



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3003327 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/785 (2006.01)
A61P 3/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21) Translation Published 2018.01.22

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2017.08.09

(86) European Application Nr. 14742001.2

(86) European Filing Date 2014.06.05

(87) The European Application's Publication Date 2016.04.13

(30) Priority 2013.06.05, US, 201361831445 P

(84) Designated Contracting States: AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR

(73) Proprietor Tricida Inc., 7000 Shoreline Court, Suite 201, South San Francisco, CA 94080, US-USA

(72) Inventor KLAERNER, Gerrit, c/o Tricida Inc.7000 Shoreline Court, Suite 201, South San Francisco, CA 94080, US-USA
CONNOR, Eric, F., c/o Tricida Inc.7000 Shoreline Court, Suite 201, South San Francisco, CA 94080, US-USA
GBUR, Randi, K., c/o Tricida Inc.7000 Shoreline Court, Suite 201, South San Francisco, CA 94080, US-USA
KADE, Matthew, J., c/o Tricida Inc.7000 Shoreline Court, Suite 201, South San Francisco, CA 94080, US-USA
KIERSTEAD, Paul, H., c/o Tricida Inc.7000 Shoreline Court, Suite 201, South San Francisco, CA 94080, US-USA
BUYSSE, Jerry, M., c/o Tricida Inc.7000 Shoreline Court, Suite 201, South San Francisco, CA 94080, US-USA
COPE, Michael, J., c/o Tricida Inc.7000 Shoreline Court, Suite 201, South San Francisco, CA 94080, US-USA
BIYANI, Kalpesh, N., c/o Tricida Inc.7000 Shoreline Court, Suite 201, South San Francisco, CA 94080, US-USA
NGUYEN, Son, H., c/o Tricida Inc.7000 Shoreline Court, Suite 201, South San Francisco, CA 94080, US-USA
TABAKMAN, Scott, M., c/o Tricida Inc.7000 Shoreline Court, Suite 201, South San Francisco, CA 94080, US-USA

(74) Agent or Attorney Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge

(54) Title **PROTON-BINDING POLYMERS FOR ORAL ADMINISTRATION**

(56) References

Cited:

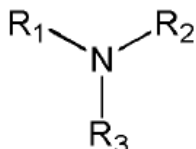
WO-A1-2008/103368, WO-A2-2005/041902, WO-A2-2008/011047, S. D. Navaneethan ET AL:
"Serum Bicarbonate and Mortality in Stage 3 and Stage 4 Chronic Kidney Disease", Clinical
Journal of the American Society of Nephrology, vol. 6, no. 10, 1 October 2011 (2011-10-01),
pages 2395-2402, XP055330171, ISSN: 1555-9041, DOI: 10.2215/CJN.03730411, US-A1-2002
159 968, US-A1- 2010 189 679, WO-A2-2008/027551

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. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle metabolsk acidose ved oral administrasjon av nevnte farmasøytiske sammensetning,

5 hvor nevnte sammensetning omfatter en protonbindende kryssbundet aminpolymer omfattende residuet av et amin tilsvarende formel 1:



Formel 1

10 hvor

R_1 , R_2 og R_3 uavhengig er hydrogen, hydrokarbyl, substituert hydrokarbyl, imidlertid forutsatt at minst én av R_1 , R_2 og R_3 er forskjellig fra hydrogen, den kryssbundne aminpolymer har et likevekt svelleforhold i deionisert vann på 5 eller mindre;

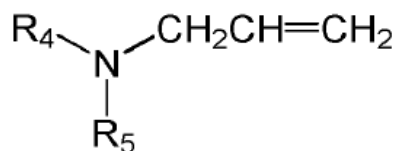
15 den kryssbundne aminpolymer binder et molart forhold av kloridioner til interfererende ioner på henholdsvis minst 0,35:1 i en interfererende ionebuffer ved 37°C hvor de interfererende ioner er fosfationer og den interfererende ionebuffer er en bufret oppløsning ved pH 5,5 på 36 mM klorid og 20 nM fosfat.

2. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 1, hvor den
20 kryssbundne aminpolymer har et likevekts svelleforhold i deionisert vann på 4 eller mindre, eller 3 eller mindre, eller 2 eller mindre, eller 1,5 eller mindre, eller 1 eller mindre.

3. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor R_1 , R_2 og R_3 er uavhengig hydrogen, alkyl, alkenyl, allyl,
25 vinyl, aryl, aminoalkyl, alkanol, haloalkyl, hydroksyalkyl, etereal, heteroaryl eller en heterocyklus imidlertid forutsatt at hver av R_1 , R_2 og R_3 ikke er hydrogen, eller mer spesielt den farmasøytiske sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav hvor R_1 , R_2 og R_3 er uavhengig hydrogen, alifatyl eller heteroalifatyl, imidlertid forutsatt at minst én av R_1 , R_2 og R_3 er noe annet enn
30 hydrogen.

4. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 3, hvor den kryssbundne aminpolymer omfatter residuet av et amin tilsvarende Formel 1a og den kryssbundne aminpolymer er gjentatt ved radikal polymerisering av et amin tilsvarende Formel 1a:

5



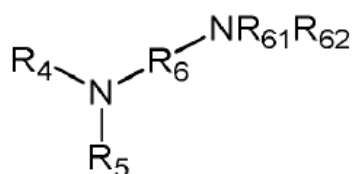
Formel 1a

hvor R_4 og R_5 er uavhengig hydrogen, hydrokarbyl eller substituert hydrokarbyl.

5. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 4, hvor R_4 og R_5 er uavhengig hydrogen, alkyl, alkenyl, allyl, vinyl, aryl, aminoalkyl, alkanol, haloalkyl, hydroksyalkyl, etereal, heteroaryl eller heterocyklyl, eller mer spesielt hvor den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 4 hvor R_4 og R_5 er uavhengig hydrogen, alifatyl eller heteroalifatyl.

6. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 3, hvor den kryssbundne aminpolymer omfatter residuet av et amin tilsvarende Formel 1b og den kryssbundne aminpolymer er fremstilt ved substitusjonspolymerisering av aminet tilsvarende Formel 1b med en polyfunksjonell kryssbinder:

20



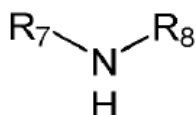
Formel 1b

hvor R_4 og R_5 er uavhengig hydrogen, hydrokarbyl eller substituert hydrokarbyl, R_6 er alifatyl og R_{61} og R_{62} er uavhengig hydrogen, alifatyl eller heteroalifatyl.

7. Farmasøytisk sammensetning ifølge for anvendelse ifølge krav 6, hvor R_4 og R_5 er uavhengig hydrogen, mettet hydrokarbon, umettet alifatyl, aryl, heteroaryl, heteroalkyl eller umettet heteroalifatyl eller mer spesielt den farmasøytiske sammensetning ifølge krav 6, hvor R_4 og R_5 er uavhengig hydrogen, alkyl, alkenyl,

allyl, vinyl, aryl, aminoalkyl, alkanol, haloalkyl, hydroksyalkyl, etereal, heteroaryl eller heterocyklyl, eller mer spesielt den farmasøytiske sammensetning ifølge krav 6 hvor R_4 og R_5 er uavhengig hydrogen, allyl eller aminoalkyl.

8. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor den kryssbundne aminpolymer omfatter residuet av et amin av Formel 1c:

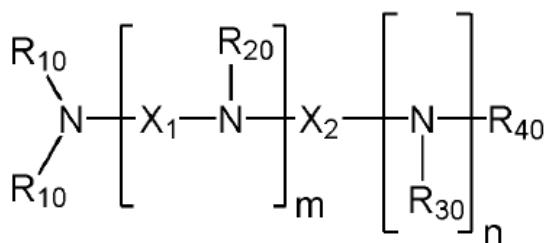


Formel 1c

- 10 hvor R_7 er hydrogen, alifatyl eller heteroalifatyl og R_8 er alifatyl eller heteroalifatyl.

9. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 3, hvor den kryssbundne aminpolymer omfatter residuet av et amin tilsvarende Formel 2:

15



Formel 2

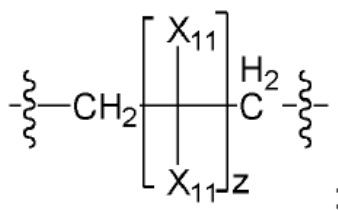
hvor

m og n er uavhengig ikke-negative heltall;

20

R_{10} , R_{20} , R_{30} og R_{40} er uavhengig hydrogen, hydrokarbyl eller substituert hydrokarbyl;

X_1 er

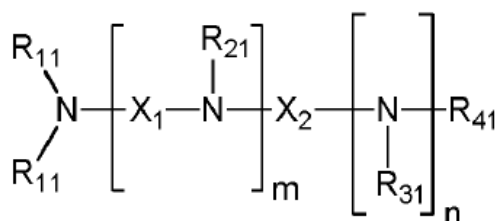


X_2 er hydrokarbyl eller substituert hydrokarbyl;
 hver X_{11} er uavhengig hydrogen, hydrokarbyl, substituert hydrokarbyl,
 hydroksyl eller amino; og
 z er et ikke-negativt tal.

5 **10.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 9, hvor R_{10} , R_{20} , R_{30}
 og R_{40} er uavhengig hydrogen, alifatyl, aryl, heteroalifatyleller heteroaryl, m og z er
 uavhengig 0 – 3 og n er 0 eller 1, og/eller hvor X_2 er alifatyl eller heteroalifatyl.

11. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 9 eller 10, hvor m
 er 1 – 3 og X_{11} er hydrogen, alifatyl eller heteroalifatyl.

10 **12.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1 –
 3, hvor den kryssbundne aminpolymer omfatter residuet av et amin tilsvarende
 Formel 2a:

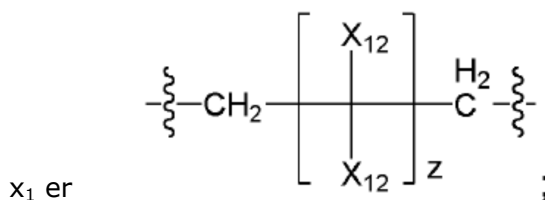


15

Formel 2a

hvor
 m og n er uavhengig ikke-negative heltall;
 hver R_{11} er uavhengig hydrogen, hydrokarbyl, heteroalifatyl, eller
 heteroaryl;

20 R_{21} og R_{31} er uavhengig hydrogen eller heteroalifatyl;
 R_{41} er hydrogen, substituert hydrokarbyl eller hydrokarbyl;

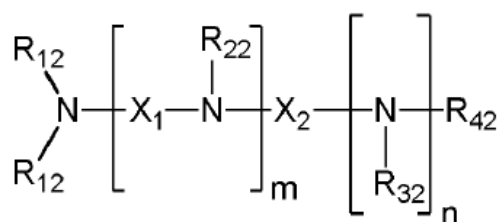


25 X_2 er alkyl eller substituert hydrokarbyl;
 hver X_{12} er uavhengig hydrogen, hydroksyl, amino, aminoalkyl, borsyre eller
 halogen; og
 z er et ikke-negativt tall.

13. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 12, hvor m og z er uavhengig 0 – 3 og n er 0 eller 1.

14. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 12 eller 13, hvor R_{11} er uavhengig hydrogen, alifatyl, aminoalkyl, haloalkyl eller heteroaryl, R_{21} og R_{31} er uavhengig hydrogen eller heteroalifatyl og R_{41} er hydrogen, alifatyl, aryl, heteroalifatyl eller heteroaryl eller mer spesielt den farmasøytiske sammensetning ifølge krav 12 eller 13 hvor hver R_{11} er hydrogen, alifatyl, aminoalkyl eller haloalkyl, R_{21} og R_{31} er hydrogen eller aminoalkyl og R_{41} er hydrogen, alifatyl eller heteroalifatyl.

15. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 3, hvor den kryssbundne aminpolymer omfatter residuet av et amin tilsvarende formel 2b:



Formel 2b

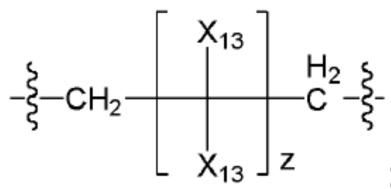
hvor

m og n er uavhengig ikke-negative heltall;

hver R_{21} er uavhengig hydrogen, substituert hydrokarbyl eller hydrokarbyl;

R_{22} og R_{32} er uavhengig hydrogen, substituert hydrokarbyl eller hydrokarbyl;

R_{42} er hydrogen, hydrokarbyl eller substituert hydrokarbyl;



X_1 er

X_2 er alkyl, aminoalkyl eller alkanol;

hver X_{13} er uavhengig hydrogen, hydroksyl, alilcyklyl, amino, aminoalkyl, halogen, alkyl, heteroaryl, borsyre eller aryl;

z er et ikke-negativt tall; og

aminet tilsvarende Formel 2b omfatter minst én allylgruppe.

- 16.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 15, hvor m og z er uavhengig 0 – 3 og n er 0 eller 1.
- 17.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 15 eller 16, hvor R_{12} eller R_{42} uavhengig omfatter minst én allyl- eller vinylenhet eller den
- 5 farmasøytiske sammensetning ifølge krav 15 eller 16 hvor (i) m er et positivt heltall og R_{12} , R_{22} og R_{42} , i kombinasjon omfatter minst to allyl- eller vinylenheter eller (ii) n er et positivt heltall og R_{12} , R_{32} og R_{42} omfatter i kombinasjon minst to allyl- eller vinylenheter.
- 18.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av
- 10 de foregående krav, hvor den kryssbundne aminpolymer har et kloridion til fosfat-ion bindende molart forhold på henholdsvis minst 0,5:1 i en vandig simulert tynntarm uorganisk buffer («SIB») inneholdende 36 mM NaCl, 20 mM NaH_2PO_4 og 50 mM 2-(N-morfolino)etansulfonsyre (MES) bufret til pH 5,5 og ved 37°C.
- 19.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av
- 15 de foregående krav, hvor den kryssbundne aminpolymer har et kloridion til fosfat-ionbindende molart forhold på henholdsvis minst 1:1 i en vandig simulert tynntarms uorganisk buffer («SIB») inneholdende 36 mM NaCl, 20 mM NaH_2PO_4 og 50 mM 2-(N-morfolino)etansulfonsyre (MES) bufret til pH 5,5 og ved 37°C.
- 20.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av
- 20 de foregående krav, hvor den kryssbundne aminpolymer har et kloridion til fosfat-ionbindende molart forhold på henholdsvis minst 2:1 i en vandig simulert tynntarms uorganisk buffer («SIB») inneholdende 36 mM NaCl, 20 mM NaH_2PO_4 og 50 mM 2-(N-morfolino)etansulfonsyre (MES) bufret til pH 5,5 og ved 37°C.
- 21.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de
- 25 foregående krav, hvor den kryssbundne aminpolymer har en protonbindende kapasitet på minst 10 mmol/g og en kloridionbindende kapasitet på minst 10 mmol/g i en vandig simulert magevæskebuffer («SGF») inneholdende 35 mM NaCl og 63 mM HCl ved pH 1,2 og 37°C.
- 22.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av
- 30 de foregående krav, hvor den kryssbundne aminpolymer har en likevekts protonbindende kapasitet på minst 12 mmol/g og en kloridionbindende kapasitet på minst 12 mmol/g eller en likevekts protonbindende kapasitet på minst 14 mmol/g

og en kloridionbindende kapasitet på minst 14 mmol/g i en vandig simulert magevæskebuffer («SGF») inneholdende 35 mM NaCl og 63 mM HCl ved pH 1,2 og 37°C.

- 5 **23.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor kloridbindingen i SIB-assayet etter en times eksponering av polymeren til testbufferen ved 37°C, er større enn 2,0 mmol per gram av polymer eller større enn 2,5 mmol/g av polymer eller større enn 3,0 mmol/g av polymer eller større enn 3,5 mmol/g av polymer eller større enn 4,0 mmol/g av polymer.
- 10 **24.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor mindre enn 1 g, 0,5 g eller 0,1 g natrium eller kalium administreres per dag eller hvor intet natrium eller kalium administreres.
- 15 **25.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor den daglige dose som administreres er mindre enn 20 g, eller mindre enn 15 g, eller mindre enn 10 g, eller mindre enn 5 g, eller mindre enn 4 g eller mindre enn 3 g.
- 26.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor den daglige dose administreres én gang per dag, eller to ganger per dag, eller tre ganger per dag.
- 20 **27.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor den metabolske acidose er kronisk metabolsk acidose.
- 28.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor den daglige dose resulterer i en vedvarende serum bikarbonatøkning på $\geq 1,6$ mEq/l eller ≥ 2 mEq/l eller ≥ 3 mEq/l eller ≥ 5 mEq/l
25 eller ≥ 10 mEq/l.
- 29.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor i nevnte fremgangsmåte, dosen er titrert basert på serum bikarbonatverdiene hos pasienten som har behov for behandlingen eller andre indikatorer på acidose.

30. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor den metabolske acidose er **karakterisert ved** en serum bikarbonatverdi på mindre enn 22 mEq/l.