



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2493312 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.01.31
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.10.20
(86)	European Application Nr.	10827338.4
(86)	European Filing Date	2010.10.21
(87)	The European Application's Publication Date	2012.09.05
(30)	Priority	2009.10.26, US, 254869 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
	Designated Extension States:	BA ; ME
(73)	Proprietor	Merck Sharp & Dohme Corp., 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, USA
(72)	Inventor	MAHJOUR, Majid, 770 Sumneytown Pike, West Point, Pennsylvania 19486, USA LI, Feng, 770 Sumneytown Pike, West Point, Pennsylvania 19486, USA MA, Decheng, 770 Sumneytown Pike, West Point, Pennsylvania 19486, USA SOTTHIVIRAT, Sutthilug, 770 Sumneytown Pike, West Point, Pennsylvania 19486, USA

(74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **SOLID PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING AN INTEGRASE INHIBITOR**

(56) References

Cited:

WO-A1-2008/043167

US-A1- 2008 118 559

WO-A2-2007/087188

US-A1- 2007 292 504

'Avicel DG binder: A superior excipient for roller compaction and dry granulation' FMC BIOPOLYMER. 29 October 2009, page 2

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.** En komprimert tablett for oral administrering som omfatter:

(A) en intragranulær komponent som omfatter:

5 (i) alkalimetallsaltet av raltegravir, som er et natrium- eller kalium-salt anvendt i en mengde i et område fra 50 vekt% til 65 vekt% på en fri fenolbasis;

(ii) et første superdesintegreringsmiddel, anvendt i en mengde i et område fra 5 vekt% til 10 vekt%;

10 (iii) et bindemiddel, anvendt i en mengde i et område fra 2 vekt% til 6 vekt%;

(B) en ekstragranulær komponent som omfatter:

(i) et andre superdesintegreringsmiddel, anvendt i en mengde i et område fra 6 vekt% til 12 vekt%;

15 (ii) et fyllstoff, anvendt i en mengde i et område fra 6 vekt% til 25 vekt%; og

(iii) et smøremiddel, anvendt i en mengde i et område fra 1 vekt% til 2,5 vekt%;

20 hvor den totale mengden av superdesintegreringsmiddel er i et område fra 10 vekt% til 18 vekt%; og

hvor vektprosenten av hver ingrediens i den komprimerte tablett er basert på den totale vekten av den komprimerte tablett,

med det forbehold at tablett er fri for atazanavir eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25

2. Den komprimerte tablett i henhold til krav 1, hvor:

(A)(ii) det første superdesintegreringsmidlet er intragranulært kros-karmellose Na;

(A)(iii) bindemidlet er HPMC;

(B)(i) det andre superdesintegreringsmidlet er ekstragranulært kroskarmellose Na;

5 (B)(ii) fyllstoffet er mikrokrySTALLinsk cellulose eller en kombinasjon av mikrokrySTALLinsk cellulose og dibasisk Ca-fosfat; og

(B)(iii) smøremidlet er Mg-stearat.

3. Den komprimerte tabletten i henhold til krav 2, hvor:

10 (A)(i) natrium- eller kaliumsaltet av raltegravir er anvendt i en mengde i et område fra 55 vekt% til 60 vekt% på en fri fenolbasis;

(A)(ii) den intragranulære kroskarmellose Na er anvendt i en mengde i et område fra 5 vekt% til 7 vekt%;

(A)(iii) HPMC-et er anvendt i en mengde i et område fra 3 vekt% til 5 vekt%;

15 (B)(i) den ekstragranulære kroskarmellose Na er anvendt i en mengde i et område fra 8 vekt% til 10 vekt%;

(B)(ii) fyllstoffet er mikrokrySTALLinsk cellulose anvendt i en mengde i et område fra 16 vekt% til 18 vekt%; og

20 (B)(iii) magnesiumstearatet er anvendt i en mengde i et område fra 1 vekt% til 2 vekt%;

hvor den totale mengden av kroskarmellose natrium er i et område fra 13 vekt% til 17 vekt%.

4. Den komprimerte tabletten i henhold til krav 2, hvor:

25 (A)(i) natrium- eller kaliumsaltet av raltegravir er anvendt i en mengde i et område fra 55 vekt% til 65 vekt% på en fri fenolbasis;

(A)(ii) den intragranulære kroskarmellose Na er anvendt i en mengde i et område fra 5 vekt% til 8 vekt%;

EP 2 493 312

3

(A)(iii) HPMC-et er anvendt i en mengde i et område fra 3 vekt% til 5 vekt%;

(B)(i) den ekstragranulære kroskarmellose Na er anvendt i en mengde i et område fra 8 vekt% til 10 vekt%;

5 (B)(ii) fyllstoffet er en kombinasjon av mikrokrystallinsk cellulose og dibasisk Ca-fosfat og er anvendt i en mengde i et område fra 7 vekt% til 10 vekt%; og

(B)(iii) magnesiumstearatet er anvendt i en mengde i et område fra 1 vekt% til 2 vekt%;

10 hvor den totale mengden av kroskarmellose-natrium er i et område fra 13 vekt% til 17 vekt%.

5. Den komprimerte tabletten i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor tabletten er fri for poloksamer eller reduserende sukker.

15

6. Den komprimerte tabletten i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor alkalimetallsaltet av raltegravir er anvendt på en fri fenolbasis i en mengde i et område fra 200 mg til 600 mg per enhetsdose.

20

7. Den komprimerte tabletten i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor alkalimetallsaltet av raltegravir er et kaliumsalt av raltegravir.

8. Den komprimerte tabletten i henhold til krav 2, som har den følgende sammensetningen:

25

Ingrediens	Relativ mengde (vekt%)
raltegravir K salt	70,0 (64,5 på fri fenolbasis)

EP 2 493 312

4

Ingrediens	Relativ mengde (vekt%)
koskarmellose Na (intragranulært)	7,0
HPMC2910 (6 cp)	4,7
kombinasjon av mikrokrySTALLinsk cellulose & dibasisk Ca-fosfat som er 75% mikrokrySTALLinsk cellulose og 25% vannfri dibasisk Ca-fosfat i formen av et pulver fremstilt ved våt dispersjonen og spraytørkingen av cellulosen og fosfatet	7,8
koskarmellose Na (ekstragranulært)	9,0
Mg-stearat	1,5
Totalt	100

9. Den komprimerte tabletten i henhold til krav 8, som har den følgende sammensetningen:

Ingrediens	Relativ mengde (vekt%)	Enhetsdose mengde(mg)
raltegravir K salt	70,0 (64,5 på fri fenolbasis)	434,4 (400 mg fri fenol)
koskarmellose Na (intragranulært)	7,0	43,4
HPMC2910 (6 cp)	4,7	29,0
kombinasjon av mikrokrySTALLinsk cellulose & dibasisk Ca-fosfat som er 75 % mikrokrySTALLinsk cellulose og 25 % vannfri dibasisk Ca-fosfat i formen av et pulver	7,8	48,4

Ingrediens	Relativ mengde (vekt%)	Enhetsdose mengde(mg)
fremstilt ved våt dispersjonen og spray- tørkingen av cellulosen og fosfatet		
kroskarmellose Na (ekstragranulært)	9,0	55,8
Mg-stearat	1,5	9,3
Totalt	100	620,3

10. Den komprimerte tabletten i henhold til et hvilket som helst av kravene 8 til 9, hvor kaliumsaltet av raltegravir er Form 1 krystallinsk kaliumsalt av raltegravir.

5 **11.** Den komprimerte tabletten i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvor desintegreringstiden av den komprimerte tabletten er mindre enn 15 minutter.

10 **12.** En fast fast-dose kombinasjon for oral administrering som omfatter en første del som inneholder en effektiv mengde av et alkalimetallsalt av raltegravir, hvor den første delen omfatter den intragranulære komponenten og den ekstra-granulære komponenten anvendt i den komprimerte tabletten angitt i et hvilket som helst av kravene 1 til 10; og en andre del som omfatter en formulering som omfatter en effektiv mengde av et annet HIV-middel, forutsatt at den fast-dose
15 kombinasjonen er fri for atazanavir eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20 **13.** Den fast-dose kombinasjonen i henhold til krav 12, hvor anti-HIV-midlet i den andre delen er en HIV-bindingsinhibitor, en CCR5-inhibitor, en CXCR4-inhibitor, en HIV-cellefusjonsinhibitor, HIV-integrase-inhibitor, en HIV-nukleosid-revers transkriptase-inhibitor, en HIV-ikke-nukleosid-revers transkriptase-inhibitor, eller en HIV protease-inhibitor.

EP 2 493 312

6

14. Den fast-dose kombinasjonen i henhold til krav 12 eller krav 13, hvor kombinasjonen er en tolags komprimert tablett, hvor den første delen er i ett lag og den andre delen er i et andre lag.

5 **15.** Den fast-dose kombinasjonen i henhold til krav 12 eller krav 13, hvor kombinasjonen er en monolittisk komprimert tablett, hvor den første delen og den andre delen er i det samme laget.

10 **16.** Den komprimerte tabletten i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 11 eller den fast-dose kombinasjonen i henhold til et hvilket som helst av kravene 12 til 15, for anvendelse i inhiberingen av HIV-integrase, behandlingen eller profylaksen av HIV-infeksjon, eller behandlingen, profylaksen eller forsinkelsen i oppstarten av AIDS.

15 **17.** Den komprimerte tabletten i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 11 eller den fast-dose kombinasjonen i henhold til et hvilket som helst av kravene 12 til 15, for anvendelse ved fremstillingen av et medikament for inhiberingen av HIV-integrase, behandlingen eller profylaksen av HIV-infeksjon, eller behandlingen, profylaksen eller forsinkelsen i oppstarten av AIDS.

20