



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2405895 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/202 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/66 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.10.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.05.12
(86)	European Application Nr.	10750436.7
(86)	European Filing Date	2010.03.09
(87)	The European Application's Publication Date	2012.01.18
(30)	Priority	2009.03.09, US, 158613 P 2009.09.15, US, 242630 P 2009.10.23, US, 254291 P 2009.10.23, US, 254293 P
(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 ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	BASF AS, P.O. Box 420, 1327 Lysaker, Norge
(72)	Inventor	HUSTVEDT, Svein, Olaf, Bolerveien 16 G, 0690 Oslo, Norge OLESEN, Preben, Houlberg, Orevadsvej 20, 2400 Kobenhavn Nv, Danmark BERGE, Gunnar, Skoyenveien 5D, 0357 Oslo, Norge KLAVENESS, Jo Erik, Johnsrud, Midtasen 5, 1166 Oslo, Norge
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	COMPOSITIONS COMPRISING A FATTY ACID OIL MIXTURE COMPRISING EPA AND DHA IN FREE ACID FORM AND A SURFACTANT, AND METHODS AND USES THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A1-2005/123061 US-A1- 4 843 095 US-A1- 2007 269 507 WO-A1-2008/113177

WO-A2-2008/002121
 US-A- 5 502 077
 US-A1- 5 501 077
 US-A1- 2009 011 012
 US-A1- 2009 054 523
 WO-A1-99/29316
 WO-A1-2004/056370
 EP-A1- 1 157 692
 WO-A1-99/29335
 WO-A1-2005/060954
 WO-A1-2006/067498
 WO-A2-99/56727
 GB-A- 2 033 745
 US-A1- 2009 030 077

MARCHIOLI R ET AL: "Efficacy of n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: Results of GISSI-Prevenzione trial", LIPIDS 2001 AMERICAN OIL CHEMISTS SOCIETY US, vol. 36, no. SUPPL., 2001, pages S119-S126,

HARRIS W S ET AL: "Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia.", JOURNAL OF CARDIOVASCULAR RISK, vol. 4, no. 5-6, October 1997 (1997-10), pages 385-391, ISSN: 1350-6277

MARCHIOLI ROBERTO ET AL: "Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: Time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione", CIRCULATION, vol. 105, no. 16, 23 April 2002 (2002-04-23), pages 1897-1903, ISSN: 0009-7322

DAVIDSON MICHAEL H ET AL: "Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study.", CLINICAL THERAPEUTICS JUL 2007, vol. 29, no. 7, July 2007 (2007-07), pages 1354-1367, ISSN: 0149-2918

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 forkonsentrat bestående av:**

en fettsyreoljeblanding omfattende minst 75% eikosapentaensyre (EPA) og dokosaheksaensyre (DHA), i vekt av fettsyreoljeblanding, hvor EPA og DHA er i fri syreform;

minst ett ikke-ionisk overflateaktivt middel valgt fra ikke-ioniske kopolymerer omfattende en sentral hydrofob polymer (polyoksypropylen (poly(propylenoksid))) med en hydrofil polymer (polyoksyetylen (poly(etylenoksid))) på hver side, polyetylenetere, sorbitanestere, polyoksyetylen-sorbitanestere, polyoksyetylenfettsyreestere, polyoksylicinusoljer, polyoksyhydrerte ricinusoljer, makrogolcetostearyletere, makrogollauryletere, makrogololyletere, makrogolstearater, polyoksamerer, og blandinger derav, hvor vektforholdet mellom fettsyreoljeblanding:totalt overflateaktivt middel i forkonsentratet varierer fra ca. 1:1 til ca. 200:1; og eventuelt minst ett ko-overflateaktivt middel som ikke er i fri syreform; og/eller minst ett farmasøytisk akseptabelt løsningsmiddel; og/eller

minst én ikke-aktiv ingrediens valgt fra kolloidalt silisiumdioksid, krosopovidon, laktosemonohydrat, lecitin, mikrokrySTALLinsk cellulose, polyvinylalkohol, povidon, natriumlaurylsulfat, natriumstearyl-fumarat, talkum, titandioksid og xantumgummi; og/eller

minst én antioksidant; og/eller

minst én superdisintegrant.

2. Farmasøytisk forkonsentrat for anvendelse ved behandling av minst ett helseproblem valgt blant uregelmessige plasmalipidnivåer, kardiovaskulære funksjoner, immunfunksjoner, visuelle funksjoner, insulinvirkning, nevronal utvikling, hjertesvikt, postmyokardieinfarkt, blandet dyslipidemi, dyslipidemi, hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, forhøyede triglyseridnivåer, ikke-HDL-kolesterolnivåer, LDL-kolesterolnivåer og VLDL-kolesterolnivåer, omfattende:

en farmasøytisk effektiv mengde av en fettsyreoljeblanding som en aktiv farmasøytisk ingrediens og som ikke omfatter et ytterligere aktivt middel, hvor fettoljeblanding omfatter minst 75% eikosapentaensyre (EPA) og dokosaheksaensyre (DHA), i vekt av fettsyreoljeblanding, hvor EPA og DHA er i fri syreform; og

minst ett ikke-ionisk overflateaktivt middel valgt fra ikke-ioniske kopolymerer omfattende en sentral hydrofob polymer (polyoksypropylen (poly(propylenoksid))) med en hydrofil polymer (polyoksyetylen

(poly(etylenoksid))) på hver side, polyetylenetere, sorbitanestere, polyoksyetylenorbitanestere, polyoksyetylenfettsyreestere, polyoksylicinusoljer, polyoksyhydrerte ricinusoljer, makrogolcetostearyleter, makrogollauryleter, makrogololyleter, makrogolstearater, polyoksamerer, og
 5 blandinger derav, hvor vektforholdet av fettsyreoljeblandingen:total overflateaktivt middel i forkonsentratet varierer fra ca. 1:1 til ca. 200:1.

3. Farmasøytisk forkonsentrat ifølge krav 1 eller farmasøytisk forkonsentrat for anvendelse ifølge krav 2, hvor fettsyreoljeblandingen omfatter minst 90% omega-3-
 10 fettsyrer, i vekt av fettsyreoljeblandingen.

4. Farmasøytisk forkonsentrat ifølge krav 3, hvor minst én av omega-3-fettsyrene har en *cis*-konfigurasjon.

15 5. Farmasøytisk forkonsentrat ifølge krav 1 eller farmasøytisk forkonsentrat for anvendelse ifølge krav 2, hvor fettsyreoljeblandingen videre omfatter minst én annen fettsyre enn EPA og DHA valgt fra α -linolensyre (ALA), heneikosapentaensyre (HPA), dokosapentaensyre (DPA), eikosatetraensyre (ETA), eikosatriensyre (ETE), stearidonsyre (STA), linolsyre, gamma-linolensyre (GLA), arakidonsyre (AA),
 20 osbondsyre, oljesyre, ricinolsyre, erukinsyre, og blandinger derav.

6. Farmasøytisk forkonsentrat ifølge krav 1 eller farmasøytisk forkonsentrat for anvendelse ifølge krav 2, hvor fettsyreoljeblandingen er avledet fra minst én olje valgt fra marin olje, algeolje, plantebasert olje, og mikrobiell olje.
 25

7. Farmasøytisk forkonsentrat ifølge krav 6, hvor den marine oljen er en rensset fiskeolje.

8. Farmasøytisk forkonsentrat ifølge krav 1 eller farmasøytisk forkonsentrat for
 30 anvendelse ifølge krav 2, hvor EPA:DHA-vektforholdet i fettsyreoljeblandingen varierer fra ca. 1:10 til 10:1, fra ca. 1:8 til 8:1, fra ca. 1:6 til 6:1, fra ca. 1:5 til 5:1, fra ca. 1:4 til 4:1, fra ca. 1:3 til 3:1, fra ca. 1:2 til 2:1, fra ca. 1:1 til 2:1, eller fra ca. 1,2 til 1,3.

35 9. Farmasøytisk forkonsentrat ifølge krav 8, hvor EPA:DHA-vektforholdet i fettsyreoljeblandingen ligger i intervallet fra 1:4 til 4:1.

10. Farmasøytisk forkonsentrat ifølge krav 1 eller farmasøytisk forkonsentrat for
 anvendelse ifølge krav 2, hvor det minst ene ikke-ioniske overflateaktive middelet er
 valgt fra polyoksyetylen(4) lauryleter, polyoksyetylen(23) lauryleter,
 polyoksyetylen(2) cetyleter, polyoksyetylen(20) cetyleter, polyoksyetylen(2)
 5 stearyleter, polyoksyetylen(20) stearyleter, polyoksyetylen(2) oleyleter,
 polyoksyetylen(10) oleyleter, polyoksyetylen(20) oleyleter, polyoksyetylen(100)
 stearyleter, polyoksyetylen (10) stearyleter, poloksamer 101, poloksamer 105,
 poloksamer 231, poloksamer 184, poloksamer 401, poloksamer 403,
 sorbitanmonolaurat, sorbitanmonooleat, polyoksyethylene(20) sorbitanmonolaurat,
 10 polyoksyethylene(20) sorbitanmonopalmitate, polyoksyetylen(20)
 sorbitanmonostearat, polyoksyetylen(20) sorbitanmonooleat, og
 makrogolglyserolhydroksystearat 40.

11. Farmasøytisk forkonsentrat ifølge krav 1 eller farmasøytisk forkonsentrat for
 15 anvendelse ifølge krav 2, hvor det minst ene ikke-ioniske overflateaktive middelet er
 valgt fra en blanding av polyoksyetylen(2) cetyleter/makrogolglyserolhydroksystearat
 40 (30/20), en blanding av polyoksyetylen(2) cetyleter/polksamer 184 (30/50), en
 blanding av sorbitanmonolaurat/poloksamer 184 (40/90), en blanding av makrogol
 400/makrogolglyserolhydroksystearat 40 (120/60), en blanding av polyoksyetylen(20)
 20 sorbitanmonolaurat/sorbitanmonolaurat (60/60), en blanding av polyoksyetylen(20)
 sorbitanmonolaurat/sorbitanmonolaurat/makrogol 400 (90/90/60), en blanding av
 sorbitanmonolaurat/polyoksyetylen(20) sorbitanmonolaurat/polyoksyetylen(10)
 oleyleter (70/100/40), en blanding av alginsyrenatriumsalt/sorbitanmonostearat
 (110/60), og en blanding av poloksamer 188/poloksamer 184/sorbitanmonostearat
 25 (20/180/20).

12. Farmasøytisk forkonsentrat ifølge krav 1 eller farmasøytisk forkonsentrat for
 anvendelse ifølge krav 2, hvor det minst ene ikke-ioniske overflateaktive middelet er
 valgt fra polysorbat 20, polysorbat 40, polysorbat 60, polysorbat 80, og blandinger
 30 derav.

13. Farmasøytisk forkonsentrat ifølge krav 1 eller farmasøytisk forkonsentrat for
 anvendelse ifølge krav 2, hvor det minst ene overflateaktive middelet omfatter fra ca.
 0,5% til ca. 40%, fra ca. 10% til ca. 30%, eller fra ca. 10% til ca. 25%, f.eks. ca.
 35 20%, i vekt i forhold til totalvekten av forkonsentratet.

14. Farmasøytisk forkonsentrat for anvendelse ifølge krav 2, videre omfattende minst ett ko-overflateaktivt middel med det forbehold at det minst ene ko-overflateaktive middelet ikke er i fri syreform og er valgt blant kortkjedede alkoholer omfattende fra 1 til 6 karboner, benzylalkohol, alkandioler og -trioler, polyetylenglykoler, glykoletere, 5 N-metylpyrrolidon, 2-pyrrolidon, gallesyresalter, etyloleat, og blandinger derav.

15. Farmasøytisk forkonsentrat ifølge krav 1 eller farmasøytisk forkonsentrat for anvendelse ifølge krav 14, hvor det minst ene ko-overflateaktive middelet omfatter fra ca. 1% til ca. 10% i vekt i forhold til totalvekten av forkonsentratet.

10

16. Farmasøytisk forkonsentrat ifølge krav 1 eller farmasøytisk forkonsentrat for anvendelse ifølge krav 2, hvor forholdet mellom fettsyreoljeblanding:totalt overflateaktivt middel varierer fra ca. 1:1 til ca. 100:1, fra ca. 1:1 til ca. 50:1, fra ca. 1:1 til ca. 10:1, fra ca. 1:1 til ca. 8:1, fra ca. 1:1 til 6:1, fra ca. 1:1 til ca. 5:1, fra ca. 15 1:1 til ca. 4:1, eller fra ca. 1:1 til ca. 3:1.

17. Farmasøytisk forkonsentrat for anvendelse ifølge krav 2, videre omfattende minst ett farmasøytisk akseptabelt løsningsmiddel, spesielt valgt blant absolutt etanol, glyserol, 1,2-propylenglykol og polyalkylenglykol.

20

18. Farmasøytisk forkonsentrat for anvendelse ifølge krav 2, videre omfattende minst én antioksidant, som er spesielt valgt blant tokoferol, kalsiumdinatrium EDTA, α -tokoferylacetater, butylhydroksytoluener, og butylhydroksyanisoler.

25 19. Farmasøytisk forkonsentrat ifølge krav 1 eller farmasøytisk forkonsentrat for anvendelse ifølge krav 2, hvor forkonsentratet er i form av en gelatinkapsel.

20. Farmasøytisk forkonsentrat ifølge krav 19, hvor kapselfyllingsinnholdet varierer fra ca. 0,400 g til ca. 1300 g, fra ca. 0,600 g til ca. 1200 g, eller fra ca. 0,800 g til ca. 30 1,000 g.

21. Farmasøytisk forkonsentrat for anvendelse ifølge krav 2, omfattende en fettsyreoljeblanding omfattende fra ca. 80 til ca. 88 vekt% eikosapentaensyre (EPA) og dokosaheksaensyre (DHA), i vekt av fettsyreoljeblandingen, hvor EPA og DHA er i 35 fri syreform; og minst ett overflateaktivt middel valgt fra polysorbat 20, polysorbat 80, og blandinger derav.

22. Forkonsentrat for anvendelse ifølge krav 21, videre omfattende minst ett ko-overflateaktivt middel valgt fra etanol.

23. Forkonsentrat ifølge krav 1, hvor det minst ene ko-overflateaktive middelet som ikke er i fri syreform er valgt fra kortkjedede alkoholer omfattende 1 til 6 karbonatomer, benzylalkohol, alkandiol og -trioler, polyetylenglykoler, glykoletere, N-metylpyrrolidon, 2-pyrrolidon, gallesyresalter, etyloleat, og blandinger derav.

24. Forkonsentrat ifølge krav 1, hvor det minst ene løsningsmiddelet er valgt fra absolutt etanol, glyserol, 1,2-propylenglykol og polyalkylenglykol.

25. Forkonsentrat ifølge krav 1, hvor den minst ene antioksidanten er valgt fra α -tokoferol, kalsiumdinatrium EDTA, α -tokoferylacetater, butylhydroksytoluener og butylhydroksyanisoler.

26. Forkonsentrat ifølge krav 1, hvor det minst ene superdisintegreringsmiddelet er valgt fra tverrkarmelose, krosprovidon, natriumstivelsesglykolat og soyapolysakkarider.

27. Selvnanoemulgerende medikamentleveringssystem (SNEDDS), selvmikroemulgerende medikamentleveringssystem (SMEDDS) eller selvemulgerende medikamentleveringssystem (SEDDS), omfattende forkonsentratet ifølge krav 1; hvor forkonsentratet utgjør en emulsjon i en vandig løsning.

28. System ifølge krav 27, hvor partikkelstørrelsen til emulsjonen ligger i intervallet fra ca. 150 nm til ca. 350 nm.

29. Selvnanoemulgerende medikamentleveringssystem (SNEDDS), selvmikroemulgerende medikamentleveringssystem (SMEDDS) eller selvemulgerende medikamenttilførselssystem (SEDDS) omfattende det farmasøytiske forkonsentratet for anvendelse ifølge krav 2 omfattende en fettsyreoljeblanding omfattende minst 75% eikosapentaensyre (EPA) og dokosaheksaensyre (DHA), i vekt av fettsyreoljeblandingen, hvor EPA og DHA er i fri syreform; og minst ett ikke-ionisk overflateaktivt middel; hvor forkonsentratet utgjør en emulsjon i en vandig løsning, for anvendelse ved behandling av minst ett helseproblem valgt fra uregelmessige plasmalipidnivåer, kardiovaskulære funksjoner, immunfunksjoner, visuelle funksjoner, insulinvirkning, nevronal utvikling, hjertesvikt, og postmyokardieinfarkt.

30. Farmasøytisk forkonsentrat ifølge krav 1 for anvendelse i medisin for å forbedre minst én parameter valgt fra hydrolyse, løselighet, biotilgjengelighet, absorpsjon og kombinasjoner derav av EPA og DHA.
- 5 31. Farmasøytisk forkonsentrat ifølge krav 1 for anvendelse ifølge krav 30, hvor forkonsentratet utgjør et selvnanoemulgerende medikamentleveringssystem (SNEDDS), et selvmikroemulgerende medikamentleveringssystem (SMEDDS) eller et selvemulgerende medikamentleveringssystem (SEDDS) i en vandig løsning.
- 10 32. Farmasøytisk forkonsentrat for anvendelse ifølge krav 2 for å forbedre minst én parameter valgt fra hydrolyse, løselighet, biotilgjengelighet, absorpsjon, og kombinasjoner derav av eikosapentaensyre (EPA) og dokosaheksaensyre (DHA).