



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2949322 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/24 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.09.24
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.04.25
(86)	European Application Nr.	15169362.9
(86)	European Filing Date	2015.05.27
(87)	The European Application's Publication Date	2015.12.02
(30)	Priority	2014.05.28, IT, FI20140128
(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	Valpharma S.p.A., Via Ranco, 112, 47899 Serravalle, SM-San Marino
(72)	Inventor	VALDUCCI, Roberto, Via del Sole 4, 47039 Savignano sul Rubicone, IT-Italia AVANESSIAN, Serozh, Via Cesare Pavese 34, 47827 Villa Verucchio, IT-Italia
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	FORMULATION FOR ORAL ADMINISTRATION COMPRISING MELATONIN IN STABLE FORM AND METHOD OF PRODUCTION THEREOF
------	-------	---

(56)	References Cited:	WO-A1-2012/013595, WO-A2-2011/107750, Paul J Sheskey, Walter G Cook and Colin G Cable: "Glyceryl Behenate", Medicines Complete Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2014, XP002733302, Retrieved from the Internet: URL: https://www.medicinescomplete.com/mc/excipients/current/1001938956.htm?q=behenate&t=search&ss=text&p=2#_hit , RINA CHOKSHI ET AL: "Hot-Melt Extrusion Technique: A Review", IRANIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL RESEARCH, vol. 3, no. 1, 1 January 2004 (2004-01-01) , pages 3-16, XP055054771,, KUMAR A ET AL: "MODIFIED RELEASE BI-LAYERED TABLET OF MELATONIN USING BETA- CYCLODEXTRIN", DIE PHARMAZIE, GOVI VERLAG PHARMAZEUTISCHER VERLAG GMBH, ESCHBORN, DE, vol. 58, no. 9, 1 September 2003 (2003-09-01), pages 642-644, XP001170932, ISSN: 0031-7144
------	----------------------	--

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. Farmasøytisk sammensetning i form av en tolags tablett omfattende melatonin som aktiv farmasøytisk ingrediens (API), der tablettene omfatter:

et første lag bestående av et første granulat inneholdende 10-30 % API, et glyserolderivat av mettede fettsyrer med C20-C24-kjeder og andre eksipienter som tillater umiddelbar frisetting av API-en;

et andre lag bestående av et andre granulat inneholdende 70-90 % API, et glyserolderivat av mettede fettsyrer med C20-C24-kjeder og andre eksipienter som tillater forlenget frisetting av API-en;

hvert granulat er oppnådd ved varmgranulering ved en temperatur på 77 til 83 °C i 8-12 minutter;

hvor % er vekt-% i forhold til totalvekten av API-en i den tolags tablettene;

hvor glyserolderivatet av mettede fettsyrer med C20-C24-kjeder er valgt fra gruppen bestående av arachinsyre, behensyre og lignocerinsyre;

hvor laget med umiddelbar frisetting omfatter glyserolderivatet av mettede fettsyrer med C20-C24-kjeder, anvendt som stabilisator, med en prosentandel på 0,5 vekt-% til 4 vekt-% i forhold til lagets totalvekt;

hvor laget med forlenget frisetting omfatter glyserolderivatet av mettede fettsyrer med C20-C24-kjeder, anvendt som stabilisator samtidig som det er ansvarlig for den forlengede frisettingen, med en prosentandel på 4 vekt-% til 30 vekt-% i forhold til lagets totalvekt.

2. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor laget med umiddelbar frisetting omfatter, som andre eksipienter, et fortynningsmiddel, minst ett sprengmiddel, et smøremiddel og et glidemiddel.

3. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor laget med forlenget frisetting omfatter, som andre eksipienter, et fortynningsmiddel, en vannløselig eksipient, et smøremiddel og et glidemiddel.

4. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor fortynningsmidlet er mikrokrySTALLinsk cellulose.

5. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori sprengmidlet er valgt fra karboksymetylstivelse, krysskarmellose natrium og blandinger derav.

5 **6.** Sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori smøremidlet er vannfri kolloidal silika eller natriumstearyl fumarat, og glidemidlet er magnesiumstearat eller talkum.

10 **7.** Sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den vannløselige eksipienten, som fungerer som kanalisering i matrisen, er maltodekstrin, mannitol eller laktose.

15 **8.** Fremgangsmåte for fremstilling av en tolags tablett ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, der fremgangsmåten omfatter varmgranulering og påfølgende komprimering av hvert lag.

20 **9.** Fremgangsmåte ifølge krav 8, hvori granulering utføres for hvert lag ved blanding av lagets bestanddeler unntatt smøremiddel og glidemiddel, og blandingen varmes opp under omrøring inntil en temperatur på $80\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ er nådd, og røres om igjen ved konstant temperatur i 8-12 minutter, hvorved det oppnås et granulat som deretter siles i en vibrasjonssil mens det fortsatt er varmt; deretter blandes hvert granulat etter avkjøling med komprimeringseksipientene, smøremiddel og glidemiddel, og komprimeres i en maskin for tolags tabletering.

25