

(12)

PREVOD ZAHTEVKOV EVROPSKEGA PATENTA

(21) Številka predmeta: **201430466**

(51) Int. Cl. (2017.01)

(22) Datum prijave: **05.06.2014**

A61K 31/00

A61P 3/00

(46) Datum objave prevoda zahtevkov:

31.01.2018

(96) Evropska patentna prijava:

05.06.2014 EP 14742001.2

(30) Prednostna pravica:

05.06.2013 US 201361831445 P

(87) Objava mednarodne patentne prijave:

WO 2014/197725, 11.12.2014

(86) Mednarodna patentna prijava:

05.06.2014 WO PCT/US2014/041152

(97) Objava evropskega patenta:

EP 3003327 B1, 09.08.2017

(72) Izumitelji: **KLAERNER Gerrit, South San Francisco, CA 94080, US;**
CONNOR Eric F., South San Francisco, CA 94080, US;
GBUR Randi K., South San Francisco, CA 94080, US;
KADE Matthew J., South San Francisco, CA 94080, US;
KIERSTEAD Paul H., South San Francisco, CA 94080, US;
BUYASSE Jerry M., South San Francisco, CA 94080, US;
COPE Michael J., South San Francisco, CA 94080, US;
BIYANI Kalpesh N., South San Francisco, CA 94080, US;
NGUYEN Son H., South San Francisco, CA 94080, US;
TABAKMAN Scott M., South San Francisco, CA 94080, US

(73) Imetnik: **Tricida Inc.,**

7000 Shoreline Court, Suite 201, South San Francisco, CA 94080, US

(74) Zastopnik: **Patentna pisarna d.o.o., Čopova 14, p.p. 1725, 1001 Ljubljana, SI**

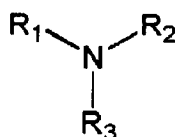
(54) **POLIMERI, KI VEŽEJO PROTONE, ZA PERORALNO DAJANJE**

EP 3003327 B1

Polimeri, ki vežejo protone, za peroralno dajanje

Patentni zahtevki

1. Farmacevtski sestavek za uporabo pri postopku zdravljenja metabolične acidoze s peroralnim dajanjem farmacevtskega sestavka, kjer sestavek obsega premrežen aaminski polimer, ki veže protone in ki obsega ostanek amina, ki ustreza formuli 1:



Formula 1

kjer:

R_1 , R_2 in R_3 so neodvisno vodik, hidrokarbil, substituiran hidrokarbil, vendar pod pogojem, da je vsaj eden od R_1 , R_2 in R_3 drugačen od vodika, premreženi aaminski polimer ima ravnotežno razmerje nabrekanja v deionizirani vodi 5 ali manj;

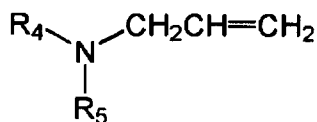
premreženi aaminski polimer veže kloridne ione proti interferirajočim ionom v molskem razmerju vsaj 0,35 : 1 v interferirajočem ionskem pufru pri 37 °C, kjer so interferirajoči ioni fosfatni ioni in je interferirajoči ionski pufer pufrana raztopina 36 mM klorida in 20 mM fosfata in ima pH 5,5.

2. Farmacevtski sestavek za uporabo po zahtevku 1, kjer ima premreženi aaminski polimer ravnotežno razmerje nabrekanja v deionizirani vodi 4 ali manj, ali 3 ali manj, ali 2 ali manj, ali 1,5 ali manj, ali 1 ali manj.

3. Farmacevtski sestavek za uporabo po katerem koli prejšnjem zahtevku, kjer so R_1 , R_2 in R_3 neodvisno vodik, alkil, alkenil, alil, vinil, aril, aminoalkil, alkanol, haloalkil,

hidroksialkil, etrski del, heteroaril ali heterociklična skupina, vendar pod pogojem, da ni vsak od R_1 , R_2 in R_3 vodik, ali bolj podrobno, farmacevtski sestavek za uporabo po katerem koli prejšnjem zahtevku, kjer so R_1 , R_2 in R_3 neodvisno vodik, alifat ali heteroalifat, vendar pod pogojem, da je vsaj eden od R_1 , R_2 in R_3 drugačen od vodika.

4. Farmacevtski sestavek za uporabo po katerem koli od zahtevkov 1–3, kjer premreženi aaminski polimer obsega ostanek amina, ki ustreza formuli 1a, in je premreženi aaminski polimer pripravljen z radikalsko polimerizacijo amina, ki ustreza formuli 1a:

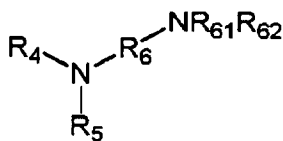


Formula 1a

kjer sta R_4 in R_5 neodvisno vodik, hidrokarbil ali substituiran hidrokarbil.

5. Farmacevtski sestavek za uporabo po zahtevku 4, kjer sta R_4 in R_5 neodvisno vodik, alkil, alkenil, alil, vinil, aril, aminoalkil, alkanol, haloalkil, hidroksialkil, etrski del, heteroaril ali heterociklična skupina, ali bolj podrobno, farmacevtski sestavek po zahtevku 4, kjer sta R_4 in R_5 neodvisno vodik, alifat ali heteroalifat.

6. Farmacevtski sestavek za uporabo po katerem koli od zahtevkov 1–3, kjer premreženi aaminski polimer obsega ostanek amina, ki ustreza formuli 1b, in je premreženi aaminski polimer pripravljen s substitucijsko polimerizacijo amina, ki ustreza formuli 1b, s polifunkcionalnim premreževalnim sredstvom:

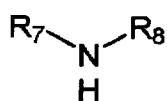


Formula 1b

kjer sta R_4 in R_5 neodvisno vodik, hidrokarbil ali substituiran hidrokarbil, R_6 je alifat in R_{61} ter R_{62} sta neodvisno vodik, alifat ali heteroalifat.

7. Farmacevtski sestavek za uporabo po zahtevku 6, kjer sta R_4 in R_5 neodvisno vodik, nasičen ogljikovodik, nenasičen alifat, aril, heteroaril, heteroalkil ali nenasičen heteroalifat, ali bolj podrobno, farmacevtski sestavek po zahtevku 6, kjer sta R_4 in R_5 neodvisno vodik, alkil, alkenil, alil, vinil, aril, aminoalkil, alkanol, haloalkil, hidroksialkil, etrski del, heteroaril ali heterociklična skupina, ali bolj podrobno, farmacevtski sestavek po zahtevku 6, kjer sta R_4 in R_5 neodvisno vodik, alil ali aminoalkil.

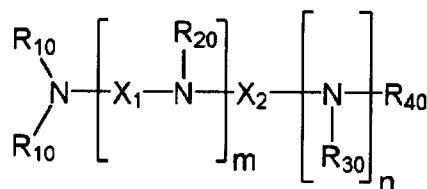
8. Farmacevtski sestavek za uporabo po katerem koli prejšnjem zahtevku, kjer premreženi amski polimer obsega ostanek amina, ki ustreza formuli 1c:



Formula 1c

kjer je R_7 vodik, alifat ali heteroalifat in je R_8 alifat ali heteroalifat.

9. Farmacevtski sestavek za uporabo po katerem koli od zahtevkov 1–3, kjer premreženi amski polimer obsega ostanek amina, ki ustreza formuli 2:



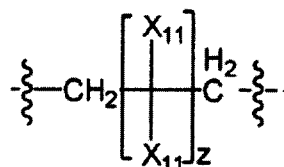
Formula 2

kjer:

m in n sta neodvisno celi števili, ki nista negativni;

R_{10} , R_{20} , R_{30} in R_{40} so neodvisno vodik, hidrokarbil ali substituiran hidrokarbil;

X_1 je:



X_2 je hidrokarbil ali substituiran hidrokarbil;

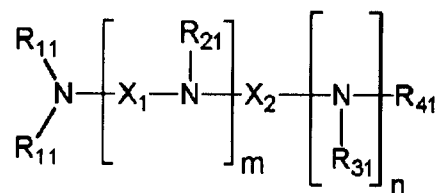
vsak X_{11} je neodvisno vodik, hidrokarbil, substituiran hidrokarbil, hidroksi ali amino; in

z je število, ki ni negativno.

10. Farmacevtski sestavek za uporabo po zahtevku 9, kjer so R_{10} , R_{20} , R_{30} in R_{40} neodvisno vodik, alifat, aril, heteroalifat ali heteroaril, m in z sta neodvisno 0–3 in n je 0 ali 1, in/ali kjer je X_2 alifat ali heteroalifat.

11. Farmacevtski sestavek za uporabo po zahtevku 9 ali 10, kjer je m enak 1–3 in je X_{11} vodik, alifat ali heteroalifat.

12. Farmacevtski sestavek za uporabo po katerem koli od zahtevkov 1–3, kjer premreženi amski polimer obsega ostanek amina, ki ustreza formuli 2a:



Formula 2a

kjer:

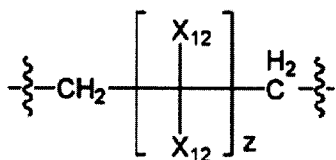
m in n sta neodvisno celi števili, ki nista negativni;

vsak R_{11} je neodvisno vodik, hidrokarbil, heteroalifat ali heteroaril;

R_{21} in R_{31} sta neodvisno vodik ali heteroalifat;

R_{41} je vodik, substituiran hidrokarbil ali hidrokarbil;

X_1 je:



X_2 je alkil ali substituiran hidrokarbil;

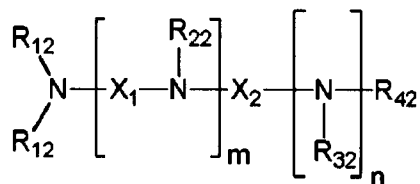
vsak X_{12} je neodvisno vodik, hidroksi, amino, aminoalkil, boronska kislina ali halo; in

z je število, ki ni negativno.

13. Farmacevtski sestavek za uporabo po zahtevku 12, kjer sta m in z neodvisno 0–3 in je n enak 0 ali 1.

14. Farmacevtski sestavek za uporabo po zahtevku 12 ali 13, kjer je R_{11} neodvisno vodik, alifat, aminoalkil, haloalkil ali heteroaril, R_{21} in R_{31} sta neodvisno vodik ali heteroalifat in R_{41} je vodik, alifat, aril, heteroalifat ali heteroaril, ali bolj podrobno, farmacevtski sestavek po zahtevku 12 ali 13, kjer je vsak R_{11} vodik, alifat, aminoalkil ali haloalkil, R_{21} in R_{31} sta vodik ali aminoalkil in R_{41} je vodik, alifat ali heteroalifat.

15. Farmacevtski sestavek za uporabo po katerem koli od zahtevkov 1–3, kjer premreženi amski polimer obsega ostanek amina, ki ustreza formuli 2b:



Formula 2b

kjer:

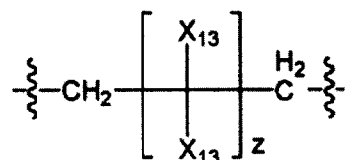
m in n sta neodvisno celi števili, ki nista negativni;

vsak R_{12} je neodvisno vodik, substituiran hidrokarbil ali hidrokarbil;

R_{22} in R_{32} sta neodvisno vodik, substituiran hidrokarbil ali hidrokarbil;

R_{42} je vodik, hidrokarbil ali substituiran hidrokarbil;

X_1 je:



X_2 je alkil, aminoalkil ali alkanol;

vsak X_{13} je neodvisno vodik, hidroksi, aliciklična skupina, amino, aminoalkil, halogen, alkil, heteroaril, boronska kislina ali aril;

z je število, ki ni negativno; in

amin, ki ustreza formuli 2b, obsega vsaj eno alilno skupino.

16. Farmacevtski sestavek za uporabo po zahtevku 15, kjer sta m in z neodvisno 0–3 in je n enak 0 ali 1.

17. Farmacevtski sestavek za uporabo po zahtevku 15 ali 16, kjer R_{12} ali R_{42} neodvisno obsega vsaj en alilni ali vinilni del, ali farmacevtski sestavek po zahtevku 15 ali 16, kjer je (i) m pozitivno celo število in R_{12} , R_{22} in R_{42} v kombinaciji obsegajo vsaj dva alilna ali vinilna dela ali je (ii) n pozitivno celo število in R_{12} , R_{32} in R_{42} v kombinaciji obsegajo vsaj dva alilna ali vinilna dela.

18. Farmacevtski sestavek za uporabo po katerem koli prejšnjem zahtevku, kjer ima premreženi amski polimer vezavno molsko razmerje kloridnega iona proti fosfatnemu ionu vsaj 0,5 : 1 v vodnem simuliranem tankočrevesnem anorganskem pufru ("SIB"), ki vsebuje 36 mM NaCl, 20 mM NaH_2PO_4 in 50 mM 2-(N-morfolino)etansulfonske kisline (MES) in je pufran na pH 5,5 ter pri 37 °C.

19. Farmacevtski sestavek za uporabo po katerem koli prejšnjem zahtevku, kjer ima premreženi aaminski polimer vezavno molsko razmerje kloridnega iona proti fosfatnemu ionu vsaj 1 : 1 v vodnem simuliranem tankočrevesnem anorganskem pufru ("SIB"), ki vsebuje 36 mM NaCl, 20 mM NaH₂PO₄ in 50 mM 2-(N-morfolino)etansulfonske kisline (MES) in je pufran na pH 5,5 ter pri 37 °C.

20. Farmacevtski sestavek za uporabo po katerem koli prejšnjem zahtevku, kjer ima premreženi aaminski polimer vezavno molsko razmerje kloridnega iona proti fosfatnemu ionu vsaj 2 : 1 v vodnem simuliranem tankočrevesnem anorganskem pufru ("SIB"), ki vsebuje 36 mM NaCl, 20 mM NaH₂PO₄ in 50 mM 2-(N-morfolino)etansulfonske kisline (MES) in je pufran na pH 5,5 ter pri 37 °C.

21. Farmacevtski sestavek za uporabo po katerem koli prejšnjem zahtevku, kjer ima premreženi aaminski polimer vezavno kapaciteto za protone vsaj 10 mmol/g in vezavno kapaciteto za kloridne ione vsaj 10 mmol/g v vodnem simuliranem gastričnem tekočinskem pufru ("SGF"), ki vsebuje 35 mM NaCl in 63 mM HCl pri pH 1,2 in 37 °C.

22. Farmacevtski sestavek za uporabo po katerem koli prejšnjem zahtevku, kjer ima premreženi aaminski polimer ravnotežno vezavno kapaciteto za protone vsaj 12 mmol/g in vezavno kapaciteto za kloridne ione vsaj 12 mmol/g, ali ravnotežno vezavno kapaciteto za protone vsaj 14 mmol/g in vezavno kapaciteto za kloridne ione vsaj 14 mmol/g v vodnem simuliranem gastričnem tekočinskem pufru ("SGF"), ki vsebuje 35 mM NaCl in 63 mM HCl pri pH 1,2 in 37 °C.

23. Farmacevtski sestavek za uporabo po katerem koli prejšnjem zahtevku, kjer je vezava klorida pri preizkusu SIB po enourni izpostavitvi polimera preizkusnemu pufru pri 37 °C večja od 2,0 mmol na gram polimera, ali večja od 2,5 mmol/g polimera, ali večja od 3,0 mmol/g polimera, ali večja od 3,5 mmol/g polimera, ali večja od 4,0 mmol/g polimera.



24. Farmacevtski sestavek za uporabo po katerem koli prejšnjem zahtevku, kjer se da manj kot 1 g, 0,5 g ali 0,1 g natrija ali kalija na dan, ali kjer se ne da nobenega natrija ali kalija.
25. Farmacevtski sestavek za uporabo po katerem koli prejšnjem zahtevku, kjer je dnevni odmerek, ki se ga da, manj kot 20 g, ali manj kot 15 g, ali manj kot 10 g, ali manj kot 5 g, ali manj kot 4 g, ali manj kot 3 g.
26. Farmacevtski sestavek za uporabo po katerem koli prejšnjem zahtevku, kjer se da dnevni odmerek enkrat na dan, ali dvakrat na dan, ali trikrat na dan.
27. Farmacevtski sestavek za uporabo po katerem koli prejšnjem zahtevku, kjer je metabolična acidoza kronična metabolična acidoza.
28. Farmacevtski sestavek za uporabo po katerem koli prejšnjem zahtevku, kjer dnevni odmerek vodi do podaljšanega povečanja serumskega bikarbonata v miliekvivalentih na liter: $\geq 1,6$, ali ≥ 2 , ali ≥ 3 , ali ≥ 5 , ali ≥ 10 .
29. Farmacevtski sestavek za uporabo po katerem koli prejšnjem zahtevku, kjer se pri postopku odmerka titrira na osnovi vrednosti serumskega bikarbonata pacienta, ki potrebuje zdravljenje, ali drugih indikatorjev acidoze.
30. Farmacevtski sestavek za uporabo po katerem koli prejšnjem zahtevku, kjer je metabolična acidoza označena z vrednostjo serumskega bikarbonata manj kot 22 miliekvivalentov na liter.