



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3041476 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2020.01.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.11.06
(86)	European Application Nr.	14842811.3
(86)	European Filing Date	2014.09.05
(87)	The European Application's Publication Date	2016.07.13
(30)	Priority	2013.09.06, US, 201361874450 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	Adare Pharmaceuticals US, L.P. ,1200 Lenox Drive, Suite 100, Lawrenceville, NJ 08648, USA
(72)	Inventor	GOSSELIN, Michael, A., 20 Wells Drive, Springboro, OH 45066, USA LAI, Jin-Wang, 149 Harbor Drive, Springboro, OH 45066, USA VENKATESH, Gopi,M., 780 Waldsmith Way, Vandalia, OH 45377, USA
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, 1260 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	CORTICOSTEROID CONTAINING ORALLY DISINTEGRATING TABLET COMPOSITIONS FOR EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS
------	-------	---

(56)	References Cited:	US-A1- 2010 215 753 US-A1- 2011 081 411 US-A1- 2011 097 401 DILGER KARIN ET AL: "Active Eosinophilic Esophagitis Is Associated with Impaired Elimination of Budesonide by Cytochrome P450 3A Enzymes", DIGESTION, S. KARGER AG., BASEL, CH, vol. 87, no. 2, 1 April 2013 (2013-04-01), pages 110-117, XP008183704, ISSN: 0012-2823
------	----------------------	---

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 oralt desintegrerende tablett, omfattende:

- a. topisk virkende kortikosteroid eller farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller polymorf i en mengde på ca. 5 vekt-% eller mindre i sammensetningen;
- b. farmasøytisk akseptabel bærer; og
- c. raskt spredte mikrogranuler;

hvor kortikosteroidet eller farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller polymorf adsorberes på den farmasøytisk akseptable bæreren, og hvor den farmasøytisk akseptable bæreren velges fra gruppen som består av mikrokrySTALLinsk cellulose, silisifisert mikrokrySTALLinsk cellulose, forgelatinisert stivelse, maisstivelse, kolloidal silika og amorft magnesiumaluminiumsilikat.

2. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 1, hvor den oralt desintegrerende tablett går i oppløsning i løpet av 30 sekunder når den testes ved hjelp av USP <701>-fremgangsmåten for disintegreringstid eller innen 60 sekunder ved kontakt med spytt i munnhulen til en pasient med behov derav.

3. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge kravene 1 eller 2, hvor den farmasøytisk akseptable bæreren er silisifisert mikrokrySTALLinsk cellulose.

4. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge kravene 1, 2 eller 3, hvor de raskt dispergerende mikrogranulene omfatter en sukkeralkohol, eller et sakkarid, eller en blanding derav og minst ett desintegreringsmiddel, eventuelt hvor sukkeralkoholen eller sakkaridet og desintegreringsmidlet er til stede i et vektforhold mellom sukkeralkohol eller sakkarid og desintegreringsmiddel på fra 90:10 til 99:1.

5. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge kravene 1, 2, 3 eller 5, hvor kortikosteroidet velges fra gruppen som består av budesonid, flutikason, flunisolid, siklesonid, mometason, beklometason, og salter, solvater, estere og blandinger derav.

6. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge kravene 1, 2, 3, 4 eller 5, hvor kortikosteroidet er til stede i en mengde på ca. 3 vekt-% eller mindre i sammensetningen, ca. 1,5 vekt-% eller mindre av sammensetningen, ca. 1 vekt-% eller mindre av sammensetningen, eller ca. 0,5 vekt-% eller mindre av sammensetningen.

7. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge kravene 1, 2, 3, 4, 5 eller 6, hvor kortikosteroidet er til stede i en mengde på ca. 0.75 mg til ca. 12 mg i sammensetningen.

8. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge kravene 1, 2, 3, 4, 5, 6 eller 7, hvori kortikosteroidet er flutikasonpropionat i området på 0,05 til ca. 15 mg i sammensetningen ved et legemiddelinhold på fra ca. 0,16 % til 5 vekt-% av sammensetningen.

9. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge kravene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvori kortikosteroidet mikroniseres med en partikkelstørrelse på ikke mer enn 50 mikroner.

10. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge kravene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 eller 9, hvori sammensetningen videre omfatter et klebemiddel valgt fra gruppen som består av sukrosealuminiumsulfatkompleks, kitosan og derivater derav, polyvinylpyrrolidon, metylcellulose, hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, hydroksyetyletylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose, tverrbundet polyakrylsyre, tverrbundne polyakrylater, aminoalkylmetakrylatkopolymerer, karbopolpolymerer, hydrofile polysakkaridgummier, maltodekstriner, pektiner, xantangummier, alginsyre, modifiserte alginsyrer og kombinasjoner derav.

11. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge kravene 4, 5, 6, 7, 8, 9 eller 10, hvori desintegreringsmidlet velges fra gruppen som består av krysspovidon, natriumstivelsesglykolat, tverrbundet karboksymetylcellulose og lav-substituert hydroksypropylcellulose, og hvori sukkeralkoholen eller sakkaridet velges fra gruppen som består av sukralose, laktose, sukrose, maltose, mannitol, sorbitol, xylitol, maltitol og blandinger derav.

12. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge kravene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 eller 11, videre omfattende en frittstrømmende sukkeralkohol eller sakkarid valgt fra gruppen som består av spraytørket mannitol, spraytørket laktose, og kombinasjoner derav.

13. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge kravene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12, videre omfattende et smøremiddel valgt fra gruppen som består av magnesiumstearat, stearinsyre, natriumstearyl fumarat, glycerylbehenat, og en blanding derav.

14. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge kravene 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 eller 13, hvori de raskt dispergerende mikrogranulene videre omfatter et tilsetningsstoff valgt fra gruppen som består av forgelatinisert stivelse og hydroksypropylcellulose og hvori vektforholdet mellom sukkeralkohol eller sakkarid og desintegrasjonsmiddel og tilsetningsstoff er fra 88:10:2 til 98,5:1:0,5.

15. Farmasøytisk sammensetning ifølge kravene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 eller 14, for anvendelse i behandling av en inflammatorisk tilstand i mage-tarmkanalen.

16. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 15, hvori tilstanden i mage-tarmkanalen omfatter betennelse i spiserøret, glottis, epiglottis, halsmandlene eller

orofarynxen, eventuelt hvori tilstanden er eosinofil øsofagitt, viral eller bakteriell faryngitt, gastroøsofageal reflukssykdom (GERD), ikke-eroderende reflukssykdom (NERD) eller eroderende øsofagitt.

17. Fremgangsmåte for å fremstille den farmasøytiske sammensetningen ifølge kravene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 eller 15, omfattende trinnene:

a) fremstille de raskt dispergerende mikrogranulene;

b) fremstille en forblanding 1 ved å blande den farmasøytisk akseptable bæreren, kortikosteroidet og et glidemiddel, eventuelt hvori den farmasøytisk akseptable bæreren er silisifisert mikrokrySTALLinsk cellulose, kortikosteroidet er mikronisert flutikasonpropionat og glidemidlet er kolloidalt silisiumdioksid;

c) fremstille en forblanding 2 ved å blande et fyllstoff, forblandingen 1 fra trinn b), et desintegreringsmiddel og et søtningsmiddel, eventuelt hvori fyllstoffet er mannitol, desintegreringsmidlet er krysspovidon og søtningsmidlet er sukralosepulver;

d) fremstille en endelig komprimerbar blanding, ved å blande de raskt dispergerende granulene fra trinn a), et smøremiddel, forblandingen 2 fra trinn c) og et fyllstoff, eventuelt hvori smøremidlet er natriumstearyl fumarat og fyllstoffet er sukkeralkohol eller rensset mannitol;

e) fremstille tabletten ved å komprimere blandingen fra trinn d.

18. Fremgangsmåten ifølge krav 17, omfattende trinnene:

a) fremstille de raskt dispergerende mikrogranulene;

b) fremstille forblandingen 1 omfattende å fylle en blender med en fjerdedel av den totale mengden av den farmasøytisk akseptable bæreren, kortikosteroidet, glidemidlet og en annen fjerdedel av den totale mengden av den farmasøytisk akseptable bæreren og blande den resulterende kombinasjonen, eventuelt hvori den farmasøytisk akseptable bæreren er silisifisert mikrokrySTALLinsk cellulose (SMCC), kortikosteroidet er mikronisert flutikasonpropionat og glidemidlet er kolloidalt silisiumdioksid;

c) fremstille forblandingen 2 ved å fylle en granulator med høyt skjær med et frittstrømmende fyllstoff, forblanding 1, en gjenværende halvdel av den totale mengden av den farmasøytisk akseptable bæreren, desintegreringsmidlet og søtningsmidlet og blande den resulterende kombinasjonen, eventuelt hvori fyllstoffet er spraytørket mannitol, desintegreringsmidlet er krysspovidon og søtningsmidlet er sukralosepulver;

d) fremstille den endelige komprimerbare blandingen ved å fylle en blender med halvparten av den totale mengden av raskt dispergerende granuler fra trinn a), smøremidlet, forblandingen 2 fra trinn c) og den gjenværende halvparten av raskt dispergerende granuler fra

trinn a) og blande den resulterende kombinasjonen for å tilveiebringe en komprimerbar blanding, eventuelt hvori blenderen er en V-blender og smøremidlet er natriumstearylfulmarat; og

e) fremstille de oralt desintegrerende tablettene ved å komprimere den komprimerbare blandingen fra trinn d).

19. Fremgangsmåten ifølge krav 17, omfattende trinnene:

a) fremstille de raskt dispergerende mikrogranulene med en gjennomsnittlig partikkelstørrelse på ikke mer enn ca. 400 µm ved å granulere én eller flere sukkeralkoholer og/eller sakkarider, som hver har en gjennomsnittlig partikkeldiameter på ikke mer enn ca. 30 µm, med et desintegreringsmiddel i nærvær av vann eller en alkohol:vann-blanding og deretter tørke granulatet, eventuelt hvori desintegreringsmidlet er krysspovidon;

b) fremstille den malte forblandingen 1 ved å blande den farmasøytisk akseptable bæreren, kortikosteroidet og glidemidlet i en blender og deretter male den resulterende blandingen gjennom en findelingskvern utstyrt med en sil med en 30 Mesh åpning, eventuelt hvori den farmasøytiske bæreren er silisifisert mikrokrySTALLinsk cellulose, kortikosteroidet er mikronisert flutikasonpropionat og glidemidlet er kolloidalt silisiumdioksid;

c) fremstille den malte forblandingen 2 ved å blande halvparten av den totale mengden av et fyllstoff som er frittstrømmende mannitol, forblandingen 1 fra trinn b), desintegreringsmidlet og søtningsmidlet i en blender og deretter male den resulterende blandingen gjennom en findelingskvern utstyrt med en sil med en 30 Mesh åpning og rense kvernen med den gjenværende halvparten av den totale mengden av frittstrømmende mannitol, eventuelt hvori desintegreringsmidlet er krysspovidon og søtningsmidlet er sukrulosepulver;

d) fremstille den komprimerbare blandingen ved å blande de raskt dispergerende granulene fra trinn a), smøremidlet, den malte forblandingen 2 fra trinn c), og det rensede frittstrømmende mannitolet, eventuelt hvori smøremidlet er natriumstearylfulmarat;

e) fremstille de oralt desintegrerende tablettene ved å komprimere den komprimerbare blandingen fra trinn d).