

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 347**

51 Int. Cl.:

A61K 31/785 (2006.01)

A61K 31/795 (2006.01)

C08F 20/52 (2006.01)

C08F 26/02 (2006.01)

C08K 5/151 (2006.01)

C08L 39/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2012 E 12150915 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2013 EP 2481414**

54 Título: **Un proceso para la preparación de polialilaminas entrecruzadas o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas**

30 Prioridad:

01.02.2011 IT MI20110126

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

02.12.2013

73 Titular/es:

**CHEMI SPA (100.0%)
Via Dei Lavoratori, 54
20092 Cinisello Balsamo (MI), IT**

72 Inventor/es:

**GABOARDI, MAURO y
OLDANI, ERMINIO**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 432 347 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

Un proceso para la preparación de polialilaminas entrecruzadas o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas

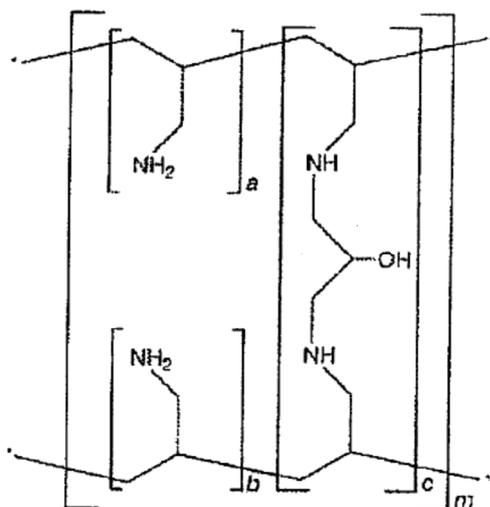
La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de polialilaminas entrecruzadas o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. La invención también se refiere a un proceso para la preparación de Sevelamer, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente sales clorhidrato o carbonato, usado en el tratamiento de hiperfosfatemia, y que tiene buena fluidez, baja porosidad y/o un índice de hinchamiento de entre 7 y 9.

Campo de la invención

La hiperfosfatemia con frecuencia acompaña a enfermedades relacionadas con la insuficiencia renal que es una afección crónica cada vez más extendida asociada con una pérdida progresiva de la función renal que con frecuencia complica el curso de otras enfermedades tales como diabetes y enfermedades cardiovasculares. Particularmente cuando está presente durante largos periodos de tiempo, la hiperfosfatemia produce anomalías graves en el metabolismo del fósforo y el calcio, produciendo calcificación de los tejidos blandos, por ejemplo, articulaciones, pulmones, ojos, vasos, arterias, etc.

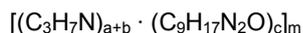
La hiperfosfatemia generalmente se trata con aglutinantes del grupo fosfato tales como polímeros de intercambio aniónico. Estos polímeros producen una reducción en el nivel de fosfato en sangre sin aumentar la absorción de otros compuestos clínicamente indeseables. Las polialilaminas entrecruzadas, Sevelamer por ejemplo, están entre los polímeros de intercambio aniónico que se usan ampliamente en el tratamiento de la hiperfosfatemia. Sevelamer, que es una polialilamina entrecruzada con epiclorohidrina, se comercializó inicialmente como el clorhidrato y más recientemente, como el carbonato. El carbonato de Sevelamer tiene similar eficacia que el clorhidrato de Sevelamer, pero los pacientes lo toleran mejor.

Sevelamer es un compuesto de fórmula estructural (I),



(I)

y fórmula empírica (Ia):



en la que:

- $a+b : c = 9 : 1$;
- m es un número entero.

Se describe en la patente europea EP716606B1 y se comercializa bajo el nombre de Renvela® (carbonato de Sevelamer) y Renagel® (clorhidrato de Sevelamer).

Pocos documentos describen la preparación de Sevelamer.

La patente europea EP716606B1 describe la preparación de clorhidrato de Sevelamer mediante la polimerización de alilamina en presencia de un iniciador, y el posterior entrecruzamiento con epíclorohidrina.

5 La patente europea EP1175451B1 describe la preparación de Sevelamer mediante la reacción de polialilamina y un agente de entrecruzamiento tal como epíclorohidrina o 1,3-dicloro-2-propanol en un medio básico, en agua y en un solvente miscible con agua.

10 La solicitud de patente WO2009/010531 describe la preparación de Sevelamer mediante la reacción de alilamina con 1,3-bis-alilamino-2-propanol como agente de entrecruzamiento.

15 La solicitud de patente WO2009/125433 describe la preparación de carbonato de Sevelamer mediante entrecruzamiento de carbonato de polialilamina con epíclorohidrina, opcionalmente en presencia de un emulsionante y/o tensioactivo. El carbonato de polialilamina se obtiene por tratamiento básico del clorhidrato de polialilamina y posterior reacción con una fuente de carbonato.

20 La solicitud de patente WO2001/18073 describe la preparación de Sevelamer con baja cohesividad que se alcanza solo después de varios pasos que proporcionan la reacción de una solución acuosa de polialilamina con un agente de entrecruzamiento tal como epíclorohidrina, lavado de la solución acuosa con una solución de alcohol/agua en presencia de un tensioactivo, secado del polímero entrecruzado, molido, y por último, tamizado.

25 La solicitud de patente WO 01/05408 describe la reacción de polialilaminas con "agentes modificantes" para la preparación de derivados de polialilaminas en los que los átomos de nitrógeno de los grupos amino están unidos a sustituyentes hidrofóbicos de los agentes modificantes. En particular, el documento WO 01/05408 describe el uso de glicidol como agente modificante. Sin embargo, la reacción de polialilamina con glicidol no permite que se entrecruce, como se muestra en el ejemplo comparativo 6 de la presente solicitud.

30 Por tanto, todavía existe una necesidad para proporcionar un proceso para la preparación de polialilaminas entrecruzadas o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas que sea repetible, se pueda industrializar fácilmente, sin el uso de reactivos tóxicos, y que permita la producción directa de polialilaminas entrecruzadas o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas con buena fluidez y/o baja porosidad, sin pasos de proceso adicionales tales como, por ejemplo, molido, liofilización o secado por rociado.

Compendio de la invención

35 Se ha encontrado ahora sorprendentemente que se pueden producir polialilaminas entrecruzadas o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas mediante un proceso simple que se puede usar a un nivel industrial para producir grandes cantidades de producto sin el uso de reactivos tóxicos y sin pasos de proceso adicionales.

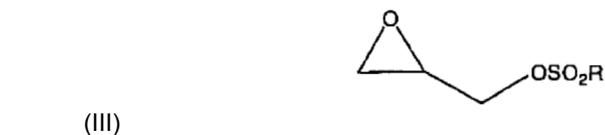
40 La presente invención, por tanto, se refiere a un proceso para la preparación de polialilaminas entrecruzadas o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas que comprende los siguientes pasos:

a) polimerización de la alilamina de fórmula (II)



en presencia de un iniciador radical, en un medio ácido, en un solvente polar o una mezcla de solventes polares para dar una polialilamina;

50 b) entrecruzamiento de la polialilamina obtenida en el paso a) en un medio básico con un agente de entrecruzamiento de fórmula (III)



en el que R es un grupo alquilo de C₁-C₆, o un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo y/o grupos que atraen electrones, en un solvente polar o una mezcla de solventes polares para dar un polímero;

60 c) salificación del polímero obtenido en el paso b), preferiblemente con una sal farmacéuticamente aceptable; y

d) conversión opcional del polímero salificado obtenido en el paso c) en otra sal farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a la preparación de Sevelamer, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente sales clorhidrato o carbonato.

Por último, un objeto de la presente invención es Sevelamer o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente sales clorhidrato o carbonato, obtenibles mediante el proceso anteriormente mencionado y, en particular, Sevelamer o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente sales clorhidrato o carbonato, que tienen un ángulo de reposo de entre 25,0° y 27,0° y/o una densidad verdadera de entre 1,25 y 1,32 y/o un índice de hinchamiento de entre 7 y 9.

Descripción detallada de la invención

Todos los términos que se usan en la presente solicitud se deben entender en su significado convencional como se conocen en la técnica a menos que se indique lo contrario. Otras definiciones más específicas para algunos términos como se usan en esta solicitud se dan a continuación y siempre se aplican a lo largo de la descripción y las reivindicaciones a menos que una definición diferente de explícitamente una definición más amplia.

El término "polímero" se refiere no solo a un homopolímero sino también a un copolímero.

El término "polialilamina" se refiere a un polímero que comprende alilamina como una unidad repetitiva.

El término "unidad repetitiva" se refiere a una parte de la cadena de polímero que deriva de una única molécula de un monómero.

El término "entrecruzado" se refiere a interconexiones entre las cadenas de polímeros.

El término "agente de entrecruzamiento" se refiere a un agente que produce entrecruzamiento, ramificación o una combinación de las mismas.

El término "alquilo de C₁-C₆" se refiere a un hidrocarburo ramificado o lineal que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo de C₁-C₆ incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo. El alquilo de C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos que atraen electrones.

El término "arilo" se refiere a un carbociclo aromático constituido por 1 o 2 anillos fusionados o unidos por un único enlace. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no están limitados a, fenilo, y α- o β-naftilo. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo de C₁-C₆ y/o grupos que atraen electrones.

El término "grupo que atrae electrones" se refiere a un grupo que tiende a estabilizar carbaniones ayudando a dispersar su carga negativa. Los ejemplos de grupos que atraen electrones incluyen, pero no están limitados a, halógenos, tales como grupos fluoro, cloro, bromo, yodo; el grupo nitro (NO₂); y el grupo nitrilo (CN).

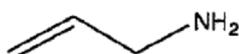
El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales inorgánicas u orgánicas no tóxicas. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a: carbonato, clorhidrato, bromhidrato, sulfato, hidrogenosulfato, citrato, maleato, fumarato, trifluoroacetato, 2-naftalenosulfonato, y para-toluenosulfonato. Se puede encontrar información adicional sobre sales farmacéuticamente aceptables en manuales de química, por ejemplo: *Handbook of pharmaceutical salts*, P. Stahl, C. Wermuth, WILEY-VCH (Eds., 2008, pp. 127-133).

El término "un recipiente" se refiere a dos o más reacciones consecutivas que se llevan a cabo sin aislar el producto o productos intermedios respectivos.

El término "aproximadamente" incluye el intervalo del error experimental que se puede producir en una medida.

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de polialilaminas entrecruzadas o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas que comprenden los siguientes pasos:

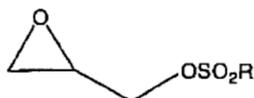
a) polimerización de la alilamina de fórmula (II)



(II)

en presencia de un iniciador radical, en un medio ácido, en un solvente polar o una mezcla de solventes polares para dar una polialilamina;

- 5 b) entrecruzamiento de la polialilamina obtenida en el paso a) en un medio básico con un agente de entrecruzamiento de fórmula (III)



(III)

- 10 en el que R es un grupo alquilo de C₁-C₆, o un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo y/o grupos que atraen electrones, en un solvente polar o una mezcla de solventes polares para dar un polímero;

c) salificación del polímero obtenido en el paso b), preferiblemente con una sal farmacéuticamente aceptable; y

- 15 d) conversión opcional del polímero salificado en otra sal farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a la preparación de Sevelamer, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente sales clorhidrato o carbonato.

- 20 Otro aspecto de la presente invención se refiere a Sevelamer o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente sales clorhidrato o carbonato, obtenibles mediante el proceso de la presente invención y preferiblemente que tienen un ángulo de reposo de entre 25,0° y 27,0° y/o una densidad verdadera de entre 1,25 y 1,32 y/o un índice de hinchamiento de entre 7 y 9.

- 25 Preferiblemente, al menos uno e, incluso más preferiblemente, todos los pasos a), b), c) y d) del proceso de la presente invención se llevan a cabo en "un recipiente".

La alilamina de fórmula (II) se polimeriza en presencia de un iniciador radical en un medio ácido en un solvente polar o una mezcla de solventes polares.

- 30 Cualquier iniciador radical que conozcan los expertos en la materia se puede usar en la presente invención. El iniciador radical se selecciona preferiblemente de compuestos nitrados, más preferiblemente azobisisobutironitrilo, diclorhidrato de 2,2'-azobis(2-amidinopropano), o diclorhidrato de 2,2'-azobis[2-(2-imidazolin-2-il)propano] (VA-044); peróxidos orgánicos, más preferiblemente peróxido de benzoilo, peróxido de di-terc-amilo, peróxido de dicumilo, peróxido de isopropilbenceno; peróxidos inorgánicos, más preferiblemente peróxido de hidrógeno, peróxido de sodio o peróxido de potasio; compuestos que se pueden activar por reacciones térmicas o redox, o una combinación de los mismos; más preferiblemente el iniciador radical es un compuesto nitrado, incluso más preferiblemente diclorhidrato de 2,2'-azobis(2-amidinopropano) o diclorhidrato de 2,2'-azobis[2-(2-imidazolin-2-il)propano] (VA-044).

- 40 La relación molar de la alilamina respecto al iniciador radical es preferiblemente entre 20:1 y 50:1, más preferiblemente entre 20:1 y 35:1.

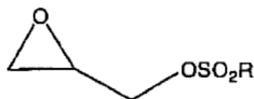
- 45 La reacción de polimerización del paso a) se realiza en presencia de un ácido. El ácido es preferiblemente un ácido inorgánico, más preferiblemente ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, o similares. Incluso más preferiblemente, es ácido clorhídrico.

- 50 Cualquier solvente polar que conozcan los expertos en la materia se puede usar en el proceso de la presente invención. El solvente polar preferiblemente se selecciona de agua; un éster, más preferiblemente acetato de etilo o acetato de butilo; un nitrilo, más preferiblemente acetonitrilo; un éter, más preferiblemente tetrahidrofurano o dioxano; una amida, más preferiblemente dimetilformamida o dimetilacetamida; un sulfóxido, más preferiblemente dimetilsulfóxido, o mezclas de los mismos, incluso más preferiblemente agua.

- 55 La reacción de polimerización se realiza a una temperatura tal que la reacción llega a terminación, preferiblemente a una temperatura entre la temperatura de descomposición del iniciador radical y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, más preferiblemente entre 60 y 80°C.

- 60 La polialilamina así obtenida se puede aislar mediante técnicas de separación, tales como: extracción, filtración, cristalización, precipitación, y similares, o se puede usar directamente, sin aislamiento o purificación, en el paso de entrecruzamiento posterior b). La polialilamina preferiblemente no se aísla.

Después de haber llevado el pH de la mezcla de polimerización del paso a) a valores básicos mediante la adición de una base, la polialilamina se hace reaccionar con el agente de entrecruzamiento de fórmula (III)

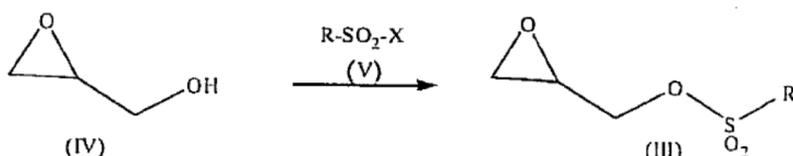


(III)

- 5 en el que R es un grupo alquilo de C₁-C₆, o un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo y/o grupos que atraen electrones. Preferiblemente, R se selecciona de metilo, trifluorometilo, p-tolilo, y m-nitrofenilo; más preferiblemente m-nitrofenilo o p-tolilo. El agente de entrecruzamiento de fórmula (III) es preferiblemente m-nitrobenzenosulfonyl glicidol o tosil glicidol.
- 10 La reacción de entrecruzamiento del paso b) se realiza en presencia de una base. Cualquier base que conozcan los expertos en la materia se puede usar en la presente invención para llevar el pH de la solución a valores básicos. Preferiblemente, la base es una base inorgánica, más preferiblemente hidróxido de sodio o potasio o carbonato de sodio o potasio, incluso más preferiblemente hidróxido de sodio.
- 15 El agente de entrecruzamiento de fórmula (III), en forma sólida o en solución, se añade a la solución de polialilamina. Cualquier solvente polar o mezcla de solventes polares que conozcan los expertos en la materia se puede usar en la presente invención. Preferiblemente, el compuesto de fórmula (III) se usa en solución en un solvente polar, más preferiblemente agua, incluso más preferiblemente acetato de etilo.
- 20 La concentración del agente de entrecruzamiento de fórmula (III) es preferiblemente entre 0,5 y 2 mol/l, más preferiblemente entre 1,2 y 1,8 mol/l.

El agente de entrecruzamiento de fórmula (III) se puede preparar por cualquier método conocido para los expertos en la materia, por ejemplo, como se describe en *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1295-1304. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (III) se puede preparar como se muestra a modo de ejemplo en el esquema 1, haciendo reaccionar el glicidol de fórmula (IV), que es un producto comercial, con el haluro de sulfonilo R-SO₂X de fórmula (V) en el que R tiene el significado definido anteriormente y X es un halógeno, por ejemplo, cloro, bromo o yodo. La reacción tiene lugar en un medio básico, preferiblemente con el uso de una base orgánica tal como una amina, por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina; una amidina, por ejemplo, 1,8-diazadieciclo[5,4,0]undec-7-eno; o una base aromática, por ejemplo, piridina. Más preferiblemente, la base es trietilamina o diisopropiletilamina.

Esquema 1



- 35 El compuesto de fórmula (III) se puede aislar según técnicas que conocen bien los expertos en la materia tales como, por ejemplo, extracción, filtración, cristalización, precipitación, y similares, o se puede usar sin separación y purificación adicional, añadiendo la solución que lo contiene directamente a la mezcla de polialilamina.
- 40 Después de la adición del agente de entrecruzamiento de fórmula (III), la mezcla de reacción preferiblemente se agita durante 6-14 horas, más preferiblemente 10-12 horas. Se obtiene un polímero sólido, fácilmente manejable. A continuación la mezcla de reacción se lleva a pH ácido mediante la adición de un ácido para dar el polímero salificado.
- 45 Cualquier ácido conocido para los expertos en la materia se puede usar en la presente invención para salificar el polímero. Preferiblemente, el ácido es un ácido farmacéuticamente aceptable, más preferiblemente un ácido inorgánico, incluso más preferiblemente ácido clorhídrico.
- 50 El polímero salificado se puede aislar por técnicas que conocen los expertos en la materia, tales como precipitación, filtración, con o sin presión y/o al vacío, cristalización, centrifugación, decantación, y similares.
- Preferiblemente, el polímero salificado es un clorhidrato o un carbonato, más preferiblemente un carbonato.
- 55 Se puede usar cualquier método que conozcan los expertos en la materia para obtener el carbonato de polímero. Preferiblemente, el clorhidrato del polímero se convierte en el correspondiente carbonato mediante reacción con una fuente de carbonato. Preferiblemente, según un aspecto de la invención, el clorhidrato del polímero se resuspende en agua y se añade una fuente de carbonato, por ejemplo, carbonato de sodio o potasio, preferiblemente carbonato

de sodio. La mezcla de reacción se lleva a una temperatura adecuada entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente entre temperatura ambiente y 40°C. El polímero en forma de sal carbonato se separa del licor madre, se lava y se deshidrata.

5 El proceso de la presente invención permite la preparación de polialilaminas entrecruzadas o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, preferiblemente Sevelamer o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, más preferiblemente sales clorhidrato o carbonato, incluso más preferiblemente la sal carbonato.

10 El proceso de la presente invención es un proceso eficaz, barato con buenos rendimientos, es repetible, y tiene lugar en condiciones muy moderadas sin el uso de tensioactivos y/o sustancias tóxicas. El proceso de la presente invención se puede usar fácilmente a una escala industrial para preparar grandes cantidades de producto y permite que el producto final se produzca con características físicas y químicas bien definidas que produzcan el manejo fácil del sólido obtenido, sin necesidad para procesos adicionales tales como molido, liofilización o secado por rociado.

15 En el campo farmacéutico, la fluidez del polvo y la densidad verdadera del producto son factores que son extremadamente importantes para la facilidad del manejo del sólido, para el almacenamiento óptimo, y para la preparación de formulaciones farmacéuticas.

20 Sevelamer y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo tales como las sales clorhidrato y carbonato que se pueden obtener mediante el proceso de la presente invención tienen buena fluidez, buena porosidad, y/o un índice de hinchamiento de entre 7 y 9.

25 La fluidez de un polvo se determina mediante la medida del correspondiente ángulo de reposo. El ángulo de reposo medido en Sevelamer o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo que se obtienen mediante el proceso descrito en la presente invención es entre 25,0° y 27,0°.

30 El ángulo de reposo se midió según el método descrito en la farmacopea europea 6.0 (2010); se introdujeron 100 g del producto en una tolva que tenía un agujero bloqueado colocado a 10 cm de la superficie. El agujero se abrió, el polvo se dejó fluir fuera, y se midió el tiempo de flujo.

La porosidad de un polvo se determina por medida de su densidad verdadera. Una alta densidad verdadera indica baja porosidad, dado que hay menos espacios intersticiales vacíos.

35 Sevelamer y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo tales como las sales clorhidrato y carbonato que se pueden obtener mediante el proceso descrito en la presente invención tienen una densidad verdadera de entre 1,25 y 1,32.

40 La densidad verdadera se midió según el método de picnometría de helio como se describe en ASTM B923-02 "Standard Test Method for Metal Powder Skeletal Density by Helium or Nitrogen Pycnometry".

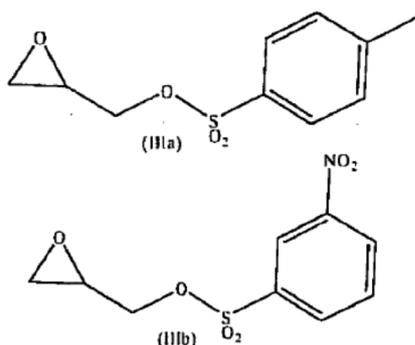
Sevelamer y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo tales como las sales clorhidrato y carbonato que se pueden obtener mediante el proceso descrito en la presente invención tienen un índice de hinchamiento de entre 7 y 9.

45 Un alto índice de hinchamiento significa que el polímero incorpora agua hasta que adopta un volumen igual al valor del índice. El índice de hinchamiento se midió según el procedimiento descrito en la patente WO 01/18073 que se incorpora en el presente documento mediante referencia.

50 El poder secuestrador de fosfato de Sevelamer y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo tales como las sales clorhidrato y carbonato que se pueden obtener mediante el proceso descrito en la presente invención es entre 5,0 y 6,0 mmol/g.

55 En una forma de realización preferida de la presente invención, para obtener Sevelamer o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, la reacción de polimerización de la alilamina se realiza con el uso, como iniciador radical, de diclorhidrato de 2,2'-azobis[2-(2-imidazolin-2-il)propano] (VA-044) en una relación molar de alilamina respecto al iniciador radical de aproximadamente 23:1 y ácido clorhídrico como el ácido. El solvente polar usado es agua. La reacción de polimerización se realiza a una temperatura de 30-50°C, preferiblemente a aproximadamente 40°C.

60 La reacción para el entrecruzamiento de la polialilamina obtenida de esta manera se realiza en un medio básico mediante la adición de hidróxido de sodio y uno de los agentes de entrecruzamiento de fórmula (IIIa) o (IIIb) dados a continuación, es decir, tosil glicidol o m-nitrobencenosulfonil glicidol, respectivamente, en acetato de etilo.



La reacción dura aproximadamente 10-12 horas.

- 5 El pH se lleva después a acidez mediante la adición de ácido clorhídrico. El sólido obtenido de esta manera, que corresponde a clorhidrato de Sevelamer, se resuspende en agua y se añade carbonato de sodio. La temperatura se lleva a aproximadamente 30-35°C. Después de lavar con isopropanol, se obtiene carbonato de Sevelamer.

10 Incluso aunque se han descrito aspectos característicos de la presente invención, las modificaciones y equivalentes que están claras para los expertos en la materia se incluyen en la presente invención.

La presente invención se ilustrará a continuación por medio de algunos ejemplos que no se deben ver como limitantes del ámbito de la invención.

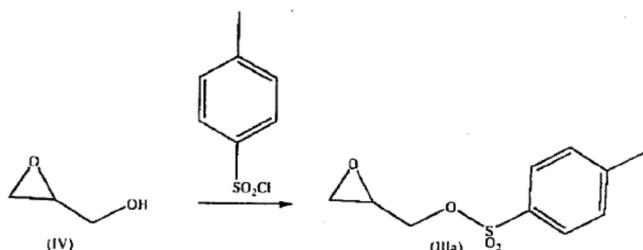
15 Ejemplos

Las siguientes abreviaturas se refieren a las definiciones dadas posteriormente, respectivamente:

20 AcOEt (acetato de etilo); TEA (triethylamina); TLC (cromatografía de capa fina); HCl (ácido clorhídrico); h (hora); t.a. (temperatura ambiente); VA-044 (diclorhidrato de 2,2'-azobis[2-(2-imidazolin-2-il)propano]).

Ejemplo 1

25 *Síntesis de tosil glicidol (IIIa)*

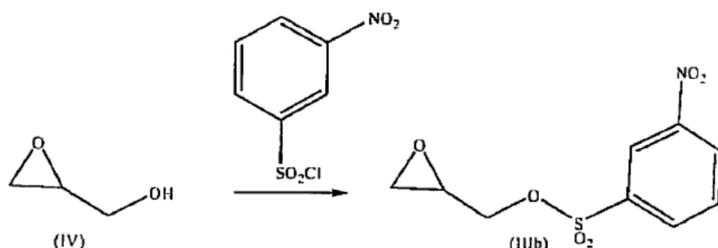


30 Se introdujeron AcOEt (800 ml) y TEA (162,72 g, 1,61 moles) en un matraz de 3 bocas de 2 litros con un agitador magnético, termómetro y un refrigerador y se añadió cloruro de tosil (286 g, 1,5 moles) en porciones. La temperatura interna se llevó a 0°C y se añadió glicidol (IV) gota a gota durante un periodo de 1 h. La mezcla se dejó reaccionar durante la noche y se dejó volver lentamente a t.a. La reacción se siguió mediante TLC (hexano/AcOEt 8:2). Tras la finalización de la reacción, se añadieron 250 ml de H₂O y se obtuvieron dos fases claras. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 100 ml de H₂O que contenía aproximadamente 10 g de NaCl. La deshidratación se realizó con sulfato de sodio y el AcOEt se evaporó. El tosil glicidol (IIIa) puro se obtuvo como un sólido céreo, de bajo punto de fusión, blanco brillante (370 g). Rendimiento: 96%.

35 ¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 7,791 (d 2H); 7,344 (d 2H); 4,23 (dd 1H); 3,937 (dd 1H); 3,167 (m 1H); 2,798 (m 1H); 2,575 (m 1H); 2,439 (s 3H).

40 Ejemplo 2

Síntesis de m-nitrobenzenosulfonil glicidol (IIIb)



Se introdujeron AcOEt (20 ml) y TEA (2,53 g, 0,025 moles) en un matraz de 3 bocas de 50 ml con un agitador magnético, termómetro y un refrigerador y se añadió cloruro de m-nitrobenzenosulfonilo (5 g, 0,0226 moles) en porciones. La temperatura interna se llevó a 0°C y se añadió glicidol (IV) (1,84 g, 0,025 moles) gota a gota durante un periodo de 1 h. La mezcla se dejó reaccionar durante la noche y se dejó volver lentamente a t.a. La reacción se siguió mediante TLC (hexano/AcOEt 8:2). Tras la finalización de la reacción, se añadieron 10 ml de H₂O y se obtuvieron dos fases claras. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 10 ml de H₂O que contenía aproximadamente 1 g de NaCl. La deshidratación se realizó con sulfato de sodio y el AcOEt se evaporó. El m-nitrobenzenosulfonil glicidol (IIIb) puro se obtuvo como un sólido céreo, de bajo punto de fusión, amarillo pardusco (4,6 g). Rendimiento: 78,6%.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8,75 (d 1H); 8,52 (dd, 1H); 8,24 (dd 1H); 7,81 (t 1H); 4,45 (dd 1H); 4,03 (dd 1H); 3,20 (m 1H); 2,83 (m 1H); 2,61 (m 1H).

Ejemplo 3

Preparación de clorhidrato de Sevelamer con el uso de tosil glicidol (IIIa) como entrecruzador

Se introdujo HCl al 37% (38 g, 0,385 moles) en un matraz de 4 bocas, de 250 ml con un agitador mecánico, refrigerador, y termómetro y se diluyó con agua (24 ml). La temperatura se llevó a 2-4°C y se añadió alilamina (20 g, 0,35 moles) gota a gota. Tras la terminación de la adición gota a gota, la temperatura se llevó a 72-73°C. Durante el calentamiento, a aproximadamente 40°C, se añadió el iniciador VA-044 (4,8 g, 0,015 moles). La mezcla se dejó reaccionar durante 4 horas. La solución acuosa era transparente y la viscosidad aumentó a lo largo del tiempo. La solución se llevó a pH 10 con NaOH al 50% y la solución de tosil glicidol (IIIa) en AcOEt (20 g, 0,0877 moles en 50 ml) se añadió gota a gota. La adición se realizó durante un periodo de 1 hora. La mezcla se dejó reaccionar durante la noche y se obtuvo un producto gelatinizado. Se añadió más AcOEt (80 ml). La mezcla se llevó a pH ácido con HCl al 37% y se filtró a través de una tela. El sólido se lavó con una mezcla de agua/isopropanol (2 x 250 ml) y con isopropanol (2 x 250 ml). Se obtuvieron 50 g de un sólido húmedo. El sólido se secó en un horno para dar 38 g de clorhidrato de Sevelamer aún húmedo que se usó sin cambiar en el siguiente paso.

Ejemplo 4

Preparación de carbonato de Sevelamer

Se resuspendió el clorhidrato de Sevelamer (28 g) en agua (420 ml). Se añadió carbonato de sodio (17,5 g, 0,165 moles) mientras se agitaba. La temperatura se llevó a 30-35°C y se siguió agitando durante aproximadamente 30 minutos. Se añadieron 200 ml de isopropanol y la mezcla se filtró en un filtro Buchner. El sólido se lavó con una mezcla de agua/isopropanol (1:1) (2 x 250 ml) y con isopropanol (250 ml). Se obtuvieron 35 g de un sólido húmedo. El producto se secó en un horno al vacío dando 16 g de carbonato de Sevelamer.

Ejemplo 5

Preparación de Sevelamer con el uso de m-nitrobenzenosulfonil glicidol (IIIb) como entrecruzador

Se introdujo HCl al 37% (4,8 g, 0,0487 moles) en un matraz de 3 bocas, de 50 ml con un agitador magnético, refrigerador, y termómetro y se diluyó con agua (2 ml). La temperatura se llevó a 2-4°C y se añadió alilamina (2,53 g, 0,0443 moles) gota a gota. Tras la terminación de la adición gota a gota, la temperatura se llevó a 72-73°C. Durante el calentamiento, a aproximadamente 40°C, se añadió el iniciador VA-044 (0,62 g, 0,0019 moles). La mezcla se dejó reaccionar durante 4 horas. La solución acuosa era transparente y la viscosidad aumentó a lo largo del tiempo. Cuando habían pasado las 4 horas, el exceso de agua (aproximadamente 15 ml) se destiñó, la solución se llevó a pH 10 con NaOH al 50% (2 g) y la solución de m-nitrobenzenosulfonil glicidol (IIIb) en AcOEt (4,3 g, 0,0166 moles en 11 ml) se añadió gota a gota. La adición se realizó durante un periodo de aproximadamente 1 hora. La mezcla se dejó reaccionar durante 14 horas a 70°C. Se observó gelatinización después de solo media hora. Se añadieron 80 ml más de AcOEt para mejorar la disgregación del producto. La mezcla se llevó a pH ácido con HCl al 37% y se filtró a través de una tela. El sólido se lavó con una mezcla de agua/isopropanol (3:1) (2 x 50 ml) y con isopropanol (3 x 50 ml). El producto se secó en un horno a 60°C para dar 6,68 g de clorhidrato de Sevelamer.

Ejemplo 6 (comparativo)

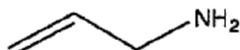
Preparación de Sevelamer con el uso de glicidol como entrecruzador

5 Se introdujo HCl al 37% (3,49 g, 0,0957 moles) en un matraz de 4 bocas, de 100 ml con un agitador mecánico, refrigerador, y termómetro y se diluyó con agua (6 ml). La temperatura se llevó a 2-4°C y se añadió alilamina (4,97 g, 0,0870 moles) gota a gota. Tras la terminación de la adición gota a gota, la temperatura se llevó a 72-73°C. Durante el calentamiento, a aproximadamente 40°C, se añadió el iniciador VA-044 (1,21 g, 0,00373 moles). La mezcla se dejó reaccionar durante 4 horas. La solución acuosa era transparente y la viscosidad aumentó a lo largo del tiempo. 10 La solución se llevó a pH 10 con NaOH al 50% y se añadió la solución de glicidol en AcOEt (1,61 g, 0,0218 moles en 12,5 ml) gota a gota. La adición se llevó a cabo durante un periodo de 1 hora. La mezcla se dejó reaccionar durante la noche y la formación de Sevelamer no se advirtió ya que se obtuvo una emulsión que, tras la adición de agua, dio lugar a una solución transparente, y por tanto sin polímero. 15

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de polialilaminas entrecruzadas o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, que comprende los siguientes pasos:

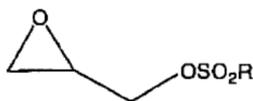
a) polimerización de la alilamina de fórmula (II)



(II)

en presencia de un iniciador radical, en un medio ácido, en un solvente polar o una mezcla de solventes polares para dar una polialilamina;

b) entrecruzamiento de la polialilamina obtenida en el paso a) en un medio básico con un agente de entrecruzamiento de fórmula (III)



(III)

en el que R es un grupo alquilo de C₁-C₆, o un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo y/o grupos que atraen electrones, en un solvente polar o una mezcla de solventes polares para dar un polímero;

c) salificación del polímero obtenido en el paso b), preferiblemente con una sal farmacéuticamente aceptable; y

d) conversión opcional del polímero salificado en otra sal farmacéuticamente aceptable.

2. Un proceso según la reivindicación 1, **caracterizado en que** el iniciador radical se selecciona de compuestos nitrados, preferiblemente azobisisobutironitrilo, diclorhidrato de 2,2'-azobis(2-amidinopropano), o diclorhidrato de 2,2'-azobis[2-(2-imidazolin-2-il)propano], peróxidos orgánicos, preferiblemente peróxido de benzoilo, peróxido de di-terc-amilo, peróxido de dicumilo, peróxido de isopropilbenceno, peróxidos inorgánicos, preferiblemente peróxido de hidrógeno, peróxido de sodio, peróxido de potasio, compuestos que se pueden activar por reacciones térmicas o redox, o una combinación de los mismos, más preferiblemente, el iniciador radical es un compuesto nitrado, incluso más preferiblemente diclorhidrato de 2,2'-azobis(2-amidinopropano) o diclorhidrato de 2,2'-azobis[2-(2-imidazolin-2-il)propano].

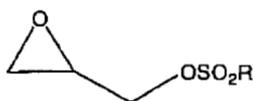
3. Un proceso según la reivindicación 1, **caracterizado en que** la relación molar de la alilamina respecto al iniciador radical es entre 20:1 y 50:1, preferiblemente entre 20:1 y 35:1.

4. Un proceso según la reivindicación 1, **caracterizado en que** la reacción de polimerización del paso a) se realiza en presencia de un ácido inorgánico, preferiblemente ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico, más preferiblemente ácido clorhídrico.

5. Un proceso según la reivindicación 1, **caracterizado en que** el solvente polar se selecciona de agua, un éster, preferiblemente acetato de etilo o acetato de butilo, un nitrilo, preferiblemente acetonitrilo, un éter, preferiblemente tetrahidrofurano o dioxano, una amida, preferiblemente dimetilformamida o dimetilacetamida, un sulfóxido, preferiblemente dimetilsulfóxido, o mezclas de los mismos, más preferiblemente agua.

6. Un proceso según la reivindicación 1, **caracterizado en que** la temperatura de polimerización del paso a) es entre la temperatura de descomposición del iniciador radical y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente entre 60 y 80°C.

7. Un proceso según la reivindicación 1, **caracterizado en que** el grupo R del agente de entrecruzamiento de fórmula (III) del paso b)



(III)

se selecciona de metilo, trifluorometilo, p-tolilo, y m-nitrofenilo, preferiblemente m-nitrofenilo o p-tolilo.

- 5 8. Un proceso según la reivindicación 7, **caracterizado en que** el agente de entrecruzamiento de fórmula (III) es m-nitrobencenosulfonil glicidol o tosil glicidol.
- 10 9. Un proceso según la reivindicación 1, **caracterizado en que** el agente de entrecruzamiento de fórmula (III) se añade a la poliamina del paso a) en forma sólida o en solución, preferiblemente en solución en un solvente polar, más preferiblemente en solución en agua o acetato de etilo.
- 15 10. Un proceso según la reivindicación 1, **caracterizado en que** la concentración del agente de entrecruzamiento de fórmula (III) en solución es entre 0,5 y 0,2 mol/l, preferiblemente entre 1,2 y 1,8 mol/l.
- 20 11. Un proceso según la reivindicación 1, **caracterizado en que** la reacción de entrecruzamiento del paso b) se realiza en presencia de una base, preferiblemente una base inorgánica, más preferiblemente hidróxido de sodio o potasio, o carbonato de sodio o potasio, incluso más preferiblemente hidróxido de sodio.
- 25 12. Un proceso según la reivindicación 1, **caracterizado en que** la salificación del paso c) tiene lugar mediante tratamiento con un ácido, preferiblemente un ácido farmacéuticamente aceptable, más preferiblemente un ácido inorgánico, incluso más preferiblemente ácido clorhídrico.
- 30 13. Un proceso según la reivindicación 1, **caracterizado en que** la sal farmacéuticamente aceptable del paso d) es carbonato.
- 35 14. Un proceso según la reivindicación 1, **caracterizado en que** al menos uno, y más preferiblemente todos, de los pasos a), b), c) y d) del proceso de la presente invención se realizan en "un recipiente".
15. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado en que** la polialilamina entrecruzada es Sevelamer y que las sales farmacéuticamente aceptables de la misma son sales clorhidrato o carbonato.
16. Sevelamer o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente sales clorhidrato o carbonato, obtenibles por medio del proceso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
17. Sevelamer o sales farmacéuticamente aceptables del mismo según la reivindicación 16, **caracterizado por** un ángulo de reposo de entre 25,0° y 27,0° y/o una densidad verdadera de entre 1,25 y 1,32 y/o un índice de hinchamiento de entre 7 y 9.