



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3193840 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.10.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.05.19
(86)	European Application Nr.	15775371.6
(86)	European Filing Date	2015.09.15
(87)	The European Application's Publication Date	2017.07.26
(30)	Priority	2014.09.15, DK, 201470566
(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	Orphazyme A/S, c/o COBIS A/S Ole Maaløes Vej 3, 2200 Copenhagen N, Danmark
(72)	Inventor	HINSBY, Anders Mørkeberg, Sømarksvej 4, 2900 Hellerup, Danmark JENSEN, Thomas Kirkegaard, Rønneholmsvej 37, 2610 Rødovre, Danmark BOLWIG, Gert Mads, Vilvordevej 39A, 2920 Charlottenlund, Danmark CAMOZZI, Carlos Roberto, Lange Gasse 78, 4052 Basel, Sveits
(74)	Agent or Attorney	Budde Schou A/S, Dronningens Tværgade 30, 1302 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	ARIMOCLOMOL FORMULATION
(56)	References Cited:	WO-A1-03/026653 US-B1- 6 649 628 US-A1- 2009 227 572 US-A1- 2008 039 497

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 formulering med forlenget frigjøring som er en oral doseringsform omfattende

- a. aktiv farmasøytisk ingrediens valgt fra N-[2-hydroksy-3-(1-piperidiny)-propoksy]-pyridin-1-oksid-3-karboksimidoyl klorid, dets stereoisomerer og syreaddisjonssalter derav, og
- b. frigjøringskontrollerende hjelpestoff som tilveiebringer utvidet frigjøring av den aktive farmasøytiske ingrediensen sammenlignet med en tilsvarende mengde av N-[2-hydroksy-3-(1-piperidiny)-propoksy]-pyridin-1-oksid-3-karboksimidoyl klorid, dets stereoisomerer og syreaddisjonssalter derav administrert av en oral doseringsform med øyeblikkelig frigivelse og/eller ved bolus IV-injeksjon.

2. Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 1, hvori formuleringen reduserer C_{max}, og

- i) hvori C_{max} reduseres med en faktor på minst 10 %, slik som en faktor på minst 20 %, slik som en faktor på minst 30 %, slik som en faktor på minst 40 %, slik som en faktor på minst 50 %, slik som en faktor på minst 60 %, slik som en faktor på minst 70 %, slik som en faktor på minst 80 %, slik som en faktor på minst 90 %, slik som en faktor på minst 100 %;
- ii) hvori C_{max} reduseres mens den aktive eksponering for farmasøytisk ingrediens opprettholdes og/eller AUC;
- iii) hvori C_{max} reduseres i forhold til total eksponering gitt som uttrykt av området under kurven (AUC); og/eller
- iv) hvori C_{max} er lavere enn den halvmaksimale hemningen (IC₅₀) av den aktive farmasøytiske ingrediensen for OCT2.

3. Den farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori formuleringen skal administreres én gang daglig eller to ganger daglig.

4. Den farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, formuleringen

- i) har en oppløsningshastighet på 85 % av den aktive farmasøytiske ingrediensen som frigjøres innen 3 til 5 timer, eller

ii) har en oppløsningshastighet på 85 % av den aktive farmasøytiske ingrediensen frigjort etter minst 6 timer.

5. Den farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori formuleringen omfatter en indre matrise og minst ett ytre belegg, den indre matrisen omfattende den aktive farmasøytiske ingrediensen.

6. Den farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori formuleringen er en belagt kule omfattende et indre kule-substrat og et ytre belegg omfattende et eller flere individuelle lag, hvor det ytre belegget omfatter den aktive farmasøytiske ingrediensen.

7. Den farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori formuleringen er i form av granuler med forlenget frigjøring omfattende N-[2-hydroksy-3-(1-piperidiny)-propoksy]-pyridin-1-oksid-3-karboksimidoyl klorid, dets stereoisomerer og syreaddisjonssalter derav, og et frigjøringskontrollerende hjelpestoff.

8. Den farmasøytisk formulering ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den aktive farmasøytiske ingrediensen velges fra gruppen bestående av:

- a. racematen til N-[2-hydroksy-3-(1-piperidiny)-propoksy]-pyridin-1-oksid-3-karboksimidoyl klorid,
- b. optisk aktiv stereoisomer av N-[2-hydroksy-3-(1-piperidiny)-propoksy]-pyridin-1-oksid-3-karboksimidoyl klorid,
- c. enantiomer av N-[2-hydroksy-3-(1-piperidiny)-propoksy]-pyridin-1-oksid-3-karboksimidoyl klorid,
- d. (+)-R-N-[2-hydroksy-3-(1-piperidiny)-propoksy]-pyridin-1-oksid-3-karboksimidoyl klorid,
- e. (-)-(S)-N-[2-hydroksy-3-(1-piperidiny)-propoksy]-pyridin-1-oksid-3-karboksimidoyl klorid,
- f. syreaddisjonssalt av N-[2-hydroksy-3-(1-piperidiny)-propoksy]-pyridin-1-oksid-3-karboksimidoyl klorid,
- g. N-[2-hydroksy-3-(1-piperidiny)-propoksy]-pyridin-1-oksid-3-karboksimidoyl kloridsitrat,

- h. N-[2-hydroksy-3-(1-piperidinyI)-propoksy]-pyridin-1-oksid-3-karboksimidoyl kloridmaleat,
- i. (+)-R-N-[2-hydroksy-3-(1-piperidinyI)-propoksy]-pyridin-1-oksid-3-karboksimidoyl kloridsitrat;
- j. (-)-S-N-[2-hydroksy-3-(1-piperidinyI)-propoksy]-pyridin-1-oksid-3-karboksimidoyl kloridsitrat;
- k. (+)-R-N-[2-hydroksy-3-(1-piperidinyI)-propoksy]-pyridin-1-oksid-3-karboksimidoyl kloridmaleat; og
- l. (-)-S-N-[2-hydroksy-3-(1-piperidinyI)-propoksy]-pyridin-1-oksid-3-karboksimidoyl kloridmaleat.

9. Den farmasøytiske formuleringen ifølge et av de foregående kravene, hvori den aktive farmasøytiske ingrediensen er (+)-R-N-[2-hydroksy-3-(1-piperidinyI)-propoksy]-pyridin-1-oksid-3-karboksimidoyl kloridsitrat.

10. Den farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori formuleringen omfatter, separat eller sammen, én eller flere ytterligere aktive farmasøytiske ingredienser.

11. Den farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, for anvendelse som et medikament hvori hemningen av OCT2 av den aktive farmasøytiske ingrediensen reduseres i et individ valgt fra gruppen bestående av en pediatrisk pasient; en pasient som viser økt serumkreatinin; og en pasient som har en sykdom valgt fra en nyresykdom (nefropati) inkludert ikke-inflammatorisk nefropati (nefroze) og inflammatorisk nefropati (nefritt); diabetes mellitus type I og diabetes mellitus type II og hypertensjon.

12. Den farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en pediatrisk sykdom, en lysosomal lagringssykdom (LSD) eller amyotrof lateral sklerose (ALS).

13. Den farmasøytiske formuleringen for anvendelse ifølge krav 12, hvori den lysosomale lagringssykdommen velges fra gruppen bestående av lipidlagringsforstyrrelser (eller lipidose) inkludert sfingolipidoser, gangliosidoser og

leukodystrofier; mucopolysakkaridoser, glykoproteinlagringsforstyrrelser (eller glykoproteinose) og mucolipidoser.