



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2303020 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A01N 43/62 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.06.26
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.02.22
(86)	European Application Nr.	09767735.5
(86)	European Filing Date	2009.06.18
(87)	The European Application's Publication Date	2011.04.06
(30)	Priority	2008.06.20, US, 74464 P
(84)	Designated Contracting States:	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 SE SI SK TR
(73)	Proprietor	Adare Pharmaceuticals, Inc., 1200 Lenox Drive, Suite 100, Lawrenceville, NJ 08648, US-USA
(72)	Inventor	VENKATESH, Gopi, 780 Waldsmith Way, Vandalia, OH 45377, US-USA CLEVINGER, James, M., 1866 Old Springfield Rd., Vandalia, OH 45377, US-USA GRINSTEAD, Timothy, 2580 Williamsburg Court, Beavercreek, OH 45343, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	PREPARATION OF CONTROLLED RELEASE SKELETAL MUSCLE RELAXANT DOSAGE FORMS
(56)	References Cited:	WO-A2-01/19901 US-A- 3 882 246 US-A1- 2005 106 247 US-A1- 2006 039 975 TURTON R ET AL: "The scale-up of spray coating processes for granular solids and tablets", POWDER TECHNOLOGY, ELSEVIER SEQUOIA, LAUSANNE, CH, vol. 150, no. 2, 16 February 2005 (2005-02-16), pages 78-85, XP027793345, ISSN: 0032-5910 [retrieved on 2005-02-16]

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. Fremgangsmåte for å fremstille en farmasøytisk sammensetning omfattende:

a) å belegge inerte partikler med en legemiddellagdannende sammensetning omfattende syklobenzaprin eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat og/eller ester derav og et farmasøytisk akseptabelt løsemiddel og derved danne IR-kuler;

b) å belegge IR-kulene med en ER- beleggsammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel vannuløselig polymer under en atmosfære som har et duggpunkt i området fra 5 til 20 °C, og derved danne ER-kuler; hvori belegging av IR-kulene med et ER-belegg omfatter å røre om en blanding av en farmasøytisk akseptabel vannuløselig polymer, et mykningsmiddel og et farmasøytisk akseptabelt løsemiddel i minst 1 time etter tilsetning av mykningsmiddelet til den farmasøytisk akseptable vannuløselige polymeren og det farmasøytisk akseptable løsemiddelet; og

c) å herde ER-kulene ved 60 °C i 4-12 timer under en atmosfære som har et duggpunkt i området fra 5-20°C.

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, ytterligere omfattende belegging av IR-kulene i trinn a) med en tetnings-beleggsammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel vannløselig polymer før ER-beleggingstrinnet b).

3. Fremgangsmåten ifølge krav 2, hvori de inerte partiklene har en partikkelstørrelse på 20-25 mesh.

4. Fremgangsmåten ifølge krav 2, hvori:

(i) tetnings-beleggsammensetningen ytterligere omfatter vann, eller

(ii) hvori den farmasøytisk akseptable vannløselige polymeren omfatter hydroksypropylmetylcellulose, eller

(iii) hvori IR-kulene omfatter 2 % av den farmasøytisk akseptable vannløselige polymeren.

5. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori beleggingstrinnene a) og b) utføres under en atmosfære som har et duggpunkt i området fra 5-20 °C.

6. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori mykningsmiddelet er valgt fra gruppen bestående av dietylftalat, triacetin, tributylcitrat, tri-etylцитrat, acetyl-tri-n-butylcitrat, dibutylsebacat, polyetylen glykol, polypropylen glykol, ricinusolje,

acetylerede mono- og di-glyserider, glycerylmonostearat, glyceryltriacetat, glyceryltributyrat, ftalat, citrater, glyceryltributyrat; sebacater, adipater, azelater, benzoater, klorbutanol, polyetylen glykoler, vegetabiliske oljer, olivenolje, ricinusolje, mineralolje, fumarater, malater, oksalater, suksinater, butyrater, cetylalkoholestere, malonater, polysorbater, glyserin, N-butylbenzensulfonamid, N-metylpyrrolidon og blandinger derav, eller mykningsmiddelet omfatter dietylftalat.

7. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori:

(i) ER-beleggsammensetningen omfatter etylcellulose og dietylftalat oppløst i et løsemiddel omfattende aceton og vann i et vektforhold mellom aceton og vann i området fra 85/15 til 98/2, eller

(ii) hvori forholdet mellom vannuløselig polymer og mykningmiddelet er 9:1, eller

(iii) hvori ER-kulene omfatter 9 % av den farmasøytisk akseptable vannuløselige polymeren og mykningsmiddelet.

8. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori den legemiddellagdannende sammensetningen ytterligere omfatter syklobenzaprinhydroklorid og 50:50 aceton:vann.

9. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori den farmasøytisk akseptable vannuløselige polymeren er valgt fra gruppen bestående av etylcellulose, etere av cellulose, estere av cellulose, celluloseacetat, cellulosebutyrat, cellulosepropionat, polyvinylacetat, nøytrale kopolymerer basert på etylakrylat og metylmetakrylat, kopolymerer av akryl og metakrylsyreestere med kvaternære ammoniumgrupper, pH-insensitive ammoniometakrylsyrekopolymerer, vokser, acetylerede polysakkarider, polyuretaner, hydroksypropylmetylcellulose med høy molekylvekt, polyakrylat- og polymetakrylatpolymer og blandinger derav, eller den farmasøytisk akseptable vannuløselige polymeren omfatter etylcellulose.

10. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori den legemiddellagdannende sammensetningen omfatter syklobenzaprinhydroklorid, og etter tørking omfatter de legemiddellagdelte kulene fra 20 vekt-% til 30 vekt-% syklobenzaprinhydroklorid, mer foretrukket 25 vekt-% syklobenzaprinhydroklorid.

11. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori ER-kulene omfatter 7 % til 12 % av den farmasøytisk akseptable vannløselige polymeren.

5 **12.** Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori ER-kulene tilveiebringer en legemiddelfrisettingsprofil:

(i) som til enhver tid ikke avviker med mer enn 10 % fra følgende oppløsningsmønster:

etter 2 timer er ikke mer enn 40 % av det totale virkestoffet frisatt;

10 etter 4 timer er fra 40-65 % av det totale virkestoffet frisatt;

etter 8 timer er fra 60-85 % av det totale virkestoffet frisatt; og

eventuelt etter 12 timer er fra 75-85 % av det totale virkestoffet frisatt,

eller

(ii) fra 20 % til 50 % etter 2 timer,

15 i hvert tilfelle når det testes ved å anvende en anordning ifølge US-farmakopé-anordning 2, omrøres ved 50 rpm, i 900 ml 0,1 N HCl ved 37 °C.

13. Fremgangsmåten ifølge krav 1 eller krav 5

hvori atmosfæren har et duggpunkt i området fra 6-17 °C.

20

14. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori den farmasøytiske sammensetningen omfatter:

(i) 30 mg syklobenzaprin HCl og tilveiebringer en maksimum blodplasmakonsentrasjon (C_{max}) innenfor området fra 80 % til 125 % av 19,9 ng/ml syklobenzaprin HCl og en AUC_{0-168} innenfor området fra 80% til 125% of 736,6 ng h/ml etter én enkelt oral administrering derav, eller

25

(ii) 15 mg syklobenzaprin HCl og tilveiebringer en maksimum blodplasmakonsentrasjon (C_{max}) innenfor området fra 80 % til 125 % 8,3 ng/ml syklobenzaprin HCl og en AUC_{0-168} innenfor området fra 80 % til 125 % 318,3 ng h/ml etter én enkelt oral administrering derav.

30