



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3067043 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.04.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.11.30
(86)	European Application Nr.	16157767.1
(86)	European Filing Date	2008.11.04
(87)	The European Application's Publication Date	2016.09.14
(30)	Priority	2007.11.06, US, 985668 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 ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; SE ; SI ; SK ; TR
(62)	Divided application	EP2295035, 2008.11.04
(73)	Proprietor	Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Sveits
(72)	Inventor	Al-Fayoumi, Suliman, 31 Knollwood Drive, Morristown, New Jersey 07960, USA Hu, Jiahui, 92 Bradley Lane, Bridgewater, New Jersey 08807, USA Kumaraperumal, Natrajan, 40-B Byrne Court, Wayne, 07470, USA Royce, Alan Edward, RR4 Box. 9LE, Saylorsburg, PA 18353, USA Ruegger, Colleen, 89 Poplar Drive, Morris Plains, NJ 07950, USA Zannou, Erika Aina, 12 Mary Ellen Drive, Edison, New Jersey 08820, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS BASED ON SUPERSTRUCTURES OF ANGIOTENSIN RECEPTOR ANTAGONIST/BLOCKER (ARB) AND NEUTRAL ENDOPEPTIDASE (NEP) INHIBITOR
(56)	References Cited:	WO-A-2007/056546, WO-A-00/38676, US-B1- 6 248 729 US-A1- 2002 098 241, WO-A-2005/014043 AULAKH ET AL: "An update on non-peptide angiotensin receptor antagonists and related RAAS modulators", LIFE SCIENCES, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 81, no. 8, 2 August 2007 (2007-08-02) , pages 615-639, XP022207851, ISSN: 0024-3205

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. Fast oral doseringsform i form av en tablett omfattende:
 - (a) forbindelsen trinatrium-[3-((1S,3R)-1-bifenyl-4-ylmetyl-3-etoksykarbonyl-1-butylkarbamoyl) propionat-(S)-3'-metyl-2'-(pentanoyl{2''-(tetrazol-5-ylat)bifenyl-4'-ylmetyl}amino)butyrat]hemipentahydrat i en konsentrasjon fra ca. 4 vekt-% til ca. 60 vekt-% av den faste orale doseringsformen; og
 - (b) minst ett farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff.
- 10 2. Den faste orale doseringsformen ifølge krav 1, hvori dosen av forbindelsen er 100 mg, 200 mg eller 400 mg.
3. Den faste orale doseringsformen ifølge krav 1 eller 2, hvori den orale doseringsformen er en formulering med umiddelbar frigjøring.
- 15 4. Den faste orale doseringsformen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori den orale doseringsformen utviser en *in vitro*-oppløsningsprofil, slik at når den måles med USP-padlefremgangsmåten ved ca. 50 rpm i 900 ml av 0,05M ved pH 6,8 fosfatbuffer og ved 37±0,5 °C, etter 10 min, frigjøres fra et gjennomsnitt av ca. 10 % til et gjennomsnitt av ca. 20 100 % (i vekt) av fri valsartansyre, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, etter 20 min, frigjøres fra et gjennomsnitt av ca. 30 % til et gjennomsnitt av ca. 100 % (i vekt) av fri valsartansyre, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og etter 30 min, frigjøres fra et gjennomsnitt av ca. 40 % til et gjennomsnitt av ca. 100 % (i vekt) av fri valsartansyre, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- 25 5. Den faste orale doseringsformen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori den orale doseringsformen tilveiebringer en absorpsjonsrate av fri valsartansyre med en t_{maks} på 1 til 2,2 t etter administrering av en enkelt dose av doseringsformen.
- 30 6. Den faste orale doseringsformen ifølge krav 5, hvori den orale doseringsformen omfatter ca. 200 mg av forbindelsen og tilveiebringer en absorpsjonsrate av fri valsartansyre med en t_{maks} på 1,5 til 1,9 t etter administrering av en enkelt dose av doseringsformen.
7. Den faste orale doseringsformen ifølge krav 4, hvori

når målt med USP-padlefremgangsmåten ved ca. 50 rpm i 900 ml av 0,05M ved pH 6,8 fosfatbuffer og ved $37\pm 0,5$ °C, eller når målt med USP-padlefremgangsmåten ved ca. 75 rpm i 1000 ml av pH 4,5 fosfatbuffer og ved $37\pm 0,5$ °C,

- (a) når forbindelsen er til stede i en mengde på 100 mg per enhetsdoseringsform, utviser den
- 5 orale doseringsformen en *in vitro*-oppløsningsprofil slik at, etter 10 min, frigjøres et gjennomsnitt av 50 % fri valsartansyre, etter 20 min, frigjøres et gjennomsnitt av 85 % av fri valsartansyre, etter 30 min, frigjøres et gjennomsnitt av 95 % av fri valsartansyre, eller
- (b) når forbindelsen er til stede i en mengde på 200 mg per enhetsdoseringsform, utviser den
- 10 orale doseringsformen en *in vitro*-oppløsningsprofil slik at, etter 10 min, frigjøres et gjennomsnitt av 50 % fri valsartansyre, etter 20 min, frigjøres et gjennomsnitt av 85 % av fri valsartansyre, etter 30 min, frigjøres et gjennomsnitt av 95 % av fri valsartansyre, eller
- (c) når forbindelsen er til stede i en mengde på 400 mg per enhetsdoseringsform, utviser den
- 15 orale doseringsformen en *in vitro*-oppløsningsprofil slik at, etter 10 min, frigjøres et gjennomsnitt av 40 % fri valsartansyre, etter 20 min, frigjøres et gjennomsnitt av 70 % av fri valsartansyre, etter 30 min, frigjøres et gjennomsnitt av 90 % av fri valsartansyre.

8. Den faste orale doseringsformen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori det farmasøytisk akseptable hjelpestoffet er et desintegreringsmiddel valgt fra gruppen som består av stivelser, leirer, celluloser, alginater, gummier, tverrbundne polymerer, tverrbundet
- 20 natriumkarboksymetylcellose eller krysskarmellosenatrium, tverrbundet kalsiumkarboksymetylcellulose, soyapolysakkarider og guargummi, fortrinnsvis hvori desintegreringsmidlet er tverrbundet polyvinylpyrrolidon eller krysspovidon.

9. Den faste orale doseringsformen ifølge krav 8, hvori desintegreringsmidlet er til stede i
- 25 en konsentrasjon fra 0 til 65 vekt-% av sammensetningen før valgfri belegging, fortrinnsvis fra 1 til 40 vekt-% av sammensetningen før valgfri belegging.

10. Den faste orale doseringsformen ifølge krav 9, hvori desintegreringsmidlet er til stede i
- 30 en konsentrasjon fra 0,05 til 10 vekt-% av sammensetningen før valgfri belegging.

11. Den faste orale doseringsformen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 eller kravene 8 til 10, hvori det farmasøytisk akseptable hjelpestoffet er et bindemiddel valgt fra gruppen som består av stivelser, celluloser, sukrose, dekstrose, maissirup, polysakkarider og gelatin; spesielt hvori bindemidlet er hydroksypropylcellulose.

12. Den faste orale doseringsformen ifølge krav 11, hvori bindemidlet er hydroksypropylcellulose.

5 13. Den faste orale doseringsformen ifølge krav 12, hvori bindemidlet er hydroksypropylcellulose som har et hydroksypropylinnhold på 5 til 16 vekt-% og en molekylvekt på fra 80 000 til 1 150 000, mer spesielt 140 000 til 850 000.

10 14. Den faste orale doseringsformen ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til 13, hvori bindemidlet er til stede i en konsentrasjon fra 1 til 60 vekt-% av sammensetningen før valgfri belegning, fortrinnsvis fra 5 til 30 vekt-% av sammensetningen før valgfri belegging hvis tablettene er en rullekomprimert tablett.

15 15. Den faste orale doseringsformen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 eller kravene 8 til 14, hvori det farmasøytisk akseptable hjelpestoffet er et fyllstoff, hvori fyllstoffet er valgt fra gruppen som består av konditorsukker, komprimerbart sukker, dekstrater, dekstrin, dekstrose laktose, mannitol, mikrokrySTALLinsk cellulose, pulverisert cellulose, sorbitol og sukrose; fortrinnsvis hvori fyllstoffet er mikrokrySTALLinsk cellulose.

20 16. Den faste orale doseringsformen ifølge krav 15, hvori fyllstoffet er til stede i en konsentrasjon fra 4 til 60 vekt-% av sammensetningen før valgfri belegging.

25 17. Den faste orale doseringsformen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 eller kravene 8 til 16, hvori det farmasøytisk akseptable hjelpestoffet er et smøremiddel eller glidemiddel valgt fra gruppen som består av kolloidal silika, magnesiumtrisilikat, stivelser, tribasisk kalsiumfosfat, magnesiumstearat, aluminiumstearat, kalsiumstearat, magnesiumkarbonat, magnesiumoksid, polyetylglykol, pulverisert cellulose, glycerylbehenat, stearinsyre, hydrogenert ricinusolje, glyserolmonostearat og natriumstearyl fumarat; fortrinnsvis hvori smøremidlet er magnesiumstearat.

30

18. Den faste orale doseringsformen ifølge krav 17, hvori glidemidlet er til stede i en konsentrasjon fra 0 til 10 vekt-% av sammensetningen før valgfri belegging, fortrinnsvis opptil 2 vekt-% av sammensetningen før valgfri belegging.

19. Den faste orale doseringsformen ifølge krav 17, hvori smøremidlet er til stede i en konsentrasjon fra 0 til 5 vekt-% av sammensetningen før valgfri belegging, fortrinnsvis fra 0,5 til 5 vekt-% av sammensetningen før valgfri belegging.
- 5 20. Den faste orale doseringsformen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, 8, 10–13, 15, 17–19, hvori i den faste orale doseringsformen er den totale mengden av alle farmasøytisk akseptable hjelpestoffer til sammen i området på 35 til 55 vekt-%, mer spesielt 40 til 45 vekt-%, av sammensetningen før eventuell belegging.
- 10 21. Den faste orale doseringsformen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 eller krav 20, hvori det aktive midlet i den faste orale doseringsformen består utelukkende av forbindelsen CC(C)C(=O)O[C@@H](Cc1ccc(cc1)C(=O)OCC)C(=O)OCC trinatrium-[3-((1S,3R)-1-bifenyl-4-ylmetyl-3-etoksykarbonyl-1-butylkarbamoyl)propionat-(S)-3'-metyl-2'-(pentanoyl{2''-(tetrazol-5-ylat)bifenyl-4'-ylmetyl}amino)butyrat]hemipentahydrat, og de farmasøytisk akseptable hjelpestoffene
- 15 omfatter (i) mikrokrySTALLinsk cellulose, (ii) hydroksypropylcellulose, (iii) krysspovidon, (iv) Mg-, Ca- eller Al-stearat, (v) vannfri kolloidal silika og (vi) talkum.
22. Den faste orale doseringsformen ifølge krav 21, hvori Mg-stearat er til stede i en mengde fra 1,0 til 6,0 vekt-%, vannfri kolloidal silika er til stede i en mengde fra 0,1 til 2 vekt-%,
- 20 mikrokrySTALLinsk cellulose er til stede i en mengde fra 10 til 30 vekt-%, og krysspovidon er til stede i en mengde fra 1 til 20 vekt-% av sammensetningen før eventuell belegging.
23. Den faste orale doseringsformen ifølge krav 21 eller 22, hvori det farmasøytisk akseptable hjelpestoffet er krysspovidon og hvori krysspovidonet er til stede i en mengde på
- 25 5 til 15 vekt-%, fortrinnsvis 8–10 vekt-%, av sammensetningen før eventuell valgfri belegging.
24. Den faste orale doseringsformen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori tabletten fremstilles av en tørr formuleringsprosess.
- 30 25. Den faste orale doseringsformen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori tabletten er en rullekomprimert tablett.

26. Den faste orale doseringsformen ifølge krav 25, hvori dosen av forbindelsen er fra 50 til 800 mg.
27. Den faste orale doseringsformen ifølge kravene 25 og 26, hvori tablettene er dannet ved anvendelse av en komprimeringskraft på 20 til 60, fortrinnsvis 20 til 40 kN.
28. Den faste orale doseringsformen ifølge et hvilket som helst av kravene 25 til 27, hvori fremstillingsprosessen utføres (i) i fravær av vann, og/eller (ii) ved relativ fuktighet < 55 %, og/eller (iii) ved omgivelsestemperatur (20–25 °C).
29. Den faste orale doseringsformen ifølge krav 28, hvori fremstillingsprosessen utføres (i) i fravær av vann, og/eller (ii) ved relativ fuktighet < 55 %, og (iii) ved omgivelsestemperatur (20–25 °C).
30. Den faste orale doseringsformen ifølge et hvilket som helst foregående krav for anvendelse i terapi, hvori enhetsdosen av terapeutisk middel er 100 mg, 200 mg eller 400 mg per dag.