

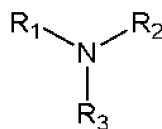
(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 41150 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/785; C08F 8/02; C08F 226/02**
- (43) Date de publication : **30.06.2020**
-
- (21) N° Dépôt : **41150**
- (22) Date de Dépôt : **10.12.2015**
- (30) Données de Priorité : **10.12.2014 US 201462090287 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2015/065041 10.12.2015**
- (71) Demandeur(s) : **Tricida Inc., 7000 Shoreline Court, Suite 201 South San Francisco, CA 94080 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **KLAERNER, Gerrit ; CONNOR, Eric F. ; GBUR, Randi K. ; KADE, Matthew J. ; KIERSTEAD, Paul H. ; BUYSSE, Jerry M. ; COPE, Michael J. ; BIYANI, Kalpesh N. ; NGUYEN, Son H. ; TABAKMAN, Scott M.**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
-
- (54) Titre : **POLYMÈRES DE LIAISON AUX PROTONS POUR ADMINISTRATION ORALE**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des compositions pharmaceutiques et des méthodes pour le traitement d'un animal, y compris un être humain, ainsi que des méthodes de préparation de ces compositions. Lesdites compositions pharmaceutiques contiennent des polymères aminés réticulés et peuvent être utilisées, par exemple, pour traiter des maladies et d'autres affections métaboliques dans lesquelles l'élimination de protons et/ou d'ions chlorure du tractus gastro-intestinal est susceptible d'apporter des bénéfices physiologiques, comme la normalisation des concentrations sériques de bicarbonate et du pH sanguin chez un animal, y compris un être humain.

Revendications

1. Procédé de préparation d'un polymère d'amine réticulé comprenant la réticulation d'un polymère d'amine préformé dans un mélange de réaction pour former un polymère d'amine réticulé,
5 le mélange de réaction comprenant le polymère d'amine préformé, un solvant, un agent de réticulation, et un agent gonflant pour le polymère d'amine préformé, dans lequel le polymère d'amine préformé possède une capacité d'absorption pour l'agent gonflant, et la quantité d'agent gonflant dans le mélange de réaction est inférieure à la capacité d'absorption du polymère d'amine préformé pour l'agent gonflant ;
10 dans lequel le rapport en poids de l'agent gonflant au polymère d'amine préformé dans le mélange de réaction est inférieur à 1:1, le polymère d'amine préformé comprend le résidu d'une amine correspondant à la formule 1 :

20



Formule 1

- où R_1 , R_2 et R_3 sont indépendamment hydrogène, hydrocarbyle, hydrocarbyle substitué à condition, 25 cependant, qu'au moins l'un de R_1 , R_2 et R_3 soit autre qu'hydrogène ;

dans lequel un solvant est inclus dans l'étape de réticulation pour disperser les billes de polymère préformé réticulé et facultativement, l'agent de réticulation et le solvant
5 peuvent être identiques.

2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel l'agent gonflant est l'eau, le méthanol, l'éthanol, le n-propanol, l'isopropanol, le n-butanol, l'acide
10 formique, l'acide acétique, l'acétonitrile, le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, le nitrométhane, le carbonate de propylène, ou une combinaison de ceux-ci.

15 3. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le rapport en poids de l'agent gonflant au polymère d'amine préformé dans le mélange de réaction est inférieur à 0,5:1.

20 4. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le rapport en poids de l'agent gonflant au polymère d'amine préformé dans le mélange de réaction est inférieur à 0,4:1.

25 5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le rapport en poids de l'agent gonflant au polymère d'amine préformé dans le mélange de réaction est inférieur à 0,3:1.

30 6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le rapport en poids de l'agent gonflant au polymère d'amine préformé dans le mélange de réaction est au moins 0,15:1.

35 7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'agent de réticulation est un dihalogénoalcane.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel l'agent de réticulation est le 1,2-dibromoéthane, le 1,3-dichloropropane, le 1,2-dichloroéthane, le 1-bromo-2-chloroéthane, le 1,3-dibromopropane, la bis(2-chloroéthyl)amine, la bis(2-chloroéthyl)méthylamine, le 1,2-bis(3-chloropropylamino)éthane, la bis(3-chloropropyl)amine, le 1,3-dichloro-2-propanol, le 1,3-dichloropropane.
- 10 9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel l'agent de réticulation est un dichloroalcane.
- 15 10. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'agent de réticulation est le dichloroéthane.
- 20 11. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'agent gonflant et le solvant sont non miscibles.
- 25 12. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'agent gonflant et l'agent de réticulation sont non miscibles.
- 30 13. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le polymère d'amine préformé, l'agent gonflant et l'agent de réticulation sont dispersés dans un solvant qui est miscible avec l'agent de réticulation et non miscible avec l'agent gonflant.
- 35 14. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le mélange de réaction comprend un solvant de réticulation.
15. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le rapport du solvant de dispersion au polymère d'amine préformé dans le mélange

de réaction est d'au moins 3:1 millilitres de solvant :
grammes de polymère d'amine préformé.

16. Procédé selon l'une quelconque des revendications
5 précédentes, dans lequel le mélange de réaction comprend
un solvant inerte.

17. Procédé selon l'une quelconque des revendications
précédentes, dans lequel le polymère préformé est combiné
10 avec l'agent de réticulation et le solvant avant que le
polymère soit combiné avec l'agent gonflant.

18. Procédé selon l'une quelconque des revendications
précédentes, le procédé comprenant en outre la formation
15 du polymère d'amine préformé dans un système de solvant
et le polymère d'amine réticulé est formé sans isolement
du polymère d'amine préformé à partir du système de
solvant.

19. Procédé selon l'une quelconque des revendications
précédentes, dans lequel le polymère d'amine préformé est
caractérisé par une première sélectivité pour le chlorure
par rapport au citrate, au phosphate et/ou au
taurocholate dans SIB et le polymère réticulé est
25 caractérisé par une deuxième sélectivité pour le chlorure
par rapport au citrate, au phosphate et/ou au
taurocholate dans SIB, dans lequel le polymère réticulé
possède une capacité de liaison accrue pour le chlorure
et une capacité de liaison réduite pour le phosphate dans
30 SIB par rapport au polymère d'amine préformé ; dans
lequel le tampon utilisé pour l'essai SIB comprend NaCl
36 mM, NaH_2PO_4 20 mM et de l'acide 2-(N-
morpholino)éthanesulfonique (MES) 50 mM tamponné à pH
5,5, et est à 37 °C.

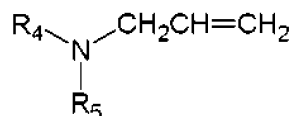
20. Procédé selon la revendication 19, dans lequel, par
rapport au polymère d'amine préformé le polymère réticulé
post-polymérisation possède (i) une capacité de liaison
accrue pour le chlorure et une capacité de liaison

réduite pour le phosphate dans SIB et (ii) une capacité de liaison réduite dans SGF, dans lequel un fluide gastrique simulé (SGF) est constitué de NaCl 35 mM, HCl 63 mM, pH 1,2, et est à 37 °C.

5

21. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le polymère d'amine préformé est un polymère d'amine réticulé comprenant le résidu d'une amine correspondant à la formule 1a et le polymère d'amine réticulé est préparé par polymérisation radicalaire d'une amine correspondant à la formule 1a :

10



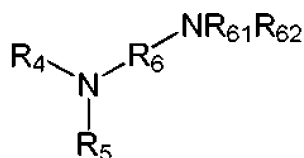
Formule 1a

15

dans laquelle R₄ et R₅ sont indépendamment hydrogène, hydrocarbyle ou hydrocarbyle substitué.

22. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 20, dans lequel le polymère d'amine préformé est un polymère d'amine réticulé comprenant le résidu d'une amine correspondant à la formule 1b et le polymère d'amine réticulé est préparé par polymérisation par substitution de l'amine correspondant à la formule 1b avec un agent de réticulation polyfonctionnel (comprenant facultativement en outre des fragments amine) :

25

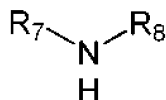


Formule 1b

30

dans laquelle R₄ et R₅ sont indépendamment hydrogène, hydrocarbyle ou hydrocarbyle substitué, R₆ est aliphatique et R₆₁ et R₆₂ sont indépendamment hydrogène, aliphatiques ou hétéroaliphatiques.

23. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 20, dans lequel le polymère d'amine préformé est un polymère d'amine réticulé comprenant le résidu d'une amine correspondant à la formule 1c :



Formule 1c

10 dans laquelle R_7 est hydrogène, aliphatique ou hétéroaliphatique et R_8 est aliphatique ou hétéroaliphatique.

24. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 20, dans lequel le polymère d'amine préformé comprend le résidu d'une amine choisie parmi : 1,4-bis(allylamino)butane, 1,2-bis(allylamino)éthane, 2-(allylamino)-1-[2-(allylamino)éthylamino]éthane, 1,3-bis(allylamino)propane, 1,3-bis(allylamino)-2-propanol, 2-propén-1-ylamine, 1-(allylamino)-2-aminoéthane, 1-[N-allyl(2-aminoéthyl)amino]-2-aminoéthane, N,N,N -triallylamine.

25. Polymère d'amine réticulé pouvant être obtenu par le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes.