



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2175866 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 31/785 (2006.01)
C07C 215/24 (2006.01)
C08F 226/02 (2006.01)
C08F 226/06 (2006.01)

Patentstyret

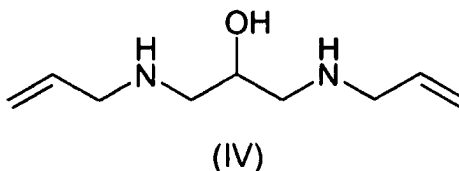
(21)	Oversettelse publisert	2011.05.09
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet:	2010.12.29
(86)	Europeisk søknadsnr:	08775124.4
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.07.16
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.04.21
(30)	Prioritet	2007.07.17 EP 07112604
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Chemo Ibérica, S.A., Gran Via Carlos III, 98, 7°08028 Barcelona, Spania
(72)	Oppfinner	BIANCHI, Sabrina, Via T.A. Edison 4GelloI-56017 S. Giuliano Terme (PI), Italia CASTELVETRO, Valter, Via San Donato 37/hS. Lorenzo alle Cortil-56023 Cascina (PI), Italia MARRAS, Giovanni, Via 23 marzo168I-28100 Novara (Novara), Italia BELLOMI, Sonja, Via Monte S. Gabriele 25I-28100 Novara (NO), Italia CASTALDI, Graziano, Via Martiri della Liberta' 22al-28072 Briona (NO), Italia VENTIMIGLIA, Gianpiero, Via Forleo Braida 95I-72021 Francavilla Fontana (BR), Italia
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Ny ett-trinns fremgangsmåte for fremstilling av tverrbundede poly(allylamin)polymerer
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-95/05184 B1, US-A1- 2002 028 887 B1

Oppfinnelsens område

Den foreliggende oppfinnelse vedrører en ny ett-trinns fremgangsmåte for fremstilling av tverrbundede poly(allylamin)polymerer eller salter derav ved anvendelse av det nye tverrbindingsmiddel med formel (IV).

5



Denne oppfinnelsen vedrører også forbindelsen med formel (IV) så vel som en fremgangsmåte for å oppnå den.

10

De tverrbundede poly(allylamin)polymerer i henhold til oppfinnelsen utviser en kontrollert partikkelstørrelse og er anvendbare i medisin som substratbindende polymerer.

Bakgrunn for oppfinnelsen

15

I de senere år er fiksering av fysiologisk aktive molekyler, slik som farmasøytisk molekyl, enzymmolekyl og lignende, på en polymer bærer omfattende studert.

Tverrbundede poly(allylamin)polymerer har funnet mange terapeutiske anvendelser som substratbindende polymerer:

20

a) i hyperfosfatemi tilveiebringes fosfatbindende polymerer for fjerning av fosfat fra mage- og tarmkanalen ved oral administrasjon;

b) i hyperkolesterolemi anvendes gallesyrebindende polymerer som effektiv behandling for fjerning av gallesyresalter fra et individ og derved reduisering av individets kolesterolnivå. Fordi den eneste biologiske forløper for gallesyresalter er kolesterol, ledsages metabolismen for kolesterol til å danne gallesyresalter av en samtidig reduksjon i kolesterolet i individet.

25

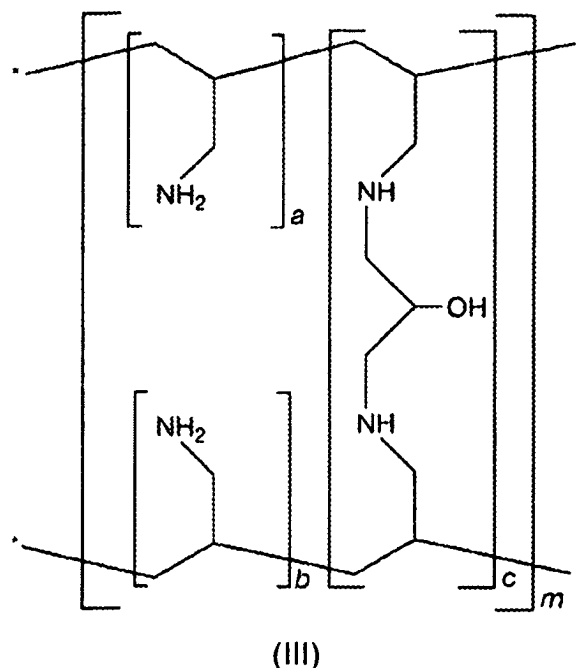
30

Hyperfosfatemi er en av hovedkomplikasjonene hos hemodialyse-individer og spiller en viktig rolle i patogenesen av kardiovaskulær forkalkning og sekundær hyperparatyreoidisme. Hyperfosfatemi, spesielt hvis til stede over lengre tidsperioder, fører til alvorlige abnormiteter i kalsium- og fosformetabolisme, ofte manifestert ved aberant forkalkning i ledd, lunger og øyne. Terapeutisk innsats for å redusere serumfosfat inkluderer dialyse, reduksjon i kosthold-fosfat, og oral administrasjon av uoppløselige fosfatbindemidler for å redusere absorpsjon i mage- og tarmkanalen. Dialyse og redusert kosthold-fosfat er vanligvis utilstrekkelig for i tilstrekkelig grad å

reversere hyperfosfatemi, slik at anvendelsen av fosfatbindemidler rutinemessig kreves for å behandle disse individene. Fosfatbindemidler inkluderer kalsium- eller aluminiumsalter, eller organiske polymerer som virker som ionebytteharpikser. Kalsiumsalter har blitt anvendt i stor utstrekning til å binde intestinalt fosfat og hindre absorpsjon. Forskjellige typer av kalsiumsalter har blitt benyttet for fosfatbinding. Hovedproblemet med alle disse terapeutiske midlene er hyperkalsemien som forårsaker alvorlige bivirkninger slik som hjertearytmier, nyresvikt, og hud- og viseral forkalkning. Hyppig overvåkning av serumkalsiumnivåer er påkrevet under terapi med kalsiumbaserte fosfatbindemidler. Aluminiumbaserte fosfatbindemidler har også blitt anvendt for behandling av hyperfosfatemi, men langvarig bruk av aluminiumgeler fører til akkumuleringer av aluminium, og ofte til aluminiumtoksisitet, ledsaget av slike symptomer som encefalopati, osteomalasi og myopati.

Blant de mest alminnelig anvendte fosfatbindemidler utviser Sevelamer-hydroklorid, en organisk polymer som virker som ionebytterharpiks, de beste egenskaper med lav toksisitet og bindingseffektivitet.

Sevelamer-hydroklorid er en forbindelse med formel (III),



et poly(allylamin) tverrbundet med epiklorhydrin, som er omhandlet i EP 716 606 B1 og markedsført under handelsnavnet Renagel®. Selenamer-hydroklorid er en polykationpolymer og binder fosfor i mage- og tarmkanalen for å gjøre fosforutskillelse

lettere i faeces, og derved inhibere fosforabsorpsjon fra tarmen, og derved senke plasma-fosforkonsentrasjonen.

Hyperfosfatemi og metabolsk acidose ledsager ofte sykdommer assosiert med utilstrekkelig nyrefunksjon. Rådende behandlinger for hyperfosfatemi retter seg ikke mot problemet med metabolsk acidose; dens konsekvenser kan være alvorlige. Menneskekroppen får konstant H^+ ioner fra metabolismen av sukre, fett, protein og melkesyre (produsert under anaerob metabolisme). For å opprettholde en konstant pH må kroppen utskille H^+ ioner. Redusert utskillelse av H^+ ioner forekommer hos pasienter som lider av nyresykdom eller nyresvikt, som resulterer i metabolsk acidose og, således, en lav blod-pH på grunn av overskudd av H^+ ioner. For å behandle metabolsk acidose representerer Sevelamer-karbonat et godt alternativ. Sevelamer-karbonat er en poly(allylamin)polymer tverrbundet med epiklorhydrin, omhandlet i EP 716 606 B1 og markedsført under handelsnavnet Renvela®.

Patentsøknaden WO 2007035313 omhandler en pulverformulering omfattende et farmasøytisk akseptabelt anionisk stabiliseringsmiddel og tverrbundede poly(allylamin)polymerer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, slik som Sevelamer-karbonat, blandet med det anioniske stabiliseringsmiddel. Pulverformuleringen inneholder mindre enn 5 vekt% partikler med en partikkelstørrelse større enn 300 μm og mindre enn 5 vekt% partikler med en partikkelstørrelse mindre enn 10 μm .

Reabsorpsjon av gallesyrer fra tarmen bevarer lipoproteinkolesterol i blodstrømmen. Motsatt, kan blodkolesterolnivåer minskes ved reduisering av reabsorpsjon av gallesyrer. En metode for reduisering av mengden av gallesyrer som reabsorberes og, således, reduisering av serumkolesterol er den orale administrasjon av forbindelser som sekvestrerer gallesyrene og i seg selv ikke kan absorberes. De sekvestrerte gallesyrer blir følgelig enten nedbrutt ved bakteriell virkning eller utskilles. Forbindelser som har blitt foreslått for sekvestrering av gallesyrer inkluderer ulike ionebytterpolymerer. En slik polymer er Colesevelam-hydroklorid, et poly(allylamin)-hydroklorid tverrbundet med epiklorhydrin og alkylert med 1-bromdekan og (6-bromheksyl)-trimetylammoniumbromid, omhandlet i EP 765 174 B1 og markedsført under handelsnavnet WelChol®. Colesevelam-hydroklorid er en ikke-absorbert, lipidnedsettende polymer som binder gallesyrer i tarmen, idet deres reabsorpsjon hemmes.

Som nevnt ovenfor er fosfatbindende polymerer, slik som Sevelamer-hydroklorid, Sevelamer-karbonat, og gallesyrebindende polymerer, slik som Colesevelam-hydroklorid, tverrbundede polymerer karakterisert ved allylamin som

repeterende enhet, " poly(allylamin)polymerer", eller et salt derav. Flere metoder har blitt anvendt til å fremstille tverrbundede poly(allylamin)polymerer.

Metodene omhandlet i EP 716 606 B1 for å oppnå tverrbundede poly(allylamin)polymerer, slik som Sevelamer-hydroklorid, involverer en to-trinns prosess bestående av:

- a) fremstilling av poly(allylamin)-hydroklorid fra allylamin;
- b) nøytralisering med NaOH og tverrbinding av poly(allylamin) med epiklorhydrin ved en alkyleringsreaksjon.

US patent 6 362 266 omhandler en prosess for fremstilling av en tverrbundet poly(allylamin) polymer med redusert kohesivhet fra en vandig oppløsning av en vasket tverrbundet poly(allylamin)polymer behandlet med en surfaktant.

US patent 4 605 701 omhandler en prosess for fremstilling av en småkuleformet tverrbundet polymer av monoallylamin gjennom en etterpolymeriseringsreaksjon av et tverrbindingsmiddel med monoallylamin-homopolymeren i en invers emulsjon.

Alle disse metodene involverer en ikke-økonomisk to-trinns prosess og vanligvis er de oppnådde poly(allylamin)polymerene en gellignende substans.

Når en gellignende substans oppnås, er mekaniske eller kjemiske prosesser (f.eks. maling, oppslemming, lyofilisering, ...) videre nødvendig for å omdanne en gellignende substans til et fast stoff.

Tverrbindingsmiddelet som kan velges i teknikkens stilling er epiklorhydrin, en skadelig og suspekt karsinogen substans. Videre kan tverrbindingen av poly(allylamin) med epiklorhydrin eller med ethvert annet passende difunksjonelt molekyl føre til en dårlig sammensetningsmessig homogenisitet av den endelige tverrbundede polymer. Dette er særlig tilfelle hvis det difunksjonelle tverrbindende molekyl ikke er oppløselig i det vandige løsningsmiddel som er det valgte løsningsmiddel for polymeriseringen av allylamin, og hvis de to funksjonelle gruppene i det nevnte molekyl har forskjellig reaktivitet. Videre er rensing av det tverrbundede produkt fra ethvert ureagert tverrbindingsmiddel en kostbar og muligens lite effektiv prosedyre.

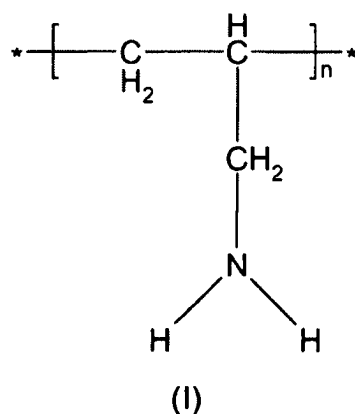
Derfor ville en ny prosess for fremstilling av tverrbundede poly(allylamin)-polymerer, en metode som er anvendelig for fremstilling av mange forskjellige hyperforgrenede polymerer ved hjelp av et enkelt trinn bestående av fri radikal-polymerisering i batch, halvkontinuerlig eller, enda mer foretrukket, en kontinuerlig reaktor være svært ønskelig.

Et formål for den foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe en ny, effektiv, økonomisk og kommersielt anvendbar ett-trinns prosess for fremstilling av

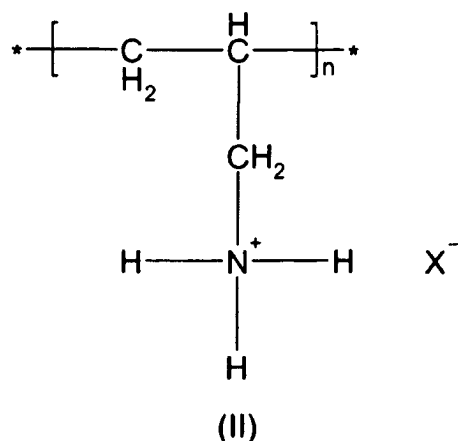
tverrbundede poly(allylamin)polymerer eller salter derav, som unngår de ovenfor nevnte ulemper.

Oppsummering av oppfinnelsen

- 5 Den foreliggende oppfinnelse vedrører en ny ett-trinns fremgangsmåte for fremstilling av tverrbundede polymerer eller salter derav omfattende en repeterende enhet med formel (I),



- 10 og/eller formel (II)



- 15 hvori n er et helt tall og X^- er et uorganisk eller organisk farmasøytisk akseptabelt anion, slik som halogenid, fosfat, fosfitt, karbonat, bikarbonat, sulfat, bisulfat, hydroksid, nitrat, persulfat, sulfitt, sulfid, acetat, ascorbat, benzoat, citrat, dihydrogencitrat, hydrogencitrat, oksalat, succinat, tartrat, taurocholat, glykocholat, colat.

- 20 I en utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av tverrbundede polymerer eller salter derav omfattende en repeterende

enhet med formel (I) og/eller formel (II), som definert ovenfor, ved å reagere allylamin i nærvær av en syre med tverrbindingsmiddelet med formel (IV) eller et salt derav, og en passende radikalinitiator i minst et passende løsningsmiddel.

5 I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av tverrbundne polymerer eller salter derav omfattende en repeterende enhet med formel (I), og/eller formel (II), som definert ovenfor, ved å reagere allylamin i nærvær av en syre med tverrbindingsmiddelet med formel (IV) eller et salt derav, en passende radikalinitiator og en passende surfaktant i en passende blanding av løsningsmiddelet.

10 Fremgangsmåten i henhold til denne oppfinnelsen tillater å syntetisere de tverrbundede poly(allylamin) polymerer eller salter derav med en lavere energi påkrevet for agitering under polymeriserings- og rensetrinnene. Forbedret kjemisk homogenisitet av sluttproduktet, enklere og mer effektiv fjerning av de ureagerte monomerer oppnås da.

15 I en ytterligere utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av karbonatsalter av tverrbundede poly(allylamin)polymerer.

I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en tverrbundet polymer eller et salt derav dannet ved fremgangsmåten i samsvar med den foreliggende oppfinnelse.

20 I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en tverrbundet polymer eller et salt derav dannet ved fremgangsmåten i samsvar med den foreliggende oppfinnelse, hvor det ønskede innhold av salt kan oppnås ved behandling av de tverrbundede poly(allylamin)polymerer med en base, slik som NaOH, Na₂CO₃, NaHCO₃, KOH, K₂CO₃, KHCO₃.

25 I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen et karbonatsalt av en tverrbundet polymer dannet ved fremgangsmåten i samsvar med den foreliggende oppfinnelse.

Fremgangsmåten omhandlet i den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer straks en fast tverrbundet polymer eller et salt derav med en partikkelstørrelsesfordeling
30 med en definert dimensjon.

I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en populasjon av partikkelformet tverrbundet polymer eller et salt derav oppnådd med fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen hvor minst 90 vekt% av partiklene har en størrelse mindre enn 350 µm, foretrukket mindre enn 300 µm, mer foretrukket mindre enn 260 µm, enda mer foretrukket mindre enn 200 µm, eventuelt sammen med minst en
35 farmasøytisk akseptabel eksipiens.

I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en populasjon av partikkelformet karbonatsalt av den tverrbundede polymer oppnådd i samsvar med fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen hvori innholdet av kloridioner er lavere enn 0,1 % og med en fosfatbindingskapasitet som ligger mellom 16 og 18 mEq/g.

5 I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen anvendelsen av en tverrbundet polymer eller et salt derav dannet ved fremgangsmåten i samsvar med den foreliggende oppfinnelse, for fremstilling av et medikament for fjerning av fosfat fra et individ og/eller for behandling av metabolsk acidose.

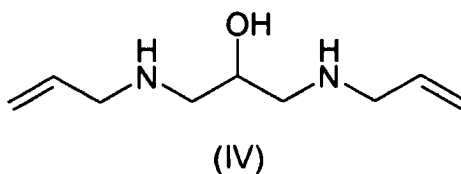
10 I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen anvendelse av karbonatsaltet av en tverrbundet polymer dannet ved fremgangsmåten i samsvar med den foreliggende oppfinnelse, for fremstilling av et medikament for fjerning av fosfat og/eller for behandling av metabolsk acidose.

15 I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen anvendelse av en tverrbundet polymer eller et salt derav dannet ved fremgangsmåten i samsvar med den foreliggende oppfinnelse, som mellomprodukt i syntesen av Colesevelam.

I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen anvendelse av en tverrbundet polymer eller et salt derav dannet ved fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelse som mellomprodukt for fremstilling av et medikament for fjerning av gallesyresalter fra et individ.

20 I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen et farmasøytisk preparat omfattende den tverrbundede polymer eller et salt derav oppnådd med fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen hvor minst 90 vekt% av partiklene har en størrelse mindre enn 350 μm , foretrukket mindre enn 300 μm , mer foretrukket mindre enn 260 μm , enda mer foretrukket mindre enn 200 μm , eventuelt sammen med minst
25 en farmasøytisk akseptabel eksipiens.

Denne oppfinnelsen vedrører også en ny forbindelse med formel (IV), eller et hydrat, solvat eller salt derav, som er anvendbar som ko-monomer og/eller tverrbindingsmiddel,

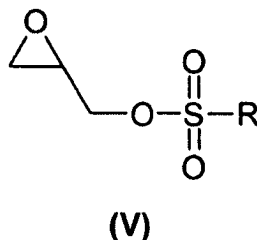


30

hvori saltet er et uorganisk eller organisk salt, eller kombinasjon derav, slik som halogenid, fosfat, fosfitt, karbonat, bikarbonat, sulfat, bisulfat, hydroksid, nitrat,

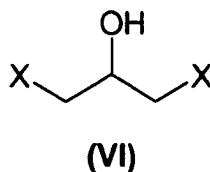
persulfat, sulfitt, sulfid, acetat, ascorbat, benzoat, citrat, dihydrogencitrat, hydrogencitrat, oksalat, succinat, tartrat, taurocholat, glykcholat, cholat.

I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formelen (IV) eller et hydrat, solvat eller salt derav, omfattende: å reagere en forbindelse med formel (V),



hvor R er metyl, p-tolyl, naftyl;

eller å reagere en forbindelse med formel (VI).



hvor X er klor, brom, jod;

med allylamin i minst et passende løsningsmiddel, ved en passende temperatur.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Alle betegnelser som er anvendt heri i denne søknaden skal, med mindre annet er angitt, forstås i deres vanlige betydning som er kjent i teknikken. Andre mer spesifikke definisjoner for visse betegnelser som er anvendt i den foreliggende søknad er som angitt nedenfor og er ment å gjelde ensartet gjennom hele beskrivelsen og kravene med mindre en ellers uttrykkelig angitt definisjon tilveiebringer en bredere definisjon.

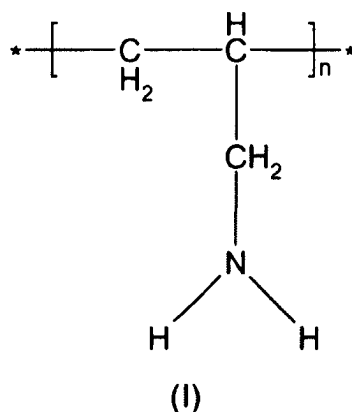
Betegnelsen "polymerisasjon" anvendes hva angår betydninger som innebærer ikke bare homopolymerisasjon men også kopolymerisasjon, og der er også det tilfellet hvor betegnelsen "polymer" anvendes hva angår betydninger som innebærer ikke bare en homopolymer, men også en kopolymer.

Betegnelsen "repeterende enhet" refererer til en del av en polymerkjede avledet fra et enkelt molekyl av monomer.

Betegnelsen "tverrbinding eller tverrbundet" refererer til en sammenkobling mellom polymerkjeder.

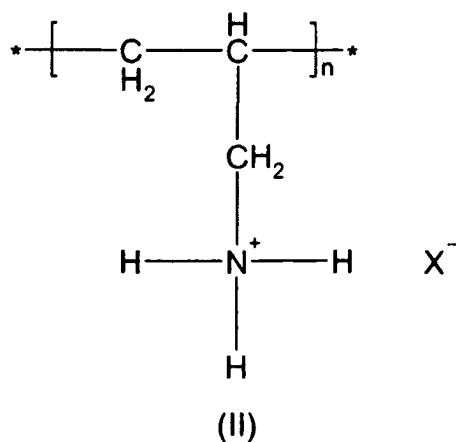
Betegnelsen "tverrbindingsmiddel" refererer til et middel som induserer at det forekommer tverrbinding, forgrening eller en kombinasjon derav.

- 5 Betegnelsen "poly(allylamin)" refererer til en del av en polymer omfattende en repeterende enhet med formel (I);



og/eller formel (II),

10



- 15 hvori n er et helt tall og X^- er et uorganisk eller organisk farmasøytisk akseptabelt anion, slik som halogenid, fosfat, fosfitt, karbonat, bikarbonat, sulfat, bisulfat, hydroksid, nitrat, persulfat, sulfitt, sulfid, acetat, ascorbat, benzoat, citrat, dihydrogencitrat, hydrogencitrat, oksalat, succinat, tartrat, taurocholat, glykocholat, cholat.

Betegnelsen "uorganisk eller organisk peroksid" refererer henholdsvis til hydrogenperoksid, kalium- eller ammoniumpersulfat og lignende, og til aromatisk eller

alifatisk peroksid, slik som dicumyl-, dibenzyl-, di-tert-butyl-, acetylaceton, metyletylketonperoksid og lignende.

Betegnelsen "azo-forbindelse" refererer til et organisk molekyl inneholdende en aza-gruppe, slik som azobisisobutyronitril, 2,2'-azobis(2-amidinopropan)-
5 dihydroklorid, 2,2'-azobis[2-(2-imidazolin-2-yl)propan-dihydroklorid, 2,2'-azobis-
[2-(5-methyl-2-imidazolin-2-yl)propan-dihydroklorid og lignende. Betegnelsen "halogenid" refererer til bromid-, klorid-, fluorid- og jodid-anion, foretrukket bromid, klorid.

Betegnelsen "lavere alkohol" refererer til rettkjedede eller forgrenede
10 alkylrester inneholdende 1 til 4 karbonatomer med en hydroksygruppe, slik som metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, 1-butanol, 2-butanol, tert-butanol og lignende.

Betegnelsen "hydrat" refererer til et solvat omfattende en omhandlet eller patentsøkt forbindelse og en støkiometrisk eller ikke-støkiometrisk mengde vann.

15 Betegnelsen "solvat" refererer til et molekylært kompleks omfattende en omhandlet eller patentsøkt forbindelse og en støkiometrisk eller ikke-støkiometrisk mengde av et eller flere løsningsmiddel molekyler (for eksempel EtOH).

Betegnelsene "emulsjon" og "emulsjonspolymerisasjon" anvendes i det etterfølgende, men de er ikke eksklusive og refererer også til andre mulige
20 utførelsesformer, slik som suspensjon og suspensjonspolymerisasjon, eller mikroemulsjon og mikroemulsjonspolymerisasjon.

Betegnelsen "emulsjon" refererer til en blanding av to ublandbare faser, hvor en oljefase er findispersert i en kontinuerlig vannfase.

Betegnelsen "emulsjonspolymerisasjon" refererer til en prosess hvori
25 lipidoppløselige polymerer kan fremstilles i en dispersert oljefase i en kontinuerlig vannfase. Den dannede polymer forblir i de disperserte oljedråper.

Betegnelsen "invers emulsjon", "invers suspensjon" og "invers mikroemulsjon" refererer til en emulsjon (henholdsvis suspensjon, mikroemulsjon) hvor den kontinuerlige fase er en olje (et vann-ublandbart medium) og den disperserte fase er
30 en vandig oppløsning, i motsetning til konvensjonelle emulsjoner hvor en oljefase er findispersert i en kontinuerlig vannfase.

Betegnelsen "invers emulsjonspolymerisasjon" refererer til en prosess hvori vannoppløselige polymerer kan fremstilles i en dispersert vannfase i en kontinuerlig vann-ublandbar organisk fase. Den dannede polymer forblir i de disperserte
35 vanddråper og påvirker ikke betydelig viskositeten til emulsjonen.

Betegnelsen "surfaktant" refererer til medier som endrer overflatespenningen til en væske, og nedsetter grenseflatespenningen mellom to væsker, idet den kinetiske stabilitet til emulsjoner øker.

5 Betegnelsen "tverrbinding" refererer til en sammenkobling mellom polymerkjeder. Betegnelsen "tverrbindingsmiddel" refererer til et middel som induserer at det inntreffer tverrbinding, forgrening eller en kombinasjon derav.

 Betegnelsen "eksiapiens" heri betyr enhver substans, ikke i seg selv et terapeutisk middel, anvendt som en bærer eller vehikkel for levering av et terapeutisk middel til et individ eller tilsatt til en farmasøytisk sammensetning for å forbedre kretshåndterings- eller lagringsegenskaper eller for å tillate eller lette dannelse av en doseenheter av sammensetningen til en enkelt gjenstand slik som en tablett, kapsel, 10 pille, pulver, granul, pellet, lozenge, pastill, eliksir, sirup, oppløsning, suspensjon, emulsjon, dråpe, lotion, spray, tinktur, krem, salve, gel, unguentum, suppositorium og transdermale innretninger for orale, enterale, parenterale eller topiske administreringer. Betegnelsen "enhetsdoseringsformer" refererer til fysisk atskilte 15 enheter passende for enhetsdoseringsformer for menneskeindivider og andre pattedyr, idet hver enhet inneholder en forutbestemt mengde av aktivt materiale beregnet til å frembringe den ønskede terapeutiske effekt, i assosiasjon med en passende farmasøytisk eksapiens.

20 Som anvendt heri refererer partikkelstørrelse til en antallsmidlere partikkelstørrelse som målt ved konvensjonelle måleteknikker for partikkelstørrelse som er velkjent for de fagkyndige i teknikken, slik som siktanalyse og Malvern granulometri-forsøk.

 Betegnelsen "omtrent" innbefatter området for forsøksfeil som typisk kan 25 forekomme i en måling.

 Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en ny fremgangsmåte for fremstilling av tverrbundede polymerer eller salter derav omfattende en repeterende enhet med formel (I), og/eller formel (II), som definert ovenfor. Fremgangsmåten i henhold til denne oppfinnelsen er en ett-trinns fremgangsmåte særlig egnet for 30 fremstilling i stor målestokk. Den kan utføres ved homogen (oppløsning) polymerisasjon (metode A) eller ved invers emulsjonspolymerisasjon, invers suspensjon, eller invers mikroemulsjonspolymerisasjon (metode B), hvor minst en surfaktant er nødvendig.

 I en utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for 35 fremstilling av tverrbundede polymerer eller salter derav omfattende en repeterende enhet med formel (I) og/eller formel (II) som definert ovenfor, hvilken fremgangsmåte omfatter å reagere det kommersielt tilgjengelige allylamin i nærvær

av en syre med det nye tverrbindingsmiddel med formel (IV), eller et salt derav, som definert ovenfor, og en passende radikalinitiator i minst det passende løsningsmiddel (metode A).

For fremgangsmåten i henhold til denne oppfinnelsen er det foretrukne salt av forbindelse med formel (IV) dihydroklorid.

Tverrbindingsmiddel med formel (IV)/allylamin-forholdet er fra omtrent 5 vekt% til omtrent 50 vekt%, foretrukket fra omtrent 10 vekt% til omtrent 30 vekt%.

Syren er en uorganisk syre, slik som saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre, fosforsyring eller lignende. Syren er foretrukket saltsyre. Syre/allylamin-forholdet er minst 1:1 mol/mol.

Enhver radikalinitiator eller kombinasjon av radikalinitiatorer kjent for de fagkyndige i teknikken er egnet for fremgangsmåten i henhold til denne oppfinnelsen. Azoforbindelser, uorganiske eller organiske peroksider, eller andre systemer som kan aktiveres enten termisk eller ved en redox reaksjon kan anvendes. Radikalinitiatoren er foretrukket en azo-forbindelse, slik som azobisisobutyronitril, 2,2'-azobis(2-amidinopropan)-dihydroklorid, 2,2'-azobis[2-(2-imidazolin-2-yl)propan]-dihydroklorid, 2,2'-azobis[2-(5-metyl-2-imidazolin-2-yl)propan]-dihydroklorid; mer foretrukket er aza-forbindelsen 2,2'-azobis(2-amidinopropan)-dihydroklorid og/eller 2,2'-azobis[2-(2-imidazolin-2-yl)propan]-dihydroklorid; enda mer foretrukket er aza-forbindelsen 2,2'-azobis[2-(2-imidazolin-2-yl)propan]-dihydroklorid.

Ethvert passende løsningsmiddel som for de fagkyndige i teknikken kan anvendes for fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelse.

For metode A er et passende løsningsmiddel vann eller et organisk løsningsmiddel og/eller en blanding derav. Et passende organiske løsningsmiddel er et løsningsmiddel som er blandbart med vann (for eksempel lavere alkoholer, slik som metanol, etanol, propanol, isopropanol, tert-butanol; etere, slik som tetrahydrofuran, dioksan; ketoner, slik som aceton; polare aprotiske løsningsmidler, slik som acetonitril, pyridin; etc.). Foretrukket er vann eller en blanding av vann og acetonitril passende løsningsmidler. Mer foretrukket utføres polymerisasjonen i en blanding av vann og acetonitril.

Foretrukket fremstilles en oppløsning av allylaminet og forbindelsen med formel (IV) i vann og acetonitril i det ønskede forhold, hvor den totale konsentrasjon av allylamin er fra omtrent 20 til omtrent 30 vekt%.

Foretrukket er forholdet vann/acetonitril omtrent 1:2,5 til omtrent 1:3,5 volum/volum.

Foretrukket tilsettes vann som vandig 37 % saltsyre.

En passende temperatur ligger foretrukket mellom 10 timers halveringstidspaltingstemperatur for den anvendte radikalinitiator og tilbakeløpstemperaturen for systemet.

Når en blanding av vann og acetonitril anvendes, ble det oppnådd en tverrbundet poly(allylamin) polymer eller salt derav i en fast tilstand som granulære partikler. Når et faststoff oppnås fra en reaksjonsblanding er dets isolering, utvinning, rensing, filtrering, tørking, etc. ... enklere enn når en gellignende substans ble oppnådd. Mekaniske eller kjemiske prosesser som omvendes til å omdanne en gellignende substans til den faste tilstand er ikke nødvendig.

Opparbeidingen kan utføres generelt ved anvendelse av kjente prosedyrer for separasjon av fast stoffet fra modervæsken, for eksempel ved filtrering, med eller uten hjelp av trykk og/eller vakuum, eller ved sentrifugering, eller ved dekantering.

Med fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelse ble tverrbundede polymerer eller salt derav oppnådd i form av atskilte faste partikler hvor minst 90 vekt% av partiklene har en størrelse mindre enn 350 μm , foretrukket mindre enn 300 μm , mer foretrukket mindre enn 260 μm , enda mer foretrukket mindre enn 200 μm . I forskjellige forsøksprosedyrer ble det for eksempel oppnådd faste partikler idet minst 90 vekt% av partiklene har en størrelse på 300, 254, 245, 192 eller 191 μm .

Partikkelstørrelse av legemiddelpulver er en viktig faktor i legemiddelteknologi. Hvis partikkelstørrelsesfordelingen ikke er ensartet kan pulveret segregere i overensstemmelse med de forskjellige partikkelstørrelser, som kan resultere i unøyaktig dosering eller inkonsistent yteevne. En ensartet partikkelstørrelsesfordeling sikrer bedre flyteevene, oppløsning, komprimeringskvalitet, etc. En ensartet partikkelstørrelsesfordeling sikrer en ensartet oppløsningsrate hvis pulveret skal oppløses, en ensartet segmenteringsrate hvis pulveret anvendes med suspensjon, og minimerer lagdannelse når pulveret lagres eller transporteres.

I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av tverrbundede polymerer eller salter derav omfattende en repeterende enhet med formel (I) og/eller formel (II), som definert ovenfor, hvilken fremgangsmåte omfatter å reagere allylamin i nærvær av en syre med tverrbindingsmiddelet med formel (IV), eller et salt derav, som definert ovenfor, en passende radikalinitiator og minst en passende surfaktant i minst et passende løsningsmiddel (metode B), i et heterogent system bestående av en reversert fase-emulsjon, også kjent som en vann-i-olje (v/o) type emulsjon, i det etterfølgende referert til som en invers emulsjon; eller i en invers suspensjon eller i en invers mikroemulsjon.

Forut for polymerisasjonen emulgeres den vandige oppløsning av allylaminet i et passende organisk løsningsmiddel med en passende surfaktant eller blanding av surfaktanter. Den resulterende inverse emulsjon kan stabiliseres og modifiseres ved et passende valg av surfaktanten eller blandingen av surfaktanter.

5 Enhver surfaktant som er kjent for de fagkyndige i teknikken kan anvendes for fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelse. Passende surfaktanter inkluderer, men er ikke begrenset til ikke-ioniske umettede eller mettede fettsyreesterderivater, slik som fettsyremono- eller -polyester av sorbitan, som eksemplifisert ved den kommersielt tilgjengelige Span-familie av surfaktanter, eller
10 fettsyremono- eller -polyester av et polyetoksyliert sorbitan, som eksemplifisert ved den kommersielt tilgjengelige Tween-familie av surfaktanter, eller fettsyremono- eller -polyester av glyserol; ikke-ioniske polyetoksylierte eterderivater av en fettalkohol, som eksemplifisert ved den kommersielt tilgjengelige Brij-familie av surfaktanter, eller polyetoksylierte eterderivater av en alkylfenol, som eksemplifisert ved den
15 kommersielt tilgjengelige Triton-familie av surfaktanter; kationiske surfaktanter, slik som lang-hydrokarbonkjede-polyalkylammoniumsalt; eller en blanding av disse. Surfaktanter er foretrukket ikke-ioniske fettsyreesterderivater, slik som Span 85, Span 65, Span 60, Tween 60 og lignende, og/eller polyetoksyliert eter av en fettalkohol, slik som Brij-58. Mer foretrukket er surfaktanten Span 85 og/eller Brij-58.

20 For metode B er et passende løsningsmiddel en blanding av løsningsmidler, foretrukket vann og et organisk løsningsmiddel som er ublandbart med den vandige fasen, forutsatt at de ikke fremviser noen reaktivitet med allylamin og deres kokepunkt er høyere enn polymerisasjonstemperaturen under atmosfærisk trykk. En spesifikk vekt av de organiske løsningsmidler ikke altfor forskjellig fra den av den
25 vandige oppløsning er foretrukket. Passende løsningsmidler inkluderer, men er ikke begrenset til et hydrokarbon med lav viskositet, slik som heksan, heptan, sykloheksan, toluen og lignende; et klorert hydrokarbon, slik som karbontetraklorid, trikloretylen, diklormetan, kloroform, klorbenzen og lignende; eller blandinger derav. Foretrukne løsningsmidler inkluderer sykloheksan, toluen og klorbenzen. Mer
30 foretrukne løsningsmidler inkluderer sykloheksan, klorbenzen. I tilfellet med invers mikroemulsjonspolymerisasjonsprosessen, kan passende løsningsmidler som er velkjente for de fagkyndige i teknikken anvendes som et alternativ eller som et tredje løsningsmiddel for å fremstille en invers mikroemulsjon. Et passende løsningsmiddel er en alkohol, slik som metanol eller etanol eller lignende. Den inverse mikroemulsjon er
35 et termodynamisk stabilt koloidalt system og det frembringes spontant eller med kun lite omrøring for å skynde på prosessen, i motsetning til en konvensjonell invers emulsjon eller invers suspensjon.

Den totale sammensetning av emulsjonen og energien overført til systemet under emulgeringsprosessen påvirker morfologien, gjennomsnittsstørrelsen og størrelsesfordelingen av dråpene av vandig oppløsning dispergert i det organiske medium, og stabiliteten av emulsjonen.

5 For å øke omdanningen av polymerisasjoner, kan sekvensiell eller halvkontinuerlig tilsetning av fri radikal-initiator utføres for å holde konsentrasjonen ved stabil tilstand av aktive frie radikaler ved det samme nivå gjennom den hele lange polymerisasjonstiden.

10 En vandig oppløsning av allylaminet og forbindelsen med formel (IV) i det ønskede molare forhold, hvor den totale konsentrasjon av allylaminet er fra omtrent 20 til omtrent 80 vekt%, foretrukket fra 50 til 70 vekt%, emulgeres foretrukket med et passende organisk løsningsmiddel. Den relative mengde av de vandige til de organiske ublandbare faser kan varieres innen et bredt område, foretrukket er den vandige fase mellom 30 og 50 volum%.

15 I de tverrbundede poly(allylamin)polymerer oppnådd med fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelse kan de basiske gruppene saltdannes. En tverrbundet polymer med ønskelig innhold av salt kan oppnås ved behandling av de tverrbundede poly(allylamin) polymerer med en passende base, som er velkjent for de fagkyndige i teknikken. En passende base er for eksempel NaOH, Na₂CO₃, NaHCO₃,
20 KOH, K₂CO₃, KHCO₃. En passende base er foretrukket NaOH eller Na₂CO₃.

I samsvar med en ytterligere generell prosess kan salter av forbindelse med formel (I) og/eller formel (II) omdannes til alternative salter med formel (I) og/eller formel (II), idet det benyttes passende ion-interkonversjonsteknikker som er velkjente for en person som er fagkyndig i teknikken.

25 I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av et karbonatsalt av en tverrbundet poly(allylamin)polymer omfattende:

- a) oppløsning av natriumkarbonat i vann ved en temperatur fra 30 til 40 °C;
- b) tilsetning av et hydrokloridsalt av den tverrbundede poly(allylamin)polymer porsjonsvis til oppløsningen;
- 30 c) omrøring av blandingen oppnådd i b);
- d) utvinning av faststoffet ved filtrering og re-suspendering av dette i vann;
- e) filtrering, vasking og tørring av karbonatsaltet av en tverrbundet poly(allylamin) polymer.

Natriumkarbonat oppløses i vann ved en temperatur fra omtrent 30 til 40 °C.
35 Foretrukket er forholdet natriumkarbonat/vann omtrent 50 til 85 vekt/volum, foretrukket 62,5 vekt/volum.

Et hydrokloridsalt av den tverrbundede poly(allylamin)polymer tilsettes porsjonsvis til denne oppløsningen. Foretrukket er forholdet tverrbundet poly(allylamin)polymer/natriumkarbonat omtrent 1,5 til 1,6 vekt/vekt. Blandingen oppnådd i trinn b) omrøres i 1 time, deretter utvinnes faststoffet ved filtrering og det re-suspenderes i vann i minst 20 minutter. Til sist utvinnes karbonatsaltet av den tverrbundede poly(allylamin)polymer ved hjelp av metoder som er velkjente for de fagkyndige i teknikken for separering av faststoffet fra modervæsken, for eksempel ved filtrering, med eller uten hjelp av trykk og/eller vakuum, eller ved sentrifugering, eller ved dekantering. Det samlede faststoff vaskes med vann og tørkes ved hjelp av konvensjonelle metoder som er velkjente for de fagkyndige i teknikken, for eksempel under redusert trykk, eventuelt ved oppvarming under redusert trykk. Når Sevelamer-hydroklorid anvendes, oppnås Sevelamer-karbonat.

Partiklene av Sevelamer-karbonat oppnådd med fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelse har et lavt innhold av kloridioner, foretrukket er innholdet av kloridioner lavere enn 0,1 %, og oppnås i form av et ikke-hygroskopt pulver, med en kontrollert partikkelstørrelse. Minst 90 vekt% av de oppnådde partiklene har en størrelse mindre enn 350 μm , foretrukket mindre enn 300 μm , mer foretrukket mindre enn 260 μm , enda mer foretrukket mindre enn 200 μm . Videre har foretrukket 10 vekt% av partiklene oppnådd ved fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelse en størrelse mindre enn 20,8 μm . For eksempel ble det i forskjellige forsøksprosedyrer oppnådd faste partikler hvor minst 90 vekt% av partiklene har en størrelse på 258, 246, 197 eller 185 μm .

Sevelamer-karbonat oppnådd ved fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelse utviser også en fosfatbindingskapasitet som ligger mellom omtrent 16 og 18 mEq/g.

Med fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelse fører polymerisasjonen av allylamin-monomerer med den nye forbindelsen med formel (IV) eller et salt derav til tverrbundede poly(allylamin)polymerer med den samme generelle kjemiske struktur oppnådd med teknikkens stilling, men uten behovet for epiklorhydrin som tverrbindingsmiddel.

Andre fordelaktige aspekter ved den foreliggende oppfinnelse kan oppsummeres:

- a) den er en ett-trinns fremgangsmåte, slik at den er en lønnsom, effektiv, økonomisk prosess, som er kommersielt anvendbar;
- b) en lavere energi for agiteringen under polymerisasjons- og rensetrinnene anvendes: forbedret kjemisk homogenisitet av det endelige produkt, enklere og mer effektiv fjerning av de ureagerte monomerer fra polymerpartiklene oppnås da;

c) energien overført til systemet under emulgeringsprosessen påvirker morfologien, gjennomsnittsstørrelsen og størrelsesfordelingen av dråpene av vandig oppløsning dispergert i det organiske medium, og stabiliteten av emulsjonen;

5 d) de tverrbundede poly(allylamin)polymerer oppnås i form av atskilte faste partikler, med en partikkelstørrelsesfordeling av en definert dimensjon.

En populasjon av partikkelformet tverrbundet polymer eller et salt derav hvor minst 90 vekt% av partiklene har en størrelse mindre enn 350 µm, foretrukket mindre enn 300 µm, mer foretrukket mindre enn 260 µm, enda mer foretrukket mindre enn 200 µm, oppnås med denne fremgangsmåten, uten behov for ytterligere mølling, maling, eller andre trinn for redusering av partikkelstørrelsen.

10 I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en populasjon av partikkelformet tverrbundet polymer eller et salt derav dannet i samsvar med fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelse hvor minst 90 vekt% av partiklene har en størrelse mindre enn 350 µm, foretrukket mindre enn 300 µm, mer foretrukket mindre enn 260 µm, enda mer foretrukket mindre enn 200 µm, eventuelt sammen med minst en farmasøytisk akseptabel eksipiens.

I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en tverrbundet polymer eller et salt derav dannet ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen. Foretrukket vedrører oppfinnelsen Sevelamer eller et salt derav som kan oppnås i samsvar med den foreliggende oppfinnelse.

Oppfinnelsen vedrører også karbonatsaltene av den tverrbundede polymer som kan oppnås i samsvar med den foreliggende oppfinnelse, idet oppfinnelsen foretrukket vedrører Sevelamer-karbonat.

25 I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en tverrbundet polymer eller et salt derav dannet ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen for fjerning av fosfat fra et individ.

I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen et karbonatsalt av en tverrbundet polymer dannet ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen for fjerning av fosfat og/eller behandling av metabolsk acidose fra et individ.

30 I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen anvendelse av en tverrbundet polymer eller et salt derav, foretrukket karbonat, dannet i samsvar med fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelse for fremstilling av et medikament for fjerning av fosfat fra et individ og/eller for behandling av metabolsk acidose.

35 I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen et farmasøytisk preparat omfattende den tverrbundede polymer eller et salt derav, foretrukket karbonat, dannet i samsvar med fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelse hvor

minst 90 vekt% av partiklene har en størrelse mindre enn 350 μm , foretrukket mindre enn 300 μm , mer foretrukket mindre enn 260 μm , enda mer foretrukket mindre enn 200 μm , eventuelt sammen med minst en farmasøytisk akseptabel eksipiens.

Oppfinnelsen vedrører også et farmasøytisk preparat omfattende Sevelamer eller et salt derav, foretrukket karbonat, dannet i samsvar med fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen, hvor minst 90 vekt% av partiklene har en størrelse mindre enn 350 μm , foretrukket mindre enn 300 μm , mer foretrukket mindre enn 260 μm , enda mer foretrukket mindre enn 200 μm , eventuelt sammen med minst en farmasøytisk akseptabel eksipiens. Anvendelsesområdene, doseringen som skal administreres og passende former for dosering er kjent fra og beskrevet for eksempel i US Patent 5 496 545; US Patent 6 083 495, US Patent 6 509 013; US Patent 6 733 780; US Patent 6 858 203; US Patent 7 014 846; US 2006/171916; EP 1 379 258 B1.

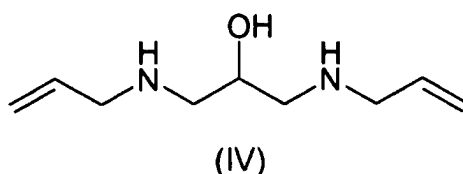
Passende farmasøytisk akseptable eksipienser er velkjente for de fagkyndige i teknikken. Eksipienser inkluderer, som illustrasjon og ikke-begrensning, fortynningsmidler, fyllstoffer, agglutineringsmidler, desintegreringsmidler, desintrasjons inhibitorer, absorpsjonsakselleratorer, bindemidler, bærere, suspenderings/dispergeringsmidler, filmdannere/belegg, adhesjonsmidler, antiadherensmidler, fuktemidler, smøremidler, glidemidler, konserveringsmidler, sorbenter, overflateaktive midler, antioksidasjonsmidler, substanser tilsatt for å maskere eller motvirke en ubehagelig smak eller odør, smaksstoffer, fargemidler, velluktende midler, aromatiseringsmidler, søtningsmidler og substanser tilsatt for å forbedre utseendet til sammensetningen.

En fagkyndig person i teknikken er klar over et helt mangfold av slike eksipiensforbindelser som er egnet for å formulere en farmasøytisk sammensetning. Valget av eksipiens vil i stor grad avhenge av faktorer slik som den spesielle administreringsmåte, effekten av eksipiensen på oppløselighet og stabilitet, og naturen av doseringsformen.

Oppfinnelsen tilveiebringer dessuten en fremgangsmåte for å fremstille mellomprodukter som er anvendbare til å fremstille substratbindende polymerer som er anvendbare i medisin, slik som Colesevelam. I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen anvendelse av en tverrbundet polymer eller et salt derav dannet ved fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelse som mellomprodukt i syntesen av Colesevelam.

I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen anvendelse av en tverrbundet polymer eller et salt derav dannet ved fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelse som fremgangsmåte for fremstilling av et medikament for fjerning av gallesyresalter fra et individ.

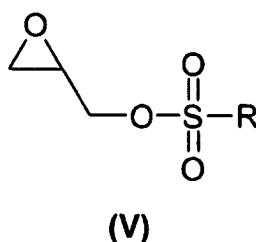
I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse, eller et hydrat, et solvat, et salt derav med formel (IV)



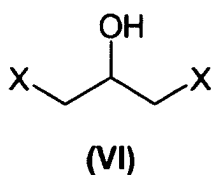
5

som er anvendbar som ko-monomer og/eller tverrbindingsmiddel. Et salt av forbindelse (IV) er som definert ovenfor. Det foretrukne salt av forbindelsen med formel (IV) er et dihydroklorid.

10 I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (IV), eller hydrat, et solvat, et salt derav, omfattende å reagere en forbindelse med formel (V),



15 hvori R er metyl, p-tolyl, naftyl;
eller å reagere en forbindelse med formel (VI),



20 hvori X er klor, brom, jod;
med allylamin i minst et passende løsningsmiddel, ved en passende temperatur.

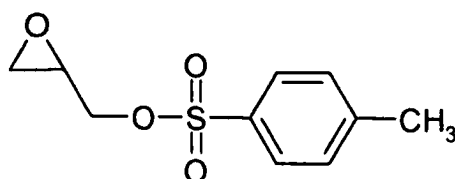
Ethvert passende løsningsmiddel kjent for de fagkyndige i teknikken kan anvendes for fremstilling av forbindelse med formel (IV). Passende løsningsmidler inkluderer, men er ikke begrenset til, etylkarbon, slik som toluen eller lignende; en alkohol, slik som metanol eller etanol eller lignende; et klorert hydrokarbon, slik som diklormetan eller kloroform eller lignende; en ester, slik som etylacetat eller lignende;
25 en eter, slik som THF eller dioksan eller lignende; et keton, slik som aceton eller

lignende; et nitril, slik som acetonitril eller lignende; et amid, slik som N,N-dimetylformamid eller lignende; et sulfoksid, slik som dimetylsulfoksid eller lignende; vann, eller blandinger derav. Foretrukne løsningsmidler inkluderer en eter, foretrukket tetrahydrofuran, eller en blanding av vann og tetrahydrofuran. Forbindelse med formel (V) fremstilles i samsvar med Sharpless K. B. et al, J. Org. Chem., 1989, 54, 1295-1304.

Forbindelser med formel (VI) er kommersielt tilgjengelige forbindelser.¹

Fremgangsmåten for å fremstille forbindelse med formel (IV) er særlig egnet for fremstilling i stor målestokk.

Foretrukket forbindelse med formel (V) er glysidyltosylatet (Va) (R = p-tolyl).



I en spesiell utførelsesform ble en oppløsning av glysidyltosylat med formel (Va) i tetrahydrofuran tilsatt til en blanding av vann og allylamin, ved en passende temperatur. En passende temperatur er en temperatur for at reaksjonen skal fullføres. Foretrukket temperatur er fra omtrent 55 °C til omtrent 65 °C. Forholdet glysidyltosylat med formel (Va)/allylamin er foretrukket omtrent 1:2 til omtrent 1:3 vekt/vekt. Den resulterende blandingen ble konsentrert til rest. Et passende løsningsmiddel og en passende syre ble tilsatt for å utvinne et salt av forbindelsen med formel (IV). Et passende løsningsmiddel er en alkohol, foretrukket en lavere alkohol. Eksempler på alkoholiske løsningsmidler inkluderer, men er ikke begrenset til, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, tert-butanol; det alkoholiske løsningsmiddel er foretrukket isopropanol.

En passende syre er en uorganisk eller organisk syre, slik som hydrohalogenidsyre, fosforsyre, fosforsyring, karbonsyre, hydrogenkarbonatsyre, svovelsyre, hydrogensvovelsyre, salpetersyre, persvovelsyre, svovelsyring, hydrogensulfidsyre, eddiksyre, askorbinsyre, benzosyre, sitronsyre, dihydrogensitronsyre, hydrogensitronsyre, oksalsyre, ravsyre, vinsyre, taurokolsyre, glykokolsyre, kolsyre. Foretrukket syre er 37 % vandig saltsyre.

En foretrukket temperatur for å presipitere en forbindelse med formel (IV) er innbefattet i et område omtrent 5 °C til 10 °C. Forbindelsen med formel (IV) ble utvunnet ved hjelp av metoder som er velkjente for de fagkyndige i teknikken for separering av faststoffet fra modervæsken, for eksempel ved filtrering, med eller uten

hjelp av trykk og/eller vakuum, eller ved sentrifugering, eller ved dekantering. Det samlede faststoff vaskes med minst et passende løsningsmiddel og tørkes ved hjelp av konvensjonelle metoder som er velkjente for de fagkyndige i teknikken. Forbindelse med formel (IV) kan anvendes i det neste trinnet uten ytterligere rensing.

5 En fagkyndig i teknikken vil forstå at ved å justere konsentrasjon, temperatur og tid kan utbyttet av forbindelse med formel (IV) optimaliseres.

I samsvar med en ytterligere generell fremgangsmåte, kan salter av forbindelse med formel (IV) omdannes til alternative salter med formel (IV) ved å benytte passende ion-interkonversjonsteknikker som er velkjente for en fagkyndig i teknikken. Salter av forbindelser med formel (IV) kan omdannes til en
10 korresponderende base ved å behandle dem med en passende base, slik som NaOH, som er velkjent for de fagkyndige i teknikken.

Mens den foreliggende oppfinnelse har blitt beskrevet i form av spesifikke utførelsesformer, vil visse modifikasjoner og ekvivalenter være åpenbare for de fagkyndige i teknikken og er inkludert innenfor rammen av den foreliggende
15 oppfinnelse.

I det etterfølgende skal den foreliggende oppfinnelse illustreres ved hjelp av enkelte eksempler, som ikke skal oppfattes som å anses som begrensende for rammen av oppfinnelsen.

20

Eksempler

De følgende forkortelser refererer respektivt til definisjonene nedenfor:

THF (tetrahydrofuran), TLC (thin layer chromatography), VA-044 (2,2'-azobis[2-(2-imidazolin-2-yl)propan] dihydroklorid) og V-50 (2,2'-azobis(2-
25 amidinopropan) dihydroklorid), begge fra Wako Chemicals.

Surfaktant Brij-58 er en oligooxyetylenheksadekyleter med 20 etyleneoksid repterende enheter, levert av Sigma-Aldrich.

Surfactant Span-85 er et sorbitantrioleat, levert av Sigma-Aldrich.

TLC- og NMR-dataene tilveiebrakt i eksemplene beskrevet nedenfor oppnås
30 som følger:

TLC ble utført på silikagel med fluoriserende indikator 254 nm, 5-17 µm, middels porediameter 60 Å.

¹H NMR spektra ble utført på en Jeol Eclipse 300, ved anvendelse av D₂O som løsningsmiddel. De kjemiske skift er rapportert i δ ppm i forhold til TMS.

35 Fosfatbindingsanalyse ble utført i samsvar med J. R. Mazzeo et al., Journal of Pharmaceutical and Biomedical Assay, 19 (1999) 911-915. Analysen utviklet for dette formål involverer blanding av polymeren med en oppløsning av kjent

fosfatkonsentrasjon, frafiltrering av polymer-fosfataduktet, og kvantifisering av den ubundne fosfatkonsentrasjon ved ionekromatografi. Bindingskapasiteten er uttrykt som mEq/g.

5 Eksempel 1

Fremstilling av 1,3-bis-allylamino-2-propanol (IV), dihydrokloridsalt

En 1 L firehalset kolbe, utstyrt med en mekanisk rører, temperaturføler, drypptrakt og en kondensator toppet med et nitrogengassinnløp, ble fylt med allylamin (321 g, 5,62 mol) og vann (45 ml). Den resulterende blandingen ble oppvarmet til 57 °C og, under opprettholdelse av en kraftig omrøring, ble en oppløsning av glysidyltosylat (Va) (128 g, 0,561 mol) i THF (128 ml) tilsatt dråpevis. Når tilsetningen av (Va) var fullført, fikk reaksjonsblandingens omrøres ved 62 °C i 45 minutter. Reaksjonsforløpet og/eller -fullførelsen ble overvåket ved TLC med hensyn på forsvinningen av (Va) (elueringsmiddel: n-heksan/etylacetat 7:3 volum/volum). Reaksjonsblandingens ble konsentrert til rest under redusert trykk, isopropanol (700 ml) ble tilsatt og pH av oppløsningen ble justert til 1-1,5 ved tilsetning av vandig saltsyre (37 %, 148 ml). Under omrøring ble blandingen avkjølt til 5 °C, og faststoffet ble filtrert og vasket tre ganger med isopropanol (100 ml). Produktet ble ytterligere tørket under redusert trykk ved 60 °C til å gi forbindelsen (IV) (65,4 g) som fritt faststoff, som ble anvendt i det neste trinnet uten ytterligere rensing. Totalt utbytte: 48 %. Smeltepunkt: 323-325 °C. Elementæranalyse: C, 44,4%; H, 8,36%; N, 11,4%; Cl, 27,7%; O, 7,96%. ¹H NMR (D₂O): δ 5,93-5,84 (m, 2H), 5,53-5,47 (t, 4H), 4,27-4,22 (m, 1 H), 3,71-3,69 (d, 4H), 3,24-3,02 (m, 4H).

Eksempel 2

Fremstilling av Sevelamer-hydroklorid (III)

Metode A

En 250 ml reaksjonsbeholder med kappe, utstyrt med en mekanisk rører, temperaturføler, drypptrakt og en kondensator toppet med et nitrogengassinnløp, ble fylt med 37 % saltsyre, (27,6 g, 0,280 mol), og oppløsningen ble avkjølt til 0 °C. Allylamin (16 g, 0,280 mol) ble tilsatt dråpevis under omrøring, idet temperaturen opprettholdes fra 5 til 10 °C. Etter at tilsetningen var fullført, ble acetonitril (52.2 ml) og en 1,3-bis-allylamino-2-propanol-dihydroklorid (IV) (8,3 g, 0.034 mol) tilsatt. Oppløsningen ble oppvarmet til 50 °C og azo-initiatoren VA-044 (1,15 g) ble tilsatt. Reaksjonen fikk omrøres ved 50 °C i 24 timer. VA-044 (1,15 g) ble tilsatt igjen og

oppvarmingen og omrøringen ble fortsatt i ytterligere 18 timer. Deretter ble faststoffet frafiltrert, vasket med metanol (150 ml) og tørket under redusert trykk ved 40 °C til å gå et granulært, blekgult faststoff (27 g), med en fosfatbindingskapasitet på 13,6 mEq/g.

5

Eksempel 3

Fremstilling av Sevelamer-hydroklorid (III)

Metode A

En 250 ml reaksjonsbeholder med kappe, utstyrt med en mekanisk rører, temperaturføler, drypptrakt og en kondensator toppet med et nitrogengassinnløp, ble fylt med 37 % saltsyre, (55,3 g, 0,51 mol), og oppløsningen ble avkjølt til 0 °C. Allylamin (32 g, 0,561 mol) ble tilsatt dråpevis under omrøring, idet temperaturen opprettholdes fra 5 til 10 °C. Etter at tilsetningen var fullført, ble væsken (12 ml) fjernet ved destillasjon under redusert trykk ved 60 til 70 °C. Oppløsningen ble avkjølt til 50 °C, 1,3-bis-allylamino-2-propanol-dihydroklorid (IV) (16 g, 0.067 mol) og azo-initiatoren VA-044 (1,15 g), suspendert i vann (2,5 ml), ble tilsatt. Reaksjonsblandingen fikk omrøres ved 50 °C i 24 timer. VA-044 (1,15 g) suspendert i vann (2,5 ml) ble tilsatt igjen og oppvarmingen og omrøringen ble fortsatt i ytterligere 18 timer. Reaksjonsblandingen ble tilsatt metanol (1 L), og faststoffet ble filtrert og suspendert i vann sammen med NaOH (3 g). Faststoffet ble filtrert igjen og renses ved å suspendere det i isopropanol (1 L). Blandingen ble omrørt i 1 time, og til sist ble faststoffet samlet ved filtrering. Produktet ble tørket under redusert trykk ved 40 °C til å gå et granulært, blekgult faststoff (26 g), med en fosfatbindingskapasitet på 14,7 mEq/g.

25

Eksempel 4

Fremstilling av Sevelamer-hydroklorid (III)

Metode B

En 50 ml kolbe, utstyrt med en magnetisk rører, temperaturføler, dryppdrakt og en kondensator toppet med et nitrogengassinnløp, ble fylt med 37 % saltsyre (4.22 g, 0.043 mol), og oppløsningen ble avkjølt til 0 °C. Allylamin (2,44 g, 0.043 mol) ble tilsatt dråpevis under omrøring, idet temperaturen opprettholdes fra 5 til 10 °C. Etter at tilsetningen var fullført, ble væsken (12 ml) fjernet ved destillasjon under redusert trykk ved 60 til 70 °C. Deretter ble 1,3-bis-allylamino-2-propanol-dihydroklorid (IV) (0,82 g, 0,0034 mol), surfaktanten Brij-58 (0,064 g), og azo-initiatorene VA-044 og V-50 (totalt 0,12 g i et 1/1 vektforhold) oppløst i vann av HPLC-kvalitet (3,5 ml). I en separat batch ble surfaktanten Span-85 (0,312 g) oppløst i sykloheksan (4,8 ml). Den

35

resulterende oljefase blandes med den vandige fasen, homogeniseres med en Ultra
 Turrax (15 minutter ved 22000 rpm), og fylles deretter i et schlenk-rør som
 polymerisasjonsreaktor. I det etterfølgende, deoksygeneres emulsjonen ved spyling av
 nitrogen i 20 minutter, deretter utstyres reaksjonsrøret med en mekanisk rører,
 5 nedsenkes i et termostatstyrt oljebad og polymeriseringen startes ved å heve
 temperaturen til 44 °C under omrøring ved 200 rpm. Etter 24 timers omrøring ved
 denne temperaturen, oppvarmes oljebadet til 56 °C og polymeriseringen fortsettes i
 ytterligere 24 timer. Viskositeten av emulsjonen øker under polymeriseringen, idet en
 betydelig økning inntreffer etter starten av det andre trinnet, hvilket resulterer i en
 10 hurtig geldannelse av polymerisasjonsblandingen. Ved slutten av polymerisasjonen
 kan det resulterende halvtransparente og tilsynelatende homogene og monolittiske
 gellignende material enkelt redispergeres ved tilsetning av et stort overskudd av vann,
 som resulterer i invasjonen av emulsjonen og i dannelsen av en melkeaktig dispersjon
 av svullede mikrogelpartikler med et kuleformet utseende og diameter på 5 til 100 µm
 15 i samsvar med en enkel observasjon ved optisk mikroskopi. Den tverrbundede
 polymergelen renses fra de ureagerte monomerer og initiator og andre urenheter ved
 koagulasjon fra den konsentrerte vandige dispersjonen i et stort overskudd av
 metanol, etterfulgt av flere vaskinger med isopropanol. Gelen ble samlet ved filtrering
 og tørking under redusert trykk ved 40 °C til å gå et hvitt pulver (1,92 g), med en
 20 fosfatbindingskapasitet på 13,2 mEq/g.

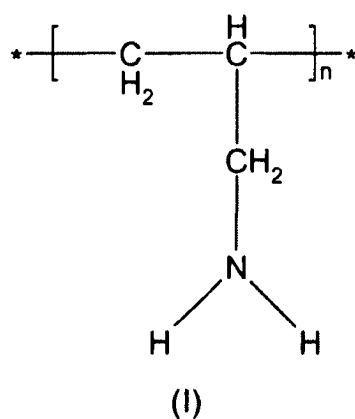
Eksempel 5

Fremstilling av Sevelamer-karbonat

En 5L reaktor, utstyrt med en mekanisk rører, temperaturføler, dryppdrakt og
 25 en kondensator toppet med et nitrogeninnløp, ble fylt med vann (4L),
 natriumkarbonat (250 g), og oppløsningen ble brakt til 35 °C. Sevelamer-hydroklorid
 (400 g) tilsettes porsjonsvis i 1 time, i porsjoner på 20 g hver, under omrøring, idet
 temperaturen opprettholdes fra 30 til 35 °C. Faststoffet filtreres deretter og
 suspenderes i vann (3L), ved 30 til 35 °C. Blandingen får omrøres i 20 minutter.
 30 Faststoffet ble filtrert igjen og renses med vann inntil forsvinning av kloridioner.
 Produktet tørkes under redusert trykk ved 70 °C til å gi Sevelamer-karbonat (250 g),
 med en fosfatbindingskapasitet på 17,2 til 17,6 mEq/g. Elementær analyse:
 C, 49,3 %; H, 9,5 %; N, 13,7 %; O, 27,5 %; Cl, <0,1 %.

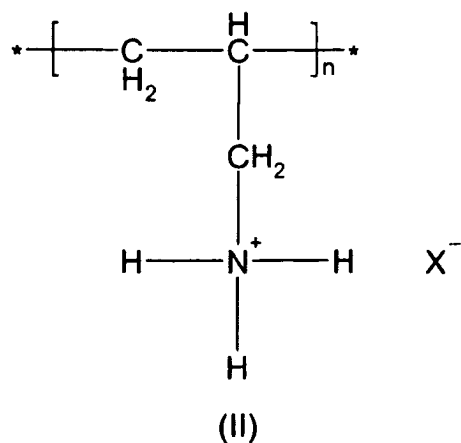
35 Patentkrav

1. Fremgangsmåte for fremstilling av tverrbundede polymerer eller salter derav
 omfattende en repeterende enhet med formel (I),



og/eller formel (II),

5



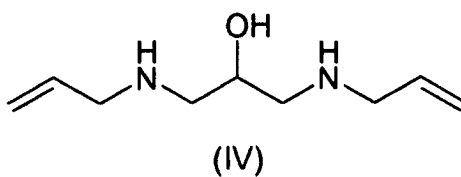
hvor n er et helt tall og X^- er et uorganisk eller organisk farmasøytisk akseptabelt anion, slik som halogenid, fosfat, fosfitt, karbonat, bikarbonat, sulfat, bisulfat, hydroksid, nitrat, persulfat, sulfitt, sulfid, acetat, ascorbat, benzoat, citrat, dihydrogencitrat, hydrogencitrat, oksalat, succinat, tartrat, taurocholat, glykocholat eller cholat;

10

hvilken fremgangsmåte omfatter:

å reagere allylamin i nærvær av en syre med tverrbindingsmiddelet med formel (IV)

15



eller et salt derav, og en passende radikalinitiator i minst et passende løsningsmiddel.

2. Fremgangsmåte som angitt i krav 1, hvori saltet av forbindelse med formel (IV) er et uorganisk eller organisk salt, valgt fra gruppen bestående av halogenid, fosfat, fosfitt, karbonat, bikarbonat, sulfat, bisulfat, hydroksid, nitrat, persulfat, sulfitt, sulfid, acetat, ascorbat, benzoat, citrat, dihydrogencitrat, hydrogencitrat, oksalat, succinat, tartrat, taurocholat, glykocholat og cholat.

3. Fremgangsmåte som angitt i krav 2, hvori nevnte salt er dihydroklorid.

4. Fremgangsmåte som angitt i krav 1, hvori tverrbindingsmiddel med formel (IV)/allylamin-forholdet er fra omtrent 5 vekt% til omtrent 50 vekt%, foretrukket fra omtrent 10 vekt% til omtrent 30 vekt%, mer foretrukket fra omtrent 20 vekt% til omtrent 30 vekt%.

5. Fremgangsmåte som angitt i ett av kravene 1 til 4, hvori radikalinitiatoren er en azo-forbindelse eller et uorganisk eller organisk peroksid.

6. Fremgangsmåte som angitt i ett av kravene 1 til 5, hvori løsningsmiddelet er en blanding av vann/acetonitril.

7. Fremgangsmåte som angitt i ett av kravene 1 til 5, som videre omfatter å tilsette til reaksjonsblandingen minst en passende surfaktant.

8. Fremgangsmåte som angitt i ett av kravene 1 til 7, som videre omfatter å behandle de endelige tverrbundede poly(allylamin)polymerer med en base, slik som NaOH, Na₂CO₃, NaHCO₃, KOH, K₂CO₃, KHCO₃, foretrukket NaOH eller Na₂CO₃.

9. Fremgangsmåte som angitt i ett av kravene 1 til 8, hvori den tverrbundede polymer er Sevelamer.

10. Fremgangsmåte som angitt i krav 9, hvori minst 90 vekt% av de oppnådde partikler har en størrelse mindre enn 350 µm, foretrukket mindre enn 300 µm, mer foretrukket mindre enn 260 µm, enda mer foretrukket mindre enn 200 µm.

11. Tverrbundet polymer eller et salt derav dannet i samsvar med fremgangsmåten i henhold til et av kravene 1 til 10.

12. Tverrbundet polymer dannet i samsvar med fremgangsmåten i henhold til et av kravene 1 til 10, hvori innholdet av kloridioner er lavere enn 0,1 %.

13. Tverrbundet polymer dannet i samsvar med fremgangsmåten i henhold til et av kravene 1 til 10, med en fosfatbindingskapasitet som ligger mellom 16 og 18 mEq/g.

14. Tverrbundet polymer eller et salt derav dannet i samsvar med fremgangsmåten i henhold til et av kravene 1 til 10 for fjerning av fosfat fra et individ.

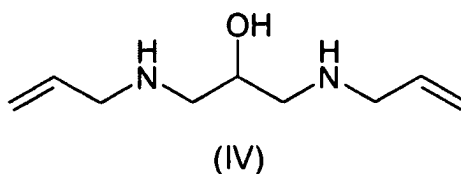
15. Et karbonatsalt av en tverrbundet polymer dannet i samsvar med fremgangsmåten i henhold til kravene 1 til 10 for fjerning av et fosfat fra et individ og/eller behandling av metabolsk acidose.

16. Anvendelse av en tverrbundet polymer eller et salt derav dannet i samsvar med fremgangsmåten i henhold til et av kravene 1 til 10 som et mellomprodukt i syntesen av Colesevelam.

5 17. Anvendelse av en tverrbundet polymer eller et salt derav dannet i samsvar med fremgangsmåten i henhold til et av kravene 1 til 10 som mellomprodukt for fremstilling av et medikament for fjerning av gallesyresalter fra et individ.

18. Farmasøytisk preparat omfattende den tverrbundede polymer eller et salt derav dannet i samsvar med fremgangsmåten i henhold til et av kravene 1 til 10 hvor minst 90 vekt% av partiklene har en størrelse mindre enn 350 μm , foretrukket mindre enn 300 μm , mer foretrukket mindre enn 260 μm , enda mer foretrukket mindre enn 200 μm , eventuelt sammen med minst en farmasøytisk akseptabel eksipiens.

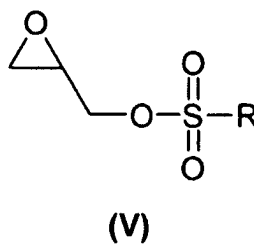
19. En forbindelse, eller et hydrat, et solvat, et salt derav med formel (IV)



15

20. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse i samsvar med krav 19, som omfatter:

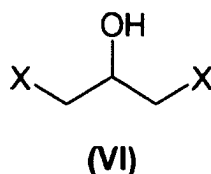
å reagere en forbindelse med formel (V),



20

hvor R er metyl, p-tolyl, naftyl;

eller å reagere en forbindelse med formel (VI),



25

hvor X er klor, brom, jod;

med allylamin i minst et passende løsningsmiddel, ved en passende temperatur.