



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 2957286 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
*A61K 31/74 (2006.01)*  
*A61P 1/00 (2006.01)*

Norwegian Industrial Property Office

---

|      |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Translation Published                                                      | 2019.02.04                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| (80) | Date of The European<br>Patent Office Publication of<br>the Granted Patent | 2018.11.21                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| (86) | European Application Nr.                                                   | 15171701.4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| (86) | European Filing Date                                                       | 2009.08.22                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| (87) | The European Application's<br>Publication Date                             | 2015.12.23                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| (30) | Priority                                                                   | 2008.08.22, US, 91097 P<br>2008.08.22, US, 91110 P<br>2008.08.22, US, 91125 P<br>2009.04.01, US, 165894 P<br>2009.04.01, US, 165899 P<br>2009.04.02, US, 165905 P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| (84) | Designated Contracting<br>States:                                          | AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ;<br>IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; SE ; SI ; SK ; SM<br>; TR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| (62) | Divided application                                                        | EP2365988, med inndato<br>2009.08.22                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| (73) | Proprietor                                                                 | Vifor (International) Ltd., Rechenstrasse 37, 9001 St.Gallen, Sveits                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| (72) | Inventor                                                                   | CHANG, Han-Ting, 2020 Garnet Drive, Livermore, CA California 94550, USA<br>CHARMOT, Dominique, 1150 Steinway Avenue, Campbell, CA California 95008,<br>USA<br>LIU, Mingjun, 1654 Settlers Drive, Sewickley, PA 15143, USA<br>STRUEVER, Werner, Hans-Sachs-Straße 4, 51375 Leverkusen, Tyskland<br>MANSKY, Paul, 1174 Dolores Street, San Francisco, CA California 94110, USA<br>ALBRECHT, Detlef, 12553 Parker Ranch Court, Saratoga, CA California 95070,<br>USA<br>BURDICK, Michael, 285 Vernal Court, Los Altos, CA California 94022, USA<br>CONNOR, Eric, 308 Willow Hill Court, Los Gatos, CA California 94560, USA<br>HALFON, Sherin, 3308 Middlefield Road, Palo Alto, CA California 94306, USA<br>HUANG, I-Zu, 932 Marilyn Drive, Mountain View, CA California 94040, USA<br>CHIDAMBARAM, Ramakrishnan, 2902 Liberty Drive, Pleasanton, CA California<br>94566, USA<br>MILLS, Jonathan, 6997 Silver Fox Drive, San Jose, CA California 95120, USA |
| (74) | Agent or Attorney                                                          | ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

- 
- (54) Title **COMPOSITIONS COMPRISING CROSSLINKED CATION EXCHANGE POLYMERS AND USE IN TREATING HYPERKALEMIA**
- (56) References  
Cited: US-A1- 2006 024 336, WO-A-2007/038802

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent

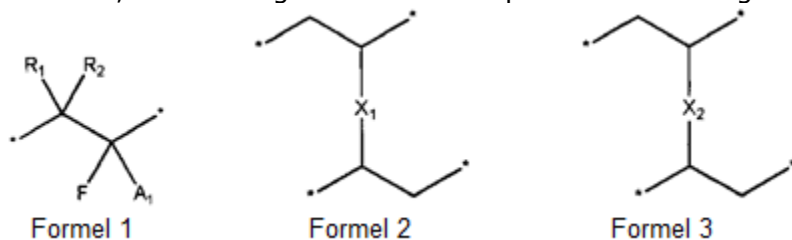
documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

**Patentkrav**

**1.** Oral doseringsform omfattende en sammensetning og én eller flere eksipienter, hvori sammensetningen omfatter 15 vekt-% til 35 vekt-% lineær sukkeralkohol, 10 vekt-% til 25 vekt-% vann og resten kryssbundet kationebyttepolymer, der vektprosentene er basert på den totale vekten av lineær sukkeralkohol, vann og polymer, hvori den kryssbundne kationebyttepolymeren omfatter strukturelle enheter som korresponderer med formel 1, 2 og 3, hvori

(i) de strukturelle enhetene som korresponderer med formel 1, utgjør minst 85 vekt-% basert på den totale vekten av strukturelle enheter ifølge formel 1, 2, og 3 i polymeren beregnet ut fra mengdene av monomerer brukt i polymeriseringsreaksjonen, og vektforholdet mellom den strukturelle enheten som korresponderer med formel 2, og den strukturelle enheten som korresponderer med formel 3, er fra 4:1 til 1:4, eller

(ii) molfraksjonen til den strukturelle enheten til formel 1 i polymeren er minst 0,87 basert på det totale antallet av mol til de strukturelle enhetene ifølge formel 1, 2, og 3 beregnet ut fra mengdene av monomerer brukt i polymeriseringsreaksjonen, og molforholdet mellom den strukturelle enheten til formel 2 og den strukturelle enheten ifølge formel 3 er fra 0,2:1 til 7:1, og formel 1, formel 2 og formel 3 korresponderer med følgende strukturer:



hvori

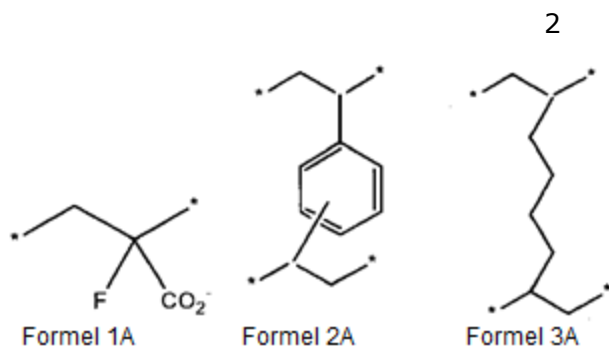
R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> uavhengig er hydrogen, alkyl, sykloalkyl eller aryl;

A<sub>1</sub> er karboksyl-, fosfon eller fosforsyre, i sin salt- eller syreform;

X<sub>1</sub> er arylen;

X<sub>2</sub> er alkylen, en eterenhet eller en amidenhets.

**2.** Den orale doseringsformen ifølge krav 1, hvori formel 1, formel 2 og formel 3 korresponderer med følgende strukturer:



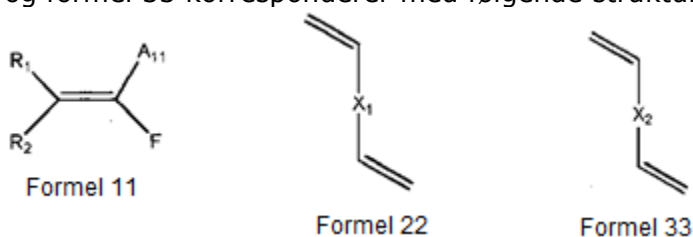
**3.** Den orale doseringsformen ifølge krav 1 eller 2, hvori den kryssbundne kationebyttepolymeren omfatter et reaksjonsprodukt av en polymeriseringsblanding omfattende tre eller flere monomerer, der monomerene

korresponderer med formel 11, formel 22 og formel 33;

hvori

(i) monomerene som korresponderer med formel 11, utgjør minst 85 vekt-% basert på den totale vekten av monomerer ifølge formel 11, 22 og 33 i polymeriseringsblandingen, og vektforholdet mellom monomerer som korresponderer med formel 22, og monomerer som korresponderer med formel 33, er fra 4:1 til 1:4, eller

(ii) molfraksjonen av monomeren ifølge formel 11 i polymeriseringsblandingen er minst 0,87 basert på det totale antallet mol til monomerene ifølge formel 11, 22 og 33, og molforholdet mellom monomeren ifølge formel 22 og monomeren ifølge formel 33 i polymeriseringsblandingen er fra 0,2:1 to 7:1, og formel 11, formel 22 og formel 33 korresponderer med følgende strukturer:



hvori

R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> hver uavhengig er hydrogen, alkyl, sykloalkyl eller aryl;

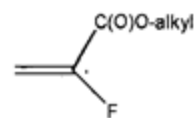
A<sub>11</sub> er en eventuelt beskyttet karboksyl-, fosfon- eller fosforsyre;

X<sub>1</sub> er arylen; og

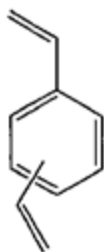
X<sub>2</sub> er alkylen, en eterenhet eller en amidenhet.

**4.** Den orale doseringsformen ifølge krav 3, hvori formel 11, formel 22 og formel 33 korresponderer med følgende strukturer:

3



Formel 11A



Formel 22A



Formel 33A

og eventuelt er vektforholdet mellom monomerene i formlene 11A:22A:33A i polymeren 90:5:5.

5 **5.** Den orale doseringsformen ifølge krav 3, hvori A<sub>11</sub> er beskyttet karboksyl-, fosfon- eller fosforsyre.

**6.** Den orale doseringsformen ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 5, hvori polymeriseringsblandingen ytterligere omfatter en polymeriseringsinitiator.

10

**7.** Den orale doseringsformen ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 3 og 5 til 6, hvori X<sub>2</sub> ifølge formel 3 eller 33 er enten (a) en eterenhet valgt fra enten - (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub> eller -(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>- hvori d og e uavhengig er et heltall fra 1 til og med 5, eller (b) en amidenheter med formelen -C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-C(O)-, hvori p er et heltall fra 1 til og med 8, eller (c) formel 3 eller 33 er en blanding av strukturelle enheter med eterenheten og amidenheteren.

15

**8.** Den orale doseringsformen ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 3, 5 eller 6, hvori X<sub>2</sub> er alkylen, eventuelt etylen, propylen, butylen, pentylen eller heksylen.

20

**9.** Den orale doseringsformen ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 3 og 5 til 8, hvori X<sub>1</sub> er fenylene.

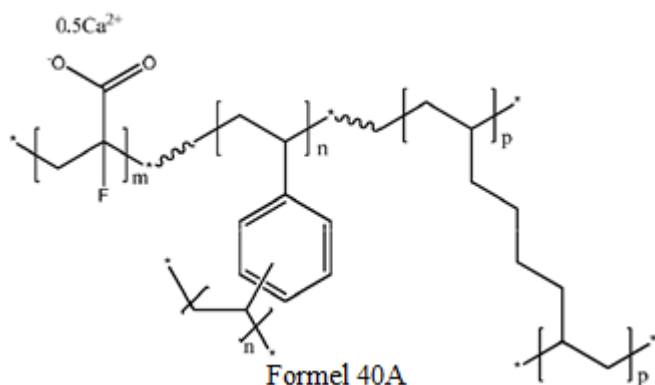
**10.** Den orale doseringsformen ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 3 og 5 til 9, hvori R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> er hydrogen.

25

**11.** Den orale doseringsformen ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2 og 7 til 10, hvori kationen i kationebyttepolymeren er kalsium, natrium eller en kombinasjon derav; foretrukket hvori kationen i kationebyttepolymeren er kalsium.

30

- 5      **12.** Den orale doseringsformen ifølge krav 11, hvori den lineære sukkeralkoholen er valgt fra gruppen bestående av arabitol, erytritol, glyserol, maltitol, mannitol, ribitol, sorbitol, xylitol, treitol, galaktitol, isomalt, iditol, laktitol og kombinasjoner derav, for eksempel sorbitol eller xylitol, eventuelt er den lineære sukkeralkoholen valgt fra gruppen bestående av arabitol, erytritol, glyserol, maltitol, mannitol, ribitol, sorbitol, xylitol og kombinasjoner derav.
- 10      **13.** Den orale doseringsformen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvori den ene eller de flere eksipientene er valgt fra fyllstoffer slik som sukkere, inkludert laktose eller sukrose; cellulosepreparater slik som for maisstivelse, hvetestivelse, risstivelse, potetstivelse, metylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose eller natriumkarboksymetylcellulose; gummitragant; gelatin; og polyvinylpyrrolidon (PVP).
- 15      **14.** Den orale doseringsformen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13 for anvendelse til fjerning av kalium fra mage-tarm-kanalen til et animalsk individ med behov for dette, hvori polymeren passerer gjennom individets mage-tarm-kanal og fjerner en terapeutisk effektiv mengde kaliumion fra individets mage-tarm-kanal.
- 20      **15.** Den farmasøytiske doseringsformen ifølge krav 14, hvori individet har hyperkalemi, lider av kronisk nyresykdom, lider av kongestiv hjertesvikt og/eller gjennomgår dialyse.
- 25      **16.** Den orale doseringsformen ifølge krav 14 eller 15, hvori individet er et menneske, og mennesket behandles med et middel som forårsaker kaliumretensjon, der middelet som forårsaker kaliumretensjon er en angiotensin-omdannende enzymhemmer (eventuelt captopril, zofenopril, enalapril, ramipril, kinapril, perindopril, lisinopril, benazipril, fosinopril eller en kombinasjon derav),
- 30      en angiotensinreseptorblokker (eventuelt candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan, valsartan eller en kombinasjon derav), en aldosteronantagonist (eventuelt spironolakton, eplerenon eller en kombinasjon derav).
- 35      **17.** Den orale doseringsformen ifølge krav 3 eller 4, hvori den kryssbundne kationebyttepolymeren er representert ved den generelle strukturen til formel 40A:



hvor  $m$  er i området fra ca. 85 til ca. 93 mol-%,  $n$  er i området fra ca. 1 til ca. 10 mol-%, og  $p$  er i området fra ca. 1 til ca. 10 mol-%, beregnet ut fra forholdene mellom monomerer som er tilsatt til polymeriseringsblandingen; og sammensetningen omfatter 15 vekt-% til 35 vekt-% sorbitol, 10 vekt-% til 25 vekt-% vann, og resten kryssbundet kationebyttepolymer, der vektprosentene er basert på den totale vekten av sorbitolvann og polymer.

**18.** Den orale doseringsformen ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 17, hvori sammensetningen kan oppnås ved en fremgangsmåte som omfatter å slemme opp den kryssbundne kationebyttepolymeren med en vandig oppløsning av den lineære sukkeralkoholen.

**19.** Den orale doseringsformen ifølge krav 18, hvori sammensetningen er en lineær sukkeralkoholstabilisert kryssbundet (kalsium 2-fluorakrylat)-divinylbenzen-1,7-oktadien-terpolymer, som kan oppnås ved oppslemming av den kryssbundne (kalsium 2-fluorakrylat)-divinylbenzen-1,7-oktadien-terpolymeren med en vandig oppløsning av den lineære sukkeralkoholen.

**20.** Den orale doseringsformen ifølge krav 18, hvori slurryen inneholder en overskuddsmengde av lineær sukkeralkohol basert på polymervekt.

**21.** Den orale doseringsformen ifølge krav 20, hvori oppslemmingen opprettholdes i minst 3 timer ved omgivelsestemperatur og -trykk.

**22.** Den orale doseringsformen ifølge hvilke som helst av kravene 18 til 21, hvori den lineære sukkeralkoholen er sorbitol.



**23.** Den orale doseringsformen ifølge krav 22, hvori den kryssbundne kationebyttepolymeren er uoppløselig (faststoff av) kryssbundet (kalsium 2-fluorakrylat)-divinylbenzen-1,7-oktadien-terpolymer og kan oppnås fra:

5 i) hydrolyse av (metyl 2-fluorakrylat)-divinylbenzen-1,7-oktadien-terpolymer med et overskudd av vandig natriumhydroksidoppløsning ved en temperatur fra ca. 30 °C til ca. 100 °C for å gi (natrium 2-fluorakrylat)-divinylbenzen-1,7-oktadienterpolymer,

10 ii) hvilken (natrium 2-fluorakrylat)-divinylbenzen-1,7-oktadienterpolymer bringes i kontakt med et overskudd av vandig kalsiumklorid for å gi den uoppløselige (faststoffet av) kryssbundet (kalsium 2-fluorakrylat)-divinylbenzen-1,7-oktadienterpolymeren.

**24.** Oral doseringsform ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 23, bestående av en sammensetning og én eller flere eksipienter, hvori sammensetningen består av

15 - 15 vekt-% til 35 vekt-% av den lineære sukkeralkoholen,

- 10 vekt-% til 25 vekt-% vann og

- resten er den kryssbundne kationebyttepolymeren,

der vektprosentene er basert på den totale vekten av lineær sukkeralkohol, vann og polymer.