



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3593808 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/785 (2006.01)
C08F 8/02 (2006.01)
C08F 226/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

- (45) Translation Published 2021.03.01
- (80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2020.12.09
- (86) European Application Nr. 19191396.1
- (86) European Filing Date 2015.12.10
- (87) The European Application's Publication Date 2020.01.15
- (30) Priority 2014.12.10, US, 201462090287 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
- Designated Extension States: BA ; ME
- Designated Validation States: MA; MD
- (62) Divided application EP3229816, 2015.12.10
- (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 CourtSuite 201, South San Francisco,, CA California 94080, USA
CONNOR, Eric F., c/o TRICIDA INC.7000 Shoreline CourtSuite 201, South San Francisco,, CA California 94080, USA
GBUR, Randi K., c/o TRICIDA INC.7000 Shoreline CourtSuite 201, South San Francisco,, CA California 94080, USA
KADE, Matthew J., c/o TRICIDA INC.7000 Shoreline CourtSuite 201, South San Francisco,, CA California 94080, USA
KIERSTEAD, Paul H., c/o TRICIDA INC.7000 Shoreline CourtSuite 201, South San Francisco,, CA California 94080, USA
BUYSSE, Jerry M., c/o TRICIDA INC.7000 Shoreline CourtSuite 201, South San Francisco,, CA California 94080, USA

COPE, Michael J., c/o TRICIDA INC.7000 Shoreline CourtSuite 201, South San Francisco,, CA California 94080, USA
BIYANI, Kalpesh N., c/o TRICIDA INC.7000 Shoreline CourtSuite 201, South San Francisco,, CA California 94080, USA
NGUYEN, Son H., c/o TRICIDA INC.7000 Shoreline CourtSuite 201, South San Francisco,, CA California 94080, USA
TABAKMAN, Scott M., c/o TRICIDA INC.7000 Shoreline CourtSuite 201, South San Francisco,, CA California 94080, USA

(74) Agent or Attorney OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvveien 1A, 0275 OSLO, Norge

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

(56) References
Cited: WO-A1-2014/197725
WO-A2-2009/125433
EP-A1- 2 168 992

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 omfattende en kryssbundet amin-polymer med et forhold mellom klorid-ion bindingskapasitet til fosfat-ion bindingskapasitet i Simulated Small Intesetine Inorganic Buffer («SiB») på henholdsvis minst 2,3:1, hvor bufferen benyttet for SIB-assayet omfatter 30 mM NaCl, 20 mM NaH₂PO₄ og 50 mM 2-(N-morfolino)etansulfonsyre (MES) bufret til pH 5,5, og forholdet av klorid-ion bindingskapasitet til fosfat-ion bindingskapasitet i SIB bestemmes ved å bruke metoden beskrevet i beskrivelsen under overskriften Metode B.
2. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvor den kryssbundne aminpolymeren har et forhold av klorid-ion bindingskapasitet til fosfat-ion bindingskapasitet i SIB på henholdsvis minst 2,5:1, hvor bufferen benyttet for SIB-assayet omfatter 36 mM NaCl, 20 mM NaH₂PO₄ og 50 mM 2-(N-morfolino)etansulfonsyre (MES) bufret til pH 5,5.
3. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 eller 2, hvor den kryssbundne aminpolymer har et forhold av klorid-ion bindingskapasitet til fosfat-ion bindingskapasitet i SIB på henholdsvis:
- (i) minst 3:1,
 - (ii) minst 3,5:1 eller
 - (iii) minst 4:1
- hvor bufferen benyttet for SIB-assayet omfatter 36 mM NaCl, 20 mM NaH₂PO₄ og 50 mM 2-(N-morfolino)etansulfonsyre (MES) bufret til pH 5,5.
4. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor den kryssbundne aminpolymer har en klorid-ion bindingskapasitet på:
- (i) minst 4 mmol/g,
 - (ii) minst 4,5 mmol/g,
 - (iii) minst 5 mmol/g,
 - (iv) minst 5,5 mmol/g eller
 - (v) minst 6 mmol/g;
- i SIB, hvor den benyttede buffer for SIB-assayet omfatter 36 mM NaCl, 20 mM NaH₂PO₄ og 50 mM 2-(N-morfolino)etansulfonsyre (MES) bufret til pH 5,5, og klorid-in bindingskapasiteten i SIB bestemmes ved å bruke metoden forklart i beskrivelsen under overskriften Metode B.

5. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor den kryssbundne amin-polymer har et svelleforhold på:

- 5
- (i) mindre enn 5,
 - (ii) mindre enn 4,
 - (iii) mindre enn 3,
 - (iv) mindre enn 2,
 - (v) mindre enn 1,5 eller
 - (vi) mindre enn 1.

10 6. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor den kryssbundne aminpolymer har en klorid-ion bindingskapasitet på minst 5 mmol/g i et 1-times Simulated Gastric Fluid («SGF») Assay og en klorid-ion bindingskapasitet på:

- 15
- (i) minst 8 mmol/g,
 - (ii) minst 9 mmol/g,
 - (iii) minst 10 mmol/g,
 - (iv) minst 11 mmol/g,
 - (v) minst 12 mmol/g,
 - (vi) minst 13 mmol/g eller
 - (vii) minst 14 mmol/g;

20 i et 24-timers SGF-assay,

hvor SGF består av 35 mM NaCl, 63 mM HCl, pH 1,2, og klorid-ion bindingskapasiteten i SGF-assayet bestemmes ved å bruke metoden forklart i beskrivelsen under overskriften Metode A.

25 7. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor den kryssbundne aminpolymer har (i) en proton-bindende kapasitet og en klorid-bindende kapasitet på minst 5 mmol/g i Simulated Gastric Fluid (SGF) og (ii) en kloridion-bindende kapasitet ved 1 time i SIB på

- 30
- (a) minst 2 mmol/g,
 - (b) minst 2,5 mmol/g eller
 - (c) minst 3 mmol/g;

hvor SGF består av 35 mM NaCl, 63 mM HCl, pH 1,2 og de proton-bindende kapasitet og klorid-bindende kapasitet i SGF bestemmes ved å bruke metoden forklart i beskrivelsen under overskriften Metode A og

bufferen brukt for SIB-assayet omfatter 36 mM NaCl, 20 mM NaH₂PO₄ og 50 mM 2-(N-morfolino)etansulfonsyre (MES) bufret til pH 5,5 og kloridion bindingskapasiteten i SIB bestemmes ved å bruke metoden forklart i beskrivelsen under overskriften Metode B.

5 8. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor den kryssbundne aminpolymer har (i) en protonbindende kapasitet og en kloridion-bindende kapasitet på minst 5 mmol/g i Simulated Gastric Fluid (SGF) og (ii) en kloridion-bindende kapasitet på minst 4 mmol/g ved 1 time i SIB, hvor SGF består av 35 mM NaCl, 63 mM HCl, pH 1,2 og den proton-bindende
10 kapasitet og kloridion-bindende kapasitet i SGF bestemmes ved å bruke metoden forklart i beskrivelsen under overskriften Metode A og bufferen brukt for SIB-assayet omfatter 36 mM NaCl, 20 mM NaH₂PO₄ og 50 mM 2-(N-morfolino)etansulfonsyre (MES) bufret til pH 5,5 og den kloridionbindende kapasitet i SIB bestemmes ved å bruke metoden forklart i beskrivelsen under
15 overskriften Metode B.

9. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor den kryssbundne aminpolymer er fremstilt ved en fremgangsmåte omfattende å kryssbinde en fordannet aminpolymer i en reaksjonsblanding
20 inneholdende den fordannede aminpolymer, et oppløsningsmiddel, et kryssbindende middel og et svellemiddel for den fordannede aminpolymer, hvor svellemiddelet foretrukket ikke er blandbart med oppløsningsmiddelet, hvor den fordannede aminpolymer har en absorpsjonskapasitet for og mengden av svellemiddelet i reaksjonsblandingen er mindre enn absorpsjonskapasiteten av den
25 fordannede aminpolymer for svellemiddelet.

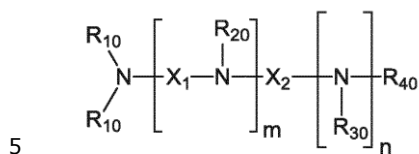
10. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 8, hvor den kryssbundne aminpolymer er fremstilt ved en fremgangsmåte omfattende to diskrete polymeriserings/kryssbindingstrinn, hvor

30 1) i det første trinnet en fordannet aminpolymer med en kloridionbindende kapasitet på minst 10 mmol/g i Simulated Gastric Fluid («SGF») og et svelleforhold i området 2 til 10 blir dannet og

den fordannede aminpolymer blir (i det minste delvis) deprotonert med en base og kontaktet med et svellemiddel for å svulle den deprotonerte aminpolymer og
35

2) i det andre trinn blir den svellede, deprotonerte fordannede aminpolymer kryssbundet med et kryssbindingsmiddel inneholdende amin-reaktive enheter for å danne den kryssbundne aminpolymer.

11. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 10, hvor den fordannede aminpolymer er en kryssbundet aminpolymer omfattende residuet av et main tilsvarende Formel 2:



Formel 2

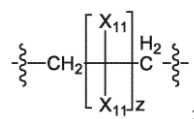
hvor

m og n er uavhengig ikke-negative heltall;

R₁₀, R₂₀, R₃₀ og R₄₀ er uavhengig hydrogen, hydrokarbyl eller substituert

10 hydrokarbyl;

X₁ er



X₂ er hydrokarbyl eller substituert hydrokarbyl;

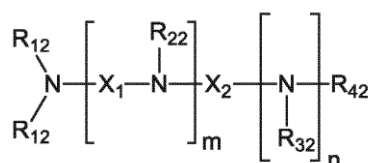
hver X₁₁ er uavhengig hydrogen, hydrokarbyl, substituert hydrokarbyl,

15 hydroksyl, amino, borsyre eller halogen og

z er et ikke-negativt tall.

12. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 10, hvor den fordannede aminpolymer er en kryssbundet aminpolymer omfattende residuet av et amin tilsvarende Formel 2b og den kryssbundne aminpolymer er fremstilt ved radikalpolymerisering Av et amin tilsvarende Formel 2b:

20



Formel 2b

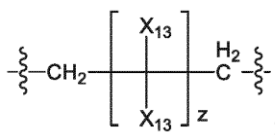
hvor

m og n er uavhengige ikke-negative heltall;

25 hver R₁₂ er uavhengig hydrogen, substituert hydrokarbyl eller hydrokarbyl;

R₂₂ og R₃₂ er uavhengig hydrogen, substituert hydrokarbyl eller hydrokarbyl;

R₄₂ er hydrogen, hydrokarbyl eller substituert hydrokarbyl,



X₁ er

X₂ er alkyl, aminoalkyl eller alkanol;

hver X₁₃ er uavhengig hydrogen, hydroksy, en alicyklisk rest, amino, aminoalkyl, halogen, alkyl, heteroaryl, borsyre eller aryl;

5 z er et ikke-negativt tall og

aminet tilsvarende Formel 2b omfatter minst en allyl-gruppe.

13. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12, hvor den kryssbundne aminopolymer er fremstilt ved radikalpolymerisering av et amin tilsvarende Formel 2b og m og z er uavhengig 0, 1, 2 eller 3 og n er 0 eller 1.

10

14. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12, hvor m er et positivt heltall, n er et positivt heltall og R₁₂, R₂₂, R₃₂ og R₄₂ omfatter ik kombinasjon minst to allyl eller vinyl-enheter.

15

15. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12, hvor en polymer beskrevet av Formel 2b er syntetisert fra aminer og kryssbindere eller salter derav valgt fra 1,4-bis(allylamino)butan, 1,2-bis(allylamino)etan, 2-(allylamino-1-[2-(allylamino)etylamin]etan, 1,3-bis(allylamino)propan, 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-triallylamin.

20

16. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 15 hvor den kryssbundne aminopolymer er kryssbundet med et kryssbindingsmiddel som kan bli brukt i substitusjonspolymeriseringsreaksjoner og post-polymeriserings kryssbindingsreaksjoner, hvor kryssbindingsmiddelet er et eller flere av: dihaloalkaner, haloalkyloksiraner, alkyloksiransulfonater, di(haloalkyl)aminer, tri(haloalkyl)aminer, diepoksyder, triepoksyder, tetraepoksyder, bis(halometyl)benzener, tri(halometyl)benzener, tetra(halometyl)benzener, epihalohydriner så som epiklorhydrin og epibromhydrin poly(epiklorhydrin), (jodmetyl)oksiran, glycidyltosylat, glycidyl 3-nitrobenzensulfonat, 4-tosyloksy-1,2-epoksybutan, brom-1,2-epoksybutan, 1,2-dibrometan, 1,3-diklorpropan, 1,2-dikloretan, 1-brom-2-dikloretan, 1,3-dibrompropan, bis(2-kloretyl)amin, tri(2-kloretyl)amin, bis(2-kloretyl)metylamin, 1,3-butadien diepoksyd, 1,5-heksadien diepoksyd, diglycidyleter, 1,2,7,8-diepoksyoktan, 1,2,9,10-diepoksydekan, etylenglykol diglycidyleter, propylenglykol diglycidyleter, 1,4-butandiol diglycidyleter, 1,2-etandioldiglycidyleter, glyserol diglycidyleter, 1,3-diglycidyl

30

35

glyceryleter, N,N-diglycidylanilin, neopentyl glykol diglycidyleter, dietylenglykol diglycidyleter, 1,4-bis(glycidylloksy)benzen, resorcinol diglycidyleter, 1,6-heksandiol diglycidyleter, trimetylolpropan diglycidyleter, 1,4-cykloheksandimetanol diglycidyleter, 1,3-bis(2,3-epoksypropylloksy)-2-(2,3-dihydroksoxypropylloksy)propan, 5
 1,2-cykloheksandikarboksylysyre diglycidylester, 2,2'-bis(glycidylloksy)difenylmetn, bisfenol F diglycidyleter, 1,4-bis(2',3' epoksypropyl)perfluor-n-butan, 2,6-di(oksiran-2-ylmetyl 1)-1,2,3,5,6,7-heksahydropyrrolo[3,4-f]isoindol-1,3,5,7-tetraon, bisfenol A diglycidyleter, etyl-5-hydrokso-6,8-di(oksiran-2-ylmetyl-4-okso-4-h-kromen-2-karboksylylat, bis[4-(2,3-epoksy-propyltio)fenyl]-sulfid, 1,3-bis(3-
 10 glycidoksoxypropyl)tetrametyl-disiloksan, 9,9-bis[4-(glycidylloksy)fenyl]fluor, triepoksyisocyanurat, glyserol triglycidyleter, N,N-diglycidyl-4-glycidylloksyanilin, isocyanurinsyre(S,S,S)-triglycidylester, isocyanurinsyre (R,R,R)-triglycidylester, triglycidylisocyanurat, trimetylolpropan triglycidyleter, glycerol propoksylylat triglycidyleter, trifenylolmetan triglycidyleter, 3,7,14-tris[[3-
 15 (epoksypropoksoxy)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, etylen bisakrylamid, pyrometallisk dianhydrid, succinyl-diklorid, dimetylsuccinat, 3-klor-1-
 20 (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.

17. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 9 – 15, 25
 hvor kryssbindingsmiddelet er et kryssbindingsmiddel valgt fra: bis(3-klorpropyl)amin, 1,3-diklor-2-propanol, 1,2-dikloretan, 1,3-diklorpropan, 1-klor-2,3-epoksypropan, tris[(2-oksiranyl)metyl]amin, 3-klor-1-(3-klorpropylamino)-2-propanol eller 1,2-bis(3-klorpropylamino)etan.

30 18. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 9 – 15, hvor kryssbindingsmiddelet er et dikloralkan.

19. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 9 – 15, 35
 hvor kryssbindingsmiddelet er dikloretan eller diklorpropan.

20. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av acidiose ved å fjerne HCl via oral administrasjon av nevnte farmasøytiske sammensetning.