



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 2688557 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
*A61K 9/50 (2006.01)*  
*A61K 31/137 (2006.01)*  
*A61K 31/4458 (2006.01)*

**Norwegian Industrial Property Office**

---

(21) Translation Published 2018.02.05

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2017.08.23

(86) European Application Nr. 12760068.2

(86) European Filing Date 2012.03.23

(87) The European Application's Publication Date 2014.01.29

(30) Priority 2011.03.23, US, 201161466684 P  
2011.11.18, US, 201161561763 P  
2012.01.26, US, 201261591129 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

(73) Proprietor Ironshore Pharmaceuticals & Development, Inc., 10 Market Street, Suite 715, Camana Bay 1-9006, KY-Cayman-øyene

(72) Inventor LICKRISH, David, 413 Britannia PO Box 30099, Grand Cayman BWI KY1-1201, KY-Cayman-øyene  
ZHANG, Feng, 1021 Cortez Ave., Burlingame, CA 94010, US-USA

(74) Agent or Attorney Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

---

(54) Title **METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATMENT OF ATTENTION DEFICIT DISORDER**

(56) References Cited: WO-A1-00/23055, US-A- 5 837 284, US-A1- 2004 059 002, US-A1- 2009 220 611, US-A1- 2007 264 323, US-A1- 2009 202 634, US-A1- 2007 036 843

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.** Fast, oral farmasøytisk sammensetning omfattende en flerhet partikler, der hver omfatter:

5 en kjerne omfattende en terapeutisk mengde av en sentralnervesystemstimulant og minst én farmasøytisk akseptabel eksipient;  
et lag med vedvarende frisetting som omgir kjernen, og som omfattende en vannuløselig og vanngjennomtrengelig polymer og en vannløselig polymer; og  
10 et lag med forsinket frisetting som omgir laget med vedvarende frisetting, hvori sammensetningen tilveiebringer en 4- til 12-timersperiode i løpet av hvilken ikke mer enn ca. 10 % av sentralnervesystemstimulanten frisettes målt av USP-apparat I i hvilken sammensetningen plasseres i 700 ml vandig løsning av 0,1N HCl pH 1,1 i opptil 2 timer etterfulgt av 2-6 timer i natriumfosfatbuffer ved pH 6,0; etterfulgt av 6-20 timer i natriumfosfatbuffer, pH 7,2 ved  
15 37 °C ± 0,5 °C.

**2.** Den faste, orale farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 1, hvori oppløsningsraten av doseringsformen in vitro er mellom 0 og 10 % legemiddel frisatt etter 8 timer, mellom 2 og 30 % frisatt etter 10 timer, mellom 15 og  
20 60 % frisatt etter 12 timer og mellom 45 % og 95 % frisatt etter 15 timer, og hvori mengden av legemiddel frisatt hver time øker fra perioden mellom 20 % frisatt og 65 % frisatt målt ved USP Paddle-fremgangsmåten ved 75 rpm i 750 ml vandig løsning av 0,1 N HCl i to timer etterfulgt av fosfatbuffret løsning ved pH 6,8 og 37 °C ± 0,5 °C.

**3.** Den faste, orale farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 1, hvori oppløsningsraten av doseringsformen in vitro er mellom 0 og 10 % legemiddel frisatt etter 6 timer, mellom 15 og 28 % frisatt etter 10 timer, mellom 40 og  
30 60 % frisatt etter 12 timer og mellom 80 % og 95 % frisatt etter 15 timer, og hvori mengden av aktiv ingrediens frisatt per time øker fra perioden mellom 20 % frisatt og 65 % frisatt, målt av USP-apparat I i hvilken sammensetningen plasseres i 700 ml vandig løsning av 0,1 N HCl pH 1,1 i opptil 2 timer etterfulgt av 2-6 timer i natriumfosfatbuffer ved pH 6,0; etterfulgt av 6-20 timer i natriumfosfatbuffer, pH 7,2 ved 37 °C ± 0,5 °C.

**4.** Den faste, orale farmasøytiske sammensetningen ifølge hvilke som helst av kravene 1-3, hvori ikke mer enn 10 % av middelet frisettes innen 6 timer, og

35

ikke mer enn 50 % av middelet frisettes innen 12 timer når det plasseres i vandig løsning av 0,1 N HCl i to timer etterfulgt av fosfatbufret løsning ved pH 6,8 og 37 °C ± 0,5 °C, og hvori, når sammensetningen administreres til et menneske, viser et plott av plasmakonsentrasjon versus tid etter administrering et maksimum mellom 12 og 20 timer etter administrering.

5

**5.** Den faste, orale farmasøytiske sammensetningen ifølge hvilke som helst av kravene 1-4, hvori kjernen omfatter amfetamin, dekstroamfetamin, metylfenidat eller en isomer, en racemisk blanding, et prodrug eller et farmasøytisk salt av en hvilken som helst derav.

10

**6.** Den faste, orale farmasøytiske sammensetningen ifølge hvilke som helst av kravene 1-5, hvori kjernen omfatter én eller flere eksipienter valgt fra polyvinylpyrrolidon, hydroksypropylmetylcellulose, laktose, sukrose, mikrokrySTALLinsk cellulose og kombinasjoner av hvilke som helst derav.

15

**7.** Den faste, orale farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 1-6, hvori laget med forsinket frisetting omfatter celluloseacetatftalat, celluloseacetatrimaletat, hydroksylpropylmetylcelluloseftalat, polyvinylacetatftalat, akrylpolymer, polyvinylacetal-dietyl-aminoacetat, hydroksypropylmetylcelluloseacetatsuksinat, celluloseacetatrimellitat, skjellakk, metakrylsyre-kopolymerer, Eudragit L30D, Eudragit L100, Eudragit FS30D, Eudragit S100 eller en kombinasjon av hvilke som helst derav.

20

**8.** Den faste, orale farmasøytiske sammensetningen ifølge hvilke som helst av kravene 1-7, hvori laget med forsinket frisetting omfatter et mykningsmiddel valgt fra dibutylsebacat (DBS), tributylcitrat, acetyltributylcitrat, acetyltrietylcitrat, mineralolje, ricinusolje eller en fast olje.

25

**9.** Den faste, orale farmasøytiske sammensetningen ifølge hvilke som helst av kravene 1-8, hvori laget med forsinket frisetting omfatter metakrylsyre-kopolymer type B, mono- og diglyserider, dibutylsebacat og polysorbat 80.

30

**10.** Den faste, orale farmasøytiske sammensetningen ifølge hvilke som helst av kravene 1-9, hvori laget med vedvarende frisetting omfatter et celluloseeterderivat, en akrylharpiks, en kopolymer av akrylsyre- og

35

metakrylsyreestere med katernære ammoniumgrupper, en kopolymer av akrylsyre- og metakrylsyreestere eller en kombinasjon av hvilke som helst derav.

5       **11.** Den faste, orale farmasøytiske sammensetningen ifølge hvilke som helst av kravene 1-10, hvori laget med vedvarende frisetting omfatter etylcellulose, hydroksypropylcellulose og magnesiumstearat.

10       **12.** Den faste, orale farmasøytiske sammensetningen ifølge hvilke som helst av kravene 1-11, inneholdt i en vannløselig kapsel som tilveiebringer en enkeltdose av den faste, orale farmasøytiske sammensetningen.

15       **13.** Fast, oral farmasøytisk sammensetning ifølge hvilke som helst av kravene 1-12 omfattende en terapeutisk mengde av en sentralnervesystemstimulant hvori sammensetningen, når den administreres oralt til et menneske, tilveiebringer en forsinket frisetting av sentralnervesystemstimulanten fra 4 til 12 timer og en maksimal serumkonsentrasjon ( $C_{max}$ ) fra 10 til 16 timer etter administrering.

20       **14.** Den faste, orale farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 13, hvori serumområdet under kurven 6 timer ( $AUC_{0-6}$ ) etter administrering er mindre enn ca. 2 % av total  $AUC_{0-\infty}$ .

25       **15.** Den faste, orale farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 13 eller 14, hvori serumområdet under kurven 10 timer ( $AUC_{0-10}$ ) etter administrering er mindre enn ca. 7 % av total  $AUC_{0-\infty}$ .

30       **16.** Anvendelse av en sammensetning ifølge hvilket som helst foregående krav for fremstilling av et medikament for behandling av en tilstand hos et individ med en lidelse eller tilstand som responderer på administrering av en sentralnervesystemstimulant.

35       **17.** Anvendelse ifølge krav 16, hvori lidelsen eller tilstanden er oppmerksomhetsforstyrrelse, oppmerksomhetsforstyrrelse med hyperaktivitet, overdreven søvnighet på dagtid, alvorlig depressiv lidelse, bipolar depresjon, negative symptomer ved schizofreni, kronisk utmattelse, utmattelse assosiert med kjemoterapi eller overspisingsforstyrrelse.