

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 453 114**

51 Int. Cl.:

**C08J 3/24** (2006.01)

**C08F 8/44** (2006.01)

**C08F 8/18** (2006.01)

**C08F 26/02** (2006.01)

**A61K 31/785** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.05.2010 E 10727834 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2014 EP 2430078**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de sevelámero**

30 Prioridad:

**12.05.2009 IT MI20090816**

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

**04.04.2014**

73 Titular/es:

**LABORATORIO CHIMICO INTERNAZIONALE  
S.P.A. (100.0%)  
Largo Donegani Guido 2  
20121 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**VILLANI, FLAVIO;  
DE ANGELIS, BRUNO;  
NARDI, ANTONIO y  
PATERNOSTER, MARIA**

74 Agente/Representante:

**TORNER LASALLE, Elisabet**

**ES 2 453 114 T3**

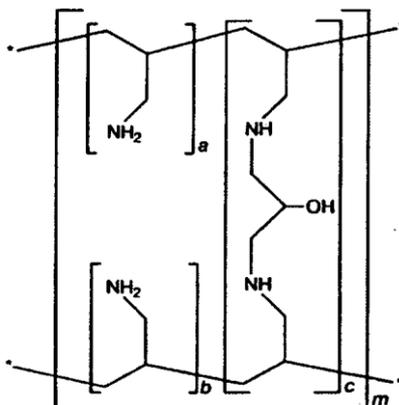
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Procedimiento para la preparación de sevelámero.

Antecedentes técnicos

5 El sevelámero, o poli(alilamina-co-N,N'-dialil-1,3-diamino-2-hidroxiopropano), es un compuesto polimérico que tiene la fórmula



en la que  $a+b = 9$ ;  $c = 1$ ; y  $m$  es variable,

10 El sevelámero se comercializa en forma de sal clorhídrica con el nombre comercial Renagel® para controlar la hiperfosfatemia (aumento en el nivel de fosfatos en sangre) en pacientes adultos sometidos a diálisis o hemodiálisis. Recientemente, también se ha puesto en el mercado la sal de carbonato/bicarbonato de sevelámero, con el nombre comercial Renvela®.

Se conocen diferentes tipos de la síntesis de sevelámero, derivándose todos, sustancialmente, de la reticulación con epiclorhidrina polialilamínica de alto peso molecular. La polialilamina es un compuesto polimérico conocido en la técnica, con el CAS RN 71550-12-4 y se obtiene mediante polimerización de la alilamina.

15 Uno de los problemas fundamentales hallados durante la síntesis de sevelámero es la producción de una masa reactiva coagulada y viscosa que debe ser debidamente agitada y desmenuzada para obtener un producto final en forma sólida. Algunos documentos de patente describen la síntesis de sevelámero mediante reacción entre una solución acuosa de polialilamina y epiclorhidrina en un disolvente orgánico, tal como tolueno o acetonitrilo. El uso del disolvente orgánico es necesario para procesar masa coagulada y difícil de procesar, según se ve en lo que antecede.

20 La patente estadounidense 6180754, a nombre de The Dow Chemical Company, describe un procedimiento para la síntesis de sevelámero que prevé el uso de un reactor LIST para llevar a cabo la etapa de reticulación. Este reactor, producido por la empresa LIST Inc., es un reactor diseñado específicamente para procesar materiales de alta viscosidad. Se entiende fácilmente que este reactor no se usa comúnmente y que su uso requiere inversiones específicas y económicamente importantes, injustificadas para la preparación de un único ingrediente activo.

25 El documento EP 223222 da a conocer una reacción reticulante de un polímero salificado de polialilamina con, entre otros, epiclorhidrina.

30 La solicitud de patente WO01/18072 describe un procedimiento para la preparación de clorhidrato de sevelámero que comprende la desalificación parcial de una solución de clorhidrato de polialilamina, la eliminación de las sales mediante intercambio iónico o electrodesionización y por medio de una nanofiltración o ultrafiltración opcional subsiguiente de la polialilamina parcialmente desalificada, y hacer luego que reaccione con epiclorhidrina. Según se señala en el texto del documento WO01/18072 (por ejemplo en las páginas 4 y 5), durante la desalificación del clorhidrato de polialilamina con hidróxidos metálicos se produce una cantidad sustancial de sales. Por lo tanto, las etapas de eliminación de sales y de nanofiltración o ultrafiltración son necesarias ya que, si no, se obtiene una mezcla muy viscosa y no agitable durante la subsiguiente reacción de reticulación con epiclorhidrina. Esta masa requeriría el uso de un reactor LIST, según se ha visto más arriba, o, alternativamente, la adición de cantidades sustanciales de disolventes orgánicos.

35 Resulta evidente que estas etapas adicionales de reacción son laboriosas y conllevan costes sustanciales a escala industrial.

## Descripción de la invención

El objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de sevelámero que supere las deficiencias de la técnica anterior.

5 Ahora se ha descubierto que es posible evitar el uso de reactores para procesar materiales de alta viscosidad y también el uso de disolventes orgánicos partiendo de soluciones acuosas de polialilamina a concentraciones específicas.

10 En particular, se ha observado que un intervalo de concentraciones de la solución acuosa de polialilamina que debe ser sometida a reticulación conduce a una masa de reacción fácilmente trabajable y procesable aun en reactores convencionales, presentes comúnmente en las plantas de producción química y no requiere la adición de disolventes orgánicos.

Por lo tanto, según uno de sus aspectos, la invención versa acerca de un procedimiento para la preparación de sevelámero que comprende la salificación parcial, preferentemente con ácido clorhídrico, de una solución acuosa de polialilamina que tenga una concentración entre un 10% y un 14,5% (p/p) y hacerla reaccionar con epíclorhidrina en ausencia de cualquier disolvente orgánico.

15 En particular, la invención versa acerca de un procedimiento que comprende las etapas de:

(a) salificar parcialmente una solución acuosa de polialilamina que tenga una concentración entre el 10% y el 14,5% (p/p), preferentemente hasta un grado de salificación del 25-40%;

20 (b) añadir epíclorhidrina, preferentemente en una relación molar "unidad de alilamina"/"epíclorhidrina" de aproximadamente 8-11/1;

(c) mantener la mezcla de reacción en agitación, preferentemente entre 65 y 85°C durante varias horas;

(d) aislar el sevelámero así obtenido.

25 Según un aspecto preferente de la invención, la polialilamina es salificada parcialmente con ácido clorhídrico y el sevelámero obtenido en la etapa (d) es clorhidrato de sevelámero.

30 La solución acuosa inicial de polialilamina está disponible comercialmente. Esta polialilamina puede ser diluida adecuadamente con agua hasta la concentración deseada. Según una realización preferente, la concentración de la solución acuosa de polialilamina está entre el 11% y el 14,5%, preferentemente entre el 12,5 y el 14,5%; ventajosamente, esta concentración es de alrededor del 13-14%.

En teoría, podrían usarse concentraciones por debajo del 10%, pero las copiosas cantidades de agua llevarían a un procedimiento más laborioso para aislar el sevelámero de la mezcla de reacción.

La epíclorhidrina usada según la presente invención también está disponible comercialmente.

35 En la práctica, para la preparación de sevelámero según la invención, se carga la solución acuosa de polialilamina en un reactor común, se añade ácido clorhídrico hasta alcanzar el grado de salificación requerido y se dosifica epíclorhidrina, preferentemente controlando la temperatura, ya que la reacción es exotérmica.

Según una realización preferente, la temperatura de la mezcla de reacción se mantiene a aproximadamente 20-25°C durante la etapa de adición de ácido.

40 La cantidad de ácido que ha de añadirse a la polialilamina depende del grado de salificación requerida. Según una realización ventajosa, la polialilamina se salifica hasta un 25-40%, por ejemplo aproximadamente al 30-35%. Por lo tanto, a título de ejemplo, puede lograrse la salificación usando una relación molar "unidad de alilamina"/"ácido clorhídrico" de aproximadamente 3-3,5/1.

El ácido clorhídrico se añade, preferentemente, en una solución acuosa.

Acto seguido, se añade epíclorhidrina a la solución de polialilamina parcialmente salificada.

45 La relación "unidad de alilamina"/"epíclorhidrina" ratio es, ventajosamente, de aproximadamente 8-11/1, preferentemente de aproximadamente 9/1.

Después de que se haya añadido epíclorhidrina, la mezcla se mantiene en agitación durante cierto tiempo, por ejemplo durante algunas horas, y, a continuación, la mezcla de reacción se calienta hasta una temperatura entre 65 y 85°C, preferentemente entre 75 y 83°C.

50 La reacción de reticulación normalmente se completa en algunas horas.

5 Por lo tanto, con el procedimiento de la invención, que implica el uso de concentraciones específicas de polialilamina inicial, es posible obtener una mezcla final de reacción que es fácil de trabajar y de filtrar. En cambio, según se mostrará mediante ensayos comparativos en la sección experimental de la presente descripción, concentraciones mayores conducen a una mezcla de reacción sumamente densa y coagulada que solo puede ser procesada en equipos especiales, tales como el reactor LIST, o añadiendo disolventes orgánicos.

10 Además, también se entenderá que, al contrario que el procedimiento descrito en el documento WO01/18072, en el que se elimina sal del clorhidrato de polialilamina con hidróxidos metálicos, en el procedimiento de la invención que parte de una polialilamina que se salifica añadiendo un ácido, no se produce sal alguna y, por lo tanto, no se requiere ninguna etapa adicional ni laboriosa, tal como la eliminación de sales y la nanofiltración o la ultrafiltración. Este aspecto de la invención, junto con los porcentajes específicos de polialilamina usados en la solución acuosa inicial, proporciona una síntesis de sevelámero que es industrialmente simple y barata.

El sevelámero obtenido según el procedimiento de la invención puede ser directamente filtrado y secado según los procedimientos conocidos en la técnica.

15 Alternativamente, al final de la reacción con epiclorhidrina, puede añadirse a la masa de reacción, un disolvente miscible en agua, ventajosamente isopropanol, y mantenerlo en agitación algún tiempo, y el sevelámero así obtenido puede ser entonces filtrado y secado.

Esta última solución experimental no es necesaria, pero puede usarse para facilitar la obtención de un sevelámero que sea más fácil de filtrar, o que incluso pueda separarse por decantación de la parte líquida de la mezcla.

20 Según una realización adicional de la invención, el sevelámero obtenido con el procedimiento descrito en lo que antecede puede ser convertido en carbonato/bicarbonato de sevelámero según técnicas conocidas, por ejemplo por reacción con dióxido de carbono gaseoso u otros agentes de carbonatación, tales como carbonatos de metales alcalinos o alcalino-térreos.

Si se usa dióxido de carbono, la reacción puede conducirse en un disolvente acuoso básico, tal como en una solución de hidróxido sódico o también en fase sólida; es decir, sin usar disolventes.

25 En la sección experimental de la descripción se proporcionan detalles del procedimiento de la invención.

Tal como resultará evidente para los expertos en la técnica, variando de forma adecuada las condiciones de reacción es posible obtener una mezcla de clorhidrato de sevelámero y carbonato/bicarbonato de sevelámero. Dicha mezcla, obtenida con el procedimiento aquí descrito, representa un aspecto adicional de la presente invención.

30 El clorhidrato de sevelámero obtenido con el procedimiento de la invención, que tiene las propiedades indicadas más abajo, y, más específicamente, en la sección experimental que sigue a continuación, tiene las siguientes características:

- % de cloruros (peso/peso) 17-19
- Índice de hinchamiento 12-13
- Capacidad de unión a fosfatos (mmol/g) 5,5-6,4
- Epiclorhidrina no detectable (<5 ppm)

Sección experimental

Ejemplo 1

Preparación de sevelámero

35 Cargas:

| Solución de PAA al 14,0% (g) | PAA al 100% (g) | PAA (unidades molares de alilamina) | Epiclorhidrina (mol) | Epiclorhidrina (g) | HCl (mol) | HCl al 38,2% (g) | Isopropanol de lavado (g) |
|------------------------------|-----------------|-------------------------------------|----------------------|--------------------|-----------|------------------|---------------------------|
| 16650                        | 2344            | 41,1                                | 4,6                  | 426,5              | 11,9      | 1137             | 14630                     |

40 Se usa un reactor convencional, con agitador de pala. Se añade HCl a la polialilamina cargada en el reactor en dos tandas dosificadas a una distancia de 15 minutos. Cuando la temperatura alcanza aproximadamente 25°C, comienza la dosificación de epiclorhidrina y continúa aproximadamente 10 minutos. Después de 45 minutos, comienza el calentamiento hasta 78°C - 83°C y continúa durante 3 horas, al final de las cuales el producto, tras enfriarse hasta la temperatura ambiente, es lavado con isopropanol. Se lleva a cabo el lavado manteniendo el

producto en agitación con isopropanol durante 1 hora, después el producto es centrifugado y secado al vacío al 60°C durante 3 horas, obteniendo finalmente 2,94 kg de producto en forma de un sólido blancuzco.

Ejemplo 2

Preparación de sevelámero

- 5 Se sigue el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero no se añade isopropanol y la mezcla de reacción se mantiene, en vez de lo anterior, a 20-25°C durante tres horas. El producto final es aislado por filtración.

Propiedades del sevelámero obtenido

- Índice de hinchamiento 12,5
- Capacidad de unión a fosfatos (mmol/g) 5,8
- Contenido de cloruros (peso/peso) 18,5%
- Epiclorhidrina no detectable (<5 ppm)

Las evaluaciones analíticas se llevan a cabo según procedimientos conocidos en la técnica y usados convencionalmente para el sevelámero.

10 Ejemplo comparativo

Preparación de sevelámero partiendo de una solución de polialilamina al 30%

Cargas:

| Solución de PAA al 30% (g) | PAA al 100% (g) | PAA (unidades molares de alilamina) | Epiclorhidrina (mol) | Epiclorhidrina (g) | HCl (mol) | HCl 38,2% (g) |
|----------------------------|-----------------|-------------------------------------|----------------------|--------------------|-----------|---------------|
| 483,5                      | 145             | 2,54                                | 0,28                 | 26                 | 0,79      | 77,5          |

Se repite el procedimiento del Ejemplo 1. Después de añadir una parte de epiclorhidrina, se obtiene un gel vítreo e intratable que impedía la agitación.

15 Ejemplo 3

Preparación de carbonato/bicarbonato de sevelámero

- 20 Se carga 1,4 kg de agua en un reactor de vidrio de 2 litros. Se fija la temperatura a 35°C y se añaden 100 g de clorhidrato de sevelámero en porciones, agitando la mezcla. A continuación, se añade una solución de hidróxido sódico al 30% hasta que se alcanza un pH de 12 (aproximadamente 71 g) y se borbotea dióxido de carbono gaseoso a través de la misma. La temperatura se mantiene a 35-37°C hasta que se alcanza un pH de 7,2. Se mantiene la mezcla a 35°C con agitación durante 2 horas y, si es necesario, se hace borbotear a través de la misma más dióxido de carbono hasta que el pH se estabiliza a 7,2. Se filtra la suspensión, se lava el sólido reiteradamente con agua para eliminar tanto cloro residual como resulte posible. Se seca y se tritura el sólido así obtenido.

Ejemplo 4

25 Preparación de carbonato/bicarbonato de sevelámero en fase sólida

- 30 Se carga 1,4 kg de agua en un reactor de vidrio de 2 litros. Se fija la temperatura a 35°C y se añaden 100 g de clorhidrato de sevelámero en porciones, agitando la mezcla. A continuación, se añade una solución de hidróxido sódico al 30% hasta que se alcanza un pH de 12 (aproximadamente 71 g). Se mantiene la suspensión a 35-37°C con agitación durante 40 minutos y luego se filtra. El sólido mojado es suspendido nuevamente en 800 ml de agua destilada y es agitado durante dos horas a temperatura ambiente. Acto seguido, el sólido se filtra y se lava con agua destilada. Se carga el sólido en un secador de lecho fluido a 50°C durante tres horas, después de lo cual se hace pasar una corriente de dióxido de carbono a través del sólido hasta obtener una presión interna de aproximadamente 40000 Pa. Se mantiene el flujo hasta que disminuye la presión. Por último, el secador se mantiene al vacío y la temperatura se eleva hasta 60°C durante 72 horas. Así se obtiene carbonato/bicarbonato de sevelámero.
- 35

**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento para la preparación de sevelámero caracterizado por comprender las siguientes etapas:
- 5 (a) salificar parcialmente una solución acuosa de polialilamina que tenga una concentración entre el 10% y el 14,5% (p/p);
- (b) añadir epiclohidrina;
- (c) mantener la mezcla de reacción en agitación;
- 10 (d) aislar el sevelámero así obtenido;
- y también caracterizado porque las etapas (a) a (c) se llevan a cabo en ausencia de cualquier disolvente orgánico.
2. El procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque la polialilamina está salificada hasta un grado de salificación del 25-40%.
3. El procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2 caracterizado porque la relación molar "unidad de alilamina"/"epiclohidrina" es 8-11/1.
- 15 4. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 caracterizado porque en la etapa (c) se mantiene en agitación entre 65 y 85°C.
5. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 caracterizado porque dicha solución acuosa de polialilamina tiene una concentración entre el 12,5 y el 14,5%.
- 20 6. El procedimiento según la reivindicación 5 caracterizado porque dicha solución acuosa de polialilamina tiene una concentración entre el 13 y el 14%.
7. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizado porque la polialilamina se salifica parcialmente con ácido clorhídrico.
8. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizado porque el sevelámero así obtenido se convierte en carbonato/bicarbonato de sevelámero.
- 25 9. El procedimiento según la reivindicación 8 caracterizado porque el sevelámero así obtenido se convierte en carbonato/bicarbonato de sevelámero mediante reacción con CO<sub>2</sub> gaseoso.
10. El procedimiento según la reivindicación 9 caracterizado porque la conversión en carbonato/bicarbonato de sevelámero con CO<sub>2</sub> gaseoso se lleva a cabo en fase sólida.

30