



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20191138 T1



HR P20191138 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTEJEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

A61K 47/60 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C08G 65/08 (2006.01)
C08G 65/14 (2006.01)
C08G 65/26 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 20.09.2019.

(21) Broj predmeta: P20191138T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 21.06.2019.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2010057289
Datum podnošenja međunarodne prijave: 18.11.2010.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 10782159.7
Datum podnošenja europske prijave patenta: 18.11.2010.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2011063156
Datum međunarodne objave: 26.05.2011.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2501413 A2
Datum objave europske prijave patenta: 26.09.2012.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2501413 B1
Datum objave europskog patenta: 27.03.2019.

(31) Broj prve prijave: 262463 P
290072 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 18.11.2009.
24.12.2009.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
US

(73) Nositelj patenta:

Nektar Therapeutics, 455 Mission Bay Boulevard South Suite 100, San Francisco, CA 94158, US

(72) Izumitelji:

Anthony O. Chong, 117 Windridge Way SW, Huntsville, AL 35824, US
Seoju Lee, 108 Alisha Circle, Madison, AL 35756, US
Bhalchandra V. Joshi, 108 Glen View Drive, Madison, AL 35758, US
Brian Bray, 2249 Towne Park Drive, Huntsville, AL 35803, US
Shaoyong Nie, 9206 Waterside Street, Apt. 213, Middleton, WI 53562, US
Patrick Spence, 110 Porch Light Place, Madison, AL 35756, US
Antoni Kozlowski, 2103 Greenslope Trail, Huntsville, AL 35811, US
Samuel McManus, 10061 Bart Dr., Huntsville, AL 35803, US
Sachin Tipnis, 12850 Whittington Drive 1506, Houston, TX 77077, US
Greg Lavaty, 826 Bel Mar Street, Sugar Land, TX 77478, US
David Swallow, 15907 Chiltren Circle, Spring, TX 77379, US
Anthony Schaefer, 2208 Shades Crest Road, Huntsville, AL 35801, US
John Handley, 4912 Lester River Road, Duluth, MN 55804, US
ZMP IP d.o.o., 10000 Zagreb, HR

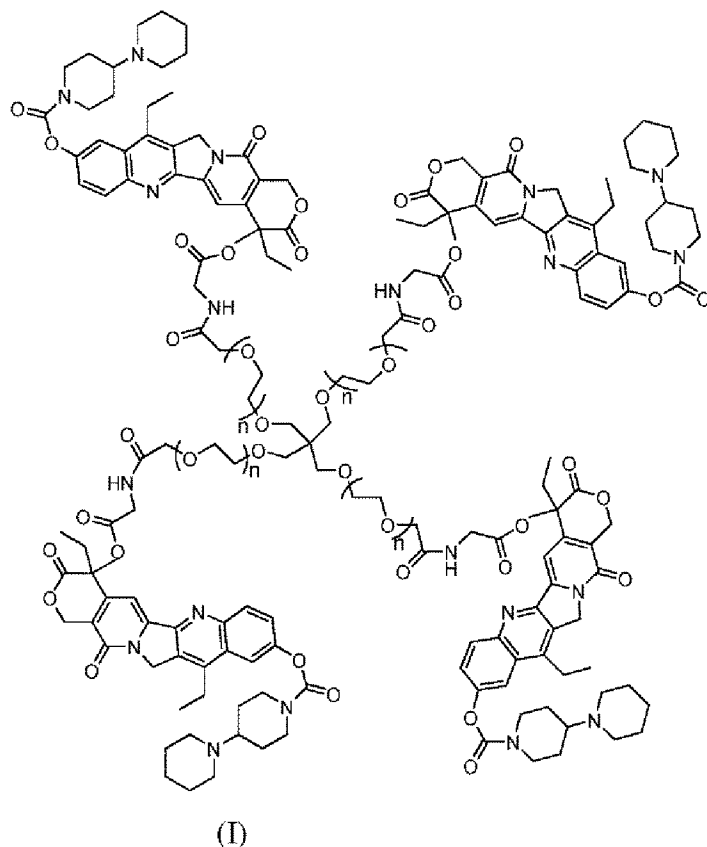
(74) Zastupnik:

(54) Naziv izuma: **OBLICI KISELE SOLI KONJUGATA POLIMER-LIJEKA**

HR P20191138 T1

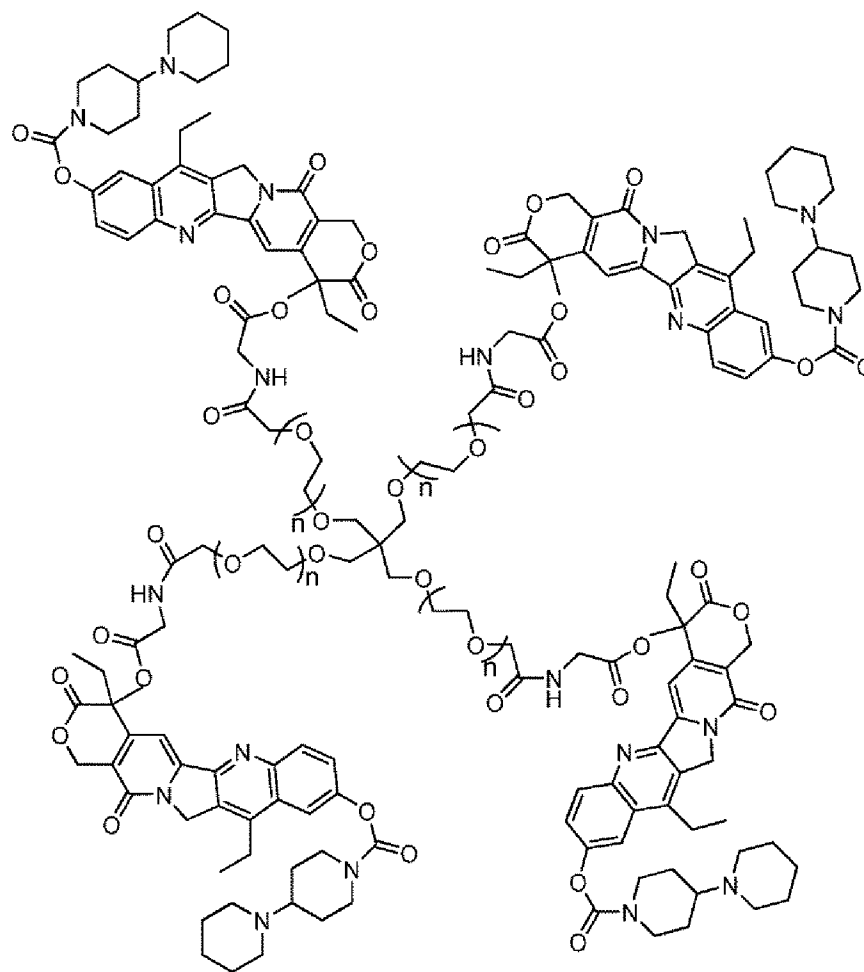
PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Kompozicija koja sadrži mješovite soli konjugata polimera topivog u vodi-aktivnog agensa, naznačena time što aktivni agens u konjugatu ima najmanje jednu bazu amino grupu, i dalje u kojoj za svaku amino grupu unutar aktivnog agensa, amino grupa je ili protonirana ili neprotonirana, gdje je bilo koja protonirana amino grupa oblik kisele soli neorganske kiseline ili trifluorooctene kiseline (TFA), pri čemu (i) polimer topiv u vodi je više-granati poli(etilen glikol), (ii) aktivni agens je irinotekan, (iii) neorganska kiselina je klorovodonična kiselina (HCl), (iv) najmanje 25 mol postotaka amino grupa unutar aktivnog agensa je protonirano kao TFA sol, (v) 25-40 mol postotaka amino grupa unutar aktivnog agensa je protonirano kao HCl sol, i (vi) 5-35 mol postotaka amino grupa unutar aktivnog agensa je neprotonirano.
2. Kompozicija prema patentnom zahtjevu 1, naznačena time što konjugat polimera topivog u vodi-aktivnog agensa odgovara strukturi (I):



i n je cijeli broj u opsegu od oko 20 do oko 500, gdje je najmanje 25 mol postotaka amino grupa unutar aktivnog agensa protonirano kao TFA sol, gdje je 25-40 mol postotaka amino grupa unutar aktivnog agensa protonirano kao HCl sol, i gdje je 5-35 mol postotaka amino grupa unutar aktivnog agensa neprotonirano.

3. Kompozicija prema patentnom zahtjevu 1 ili patentnom zahtjevu 2, naznačena time što 35-65 mol postotaka amino grupa aktivnog agensa je protonirano kao TFA sol.
4. Mješovita sol trifluorooctene kiseline / klorovodonične kiseline (TFA/HCl) sljedeće strukture:

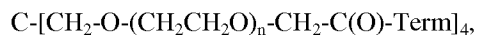


(I)

gdje je n cijeli broj u opsegu od 40 do oko 500, gdje je najmanje 25 mol postotaka amino grupa unutar aktivnog agensa protonirano kao TFA sol, gdje je 25-40 mol postotaka amino grupa unutar aktivnog agensa protonirano kao HCl sol, i gdje je 5-35 mol postotaka amino grupa unutar aktivnog agensa neprotonirano.

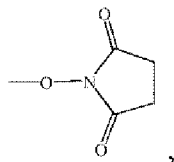
5. Postupak pripreme mješovite soli konjugata polimera topivog u vodi-aktivnog agensa, koji sadrži korake:
 - (a) uklanjanje zaštite soli neorganske kisele aktivnog agensa koji sadrži amin u zaštićenom obliku tretmanom trifluorooctenom kiselinom (TFA) da bi se formirala mješovita sol neorganske kiseline/TFA bez zaštite,
 - (b) određivanje relativnih molarnih količina neorganske kiseline i TFA u kiseloj soli bez zaštite dobivene u koraku (a),
 - (c) spajanje mješovite soli neorganske kiseline/TFA bez zaštite iz koraka (a) sa polimernim reagensom topivim u vodi u prisustvu baze da bi se formirao konjugat polimera-aktivnog agensa, i
 - (d) izdvajanje navedenog konjugata polimera i aktivnog agensa, pri čemu je navedeni konjugat polimera-aktivnog agensa **naznačen time** što ima navedenu jednu ili više amino grupa prisutnu u kombinaciji oblika slobodne baze, soli neorganske kiseline, i TFA soli, pri čemu (i) polimer topiv u vodi je više-granat poli(etilen glikol), (ii) aktivni agens je irinotekan, (iii) neorganska kiselina je klorovodonična kiselina (HCl), (iv) polimerni reagens topiv u vodi je aktiviran polietilen glikol ester, (v) najmanje 25 mol postotaka amino grupa unutar aktivnog agensa je protonirano kao TFA sol, (vi) 25-40 mol postotaka amino grupa unutar aktivnog agensa je protonirano kao HCl sol, i (vii) 5-35 mol postotaka amino grupa unutar aktivnog agensa je neprotonirano.
6. Postupak prema patentnom zahtjevu 5, naznačen time što, baza je amin.
7. Postupak prema patentnom zahtjevu 6, naznačen time što je baza izabrana od trimetil amina, trietil amina, i dimetilaminopiridina.
8. Postupak prema patentnom zahtjevu 5, naznačen time što je aktivni agens koji sadrži amin u zaštićenom obliku t-boc-glicin irinotekan.
9. Postupak prema bilo kom od patentnih zahtjeva 5-8, naznačen time što je količina baze u koraku (c) u opsegu od 1,00-2,00 (mola TFA + mola kiseline).
10. Postupak pripreme mješovite soli konjugata polimera topivog u vodi-aktivnog agensa, koji sadrži korake:

- (i) uklanjanje zaštite t-Boc glicin-irinotekan.HCl tretiranjem trifluorooctenom kiselinom (TFA) da bi se formirao glicin-irinotekan HCl bez zaštite,
- (ii) spajanje glicin-irinotekan HCl bez zaštite sa 4-arm-pentaeritritolil-polietilen glikol-karboksimetil suksinimidom u prisustvu baze pod uslovima koji su efikasni za formiranje konjugata, 4-arm-pentaeritritolil-polietilen glikol-karboksimetil glicin-irinotekan, i
- (iii) izdvajanje konjugata iz koraka (ii),
pri čemu , konjugat je mješovita sol koja sadrži amino grupe u kombinaciji oblika slobodne baze, HCl, i TFA soli, gdje je: najmanje 25 mol postotaka amino grupa unutar aktivnog agensa je protonirano kao TFA sol, 25-40 mol postotaka amino grupa unutar aktivnog agensa je protonirano kao HCl sol, i 5-35 mol postotaka amino grupa unutar aktivnog agensa je neprotonirano.
11. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 5-10, naznačen time što dalje uključuje pročišćavanje izdvojenog konjugata.
12. Postupak prema patentnom zahtjevu 11, naznačen time što navedeno pročišćavanje uključuje rekristalizaciju konjugata da bi se formirao rekristaliziran konjugat.
13. Postupak prema patentnom zahtjevu 12, naznačen time što je rekristalizirani proizvod također mješovita kiselina sol koja sadrži amino grupe u kombinaciji oblika slobodne baze, HCl, i TFA soli.
14. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 5-13, naznačen time što je djelotvoran da reproducibilno osigura mješovitu sol koja ima relativne molarne količine adicijske soli neorganske kiseline, soli trifluorooctene kiseline, i slobodne baze koje variraju ne više od oko petnaest postotaka u konzistenciji od serije do serije.
15. Mješovita sol reproducibilno pripremljena postupkom prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 5-14, koja ima relativne molarne količine adicijske soli neorganske kiseline, soli trifluorooctene kiseline i slobodne baze koje variraju ne više od oko petnaest postotaka u dosljednosti od serije do serije.
16. Farmaceutski prihvatljiva kompozicija koja sadrži (i) mješovitu sol prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-4 ili 15 ili pripremljenu postupkom prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 5-14, i (ii) laktatni pufer, u liofiliziranom obliku.
17. Kompozicija koja sadrži mješovite soli polimernih konjugata sa četiri grane, u kojoj najmanje 90% konjugata sa četiri grane u kompoziciji:
- (a) ima strukturu obuhvaćenu formulom,

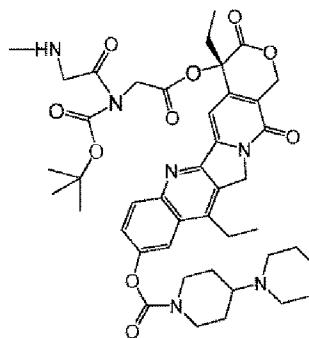
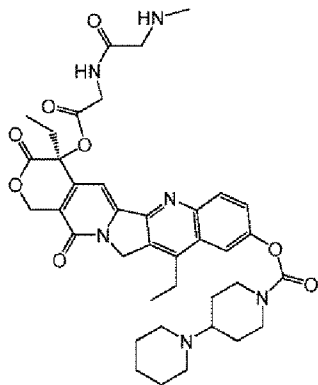


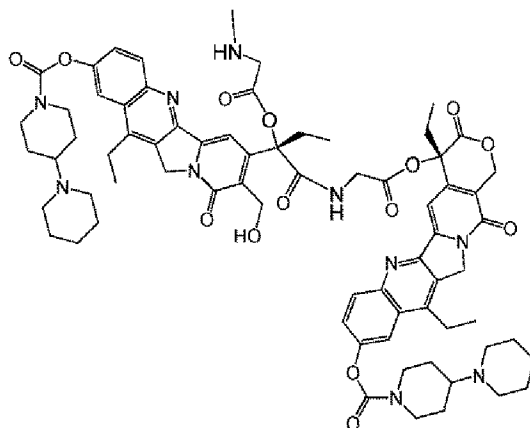
gdje

n, u svakom primjeru, je cijeli broj koji ima vrijednost od 5 do 150 (npr. oko 113), i Term, u svakom primjeru, je izabran iz grupe koja se sastoji od -OH, -OCH₃,



-NH-CH₂-C(O)-OH, -NH-CH₂-C(O)-OCH₃,





i -NH-CH₂-C(O)-O-Irino ("GLY-Irino"), gdje je Irino ostatak irinotekana; i

(b) za svaki Term u najmanje 90% konjugata sa četiri grane u mješavini, najmanje 90% od njih su -NH-CH₂-C(O)-O-Irino,

i dodatno pri čemu za svaku amino grupu unutar svakog Irino u najmanje 90% konjugata sa četiri grane u kompoziciji, svaka amino grupa je ili protonirana ili neprotonirana, gdje je bilo koja protonirana amino grupa oblik kisele soli neorganske kiseline ili trifluorooctene kiseline, pri čemu: (i) neorganska kiselina je klorovodična kiselina (HCl), (ii) najmanje 25 mol postotaka amino grupa unutar aktivnog agensa je protonirano kao TFA sol, (iii) 25-40 mol postotaka amino grupa unutar aktivnog agensa je protonirano kao HCl sol, i (iv) 5-35 mol postotaka amino grupa unutar aktivnog agensa je neprotonirano.