



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3355856 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/401 (2006.01)

A21D 2/24 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/405 (2006.01)

A23L 33/15 (2016.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/4172 (2006.01)

A23L 33/16 (2016.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A23L 33/175 (2016.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.09.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.06.22
(86)	European Application Nr.	16774714.6
(86)	European Filing Date	2016.09.27
(87)	The European Application's Publication Date	2018.08.08
(30)	Priority	2015.09.28, US, 201562233695 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	APR APPLIED PHARMA RESEARCH S.A., Via Corti 5, 6828 Balerna, Sveits
(72)	Inventor	REINER, Alberto, Via Mentana 23/B, 22100 Como, Italia REINER, Giorgio, Via Rusconi 24, 22100 Como, Italia
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	MODIFIED RELEASE ORALLY ADMINISTERED AMINO ACID FORMULATIONS
------	-------	---

(56)	References Cited:	EP-A1- 1 774 858 WO-A1-2016/112170 WO-A1-00/67797 GB-A- 1 217 365 WO-A1-2011/043647 Anonymous: "Afenil Micro 3H", Internet citation, 2014, XP002765113, Retrieved from the Internet: URL: http://www.piamfarmaceutici.com/Intern et/medifood/Prodotti.aspx?P=100&C=12 [retrieved on 2016-12-09] GIOVANNINI MARCELLO ET AL: "Randomized Controlled Trial of a Protein Substitute with Prolonged Release on the Protein Status of Children with Phenylketonuria", JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF NUTRIT, vol. 33, no. 2, 2014, pages 103-110, XP008182551, ISSN: 0731-5724, DOI: 10.1080/07315724.2013.857281 [retrieved on 2014-04-14]
------	----------------------	--

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/>

3355856

1

PATENTKRAV

1. Aminosyreformulering for oral administrering, omfattende granulater av femten eller flere av de følgende aminosyrene i de oppgitte vektdelene:

Aminosyre	Vektdeler
L-alanin	2,0–12,0
L-arginin	3,0–10,5
L-asparaginsyre	5,0–10,5
L-cystin	1,5–4,0
L-glutaminsyre + Glutamin	7,0–25,0
Glysin	3,5–15,0
L-histidin	2,0–6,5
L-isoleucin	2,0–8,5
L-leucin	8,0–15,0
L-lysin	4,5–10,5
L-metionin	1,0–3,0
L-fenylalanin	0,0 eller 4,0–7,5
L-prolin	3,5–15,0
L-serin	2,0–8,5
L-treonin	4,0–7,5
L-tryptofan	1,0–4,0
L-tyrosin	0,0 eller 2,5–14,0
L-valin	2,5–10,0
L-karnitin	0,0–0,2
Taurin	0,05–1,0

5 hvori granulatene er belagt med et belegg på fra 1 vekt-% til 15 vekt-% etylcellulose basert på vekten av aminosyrene; og

hvor 2 g av aminosyrene i granulatene frigjør ikke mer enn 60 % av aminosyrene i løpet av 30 minutter med oppløsningstesting utført i et <711> USP

3355856

2

39 NF 34, skovlapparat, ved 37 °C, i 500 ml, 0,1 N saltsyre (pH 1,2), skovlhastighet 50 rpm.

2. Formuleringen ifølge krav 1, omfattende femten eller flere av de oppgitte aminosyrene i granulatene i de følgende vektdelene:

Aminosyre	Vektdeler
L-alanin	2,0–7,0
L-arginin	3,0–8,2
L-asparaginsyre	5,0–10,5
L-cystin	1,5–4,0
L-glutaminsyre + Glutamin	10,0–22,0
Glysin	4,0–8,0
L-histidin	2,5–5,0
L-isoleucin	4,0–7,0
L-leucin	8,0–14,0
L-lysin	4,9–9,0
L-metionin	1,0–3,0
L-fenylalanin	4,5–7,0
L-prolin	4,0–10,0
L-serin	3,0–7,0
L-treonin	4,0–6,5
L-tryptofan	1,5–3,0
L-tyrosin	6,5–12,0
L-valin	4,0–8,0
L-karnitin	0,05–0,2
Taurin	0,1–0,7

5

3. Formuleringen ifølge krav 1, omfattende de oppgitte essensielle aminosyrene, forgrenede aminosyrene eller store nøytrale aminosyrene i granulatene i de oppgitte vektdelene, hvori store nøytrale aminosyrer refererer til isoleucin, leucin, treonin, tryptofan, valin og histidin.

3355856

3

4. Formuleringen ifølge krav 1, omfattende femten eller flere av de følgende aminosyrene i granulatene i de oppgitte vektdelene:

Aminosyre	Vektdeler
L-alanin	2,0–7,0
L-arginin	3,0–8,0
L-asparaginsyre	5,0–10,5
L-cystin	1,5–3,0
L-glutaminsyre + Glutamin	11,0–22,0
Glysin	4,0–6,0
L-histidin	2,0–3,5
L-isoleucin	4,5–6,5
L-leucin	8,0–13,0
L-lysin	4,9–8,0
L-metionin	1,0–3,0
L-fenylalanin	0,0
L-prolin	5,0–8,2
L-serin	3,0–7,0
L-treonin	4,0–6,0
L-tryptofan	1,5–3,0
L-tyrosin	6,5–12,0
L-valin	4,0–8,0
L-karnitin	0,05–0,2
Taurin	0,2–0,5

omfattende 0,0 vektdeler L-fenylalanin.

5. Formuleringen ifølge krav 1, omfattende femten eller flere av de følgende aminosyrene i granulatene i de oppgitte vektdelene

Aminosyre	Vektdeler
L-alanin	3,5–5,0

L-arginin	7,0–8,0
L-asparaginsyre	6,0–8,0
L-cystin	2,5–3,5
L-glutaminsyre + Glutamin	8,0–12,0
Glysin	6,0–8,0
L-histidin	4,0–5,0
L-isoleucin	6,0–8,0
L-leucin	10,0–12,5
L-lysin	7,5–9,5
L-metionin	1,5–2,5
L-fenylalanin	0,0
L-prolin	7,5–9,0
L-serin	4,5–6,0
L-treonin	5,0–6,5
L-tryptofan	1,5–3,0
L-tyrosin	0,0
L-valin	6,5–8,0
L-karnitin	0,0–0,2
Taurin	0,05–0,5

omfattende 0,0 vektdeler L-tyrosin og 0,0 vektdeler L-fenylalanin.

6. Formuleringen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori formuleringen videre omfatter én eller flere ytterligere ingredienser valgt fra
- 5 gruppen som består av vitaminer, mineraler og karbohydrater, og/eller hvori formuleringen videre omfatter én eller flere ytterligere ingredienser valgt fra
- gruppen som består av kolin, inositol, vitamin A, vitamin D, vitamin E, vitamin K, vitamin C, tiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folat, vitamin B12, biotin, pantotensyre, kalium, kalsium, magnesium, jern, sink, kobber, mangan, selen,
- 10 krom, molybden, jod, natrium, svovel, fosfor, dokosaheksaensyre, eikosapentaensyre, arakidonsyre og lutein, og salter, chelater og estere derav.

7. Formuleringen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene videre omfattende et bulkmiddel valgt fra laktose, sukrose, dekstrose, sorbitol, fruktose og cellulosepulver; og/eller videre omfattende et desintegreringsmiddel valgt fra mikrokrySTALLinsk cellulose, stivelser, krysspovidon, natriumstivelsesglykolat og
- 5 krysskarmellosenatrium; og/eller videre omfattende et glidemiddel eller smøremiddel valgt fra talkum, maisstivelse, silisiumdioksid, natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat, kalsiumstearat, natriumstearat, stearinsyre, natriumstearyl fumarat, hydrogenert bomullsfrøolje, talkum, voks, cetylalkohol, glycerylstearat, glycerylpalmitat, glycerylbehenat, hydrogenerte vegetabiliske oljer
- 10 og stearylalkohol; og/eller videre omfattende et bindemiddel valgt fra natriumalginat eller et alginsyresalt; og/eller videre omfattende et smaksmaskerende middel valgt fra cellulosehydroksypropyletere (HPC); lavsubstituerte hydroksypropyletere (L-HPC); cellulosehydroksypropylmetyletere (HPMC); metylcellulosepolymerer; Etylcelluloser (EC) og blandinger derav;
- 15 Polyvinylalkohol (PVA); hydroksyetylcelluloser; karboksymetylcelluloser og salter av karboksymetylcelluloser (CMC); polyvinylalkohol og polyetylenglykolkopolymerer; monoglyserider, triglyserider, polyetylenglykoler, modifisert matstivelse, akrylpolymerer og blandinger av akrylpolymerer med celluloseetere; celluloseacetatftalat; sepifilmer slik som blandinger av HPMC og
- 20 stearinsyre, syklodekstriner og blandinger derav; og/eller omfattende et smaksstoff valgt fra akasiesirup, acesulfam K, alitam, anis, eple, aspartam, banan, fromasj, bær, solbær, butterscotch, kalsiumsitrat, kamfer, karamell, kirsebær, krem, sjokolade, kanel, tyggegummi, sitrus, sitruspunch, sitruskrem, sukkerspinn, kakao, cola, kjølig kirsebær, kjølig sitrus, sykamat, cylamat, dekstrose, eukalyptus,
- 25 eugenol, fruktose, fruktpunch, ingefær, glysyrrhetinat, glysyrrhiza (lakris) sirup, grape, grapefrukt, honning, isomalt, sitron, lime, sitronkrem monoammoniumglyrrhizinat, maltol, mannitol, lønn, marshmallow, mentol, myntekrem, blandet bær, neohesperidin DC, neotam, appelsin, pære, fersken, peppermynte, peppermyntekrem, bringebær, root beer, rom, sakkarin, safrol,
- 30 sorbitol, grønmynte, grønmyntekrem, jordbær, jordbærkrem, stevia, sukralose, sukrose, natriumsakkarin, sakkarin, aspartam, neotam, acesulfamkalium, mannitol, talin, xylitol, sukralose, sorbitol, sveitsisk krem, tagatose, tangerin, taumatin, tutti frutti, vanilje, valnøtt, vannmelon, villkirsebær, vintergrønt, xylitol eller en kombinasjon derav.

3355856

6

8. Formuleringen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, omfattende et bindemiddel som er natriumalginat eller et hvilket som helst annet alginsyresalt.

9. Formuleringen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori
5 granulatene er belagt med et første belegg på fra 1 vekt-% til 15 vekt-% etylcellulose og et andre belegg på fra 5 vekt-% til 15 vekt-% glyceryldibehenat basert på vekten av aminosyrene.

10. Fremgangsmåte for å lage en formulering ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene omfattende:

- 10 a. å tilveiebringe en første blanding omfattende et mangfold av aminosyrer;
- b. å bringe blandingen i kontakt med et fuktemiddel og et bindemiddel for å danne en våt blanding;
- c. eventuelt føre den våte blandingen gjennom en sikt for å danne et ensartet vått granulat;
- 15 d. å tørke det ensartede våte granulatet for å danne et tørt granulat;
- e. eventuelt føre det våte granulatet gjennom en sikt for å danne et ensartet vått granulat; og
- f. å belegge det ensartede tørre granulatet med en modifisert frigjørings sammensetning.

- 20 11. Formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, videre omfattende én eller flere frigjøringsmodifiserende eksipienser valgt fra gruppen som består av etylcellulose, glyceryldibehenat, celluloseacetat, vinylacetat/vinylklorid-kopolymerer, akrylat/metakrylat-kopolymerer, polyetylenoksid, hydroksypropylmetylcellulose, karragenan, alginsyre og salter
25 derav, hydroksyetylcellulose, hydroksypropylcellulose, karayagummi, akasiegummi, tragakantgummi, johannesbrødgummi, guar gummi, natriumkarboksymetylcellulose, metylcellulose, bivoks, karnaubavoks, cetylalkohol, hydrogenerte vegetabiliske oljer, stearylalkohol,

akrylsyrekopolymerer, natriumalginat, karragenan, alginsyre, pektin, natriumkarboksymetylcellulose eller en kombinasjon derav; og/eller videre omfattende et bindemiddel valgt fra polyvinylpyrrolidon, stivelse, metylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, karboksymetylcellulose, sukroseløsning, 5 dekstroseløsning, guar gummi, xantangummi, akasie, tragakant, johannesbrødgummi og natriumalginat, eller et alginsyresalt.

12. Formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 eller 11 for anvendelse ved behandling av en sykdom som involverer en svekket aminosyremetabolisme.

10 13. Formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 eller 11 for anvendelse ved behandling av en metabolsk lidelse valgt fra gruppen som består av fenylketonuri, tyrosinemi, leucinose, metylmalonsyreacidemi, homocystinuri, hyperglykemi, isovalerisk acidemi, propionsyreacidemi og glutaminsyreacidemi, hvori formuleringen administreres oralt.

15 14. Formuleringen ifølge krav 4 eller et hvilket som helst av dens avhengige krav 6 til 9 eller 11 for anvendelse ved behandling av fenylketonuri, hvori formuleringen administreres oralt.

15 15. Formuleringen ifølge krav 5 eller et hvilket som helst av dens avhengige krav 6 til 9 eller 11 for anvendelse ved behandling av tyrosinemi, hvori 20 formuleringen administreres oralt.