



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2659881 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01)
A61K 31/606 (2006.01)
A61K 31/616 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.04.23
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.11.29
(86)	European Application Nr.	12166110.2
(86)	European Filing Date	2012.04.30
(87)	The European Application's Publication Date	2013.11.06
(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
(73)	Proprietor	TILLOTTS PHARMA AG, Baslerstrasse 5, 4310 Rheinfelden, CH-Sveits
(72)	Inventor	Bravo Gonzàles, Roberto Carlos, Lindenstrasse 6, CH-4102 Binningen, CH-Sveits Buser, Thomas, Gempenstrasse 19, CH-4412 Nuglar, CH-Sveits Goutte, Frédéric Jean-Claude, 4 rue du Ried, 68130 Schwoben, FR-Frankrike Basit, Abdul Waseh, 55 Alicia GardensHarrow, MiddlesexHA3 8JB, GB- Storbritannia Varum, Felipe José Oliveira, Im Hirshalm 33, CH-4125 Riehen, CH-Sveits Freire, Ana Cristina, 92 West Cotton CloseRiverside Wharf, NN4 8BYNorthampton, GB-Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	Novagraaf Brevets, Bâtiment O2, 2, rue Sarah Bernhardt CS90017, FR-92665 ASNIÈRES-SUR-SEINE CEDEX, Frankrike

(54)	Title	A delayed release drug formulation
(56)	References Cited:	WO-A1-96/36321, WO-A1-2008/135090, US-A- 5 422 121, ESSEKU FREDRICK ET AL: "Bacteria and pH-sensitive polysaccharide-polymer films for colon targeted delivery.", CRITICAL REVIEWS IN THERAPEUTIC DRUG CARRIER SYSTEMS 2011 LNKD- PUBMED:22077200, vol. 28, no. 5, 2011, pages 395-445, XP0009161434, ISSN: 2162-660X, US-A1- 2007 243 253, MASATAKA KATSUMA ET AL: "Studies on lactulose formulations for colon-specific drug delivery", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, vol. 249, no. 1-2, 1 December

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/>

En legemiddelformulering med forsinket frigjøring

Krav

1. En legemiddelformulering med forsinket frigjøring til oral administrasjon for tilførsel av et legemiddel til tykktarmen på en pasient, der nevnte formulering består av en
5 kjerne og en drasjering over kjernen, kjernen består av et legemiddel, og drasjeringen består av et ytre belegg og et indre belegg, der ytre belegg består av en blanding av et første polymermateriale som er mottakelig for angrep fra bakteriene i tykktarmen og et andre polymermateriale som har en pH-terskel på pH 6,5 eller mer, og der indre belegg består av et tredje polymermateriale som er løselig i tarmvæske, der nevnte tredje
10 polymer er et polykarboksylsyrepolymer som er minst delvis nøytralisert, der minst 10 % av karboksylsyregruppene til polykarboksylsyrepolymeret er i form av karboksylatanioner.
2. En legemiddelformulering med forsinket frigjøring som beskrevet i krav 1, der minst
15 90 % av karboksylsyregruppene til polykarboksylsyrepolymeret er i form av karboksylatanioner.
3. En legemiddelformulering med forsinket frigjøring som beskrevet i krav 1 eller krav
20 2, der det tredje polymermaterialet er fullstendig nøytralisert.
4. En legemiddelformulering med forsinket frigjøring som beskrevet i krav 1 til 3, der
det andre og tredje polymermaterialet er basert på samme polykarboksylsyrepolymer, og det tredje polymermaterialet har høyere grad av nøytralisering enn det andre polymermaterialet.
25
5. En legemiddelformulering med forsinket frigjøring som beskrevet i ethvert av de forutgående kravene, der det tredje polymermaterialet er valgt fra polymetakrylater, celluloseacetatftalat (CAP), polyvinylacetatftalat (PVAP), hydroksypropylmetylcelluloseftalat (HPMCP),
30 hydroksypropylmetylcelluloseacetatsuksinat (HPMC-AS), celluloseacetattrimellitat (CAT), xantangummi, alginater og skjellakk.

6. En legemiddelformulering med forsinket frigjøring som beskrevet i ethvert av de forutgående kravene, der det tredje polymermaterialet er et minst delvis nøytralisert kopolymer av (met)akrylsyre og et (met)akrylsyre C1–4-alkylester.

5

7. En legemiddelformulering med forsinket frigjøring som beskrevet i ethvert av de forutgående kravene, der det tredje polymermaterialet er et fullstendig nøytralisert kopolymer av (met)akrylsyre og (met)akrylsyremetylester.

10 **8.** En legemiddelformulering med forsinket frigjøring som beskrevet i ethvert av de forutgående kravene, der det indre belegget består av et buffermiddel valgt fra et uorganisk salt eller en farmakologisk akseptabel karboksylsyre som har fra 1 til 16 karbonatomer.

15 **9.** En legemiddelformulering med forsinket frigjøring som beskrevet i ethvert av de forutgående kravene, der det indre belegget består av en farmakologisk akseptabel base valgt fra en uorganisk base eller et fysiologisk tolerert amin.

20 **10.** En legemiddelformulering med forsinket frigjøring som beskrevet i ethvert av de forutgående kravene, der det tredje polymermaterialet er løselig i vann uavhengig av pH.

25 **11.** En metode for å fremstille en legemiddelformulering med forsinket frigjøring til oral administrasjon for å tilføre et legemiddel til tykktarmen som hevdet i krav 1, der nevnte metode består i å:

forme en kjerne som består av et legemiddel;

drasjere kjernen ved bruk av et tredje polymermateriale som er løselig i

tarmvæsken, i et løsemiddelsystem for å danne en indre belagt kjerne; og

30 belegge den indre belagte kjernen med et ytre beleggpreparat som består av et første polymermateriale som er mottakelig for angrep av bakteriene i tykktarmen

og et andre polymermateriale som har en pH-terskel på pH 6,5 eller høyere i et løsemiddelsystem for å danne en ytre belagt kjerne;
der nevnte tredje polymermateriale er et polykarboksylsyrepolymer som minst er delvis nøytralisert, der minst 10 % av karboksylsyregruppene til
5 polykarboksylsyrepolymeret er i form av karboksylatanioner.

12. En metode etter krav 11, der nevnte løsemiddelsystem for tillaging av indre belegg er vandig.

10 **13.** En metode etter krav 11 eller krav 12, der nevnte metode består i å dispergere et polykarboksylsyrepolymer i et løsemiddel, alternativt med et buffermiddel, og føye til basen for minst delvis å nøytralisere polykarboksylsyrepolymeret for å danne det indre beleggpreparatet.

15 **14.** En metode etter krav 13, der mengden base som tilsettes, minst er tilstrekkelig til å nøytralisere minst 90 % av karboksylsyregruppene i polykarboksylsyrepolymeret.

15. En metode etter krav 13 eller krav 14, der mengden base som tilsettes, er mer enn tilstrekkelig til fullt ut å nøytralisere polykarboksylsyrepolymeret.

20

16. En metode etter ethvert av kravene 11 til 15, der pH-verdien til indre beleggingspreparat blir justert til fra pH 7,5 til pH 10.