



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2844222 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.02.10
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.11.13
(86)	European Application Nr.	13723033.0
(86)	European Filing Date	2013.04.29
(87)	The European Application's Publication Date	2015.03.11
(30)	Priority	2012.04.30, EP, 12166110 2012.04.30, US, 201261640217 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
(73)	Proprietor	TILLOTTS PHARMA AG, Baslerstrasse 15, 4310 Rheinfelden, Sveits
(72)	Inventor	BRAVO GONZÁLEZ, Roberto Carlos, Lindenstrasse 6, CH-4102 Binningen, Sveits BUSER, Thomas, Gempenstrasse 19, CH-4412 Nuglar, Sveits GOUTTE, Frédéric Jean-Claude, 4 rue du Ried, F-68130 Schwoben, Frankrike BASIT, Abdul, Waseh, 55 Alicia Gardens, HarrowMiddlesex HA3 8JB, Storbritannia VARUM, Felipe, José, Oliveria, Efringerstrasse 86, CH-4057 Basel, Sveits FREIRE, Ana, Cristina, 92 West Cotton CloseRiverside Wharf, Northampton NN4 8BY, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	Novagraaf Brevets, Bâtiment O2, 2 rue Sarah Bernhardt CS90017, 92665 ASNIÈRES-SUR-SEINE CEDEX, Frankrike

(54) Title **A DELAYED RELEASE DRUG FORMULATION**

(56) References
Cited:

WO-A1-96/36321
US-A1- 2004 028 737
US-A1- 2007 243 253
US-A- 5 422 121
WO-A1-2008/135090

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, XP009161434, ISSN: 2162-660X

MASATAKA KATSUMA ET AL: "Studies on lactulose formulations for colon-specific drug delivery", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, vol. 249, no. 1-2, 1 December 2002 (2002-12-01), pages 33-43, XP055033720, ISSN: 0378-5173, DOI: 10.1016/S0378-5173(02)00429-5

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. Legemiddelformulering med forsinket frigjøring til oral administrasjon for levering av et legemiddel til kolonen til en pasient, formuleringen omfattende:

5

kjerne og belegg til kjernen, kjernen omfattende et legemiddel og belegget omfattende et ytre lag og et indre lag,

det ytre laget omfattende en blanding av et første polymermateriale som er mottakelig for angrep av kolonbakterier og et andre polymermateriale som har en pH-terskel på pH 6 eller høyere, og

10

det indre laget omfattende et tredje polymermateriale som er oppløselig i tarmfluid eller mage-tarm-fluid, det tredje polymermaterialet er en polykarboksylsyrepolymer som er minste delvis nøytralisert med minst 10 % av karboksylsyregruppen i formen av karboksylatanioner,

15

hvor det ytre laget påføres direkte på det innvendige laget ved anvendelse av et belegningspreparat dannet ved å kombinere det første polymerpreparatet i et vannholdig middel med det andre polymerpreparatet i et organisk middel.

20

2. Legemiddelformulering med forsinket frigjøring ifølge krav 1, hvor det organiske midlet omfatter etanol.

3. Legemiddelformulering med forsinket frigjøring ifølge krav 1 eller krav 2, hvor det organiske midlet inneholder fra 2 % til 10 % faste polymerer.

25

4. Legemiddelformulering med forsinket frigjøring ifølge hvilket som helst foregående krav, hvor det vannholdige midlet er en blanding av vann og en C1- eller C6-alkohol, fortrinnsvis butan-1-ol.

5. Legemiddelformulering med forsinket frigjøring ifølge krav 4, hvori forholdet mellom vann og alkohol i blandingen er minst 5:1, fortrinnsvis omtrent 11:1.
- 5 6. Legemiddelformulering med forsinket frigjøring ifølge hvilket som helst foregående krav, hvori det første og andre polymermaterialet er tilstede i det utvendige laget i et forhold på inntil omtrent 60:40.
- 10 7. Legemiddelformulering med forsinket frigjøring ifølge hvilket som helst foregående krav, hvori polykarboksylsyrepolymeren er fullt nøytralisert.
8. Legemiddelformulering med forsinket frigjøring ifølge hvilket som helst foregående krav, hvori det tredje polymermaterialet er en fullt nøytralisert ko-polymer av (met)akrylsyre og (met)akrylsyre-metylester.
- 15 9. Legemiddelformulering med forsinket frigjøring ifølge hvilket som helst foregående krav, hvori formuleringen omfatter et isolasjonslag mellom kjernen og det innvendige laget, isolasjonslaget omfattende en ikke-ionisk polymer som er oppløselig i tarmfluid eller mage-tarm-fluid.
- 20 10. Legemiddelformulering med forsinket frigjøring ifølge hvilket som helst foregående krav, hvori det innvendige laget omfatter minst ett additiv valgt fra et buffermiddel og en base.
- 25 11. Legemiddelformulering med forsinket frigjøring ifølge krav 10, hvori bufferen er kaliumdihydrogenfosfat.

12. Legemiddelformulering med forsinket frigjøring ifølge krav 10 eller 11, hvori bufferen er tilstede i det innvendige laget i mengde fra 0,1 vekt-% til 20 vekt-% basert på tørrvekten til det tredje polymermaterialet.
- 5 13. Legemiddelformulering med forsinket frigjøring ifølge krav 10 til 12, hvori bufferen er natriumhydroksid.
14. Fremgangsmåte for å fremstille en legemiddelformulering med forsinket frigjøring til oral administrasjon av et legemiddel til kolonen ifølge krav 1, fremgangsmåten omfattende:
- 10
- danne en kjerne omfattende et legemiddel;
- belegge kjernen ved anvendelse av et innvendig belegningspreparat omfattende et tredje polymermateriale som er oppløselig i tarmfluid eller
- 15 mage-tarm-fluid, i et solvenssystem, for å danne en intermediærbelagt kjerne;
- kombinere et vannholdig preparat av et første polymermateriale som er mottakelig for angrep av kolonbakterier med et organisk preparatet til et
- andre polymermateriale som har en pH terskel på pH 6 eller høyere, for å
- 20 danne et belegningspreparatet til det utvendige laget; og
- belegge den intermediærbelagte kjernen med belegningspreparatet til det utvendige laget for å danne en kjerne med belagt utvendig lag,
- hvor det tredje polymermaterialet er en polykarboksylsyre som er minste
- delvis nøytralisert med minst 10 % av karboksylsyregruppene i form av
- 25 karboksylatanonioner.

15. Fremgangsmåte ifølge krav 14, hvori kjernen er forhåndsbelagt ved anvendelse av et belegningspreparat til isolasjonslaget omfattende en ikke-ionisk polymer som er oppløselig i tarmfluid eller mage-tarm-fluid.
- 5 16. Fremgangsmåte ifølge krav 15, hvori belegningspreparatet til isolasjonslaget er vannholdig.
17. Fremgangsmåte ifølge krav 14, hvori kjernen belegges direkte ved anvendelse av belegningspreparatet til det innvendige laget for å danne den intermediærbelagte kjernen.
- 10 18. Fremgangsmåte ifølge krav 14 til 17, hvori solvenssystemet til belegningspreparatet til det innvendige laget er vannholdig.
- 15 19. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 14 til 18, fremgangsmåten omfattende å dispergere en polykarboksylsyre i en solvens, eventuelt med et buffermiddel, og tilsette basen for å minst delvis nøytralisere polykarboksylsyrepolymeren for å danne et innvendig belegningspreparat.
- 20 20. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 14 til 19, hvori mengden base som tilsettes, er mer enn nok for å nøytralisere polykarboksylsyrepolymeren fullt.
21. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 14 til 20, hvori pH-verdien til det innvendige belegningspreparatet justeres til å være fra pH 7,5 til pH 10, fortrinnsvis fra pH 7,5 til pH 8,5, aller helst omtrent pH 8.
- 25 22. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 14, til 21, hvori basen er natriumhydroksid.