



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3551619 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4458 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 47/54 (2017.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/26 (2006.01)

A61P 25/36 (2006.01)

C07F 9/59 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.06.10
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.03.06
(86)	European Application Nr.	17879353.5
(86)	European Filing Date	2017.12.09
(87)	The European Application's Publication Date	2019.10.16
(30)	Priority	2016.12.11, US, 201662432675 P 2017.06.14, US, 201762519627 P 2017.08.05, US, 201762541695 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	Zevra Therapeutics, Inc., 1180 Celebration Boulevard, Suite 103, Celebration, FL 34747, USA
(72)	Inventor	MICKLE, Travis, 904 Westpark Drive, Celebration, Florida 34747, USA GUENTHER, Sven M., 913 Forest Edge Circle, Coralville, Iowa 52241, USA CHI, Guochen, 245 Sandler Lane 3303, North Liberty, Iowa 52317, USA
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, 1260 KØBENHAVN K, Danmark

(54) Title **COMPOSITIONS COMPRISING METHYLPHENIDATE-PRODRUGS, PROCESSES OF
MAKING AND USING THE SAME**

(56) References
Cited:

WO-A1-2005/000334

US-A- 5 908 850

US-A1- 2010 249 242

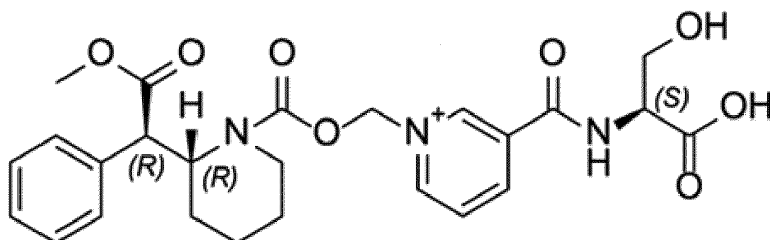
US-A1- 2014 243 291

JAMES C. ERMER ET AL: "Lisdexamfetamine Dimesylate: Prodrug Delivery, Amphetamine
Exposure and Duration of Efficacy", CLINICAL DRUG INVESTIGATION., vol. 36, no. 5, 28
March 2016 (2016-03-28) , pages 341-356, XP055702457, NZ ISSN: 1173-2563, DOI:
10.1007/s40261-015-0354-y

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

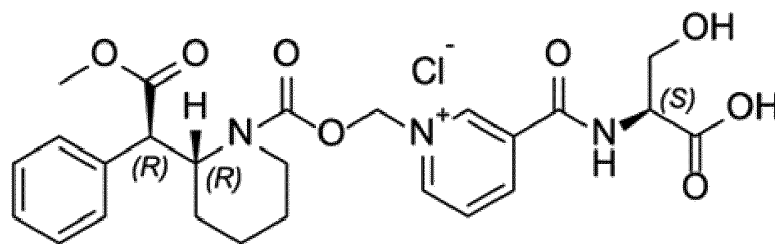
1. Sammensetning omfattende ukonjugert metylfenidat, hvori det ukonjugerte metylfenidat omfatter d-treo-metylfenidat, minst ett farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller saltblandinger derav, og en forbindelse, hvori forbindelsen er et konjugat av d-metylfenidat, som har den følgende kjemiske formelen:



eller farmasøytisk salt av forbindelsen.

2. Sammensetningen ifølge krav 1, hvori det minst ene farmasøytisk akseptable saltet av det ukonjugerte metylfenidatet og/eller forbindelsen er uavhengig valgt fra gruppen som består av acetat, l-aspartat, besylat, bikarbonat, karbonat, d-kamsylat, l-kamsylat, sitrat, edisylat, formiat, fumarat, glukonat, hydrobromid/bromid, hydroklorid/klorid, d-laktat, l-laktat, d,l-laktat, d,l-malat, l-malat, mesylat, pamoat, fosfat, suksinat, sulfat, bisulfat, d-tartrat, l-tartrat, d,l-tartrat, meso-tartrat, benzoat, gluceptat, d-glukuronat, hybenzat, isetionat, malonat, metylsulfat, 2-napsylat, nikotinat, nitrat, orotat, stearat, tosylat, tiocyanat, acefyllinat, aceturat, aminosalisylat, askorbat, borat, butyrat, kamforat, kamfokarbonat, dekanat, heksanoat, kolat, cypionat, dikloracetat, edentat, etylsulfat, furat, fusidat, gallaktarat, galakturonat, gallat, gentisat, glutamat, glutarat, glycerofosfat, heptanoat, hydroksybenzoat, hippurat, fenylpropionat, jodid, xinafoat, laktobionat, laurat, maleat, mandelat, metansulfonat, myristat, napadisilat, oleat, oksalat, palmitat, pikrat, pivalat, propionat, pyrofosfat, salisylat, salisylsulfat, sulfosalisylat, tannat, tereftalat, tiosalisylat, tribrofenat, valerat, valproat, adipat, 4-acetamidobenzoat, kamsylat, oktanoat, estolat, esylat, glykolat, tiocyanat og undecylenat, fortrinnsvis klorid, hydrogenkarbonat (bikarbonat), jodid, bromid, sitrat, acetat, formiat, salisylat, hydrogensulfat (bisulfat), hydroksid, nitrat, hydrogensulfitt (bisulfitt), propionat, benzensulfonat, hypofosfitt, fosfat, bromat, jodat, klorat, fluorid og nitritt.

3. Sammensetningen ifølge krav 1 eller krav 2, hvori det farmasøytisk akseptable saltet av det ukonjugerte metylfenidatet er d-treo-metylfenidathydroklorid og/eller forbindelsen har den følgende strukturen:



4. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori sammensetningen er i en doseringsform valgt fra gruppen som består av en sublingual, en gummi, en tyggetablett, en raskt oppløselig tablett, en tablett, en kapsel, en kaplett, en pastill, en sugetablett, et oralt pulver, en løsning, en tynn stripe, en oral tynn film (OTF), en oral stripe, en rektal film, en sirup, en suspensjon og en stikkpille.

5. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori sammensetningen tilveiebringer en dosemengde som er molar ekvivalent med en dose fra ca. 0,5 mg til ca. 200 mg d-metylfenidathydroklorid per dose.

6. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori sammensetningen har et doseringsregime som er molar ekvivalent med en dose fra ca. 1 mg til ca. 100 mg d-metylfenidathydroklorid per dag, eller fra ca. 0,1 mg til ca. 300 mg d-metylfenidathydroklorid per dag, eller fra ca. 5 mg til ca. 80 mg d-metylfenidathydroklorid per dag, eller fra ca. 10 mg til ca. 40 mg d-metylfenidathydroklorid per dag, eller fra ca. 10 mg til ca. 200 mg d-metylfenidathydroklorid per dag, eller fra ca. 20 mg til ca. 120 mg d-metylfenidathydroklorid per dag, eller fra ca. 30 mg til ca. 100 mg d-metylfenidathydroklorid per dag, eller fra ca. 40 mg til ca. 80 mg d-metylfenidathydroklorid dag, eller fra ca. 50 mg til ca. 70 mg d-metylfenidathydroklorid per dag, eller fra ca. 20 mg, ca. 40 mg eller ca. 60 mg d-metylfenidathydroklorid per dag, eller fra ca. 20 mg til ca. 40 mg metylfenidathydroklorid per dag, eller fra ca. 20 mg til ca. 60 mg d-metylfenidathydroklorid per dag, eller fra ca. 10 mg til ca. 50 mg d-metylfenidathydroklorid per dag, eller fra ca. 80 mg, eller ca. 100 mg, eller ca. 120 mg d-metylfenidathydroklorid per dag.

7. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori sammensetningen er tilveiebrakt i en enhetsdoseform, blisterpakning, rull- eller bulkflaske.

8. Sammensetningen ifølge krav 7, hvori enhetsdoseformen tilveiebringer en mengde av d-metylfenidat som er molar ekvivalent til fra ca. 0,5 mg til ca. 400 mg d-metylfenidathydroklorid.

9. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori det ukonjugerte metylfenidatet bidrar med en mengde av d-treo-metylfenidat aktivt i området på ca. 5 til ca. 95 vekt-%, og forbindelsen bidrar med en mengde av d-treometylfenidat aktivt i området på ca. 95 til ca. 5 vekt-%, basert på totalvekten av d-metylfenidat aktivt i forbindelsen, eller det ukonjugerte metylfenidatet bidrar med en mengde av d-treo-metylfenidat aktivt i området på ca. 15 til ca. 85 vekt-%, og forbindelsen bidrar med en mengde av d-treo-metylfenidat aktivt i området på ca. 85 til ca. 15 vekt-%, basert på totalvekten av d-metylfenidatet aktivt i sammensetningen, eller det ukonjugerte metylfenidatet bidrar med en mengde av d-treo-metylfenidat aktivt i området på ca. 20 til ca. 80 vekt-%, og forbindelsen bidrar med en mengde av d-treo-metylfenidat aktivt i området på ca. 80 til ca. 20 vekt-%, basert på totalvekten av d-metylfenidatet aktivt i sammensetningen, eller det ukonjugerte metylfenidatet bidrar med en mengde av d-treo-metylfenidat aktivt i området på ca. 25 til ca. 75 vekt-%, og forbindelsen bidrar med en mengde av d-treo-metylfenidat aktivt i området på ca. 75 til ca. 25 vekt-%, basert på totalvekten av d-metylfenidatet aktivt i sammensetningen, eller det ukonjugerte metylfenidatet bidrar med en mengde av d-treo-metylfenidat aktivt i området på ca. 30 vekt-% til ca. 70 vekt-%, og forbindelsen bidrar med en mengde av d-treo-metylfenidat aktivt i området på ca. 70 vekt-% til ca. 30 vekt-%, basert på totalvekten av d-metylfenidatet aktivt i sammensetningen, eller det ukonjugerte metylfenidatet bidrar med en mengde av d-treo-metylfenidat aktivt i området på ca. 40 til ca. 60 vekt-%, og forbindelsen bidrar med en mengde av d-treo-metylfenidat aktivt i området på ca. 60 til ca. 40 vekt-%, basert på totalvekten av d-metylfenidatet aktivt i sammensetningen, eller det ukonjugerte metylfenidatet bidrar med en mengde av d-treo-metylfenidat aktivt på ca. 50 vekt-%, og forbindelsen bidrar med en mengde av d-treo-metylfenidat aktivt på ca. 50 vekt-%, basert på totalvekten av d-metylfenidatet aktivt i sammensetningen.

10. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori det ukonjugerte metylfenidatet bidrar med en mengde av d-treo-metylfenidat aktivt i området på ca. 10 vekt-%, basert på totalvekten av d-metylfenidatet aktivt i sammensetningen og forbindelsen bidrar med en mengde av d-treo-metylfenidat aktivt i området på ca. 90 vekt-%, basert på totalvekten av d-metylfenidatet aktivt i sammensetningen, eller det ukonjugerte metylfenidatet bidrar med en mengde av d-treo-metylfenidat aktivt i området på ca. 30 vekt-%, basert på totalvekten av d-

metylfenidatet aktivt i sammensetningen, og forbindelsen bidrar med en mengde av d-treo-metylfenidat aktivt i området på ca. 70 vekt-%, basert på totalvekten av d-metylfenidatet aktivt i sammensetningen.

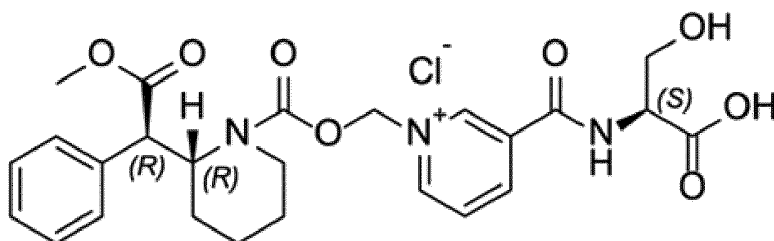
- 5 **11.** Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori sammensetningen videre omfatter én eller flere eksipienser eller én eller flere ytterligere farmasøytisk aktive ingredienser, hvori eksipiensene velges fra gruppen som består av anti-adherenter, bindemidler, belegginger, desintegreringsmidler, geldannende midler, fyllstoffer, smaksstoffer og fargestoffer, glidemidler, smøremidler, konserveringsmidler, sorbenter og søtningsmidler.

10

- 12.** Sammensetningen ifølge krav 1, hvori sammensetningen omfatter en kombinert terapeutisk effektiv dose av:

a) et farmasøytisk akseptabelt salt av det ukonjugerte metylfenidatet, hvori det farmasøytisk akseptable saltet er d-treo-metylfenidathydroklorid; og

- 15 b) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen, hvori det farmasøytisk akseptable saltet har den følgende strukturen:



- 20 **13.** Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvori sammensetningen administreres oralt til et menneske eller et dyreindivid.

- 14.** Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller forebygging av minst én av de følgende i et menneske- eller dyreindivid omfattende oppmerksomhetssvikt-hyperaktivitetsforstyrrelse (ADHD) og oppmerksomhetssviktforstyrrelse (ADD).

- 25 **15.** Farmasøytisk sett omfattende sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14.