



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3578185 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.12.21
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.08.05
(86)	European Application Nr.	19169259.9
(86)	European Filing Date	2014.06.05
(87)	The European Application's Publication Date	2019.12.11
(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	EP3287133, 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 California 94080, USA CONNOR, Eric F., c/o Tricida Inc.7000 Shoreline Court, Suite 201, South San Francisco, CA California 94080, USA GBUR, Randi, K., c/o Tricida Inc.7000 Shoreline Court, Suite 201, South San Francisco, CA California 94080, USA KADE, Matthew J., c/o Tricida Inc.7000 Shoreline Court, Suite 201, South San Francisco, CA California 94080, USA KIERSTEAD, Paul H., c/o Tricida Inc.7000 Shoreline Court, Suite 201, South San Francisco, CA California 94080, USA BUYSSE, Jerry, M., c/o Tricida Inc.7000 Shoreline Court, Suite 201, South San Francisco, CA California 94080, USA COPE, Michael J., c/o Tricida Inc.7000 Shoreline Court, Suite 201, South San Francisco, CA California 94080, USA BIYANI, Kalpesh N., c/o Tricida Inc.7000 Shoreline Court, Suite 201, South San Francisco, CA California 94080, USA NGUYEN, Son H., c/o Tricida Inc.7000 Shoreline Court, Suite 201, South San Francisco, CA California 94080, USA TABAKMAN, Scott M., c/o Tricida Inc.7000 Shoreline Court, Suite 201, South San Francisco, CA California 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:

WO-A1-2008/103368

US-A1- 2010 189 679

US-A1- 2002 159 968

WO-A2-2008/027551

WO-A2-2005/041902

WO-A2-2008/011047

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, XP55523207, LONDON, GB ISSN: 0085-2538, DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.09007.x

WESSON DONALD E ET AL: "Long-term safety and efficacy of veverimer in patients with metabolic acidosis in chronic kidney disease: a multicentre, randomised, blinded, placebo controlled, 40-week extension", LANCET, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 394, no. 10196, 24 June 2019 (2019-06-24), pages 396-406, XP085797718, ISSN: 0140-6736, DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31388-1 [retrieved on 2019-06-24]

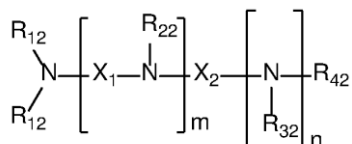
S. D. NAVANEETHAN ET AL: "Serum Bicarbonate and Mortality in Stage 3 and Stage 4 Chronic Kidney Disease", CLINICAL JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY, vol. 6, no. 10, 1 October 2011 (2011-10-01), pages 2395-2402, XP55330171, ISSN: 1555-9041, DOI: 10.2215/CJN.03730411

DAVID A. BUSHINSKY ET AL: "Randomized, Controlled Trial of TRC101 to Increase Serum Bicarbonate in Patients with CKD", CLINICAL JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY, vol. 13, no. 1, 4 November 2017 (2017-11-04), pages 26-35, XP055625921, ISSN: 1555-9041, DOI: 10.2215/CJN.07300717

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

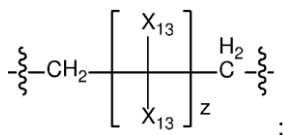
1. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av metabolsk acidose, hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter en proton-bindende, fornettet amin-polymer omfattende residuet av et amin tilsvarende Formel 2b og den fornettede aminpolymer er fremstilt ved radikal polymerisering av et amin tilsvarende Formel 2b:



Formel 2b

hvor

- 10 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;
 R_{42} er hydrogen, hydrokarbyl eller substituert hydrokarbyl;



- 15 X_1 er
 X_2 er alkyl, aminoalkyl eller alkanol;
hver X_{13} er uavhengig hydrogen, hydroksy, alicyklyl, amino, aminoalkyl, halogen, alkyl, heteroaryl, borsyre eller aryl;
z er et ikke-negativt tall og
- 20 aminet tilsvarende Formel 2b omfatter minst en allylgruppe og den fornettede aminpolymer har (i) en ekvilibrium protonbindende kapasitet på minst 5 mmol/g og en kloridion-bindende kapasitet på minst 5 mmol/g i en vandig simulert gastrisk væskebuffer («SGF») inneholdende 35 mM NaCl og 63 mM HCl ved pH 1,2 og 37°C, (ii) et ekvilibrium svulleforhold i deionisert vann på 2 eller mindre og (iii)
- 25 kloridbinding større enn 2,0 mmol per gram polymer i SIB-assayet etter en time eksponering av polymeren til en SIB assay-buffert omfattende 36 mM NaCl, 20 mM NaH_2PO_4 , 50 mM 2-(N-morfolino)etansulfonsyre (MES bufret til pH 5,5 ved 37°C.

2. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 1, hvor den fornettede amin-polymer har en kloridbinding større enn:

- (i) 2,5 mmol/g polymer,
- (ii) 3,0 mmol/g polymer,
- 5 (iii) 3,5 mmol/g polymer eller
- (iv) 4,0 mmol/g polymer

i SIB-assayet etter en times eksponering av polymeren til en SIS-assaybuffer omfattende 36 mM NaCl, 20 mM NaH₂PO₄, 50 mM 2-(N-morfolino)etansulfonsyre (MES) bufret til pH 5,5 ved 37°C.

10 3. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor m og z er uavhengig 0-3 og n er 0 eller 1.

4. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 3, hvor (i) m er et positivt heltall og E₁₂, R₂₂ og R₄₂, i kombinasjon
15 omfatter minst to allyl eller vinyl-enheter eller (ii) n er et positivt heltall og R₁₂, R₃₂ og R₄₂, i kombinasjon, omfatter minst to allyl eller vinyl-enheter.

5. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 3, hvor den fornettede amin-polymer er fornettet med et
20 fornettingsmiddel valgt fra: bis(3-klorpropyl)amin, 1,3-diklor-2-propanol, 1,3-diklorpropan, 1-klor-2,3-epoksypropan, tris[(2-oksiranyl)metyl]amin, 3-klor-1-(3-klorpropanylamino)-2-propanol og 1,2-bis(3-klorpropylamino)etan.

6. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av
25 kravene 1 – 5, hvor polymeren er syntetisert fra aminer og fornettere eller saltene derav, valgt fra:

1,4-bis(allylamino)butan, 1,2-bis(allylamino)etan, 2-(allylamino)-1-[2-(allylamino)etylamino]etan, 1,3-bis(allylamino)-2-propanol, 2-propen-1-ylamin, 1-(allylamino)-2-aminoetan, 1-[N-allyl(2-aminoetyl)amino]-2-aminoetan, N,N,N-
30 triallylamin.

7. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 4 og 6, hvor den fornettede amin-polymer er fornettet med et fornettingsmiddel som kan bli anvendt i substitusjons-polymeriseringsreaksjoner og

post-polymeriserings fornettingsreaksjoner , hvor fornettingsmiddelet er et eller flere av: dihaloalkaner, haloalkyloksiraner, akoksiransulfonater, di(haloalkyl)aminer, tri(haloalkyl)aminer, diepoksyder, triepoksyder, tetraepoksyder, bis(halometyl)benzener, tri(halometyl)benzener, 5 tetra(halometyl)benzener og epihalohydriner.

8. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 4, 6 og 7, hvor den fornettede amin-polymerer fornettet med et fornettingsmiddel som kan bli anvendt i substitusjoins polymeriseringsreaksjoner 10 og post-polymeriserings fornettingsreaksjoner, hvor fornettingsmiddelet er et eller flere av: epiklorhydrin og epibromhydrin poly(epiklorhydrin), (jodmetyl)oksiran, glycidyltosylat, glycidyl 3-nitrobenzenuslfonat, 4-tosyloksy-1,2-epoksybutan, brom-1,2-epoksybutan, 1,2-dibrometan, 1,3-diklorpropan, 1,2-dikloreten, 1-brom-2-kloreten, 1,3-dibrompropan, bis(2-kloretyl)amin, tris(2-kloretyl)amin, bis(2- 15 kloretyl)metylamin, 1,3-butadien diepoksyd, diglycidyleter, 1,2,7,8-diepoksyoktan, 1,2,9,10-diepoksydekan, etylen glykol diglycidyl-eter, propylenglycol diglycidyleter, 1,4-butandiol diglycidyleter, 1,2-etandiol diglycidyleter, glycerol glycidyleter, 1,3-diglycidyl glyceryleter, N,N-diglycidylanilin, neopentyl glykol diglycidyleter, 1,4-bis(glycidyloksi)benzen, resorcinol diglycidyleter, 1,6-heksandiol diglycidyleter, 20 trimetylolpropan diglycidyleter, 1,4-cykloheksandimetanol diglycidyleter, 1,3-bis(2,3-epoksypropyloksy)-2-(2,3-dihydroksypropyloksy)propan, 1,2-cykloheksandikarboksylysyre diglycidyleter, 2,2'-bis(glycidyloksi)difenylmetan, bisfenol F diglycidyleter, 1,4-bis(2',3'epoksypropyl)perfluor-n-butan, 2,6-di(oksiran-2-ylmetyl)-1,2,3,5,6,7-heksahydropyrrolo[3,4-f]isoindol-1,3,5,7-tetraon, bisfenol A 25 diglycidyleter, etyl 5-hydroksy-6,8-di(oksiran-2-ylmetyl)-4-okso-4-h-kromen-2-karboksylyat, bis[4(2-3-epoksy-propyltio)fenyl]-sulfid, 1,3-bis(3-glycidoksypropyl tetrametyldisiloksan, 9,9-bis[4-(glycidoksi)fenyl]fluorid, triepoksyisocyanurat, glyserol triglycidyleter, N,N-diglycidyl-4-glycidylksyanilin, isocyanurinsyre (S,S,S)-triglycidyleter, isocyanurinsyre (R,R,R)-triglycidyleter, triglycidyl isocyanurat, 30 trimetylolpropantriglycidyleter, glyserol propoksylyat triglycidyleter, trifenylolmetan triglycidyleter, 3,7,14-tris[[3-(epoksypropoksi)propyl]dimetylsilyloksy]-1,3,5,7,9,11,14-heptacyklopentyltricyklo[7,3,3,15,11]heptasiloksan, 4,4'metylenbis(N,N-diglycidylanilin), bis(halometyl)benzen, bis(halometyl)bifenyl, bis(halometyl)naftalen, toluen diisocyanat, akrolylklorid, metylakrylat, 35 etylenbisakrylamid, pyrometallisk dianhydrid, succinyldiklorid, dimetylsuccinat, 3-klor-1-(3-klorpropylamino-2-propanol, 1,2-bis(3-klorpropylamino)etan, bis(3-klorpropyl)amin, 1,3-diklor-2-propanol, 1,3-diklorpropan, 1-klor-2,3-epoksypropan, tris(2-oksiranyl)metyl]amin.

9. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor den fornettede aminpolymer er fremstilt ved fornetting av et amin-inneholdende intermediat med et polyfunksjonelt fornettingsmiddel.
- 5 10. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor den fornettede aminpolymer har et ekvilibrium svelleforhold i deionisert vann på:
- (i) 1,5 eller mindre eller
 - (ii) 1 eller mindre.
- 10 11. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor den fornettede aminpolymer har et kloridion til fosfationbindende molart forhold på henholdsvis:
- (i) minst 0,5:1
 - (ii) minst 1:1 eller
 - 15 (iii) 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) bufret til pH 5,5 og ved 37°C.
- 20 12. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor den fornettede amin-polymer har en proton-bindende kapasitet på minst 10 mmol/g og en kloridionbindende kapasitet på minst 10 mmol/g i en vandig simulert tarmvæskebuffer («SGF») inneholdende 35 mM NaCl og 63 mM HCl ved pH 1,2 og 37°C.
- 25 13. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor i nevnte fremgangsmåte:
- (i) mindre enn 1 g natrium eller kalium administreres per dag,
 - (ii) mindre enn 0,5 g natrium eller kalium administreres per dag,
 - (iii) mindre enn 0,1 g natrium eller kalium administreres per dag eller
 - 30 (iv) intet natrium eller kalium administreres.

14. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor i nevnte fremgangsmåte den daglige dose som administreres er mindre enn:

- 5
- (i) 20 g,
 - (ii) 15 g,
 - (iii) 10 g,
 - (iv) 5 g,
 - (v) 4 g eller
 - (vi) 3 g.

10 15. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor den daglige dose administreres:

- (i) en gang per daglig,
- (ii) to ganger daglig eller
- (iii) tre ganger daglig.

15 16. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor, i nevnte fremgangsmåte, den daglige dose resulterer i en vedvarende serum bikarbonat-økning på:

- 20
- (i) > 1,6 mEq/l,
 - (ii) > 2 mEq/l,
 - (iii) > 3 mEq/l,
 - (iv) > 5 mEq/l eller
 - (v) > 10 mEq/l.

25 17. 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 behandling, eller andre indikatorer for acidose.

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