



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3411047 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 47/69 (2017.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 1/12 (2006.01)
A61P 3/02 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C08B 37/16 (2006.01)
C08L 5/16 (2006.01)
C12N 9/10 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.07.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.04.14
(86)	European Application Nr.	17748308.8
(86)	European Filing Date	2017.02.03
(87)	The European Application's Publication Date	2018.12.12
(30)	Priority	2016.02.04, US, 201662291202 P 2016.08.09, US, 201615232647 2016.10.04, US, 201615285264 2017.01.09, US, 201762444036 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	Czap Research And Development, LLC, 1370 Trancas Street 350, Napa, California 94558, USA

(72) Inventor CZAP, Al, 1370 Trancas Street 350, NapaCalifornia 94558, USA

(74) Agent or Attorney Cosmovici Intellectual Property, 14 Rue du Rhône, 1204 GENÈVE, Sveits

- (54) Title **CONTROLLED-RELEASE AND STRATIFIED CYCLODEXTRIN INCLUSION COMPLEX VEHICLES**
- (56) References
- Cited:
- EP-A1- 2 740 475
- EP-A1- 0 839 528
- US-A1- 2016 263 245
- JP-A- S5 944 318
- US-A- 4 228 160
- US-A- 5 646 131
- US-A- 5 134 127
- US-A1- 2010 069 536
- US-A1- 2008 161 288
- US-A1- 2004 235 125
- A.J. Cowieson: "Exogenous Microbial Amylase in the Diets of Poultry: What do we know?", J. Appl. Poult. Res., 1 January 2019 (2019-01-01), XP055749271, Retrieved from the Internet: URL:submitted by Applicant [retrieved on 2020-11-11]
- Lafayette Mendel: "Is the saliva of the dog amylolytically active?", J. Biol. Chem, 19 March 1907 (1907-03-19), XP055749247, Retrieved from the Internet: URL:submitted by Applicant [retrieved on 2020-11-11]
- OWUMI ET AL.: 'Co-administration of N-acetylcysteine and Acetaminophen Efficiently Blocks Acetaminophen Toxicity' DRUG DEV RES vol. 76, no. 5, August 2015, pages 251 - 258, XP055406152
- ROY ET AL.: 'Host-guest inclusion complexes of alpha and beta-cyclodextrins with alpha-amino acids' RSC ADVANCES vol. 4, September 2014, pages 42383 - 42390, XP055406162
- SUNIL S. JAMBHEKAR ET AL: "Cyclodextrins in pharmaceutical formulations I: structure and physicochemical properties, formation of complexes, and types of complex", DRUG DISCOVERY TODAY, vol. 21, no. 2, 1 February 2016 (2016-02-01), pages 356-362, XP055497919, AMSTERDAM, NL ISSN: 1359-6446, DOI: 10.1016/j.drudis.2015.11.017
- KRATSMAN NETA ET AL: "Sodium butyrate attenuates social behavior deficits and modifies the transcription of inhibitory/excitatory genes in the frontal cortex of an autism model", NEUROPHARMACOLOGY, vol. 102, 11 November 2015 (2015-11-11), pages 136-145, XP029372059, ISSN: 0028-3908, DOI: 10.1016/J.NEUROPHARM.2015.11.003
- THOMAS WIMMER: "Cyclodextrins", ULLMANN'S ENCYCLOPEDIA OF INDUSTRIAL CHEMISTRY,, 15 January 2003 (2003-01-15), pages 1-9, XP002509200, DOI: 10.1002/14356007.E08-E02 [retrieved on 2008-12-18]
- Tetsumi Irie ET AL: "Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins. III. Toxicological Issues and Safety Evaluation", Journal of pharmaceutical sciences, 1 February 1997 (1997-02-01), pages 147-162, XP055749282, New York DOI: 10.1021/js960213f Retrieved from the Internet: URL:submitted by Applicant [retrieved on 2020-11-11]
- Riken Chemical Industrial Co Ltd: "JPS5944318 - English translation", , 12 March 1984 (1984-03-12), XP055749242, Retrieved from the Internet: URL:submitted by Applicant [retrieved on 2020-11-11]

MCMULLAN R K ET AL: "Topography of cyclodextrin inclusion complexes", CARBOHYDRATE RESEARCH, PERGAMON, GB, vol. 31, no. 1, 1 November 1973 (1973-11-01), pages 37-46, XP026680204, ISSN: 0008-6215, DOI: 10.1016/S0008-6215(00)82315-0 [retrieved on 1973-11-01]

ROBERT I. GELB ET AL: "Complexation of carboxylic acids and anions by alpha and beta cyclodextrins", JOURNAL OF INCLUSION PHENOMENA AND MOLECULAR RECOGNITION IN CHEMISTRY., vol. 7, no. 4, 1 August 1989 (1989-08-01), pages 465-476, XP055605132, NL ISSN: 0923-0750, DOI: 10.1007/BF01079783

Edwin Moran: "Digestion and Absorption of Carbohydrates in Fowl and Events through Perinatal Development", , 4 December 1984 (1984-12-04), XP055749277, Retrieved from the Internet: URL:submitted by Applicant [retrieved on 2020-11-11]

H.H. Chauncey: "Comparative Enzyme Activity of Saliva From The Sheep, Hog, Dog, Rabbit, Rat and Human", , 1 January 1963 (1963-01-01), XP055749250, Retrieved from the Internet: URL:submitted by Applicant [retrieved on 2020-11-11]

ANDRZEJ ZALESKI ET AL: "Butyric acid in irritable bowel syndrome", GASTROENTEROLOGY REVIEW, vol. 6, 1 January 2013 (2013-01-01), pages 350-353, XP055426645, ISSN: 1895-5770, DOI: 10.5114/pg.2013.39917

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/>

EP 3 411 047 B1

5 Patentkrav

1. Et syklodekstrin-inklusjonskompleks til avgivelse, som omfatter:
et alfasyklodekstrin med et hulrom;
et smørsyremolekyl, eller et glyserid derav, som i det minste delvis holdes tilbake som et
10 gjestemolekyl i hulrommet til syklodekstrinet og danner et syklusodekstrin-
inklusjonskompleks;
en farmasøytisk akseptabel bærer for syklodekstrin-inklusjonskomplekset, hvor
gjestemolekylet holdes stabilt av syklodekstrin i den farmasøytisk akseptable bæreren; og,
et mikrobielt amylaseenzym som har en syklodekstrin-nedbrytende aktivitet som er i stand
15 til å fordøye syklodekstrinet som beholder gjestemolekylet, hvor det mikrobielle amylase-
enzymet samformuleres med syklodekstrin-inklusjonskomplekset slik at syklodekstrin-
nedbrytende aktivitet aktiveres ved oral tilførsel av bæreren til en menneskelig pasient for å
frigjøre gjestemolekylet fra syklodekstrinhulrommet.
- 20 2. Tilføringsbæreren ifølge patentkrav 1, hvor amylasen er en bakteriell amylase.
3. Tilføringsbæreren ifølge et av patentkravene 1 eller 2, hvor syklodekstrinet er et hydrofobt
alkylert syklodekstrin.
- 25 4. Tilføringsbæreren ifølge et av patentkravene 1 til 3, hvor syklodekstrinet er blandet
metylert/etylert syklodekstrin.
5. Tilføringsbæreren ifølge et av patentkravene 1 til 4, hvor tilføringsbæreren er formulert for
vedvarende frigjøring av smørsyremolekylet eller glyseridet derav.
- 30 6. Tilføringsbæreren ifølge patentkrav 5, som videre omfatter en lipase.
7. Tilføringsbæreren ifølge et av patentkravene 1 til 6 for bruk ved behandling av en
gastrointestinal.
- 35 8. Tilføringsbæreren for bruk ifølge patentkrav 7, hvor lidelsen er kolitt, divertikulitt, Crohns
sykdom, inflammatorisk tarmsykdom, irritabel tarmsyndrom, betennelse assosiert med
stomistoma eller granulering assosiert med stomistoma.

EP 3 411 047 B1

- 5 **9.** Metode for å formulere et syklodekstrin-inklusjonskompleksleveringsbærer, som omfatter: å
tilveiebringe et alfasyklodekstrin med et hulrom;
tilveiebringe et smørsyremolekyl, eller et glyserid derav, som i det minste delvis holdes
tilbake som et gjestemolekyl i hulrommet til syklodekstrinet og danner et syklusodekstrin-
inklusjonskompleks;
- 10 tilveiebringe en farmasøytisk akseptabel bærer for syklodekstrin-inklusjonskomplekset, hvor
gjestemolekylet holdes stabilt av syklodekstrin i den farmasøytisk akseptable bæreren; og,
tilveiebringe et mikrobielt amylaseenzym som har en syklodekstrin-nedbrytende aktivitet
som er i stand til å fordøye syklodekstrinet som beholder gjestemolekylet, hvor det
mikrobielle amylase-enzymet samformuleres med syklodekstrin-inklusjonskomplekset slik
- 15 at syklodekstrin-nedbrytende aktivitet aktiveres ved oral tilførsel av bæreren til en
menneskelig pasient for å frigjøre gjestemolekylet fra syklodekstrinhulrommet.
- 10.** Metoden ifølge patentkrav 9, hvor amylasen er en bakteriell amylase.
- 20 **11.** Metoden ifølge et av patentkravene 9 eller 10, hvor syklodekstrinet er et hydrofobt alkylert
syklodekstrin.
- 12.** Metoden ifølge et av patentkravene 9 til 11, hvor syklodekstrinet er blandet metylert/etylert
syklodekstrin.
- 25 **13.** Metoden ifølge et av patentkravene 9 til 12, hvor tilføringsbæreren er formulert for
vedvarende frigjøring av smørsyremolekylet eller glyseridet derav.
- 14.** Tilføringsbæreren ifølge et av patentkravene 1 til 6 for bruk ved behandling av en
- 30 autismspektrumforstyrrelse.