



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3332773 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**A61K 9/20 (2006.01)**  
**A61K 9/28 (2006.01)**  
**A61K 9/48 (2006.01)**  
**A61K 31/00 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

---

(45) Translation Published 2021.02.08

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2020.08.26

(86) European Application Nr. 18155036.9

(86) European Filing Date 2014.03.14

(87) The European Application's Publication Date 2018.06.13

(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

(62) Divided application EP2968172, 2014.03.14

(73) Proprietor OPKO Ireland Global Holdings, Limited, Boundary Hall, Cricket Square PO Box 1093, Grand Cayman KY1-1104, Cayman-øyene

(72) Inventor WHITE, Jay, A., 194 Stelick Ave., Newmarket, Ontario L3X 1T3, Canada  
MELNICK, Joel, Z., 408 Brookside Drive, Wilmette, IL Illinois 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 Budde Schou A/S, Dronningens Tværgade 30, 1302 KØBENHAVN K, Danmark

---

(54) Title **STABILIZED MODIFIED RELEASE VITAMIN D FORMULATION AND METHOD OF ADMINISTERING SAME**

(56) References Cited: WO-A1-96/00074  
WO-A1-2008/134512  
WO-A2-2012/145491  
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.** Stabilisert formulering for langsom frigjøring av en vitamin D-forbindelse, formuleringen omfattende en blanding av:

ett av eller både 25-hydroksyvitamin D<sub>2</sub> og 25-hydroksyvitamin D<sub>3</sub>;  
stabiliseringsmiddel omfattende et materiale valgt fra gruppen som består av: celluloseforbindelser, poloksamerer, poly(etylenoksid)polymerer, povidoner, dampede silikaer, og kombinasjoner derav, hvori stabiliseringsmidlet er til stede i en mengde på minst ca. 5 % av formuleringen, basert på den totale vekten av formuleringen unntatt ytterligere belegg eller skall (vekt-%), som er effektiv for å opprettholde en forskjell på mindre enn 30 % mellom mengden av vitamin D-forbindelse frigjort på et gitt tidspunkt etter fire timer under *in vitro*-oppløsning etter to måneders eksponering for lagringsforhold på 25 °C og 60 % relativ fuktighet og mengden frigjort ved det samme oppløsningstidspunktet under *in vitro*-oppløsning utført før formuleringen utsettes for lagringsforholdene; og sekundært tilsetningsstoff omfattende én eller flere forbindelser valgt fra gruppen som består av: kalsiumsalter, bisfosfonater, kalsimimetika, nikotinsyre, jern, fosfatbindere, kolekalsiferol, ergokalsiferol, aktive vitamin D-steroler, glykemiske kontrollmidler, hypertensjonskontrollmidler, antineoplastiske midler, og inhibitorer av CYP24, inhibitorer av cytokrom P450-enzymmer som kan bryte ned vitamin D-midler.

**2.** Formuleringen ifølge krav 1, omfattende en matriks som frigjørbart binder og styrbart frigjør det ene av eller både 25-hydroksyvitamin D<sub>2</sub> og 25-hydroksyvitamin D<sub>3</sub>.

**3.** Formuleringen ifølge krav 1, omfattende en lipofil matriks omfattende det ene av eller både 25-hydroksyvitamin D<sub>2</sub> og 25-hydroksyvitamin D<sub>3</sub>.

**4.** Formuleringen ifølge krav 3, hvori den lipofile matriksen omfatter en voks.

**5.** Formuleringen ifølge krav 1, hvori formuleringen er en oral formulering for langsom frigjøring av vitamin D-forbindelsen i mage-tarmkanalen til et individ som inntar formuleringen.

**6.** Formuleringen ifølge krav 1, hvori stabiliseringsmidlet omfatter en celluloseforbindelse.

**7.** Formuleringen ifølge krav 6, hvori celluloseforbindelsen omfatter en celluloseeter.

**8.** Formuleringen ifølge krav 7, hvori celluloseeteren omfatter én eller flere av metylcellulose, hydroksylpropylmetylcellulose, hydroksyletylmetylcellulose, hydroksyletylcellulose og hydroksylpropylcellulose.

**9.** Formuleringen ifølge krav 8, hvori celluloseforbindelsen omfatter hydroksylpropylmetylcellulose.

**10.** Formuleringen ifølge krav 1, hvori vitamin D-forbindelsen omfatter 25-hydroksyvitamin D<sub>3</sub>.

**11.** Doseringsform for langsom frigjøring i form av en kapsel, tablett, pose, drasjé eller stikkpille omfattende en formulering ifølge krav 1.

**12.** Den stabiliserte formuleringen ifølge krav 1, hvori det sekundære tilsetningsstoffet omfatter ett eller flere kalsiumsalter.

**13.** Den stabiliserte formuleringen ifølge krav 1, hvori det sekundære tilsetningsstoffet omfatter ett eller flere bisfosfonater.

**14.** Stabilisert formulering for langsom frigjøring av en vitamin D-forbindelse, formuleringen omfattende en blanding av:

én av eller både 25-hydroksyvitamin D<sub>2</sub> og 25-hydroksyvitamin D<sub>3</sub>;

ikke-voksmatriks; og

stabiliseringsmiddel omfattende et materiale valgt fra gruppen som består av: celluloseforbindelser, poloksamerer, poly(etylenoksid)polymerer, povidoner, dampede silikaer og kombinasjoner derav.

**15.** Formulering for langsom frigjøring for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en vitamin D-responssykdom, formuleringen for langsom frigjøring omfattende en blanding av:

én av eller både 25-hydroksyvitamin D<sub>2</sub> og 25-hydroksyvitamin D<sub>3</sub>; og stabiliseringsmiddel omfattende et materiale valgt fra gruppen som består av: celluloseforbindelser, poloksamerer, poly(etylenoksid)polymerer, povidoner, dampede silikaer og kombinasjoner derav, hvori stabiliseringsmidlet er til stede i en mengde på minst ca. 5 % av formuleringen, basert på den totale vekten av formuleringen unntatt eventuelle ekstra belegg eller skjell (vekt-%), som er effektiv for å opprettholde en forskjell på mindre enn 30 % mellom mengden av vitamin D-forbindelse frigjort på et gitt tidspunkt etter fire timer under *in vitro*-oppløsning etter to måneders eksponering for lagringsforhold ved 25 °C og 60 % relativ fuktighet og mengden frigjort ved det samme oppløsningstidspunktet under *in vitro*-oppløsning utført før formuleringen utsettes for lagringsforholdene;

fremgangsmåten omfattende å administrere formuleringen for langsom frigjøring til en pasient med behov derav, og administrere til pasienten et sekundært tilsetningsstoff omfattende én eller flere forbindelser valgt fra gruppen som består av: kalsiumsalter, bisfosfonater, kalsimimetika, nikotinsyre, jern, fosfatbindere, kolekalsiferol, ergokalsiferol, aktive vitamin D-steroler, midler for glykemisk kontroll, hypertensjonskontrollmidler, antineoplastiske midler og inhibitorer av CYP24, inhibitorer av cytokrom P450-enzymmer som kan bryte ned vitamin D-midler.

**16.** Formuleringen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge krav 15, hvori den vitamin-D-responsive sykdommen:

- (a) velges fra kreft, dermatologiske lidelser, paratyreoide lidelser, beinlidelser og autoimmune lidelser; eller
- (b) velges fra psoriasis, hyperparatyreoidisme, sekundær hyperparatyreoidisme og osteoporose; eller
- (c) er sekundær hyperparatyreoidisme.

**17.** Formuleringen for anvendelse i en behandlingsfremgangsmåte ifølge krav 15 eller 16, hvori pasienten:

- (a) har kronisk nyresykdom (CKD); eller
- (b) har kronisk nyresykdom som er stadie 3 eller 4; eller

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

**18.** Formuleringen for anvendelse i en behandlingsfremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 15 til 17, hvori pasienten er:

- (a) menneske; eller
- (b) voksent menneske.