



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2988733 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.07.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.03.27
(86)	European Application Nr.	14721256.7
(86)	European Filing Date	2014.04.17
(87)	The European Application's Publication Date	2016.03.02
(30)	Priority	2013.04.22, EP, 13164724
(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	Sandoz AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Sveits
(72)	Inventor	STEFINOVIC, Marijan, c/o Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10, 6250 Kundl, Østerrike RANEBURGER, Johannes, c/o Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10, 6250 Kundl, Østerrike ENGLMEIER, Ludwig, c/o Sandoz International GmbH Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge

(54)	Title	PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING CRYSTALLINE MACITENTAN
(56)	References Cited:	WO-A2-2007/031933 Perlen Packaging: "Perlux Tristar products overview", , 1 January 2017 (2017-01-01), XP055513590, Retrieved from the Internet: URL:www.perlenpackaging.com [retrieved on 2018- 10-09] Voigt: "Kapitel 28" In: "Pharmazeutische Technologie", 1 January 2010 (2010-01-01), XP55513587, pages 630-634, XP055513561 Apotex Inc.: "Lamivudine tablets, USP - prescribing information", , 1 November 2017 (2017-11- 01), XP055513494, Retrieved from the Internet: URL:www.apotex.com [retrieved on 2018-10-09] Bilcare: "Bilcare triplex blister films product overview", , 1 January 2016 (2016-01-01), pages 1-2, XP055513593, Retrieved from the Internet: URL:www.bilcare.com [retrieved on 2018-10-09] MARTIN H. BOLLI ET AL: "The Discovery of N -[5-(4-Bromophenyl)-6-[2-[(5-bromo-2-pyrim- idinyl)oxy]ethoxy]-4-pyrimidinyl]- N '-propylsulfamide (Macitentan), an Orally Active, Potent Dual

Endothelin Receptor Antagonist", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 55, no. 17, 13 September 2012 (2012-09-13), pages 7849-7861, XP055078934, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm3009103

Bilcare: "Bilcare duplex products overview", , 1 January 2016 (2016-01-01), pages 1-2, XP055513623, Retrieved from the Internet: URL:www.bilcare.com [retrieved on 2018-10-09]

Mitsubishi Polyester Film Gmbh: "Comparative data for plastic films", , 1 January 2017 (2017-01-01), pages 1-5, XP055513578, Retrieved from the Internet: URL:www.m-petfilm.de [retrieved on 2018-10-09]

Martin H Bolli ET AL: "SUPPORTING INFORMATION The Discovery of N-[5-(4-Bromophenyl)-6-[2-[(5-bromo-2- pyrimidinyl)oxy]ethoxy]-4-pyrimidinyl]-N'- propylsulfamide (Macitentan), an Orally Active, Potent Dual Endothelin Receptor Antagonist Contents", Journal of Medicinal Chemistry, 13 September 2012 (2012-09-13), XP55357422,

RAMANAIAH CHENNURU ET AL: "Iso-Structurality Induced Solid Phase Transformations: A Case Study with Lenalidomide", CRYSTAL GROWTH & DESIGN., vol. 17, no. 2, 30 December 2016 (2016-12-30), pages 612-628, XP055513584, US ISSN: 1528-7483, DOI: 10.1021/acs.cgd.6b01462

Deutsche Norm: "DIN 53122-1, Determination of the water vapour transmission rate" In: "DIN 53122-1, Determination of the water vapour transmission rate", 1 August 2001 (2001-08-01), XP055513614, pages 1-7,

CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954, ISSN: 0340-1022, DOI: 10.1007/3-540-69178-2_5 ISBN: 978-3-540-36760-4

Perlen Packaging: "Perlalux duplex product overview", , 1 January 2017 (2017-01-01), pages 1-2, XP055513618, Retrieved from the Internet: URL:www.perlenpackaging.com [retrieved on 2018-10-09]

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, som er en oral fast doseringsform, og som omfatter krystallinsk macitentanfri base karakterisert ved et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som viser toppmaksima ved 2 teta/ $^{\circ}$ -verdier på
5 11,4 $\pm$ 0,2, 13,0 $\pm$ 0,2, 16,1 $\pm$ 0,2 og 25,4 $\pm$ 0,2 når en strålingsbølgelengde på 1,5419 Å anvendes; og minst ett hjelpestoff;
hvor nevnte farmasøytiske sammensetning er pakket i et emballasjemateriale som har en fuktdamp overføringshastighet på minst 0,4 g m⁻² d⁻¹ målt i henhold til standard DIN 53122-1.
10
2. Oral fast doseringsform ifølge krav 1, omfattende høyst 5 vekt% amorf makitentanfri base.
3. Oral fast doseringsform ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 2, hvor
15 den faste doseringsformen er en tablett.
4. Oral fast doseringsform ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor den faste doseringsformen er en tablett med umiddelbar frigivelse.
- 20 5. Oral fast doseringsform ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4 omfattende minst ett fyllstoff, minst ett desintegreringsmiddel, minst ett bindemiddel, minst ett smøremiddel og minst ett overflateaktivt middel.
6. Oral fast doseringsform ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor
25 den krystallinske makitentanfrie base har en partikkelstørrelsesfordeling som har en D98% av høyst 680 μ m og en D5% på minst 0,5 μ m.
7. Oral fast doseringsform ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor den orale faste doseringsformen skal administreres til pasienter i et land som har et
30 område med et Af- eller et Am-klima, foretrukket et Af-klima, ifølge Köppen-Geiger klimaklassifisering.
8. Oral fast doseringsform ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor nevnte farmasøytiske sammensetning er pakket i et emballasjemateriale, hvor
35 emballasjematerialet er laget av polypropylen, polyvinylidenklorid og / eller polyvinylklorid.

9. Oral fast doseringsform ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, som er en tablett omfattende en krystallinsk macitentanfri base ifølge krav 1 i en mengde på fra 2 til 10 vekt%, laktose i en mengde på fra 50% til 75 vekt%, polyvinylpyrrolidon i en mengde fra 2 til 5 vekt%, mikrokrySTALLinsk cellulose i en mengde på fra 4 til 8 vekt%, natriumstivelseglykolat i en mengde på fra 1 til 3 vekt%, magnesiumstearat i en mengde på fra 0,2 til 0,8 vekt%, i hvert tilfelle i forhold til totalvekten av tablett.
10. Tablett ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 9 som har, etter pakking i en polypropylenfilm og lagring i mørket ved 40°C ved en relativ luftfuktighet på 75% i en periode på minst 14 dager, økt kjemisk stabilitet sammenlignet med en identisk pakket og lagret tablett omfattende, i stedet for den krystallinske makitentanfri basen, amorf makitentanfri base.
11. Oral fast doseringsform ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 til anvendelse ved behandling av pulmonal arteriell hypertensjon hos pasienter i et land som har et område med et Af- eller et Am-klima ifølge Köppen-Geiger-klimaklassifisering.
12. Fremgangsmåte for fremstilling av en fast oral doseringsform ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvor fremgangsmåten omfatter:
- tilveiebringning av krystallinsk macitentanfri base ifølge krav 1;
 - blanding av den krystallinske macitentanfri base som er tilveiebrakt i a) med minst ett hjelpestoff;
 - fremstilling av den farmasøytiske sammensetningen fra blandingen oppnådd i b); og
 - innpakking av den farmasøytiske sammensetningen i emballasjemateriale ifølge krav 1.
13. Fremgangsmåte ifølge krav 12, hvor den krystallinske makitentanfrie base i trinn a) er en sammensetning av krystaller av krystallinsk macitentanfri base ifølge krav 1, som har en partikkelstørrelsesfordeling som har en D98% av høyst 680 µm og en D5 % av minst 0,5 µm.
14. Fremgangsmåte ifølge krav 12 og 13, hvor den krystallinske makitentanfrie base i trinn a) er en sammensetning av makitentanfrie base-form-I-krystaller som har en partikkelstørrelsesfordeling som har en D50% på fra 3 µm til 250 µm.