



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2968172 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/593 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/592 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.10.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.07.22
(86)	European Application Nr.	14717038.5
(86)	European Filing Date	2014.03.14
(87)	The European Application's Publication Date	2016.01.20
(30)	Priority	2013.03.15, US, 201361801896 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	EirGen Pharma Ltd., Westside Business Park Old Kilmeaden Road, Waterford X91 YV67, Irland
(72)	Inventor	WHITE, Jay, A., 194 Stelick Ave., Newmarket, Ontario L3X 1T3, Canada MELNICK, Joel, Z., 408 Brookside Drive, Wilmette, IL 60091, USA AGUDOAWU, Sammy, A., 3123 Cabano Crescent, Mississauga, Ontario L5M 0C5, Canada TABASH, Samir, P., 131 Toscana Drive, Whitby, Ontario L1R 2Z9, Canada
(74)	Agent or Attorney	Valet Patent Services, LLP, Siedlungsstrasse 4 A, 85253 ERDWEG, Tyskland

(54)	Title	STABILIZED MODIFIED RELEASE VITAMIN D FORMULATION AND METHOD OF ADMINISTRING SAME
(56)	References Cited:	WO-A1-2008/134512 WO-A2-2004/098617 WO-A2-2012/145491 WO-A1-96/00074 RAPURI P B ET AL: "Effect of vitamins D2 and D3 supplement use on serum 25OHD concentration in elderly women in summer and winter", CALCIFIED TISSUE INTERNATIONAL, NEW YORK, NY, US, vol. 74, no. 2, 1 February 2004 (2004-02-01), pages 150-156, XP002454820, ISSN: 0171-967X, DOI: 10.1007/S00223-003-0083-8

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. Oral formulering med kontrollert frigjøring av en vitamin D-forbindelse omfattende én eller begge av 25-hydroksyvitamin D₂ og 25-hydroksyvitamin D₃, hvor formuleringen er omfattende en matriks som løsbart binder og kontrollerbart frigjør vitamin D-forbindelsen, matriksen er omfattende en celluloseeter, hvori celluloseeteren er til stede i en mengde på minst 5 % av formuleringen, basert på den totale vekten av formuleringen ekskludert eventuelle ytterligere belegg eller skall (vekt-%).

2. Stabilisert oral formulering for kontrollert frigjøring av en vitamin D-forbindelse, hvor formuleringen er omfattende en blanding av:

én eller begge av 25-hydroksyvitamin D₂ og 25-hydroksyvitamin D₃;

en voksmatriks; og

et stabiliseringsmiddel, som omfatter en celluloseeter, hvori celluloseeteren er til stede i en mengde på minst 5 % av formuleringen, basert på den totale vekten av formuleringen ekskludert eventuelle ytterligere belegg eller skall (vekt-%).

3. Formuleringen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor formuleringen er omfattende en blanding av:

én eller begge av 25-hydroksyvitamin D₂ og 25-hydroksyvitamin D₃;

en voksmatriks; og

en effektiv mengde av et stabiliseringsmiddel, som omfatter en celluloseeter, for å opprettholde en forskjell på mindre enn 30 % mellom mengden av vitamin D-forbindelse frigjort på et hvilket som helst gitt tidspunkt etter fire timer under *in vitro*-oppløsningstesting etter eksponering i to måneder for lagringsbetingelser på 25 °C og 60 % relativ fuktighet og mengden frigjort ved det samme oppløsningstidspunktet under *in vitro*-oppløsning utført før formuleringen eksponeres for lagringsbetingelsene.

4. Formuleringen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor formuleringen er omfattende:

en aktivt lastet voksmatriks omfattende én av eller både 25-hydroksyvitamin D₂ og 25-hydroksyvitamin D₃; og

det celluloseeterstabiliserende midlet;

hvor i formuleringen frigjør en mengde av 25-hydroksyvitamin D under *in vitro*-oppløsning etter to måneders eksponering for lagring ved 25 °C og 60 % relativ fuktighet som varierer ved ethvert gitt oppløsningstidspunkt sammenlignet med mengden frigjort ved det samme oppløsningstidspunktet under *in vitro*-oppløsning utført før formuleringen eksponeres for lagringsbetingelsene med 30 % eller mindre i fravær av det cellulosestabiliserende midlet.

5. Formuleringen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor i celluloseeteren omfatter:

(a) en celluloseeter valgt fra gruppen som består av metylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, hydroksyetylmetylcellulose, hydroksyetylcellulose og hydroksypropylcellulose; eller

(b) hydroksypropylmetylcellulose.

6. Formuleringen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor i matriksen omfatter en voksmatriks omfattende et middel for kontrollert frigjøring, en emulgator og en absorpsjonsforsterker.

7. Formuleringen ifølge krav 6, hvor i:

(a) midlet med kontrollert frigjøring omfatter paraffin; og/eller

(b) emulgatoren har en HLB-verdi mindre enn 7, hvor i emulgatoren eventuelt omfatter glyserolmonostearat; og/eller

(c) absorpsjonsforsterkeren har en HLB-verdi i et område på ca. 13 til ca. 18, hvor i eventuelt absorpsjonsforsterkeren er en blanding av lauroylmakrogolglyserider og lauroylpolyoksyglyserider.

8. Formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 6–7, videre omfattende:

(a) en oljeaktig vehikkel; eller

(b) mineralolje.

9. Formuleringen ifølge krav 8, hvor i formuleringen omfatter ca. 20 vekt-% paraffin, ca. 20 vekt-% til ca. 25 vekt-% glyserolmonostearat, ca. 10 vekt-% av en blanding av lauroylmakrogolglyserider og lauroylpolyoksyglyserider, ca. 30 vekt-% til ca. 35 vekt-% mineralolje, og ca. 10 vekt-% til ca. 15 vekt-% hydroksypropylmetylcellulose.

10. Formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 6–9, hvori formuleringen omfatter:

- (a) glyserolmonostearat; og/eller
- (b) ett eller flere polyglykoliserte glyserider.

11. Doseringsform med langsom frigjøring i form av en oral kapsel, tablett, pose eller dragee, omfattende en formulering ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene.

12. Formulering eller stabilisert doseringsform med langsom frigjøring ifølge et hvilket som helst av kravene 1–11 for anvendelse i en behandlingsfremgangsmåte som omfatter:

- (a) vitamin D-tilskudd hos en pasient; eller
- (b) å behandle eller forebygge en vitamin D-responsiv sykdom hos en pasient.

13. Formuleringen eller doseringsformen for anvendelse i en behandlingsfremgangsmåte ifølge krav 12, hvori sykdommen er valgt fra kreft (f.eks. bryst-, lunge-, hud-, melanom-, tykktarms-, kolorektal-, endetarm-, prostata- og beinkreft), autoimmune sykdommer, for eksempel diabetes type I, multippel sklerose, revmatoid artritt, polymyositt, dermatomyositt, skleroderma, fibrose, Graves sykdom, Hashimotos sykdom, akutt eller kronisk transplantatavstøtning, akutt eller kronisk transplantat-mot-vert-sykdom, inflammatorisk tarmsykdom, Crohns sykdom, systemisk lupus erythematosus, Sjögrens syndrom, eksem og psoriasis, dermatitt, inkludert atopisk dermatitt, kontakteksem, allergisk dermatitt og/eller kronisk dermatitt, inflammatoriske sykdommer, for eksempel astma, kronisk obstruktiv lungesykdom, polycystisk nyresykdom, polycystisk ovariesyndrom, pankreatitt, nefritt, hepatitt, og/eller infeksjon, hypertensjon, hjerte- og karsykdommer, for eksempel personer med åreforkalkning, arteriosklerose, koronar arteriesykdom, cerebrovaskulær sykdom, perifer vaskulær sykdom, hjerteinfarkt, hjerteiskemi, cerebral iskemi, hjerneslag, kongestiv hjertesvikt, kardiomyopati, fedme eller andre vektforstyrrelser, lipidforstyrrelser (f.eks. hyperlipidemi, dyslipidemi inkludert assosiert diabetisk dyslipidemi og blandet dyslipidemi hypoalfalipoproteinemi, hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, og lav HDL (lipoprotein med høy tetthet)), metabolske forstyrrelser (f.eks. metabolsk syndrom, diabetes mellitus type II, diabetes mellitus type I, hyperinsulinemi, nedsatt glukosetoleranse, insulinresistens, diabetisk komplikasjon inkludert nevropati, nefropati, osteoporose, retinopati, diabetisk fotsår og grå stær) og/eller trombose.

14. Formuleringen eller doseringsformen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge krav 12, hvori sykdommen er valgt fra (i) i paratyroid-hypoparatyreoidisme, Pseudohypo-paratyreoidisme, sekundær hyperparatyreoidisme; (ii) diabetes i bukspyttkjertelen; (iii) medullært karsinom i skjoldbruskkjertelen; (iv) psoriasis i huden; sårheling; (v) sarkoidose og tuberkulose i lungene; (vi) kronisk nyresykdom i nyren, hypofosfatemisk VDRR, vitamin D-avhengig rakitt; (vii) krampestillende behandling i bein, fibrogenesis imperfecta ossium, osteitis fibrosa cystica, osteomalasi, osteoporose, osteopeni, osteosklerose, renal osteodystrofi, rakitt; (viii) glukokortikoidantagonisme i tarmen, idiopatisk hyperkalsemi, malabsorpsjonssyndrom, steatoré, tropisk sprue; og (ix) autoimmune forstyrrelser.

15. Formuleringen eller doseringsformen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge krav 12, hvori sykdommen:

(a) er valgt fra kreft, dermatologiske forstyrrelser (for eksempel psoriasis), paratyroidforstyrrelser (for eksempel hyperparatyreoidisme og sekundær hyperparatyreoidisme), beinforstyrrelser (for eksempel osteoporose) og autoimmune forstyrrelser; eller

(b) er sekundær hyperparatyreoidisme.

16. Formuleringen eller doseringsformen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge et hvilket som helst av kravene 12–15, hvori pasienten:

(a) har kronisk nyresykdom (CKD); eller

(b) har kronisk nyresykdom som er fase 3 eller 4; eller

(c) har kronisk nyresykdom som er fase 3 eller 4 og har vitamin-D-mangel.

17. Formuleringen eller doseringsformen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge et hvilket som helst av kravene 12–16, hvori pasienten er:

(a) menneske; eller

(b) et voksent menneske.

18. Formuleringen eller doseringsformen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge krav 17, alternativ (b), hvori formuleringen eller doseringsformen

administreres til en voksen pasient som lider av hyperparatyreoidisme sekundært til kronisk nyresykdom av fase 3 eller 4.

19. Formuleringen eller doseringsformen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge krav 18, hvori formuleringen tilveiebringer 25-hydroksyvitamin D₃ i en oral formulering med kontrollert frigjøring omfattende en matriks som løsbart binder og kontrollerbart frigjør 25-hydroksyvitamin D₃, matriksen omfattende en celluloseeter, hvori celluloseeteren er til stede i en mengde på minst 5 vekt-% av formuleringen.

20. Formuleringen eller doseringsformen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge krav 18 eller krav 19, hvori pasienten mangler vitamin D, har serum-25-hydroksyvitamin-D-nivåer mindre enn 30 ng/ml.