

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 48486 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/785; C08F 8/02; C08F 226/02**
- (43) Date de publication : **31.03.2021**
- 
- (21) N° Dépôt : **48486**
- (22) Date de Dépôt : **10.12.2015**
- (30) Données de Priorité : **10.12.2014 US 201462090287 P**
- (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**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP19191396.1**
- 
- (54) Titre : **POLYMÈRES LIANT LES PROTONS POUR ADMINISTRATION ORALE**
- (57) Abrégé : Compositions pharmaceutiques et méthodes de traitement d'un animal, y compris un être humain, et méthodes de préparation de telles compositions. Les compositions pharmaceutiques contiennent des polymères d'amine réticulés et peuvent être utilisées, par exemple, pour traiter des maladies ou d'autres conditions métaboliques dans lesquelles l'élimination des protons et / ou des ions chlorure du tractus gastro-intestinal fournirait des avantages physiologiques tels que la normalisation des concentrations sériques de bicarbonate et du pH sanguin. chez un animal, y compris un humain.

## Revendications

1. Composition pharmaceutique comprenant un polymère d'amine réticulé possédant un rapport de la  
5 capacité de liaison d'ions chlorure sur la capacité de liaison d'ions phosphate dans un tampon inorganique d'intestin grêle simulé (« SIB ») d'au moins 2,3:1, respectivement, le tampon utilisé pour le dosage SIB comprenant du  
10 NaCl 36 mM, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 20 mM, et de l'acide 2-(N-morpholino)éthanesulfonique (MES) 50 mM tamponné à pH 5,5, et le rapport de la capacité de liaison d'ions chlorure sur la capacité de liaison d'ions phosphate dans un SIB étant déterminé à l'aide du  
15 procédé divulgué dans la description sous l'intitulé Procédé B.
2. Composition pharmaceutique selon la revendication  
20 1, le polymère d'amine réticulé possédant un rapport de la capacité de liaison d'ions chlorure sur la capacité de liaison d'ions phosphate dans un SIB d'au moins 2,5:1, respectivement, le tampon utilisé pour le dosage SIB comprenant du NaCl 36 mM, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 20 mM, et de l'acide 2-(N-morpholino)éthanesulfonique (MES) 50 mM tamponné à  
25 pH 5,5.
3. Composition pharmaceutique selon la revendication  
30 1 ou 2, le polymère d'amine réticulé possédant un rapport de la capacité de liaison d'ions chlorure

sur la capacité de liaison d'ions phosphate dans un SIB de :

- (i) au moins 3:1,
- (ii) au moins 3,5:1, ou
- 5 (iii) au moins 4:1 ;

respectivement, le tampon utilisé pour le dosage SIB comprenant du NaCl 36 mM, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 20 mM, et de l'acide 2-(N-morpholino)éthanesulfonique (MES) 50 mM tamponné à pH 5,5.

10

4. Composition pharmaceutique selon une quelconque revendication précédente, le polymère d'amine réticulé possédant une capacité de liaison d'ions chlorure :

- 15 (i) d'au moins 4 mmole/g,
- (ii) d'au moins 4,5 mmole/g,
- (iii) d'au moins 5 mmole/g,
- (iv) d'au moins 5,5 mmole/g, ou
- (v) d'au moins 6 mmole/g ;

20

dans un SIB, le tampon utilisé pour le dosage SIB comprenant du NaCl 36 mM, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 20 mM, et de l'acide 2-(N-morpholino)éthanesulfonique (MES) 50 mM tamponné à pH 5,5, et la capacité de liaison d'ions chlorure dans un SIB étant déterminée à l'aide du procédé divulgué dans la description sous l'intitulé Procédé B.

25

5. Composition pharmaceutique selon une quelconque revendication précédente, le polymère d'amine réticulé possédant un rapport de gonflement de :

30

- (i) moins de 5,
- (ii) moins de 4,
- (iii) moins de 3,
- (iv) moins de 2,
- 35 (v) moins de 1,5, ou
- (vi) moins de 1.

6. Composition pharmaceutique selon une quelconque revendication précédente, le polymère d'amine

réticulé possédant une capacité de liaison d'ions chlorure d'au moins 5 mmole/g dans un dosage de fluide gastrique simulé (« SGF ») d'1 heure et une capacité de liaison d'ions chlorure :

- 5           (i)     d'au moins 8 mmole/g,  
          (ii)    d'au moins 9 mmole/g,  
          (iii)  d'au moins 10 mmole/g,  
          (iv)   d'au moins 11 mmole/g,  
          (v)    au moins 12 mmole/g,  
10          (vi)   d'au moins 13 mmole/g, ou  
          (vii)  d'au moins 14 mmole/g ;

dans un dosage SGF de 24 heures,  
le SGF étant constitué de NaCl 35 mM, d'HCl 63 mM,  
pH 1,2, et la capacité de liaison d'ions chlorure  
15       dans le dosage SGF étant déterminée à l'aide du  
procédé divulgué dans la description sous  
l'intitulé Procédé A.

7.       Composition pharmaceutique selon une quelconque  
20       revendication précédente, le polymère d'amine  
réticulé possédant (i) une capacité de liaison de  
protons et une capacité de liaison de chlorures  
d'au moins 5 mmole/g dans un fluide gastrique  
simulé (SGF) ; et (ii) une capacité de liaison  
25       d'ions chlorure à 1 heure dans un SIB :

- (i)     d'au moins 2 mmole/g,  
          (ii)    d'au moins 2,5 mmole/g, ou  
          (iii)  d'au moins 3 mmole/g ;

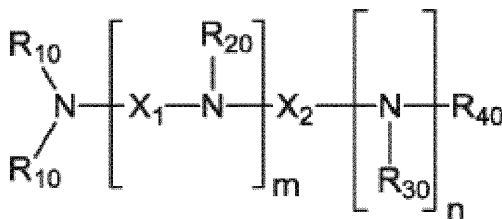
le SGF étant constitué de NaCl 35 mM, d'HCl 63 mM,  
30       pH 1,2, et la capacité de liaison de protons et la  
capacité de liaison de chlorures dans un SGF étant  
déterminées à l'aide du procédé divulgué dans la  
description sous l'intitulé Procédé A, et  
le tampon utilisé pour le dosage SIB comprenant du  
35       NaCl 36 mM, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 20 mM, et de l'acide 2-(N-  
morpholino)éthanesulfonique (MES) 50 mM tamponné à  
pH 5,5, et la capacité de liaison d'ions chlorure  
dans un SIB étant déterminée à l'aide du procédé

divulgué dans la description sous l'intitulé Procédé B.

- 5 8. Composition pharmaceutique selon une quelconque revendication précédente, le polymère d'amine réticulé possédant (i) une capacité de liaison de protons et une capacité de liaison de chlorures d'au moins 5 mmole/g dans un fluide gastrique simulé (SGF) ; et (ii) une capacité de liaison d'ions chlorure d'au moins 4 mmole/g à 1 heure  
10 dans un SIB,  
le SGF étant constitué de NaCl 35 mM, d'HCl 63 mM, pH 1,2, et la capacité de liaison de protons et la capacité de liaison de chlorures dans un SGF étant  
15 déterminées à l'aide du procédé divulgué dans la description sous l'intitulé Procédé A, et  
le tampon utilisé pour le dosage SIB comprenant du NaCl 36 mM, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 20 mM, et de l'acide 2-(N-morpholino)éthanesulfonique (MES) 50 mM tamponné à  
20 pH 5,5, et la capacité de liaison d'ions chlorure dans un SIB étant déterminée à l'aide du procédé divulgué dans la description sous l'intitulé Procédé B.
- 25 9. Composition pharmaceutique selon une quelconque revendication précédente, le polymère d'amine réticulé étant préparé par un procédé comprenant la réticulation d'un polymère d'amine préformé dans un mélange réactionnel contenant le polymère  
30 d'amine préformé, un solvant, un agent de réticulation, et un agent de gonflement pour le polymère d'amine préformé, l'agent de gonflement étant préférablement immiscible avec le solvant, le polymère d'amine préformé possédant une  
35 capacité d'absorption pour l'agent de gonflement, et la quantité d'agent de gonflement dans le mélange réactionnel étant inférieure à la capacité d'absorption du polymère d'amine préformé pour l'agent de gonflement.

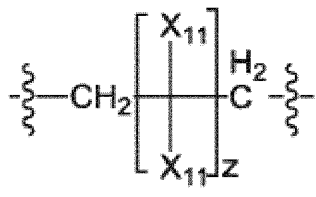
10. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, le polymère d'amine réticulé étant préparé par un procédé comprenant deux étapes distinctes de polymérisation/réticulation,
- 5
- 1) dans la première étape, un polymère d'amine préformé, possédant une capacité de liaison de chlorures d'au moins 10 mmole/g dans un fluide gastrique simulé (« SGF ») et un rapport de gonflement dans la plage de 2 à 10, étant formé, et
- 10
- le polymère d'amine préformé étant (au moins partiellement) déprotoné avec une base et mis en contact avec un agent de gonflement pour gonfler le polymère d'amine préformé déprotoné, et
- 15
- 2) dans la deuxième étape, le polymère d'amine préformé déprotoné, gonflé étant réticulé avec un agent de réticulation contenant des fragments réactifs avec une amine pour former le polymère d'amine réticulé.
- 20

11. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, le polymère d'amine préformé étant un polymère d'amine réticulé comprenant le radical d'une amine correspondant à la formule 2 :
- 25



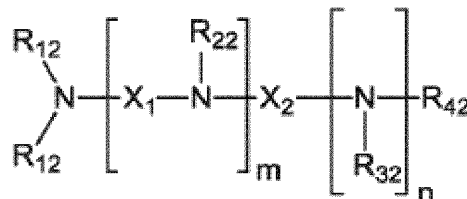
formule 2

- 30
- m et n étant indépendamment des entiers non négatifs ;
- R<sub>10</sub>, R<sub>20</sub>, R<sub>30</sub>, et R<sub>40</sub> étant indépendamment hydrogène, hydrocarbyle, ou hydrocarbyle substitué ;



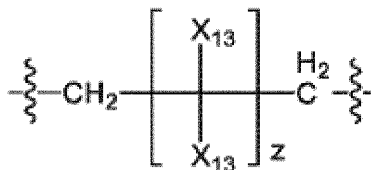
X<sub>1</sub> étant  
 X<sub>2</sub> étant hydrocarbyle ou hydrocarbyle substitué ;  
 chaque X<sub>11</sub> étant indépendamment hydrogène,  
 hydrocarbyle, hydrocarbyle substitué, hydroxyle,  
 5 amino, acide boronique, ou halogéno ; et  
 z étant un nombre non négatif.

12. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque  
 des revendications 1 à 10, le polymère d'amine  
 10 préformé étant un polymère d'amine réticulé  
 comprenant le radical d'une amine correspondant à  
 la formule 2b et le polymère d'amine réticulé  
 étant préparé par polymérisation radicalaire d'une  
 amine correspondant à la formule 2b :



formule 2b

m et n étant indépendamment des entiers non  
 négatifs ;  
 chaque R<sub>12</sub> étant indépendamment hydrogène,  
 20 hydrocarbyle substitué, ou hydrocarbyle ;  
 R<sub>22</sub> et R<sub>32</sub> étant indépendamment hydrogène,  
 hydrocarbyle substitué, ou hydrocarbyle ;  
 R<sub>42</sub> étant hydrogène, hydrocarbyle ou hydrocarbyle  
 substitué ;



25 X<sub>1</sub> étant  
 X<sub>2</sub> étant alkyle, aminoalkyle, ou alcanol ;

- chaque  $X_{13}$  étant indépendamment hydrogène, hydroxy, alicyclique, amino, aminoalkyle, halogène, alkyle, hétéroaryle, acide boronique ou aryle ;  
z étant un nombre non négatif, et
- 5 l'amine correspondant à la formule 2b comprenant au moins un groupe allyle.
13. Composition pharmaceutique selon la revendication 12, le polymère d'amine réticulé étant préparé par  
10 polymérisation radicalaire d'une amine correspondant à la formule 2b, et m et z étant indépendamment 0, 1, 2 ou 3, et n étant 0 ou 1.
14. Composition pharmaceutique selon la revendication  
15 12, m étant un entier positif, n étant un entier positif et  $R_{12}$ ,  $R_{22}$ ,  $R_{32}$  et  $R_{42}$ , en combinaison, comprenant au moins deux fragments allyle ou vinyle.
- 20 15. Composition pharmaceutique selon la revendication 12, un polymère décrit par la formule 2b étant synthétisé à partir d'amines et d'agents de réticulation, ou des sels correspondants, choisi(e)s parmi : 1,4-bis(allylamino)butane, 1,2-  
25 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-  
30 aminoéthane, N,N,N-triallylamine.
16. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, le polymère d'amine réticulé étant réticulé avec un agent de réticulation qui peut être utilisé dans des réactions de polymérisation par substitution et des réactions de réticulation par post-polymérisation, l'agent de réticulation étant l'un ou plusieurs parmi : des dihalogénoalcanes, des



halogénoalkyloxiranes, des sulfonates  
d'alkyloxirane, des di(halogénoalkyl)amines, des  
tri(halogénoalkyl)amines, des diépoxydes, des  
triépoxydes, des tétraépoxydes, des  
5 bis(halogénométhyl)benzènes, des  
tri(halogénométhyl)benzènes, des  
tétra(halogénométhyl)benzènes, des  
épihalogénohydrines, telles que l'épichlorhydrine  
et l'épibromhydrine, une poly(épichlorhydrine), le  
10 (iodométhyl)oxirane, le tosylate de glycidyle, le  
3-nitrobenzènesulfonate de glycidyle, le 4-  
tosyloxy-1,2-époxybutane, le bromo-1,2-  
époxybutane, le 1,2-dibromoéthane, le 1,3-  
dichloropropane, le 1,2-dichloroéthane, le 1-  
15 bromo-2-chloroéthane, le 1,3-dibromopropane, la  
bis(2-chloroéthyl)amine, la tris(2-  
chloroéthyl)amine, la bis(2-  
chloroéthyl)méthylamine, le diépoxyde de 1,3-  
butadiène, le diépoxyde de 1,5-hexadiène, un éther  
20 de diglycidyle, le 1,2,7,8-diépoxyoctane, le  
1,2,9,10-diépoxydécane, l'éther de diglycidyle  
d'éthylèneglycol, l'éther de diglycidyle de  
propylèneglycol, l'éther de diglycidyle du 1,4-  
butanediol, l'éther de diglycidyle du 1,2-  
25 éthanediol, l'éther de diglycidyle de glycérol,  
l'éther de glycéryle de 1,3-diglycidyle, la N,N-  
diglycidylaniline, l'éther de diglycidyle du  
néopentylglycol, l'éther de diglycidyle du  
diéthylèneglycol, le 1,4-bis(glycidyloxy)benzène,  
30 l'éther de diglycidyle du résorcinol, l'éther de  
diglycidyle du 1,6-hexanediol, l'éther de  
diglycidyle du triméthylolpropane, l'éther de  
diglycidyle du 1,4-cyclohexanediméthanol, le 1,3-  
bis-(2,3-époxypropyloxy)-2-(2,3-  
35 dihydroxypropyloxy)propane, l'ester de diglycidyle  
de l'acide 1,2-cyclohexanedicarboxylique, le 2,2'-  
bis(glycidyloxy)diphénylméthane, l'éther de  
diglycidyle du bisphénol F, le 1,4-bis(2',3'-  
époxypropyl)perfluoro-n-butane, la 2,6-di(oxiran-

2-ylméthyl)-1,2,3,5,6,7-hexahydropyrrolo[3,4-f]isoindol-1,3,5,7-tétraone, l'éther de diglycidyle du bisphénol A, le 5-hydroxy-6,8-di(oxiran-2-ylméthyl)-4-oxo-4-h-chromène-2-carboxylate d'éthyle, le bis[4-(2,3-époxypropylthio)phényl]-sulfure, le 1,3-bis(3-glycidoxypropyl)tétraméthylsiloxane, le 9,9-bis[4-(glycidyloxy)phényl]fluorène, le triépoxyisocyanurate, l'éther de triglycidyle du glycérol, la N,N-diglycidyl-4-glycidyloxylaniline, l'ester de (S,S,S)-triglycidyle de l'acide isocyanurique, l'ester de (R,R,R)-triglycidyle de l'acide isocyanurique, l'isocyanurate de triglycidyle, l'éther de triglycidyle du triméthylolpropane, l'éther de triglycidyle du propoxylate de glycérol, l'éther de triglycidyle du triphénylométhane, le 3,7,14-tris[[3-(époxypropoxy)propyl]diméthylsilyloxy]-1,3,5,7,9,11,14-heptacyclopentyltricyclo[7,3,3,15,11]heptasiloxane, la 4,4'-méthylène-bis(N,N-diglycidylaniline), un bis(halogénométhyl)benzène, un bis(halogénométhyl)biphényle, un bis(halogénométhyl)naphtalène, un diisocyanate de toluène, le chlorure d'acryloyle, l'acrylate de méthyle, le bisacrylamide d'éthylène, le dianhydride pyrométallique, le dichlorure de succinyle, le succinate de diméthyle, le 3-chloro-1-(3-chloropropylamino)-2-propanol, le 1,2-bis(3-chloropropylamino)éthane, la bis(3-chloropropyl)amine, le 1,3-dichloro-2-propanol, le 1,3-dichloropropane, le 1-chloro-2,3-époxypropane, la tris[(2-oxiranyl)méthyl]amine.

17. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 9 à 15, l'agent de réticulation étant un agent de réticulation choisi parmi : la bis(3-chloropropyl)amine, le 1,3-dichloro-2-propanol, le 1,2-dichloroéthane, le 1,3-dichloropropane, le 1-chloro-2,3-époxypropane, la

tris[(2-oxiranyl)méthyl]amine, le 3-chloro-1-(3-chloropropylamino)-2-propanol, ou le 1,2-bis(3-chloropropylamino)éthane.

- 5 18. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 9 à 15, l'agent de réticulation étant un dichloroalcane.
- 10 19. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 9 à 15, l'agent de réticulation étant un dichloroéthane ou un dichloropropane.
- 15 20. Composition pharmaceutique selon une quelconque revendication précédente pour une utilisation dans un procédé de traitement de l'acidose métabolique en éliminant HCl par l'administration orale de ladite composition pharmaceutique.