



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3287133 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

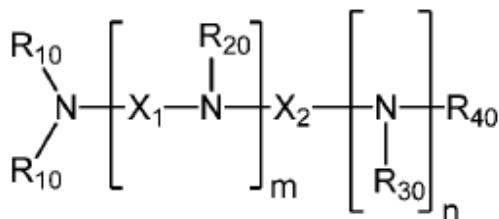
(21)	Translation Published	2019.09.16
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.04.17
(86)	European Application Nr.	17177221.3
(86)	European Filing Date	2014.06.05
(87)	The European Application's Publication Date	2018.02.28
(30)	Priority	2013.06.05, US, 201361831445 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
(62)	Divided application	EP3003327, 2014.06.05
(73)	Proprietor	Tricida Inc., 7000 Shoreline Court, Suite 201, South San Francisco, CA 94080, USA
(72)	Inventor	KLAERNER, Gerrit, c/o Tricida Inc.7000 Shoreline Court, Suite 201, South San Francisco, CA 94080, USA CONNOR, Eric, F., c/o Tricida Inc.7000 Shoreline Court, Suite 201, South San Francisco, CA 94080, USA GBUR, Randi, K., c/o Tricida Inc.7000 Shoreline Court, Suite 201, South San Francisco, CA 94080, USA KADE, Matthew, J., c/o Tricida Inc.7000 Shoreline Court, Suite 201, South San Francisco, CA 94080, USA KIERSTEAD, Paul, H., c/o Tricida Inc.7000 Shoreline Court, Suite 201, South San Francisco, CA 94080, USA BUYSSE, Jerry, M., c/o Tricida Inc.7000 Shoreline Court, Suite 201, South San Francisco, CA 94080, USA COPE, Michael, J., c/o Tricida Inc.7000 Shoreline Court, Suite 201, South San Francisco, CA 94080, USA BIYANI, Kalpesh, N., c/o Tricida Inc.7000 Shoreline Court, Suite 201, South San Francisco, CA 94080, USA NGUYEN, Son, H., c/o Tricida Inc.7000 Shoreline Court, Suite 201, South San Francisco, CA 94080, USA TABAKMAN, Scott, M., c/o Tricida Inc.7000 Shoreline Court, Suite 201, South San Francisco, CA 94080, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

- (54) Title **PROTON-BINDING POLYMERS FOR ORAL ADMINISTRATION**
- (56) References
Cited:
- US-A1- 2002 159 968
 - WO-A1-2008/103368
 - WO-A2-2008/027551
 - WO-A2-2008/011047
 - US-A1- 2010 189 679
 - WO-A2-2005/041902
 - Barton Brezina ET AL: "Acid loading during treatment with sevelamer hydrochloride: Mechanisms and clinical implications", KIDNEY INTERNATIONAL, vol. 66, no. 90, 1 September 2004 (2004-09-01), pages S39-S45, XP055523207, LONDON, GB ISSN: 0085-2538, DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.09007.x
 - 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

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/>

Krav

1. Farmasøytisk sammensetning omfattende en protonbindende, tverrbundet aminopolymer omfattende residuen av et amin som tilsvarer formel 2:



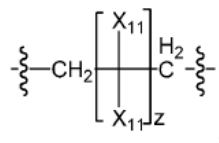
5

Formel 2

hvor nevnte tverrbundne aminopolymer er tverrbundet med et tverrbindingsmiddel som kan anvendes i substusjonspolymerisasjonsreaksjoner og etterpolymerisasjonstverrbindingsreaksjoner, hvor tverrbindingsmidlet er en eller flere av: dihaloalkan, di(haloalkyl)amin, tri(haloalkyl)amin, bis(halometyl)benzener, tri(halometyl)benzen, tetra(halometyl)benzen, 1,2-dibrometan, 1,3-diklorpropan, 1,2-dikloretan, 1-brom-2-kloretan, 1,3-dibrompropan, bis(2-kloretyl)amin, tris(2-kloretyl)amin, bis(2-kloretyl)metylamin, bis(halometyl)benzen, bis(halometyl)bifenyl, bis(halometyl)naftalen, 1,2-bis(3-klorpropylamino)etan, bis(3-klorpropyl)amin eller 1,3-diklorpropan, og hvor

20

X_1 er



X_2 er hydrokarbyl eller substituert hydrokarbyl;

hver X_{11} er uavhengig hydrogen, hydrokarbyl, substituert hydrokarbyl, hydroksy eller amino; og

25

z er et ikke-negativt tall,

den tverrbundne aminopolymeren har (i) en likevektsproton-bindingskapasitet på minst 5 mmol/g og en kloridion-bindingskapasitet på minst 5 mmol/g i en vandig simulert gastrisk fluidbuffer ("SGF") inneholdende 35 mM NaCl og 63 mM HCl ved pH 1,2 og

37 °C, (ii) et likevekt svellforhold i avionisert vann på ca. 2 eller mindre, og (iii) et kloridion til fosfation bindingsmolforhold på henholdsvis minst 1:1 i en vandig simulert tynntarm uorganisk buffer ("SIB") inneholdende 36 mM NaCl, 20 mM NaH₂PO₄ og 50 mM 2-(N-morfolino)etansulfonsyre (MES) bufferet til pH 5,5 og ved 37 °C.

5 2. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvor den tverrbundne aminpolymer er tverrbundet med en dihaloalkan.

3. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 eller 2, hvor dihaloalkanen har to av de samme halogenatomer eller en kombinasjon av to forskjellige halogenatomer.

10

4. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor den tverrbundne aminpolymeren har en likevektklorid-bindingskapasitet på minst 7,5 mmol/g i en vandig simulert gastrisk fluidbuffer ("SGF") som inneholder 35 mM NaCl og 63 mM HCl ved pH 1,2 og 37 °C.

15

5. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor den tverrbundne aminpolymeren har en likevektklorid-bindingskapasitet på minst 10 mmol/g i en vandig simulert gastrisk fluidbuffer ("SGF") som inneholder 35 mM NaCl og 63 mM HCl ved pH 1,2 og 37 °C.

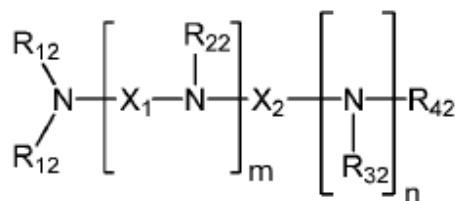
20

6. Farmasøytisk sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1-5, hvori X₂ er alifatisk eller heteroalifatisk.

7. Farmasøytisk sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1-6, hvor m er 1-3 og X₁₁ er hydrogen, alifatisk eller heteroalifatisk.

25

8. Farmasøytisk sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1-5 hvor den tverrbundne aminpolymeren omfatter residuen av en amin tilsvarende formel 2b:



30

Formel 2b

hvor

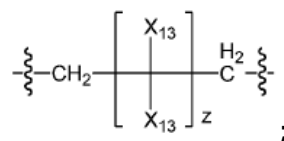
m og n er uavhengig ikke-negative heltall;

hver R_{12} er uavhengig hydrogen, substituert hydrokarbyl eller hydrokarbyl;

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

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

X_1 er



X_2 er alkyl, aminoalkyl eller alkanol;

10 hver X_{13} er uavhengig hydrogen, hydroksy, alicyklisk, amino, aminoalkyl, halogen, alkyl, heteroaryl, borsyre eller aryl;

z er et ikke-negativt tall; og

amin som tilsvare formel 2b, omfatter minst en allylgruppe.

15 9. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 8, hvor m og z uavhengig er 0-3 og n er 0 eller 1.

10. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 8 eller 9, hvor (i) m er et positivt heltall og R_{12} , R_{22} og R_{42} i kombinasjon omfatter minst to allyl- eller vinylgrupper eller
20 (ii) n er et positivt heltall og R_{12} , R_{32} og R_{42} , i kombinasjon omfatter minst to allyl- eller vinylgrupper.

11. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 8 eller 9, hvor den tverrbundne aminpolymeren er tverrbundet med et tverrbindingsmiddel valgt fra gruppen
25 bestående av: Bis(3-klorpropyl)amin, 1,3-diklorpropan og 1,2-bis(3-klorpropylamino)etan.

12. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor den tverrbundne aminpolymeren fremstilles ved (i) substitusjonspolymerisering av
30 polyfunksjonelle reagenser hvorav minst en omfatter amingrupper, (2) radikalpolymerisering av en monomer som omfatter minst en amingruppe eller nitrogenholdig gruppe, eller (3) tverrbinding av et aminholdig mellomprodukt med et tverrbindingsmiddel, eventuelt inneholdende amingrupper.

13. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12, hvor den tverrbundne aminpolymeren er en tverrbundet homopolymer eller en tverrbundet kopolymer.

14. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12, hvor den tverrbundne aminpolymeren fremstilles ved polymerisering av en aminholdig monomer med et tverrbindingsmiddel i en substitusjonspolymerisasjonsreaksjon.

15. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 14, hvor den aminholdige monomeren er en lineær amin som har minst to reaktive amingrupper for å delta i substitusjonspolymerisasjonsreaksjonen.

16. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 14 eller 15, hvor den aminholdige monomeren er 1,3-bis[bis(2-aminoetyl)amino]propan, 3-amino-1-{[2-(bis{2-[bis(3-aminopropyl)amino]etyl}amino)etyl](3-aminopropyl)amino}propan, 2-[bis(2-aminoetyl)amino]etanamin, Tris(3-aminopropyl)amin, 1,4-bis[bis(aminopropyl)amino]butan, 1,2-etandiamin, 2-amino-1-(2-aminoetylamino)etan, 1,2-bis(2-aminoetylamino)etan, 1,3-propandiamin, 3,3'-diaminodipropylamin, 2,2-dimetyl-1,3-propandiamin, 2-metyl-1,3-propandiamin, N,N'-dimetyl-1,3-propandiamin, N-metyl-1,3-diaminopropan, 3,3' diamin-N-metyldipropylamin, 1,3-diaminopentan, 1,2-diamino-2-metylpropan, 2-metyl-1,5-diaminopentan, 1,2-diaminopropan, 1,10-diaminodekan, 1,8-diaminooktan, 1, 9-diaminooktan, 1,7-diaminoheptan, 1,6-diaminohexan, 1,5-diaminopentan, 3-brompropylamin hydrobromid, N,2-dimetyl-1,3-propandiamin, N-isopropyl-1,3-diaminopropan, N,N'-bis(2-aminoetyl)-1,3-propandiamin, N,N'-bis(3-aminopropyl)etylendiamin, N,N'-bis(3-aminopropyl)-1,4-butandiamin tetrahydroklorid, 1,3-diamino-2-propanol, N-etyletylendiamin, 2,2'-diamino-N-metyldietylamin, N,N'-dietyletylendiamin, N-isopropyletylendiamin, N-metyletylendiamin, N,N'-di-tert-butyletylendiamin, N,N'-diisopropyletylendiamin, N,N'-dimetyletylendiamin, N-butyletylendiamin, 2-(2-aminoetylamino)etanol, 1,4,7,10,13,16-heksaazacyklooktadekan, 1,4,7,10-tetraazacyklododekan, 1,4,7-triazacyklononan, N,N'-bis(2-hydroksyetyl)etylendiamin, piperazin, bis(heksametylen)triamin, N-(3-hydroksypropyl)etylendiamin, N-(2-aminoetyl)piperazin, 2-metylpiperazin, homopiperazin, 1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan, 1,4,8,12-tetraazacyklopentadekan, 2-(aminometyl)piperidin eller 3-(metylamino)pyrrolidino.

17. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12, hvor fremstillingen av den tverrbundne aminpolymeren omfatter radikalpolymerisering av en aminmonomer som omfatter minst en amingruppe eller en nitrogenholdig gruppe.
- 5 18. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor den tverrbundne aminpolymeren har et likevekt svelleforhold i avionisert vann på ca. 1,5 eller mindre.
- 10 19. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor den tverrbundne aminpolymeren har et likevekt svelleforhold i avionisert vann på ca. 1 eller mindre.
- 15 20. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor den tverrbundne aminpolymeren har et kloridion til fosfation bindingsmolforhold på henholdsvis minst 2:1 i en vandig simulert tynntarm uorganisk buffer ("SIB") inneholdende 36 mM NaCl, 20 mM NaH₂PO₄ og 50 mM 2-(N-morfolino)etansulfonsyre (MES) bufferet til pH 5,5 og ved 37 °C.
- 20 21. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor den tverrbundne aminpolymeren har en proton bindingskapasitet på minst 10 mmol/g og en kloridion-bindingskapasitet på minst 10 mmol/g i en vandig simulert gastrisk fluidbuffer ("SGF") som inneholder 35 mM NaCl og 63 mM HCl ved pH 1,2 og 37 °C.
- 25 22. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av metabolisk acidose ved oral administrering av en farmasøytisk sammensetning.