



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0717008-4 A2



(22) Data de Depósito: 31/08/2007
(43) Data da Publicação: 21/01/2014
(RPI 2246)

(51) Int.Cl.:
C08F 8/00
C08F 26/02
A61K 31/785
A61K 9/20
A61K 47/00
A61P 13/12
A61K 9/28

(54) Título: PROCESSO PARA O PREPARO DE CLORIDRATO DE SEVELAMER E FORMULAÇÃO DO MESMO

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 01/09/2006 IN 1402/MUM/2006

(73) Titular(es): USV Limited

(72) Inventor(es): Deepak Anant Hedge, Dhananjay Govind Sathe, Harish Kashinath Mondkar, Radhakrishnan Venkatasubramanian Tarur, Samadhan Daulat Patil, Sasikumar Mohan Thoovara, Varsha Shashank Choudhary, Yogesh Sharad Bhide

(74) Procurador(es): DANNEMANN, SIEMSEN, BIGLER & IPANEMA MOREIRA

(86) Pedido Internacional: PCT IN2007000387 de 31/08/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/062437 de 29/05/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**PROCESSO PARA O PREPARO DE CLORIDRATO DE SEVELAMER E FORMULAÇÃO DO MESMO**".

Pedido Relacionado

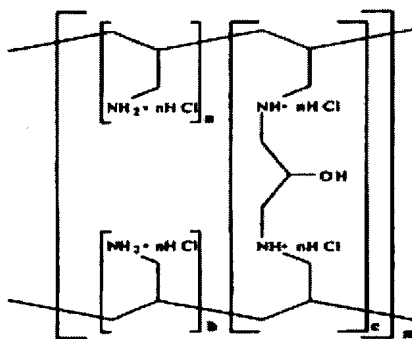
5 O presente pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório Indiano Nº 1402/MUM/2006, depositado em 1 de Setembro de 2006.

Campo Técnico da Invenção

A presente invenção refere-se ao processo industrial para o preparo de cloridrato de Sevelamer. Mais especificamente, a invenção refere-se a um processo aperfeiçoado para reticulação de cloridrato de polialilamina disperso em um meio orgânico com epícloroidrina para obter cloridrato de Sevelamer tendo uma capacidade de ligação ao fosfato de 4,7 a 6,4 mmols/g.

Antecedentes e Técnica Anterior

15 O cloridrato de Sevelamer é (poli) cloridrato dealilamina reticulado com epícloroidrina no qual 40% das aminas são protonadas. Sevelamer é quimicamente conhecido como (poli) cloridrato dealilamina-co-N,N'-dialil-1,3-diamino-2-hidroxiopropano. O cloridrato de Sevelamer é hidrofílico e intumescce, mas é insolúvel em água. A estrutura é representada abaixo:



20 a, b = número de grupos amina primária a + b = 9
c = número de grupos de reticulação c = 1
n = fração de aminas protonadas n = 0,4
m = maior número para indicar rede polimérica estendida

25 O cloridrato de Sevelamer se liga ao fosfato no trato gastrointestinal para facilitar a excreção de fósforo nas fezes, desse modo, inibindo a

absorção de fósforo do intestino e diminuindo a concentração de fósforo no plasma. Pacientes com doença renal em estágio terminal (ESRD) retêm fosfato, o qual leva ao desenvolvimento de hiperfosfatemia. O controle de fósforo é um objetivo primário no cuidado de pacientes com ESRD. O cloridrato de Sevelamer, o qual é um aglutinante de fosfato isento de cálcio, isento de alumínio, permite que os médicos controlem o fósforo no soro em pacientes com ESRD que estão sob hemodiálise, sem aumentar os níveis de cálcio no soro ou contribuir para uma carga de cálcio excessiva. Estudos clínicos mostraram que o Sevelamer proporciona redução sustentada em marcadores de calcificação cardíaca e de tecidos mols, tal como as concentrações de cálcio e fósforo no soro e hormônio da paratireóide e também melhora os perfis lipídicos no sangue. Assim, o cloridrato de Sevelamer oferece uma promessa de ter um impacto favorável sobre a calcificação cardíaca e, desse modo, reduzir a morbidade e mortalidade do paciente. Foi mostrado que o cloridrato de Sevelamer, tomado com as refeições, diminui as concentrações de fósforo no soro em pacientes com ESRD que estão sob hemodiálise. Tratamento de hiperfosfatemia inclui redução na ingestão dietética de fosfato, inibição de absorção de fosfato intestinal com aglutinantes de fosfato e remoção de fosfato com diálise. O tratamento com cloridrato de Sevelamer resulta em diminuição dos níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e colesterol total no soro. O cloridrato de Sevelamer é indicado para o controle de fósforo no soro em pacientes com Doença Renal Crônica (CKD) quando de hemodiálise e contraindicado em pacientes com hipofosfatemia ou obstrução intestinal (www.fda.gov/cder/foi/label/2000/211791bl.pdf). Em pacientes sob hemodiálise, o cloridrato de Sevelamer diminui a incidência de episódios hipercalcêmicos com relação aos pacientes sob tratamento com cálcio.

O cloridrato de Sevelamer é comercializado pela Genzyme Corporation como comprimidos Renagel[®] de 400 mg e Renagel[®] de 800 mg. Renagel[®] contém hipromelose, monoglicerídeo diacetilado, dióxido de silício coloidal e ácido esteárico como ingredientes inativos.

A US 5496545 descreve um método de remoção de fosfato de um paciente através de troca de íons, o qual envolve administração oral de

uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma composição contendo pelo menos um polímero de ligação ao fosfato que é não tóxico e estável uma vez ingerido. Os polímeros são oralmente administrados e são úteis para o tratamento de hiperfosfatemia. Ele também descreve um método de ensaio 5 espectrofotométrico de fosfato (PA) para determinar a capacidade de ligação ao fosfato (PBC) de polímeros de polialilamina reticulados. O valor de PA do cloridrato de Sevelamer obtido é de 3,1 meq/g. Também é descrito que é desejável ter um maior PA para melhor atividade.

J. R. Mazzeo et al em J. Pharm. Biomed. Anal. 19 (1999) 911- 10 915 ensinam um método de PA de cromatografia de troca de íons HPLC para a determinação da PBC (capacidade de ligação ao fosfato) de cloridrato de Sevelamer. O PA médio de três lotes de cloridrato de Sevelamer reportado é de 5,8 mmols/g.

Descobriu-se que amostras de Renagel comercialmente dispo- 15 níveis, quando testadas através do método de IC HPLC, têm um PA de cerca de 5,3 mmols/g, um teor de cloreto de cerca de 4,8 meq/g e um grau de reticulação na faixa de 10% a 19%. O produto comercializado tinha consistência acentuada em sua PBC, mas carecia de consistência quanto a seu grau de reticulação.

20 A US 4605701 descreve um processo para o preparo de um polímero de monoalilamina reticulado. O método envolve neutralização parcial de cloridrato de polialilamina, seguido pela adição de epícloroidrina e homogeneização. Ainda, a suspensão obtida foi dispersa em um meio líquido que é imiscível com o solvente aquoso na presença de Silvan S-83. Contudo, a 25 referida patente não lida com as propriedades e aplicações do referido polímero na ligação ao fosfato.

O WO 2006/097942 descreve um processo bifásico para reticu- 30 lação de cloridrato de polialilamina aquoso parcialmente neutralizado usando um agente de reticulação em um solvente de hidrocarboneto na presença de um agente de dispersão para proporcionar um polímero reticulado tendo uma faixa desejada de tamanho de partícula (de 60 a 100 mesh). O processo é realizado de uma maneira tal que a solução aquosa é parcialmente neu-

tralizada com um álcali, misturada com um agente de reticulação e carregada a uma fase orgânica contendo agente de dispersão. A reticulação é realizada em uma maior temperatura e em uma alta velocidade de 800 a 1200 rpm. O polímero reticulado é, então, isolado através de filtração, seguido por lavagem com água para remover os sais, seguido por lavagem com álcool isopropílico (IPA) para remover a água do polímero reticulado e, finalmente, secagem em um secador com bandeja estacionária.

A US 6525113 descreve um processo para preparo de polialilamina reticulada através de mistura de polialilamina, água, um hidróxido ou alcóxido e um solvente orgânico miscível em água ou cossolvente, tal como acetonitrilo, seguido pela adição de um agente de reticulação.

Esses processos descritos nas técnicas anteriores acima têm deficiências, as quais são como segue:

(a) a mistura de epicloroidrina com solução aquosa de cloridrato de polialilamina parcialmente neutralizado é potencialmente uma operação de risco em larga escala porque a reticulação começa imediatamente quando de mistura, o que eventualmente leva à gelificação e impõe problemas de adição desse gel espesso à fase orgânica em larga escala.

(b) O processo é realizado em alta velocidade de 800 a 1200 rpm.

(c) A recuperação de solventes miscíveis em água, tal como acetonitrilo, é difícil, assim, tornando o processo não-econômico e inadequado em escala industrial.

(d) Lavagem com metanol ou álcool isopropílico (IPA) gera excesso de efluente orgânico, o qual aumenta o custo das mercadorias e despesas gerais.

(e) O metanol ou IPA é extremamente difícil de remover do polímero reticulado. Uma vez que o cloridrato de Sevelamer é um Ingrediente Farmacêutico Ativo (API), ele tem de se conformar às diretrizes rigorosas do ICH para Impurezas Voláteis Orgânicas (OVI). O metanol, sendo um solvente da classe II, conforme as diretrizes do ICH, é permitido um limite máximo de 2000 ppm (0,2%) em API. O IPA, sendo um solvente da classe III, con-

forme as diretrizes do ICH, é permitido um limite máximo de 5000 ppm (0,5%) em API. No polímero reticulado desejado, descobriu-se que o teor de IPA está muito acima de 5000 ppm. O limite prescrito pelo ICH é muito rigoroso e difícil de obter.

5 (f) A secagem em um secador com bandeja estacionária confere uma cor amarelo escuro ao polímero, a qual permanece inalterada mesmo após intumescimento com água.

(g) Os processos da técnica anterior não são passíveis de fabricação em larga escala, não podem proporcionar a qualidade desejada e não são econômicos. Assim, há uma necessidade de desenvolver um processo de fabricação economicamente viável o qual é passível de escalonamento e proporciona cloridrato de Sevelamer com qualidade superior.

10 Assim, há uma necessidade de desenvolver um processo para o preparo de cloridrato de Sevelamer com capacidade de ligação ao fosfato desejada, o qual simplifica o método de fabricação, minimiza a necessidade de equipamentos especializados, reduz a necessidade de solventes de lavagem, desse modo, reduzindo os custos de fabricação. A presente invenção proporciona um processo economicamente viável para o preparo de cloridrato de Sevelamer adequado para escalonamento industrial.

20 O EP0997148 pela Chugai Pharmaceuticals descreve comprimidos os quais contêm polímeros de ligação ao fosfato tendo um tamanho médio de partícula de 400 microns ou menos e 90% das partículas têm menos de 500 microns e contêm celulose cristalina e/ou hidroxipropil celulose com baixo grau de substituição. Os comprimidos mostram um teor de umidade de 25 1 a 14%.

O WO 0128527 descreve um núcleo de comprimido o qual compreende pelo menos cerca de 95% em peso de um polímero de amina alifática e um processo de produção do comprimido através de hidratação do polímero de amina alifática até o nível de umidade desejado; mistura do polímero de amina alifática com os excipientes em quantidades tais que o polímero compreende pelo menos cerca de 95% em peso da mistura resultante; e compressão da mistura resultante para formar o núcleo do comprimido.

O comprimido é revestido com um revestimento baseado em água.

O WO02085378 descreve uma composição compreendendo um polímero de cloridrato de polialilamina estável em que cerca de 4% a cerca de 12% em peso do polímero são um ânion de cloreto.

5 O EP 1153940 descreve várias formulações de Sevelamer através de métodos envolvendo compressão direta ou granulação a seco. Contudo, a técnica anterior ainda estabelece que a formação de comprimido de polímero de ligação ao fosfato Sevelamer através de granulação a úmido é impossível e é difícil de obter.

10 Os inventores da presente invenção tentaram várias formas de formular cloridrato de Sevelamer e desenvolveram com sucesso formulações através de granulação não-aquosa em cisalhamento elevado, a qual proporciona coesividade aperfeiçoada das partículas, excelente fluidez e características de compressão.

15 **Objetivo da invenção**

O principal objetivo da presente invenção é proporcionar um processo industrial para o preparo de cloridrato de Sevelamer de um PA na faixa de cerca de 4,7 mmols/g a cerca de 6,4 mmols/g e um teor de cloreto na faixa de cerca de 3,74 a cerca de 5,60 meq/g.

20 Outro objetivo da invenção é proporcionar composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de cloridrato de Sevelamer junto com excipientes farmacêuticamente aceitáveis adequados.

25 Outro objetivo da invenção é proporcionar um novo processo para o preparo de composições de cloridrato de Sevelamer compreendendo granulação não-aquosa em cisalhamento elevado.

30 Outro objetivo da invenção é proporcionar um processo aperfeiçoado e simplificado para o preparo de cloridrato de Sevelamer o qual eliminará o uso de acetonitrilo e o risco de gelificação, também evitando o uso de IPA para remoção de água.

Outro objetivo da invenção é proporcionar cloridrato de Sevelamer o qual irá de encontro aos requisitos rigorosos do ICH (International

Committee of Harmonisation).

Ainda outro objetivo da invenção é fornecer um processo o qual proporciona cloridrato de Sevelamer tendo consistência quanto ao grau de reticulação e evita a necessidade de equipamentos especializados para a
5 fabricação do referido produto e, desse modo, reduz os custos de fabricação.

Ainda outro objetivo da invenção é proporcionar composições para o controle de fósforo no soro de pacientes com Doença Renal Crônica (CKD) quando de hemodiálise compreendendo administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de cloridrato de Sevelamer junto com excipientes farmacêuticamente aceitáveis adequados.
10

Sumário da Invenção

A presente invenção descreve um processo industrial para o preparo de cloridrato de Sevelamer tendo uma capacidade de ligação ao fosfato
15 de 4,7 a 6,4 mmols/g compreendendo as etapas de:

(a) dissolução de cloridrato de polialilamina em água para obter uma solução aquosa;

(b) neutralização parcial da solução aquosa de cloridrato de polialilamina com 65 a 70 mols % de álcali com relação ao cloridrato de polialilamina;
20

(c) carregamento de agente de dispersão ao solvente de hidrocarboneto para obter uma solução;

(d) mistura da solução aquosa parcialmente neutralizada de cloridrato de polialilamina com a solução obtida na etapa (c);

(e) agitação da mistura de reação obtida em uma velocidade de cerca de 40 a cerca de 250 rotações por minuto para proporcionar uma dispersão fina de fase aquosa em fase orgânica;
25

(f) aquecimento da suspensão obtida na etapa (e) em temperatura elevada;

(g) carregamento de 5 a 12% em peso de epícloroidrina com relação ao cloridrato de polialilamina à suspensão da etapa (f) mantendo temperatura ambiente até que a reticulação esteja completa;
30

(h) resfriamento da mistura de reação em uma temperatura de 25 a 35°C e isolamento do composto através de lavagem do bolo obtido com água e

(i) secagem do bolo úmido em um Secador de Leito Fluidizado em uma temperatura de cerca de 25°C a cerca de 90°C para proporcionar cloridrato de Sevelamer com uma capacidade de ligação ao fosfato de 4,7 a 6,4 mmols/g.

Em outro aspecto da invenção, cloridrato de polialilamina é preparado através de reação de alilamina com ácido clorídrico para proporcionar sal de cloridrato de polialilamina e polimerização do sal de cloridrato de polialilamina na presença de 2,2'-Azobis[2-metil-N-(2-hidroxietil)propionamida (VA-086), um iniciador de radical livre, para proporcionar cloridrato de polialilamina. O cloridrato de polialilamina tem uma viscosidade intrínseca de 0,14 a 0,22 decilitro/gm.

A presente invenção ainda descreve composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de cloridrato de Sevelamer junto com excipientes farmacêuticamente aceitáveis adequados. As referidas composições são úteis no controle de fósforo no soro em pacientes sofrendo de doença renal crônica (CKD) quando de hemodiálise. Ainda, a invenção descreve um novo processo para o preparo de composições de cloridrato de Sevelamer compreendendo granulação não-aquosa em cisalhamento elevado.

De acordo com a presente invenção, o processo para preparo de composições de cloridrato de Sevelamer compreendendo granulação não-aquosa em cisalhamento elevado compreende as etapas de:

- (a) preparo de uma mistura de cloridrato de Sevelamer e um ou mais diluentes;
- (b) opcionalmente umedecimento da mistura preparada;
- (c) preparo de uma solução de aglutinante não-aquosa através de dissolução de aglutinante em um solvente orgânico;
- (d) granulação da mistura da etapa (a) ou etapa (b) usando uma solução de aglutinante através de granulação não-aquosa em cisalhamento

elevado para formar uma massa granulada;

(e) secagem da massa granulada;

(f) trituração da massa seca usando um moinho de esferas para formar grânulos de tamanho requerido; e

5 (g) lubrificação dos grânulos triturados;

(h) compressão dos grânulos lubrificados em comprimidos ou enchimento dos grânulos lubrificados em cápsulas;

(i) revestimento dos comprimidos comprimidos.

Breve descrição dos desenhos

10 A figura 1 mostra ^{13}C RMN de pó do comprimido Renagel.

A figura 2 mostra ^{13}C RMN de pó do comprimido Renagel.

A figura 3 mostra ^{13}C RMN de pó do comprimido Renagel.

A figura 4 mostra ^{13}C RMN de pó do comprimido Renagel.

15 A figura 5 mostra ^{13}C RMN de pó de cloridrato de Sevelamer (API) obtido seguindo o método de lavagem com IPA - secagem em bandeja.

A figura 6 mostra ^{13}C RMN de pó de cloridrato de Sevelamer (API) obtido seguindo o método de lavagem com IPA - secagem em bandeja.

20 A figura 7 mostra ^{13}C RMN de pó de cloridrato de Sevelamer (API) obtido seguindo o método de lavagem com IPA - secagem em bandeja.

A figura 8 mostra ^{13}C RMN de pó de cloridrato de Sevelamer (API) obtido seguindo o método FBD - lavagem com água.

25 A figura 9 mostra ^{13}C RMN de pó de cloridrato de Sevelamer (API) obtido seguindo o método FBD - lavagem com água.

A figura 10 mostra ^{13}C RMN de pó de cloridrato de Sevelamer (API) obtido seguindo o método FBD - lavagem com água.

A figura 11 mostra ^{13}C RMN de pó de cloridrato de Sevelamer (API) obtido através do presente processo.

30 A figura 12 mostra ^{13}C RMN de pó de cloridrato de Sevelamer (API) obtido através do presente processo.

A figura 13 mostra ^{13}C RMN de pó de cloridrato de Sevelamer

(API) obtido através do presente processo.

A figura 14 mostra ^{13}C RMN de pó de cloridrato de Sevelamer (API) obtido através do presente processo.

A figura 15 mostra o formato de partículas de cloridrato de Sevelamer (API) vistas através de um microscópio em uma ampliação de 40X.

Descrição detalhada da invenção

A presente invenção descreve um processo industrial para o preparo de cloridrato de Sevelamer. A presente invenção ainda envolve um processo aperfeiçoado para a reticulação de cloridrato de polialilamina disperso em um meio orgânico com epicloroidrina para obter cloridrato de Sevelamer tendo uma capacidade de ligação ao fosfato de 4,7 a 6,4 mmols/g.

A presente invenção ainda descreve composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de cloridrato de Sevelamer junto com excipientes farmacêuticamente aceitáveis adequados. Um novo processo para o preparo das referidas composições de cloridrato de Sevelamer compreendendo granulação não-aquosa em cisalhamento elevado é também descrito.

De acordo com uma modalidade da invenção, o processo para preparo de cloridrato de Sevelamer de acordo com a invenção compreende as etapas de:

(a) dissolução de cloridrato de polialilamina em água para obter uma solução aquosa;

(b) neutralização parcial da solução aquosa de cloridrato de polialilamina com 65 a 70 mols % de álcali com relação ao cloridrato de polialilamina;

(c) carregamento de agente de dispersão ao solvente de hidrocarboneto para obter uma solução;

(d) mistura da solução aquosa parcialmente neutralizada de cloridrato de polialilamina com a solução obtida na etapa (c);

(e) agitação da mistura de reação obtida em uma velocidade de cerca de 40 a cerca de 250 rotações por minuto para proporcionar uma dispersão fina de fase aquosa em fase orgânica;

(f) aquecimento da suspensão obtida na etapa (e) em temperatura elevada;

(g) carregamento de 5 a 12% em peso de epicloroidrina com relação ao cloridrato de polialilamina à suspensão da etapa (f) mantendo temperatura ambiente até que a reticulação esteja completa;

(h) resfriamento da mistura de reação em uma temperatura de 25 a 35°C e isolamento do composto através de lavagem do bolo obtido com água e

(i) secagem do bolo úmido em um Secador de Leito Fluidizado em uma temperatura de cerca de 25°C a cerca de 90°C para proporcionar cloridrato de Sevelamer com uma capacidade de ligação ao fosfato de 4,7 a 6,4 mmols/g.

Em outra modalidade da invenção, cloridrato de polialilamina é preparado através de reação de alilamina com ácido clorídrico para proporcionar sal de cloridrato de polialilamina e polimerização do sal de cloridrato de polialilamina obtido na presença de VA-086, um iniciador de radical livre, para proporcionar cloridrato de Sevelamer. O cloridrato de Sevelamer tem uma viscosidade intrínseca de 0,14 a 0,22 decilitro/g.

De acordo com a presente invenção, cloridrato de polialilamina é dissolvido em água para obter uma solução aquosa de cloridrato de polialilamina.

De acordo com outra modalidade da presente invenção, a solução aquosa de cloridrato de polialilamina é parcialmente neutralizada com um álcali.

De acordo com outra modalidade da presente invenção, o álcali usado é hidróxido de metal alcalino, de preferência hidróxido de sódio.

Em outra modalidade da presente invenção, a neutralização parcial é realizada através da adição de 65 a 70% em mols de álcali com relação ao cloridrato de polialilamina, quer como um sólido ou uma solução. Os mols de cloridrato de polialilamina são calculados dividindo o peso do cloridrato de polialilamina tomado para reação pelo peso molecular do cloridrato de alilamina. Uso de álcali nessa faixa proporciona o teor de cloreto na faixa

desejada de cerca de 4,3 a cerca de 5,3 meq/g.

De acordo com outra modalidade da presente invenção, o agente de dispersão é carregado em um solvente de hidrocarboneto.

De acordo com ainda outra modalidade, o agente de dispersão é
5 selecionado de tensoativos de trioleato, de preferência trioleato de sorbitano (SPAN-85).

Em outra modalidade da presente invenção, o solvente de hidrocarboneto é selecionado de hidrocarbonetos alifáticos ou aromáticos, de preferência hidrocarbonetos aromáticos.

De acordo com outra modalidade da presente invenção, o hidrocarboneto aromático é selecionado de benzeno, tolueno, xilenos, clorobenzenos, nitrobenzenos ou misturas dos mesmos.

Em ainda outra modalidade da presente invenção, cloridrato de polialilamina aquoso parcialmente neutralizado é misturado com solvente de
15 hidrocarboneto contendo agente de dispersão em um reator convencional e agitado em uma velocidade de cerca de 40 a cerca de 250 rotações por minuto (RPM) para proporcionar uma dispersão fina de fase aquosa em fase orgânica, seguido por aquecimento da suspensão obtida à temperatura ambiente.

De acordo com outra modalidade da presente invenção, a velocidade para agitação da mistura de reação oscila de cerca de 40 a cerca de 250 rotações por minuto, de preferência 40 a 60 rotações por minuto.

Em outra modalidade da presente invenção, a temperatura elevada oscila de cerca de 40°C a cerca de 150°C, de preferência 55 a 60°C.

Em outra modalidade da presente invenção, epícloroidrina é carregada à temperatura ambiente e mantendo a mesma temperatura até que a reticulação esteja completa, seguido por resfriamento e isolamento do bolo de polímero reticulado.

De acordo com outra modalidade da presente invenção, epícloroidrina é usada na faixa de 5% a 12% em peso quando comparado com o
30 peso de cloridrato de polialilamina, de preferência 6 a 9% em peso. Uso de epícloroidrina nessa faixa proporciona a PBC na faixa desejada de cerca de

4,7 a 6,4 mmols/g. Uso de uma quantidade de epícloroidrina de menos de 5% resulta em um polímero reticulado viscoso e com um rendimento muito pobre em virtude da solubilidade em água, enquanto que uso de uma quantidade de epícloroidrina de mais de 12% diminui a PBC para abaixo de 5,3
5 mmols/g.

Em ainda outra modalidade da invenção, o resfriamento é realizado através de diminuição da temperatura para a temperatura ambiente, de preferência 25 a 35°C e o isolamento é realizado através de "nutsching" sob sucção ou centrifugação, de preferência centrifugação.

10 Em outra modalidade, o bolo de polímero reticulado obtido é lavado com água para remover o sal de cloreto de sódio e seco em um Secador de Leito Fluidizado (FBD) em uma temperatura de cerca de 25 a 90°C, de preferência em uma faixa de temperatura de 40°C a 60°C, para proporcionar cloridrato de Sevelamer tendo uma capacidade de ligação ao fosfato
15 na faixa de 4,7 a 6,4 mmols/g.

O preparo de cloridrato de Sevelamer tendo uma capacidade de ligação ao fosfato de 4,7 a 6,4 mmols/g é uma das características importantes da presente invenção.

A eliminação de IPA do estágio de isolamento final para remoção de água de acordo com a presente invenção tem um efeito surpreendente sobre as propriedades físicas, tais como aparência, capacidade de intumescimento, etc. da polialilamina reticulada. Outro efeito surpreendente do processo de acordo com a presente invenção é que o cloridrato de Sevelamer é obtido com uma maior PBC do que aquele obtido seguindo um experimento idêntico realizado usando IPA para remoção de água.
20
25

Em uma modalidade preferida da invenção, cloridrato de polialilamina e água são misturados a 25 a 35°C para proporcionar uma solução clara. A solução é ainda esfriada para 5 a 15°C e solução aquosa de álcali (65 a 70 mols % em peso de cloridrato de polialilamina) é adicionada à massa de reação a 5 a 15°C e agitada durante 30 minutos. Agente de dispersão em solvente de hidrocarboneto é adicionado à mistura de reação obtida a 5
30 a 15°C. A temperatura da mistura de reação é, então, elevada para 20 a

25°C e mantida durante 15 minutos. A mistura de reação é filtrada para remover qualquer matéria estranha a 25 a 35°C e a temperatura da solução obtida é ainda elevada para 55 a 60°C e mantida durante 15 minutos. Epiclo-
roidrina (5 a 12% em peso de cloridrato de polialilamina) é adicionada à mis-
5 tura de reação à temperatura constante de 55 a 60°C. A mistura de reação
é, então, esfriada para 25 a 35°C e o produto é isolado através de centrfu-
gação. O bolo úmido é ainda transformado com água durante 45 minutos a
25 a 50°C e filtrado, então, seco em um FBD a 25 a 90°C.

O polímero reticulado de cloridrato de Sevelamer obtido através
10 do processo de acordo com a invenção tem um teor de cloreto de cerca de
3,74 a cerca de 5,6 meq/g, uma capacidade de ligação ao fosfato de cerca
de 4,7 a cerca de 6,4 mmols/g e um grau de reticulação de cerca de 12% a
cerca de 18%.

De preferência, o teor de cloreto oscila de cerca de 4,3 a cerca
15 de 5,3 meq/g, a capacidade de ligação ao fosfato de cerca de 5,3 a cerca de
6,0 mmols/gm e o grau de reticulação de cerca de 12% a cerca de 16%.

O cloridrato de Sevelamer, conforme preparado através do pre-
sente processo e testado com relação a PBC, mostra as propriedades abai-
xo a seguir;

20 Karl Fischer < 5%

Perda quando de secagem (LOD) < 5%

O cloridrato de Sevelamer obtido através do presente processo é
de cor acinzentada e também intumescer mais quando suspenso em água
quando comparado com o cloridrato de Sevelamer obtido seguindo o pro-
25 cesso descrito no WO 2006/097942. A capacidade de intumescer mais se
traduz em maior PA através do método de IC HPLC, o qual é mostrado na
Tabela I abaixo.

Tabela I

capacidade de ligação ao fosfato do cloridrato de Sevelamer através do método de IC

Sr. No.	Lote no.	Epícloroidrina % peso/peso	Hidróxido de sódio Mols %	Método	capacidade de ligação ao fosfato (mmol/g)
01	122	9,0	69,0	Lavagem com IPA - Secagem em bandeja	5,26
02	123	9,0	69,0	Lavagem com IPA - Secagem em bandeja	5,17
03	130	9,0	69,0	Lavagem com água - FBD	5,51
04	131	9,0	69,0	Lavagem com água - FBD	5,48
05	128	11,8	69,0	Lavagem com IPA - Secagem em bandeja	4,95
06	121	11,8	69,0	Lavagem com água - FBD	5,69

O processo descrito aqui também preenche o objetivo de se conformar os requisitos do ICH. Contaminação por IPA (pico 2) pode ser observada nos lotes com lavagem com IPA e secos em secador com bandeja [Figura 5 (Lote Nº 86), figura 6 (Lote Nº 87) e figura 7 (Lote Nº 89)], enquanto que nenhuma contaminação por IPA foi observada nos lotes realizados com lavagem com água e secos em um FBD de acordo com a presente invenção, conforme mostrado na figura 8 (Lote Nº 130), figura 9 (Lote Nº 131) e figura 10 (Lote Nº 121).

Comprimidos Renagel foram analisados através da técnica de ^{13}C RMN em estado sólido. A área sob a curva (AUC) dos picos 1 e 2, conforme mostrado na figura 1 (Lote Nº 644871), figura 2 (Lote Nº 45273 B), figura 3 (Lote no.63455) e figura 4 (Lote Nº 33685A), foi determinada através da técnica de ^{13}C RMN de pó. A soma total da AUC dos picos 1 e 2 é denominada como o grau de reticulação em percentual.

O grau de reticulação da formulação Renagel oscilava de 10% a 19% (Tabela II). Portanto, era desejável produzir cloridrato de Sevelamer tendo consistência quanto ao grau de reticulação. O objetivo da presente

invenção é produzir o polímero reticulado tendo um grau de reticulação na faixa de 12% a 18%.

Tabela II

Sr. Nº	Amostra	Lote Nº	% epicloroidrina	% hidróxi-do de sódio	Teor de cloreto meq/g	PBC mmol/g	Grau de reticulação g*
1	RENAGEL	644871	-	-		5,32	18,19
2	RENAGEL	45273 B	-	-	4,8	5,30	10,58
3	RENAGEL	33685 A	-	-	-	5,30	12,29
4	RENAGEL	63455	-	-	-	5,28	13,87

*- grau de reticulação é baseado no ^{13}C RMN registrado no National Chemical Laboratory, Pune.

5

Assim, o processo descrito aqui vai de encontro ao objetivo primário de fazer cloridrato de Sevelamer tendo um teor de cloreto de cerca de 3,74 a cerca de 5,60 meq/g, uma capacidade de ligação ao fosfato de cerca de 5,3 a cerca de 6,0 mmols/g e um grau consistente de reticulação de cerca de 12% a cerca de 16% (Tabela III), conforme mostrado na figura 11 (Lote Nº 99), figura 12 (Lote Nº 132), figura 13 (Lote Nº 133) e figura 14 (Lote Nº 134).

10

Tabela III

Sr. Nº	Lote Nº	% epicloroidrina	% hidróxi-do de sódio	Teor de cloreto meq/g	PBC mmol/g	Grau de reticulação g*
1	99	6,79	65,5	4,80	5,39	13,80
2	132	6,79	65,5	4,79	5,44	13,21
3	133	6,79	65,5	4,64	5,54	13,14
4	134	6,79	65,5	4,60	5,42	13,12
5	130	9,00	69,0	4,68	5,51	15,38
6	131	9,00	69,0	4,47	5,48	15,39

*- grau de reticulação é baseado no ^{13}C RMN registrado no National Chemical Laboratory, Pune.

15

O cloridrato de Sevelamer de preparado através do processo descrito pela presente invenção é usado na formulação de composições de

cloridrato de Sevelamer.

O polímero de ligação ao fosfato Sevelamer é insolúvel em água, mas intumescce em contato com a água. Em virtude de sua tendência de intumescimento, a formulação de Sevelamer através de granulação aquosa se torna difícil. Embora tentativas tenham sido feitas de formular o Sevelamer através do método de granulação a úmido, nenhuma das técnicas anteriores descreve um processo com sucesso para granulação não-aquosa em cisalhamento elevado sendo realizada em um equipamento, tal como um granulador/misturador rápido com cisalhamento elevado ou um
5
10 misturador planetário.

Os inventores da presente invenção tentaram a granulação de cloridrato de Sevelamer usando a técnica de granulação por pulverização. Contudo, os resultados não foram satisfatórios, uma vez que a solução de ligação contendo etil celulose dissolvida em álcool isopropílico era muito viscosa e impunha um problema para a pulverização uniforme do fluido de granulação sobre o ingrediente ativo e também a massa seca se tornava viscosa e formava grumos aderentes.
15

Tentativas também foram feitas para o preparo de composições de cloridrato de Sevelamer através das técnicas de granulação por fusão a quente e extrusão por fusão a quente, mas os resultados não foram satisfatórios, uma vez que uma quantidade muito alta de aglutinante era requerida e os grânulos produzidos careciam as propriedades de fluxo adequadas.
20

Embora a técnica anterior estabeleça que a formação de comprimidos de um polímero de ligação ao fosfato, tal como cloridrato de Sevelamer, é impossível através de granulação a úmido, os inventores da presente invenção desenvolveram com sucesso um novo processo para a granulação de cloridrato de Sevelamer através de granulação não-aquosa em cisalhamento elevado.
25

De acordo com a presente invenção, o processo para preparo de composições de cloridrato de Sevelamer compreendendo granulação não-aquosa em cisalhamento elevado compreende as etapas de:
30

(a) preparo de uma mistura de cloridrato de Sevelamer e um ou

mais diluentes;

(b) opcionalmente umedecimento da mistura preparada;

(c) preparo de uma solução de aglutinante não-aquosa através de dissolução de aglutinante em um solvente orgânico;

5 (d) granulação da mistura da etapa (a) ou etapa (b) usando uma solução de aglutinante através de granulação não-aquosa em cisalhamento elevado para formar uma massa granulada;

(e) secagem da massa granulada;

10 (f) trituração da massa seca usando um moinho de esferas para formar grânulos de tamanho requerido; e

(g) lubrificação dos grânulos triturados;

(h) compressão dos grânulos lubrificados em comprimidos ou enchimento dos grânulos lubrificados em cápsulas;

(i) revestimento dos comprimidos comprimidos.

15 De acordo com a invenção, as partículas de cloridrato de Sevelamer são de formato redondo, particularmente de formato esférico ou oval (ref. figura 15). Partículas de formato esférico ou oval de cloridrato de Sevelamer têm baixa densidade volumétrica e pobre fluidez e, ainda, resistem à redução de tamanho. As partículas resistem à deformação e não rompem ou
20 fraturam. Em virtude dessas características do cloridrato de Sevelamer, a formulação de cloridrato de Sevelamer através do método de compressão direta se torna extremamente difícil. Na prática da presente invenção, embora a morfologia esférica e a natureza hidrofílica do ingrediente ativo cloridrato de Sevelamer apresente um desafio especial ao formulador, os inventores
25 da presente invenção prepararam com sucesso composições de cloridrato de Sevelamer através de granulação não-aquosa em cisalhamento elevado e usando um granulador/misturado rápido ou um misturador planetário.

De acordo com uma modalidade da invenção, o processo de preparo de cloridrato de Sevelamer através de granulação não-aquosa em
30 cisalhamento elevado compreende fornecimento de uma mistura do ingrediente ativo cloridrato de Sevelamer e um ou mais diluentes; umedecimento da referida mistura usando água purificada; ainda granulação através de granu-

lação não-aquosa usando um solvente não-aquoso e, de preferência, usando uma solução de aglutinante não-aquosa preparada através de dissolução do aglutinante em um solvente orgânico; o processo de granulação sendo realizado em um granulador/misturador rápido. A massa granulada é seca. A
5 massa seca é ainda triturada ou pulverizada para proporcionar grânulos com um tamanho de menos de 425 microns (40#) e, de preferência, menos de 250 microns (60#) usando um multitriturador inicialmente e, então, um triturador de energia fluida ou um moinho de esferas e, de preferência, usando um moinho de esferas. Os grânulos triturados ou pulverizados são lubrifica-
10 dos usando lubrificantes conhecidos na técnica e ainda comprimidos para proporcionar comprimidos de tamanho requerido. Os comprimidos comprimidos são ainda revestidos com filme através de um revestimento não-aquoso ou revestimento aquoso ou através de um revestimento hidroalcoólico.

15 De acordo com uma modalidade preferida, o processo de preparo de composições de cloridrato de Sevelamer compreende mistura de cloridrato de Sevelamer com um ou mais diluentes; umedecimento da mistura usando uma solução de polietileno glicol 6000 (Macrogol) dissolvido em água purificada; preparo de uma solução de aglutinante não-aquosa através
20 de dissolução de polivinilpirrolidona (Povidone K-30) em um solvente orgânico, tal como álcool isopropílico; granulação adicional usando a referida solução de aglutinante não-aquosa e secagem dos grânulos. Dimensionamento dos grânulos secos através de 60# em um vibrosímetro após trituração com um multitriturador e um moinho de esferas e ainda mistura com lubrificantes
25 comumente usados e compressão dos grânulos. Comprimidos com núcleo são ainda revestidos com filme através de um processo aquoso até um ganho de peso de 4,0% a 6,0% ser obtido.

O cloridrato de Sevelamer não é um pó de fluxo livre e é denso. Umedecimento com água purificada ajuda a diminuir a distância interpartícula e aumenta a área de contato entre as partículas; assim, tornando o cloridrato de Sevelamer mais passível de granulação não-aquosa. O umedeci-
30 mento é realizado em um granulador/misturador rápido ou um misturador

planetário. Na prática da presente invenção, umedecimento da mistura de ativo e diluente pode ser feito a úmido usando uma solução de polietileno glicol dissolvida em água purificada. Em um método alternativo, polietileno glicol 6000 pode ser adicionado na mistura seca como um pó fino durante a
5 etapa de mistura. Polietileno glicóis de graus variados podem ser usados, tal como polietileno glicol 6000 ou similar.

Na prática da presente invenção, granulação não-aquosa é realizada através de adição do aglutinante lentamente em uma corrente fina continuamente usando uma bomba peristáltica sob mistura em velocidade
10 elevada com o propulsor "ligado" e o cortador "desligado". Quando de término da adição de aglutinante, a mistura é continuada em alta velocidade do propulsor, até que uma massa granular coesa seja obtida. Se a massa tem grumos, então, o cortador pode ser usado em alta velocidade com o propulsor também em alta velocidade para obter uma massa úmida uniforme.

15 Granulação não-aquosa em cisalhamento elevado, conforme praticado pela presente invenção, melhora a coesividade das partículas e proporciona excelente fluidez e características de compressão ao comprimido. Uma vez que os grânulos exibem boas propriedades de fluxo, os comprimidos produzidos possuem uniformidade quanto ao peso.

20 A secagem da massa granulada pode ser realizada usando um secador de leito fluidizado ou secador de bandeja. Secagem inicial é realizada sem aplicação de temperatura e, ainda, a massa granulada é seca durante um tempo suficiente em torno de 45°C a 50°C até que o valor de perda quando de secagem obtido esteja na faixa de cerca de 8,0% a cerca de
25 10,0% quando cerca de 9,0% de água são usados ou um valor menor de perda quando de secagem, considerando a quantidade de água usada para umedecimento. Se um misturador planetário é usado para a granulação, a massa úmida tem de ser triturada sobre um multitriturador usando uma tela de 8,0 mm e, então, carregada para secagem.

30 De acordo com uma modalidade preferida, o processo compreende mistura de cloridrato de Sevelamer com um ou mais diluentes; opcionalmente umedecimento da mistura usando água purificada em um granula-

dor/misturador rápido; preparo de uma solução de aglutinante não-aquosa através de dissolução de etil celulose em um solvente orgânico, tal como álcool isopropílico; granulação da mistura de cloridrato de Sevelamer e dilu-
5 grânulos. Dimensionamento dos grânulos secos através de 60# sobre um vibrosímetro após trituração inicialmente com um multitriturador e, ainda, com um moinho de esferas e ainda mistura com lubrificantes comumente usados e compressão dos grânulos. Comprimidos com núcleo são ainda revestidos com filme.

10 De acordo com uma modalidade mais preferida, cloridrato de Sevelamer é misturado com manitol e tornado úmido usando água purificada; granulado usando a solução de aglutinante não-aquosa preparada através de dissolução de etil celulose em álcool isopropílico. A granulação é realizada em um granulador/misturador rápido e a massa granulada é seca até
15 que uma perda quando de secagem de cerca de 9,0% seja obtida. A massa seca é dimensionada usando um moinho de esferas para obter grânulos de tamanho requerido; lubrificada usando lubrificantes e comprimida em comprimidos ou enchida em cápsulas.

De acordo com outra modalidade da invenção, o processo de
20 preparo de composição de cloridrato de Sevelamer compreende fornecimento de uma mistura do ingrediente ativo, cloridrato de Sevelamer, e um ou mais excipientes; granulação da mistura através de granulação não-aquosa em cisalhamento elevado usando um solvente não-aquoso e, de preferência, usando uma solução de aglutinante não-aquosa preparada através de dis-
25 solução do aglutinante no solvente não-aquoso; o processo de granulação sendo realizado em um granulador/misturador rápido. A massa granulada é ainda seca e um valor de perda quando de secagem na faixa de cerca de 3,0% a 5,0% (o qual é similar a uma perda quando de secagem do ativo clo-
30 ridrato de Sevelamer) é obtido. Os grânulos secos são ainda triturados ou pulverizador para proporcionar grânulos com tamanho de 425 microns (40#) e, de preferência, de menos de 250 microns (60#) usando um moinho com energia fluida ou um moinho de esferas e, de preferência, usando um moi-

nho de esferas. Os grânulos triturados ou pulverizados são lubrificados usando lubrificantes conhecidos na técnica e ainda comprimidos para proporcionar comprimidos com tamanho requerido ou enchidos em cápsulas. Comprimidos comprimidos podem ser ainda revestidos.

5 De acordo com uma modalidade, os grânulos proporcionados através do processo de granulação não-aquosa em cisalhamento elevado conforme descrito aqui são grânulos esféricos com um tamanho de menos de 425 microns, de preferência menos de 250 microns. Embora a massa seca possa ser triturada ou pulverizada usando equipamentos convencionais conhecidos na técnica, tais como um multitriturador, cotriturador, cadtriturator ou triturador de Fitz, eles têm limitações quando usados para a redução de tamanho dos grânulos de cloridrato de Sevelamer. O tamanho de grânulo abaixo de 425 microns (o qual passa através de 40#) é difícil de obter usando trituradores convencionais. Grânulos grandes impõem dificuldades durante compressão através de diminuição da compressibilidade dos grânulos e produzem comprimidos porosos com baixa dureza os quais, conseqüentemente, exibem alta friabilidade e impõem um risco de captação de umidade durante o revestimento com filme aquoso. Grânulos superdimensionados retidos após trituração através de uma tela de 0,5 mm em um triturador convencional e amassamento sobre um vibrosímetro através de 60# são triturados em um moinho de esfera ou moinho de energia fluida para obter um tamanho de grânulo abaixo de 425 microns, de preferência abaixo de 250 microns.

De acordo com a invenção, redução de tamanho ou pulverização usando um moinho de energia fluida ou moinho de esferas proporciona grânulos esféricos com um tamanho de menos de 250 microns, o que proporciona uma facilidade na compressibilidade. Uso de um moinho de esferas sendo o modo preferido para redução de tamanho dos grânulos. No uso de um moinho de esferas, o processo de redução de tamanho ocorre em virtude do efeito combinado de impacto e atrito. Em um moinho de energia fluida, o material é suspenso e transportado em alta velocidade pelo ar, o qual é passado através de bocais a 689 a 1034 KPa (100 a 150 libras por polegada

quadrada). A turbulência violenta do ar reduz o tamanho de partícula através de atrito interpartícula. Um moinho de esferas é preferido em termos de rendimento e produtividade para lotes em larga escala.

5 A massa triturada é ainda amassada através de um vibrosímetro e os grânulos superdimensionados são triturados através de um moinho, de preferência um moinho de esferas com esferas de aço inoxidável e ainda amassada através de um vibrosímetro. A massa é triturada com um moinho de esferas e amassada através de um vibrosímetro até que os grânulos resultantes passem através de 60#. De acordo com um aspecto preferido, os
10 grânulos da presente invenção têm, de preferência, um tamanho de grânulo de 100% passando através de 60# ou 40#. O tamanho de grânulo de 250 microns ou menos proporciona compressão satisfatória dos grânulos e ainda proporciona comprimidos não friáveis, não-porosos elegantes com uma superfície impermeável uniforme, a qual pode suportar os rigores de revestimento com filme aquoso.
15

Na prática da presente invenção, o tamanho de grânulo é controlado de modo que 100% dos grânulos passam através de 60# e proporciona comprimidos os quais exibem uma superfície impermeável uniforme com uma dureza maior do que 100 N, friabilidade de menos de 0,8%, de preferência na faixa de 0 a 0,1% e tempo de desintegração de cerca de 5 minutos e uma operação de revestimento com filme aquoso uniforme. Controlando o tamanho de grânulo em menos de 425 microns (o qual passa através de 40#) e, de preferência, em menos de 250 microns (o qual passa através de 60#), comprimidos elegantes são produzidos.
20

25 Em uma modalidade preferida, o revestimento de comprimidos é feito usando um método de revestimento aquoso. Revestimento aquoso de um ingrediente ativo hidrofílico é outro processo difícil e impõe um desafio real aos inventores da presente invenção, uma vez que o cloridrato de Sevelamer tem uma tendência a intumescer na presença de água. Revestimento
30 aquoso foi obtido tendo um controle preciso da dureza dos núcleos, o que equilibra a necessidade de um núcleo duro para assegurar bom revestimento, bem como vai de encontro aos requisitos de desintegração de compri-

dos revestidos. Uma vez que o núcleo do comprimido é duro com uma superfície impermeável uniforme, ele suporta o revestimento com filme aquoso e o polímero cloridrato de Sevelamer não intumesce durante revestimento.

5 O revestimento com filme pode ser realizado usando polímeros tais como álcool polivinílico, hidroxietil celulose, etil celulose, hidroxipropil metil celulose, copolímeros de ácido metacrílico. Materiais para revestimento em mistura pronta podem compreender plastificantes selecionados de propileno glicol, triacetina ou polietileno glicol. Agentes de revestimento podem ser usados na faixa de cerca de 3,0% a cerca de 8,0% em peso da composição total.

10 Os comprimidos podem ser comprimidos usando extrusoras e matrizes apropriadas. Os comprimidos podem ser de formato oval, elíptico, esférico ou pequenas cápsulas. Compressão pode ser realizada usando equipamentos conhecidos na técnica, tal como uma prensa para comprimido giratória. Os comprimidos preparados através do processo de acordo com a invenção vão de encontro à especificação para desintegração (limite de não mais do que 30 minutos). Outros parâmetros de comprimidos, tais como dureza, friabilidade e espessura, foram medidos e os resultados vão de encontro aos pré-requisitos de critérios de aceitação estabelecidos.

20 As composições de cloridrato de Sevelamer, particularmente os comprimidos, podem ser embalados em folhas de alumínio ou através de uma embalagem de bolha formada a frio, o qual é um processo de embalagem em bolha formado a frio, o qual atua como uma excelente barreira à umidade com uma taxa de transmissão de vapor de umidade negligenciável e proteção ambiental adequada durante a vida útil. As composições em comprimido ou cápsula podem também ser embaladas empacotadas opcionalmente com um secativo.

30 De acordo com outra modalidade, os grânulos esféricos produzidos através do processo de granulação não-aquosa em cisalhamento elevado podem ser enchidos, junto com excipientes adequados, em cápsulas de gelatina dura de tamanho adequado. O enchimento em cápsulas pode ser feito usando uma máquina de enchimento de cápsulas adequada.

A presente invenção ainda proporciona composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de cloridrato de Sevelamer junto com excipientes farmacêuticamente aceitáveis adequados. As referidas composições são usadas no controle de fósforo no soro em
5 pacientes sofrendo de doença renal crônica (CKD) quando de hemodiálise.

De acordo com uma modalidade, as composições da presente invenção compreendem o ingrediente ativo, cloridrato de Sevelamer, na faixa de cerca de 66,0% a cerca de 80,0% em peso da composição total. Mais particularmente, composições de cloridrato de Sevelamer da presente invenção
10 podem ser fornecidas em uma dosagem de dose de 400 mg e 800 mg, as quais são formulações que podem ser aumentadas e/ou diminuídas.

De acordo com uma modalidade preferida, as composições contêm cerca de 66,0% a cerca de 80,0% em peso de cloridrato de Sevelamer, cerca de 5,0% a cerca de 21,0% em peso de diluente, cerca de 3,0% a cerca
15 de 15,0% em peso de aglutinante, cerca de 0,10% a cerca de 3,0% em peso de glidante, cerca de 0,10% a cerca de 3,0% em peso de lubrificantes e cerca de 3,0% a cerca de 8,0% em peso de agentes de revestimento.

De acordo com outra modalidade preferida, as composições contêm 70,0% a 72,0% em peso de cloridrato de Sevelamer, 7,0% a 10,0%
20 em peso de manitol, 7,35% a 7,5% em peso de etil celulose, 0,25% a 0,3% em peso de dióxido de silício coloidal, 0,25% a 0,3% em peso de lubrificantes e 5,0% a 6,0% em peso de agentes de revestimento.

De acordo com ainda outra modalidade preferida, as composições contêm 75,0% a 78,0% em peso de cloridrato de Sevelamer, 7,0% a
25 10,0% em peso de manitol, 7,35% a 8,0% em peso de etil celulose, 0,6% a 0,9% em peso de dióxido de silício coloidal, 0,6% a 0,9% em peso de lubrificantes e 5,0% a 6,0% em peso de agentes de revestimento.

As composições da presente invenção podem incluir um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis selecionados de diluentes, aglutinantes, lubrificantes, glidantes, colorantes, agentes de revestimento, plastificantes e similares.
30

Diluentes são substâncias as quais usualmente proporcionam

volume à composição. Diluentes os quais podem ser usados para o preparo de composições de cloridrato de Sevelamer conforme a presente invenção incluem, mas não estão limitados a, amido de milho, celulose microcristalina de vários graus, tais como Avicel PH 101, 112, 102, amido pré-gelatinizado, 5 manitol, carbonato de cálcio, sulfato de cálcio e similares. Manitol sendo o diluente preferido. Diluentes podem ser usados na faixa de cerca de 5% a cerca de 21% em peso da composição total.

Composições em comprimido as quais usam lactose e dextrose como diluentes mostram descoloração, uma vez que os comprimidos ficam 10 de uma cor marrom amarelada em virtude de reação de Maillard. Uma vez que o diabetes é a causa que leva à doença renal em estágio final (ESRD) em muitos casos, o uso de açúcares como diluentes é evitado. Similarmente, fosfato de cálcio dibásico, fosfato de cálcio tribásico também são evitados, uma vez que o Sevelamer é um polímero de ligação ao fosfato e qualquer 15 diluente contendo fosfato pode competir pela atividade de ligação ao fosfato com o Sevelamer.

Considerando o uso final da formulação, manitol é o diluente preferido. Quando de administração oral, o manitol não é absorvido significativamente do trato gastrointestinal. Manitol é usado em aplicações de com- 20 pressão direta de comprimido ou em granulação a úmido. Granulações contendo manitol têm a vantagem de serem secas facilmente. Com o cloridrato de Sevelamer, sendo sensível à umidade, manitol é o diluente preferido, uma vez que ele é não higroscópico. Vários graus de manitol estão comercialmente disponíveis. Graus preferidos de manitol incluem Pearlitol SD 200 25 da Roquette, França.

Aglutinantes conferem coesividade à formulação de comprimido e asseguram que o comprimido permanece intacto após compressão. Aglu- 30 tinantes os quais podem ser usados para preparo de composições de cloridrato de Sevelamer conforme a invenção incluem, mas não estão limitados a, hidroxipropil metil celulose, hidróxi propil celulose, hidróxi etil celulose, etil celulose, outros derivados de celulose, amido de milho, polivinilpirrolidona apenas ou em combinação com polietileno glicóis e similares. Os aglutinan-

tes podem ser usados na faixa de cerca de 3,0% a cerca de 15,0% em peso da composição total. O aglutinante preferido na prática da presente invenção é etil celulose e polivinilpirrolidona com polietileno glicol 6000.

Diferentes graus de etil celulose tendo várias viscosidades estão comercialmente disponíveis. Etil celulose de graus específicos ou misturas de diferentes graus podem ser usadas para obter soluções de viscosidade desejada. Etil celulose tendo uma viscosidade na faixa de 4 cps a 22 cps é usada; sendo preferida etil celulose com uma viscosidade de cerca de 5 a 15 cps. O grau preferido de etil celulose usada para comprimidos de cloridrato de Sevelamer é Ethocel EC-N 7 Pharm fabricada pela Dow Chemical Company. Etil celulose não é metabolizada após consumo oral e, portanto, é uma substância não-calórica.

Lubrificantes os quais podem ser usados para o preparo de composições de cloridrato de Sevelamer conforme a invenção incluem, mas não estão limitados a, ácido esteárico, estearato de cálcio, monoestearato de glicerila, palmitoestearato de glicerila, estearato de zinco, estearato de magnésio, estearil fumarato de sódio, estearil fumarato de cálcio, óleo vegetal hidrogenado, óleo mineral, polietileno glicol, lauril sulfato de sódio e similares. Glidantes os quais podem ser usados incluem dióxido de silício coloidal, talco e similares. Lubrificantes e glidantes podem ser usados na faixa de cerca de 0,1% a cerca de 3,0% em peso da composição total.

De acordo com outra modalidade de antígeno, o ingrediente ativo cloridrato de Sevelamer usado na composição possui uma capacidade de ligação ao fosfato de cerca de 4,7 mmols/g a cerca de 6,4 mmols/g.

A composição preparada através do processo conforme descrito aqui tem um valor de perda quando de secagem de cerca de 3% a cerca de 12%, particularmente cerca de 7% a cerca de 9%.

Embora a presente invenção faça uso de solventes orgânicos, tal como álcool isopropílico, para granulação não-aquosa, o nível de impureza volátil orgânica no produto final é muito baixo e está dentro do limite permissível (limite conforme as diretrizes do ICH: 5000 ppm).

As composições preparadas através do novo processo conforme

descrito aqui suportam as condições de estabilidade acelerada de temperatura e umidade relativa e mantêm sua integridade física e química em condições aceleradas de estabilidade.

5 A presente invenção ainda proporciona o uso das composições de cloridrato de Sevelamer no controle do fósforo no soro em pacientes sofrendo de doença renal crônica (CKD) quando de hemodiálise.

De acordo com uma modalidade, a presente invenção proporciona um método para tratamento de um paciente sofrendo de doença renal crônica (CKD) quando de hemodiálise compreendendo administração de
10 uma quantidade terapeuticamente eficaz de composição de cloridrato de Sevelamer.

Conforme usado aqui, o termo "quantidade terapeuticamente eficaz" se refere a uma quantidade suficiente para causar uma melhora em uma condição clinicamente significativa no paciente ou mesmo prevenir uma
15 doença, distúrbio ou condição em um paciente.

Conforme usado aqui, o termo "excipiente" se refere a um ingrediente farmacêuticamente aceitável que é comumente usado na tecnologia farmacêutica para preparo de formulações em dosagem oral granuladas e/ou sólidas.

20 Conforme usado aqui, o termo "comprimido" se destina a abranger formulações em dosagem farmacêutica comprimidas de todos os formatos e tamanhos, quer revestidos ou não revestidos.

A presente invenção é ainda ilustrada através de referência aos exemplos a seguir, os quais não limitam o escopo da invenção de qualquer
25 forma. Será evidente para aqueles versados na técnica que muitas modificações, nos materiais e métodos, podem ser praticadas sem se desviar da finalidade e escopo da descrição.

Exemplos

Exemplo 1

30 Preparo de cloridrato de polialilamina

Alilamina (75 g) foi adicionada a ácido clorídrico (134,2 g) mantendo a temperatura em 5 a 15°C. O pH foi ajustado para 1 a 2 e a solução

foi agitada durante 30 min. A recuperação de água ácida em temperatura abaixo de 90°C foi realizada sob vácuo para proporcionar sal de cloridrato de alilamina e a recuperação até aproximadamente cerca de 1 volume de água baseado na alilamina de iniciação, foi destilada para proporcionar uma massa espessa. A massa de reação foi esfriada para 25 a 35°C e água foi adicionada para proporcionar uma pasta uniforme e a massa de reação foi aquecida para 80 a 85°C. VA-086 (9,82 g), um iniciador, foi adicionado aos poucos. O primeiro lote de VA-086 foi adicionado em cerca de 4 horas a 80 a 85°C. A mistura de reação foi mantida a 80 a 85°C durante mais 8 horas. O segundo lote de VA-086 foi adicionado em cerca de 2 horas a 80 a 85°C e a mistura de reação foi mantida durante mais 10 horas a 80 a 85°C. A massa foi esfriada para 40 a 50°C e a solução foi lentamente carregada a metanol (1843 ml) (resfriamento brusco). Duas lavagens sucessivas de metanol (921 ml) foram fornecidas ao bolo úmido de cloridrato de polialilamina através de agitação a 25 a 35°C durante 45 min. A massa resultante foi seca a 65 a 70°C sob vácuo.

Exemplo 2

Preparo de cloridrato de Sevelamer

50 g de (poli) cloridrato dealilamina e 75 ml de água foram misturados a 25 a 35°C para proporcionar uma solução clara. A solução foi ainda esfriada para 5 a 15°C e 13,68 g de solução de hidróxido de sódio em água foram adicionados à massa de reação a 5 a 15°C e agitados durante 30 minutos, 400 ml de tolueno e 2 g de SPAN-85 foram adicionados à mesma a 5 a 15°C. A temperatura da mistura de reação foi, então, elevada para 20 a 25°C e mantida durante 15 min. A mistura de reação foi filtrada para remover qualquer matéria estranha a 25 a 35°C. A temperatura do filtrado foi ainda elevada para 55 a 60°C e mantida durante 15 minutos. 4,5 g de epícloroidrina foram adicionados em uma temperatura constante de 55 a 60°C à mistura de reação e mantida durante 3 horas a 55 a 60°C. A mistura de reação foi esfriada para 25 a 35°C e o produto foi isolado através de centrifugação. O bolo úmido foi ainda transformado em pasta com água (3 x 750 ml) durante 45 min a 25 a 50°C e filtrado e seco em um FBD a 25 a 90°C.

Teor de cloreto	- 4,45 meq/g
capacidade de ligação ao fosfato através de do mé- todo de IC	- 5,97 mmols/g
Grau de reticulação	- 16,4%
Rendimento	- 77,0% peso/peso

Exemplo 3

(Poli) cloridrato dealilamina (50 g) e água (75 ml) foram misturados a 25 a 35°C para proporcionar uma solução clara. A solução foi ainda esfriada para 5 a 15°C e 14,41 g de solução de hidróxido de sódio em água foram adicionados à massa de reação a 5 a 15°C e agitados durante 30 min. Tolueno (400 ml) e SPAN-85 (2 g) foram adicionados à mesma a 5 a 15°C. A temperatura foi, então, elevada para 20 a 35°C e mantida durante 15 minutos. A mistura de reação foi filtrada para remover qualquer matéria estranha a 25 a 35°C. A temperatura do filtrado foi ainda elevada para 55 a 60°C e mantida durante 15 min. Epicloroidrina (3,395 g) foi adicionada à mistura de reação em uma temperatura constante de 55 a 60°C e mantida durante 3 horas a 55 a 60°C. A mistura de reação foi esfriada para 25 a 35°C e o produto foi isolado através de centrifugação. O bolo úmido foi ainda transformado em pasta duas vezes com água (3 x 750 ml) durante 45 min a 25 a 50°C e, finalmente, com isopropanol (750 ml), seguido por alteração e seco em secadores com bandeja a 25 a 90°C.

Teor de cloreto	- 4,8 meq/g
capacidade de ligação ao fosfato através de do mé- todo de IC	- 5,39 mmols/g
Grau de reticulação	- 13,8%
Rendimento	- 70,4% peso/peso

Exemplo 4

(poli) cloridrato dealilamina (50 g) e água (75 ml) foram misturados a 25 a 35°C para proporcionar uma solução clara. A solução foi ainda esfriada para 5 a 15°C e 14,41 g de solução de hidróxido de sódio em água foram adicionados à massa de reação a 5 a 15°C e agitados durante 30 min. Tolueno (400 ml) e SPAN-85 (2 g) foram adicionados à mesma a 5 a 15°C.

A temperatura foi, então, elevada para 20 a 25°C e mantida durante 15 minutos. A mistura de reação foi filtrada para remover qualquer matéria estranha a 25 a 35°C. A temperatura do filtrado foi ainda elevada para 55 a 60°C e mantida durante 15 minutos. Epicloroidrina (4,5 g) foi adicionada à mistura de reação em uma temperatura constante (55 a 60°C) e mantida durante 3 horas a 55 a 60°C. A mistura de reação foi esfriada para 25 a 35°C e o produto foi isolado através de centrifugação. O bolo úmido foi ainda transformado em pasta duas vezes com água (3 x 750 ml) durante 45 min a 25 a 50°C e seco em um FBD a 25 a 90°C.

Teor de cloreto	- 4,68 meq/g
capacidade de ligação ao fosfato através do método de IC	- 5,51 mmols/g
Grau de reticulação	- 15,38%
Rendimento	- 76,0% peso/peso

10 Exemplo 5

(poli) cloridrato dealilamina (50 g) e água (75 ml) foram misturados a 25 a 35°C para proporcionar uma solução clara. A solução foi ainda esfriada para 5 a 15°C e 14,41 g de solução de hidróxido de sódio em água foram adicionados à massa de reação a 5 a 15°C e agitados durante 30 min. Tolueno (400 ml) e SPAN-85 (2 g) foram adicionados à mesma a 5 a 15°C. A temperatura foi, então, elevada para 20 a 25°C e mantida durante 15 min. A mistura de reação foi filtrada para remover qualquer matéria estranha a 25 a 35°C. A temperatura do filtrado foi ainda elevada para 55 a 60°C e mantida durante 15 minutos. Epicloroidrina (4,5 g) foi adicionada à mistura de reação em uma temperatura constante de 55 a 60°C e mantida durante 3 horas a 55 a 60°C. A mistura de reação foi esfriada para 25 a 35°C e o produto foi isolado através de centrifugação. O bolo úmido foi ainda transformado em pasta duas vezes com água (3 x 750 ml) durante 45 min a 25 a 50°C e, finalmente, com isopropanol (750 ml), seguido por filtração. O bolo úmido é, então, seco em secadores com bandeja a 25 a 90°C.

Teor de cloreto	- 5,02 meq/g
capacidade de ligação ao fosfato através de do mé- todo de IC	- 5,26 mmols/g
Grau de reticulação	- 15,17%
Rendimento	- 75,0% peso/peso

Exemplo 6

Cloridrato de polialilamina coamassado (1,2 kg) e celulose microcristalina (Avicel PH 101) (0,28 kg) foram misturados em um granulador/misturador rápido (RMG). Preparar uma solução de polietileno glicol 6000 (0,135 kg) em água purificada e adicionar à mistura no RMG. Preparar uma solução de Povidone K 30 (0,153 kg) em álcool isopropílico e adicionar ao RMG. Secar a massa granulada. Triturar a massa seca usando um multitriturador /amassador e ainda usando um moinho de esferas para obter grânulos os quais passam através de uma peneira 60#. Lubrificar os grânulos em um misturador Conta usando dióxido de silício coloidal (0,009 kg) e ácido esteárico (0,009 kg). Comprimir os grânulos lubrificados sobre uma máquina de formação de comprimidos convencional para produzir comprimidos de 400 mg de cloridrato de Sevelamer. Comprimidos de 800 mg de cloridrato de Sevelamer foram preparados usando o dobro do peso da mistura usada em comprimidos de 400 mg. Comprimidos com núcleo foram ainda revestidos com filme através de um processo aquoso até um ganho de peso na faixa de cerca de 4,0% a cerca de 6,0% ser obtido.

Exemplo 7

Misturar manitol (0,164 kg) e cloridrato de Sevelamer pré-amassado (1,2 kg) em um granulador/misturador rápido. Água purificada foi adicionada para umedecer a mistura. Preparar a solução de aglutinante através de dissolução de etil celulose (0,128 kg) em álcool isopropílico. A solução de aglutinante foi adicionada à mistura no RMG, a qual foi ainda misturada em velocidade rápida usando uma bomba peristáltica para obter uma massa coesa. Triturar a massa seca usando um multitriturador/amassador e ainda usando um moinho de esferas para obter grânulos os quais passam através de uma peneira 60#. Lubrificar os grânulos em um misturador conta

usando dióxido de silício coloidal (0,009 kg) e ácido esteárico (0,009 kg). Comprimir os grânulos lubrificados sobre uma máquina de formação de comprimidos convencional para produzir comprimidos de 400 mg de cloridrato de Sevelamer. Comprimidos de 800 mg de cloridrato de Sevelamer foram preparados usando o dobro do peso da mistura usada em comprimidos de 400 mg. Comprimidos com núcleo foram ainda revestidos com filme através de um processo aquoso até um ganho de peso na faixa de cerca de 4,0% a cerca de 6,0% ser obtido.

Exemplo 8

10 Cloridrato de Sevelamer (1,2 kg) foi coamassado junto com Pearlitol SD 200 (cerca de 0,160 kg) através de uma peneira de 20 mesh sobre um vibrosímetro e carregado no granulador/misturador rápido e misturados durante cerca de 5 minutos. Solução de aglutinante, preparada através de dissolução de cerca de 127,5 gm de Ethocel N 7 Pharm em 400 gm de álcool isopropílico, foi adicionada à mistura seca no granulador/misturador rápido sob velocidade elevada. A adição foi feita lentamente em uma corrente contínua. Após adição de aglutinante, mistura adicional foi feita em alta velocidade para obter uma massa granulada coesa. A massa granulada foi, então, seca ao ar sem temperatura no secador de Glatt ou secador Restch e ainda
15 seca em torno de 40 a 45°C, até um valor de perda quando de secagem de não mais do que 5,0% peso/peso ser obtido. A massa seca foi triturada, lubrificada e comprimida de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 6. Em um método alternativo, um misturador planetário foi usado para a granulação.

25 Embora a especificação precedente ensine os princípios da presente invenção, com exemplos fornecidos para fins de ilustração, deve ser entendido que a prática da invenção abrange todas as variações, adaptações e/ou modificações usuais que entram dentro do escopo das reivindicações a seguir e seus equivalentes.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo aperfeiçoado para o preparo de cloridrato de Sevelamer tendo capacidade de ligação a fosfato de 4,7 a 6,5 mmols/g compreendendo as etapas de:

5 (a) dissolução de cloridrato de polialilamina em água para obter uma solução aquosa;

(b) neutralização parcial da solução aquosa de cloridrato de polialilamina com 65 a 70% em mol de álcali com relação ao cloridrato de polialilamina;

10 (c) carregamento de agente de dispersão ao solvente de hidrocarboneto para obter uma solução;

(d) mistura da solução aquosa parcialmente neutralizada de cloridrato de polialilamina com a solução obtida na etapa (c);

15 (e) agitação da mistura de reação obtida em uma velocidade de cerca de 40 a cerca de 250 rotações por minuto para proporcionar uma dispersão fina de fase aquosa em fase orgânica;

(f) aquecimento da suspensão obtida na etapa (e) em temperatura elevada;

20 (g) carregamento de 5 a 12% em peso de epícloridrina com relação ao cloridrato de polialilamina à suspensão da etapa (f) mantendo temperatura ambiente até que reticulação esteja completa;

(h) resfriamento da mistura de reação em uma temperatura de 25 a 35°C e isolamento do composto através de lavagem do bolo obtido com água e

25 (i) secagem do bolo úmido em um Secador de Leito Fluidizado em uma temperatura de cerca de 25°C a cerca de 90°C para proporcionar cloridrato de Sevelamer com uma capacidade de ligação ao fosfato de 4,7 a 6,4 mmols/g.

30 2. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que cloridrato de polialilamina é preparado através de reação de alilamina com ácido clorídrico para proporcionar sal de cloridrato de alilamina e polimerização do sal de cloridrato de alilamina obtido na presença de VA-086, um iniciador de

radical livre, para proporcionar cloridrato de polialilamina.

3. Processo de acordo com a reivindicação 2, em que cloridrato de polialilamina tem uma viscosidade intrínseca de 0,14 a 0,22 decilitro/g.

4. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o álcali é
5 hidróxido de sódio.

5. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o agente de dispersão é selecionado de tensoativos de trioleato, tal como trioleato de sorbitano.

6. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o solvente
10 de hidrocarboneto é selecionado de hidrocarbonetos alifáticos ou aromáticos, tais como benzeno, tolueno, xilenos, clorobenzenos, nitrobenzenos ou misturas dos mesmos.

7. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a temperatura elevada é de 40°C a 150°C.

8. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que isolamento
15 é realizado através de "nutsching" sob sucção ou centrifugação.

9. Cloridrato de Sevelamer em polímero reticulado tendo um teor de cloreto de cerca de 3,74 a cerca de 5,6 meq/g, uma capacidade de ligação ao fosfato de cerca de 4,7 a cerca de 6,4 mmols/gm e um grau de reticulação de cerca de 12% a cerca de 18%.
20

10. Composição farmacêutica compreendendo, como ingrediente ativo, cloridrato de Sevelamer granulado não-aquoso altamente cisalhado em uma quantidade terapeuticamente eficaz junto com excipientes farmacêuticamente aceitáveis adequados.

11. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 10,
25 em que o ingrediente ativo cloridrato de Sevelamer é preparado através do processo como definido na reivindicação 1.

12. Composição de acordo com a reivindicação 10, em que as partículas do ingrediente ativo cloridrato de Sevelamer são de formato esférico ou oval.
30

13. Composição de acordo com a reivindicação 10, em que o cloridrato de Sevelamer está presente de cerca de 66% a cerca de 80% em

peso da composição total.

14. Composição de acordo com a reivindicação 10, em que os excipientes são selecionados do grupo consistindo em diluentes, aglutinantes, lubrificantes, glidantes, colorantes, plastificantes e agentes de revestimento com filme.

15. Composição de acordo com a reivindicação 14, em que o diluente é selecionado do grupo consistindo em amido de milho, amido pré-gelatinizado, manitol, carbonato de cálcio e sulfato de cálcio.

16. Composição de acordo com a reivindicação 14, em que o diluente é manitol.

17. Composição de acordo com a reivindicação 14, em que a composição é desprovida de diluentes, tais como açúcares de redução, os quais sofrem reação de Maillard.

18. Composição de acordo com a reivindicação 15, em que o aglutinante é selecionado do grupo consistindo em hidróxi propil metilcelulose, hidróxi propil celulose, hidróxi etil celulose, etil celulose, derivados de celulose, polivinilpirrolidona, misturas de polivinilpirrolidona e polietileno glicóis e amido de milho.

19. Composição de acordo com a reivindicação 14, em que o aglutinante é etil celulose.

20. Composição de acordo com a reivindicação 10, em que a composição está na forma de comprimidos ou cápsulas.

21. Composição de acordo com a reivindicação 10, em que a dosagem por dose é de 400 mg ou 800 mg.

22. Composição de acordo com a reivindicação 10, em que a capacidade de ligação ao fosfato da composição é cerca de 4,7 mmols/g a cerca de 6,4 mmols/g.

23. Composição de acordo com a reivindicação 10, em que a composição compreende cerca de 66,0% a cerca de 80,0% em peso de cloreto de Sevelamer, cerca de 5,0% a cerca de 21,0% em peso de diluente, cerca de 3,0% a cerca de 15,0% em peso de aglutinante, cerca de 0,1% a cerca de 3,0% em peso de glidante, cerca de 0,1% a cerca de 3,0% em peso

de lubrificantes e cerca de 3,0% a cerca de 8,0% em peso de agentes de revestimento.

24. Composição farmacêutica compreendendo cloridrato de Sevelamer granulado a úmido e excipientes farmacêuticamente aceitáveis adequados caracterizada pelo fato de que a composição é isenta de diluentes que contêm fosfato, os quais competem com a atividade de ligação ao fosfato do Sevelamer.

25. Composição farmacêutica compreendendo cloridrato de Sevelamer granulado a úmido e excipientes farmacêuticamente aceitáveis adequado caracterizada pelo fato de que as partículas do ingrediente ativo cloridrato de Sevelamer são de formato esférico ou oval.

26. Composição farmacêutica compreendendo cloridrato de Sevelamer granulado a úmido e excipientes farmacêuticamente aceitáveis adequado caracterizada pelo fato de que a composição é desprovida de diluentes, tais como açúcares de redução, os quais sofrem reação de Maillard.

27. Processo para o preparo de composições de cloridrato de Sevelamer compreendendo granulação não-aquosa em cisalhamento elevado compreendendo as etapas de:

(a) preparo de uma mistura de cloridrato de Sevelamer e um ou mais diluentes;

(b) opcionalmente umedecimento da mistura preparada;

(c) preparo de uma solução de aglutinante não-aquosa através de dissolução de aglutinante em um solvente orgânico;

(d) granulação da mistura da etapa (a) ou etapa (b) usando uma solução de aglutinante através de granulação não-aquosa em cisalhamento elevado para formar uma massa granulada;

(e) secagem da massa granulada;

(f) trituração da massa seca usando um moinho de esferas para formar grânulos de tamanho requerido; e

(g) lubrificação dos grânulos triturados.

28. Processo de acordo com a reivindicação 27, em que a granulação não-aquosa em cisalhamento elevado é realizada em um granula-

dor/misturador rápido ou misturador planetário.

29. Processo de acordo com a reivindicação 27, em que o diluente é selecionado do grupo consistindo em amido de milho, amido pré-gelatinizado, manitol, carbonato de cálcio e sulfato de cálcio.

5 30. Processo de acordo com a reivindicação 27, em que o diluente é manitol.

31. Processo de acordo com a reivindicação 27, em que umedecimento da mistura é realizado usando água ou solução aquosa de polietileno glicol.

10 32. Processo de acordo com a reivindicação 27, em que o aglutinante é selecionado do grupo consistindo em hidróxi propil metilcelulose, hidróxi propil celulose, hidróxi etil celulose, etil celulose, derivados de celulose, polivinilpirrolidona, misturas de polivinilpirrolidona e polietileno glicóis e amido de milho.

15 33. Processo de acordo com a reivindicação 27, em que o aglutinante é etil celulose.

34. Processo de acordo com a reivindicação 27, em que o solvente orgânico é álcool isopropílico.

20 35. Processo de acordo com a reivindicação 27, em que o tamanho de grânulo requerido é menos do que 425 microns.

36. Processo de acordo com a reivindicação 27, em que o tamanho de grânulo requerido é menos do que 250 microns.

37. Processo de acordo com a reivindicação 27, em que os grânulos lubrificados são ainda comprimidos em comprimidos.

25 38. Processo de acordo com a reivindicação 37, em que os comprimidos são ainda revestidos com filme.

39. Processo de acordo com a reivindicação 27, em que os grânulos lubrificados são ainda enchidos em cápsulas.

30 40. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 26, preparada através do processo como definido na reivindicação 27.

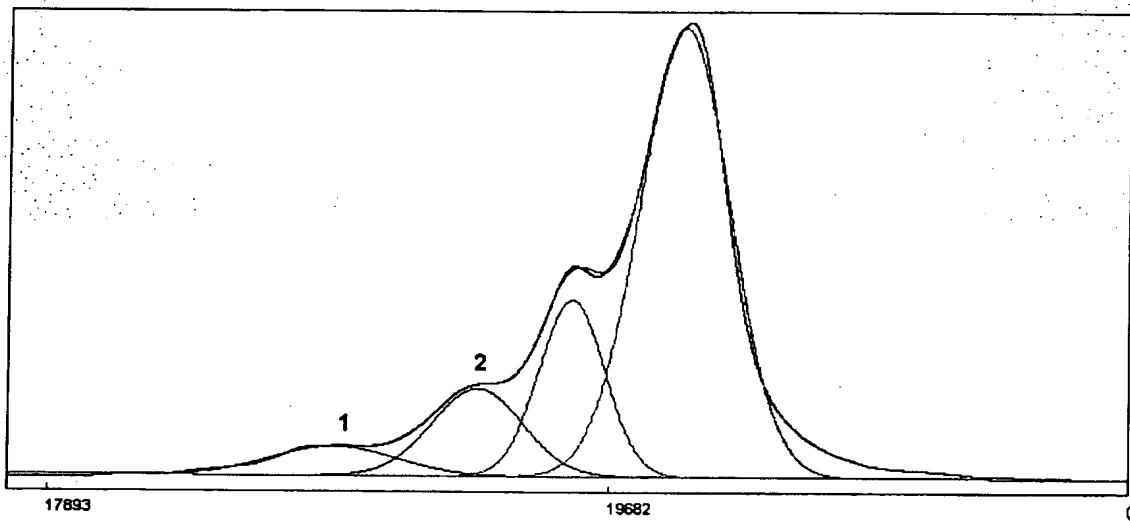
41. Composição de acordo com as reivindicações 10 a 26 e rei-

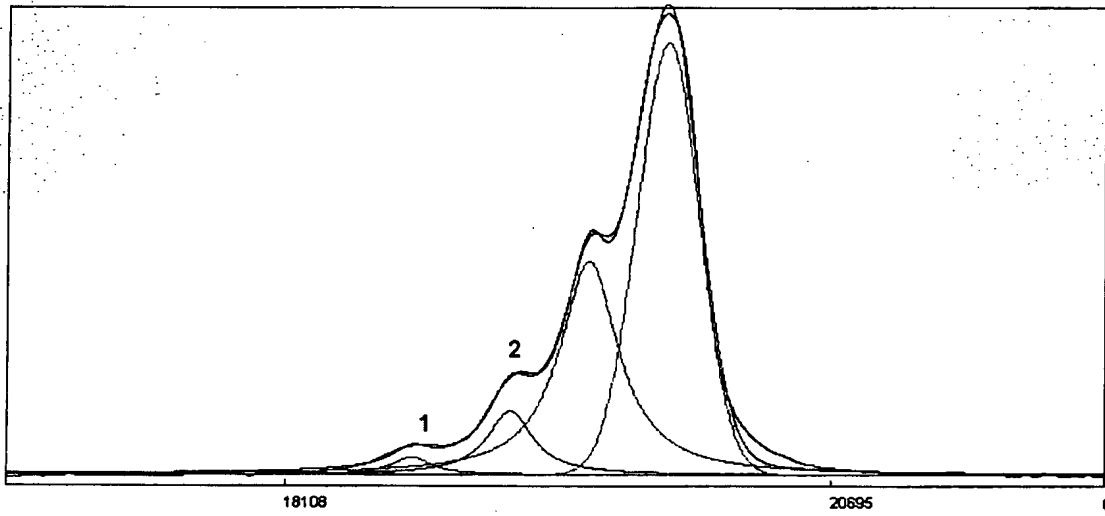
vindicação 40, em que a composição é usada no controle de fósforo no soro em pacientes sofrendo de doença renal crônica (CKD) quando de hemodiálise.

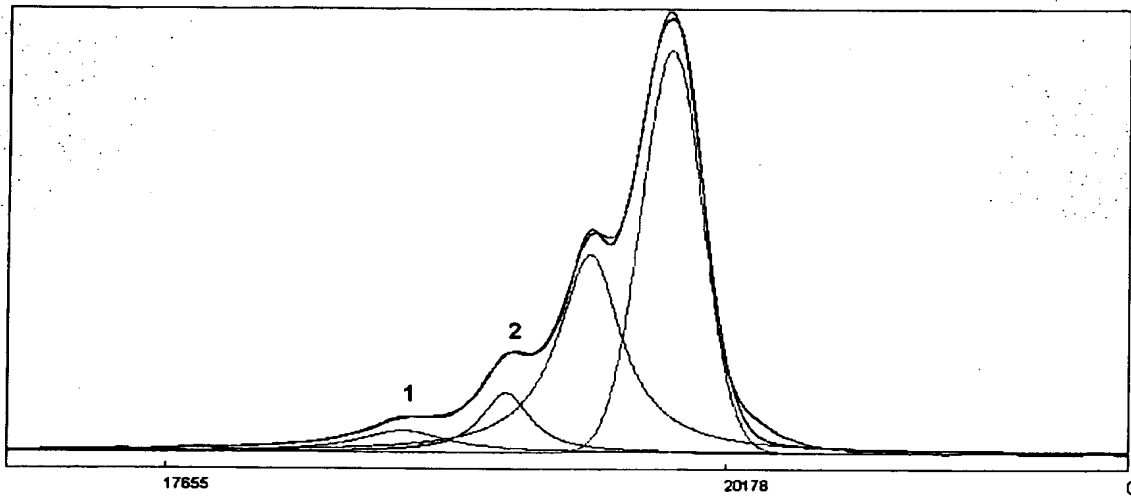
5 42. Uso da composição como definido em qualquer uma das reivindicações 10 a 26 e reivindicações 40 e 41, no controle de fósforo no soro em pacientes sofrendo de doença renal crônica (CKD) quando de hemodiálise.

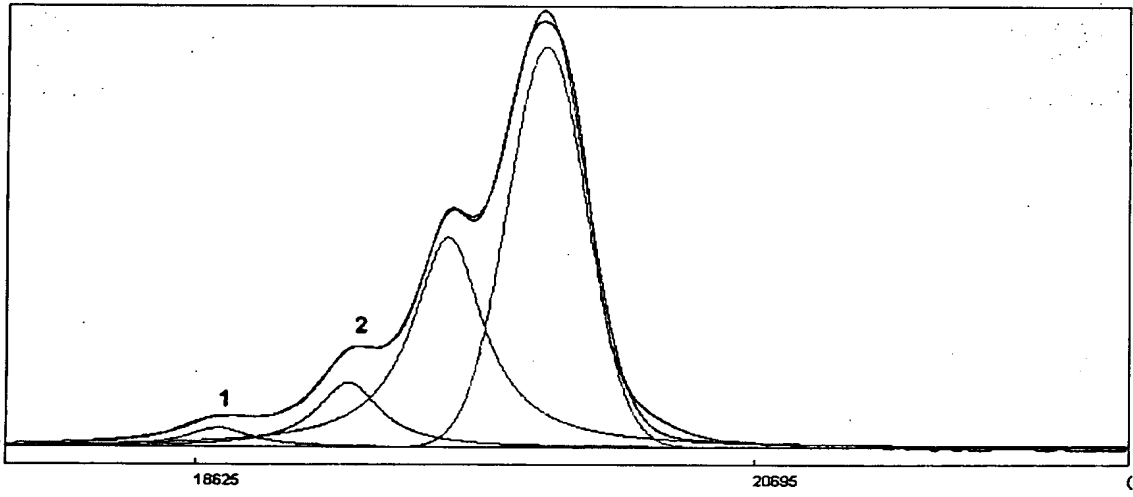
10 43. Método de tratamento de um paciente sofrendo de doença renal crônica (CKD) quando de hemodiálise compreendendo administração, ao paciente, de uma composição como definida na reivindicação 10.

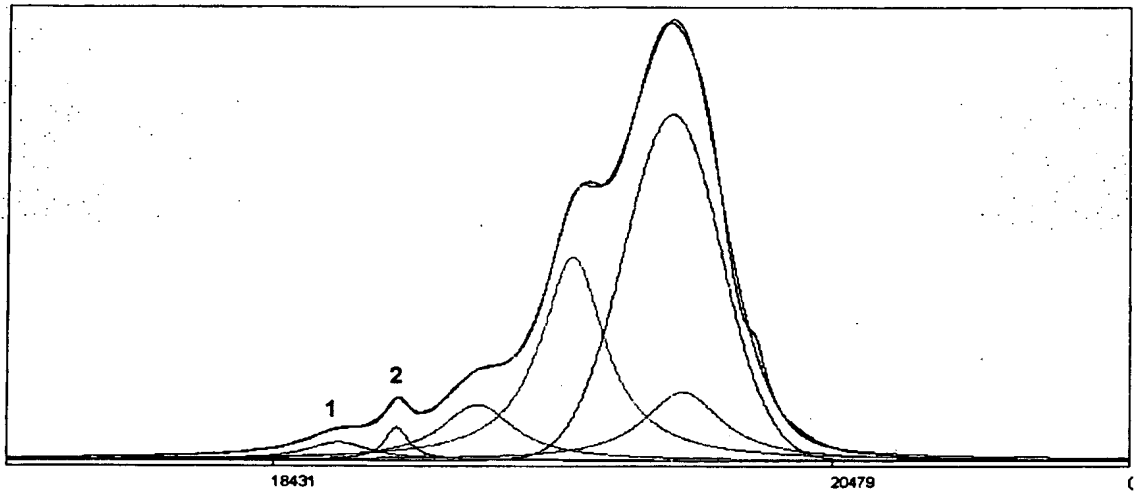
 44. Processo de preparo de cloridrato de Sevelamer e composições do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 41, substancialmente conforme descrito aqui com referência aos exemplos 1 a 8.



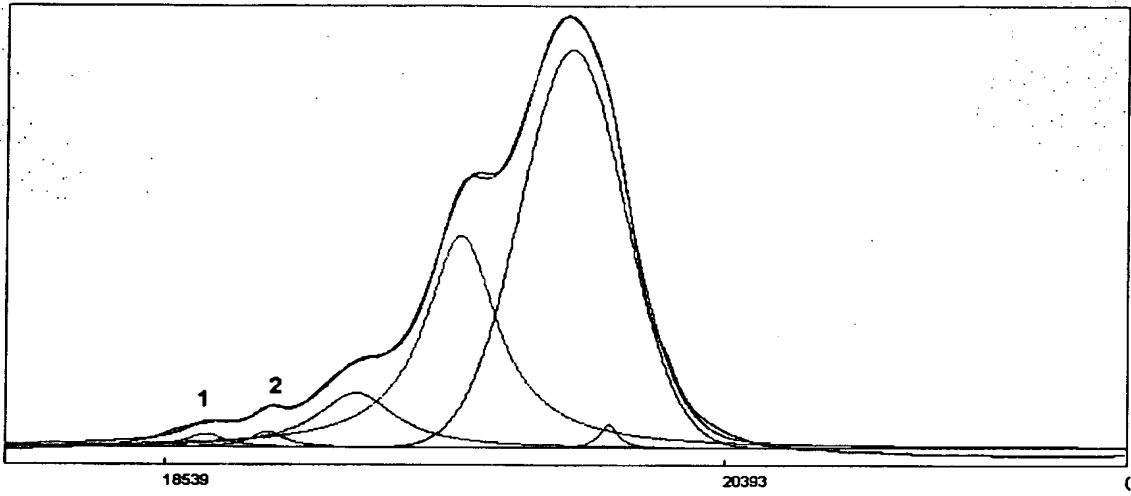




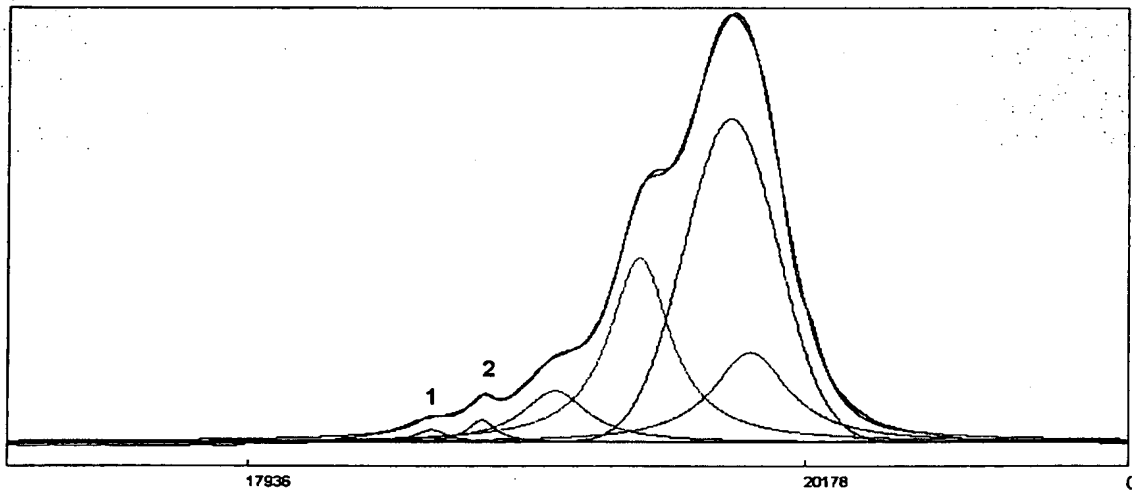


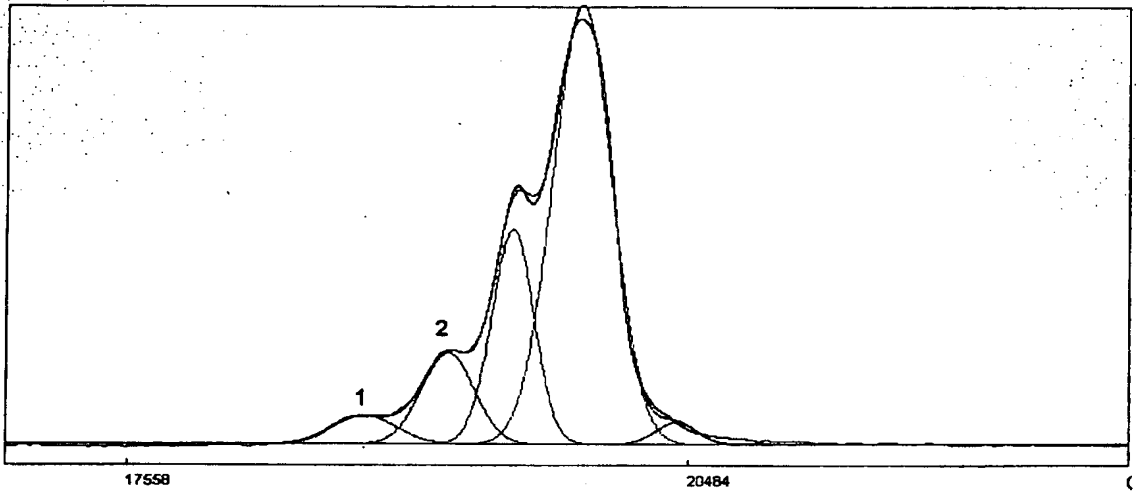


6/15

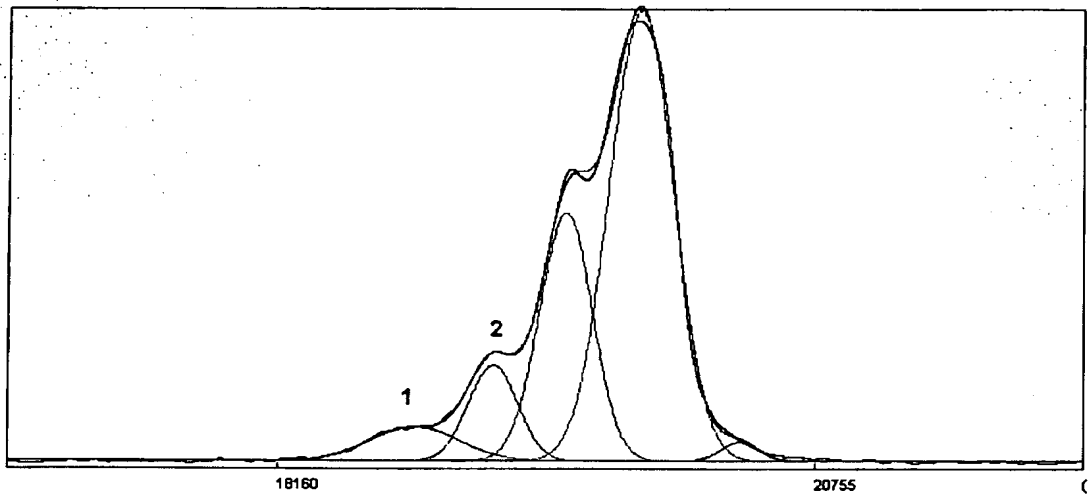


7/15

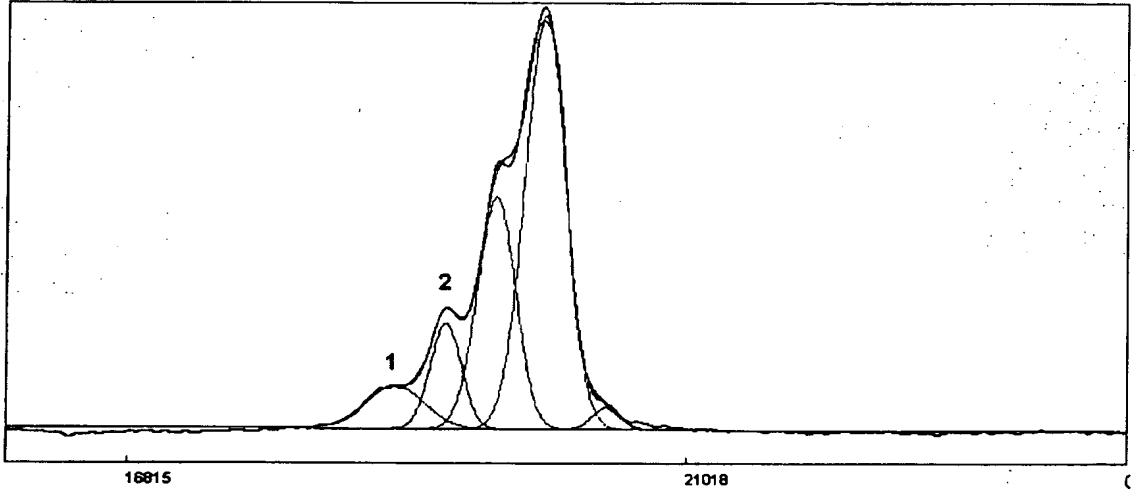




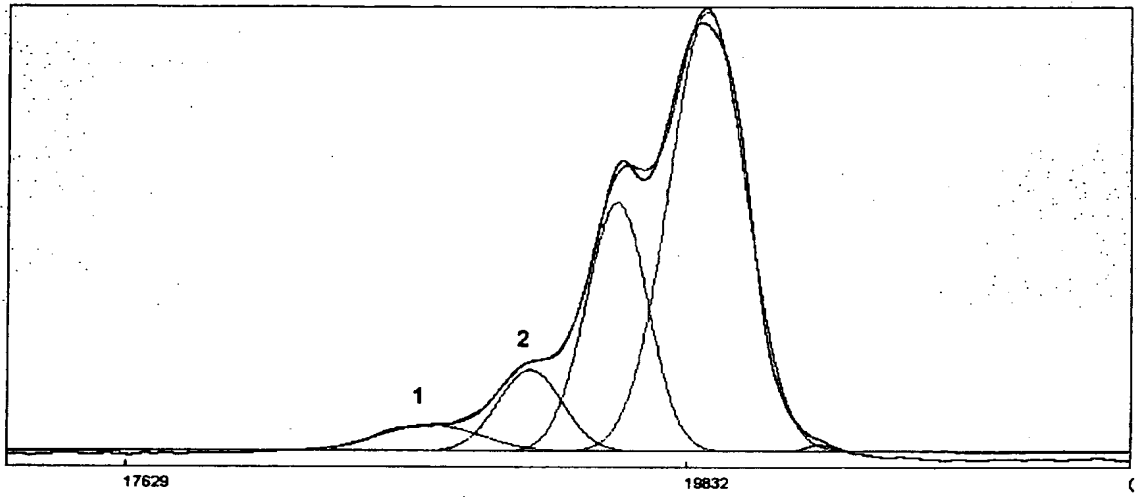
9/15



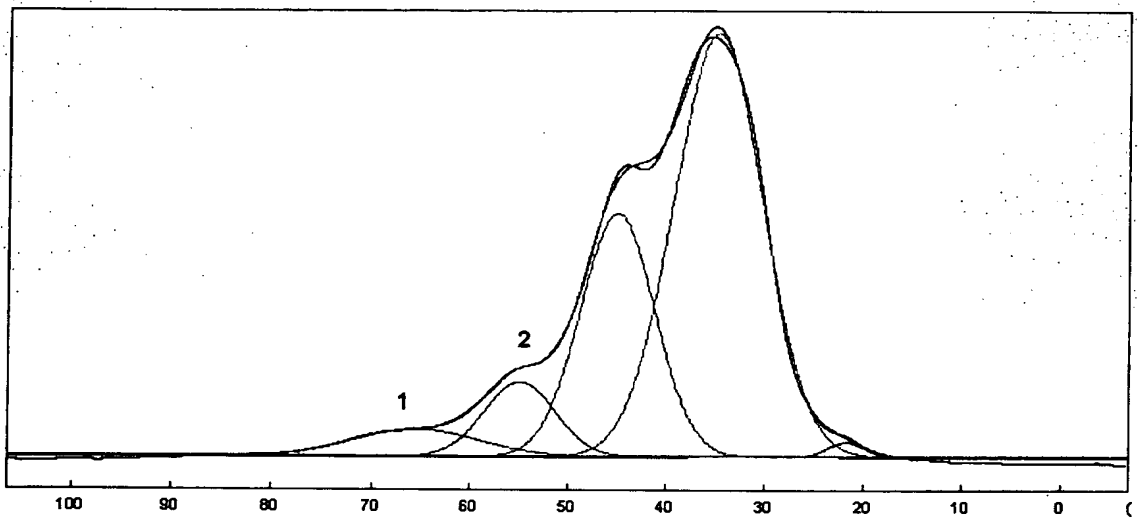
10/15

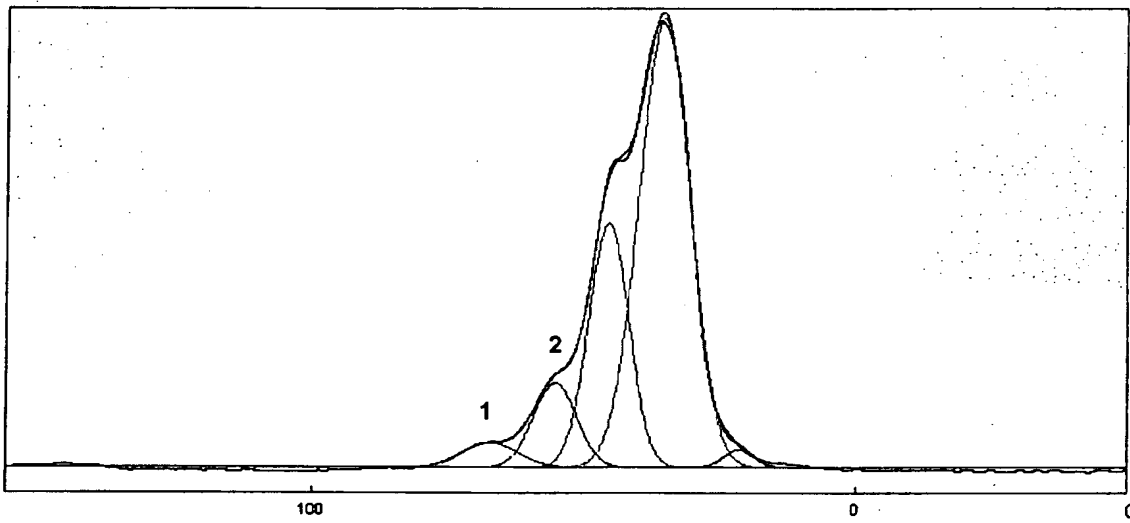


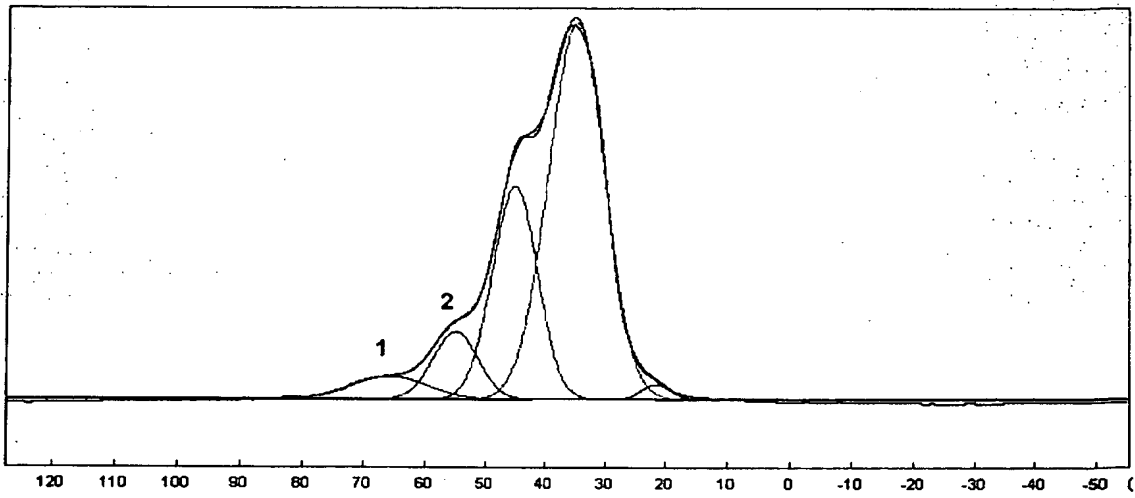
11/15

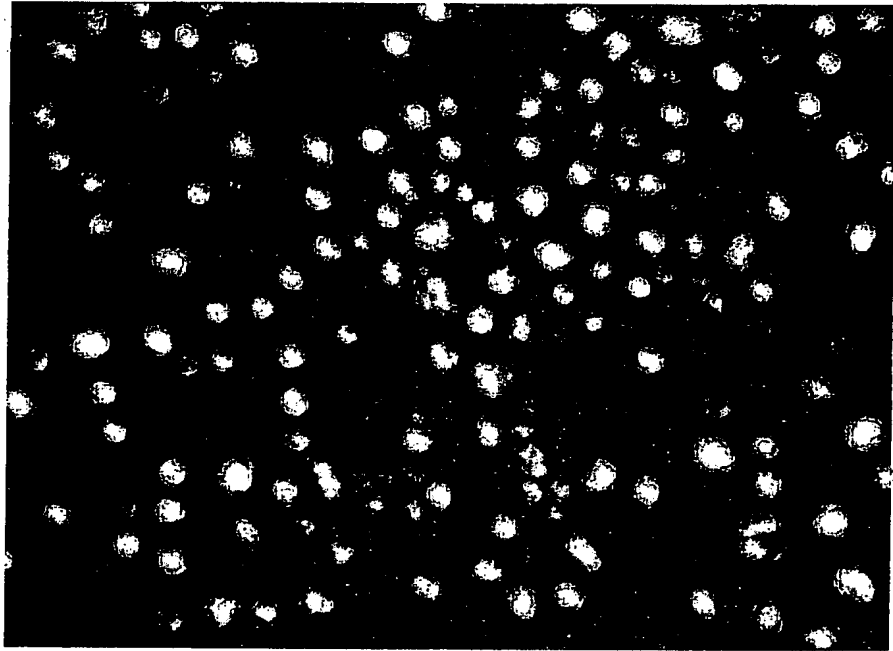


12/15









RESUMO

Patente de Invenção: "**PROCESSO PARA O PREPARO DE CLORIDRATO DE SEVELAMER E FORMULAÇÃO DO MESMO**".

5 A presente invenção refere-se a um processo aperfeiçoado para o preparo de cloridrato de Sevelamer tendo uma capacidade de ligação ao fosfato de 4,7 a 6,4 mmols/g. Ainda, a invenção descreve composições de cloridrato de Sevelamer e um novo processo para o preparo das referidas composições compreendendo granulação não-aquosa em cisalhamento elevado.