



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2943185 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.04.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.11.18
(86)	European Application Nr.	14702977.1
(86)	European Filing Date	2014.01.09
(87)	The European Application's Publication Date	2015.11.18
(30)	Priority	2013.01.09, US, 201361750797 P 2013.02.08, US, 201361762833 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	Edgemont Pharmaceuticals, LLC Liquidating Trust, 1037 Raymond Blvd., Suite 1520, Newark, NJ 07102, USA
(72)	Inventor	SALTEL, Douglas A., c/o Edgemont Pharmaceuticals1250 Capital of Texas HwySouth Building 3Suite 400, Austin, Texas 78746, USA VACHON, Michael, c/o Edgemont Pharmaceuticals1250 Capital of Texas HwySouth Building 3Suite 400, Austin, Texas 78746, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **SUSTAINED RELEASE FORMULATIONS OF LORAZEPAM**

(56) References
Cited: WO-A1-2009/137067
 US-A1- 2008 031 944
 "CONTROLLED RELEASE ALPRAZOLAM FORMULATIONS", IP.COM JOURNAL, IP.COM INC., WEST HENRIETTA, NY, US, 18 March 2008 (2008-03-18), XP013124278, ISSN: 1533-0001

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 sammensetning, omfattende

(i) lorazepamkuler med langvarig frigjøring, hvor lorazepamkulene med langvarig frigjøring ikke frigjør 90% av lorazepam på mindre enn 2 timer i et USP Type 1-apparat (kurv) ved anvendelse av 0,1 N HC1 som løsningsmedium, og

(ii) lorazepamkuler med forsinket, langvarig frigjøring, hvor lorazepamkuler med forsinket, langvarig frigjøring omfatter lorazepamkuler med forlenget frigjøring med et ytre belegglag som forårsaker en forsinkelse i begynnelsen av frigjøringen,

hvor den totale mengden lorazepam inneholdt i nevnte sammensetning er 0,5 til 10 mg, typisk 1 til 6 mg, slik som 1 til 4 mg, hvor nevnte kuler med langvarig frigjøring omfatter lorazepam dispergert i en polymermatriks og nevnte kuler med forsinket frigjøring omfatter en kjerne med lorazepam dispergert i en polymermatriks og et enterisk belegg omgir nevnte kjerne, og hvor nevnte polymermatriks i kulene med langvarig frigjøring og i kulene med forsinket, langvarig frigjøring omfatter HPMC, polyakrylater eller polyetylenoksider.

2. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvor nevnte sammensetning,

administrert dosert en gang daglig, opprettholder en terapeutisk effekt i minst 24 timer.

3. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 eller 2, hvor minst 95%, og fortrinnsvis 100%, av lorazepam i nevnte sammensetning er inneholdt i kombinasjonen av nevnte kuler med langvarig frigjøring og nevnte kuler med forsinket, langvarig frigjøring.

4. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor nevnte kuler med langvarig frigjøring har en løsningsprofil i en to-medier, *in vitro* løsningstest slik at 20 til 70%, mer typisk 25 til 60%, og ofte 30 til 50%, av

lorazepam frigjøres på 2 timer; hvor nevnte to-medier, *in vitro* løsningstest utføres i to timer i et medium som inneholder 0,1 N HC1 og utføres deretter i et medium som omfatter en fosfatbuffer og har en pH på 7,4.

5. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 4, hvor nevnte løsningsprofil videre

inkluderer frigjøringen av 50% av lorazepam innen 1 til 5 timer og/eller frigjøring av 70% av lorazepam innen 4 til 10 timer.

6. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 4 eller 5, hvor nevnte løsningsprofil videre inkluderer at 90% av lorazepam ikke frigjøres før 10 timer.
7. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor
5 nevnte lorazepamkuler med forsinket frigjøring har en forsinkelse i frigjøring *in vivo* som er rundt 6 timer og/eller begynner i den høye pH-en i endeileum.
8. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvor
10 nevnte lorazepamkuler med forsinket, langvarig frigjøring har en løsningsprofil i to-medier, *in vitro* løsningsstest slik at frigjøringen av 90% av lorazepam skjer etter 10 timer, typisk etter 12 timer; hvor nevnte to-medier, *in vitro* løsningsstest utføres i to timer i et medium som inneholder 0,1 N HCl og utføres deretter i et medium som omfatter en fosfatbuffer og har en pH på 7,4.
- 15 9. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, hvor nevnte kuler med forsinket, langvarig frigjøring inneholder et forsinkelsesbelegg som er pH-avhengig, og hvor nevnte kuler med forsinket, langvarig frigjøring har en løsningsprofil i to-medier, *in vitro* løsningsstest slik at 20 til 80%, typisk 25 til 50%, av lorazepam frigjøres på 4 timer; hvor nevnte to-medier, *in vitro* løsningsstest utføres i
20 to timer i et medium som inneholder 0,1 N HCl og utføres deretter i et medium som omfatter en fosfatbuffer og har en pH på 7,4.
10. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, hvor det enteriske belegget er utformet for å frigjøre ved pH 7 eller høyere.
- 25 11. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, hvor nevnte sammensetning tilveiebringer, når den doseres en gang daglig, en lorazepamblodplasmalikevekt C_{max} på ikke større enn 12 ng/ml for hver 1 mg lorazepam.
- 30 12. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, hvor sammensetningen tilveiebringer, når den doseres en gang daglig, en lorazepamblodplasmalikevekt C_{min} på minst 5 ng/ml for hver 1 mg lorazepam.
- 35 13. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12, hvor nevnte sammensetninge, når den administreres en gang daglig, tilveiebringer en lorazepamblodplasmalikevekt C_{max} som er $\pm 35\%$ av den tilsvarende C_{max}

tilveiebragt ved tabletter med øyeblikkelig frigjøring gitt b.i.d. og med den samme totale daglige mengden lorazepam.

- 5 14. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, hvor nevnte sammensetning, når den administreres en gang daglig, tilveiebringer en lorazepamblodplasmalikevekt C_{min} som er $\pm 35\%$ av den tilsvarende C_{min} tiulveiebragt ved tabletter med øyeblikkelig frigjøring gitt b.i.d. og med den samme totale daglige mengden lorazepam.
- 10 15. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-14, hvor nevnte sammensetning utviser fortsatt absorpsjon av lorazepam utover 20 timer, fortrinnsvis i minst 24 timer, mer fortrinnsvis i minst 28 timer, og enda mer fortrinnsvis i minst 30 timer, som bestemt i farmakokinetisk enkeltdosestudie.
- 15 16. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-15 for anvendelse ved behandling av angstrelaterte lidelser hos en pasient, som omfatter å administrere en gang daglig til en pasient med behov derav sammensetningen i en tilstrekkelig dose for å tilveiebringe 24 timers terapeutisk effekt under likevektsforhold.