente invención, la polimerización de monómeros de alilamina con el nuevo compuesto de Fórmula (IV) o una sal del mismo conduce a polímeros de poli(alilamina) reticulados con la misma estructura química general obtenida con la técnica anterior, pero sin la necesidad de epíclorhidrina como agente de reticulación.

[0090] Otros aspectos beneficiosos de la presente invención pueden resumirse:

- 20 a) es un procedimiento de una etapa, así que es un procedimiento rentable, eficiente, económico, comercialmente útil;
- b) se usa menos energía para la agitación durante las etapas de polimerización y purificación: después, se obtienen una mejor homogeneidad química del producto final, eliminación más sencilla y más eficiente de los monómeros que no han reaccionado a partir de partículas de polímeros;
- 25 c) la energía transferida al sistema durante el procedimiento de emulsificación influye en la morfología, el tamaño medio y la distribución de tamaño de las gotitas de una solución acuosa dispersada en el medio orgánico, y la estabilidad de la emulsión;
- 30 d) los polímeros de poli(alilamina) reticulados se obtienen en forma de partículas sólidas discretas, con una distribución del tamaño de partículas de una dimensión definida.

[0091] Con este procedimiento se obtiene una agrupación de polímeros reticulados particulados o una sal de los mismos en los que al menos el 90% en peso de las partículas tienen un tamaño inferior a 350 μm , preferentemente inferior a 300 μm ,

más preferentemente inferior a 260 μm , todavía más preferentemente inferior a 200 μm , sin necesidad de molienda o pulverización adicional, u otra etapa para reducir el tamaño de partículas.

5 **[0092]** En otra realización, la invención proporciona una agrupación de polímeros reticulados particulados o una sal de los mismos producidos de acuerdo con el procedimiento de la presente invención en el que al menos el 90% en peso de las partículas tienen un tamaño inferior a 350 μm , preferentemente inferior a 300 μm , más preferentemente inferior a 260 μm , todavía más preferentemente inferior a 200 μm , opcionalmente junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 **[0093]** En otra realización, la invención proporciona un polímero reticulado o una sal del mismo producido por el procedimiento de la invención. Preferentemente, la invención se refiere a Sevelamero o una sal del mismo que puede obtenerse de acuerdo con la presente invención.

15 **[0094]** La invención también se refiere a las sales carbonato del polímero reticulado que puede obtenerse de acuerdo con la presente invención, preferentemente la invención se refiere a carbonato de Sevelamero.

[0095] En otra realización, la invención proporciona un polímero reticulado o una sal del mismo producido por el procedimiento de la presente invención para eliminar el fosfato de un sujeto.

20 **[0096]** En otra realización, la invención proporciona una sal carbonato de un polímero reticulado producido por el procedimiento de la presente invención para eliminar el fosfato y/o tratar la acidosis metabólica de un sujeto.

25 **[0097]** En otra realización, la invención proporciona el uso de un polímero reticulado o una sal del mismo, preferentemente carbonato, producido de acuerdo con el procedimiento de la presente invención para la preparación de un medicamento para eliminar el fosfato de un sujeto y/o para el tratamiento de la acidosis metabólica.

30 **[0098]** En otra realización, la invención proporciona una preparación farmacéutica que comprende el polímero reticulado o una sal del mismo, preferentemente carbonato, producido de acuerdo con el procedimiento de la presente invención en el que al menos el 90% en peso de las partículas tienen un tamaño inferior a 350 μm , preferentemente inferior a 300 μm , más preferentemente inferior a 260 μm , todavía más preferentemente inferior a 200 μm , opcionalmente junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 **[0099]** La invención también se refiere a una preparación farmacéutica que

comprende Sevelamero o una sal del mismo, preferentemente carbonato, producido de acuerdo con el procedimiento de la invención, en el que al menos el 90% en peso de las partículas tienen un tamaño inferior a 350 μm , preferentemente inferior a 300 μm , más preferentemente inferior a 260 μm , todavía más preferentemente inferior a 200 μm , opcionalmente junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los campos de uso, la dosificación a administrar y las formas apropiadas de dosificación se conocen de, y se describen, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos 5.496.545; Patente de Estados Unidos 6.083.495, Patente de Estados Unidos 6.509.013; Patente de Estados Unidos 6.733.780; Patente de Estados Unidos 6.858.203; Patente de Estados Unidos 7.014.846; documento US 2006/171916; documento EP 1,379,258 B1.

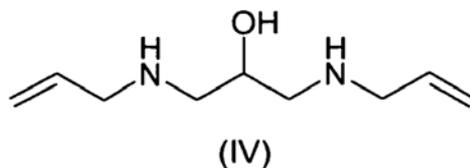
[0100] Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos por los expertos en la materia. Los excipientes incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, inhibidores de la disgregación, aceleradores de la absorción, agentes de unión, vehículos, agentes de suspensión/dispersión, formadores de película/recubrimientos, adhesivos, antiadherentes, agentes humectantes, lubricantes, deslizantes, conservantes, sorbentes, agentes tensioactivos, antioxidantes, sustancias añadidas para enmascarar o contrarrestar un sabor u olor desagradable, colorantes, fragancias, agentes aromatizantes, edulcorantes y sustancias añadidas para mejorar el aspecto de la composición.

[0101] Una persona experta en la materia conoce una diversidad de estos compuestos excipientes adecuados para formular una composición farmacéutica. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como la vía de administración particular, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

[0102] Además, la invención proporciona un procedimiento para preparar intermedios que son útiles para preparar polímeros de unión a sustratos útiles en medicina, tales como Colesevelam. En otra realización, la invención proporciona el uso de un polímero reticulado o una sal del mismo producido por el procedimiento de la presente invención como intermedio en la síntesis de Colesevelam.

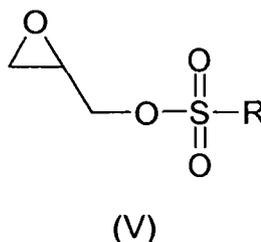
[0103] En otra realización, la invención proporciona el uso de un polímero reticulado o una sal del mismo producido por el procedimiento de la presente invención como intermedio para la preparación de un medicamento para eliminar sales biliares de un sujeto.

[0104] En otra realización, la invención proporciona un compuesto, o un hidrato, un solvato o una sal del mismo de Fórmula (IV)



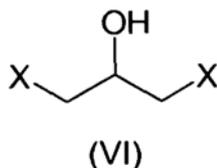
que es útil como co-monómero y/o agente de reticulación. Una sal del compuesto (IV) es como se ha definido anteriormente. La sal preferida del compuesto de Fórmula (IV) es un dihidrocloruro.

[0105] En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula (IV), o un hidrato, un solvato o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (V),



10

en la que R es metilo, p-tolilo, naftilo;
o hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (VI),



en la que X es cloro, bromo, yodo;

15 con alilamina en al menos un disolvente adecuado, a una temperatura adecuada.

[0106] Para preparar el compuesto de Fórmula (IV) puede usarse cualquier disolvente adecuado conocido por los expertos en la materia. Los disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, un hidrocarburo, tal como tolueno o similar; un alcohol, tal como metanol o etanol o similares; un hidrocarburo clorado, tal como diclorometano o cloroformo o similares; un éster, tal como acetato de etilo o similar; un éter, tal como THF o dioxano o similares; una cetona, tal como acetona o similar; un nitrilo, tal como acetonitrilo o similar; una amida, tal como N,N-dimetilformamida o similar; un sulfóxido, tal como dimetilsulfóxido o similar; agua, o mezclas de los

20

mismos. Los disolventes preferidos incluyen un éter, preferentemente tetrahidrofurano, o una mezcla de agua y tetrahidrofurano. Los compuestos de Fórmula (V) se preparan de acuerdo con Sharpless K. B. et al, J. Org. Chem., 1989, 54, 1295-1304.

5 **[0107]** Los compuestos de Fórmula (VI) son compuestos disponibles en el mercado.

[0108] El procedimiento para preparar el compuesto de Fórmula (IV) es particularmente adecuado para la preparación a gran escala.

10 **[0109]** El compuesto preferido de Fórmula (V) es el tosilato de glicidilo (Va) (R = p-tolilo).

[0110] En una realización particular, se añadió una solución de tosilato de glicidilo de Fórmula (Va) en tetrahidrofurano a una mezcla de agua y alilamina, a una temperatura adecuada. Una temperatura adecuada es una temperatura para que se complete la reacción. La temperatura preferida es de aproximadamente 55°C a
15 aproximadamente 65°C. Preferentemente, la relación de tosilato de glicidilo de Fórmula (Va)/alilamina es de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:3 peso/peso. La mezcla resultante se concentró para dar un residuo. Se añadieron un disolvente adecuado y un ácido adecuado para recuperar una sal del compuesto de
20 Fórmula (IV). Un disolvente adecuado es un alcohol, preferentemente un alcohol inferior. Los ejemplos de disolventes alcohólicos incluyen, pero sin limitación, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, terc-butanol; preferentemente, el disolvente alcohólico es isopropanol.

[0111] Un ácido adecuado es un ácido inorgánico u orgánico, tal como ácido
25 hidrácido, ácido fosfórico, ácido fosforoso, ácido carbónico, carbonato monoácido, ácido sulfúrico, ácido hidrogenosulfúrico, ácido nítrico, ácido persulfúrico, ácido sulfuroso, sulfuro monoácido, ácido acético, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido dihidrogenocítrico, ácido hidrogenocítrico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido taurocólico, ácido glicocólico, ácido cólico. El ácido preferido es ácido clorhídrico acuoso al 37%.

30 **[0112]** Una temperatura preferida para precipitar un compuesto de Fórmula (IV) está comprendida en un intervalo de aproximadamente 5°C a 10°C. El compuesto de Fórmula (IV) se recuperó por métodos bien conocidos por los expertos en la materia para la separación del sólido de las aguas madre, por ejemplo por filtración, con o sin la ayuda de presión y/o vacío, o por centrifugación, o por decantación. El
35 sólido recogido se lava con al menos un disolvente adecuado y se seca por

métodos convencionales bien conocidos por los expertos en la materia. El compuesto de Fórmula (IV) puede usarse en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 **[0113]** Un experto en la técnica apreciará que ajustando la concentración, la temperatura y el tiempo, puede optimizarse el rendimiento del compuesto de Fórmula (IV).

[0114] De acuerdo con un procedimiento general adicional, las sales de los compuestos de Fórmula (IV) pueden convertirse en sales alternativas de de Fórmula (IV) empleando técnicas de interconversión iónica adecuadas bien conocidas por una persona experta en la materia. Las sales de compuestos de
10 Fórmula (IV) pueden convertirse en una base correspondiente tratándolas con una base adecuada, tal como NaOH, como es bien sabido por los expertos en la materia.

[0115] Aunque la presente invención se ha descrito en términos de sus realizaciones específicas, ciertas modificaciones y equivalentes serán evidentes
15 para los expertos en la materia y se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

[0116] En lo siguiente, la presente invención se ilustrará por medio de algunos ejemplos, que no se pretende que se vean como limitación del alcance de la
20 invención.

Ejemplos

[0117] Las siguientes abreviaturas se refieren, respectivamente, a las definiciones que se indican a continuación:

25 THF (tetrahidrofurano), TLC (cromatografía de capa fina), VA-044 (dihidrocloruro de 2,2'-azobis[2-(2-imidazolin-2-il)propano]) y V-50 (dihidrocloruro de 2,2'-azobis(2-amidinopropano)), ambos de Wako Chemicals.

Tensioactivo Brij-58 es un oligooxietileno hexadecil éter con 20 unidades de repetición de óxido de etileno, suministrado por Sigma-Aldrich.
30

Tensioactivo Span-85 es un trioleato de sorbitán, suministrado por Sigma-Aldrich.

[0118] Los datos de TLC y RMN proporcionados en los ejemplos que se describen a continuación se obtienen como sigue:

35 La TLC se realizó sobre gel de sílice con indicador fluorescente 254 nm, 5-

17 μm , diámetro medio del poro 60 Å.

Los espectros de ^1H RMN se realizaron en un Jeol Eclipse 300, usando D_2O como disolvente. Los desplazamientos químicos se indican en δ ppm con respecto a TMS.

5 El ensayo de unión a fosfato se realizó de acuerdo con J. R. Mazzeo et al., Journal of Pharmaceutical and Biomedical Assay, 19 (1999) 911-915. El ensayo desarrollado para este propósito implica mezclar el polímero con una solución de concentración de fosfato conocida, eliminar por filtración el aducto de polímero-fosfato, y cuantificar la concentración de fosfato no
10 unido por cromatografía de iones. La capacidad de unión se expresa como mEq/g.

Ejemplo 1

Preparación de 1,3-bis-alilamino-2-propanol (IV), sal dihidrocloruro.

15 **[0119]** Un matraz de cuatro bocas de 1 L, equipado con un agitador mecánico, sonda de temperatura, embudo de adición y un condensador con una entrada de gas nitrógeno en la parte superior, se cargó con alilamina (321 g, 5,62 mol) y agua (46 mL). La mezcla resultante se calentó a 57°C y, mientras se mantenía en agitación vigorosa, se añadió gota a gota una solución de tosilato de glicidilo (Va)
20 (128 g, 0,561 mol) en THF (128 mL). Cuando se completó la adición de (Va), la reacción se dejó en agitación a 62°C durante 45 minutos. El progreso de la reacción y/o su completitud se controlaron por TLC para determinar la desaparición de (Va) (eluyente: n-hexano/acetato de etilo 7:3 volumen/volumen). La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo a presión reducida, se añadió isopropanol (700
25 mL) y el pH de la solución se ajustó a 1-1,5 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso (37%, 148 mL). Mientras se agitaba, la mezcla se enfrió a 5°C y el sólido se filtró y se lavó tres veces con isopropanol (100 mL). El producto se secó adicionalmente a presión reducida a 60°C para proporcionar el compuesto (IV) (65,4 g) en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin
30 purificación adicional.

Rendimiento global: 48%.

Punto de fusión: $323\text{-}325^\circ\text{C}$.

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

^1H RMN (D_2O): δ 5,93-5,84 (m, 2H), 5,53-5,47 (t, 4H), 4,27-4,22 (m, 1 H), 3,71-3,69
35 (d, 4H), 3,24-3,02 (m, 4H).

Ejemplo 2Preparación de hidrocloreuro de Sevelamero (III)Método A

- 5 **[0120]** Un recipiente de reacción con camisa calefactora de 250 ml, equipado con un agitador mecánico, sonda de temperatura, embudo de adición y un condensador con una entrada de gas nitrógeno en la parte superior, se cargó con ácido clorhídrico al 37% (27,6 g, 0,280 mol) y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota alilamina (16 g, 0,280 mol) mientras se agitaba, manteniendo la temperatura
- 10 de 5 a 10°C. Después de que se completara la adición, se añadieron acetonitrilo (52,2 mL) y dihidrocloreuro de 1,3-bis-alilamino-2-propanol (IV) (8,3 g, 0,034 mol). La solución se calentó a 50°C y se añadió el iniciador de azo VA-044 (1,15 g). La reacción se dejó en agitación a 50°C durante 24 horas. Se añadió de nuevo VA-044 (1,15 g) y el calentamiento y la agitación se continuaron durante 18 horas más.
- 15 Después, el sólido se retiró por filtración, se lavó con metanol (150 mL) y se secó a presión reducida a 40°C para proporcionar un sólido granulado de color amarillo pálido (27 g), con una capacidad de unión a fosfato de 13,6 mEq/g.

Ejemplo 3

- 20 Preparación de hidrocloreuro de Sevelamero (III)

Método A

- [0121]** Un recipiente de reacción con camisa calefactora de 250 ml, equipado con un agitador mecánico, sonda de temperatura, embudo de adición y un condensador con una entrada de gas nitrógeno en la parte superior, se cargó con ácido
- 25 clorhídrico al 37% (55,3 g, 0,561 mol) y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota alilamina (32 g, 0,561 mol) mientras se agitaba, manteniendo la temperatura de 5 a 10°C. Después de que se completara la adición, el líquido (12 mL) se retiró por destilación a presión reducida a 60-70°C. La solución se enfrió a 50°C y se añadieron dihidrocloreuro de 1,3-bis-alilamino-2-propanol (IV) (16 g, 0,067 mol) y el
- 30 iniciador de azo VA-044 (1,15 g), suspendido en agua (2,5 mL). La reacción se dejó en agitación a 50°C durante 24 horas. Se añadió de nuevo VA-044 (1,15 g) suspendido en agua (2,5 mL) y el calentamiento y la agitación se continuaron durante 18 horas más. La mezcla de reacción se añadió con metanol (1 L) y el sólido se filtró y se suspendió en agua junto con NaOH (3 g). El sólido se filtró de
- 35 nuevo y se aclaró suspendiéndolo en isopropanol (1 L). La mezcla se agitó durante

una hora y finalmente el sólido se recogió por filtración. El producto se secó a presión reducida a 40°C para proporcionar un sólido granulado de color amarillo pálido (26 g), con una capacidad de unión a fosfato de 14,7 mEq/g.

5 Ejemplo 4

Preparación de hidrocloreuro de Sevelamero (III)

Método B

[0122] Un matraz de 50 ml, equipado con un agitador magnético, sonda de temperatura, embudo de adición y un condensador con una entrada de gas nitrógeno en la parte superior, se cargó con ácido clorhídrico al 37% (4,22 g, 0,043 mol) y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota alilamina (2,44 g, 0,043 mol) mientras se agitaba, manteniendo la temperatura de 5 a 10°C. Después de que se completara la adición, el líquido (12 mL) se retiró por destilación a presión reducida a 60-70°C. Después, se disolvieron dihidrocloreuro de 1,3-bis-alilamino-2-propanol (IV) (0,82 g, 0,0034 mol), el tensioactivo Brij-58 (0,064 g), y los iniciadores de azo VA-044 y V-50 (un total de 0,12 g en una relación en peso 1/1) en HPLC-grade agua (3,5 mL). En un lote separado, el tensioactivo Span-85 (0,312 g) se disolvió en ciclohexano (4,8 mL). La fase de aceite resultante se mezcló con la fase acuosa, se homogeneizó con un Ultra Turrax (15 minutos a 22000 rpm) y después se cargó en un tubo schlenk como el reactor de polimerización. En lo siguiente, la emulsión se desoxigenó vertiendo nitrógeno durante 20 min y después el tubo de reacción se equipó con un agitador mecánico, se sumergió en un baño de aceite termostático y se inició la polimerización aumentando la temperatura a 44°C mientras se agitaba a 200 rpm. Después de 24 horas de agitación a esta temperatura, el baño de aceite se calentó a 56°C y la polimerización se continuó durante 24 horas más. La viscosidad de la emulsión aumentó durante la polimerización, con un aumento significativo después del comienzo de la segunda etapa, dando como resultado la rápida gelificación de la mezcla de polimerización. Al final de la polimerización, el material de tipo gel semi-transparente y aparentemente homogéneo y monolítico resultante puede redispersarse fácilmente mediante la adición de un gran exceso de agua, dando como resultado la inversión de la emulsión y la formación de una dispersión lechosa de partículas de microgel molidas con un aspecto esférico y un diámetro de 5 a 100 µm de acuerdo con una simple observación por microscopio óptica. El gel de polímero reticulado se purificó de los monómeros que no han reaccionado y el iniciador y otras impurezas por

coagulación de la dispersión acuosa concentrada en un gran exceso de metanol, seguido de varios lavados con isopropanol. El gel se recogió por filtración y secado a presión reducida a 40°C para proporcionar un polvo de color blanco (1,92 g), con una capacidad de unión a fosfato de 13,2 mEq/g.

5

Ejemplo 5

Preparación de carbonato de Sevelamero.

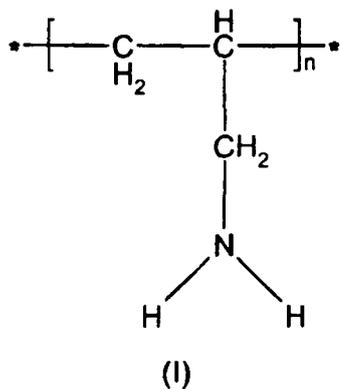
[0123] Un reactor de 5 L, equipado con un agitador mecánico, sonda de temperatura, embudo de adición y un condensador con una entrada de nitrógeno en la parte superior, se cargó con agua (4 L) y carbonato sódico (250 g) y la solución se llevó a 35°C. Se añadió en porciones hidrocloreuro de Sevelamero (400 g) durante 1 h, en porciones de 20 g cada una, mientras se agitaba, manteniendo la temperatura de 30 a 35°C. Después, el sólido se filtró y se suspendió en agua (3 L) a 30-35°C. La mezcla se dejó en agitación durante 20 minutos. El sólido se filtró de nuevo y se aclaró con agua hasta que desaparecieron los iones cloruro. El producto se secó a presión reducida a 70°C para proporcionar carbonato de Sevelamero (290 g), con una capacidad de unión a fosfato de 17,2 - 17,6 mEq/g. Análisis elemental: C, 49,3%; H, 9,5%; N, 13,7%; O, 27,5%; Cl, <0,1%.

10

15

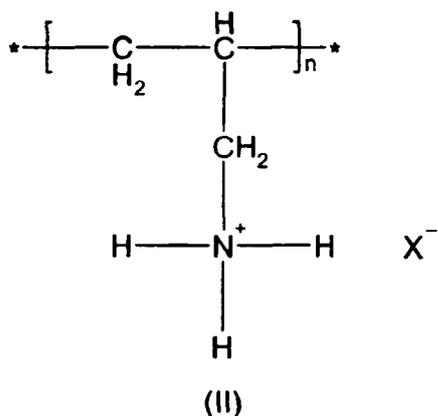
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar polímeros reticulados o sales de los mismos que comprenden una unidad de repetición de Fórmula (I),



5

y/o de Fórmula (II),

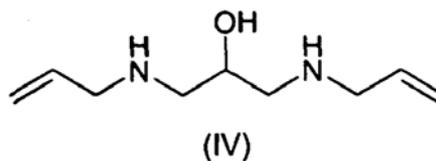


en las que n es un número entero y X⁻ es un anión inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable, tal como haluro, fosfato, fosfito, carbonato, bicarbonato, sulfato, bisulfato, hidróxido, nitrato, persulfato, sulfito, sulfuro, acetato, ascorbato, benzoato, citrato, dihidrogeno citrato, hidrógeno citrato, oxalato, succinato, tartrato, taurocolato, glicocolato, o colato;

comprendiendo el procedimiento:

hacer reaccionar alilamina en presencia de un ácido con el agente de reticulación de Fórmula (IV)

15



o una sal del mismo, y un iniciador de radicales adecuado en al menos un disolvente adecuado.

- 5 2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sal del compuesto de Fórmula (IV) es una sal inorgánica u orgánica, seleccionada entre grupo que consiste en haluro, fosfato, fosfito, carbonato, bicarbonato, sulfato, bisulfato, hidróxido, nitrato, persulfato, sulfito, sulfuro, acetato, ascorbato, benzoato, citrato, dihidrogeno citrato, hidrógeno citrato, oxalato, succinato, tartrato,
- 10 taurocolato, glicocolato y colato.
3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicha sal es dihidrocloruro.
- 15 4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la relación de agente de reticulación de Fórmula (IV)/alilamina es de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 50% en peso, preferentemente de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 30% en peso, más preferentemente de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 30% en peso.
- 20 5. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el iniciador de radicales es un compuesto azo o un peróxido inorgánico u orgánico.
- 25 6. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el disolvente es una mezcla de agua/acetonitrilo.
7. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende adicionalmente añadir a la mezcla de reacción al menos un
- 30 tensioactivo adecuado.
8. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7,

que comprende adicionalmente tratar los polímeros finales de poli(alilamina) reticulados con una base, tal como NaOH, Na₂CO₃, NaHCO₃, KOH, K₂CO₃, KHCO₃, preferentemente NaOH o Na₂CO₃.

5 9. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el polímero reticulado es Sevelamero.

10 10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que al menos el 90% en peso de las partículas obtenidas tienen un tamaño inferior a 350 μm, preferentemente inferior a 300 μm, más preferentemente inferior a 260 μm, todavía más preferentemente inferior a 200 μm.

11. Un polímero reticulado o una sal del mismo producido de acuerdo con el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

15

12. Un polímero reticulado producido de acuerdo con el procedimiento de las reivindicaciones 1-10, en el que el contenido de iones cloruro es inferior al 0,1%.

20 13. Un polímero reticulado producido de acuerdo con el procedimiento de las reivindicaciones 1-10, con una capacidad de unión a fosfato comprendida entre 16 y 18 mEq/g.

25 14. Un polímero reticulado o una sal del mismo producido de acuerdo con el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para eliminar el fosfato de un sujeto.

30 15. Una sal carbonato de un polímero reticulado producido de acuerdo con el procedimiento de las reivindicaciones 1-10 para eliminar el fosfato de un sujeto y/o para tratar la acidosis metabólica.

30

16. Uso de un polímero reticulado o una sal del mismo producido de acuerdo con el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 como intermedio en la síntesis de Colesevelam.

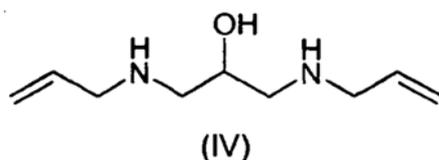
35 17. Uso de un polímero reticulado o una sal del mismo producido de acuerdo

con el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 como intermedio para la preparación de un medicamento para eliminar sales biliares de un sujeto.

18. Una preparación farmacéutica que comprende el polímero reticulado o una sal del mismo producido de acuerdo con el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en el que al menos el 90% en peso de las partículas tienen un tamaño inferior a 350 μm , preferentemente inferior a 300 μm , más preferentemente inferior a 260 μm , todavía más preferentemente inferior a 200 μm , opcionalmente junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10

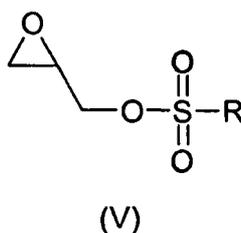
19. Un compuesto, o un hidrato, un solvato o una sal del mismo de Fórmula (IV)



20. Un procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, que comprende:

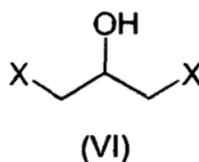
15

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (V),



en la que R es metilo, p-tolilo, naftilo;

o hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (VI),



20

en la que X es cloro, bromo, yodo;

con alilamina en al menos un disolvente adecuado, a una temperatura adecuada.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- | | | |
|----|--|--|
| 10 | <ul style="list-style-type: none"> • EP 716606 B1 [0008] [0009] [0012] • WO 2007035313 A [0010] • EP 764174 B1 [0011] • US 6362266 B [0013] • US 4605701 A [0014] • US 5496545 A [0099] • US 6083495 A [0099] | <ul style="list-style-type: none"> • US 6509013 B [0099] • US 6733780 B [0099] • US 6858203 B [0099] • US 7014846 B [0099] • US 2006171916 A [0099] • EP 1379258 B1 [0099] |
|----|--|--|

15 Literatura diferente de patentes citadas en la descripción

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Sharpless K. B. et al. <i>J. Org. Chem.</i>, 1989, vol. 54, 1295-1304 [0106] | <ul style="list-style-type: none"> • J. R. Mazzeo et al. <i>Journal of Pharmaceutical and Biomedical Assay</i>, 1999, vol. 19, 911-915 [0118] |
|--|--|