



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2167033 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.09.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.04.19
(86)	European Application Nr.	08748829.2
(86)	European Filing Date	2008.05.30
(87)	The European Application's Publication Date	2010.03.31
(30)	Priority	2007.05.30, DK, 200700783 2007.11.07, DK, 200701573
(84)	Designated Contracting States:	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Proprietor	Veloxis Pharmaceuticals A/S, Agern Allé 24, 4.2, 2970 Hørsholm, DK-Danmark
(72)	Inventor	HOLM, Per, Grøndals Parkvej 54, DK-2720 Vanløse, DK-Danmark NORLING, Tomas, Møllevenget 36, DK-2800 Lyngby, DK-Danmark LADEMANN, Anne-Marie, Fredensvej 22, DK-2920 Charlottenlund, DK-Danmark
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	ONCE DAILY ORAL DOSAGE FORM COMPRISING TACROLIMUS
------	-------	--

(56)	References Cited:	EP-A- 1 974 722 WO-A-2005/020994 FIRST M ROY ET AL: "Modified release tacrolimus" YONSEI MEDICAL JOURNAL, vol. 45, no. 6, 31 December 2004 (2004-12-31), pages 1127-1131, XP002499540 ISSN: 0513-5796 HEFFRON T G ET AL: "Once-daily tacrolimus extended-release formulation: 1-year post-conversion in stable pediatric liver transplant recipients." AMERICAN JOURNAL OF TRANSPLANTATION : OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF TRANSPLANTATION AND THE AMERICAN SOCIETY OF TRANSPLANT SURGEONS JUN 2007, vol. 7, no. 6, June 2007 (2007-06), pages 1609-1615, XP002499541 ISSN: 1600-6135
------	----------------------	--

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 med forlenget frigivelse omfattende fra 0,1 mg til 15 mg takrolimus i en hydrofil eller vannblandbar vehikkel for en immunosuppressiv
5 behandling en gang daglig av en pasient med behov derfor, hvor doseringsformen frigir den aktive substans med en i det vesentlige nulte ordens frigivelsesprofil over en forlenget tidsperiode definert ved frigivelsen fra 2 timers tidspunktet til 10 timers tidspunktet når testet i henhold til USP II oppløsningstest 10 («paddle») eller USP I oppløsningstest («basket») i et medium ved pH 4,5 og omfattende 0,005%
10 hydroksypropylcellulose og ved en rotasjon på 50 omdr./min., hvor den i det vesentlige nulte ordens frigivelse defineres som en lineær frigivelsesprofil med et avvik på høyst +/- 15%, hvor den hydrofile eller vannblandbare vehikkel er valgt fra gruppen bestående av polyetylenglykoler, polyoksyetylenoksider, poloksamerer, polyoksyetylenstearater, poly-epsilon kaprolakton, polyglykoliserte glyserider,
15 polyvinylpyrrolidoner, polyvinyl-polyvinylacetat-kopolymerer (PVP-PVA), polyvinylalkohol (PVA), polymetakrylpolymerer, hydroksypropylmetylcellulose (HPMC), hydroksypropylcellulose (HPC), metylcellulose, natrium-karboksymetylcellulose, hydroksyetylcellulose, pektiner, cyclodekstriner, galaktomannaner, alginater, karragenater, xantangummier og blandinger derav.
20
2. Oral doseringsform med forlenget frigivelse omfattende fra 0,1 mg til 15 mg takrolimus i en hydrofil eller vannblandbar vehikkel for en immunosuppressiv
25 behandling en gang daglig av en pasient med behov derfor, hvor doseringsformen frigir den aktive substans med en i det vesentlige nulte ordens frigivelsesprofil over en forlenget tidsperiode definert ved frigivelsen fra 8 timers tidspunktet til 15 timers tidspunktet når testet i henhold til USP II oppløsningstest 10 («paddle») eller USP I oppløsningstest («basket») i et medium ved pH 4,5 og omfattende 0,005%
hydroksypropylcellulose og ved en rotasjon på 50 omdr./min., hvor den i det
30 vesentlige nulte ordens frigivelse defineres som en lineær frigivelsesprofil med et avvik på høyst +/- 15%, hvor den hydrofile eller vannblandbare vehikkel er valgt fra gruppen bestående av polyetylenglykoler, polyoksyetylenoksider, poloksamerer, polyoksyetylenstearater, poly-epsilon kaprolakton, polyglykoliserte glyserider, polyvinylpyrrolidoner, polyvinyl-polyvinylacetat-kopolymerer (PVP-

PVA), polyvinylalkohol (PVA), polymetakrylpolymerer, hydroksypropylmetylcellulose (HPMC), hydroksypropylcellulose (HPC), metylcellulose, natrium-karboksymetylcellulose, hydroksyetylcellulose, pektiner, cyklodekstriner, galaktomannaner, alginater, karragenater, xantangummier og
5 blandinger derav.

3. Oral doseringsform med forlenget frigivelse ifølge krav 1, hvor frigivelsesprofilen er i det vesentlige lineær i perioden fra 4 til 8 timer, definert som en gradient eller helling som er innenfor 25% av gradienten eller hellingen målt ved 6
10 timer, slik som innenfor 15%, foretrukket innenfor 10%.

4. Oral doseringsform med forlenget frigivelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor frigivelsesprofilen er i det vesentlige lineær i perioden fra 8 til 12 timer, definert som en gradient eller helling som er innenfor 25% av
15 gradienten eller hellingen målt ved 10 timer, slik som innenfor 15%, foretrukket innenfor 10%.

5. Doseringsform med forlenget frigivelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor mekanismen med forlenget frigivelse ikke er ved et
20 permeasjonsstyrende belegg.

6. Doseringsform med forlenget frigivelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor vehikkelen omfatter en blanding av polyetylen glykol (PEG) med en gjennomsnittlig molekylvekt på minst 1500 og en poloksamer i en andel på
25 mellom 1:3 og 10:1, fortrinnsvis mellom 1:1 og 5:1, mer foretrukket mellom 3:2 og 4:1, spesielt mellom 2:1 og 3:1, spesielt omtrent 7:3.

7. Doseringsform med forlenget frigivelse ifølge krav 6, hvor poloksameren er poloksamer 188.
30

8. Doseringsform med forlenget frigivelse ifølge krav 6, hvor polyetylen glykolet har en gjennomsnittlig molekylvekt på ca. 6000 (PEG6000).

9. Doseringsform med forlenget frigivelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor mekanismen med forlenget frigivelse er ved oppløsning og/eller erosjon av en polymer og doseringsformen omfatter HPMC, hydroksylpropyl-metylcellulose som den frigivelsesforlengende polymeren.
- 5
10. Doseringsform med forlenget frigivelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse i immunosuppressiv behandling av en pasient med behov derfor ved en gang daglig behandling.
- 10
11. Doseringsform med forlenget frigivelse for anvendelse ifølge krav 10 for behandling og/eller forebygging av utsatt avstøtning.
12. Doseringsform med forlenget frigivelse for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 10 til 11 for behandling og/eller forebygging av akutt avstøtning.
- 15
13. Doseringsform med forlenget frigivelse for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 10 til 12 for innledende oral behandling etter transplantasjon og/eller vedlikeholdsbehandling.
- 20
14. Doseringsform med forlenget frigivelse for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 10 til 13, hvor doseringsregimet en gang daglig er enten en dose ved sengetid eller en kveldsdose.
- 25
15. Doseringsform med forlenget frigivelse for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 10 til 13, hvor dosen en gang daglig er om morgenen.
- 30
16. Doseringsform med forlenget frigivelse for anvendelse ifølge krav 13, hvor pasienten behandles med et takrolimusprodukt med umiddelbar daglig frigivelse i et tilbudsregime og omdannes til det en gang daglige regimet ved å redusere den en gang daglige dosen av takrolimus regimet med umiddelbar frigivelse med mellom 25% til 50%, fortrinnsvis med mellom 30% og 40%, mer foretrukket med ca. 33%.

17. Doseringsform med forlenget frigivelse for anvendelse ifølge krav 16, hvor doseringen reduseres i henhold til forholdet 1:0,66 - 0,8 avhengig av tilgjengeligheten av en gang daglig doseringsformer med forlenget daglig frigivelse valgt fra styrker på 0,5 mg, 1 mg, 2 mg og 5 mg av den en gang daglige doseringsformen.
18. Doseringsform med forlenget frigivelse for anvendelse ifølge krav 13 for behandling av en pasient som lider av maksimumkonsentrasjonsrelaterte bivirkninger.
19. Doseringsform med forlenget frigivelse for anvendelse ifølge krav 18, hvor den maksimumkonsentrasjonsrelaterte bivirkning er en nevrologisk bivirkning.
20. Doseringsform med forlenget frigivelse for anvendelse ifølge krav 19, hvor bivirkningen er risiko for forlenget QTc-intervall på grunn av en innvirkning på ventrikulær repolarisering.
21. Doseringsform med forlenget frigivelse for anvendelse ifølge krav 18, hvor bivirkningen er utvikling av nyreskade eller utvikling av diabetes eller utvikling av hypertensjon.
22. Doseringsform med forlenget frigivelse for anvendelse ifølge krav 13 for behandling av en de novo transplantert pasient hvorved høye blodkonsentrasjoner under titrering unngås som ytterligere unngår eller forlenger tiden før høye konsentrasjoner nås i organer som akkumulerer takrolimus.
23. Doseringsform med forlenget frigivelse for anvendelse ifølge krav 13, for behandling av pasienter i med risiko for organotoksisitet i organer som akkumulerer takrolimus.
24. Doseringsform med forlenget frigivelse for anvendelse ifølge krav 22 eller 23, hvor organet er valgt fra binyrene, lunger, hjerte, lever, tarmkanal og nyre eller

er sentralnervesystemet.

25. Doseringsform med forlenget frigivelse for anvendelse ifølge krav 23 eller 24, hvor organet er bukspyttkjertel og/eller de Langerhanske øyer.