



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 4153136 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/4747 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/473 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61K 47/10 (2017.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.03.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.01.10
(86)	European Application Nr.	21737870.2
(86)	European Filing Date	2021.06.10
(87)	The European Application's Publication Date	2023.03.29
(30)	Priority	2020.06.10, US, 202063037369 P 2020.06.11, US, 202063037953 P 2020.06.26, US, 202063044451 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	Auspex Pharmaceuticals, Inc., 400 Interpace Parkway, Parsippany, NJ 07054, USA
(72)	Inventor	SHAH, Parag, North Wales, PA 19454, USA JOSHI, Mayank, Weston, FL 33327, USA PATTANAYEK, Soumen, North Wales, PA 19454, USA PATEL, Divyang, North Wales, PA 19454, USA PANDITA, Sandeep, Parsippany, NJ 07054, USA
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54)	Title	OSMOTIC DOSAGE FORMS COMPRISING DEUTETRABENAZINE AND METHODS OF USE THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A1-2017/182916 US-A1- 2018 263 972 US-A- 5 082 668 WO-A2-2011/019956

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. Osmotisk doseringsform for én gang daglig administrering av deutetrabenazin til et individ med behov derav, omfattende:
 - 5 a. en tablettkjerne omfattende et aktivt lag og et pushlag, hvori det aktive laget omfatter en mengde av deutetrabenazinmikropartikler og et kontrollfrigjøringsmiddel med aktivt lag, og hvori pushlaget omfatter et osmotisk middel og et kontrollfrigjøringsmiddel med pushlag, og et forseglingsbelegg til en valgfri tablett på den ytre overflaten av tablettkjernen;
 - 10 b. et semipermeabelt lag som omgir tablettkjernen;
 - c. en port som strekker seg gjennom det semipermeable laget inn i tablettkjernen; og
 - d. et valgfritt belegg med umiddelbar frigjøring utenfor det semipermeable laget omfattende en andre mengde av deutetrabenazinmikropartikler.
- 15 2. Doseringsformen ifølge krav 1, hvori kontrollfrigjøringsmidlet med aktivt lag omfatter en polymer som har en viskositet på 50–150 mPas eller 55–90 mPas; eventuelt hvori polymeren med kontrollfrigjøringsmidlet med det aktive laget omfatter et polyetylenoksid som har en gjennomsnittlig molekylvekt på 100 000 dalton til 500 000 dalton i en mengde på 60 til 98 vekt-%, basert på den totale vekten av det aktive laget.
20
3. Doseringsformen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori det aktive laget videre omfatter minst én av:
 - a. en antioksidant med et aktivt lag til stede i en mengde på 0,001 % til 1 vekt-%, basert på den totale vekten av det aktive laget; og
 - 25 b. et bindemiddel med et aktivt lag til stede i en mengde på 2 til 20 vekt-%, basert på den totale vekten av det aktive laget.
4. Doseringsformen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori det osmotiske midlet omfatter et uorganisk salt, et karbohydrat eller en hvilken som helst
30 blanding derav; eventuelt hvori det osmotiske midlet omfatter et uorganisk salt valgt fra magnesiumsulfat, magnesiumklorid, kaliumsulfat, natriumklorid, natriumsulfat, litiumsulfat, natriumfosfat, kaliumfosfat eller en hvilken som helst blanding derav og er til stede i en mengde på 5 til 50 vekt-%, basert på den totale vekten av doseringsformen.
- 35 5. Doseringsformen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori kontrollfrigjøringsmidlet med pushlag omfatter en polymer som har en viskositet på 5500–7500 mPas og er til stede i en mengde på 50 til 80 vekt-%, basert på den totale vekten av pushlaget.

6. Doseringsformen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori vektforholdet mellom det osmotiske midlet og kontrollfrigjøringsmidlet med pushlag i pushlaget er 1:2 - 1:3,5 eller 1:2 - 1:2,5.

5

7. Doseringsformen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori pushlaget videre omfatter minst én av:

- a. et bindemiddel med pushlag; og
- b. en farmasøytisk akseptabel eksipiens

10

8. Doseringsformen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori det semipermeable laget omfatter en vannløselig polymer, en vannuløselig polymer eller en hvilken som helst blanding derav; eventuelt hvori det semipermeable laget omfatter en vannuløselig polymer valgt fra celluloseacetat, cellulosediacetat, celluloseetriacetat, cellulosepropionat, celluloseacetatbutyrat, celluloseetere slik som etylcellulose, agaracetat, amylosetriacetat, betaglukanacetat, poly(vinylmetyl)eterkopolymerer, poly(ortoestere), polyacetaler og selektivt permeable poly(glykolsyre), poly(melkesyre)-derivater, celluloseacetatpolymer eller en hvilken som helst blanding derav i en mengde på 80 til 99,9 vekt-%, basert på vekten av det semipermeable laget.

20

9. Doseringsformen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori det semipermeable laget omfatter et poredannende middel; eventuelt hvori det poredannende midlet omfatter et vannløselig sukker, et vannløselig salt, et vannløselig løsningsmiddel, en vannløselig polymer eller en hvilken som helst blanding derav og er til stede i det semipermeable laget i en mengde på 0,1 til 20 vekt-% av det semipermeable laget.

25

10. Doseringsformen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori vektforholdet mellom det semipermeable laget og tablettkjernen er 1:8-1:10.

30

11. Doseringsformen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori porten har en diameter på fra 0,1 mm til 1 mm.

12. Doseringsformen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, videre omfattende et forseglingsbelegg til et semipermeabelt lag på den ytre overflaten av det semipermeable laget.

35

13. Doseringsformen ifølge krav 12, hvori hvert av forseglingsbelegget til tablettkjernen og forseglingsbelegget til det semipermeable laget uavhengig omfatter et

bindemiddel i en mengde opptil 20 vekt-%, basert på den totale vekten av doseringsformen.

14. Doseringsformen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, omfattende
5 belegget med umiddelbar frigjøring utenfor den semipermeable membranen, belegget med umiddelbar frigjøring omfattende 0,1 til 30 vekt-% deutetrabenazinmikropartikler, basert på den totale vekten av doseringsformen eller 0,2 til 5 vekt-% deutetrabenazinmikropartikler, basert på den totale vekten av doseringsformen eller 0,3 % til 2 vekt-% deutetrabenazinmikropartikler, basert på den totale vekten av
10 doseringsformen.

15. Doseringsformen ifølge krav 14, hvori doseringsformen omfatter:
a. en total mengde på 6 mg deutetrabenazinmikropartikler hvori belegget med umiddelbar frigjøring omfatter 0,1 til 0,5 vekt-% deutetrabenazinmikropartikler, basert på den totale
15 vekten av doseringsformen, eller
b. en total mengde på 12 mg deutetrabenazinmikropartikler hvori belegget med umiddelbar frigjøring omfatter 0,5 til 1 vekt-% deutetrabenazinmikropartikler, basert på den totale vekten av doseringsformen, eller
c. en total mengde på 24 mg deutetrabenazinmikropartikler hvori belegget med
20 umiddelbar frigjøring omfatter 1 til 2 vekt-% deutetrabenazinmikropartikler, basert på den totale vekten av doseringsformen.

16. Doseringsformen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–14, hvori doseringen omfatter fra 6 mg til 48 mg deutetrabenazin i form av deutetrabenazinmikropartikler og
25 hvori 70 % – 80 % av den totale mengden av deutetrabenazinmikropartikler til stede i doseringsformen er til stede i det aktive laget og hvori 20 %–30 % av den totale mengden av deutetrabenazinmikropartikler til stede i doseringsformen, er til stede i belegget med umiddelbar frigjøring; eventuelt hvori doseringsformen omfatter:
a) en total mengde på 6 mg av deutetrabenazinmikropartikler, hvori den totale mengden
30 av deutetrabenazinmikropartikler er 0,5 til 3 vekt-%, basert på den totale vekten av doseringsformen, eller
b) en total mengde på 12 mg av deutetrabenazinmikropartikler, hvori den totale mengden av deutetrabenazinmikropartikler er 1 til 5 vekt-%, basert på den totale vekten av doseringsformen, eller
35 c) en total mengde på 24 mg av deutetrabenazinmikropartikler, hvori den totale mengden av deutetrabenazinmikropartikler er 5 til 10 vekt-%, basert på den totale vekten av doseringsformen.

17. Doseringsformen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori deutetrabenazinmikropartiklene har en partikkelstørrelse på 1 μm til 30 μm i diameter, fortrinnsvis med en D_{90} på 15 μm , en D_{50} på 10 μm og/eller en D_{10} på 3 μm , som målt ved dynamisk eller statisk lysspredning av en vandig dispersjon av mikropartikkelsammensetningen.

18. Osmotisk doseringsform ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene for anvendelse i behandlingen av en hyperkinetisk bevegelsesforstyrrelse; eventuelt hvori den hyperkinetiske bevegelsesforstyrrelsen er chorea, akatisi, dyskinesi, skjelving, tic, chorea assosiert med Huntingtons sykdom, tardiv dyskinesi, en tic assosiert med Tourettes syndrom, Parkinsons sykdom levodopainduert dyskinesi eller dyskinesi i cerebral parese.

19. Osmotisk doseringsform ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 17 for anvendelse ifølge krav 18, hvori behandlingen omfatter administrering av doseringsformen, hvori: ikke mer enn 15 % av legemiddelformuleringen frigjøres etter 2 timer ved testing i 500 ml syrefosfatbuffer ved pH 3,0 ved å anvende et USP II-oppløsningsapparat; eller ikke mer enn 60 % av legemiddelformuleringen frigjøres etter 8 timer ved testing i 500 ml syrefosfatbuffer ved pH 3,0 ved å anvende et USP II-oppløsningsapparat.