



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2968351 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/4174 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.01.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.08.29
(86)	European Application Nr.	14774006.2
(86)	European Filing Date	2014.03.10
(87)	The European Application's Publication Date	2016.01.20
(30)	Priority	2013.03.14, US, 201313829984
(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	Allergan Holdings Unlimited Company, Clonshaugh Business & Technology Park, Dublin 17, Irland
(72)	Inventor	CEULEMANS, Jens, Jozef, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia COSTELLO, Tim, 300 North 3rd Street Suite 110, Wilmington, NC 28401, USA JANS, Eugene, Maria Jozef, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia HEYNS, Philip, Erna H., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge

(54)	Title	OPIOID RECEPTOR MODULATOR DOSAGE FORMULATIONS
(56)	References Cited:	US-A1- 2010 249 045, EP-B1- 2 653 465, BRESLIN HENRY J ET AL: "Identification of a dual OR antagonist/ OR agonist as a potential therapeutic for diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome (IBS-d)", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 22, no. 14, 8 May 2012 (2012-05-08), pages 4869-4872, XP028504462, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2012.05.042 [retrieved on 2012-05-24], US-A1- 2012 282 336, US-A1- 2005 203 143, WADE P R ET AL: "Modulation of gastrointestinal function by MuDelta, a mixed [micro] opioid receptor agonist/ [micro] opioid receptor antagonist.", BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY NOV 2012, vol. 167, no. 5, November 2012 (2012-11), pages 1111-1125, XP002759908, ISSN: 1476-5381

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 farmasøytisk doseringsformulering som er en misbrukshindrende formulering omfattende fra omkring 5 – 20 vekt% av 5-({[2-amino-3-(4-karbamoyl-2,6-dimetyl-fenyl)-propionyl]-[1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-etyl]-amino}-metyl)-2-metoksy-benzosyre, fra omkring 60 – 80 vekt% av silisifisert mikroskrystallinsk cellulose, fra omkring 0,45 – 1,0 vekt% av kolloidal silika, fra omkring 2 – 8 vekt% krospovidon, fra omkring 1 – 20 vekt% mannitol og fra omkring 0,45 – 1 vekt% magnesiumstearat, hvor nevnte formulering eventuelt ytterligere omfatter
- 10 (i) et filmbelegg, eller/og
(ii) minst én inert farmasøytisk eksipient valg fra et farmasøytisk akseptabelt oppløsningshastighetsmodifiserende middel, et farmasøytisk akseptabelt plastifiseringsmiddel, et farmasøytisk akseptabelt fargestoff, et farmasøytisk akseptabelt opakifiseringsmiddel, et farmasøytisk akseptabelt anti-
- 15 oksidasjonsmiddel, et farmasøytisk akseptabelt preservativ, et smaksstoff, et nøytraliseringsmiddel, et bufringsmiddel og kombinasjoner derav.
- 2.** Fast farmasøytisk doseringsformulering ifølge krav 1, formulert som en tablett eller som en kapsel.
- 3.** Fast farmasøytisk doseringsformulering ifølge et hvilket som helst av de
- 20 foregående krav, ytterligere omfattende et filmbelegg.
- 4.** Fast farmasøytisk doseringsformulering ifølge krav 1, hvor nevnte faste farmasøytiske doseringsformulering er en misbrukshindrende, mono-fasisk farmasøytisk sammensetning som er egnet for enkel dose-administrasjon for behandling av en tilstand fremmet av en opioid-reseptor, bestående i hovedsak av
- 25 omkring 20 mg/dose til omkring 200 mg/dose av 5-({[2-amino-3-(4-karbamoyl-2,6-dimetyl-fenyl)-propionyl]-[1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-etyl]-amino}-metyl)-2-metoksy-benzosyre, fra omkring 60 – 80 vekt% av silisifisert mikroskrystallinsk cellulose, fra omkring 0,55 – 0,95 vekt% av kolloidal silika, fra omkring 5 – 15 vekt% av mannitol, fra omkring 3 – 7 vekt% av krospovidon, og fra omkring 0,55 –
- 30 0,95 vekt% av magnesiumstearat, hvor nevnte formulering ytterligere omfatter
- (i) et filmbelegg, eller/og
(ii) minst én inert farmasøytisk eksipient valgt fra et farmasøytisk akseptabelt oppløsningshastighetsmodifiserende middel, et farmasøytisk akseptabelt

plastifiseringsmiddel, et farmasøytisk akseptabelt fargestoff, et farmasøytisk akseptabelt opakifiseringsmiddel, farmasøytisk akseptabelt anti-oksidasjonsmiddel, et farmasøytisk akseptabelt preservativ, et smaksstoff, et nøytraliseringsmiddel, et bufringsmiddel og kombinasjoner derav.

- 5 **5.** Fast farmasøytisk doseringsformulering ifølge krav 4, hvor den misbrukshindrende, mono-fasisk farmasøytiske sammensetningen består i hovedsak av omkring 20 mg/dose til omkring 200 mg/dose av 5-({[2-amino-3-(4-karbamoyl-2,6-dimetyl-fenyl)-propionyl]-[1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-etyl]-amino}-metyl)-2-metoksy-benzosyre, omkring 71 vekt% av silisifisert
- 10 mikrokrystallinsk cellulose, omkring 0,75 vekt% av kolloidal silika, omkring 10 vekt% av mannitol, omkring 5 vekt% av krospovidon, og omkring 0,75 vekt% av magnesiumstearat,
- hvor nevnte formulering ytterligere omfatter
- (i) et filmbelegg, eller/og
- 15 (ii) minst én inert farmasøytisk eksipient valgt fra et farmasøytisk akseptabelt oppløsningshastighetsmodifiserende middel, et farmasøytisk akseptabelt plastifiseringsmiddel, et farmasøytisk akseptabelt fargestoff, et farmasøytisk akseptabelt opakifiseringsmiddel, farmasøytisk akseptabelt anti-oksidasjonsmiddel, et farmasøytisk akseptabelt preservativ, et smaksstoff, et nøytraliseringsmiddel, et
- 20 bufringsmiddel og kombinasjoner derav.

- 6.** Fast farmasøytisk doseringsformulering ifølge et hvilket som helst av de foregående krav for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller letting av en tilstand fremmet av en opioid-reseptor omfattende å administrere den faste farmasøytiske doseringsformuleringen ifølge et hvilket som helst av de foregående
- 25 krav til et individ som har behov for slik behandling.

- 7.** Fast farmasøytisk doseringsformulering for anvendelse ifølge krav 6, hvor administreringen omfatter administrering av 5-({[2-amino-3-(4-karbamoyl-2,6-dimetyl-fenyl)-propionyl]-[1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-etyl]-amino}-metyl)-2-metoksy-benzosyre til individet
- 30 (i) mellom to administrasjoner per dag og åtte administrasjoner per dag; eller
- (ii) én gang daglig.

8. Fremgangsmåte for fremstilling av en fast farmasøytisk doseringsformulering ifølge et hvilket som helst av de foregående krav omfattende:

- (i) å blande 5-({[2-amino-3-(4-karbamoyl-2,6-dimetyl-fenyl)-propionyl]-[1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-etyl]-amino}-metyl)-2-metoksy-benzosyre med silisifisert mikrokrySTALLinsk cellulose, mannitol, kolloidal silika og krospovidon; og
- (ii) å danne tørrblandingen til en fast doseringsformulering.

- 5 **9.** Misbrukshindrende, mono-fasisk farmasøytisk sammensetning egnet for enkel doseadministrering for behandling av en tilstand fremmet av en opioid-reseptor bestående i hovedsak av:
- omkring 75 mg av 5-({[2-amino-3-(4-karbamoyl-2,6-dimetyl-fenyl)-propionyl]-[1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-etyl]-amino}-metyl)-2-metoksy-benzosyre;
- 10 omkring 426 mg silisifisert mikrokrySTALLinsk cellulose;
- omkring 4,5 mg kolloidal silika;
- omkring 60 mg mannitol;
- omkring 30 mg krospovidon; og,
- omkring 4,5 mg per vekt magnesiumstearat,
- 15 hvor nevnte formulering eventuelt ytterligere omfatter
- (i) et filmbelegg, eller/og
 - (ii) minst én inert farmasøytisk eksipient valgt fra et farmasøytisk akseptabelt oppløsningshastighetsmodifiserende middel, et farmasøytisk akseptabelt plastifiseringsmiddel, et farmasøytisk akseptabelt fargestoff, et farmasøytisk
- 20 akseptabelt opakifiseringsmiddel, farmasøytisk akseptabelt anti-oksidasjonsmiddel, et farmasøytisk akseptabelt preservativ, et smaksstoff, et nøytraliseringsmiddel, et bufringsmiddel og blandinger derav.

- 10.** Misbrukshindrende, mono-fasisk farmasøytisk sammensetning egnet for enkel dose-administrasjon for behandling av en tilstand fremmet av en opioid-reseptor, bestående i hovedsak av:
- 25 omkring 100 mg av 5-({[2-amino-3-(4-karbamoyl-2,6-dimetyl-fenyl)-propionyl]-[1-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-etyl]-amino}-metyl)-2-metoksy-benzosyre;
- omkring 568 mg silisifisert mikrokrySTALLinsk cellulose;
- omkring 6 mg kolloidal silika;
- 30 omkring 80 mg mannitol;
- omkring 40 mg krospovidon; og
- omkring 6 mg per vekt magnesiumstearat,
- hvor nevnte formulering eventuelt ytterligere omfatter
- (i) et filmbelegg, eller/og

(ii) minst én inert farmasøytisk eksipient valgt fra et farmasøytisk akseptabelt oppløsningshastighetsmodifiserende middel, et farmasøytisk akseptabelt plastifiseringsmiddel, et farmasøytisk akseptabelt fargestoff, et farmasøytisk akseptabelt opakifiseringsmiddel, farmasøytisk akseptabelt anti-oksidasjonsmiddel, et farmasøytisk akseptabelt preservativ, et smaksstoff, et nøytraliseringsmiddel, et bufringsmiddel og blandinger derav.

11. Fast farmasøytisk doseringsformulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 5 og 9 – 10, hvor formuleringen omfatter et filmbelegg som er et vannoppløselig, pH-uavhengig filmbelegg.

10 **12.** Fast farmasøytisk doseringsformulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 5 og 9 – 11, hvor formuleringen omfatter et filmbelegg som er til stede ved omkring 3 vekt% av den farmasøytiske sammensetningen.