



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3278665 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61P 1/16 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/20 (2006.01)
A61K 31/202 (2006.01)
A61K 31/232 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.02.08
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.09.09
(86)	European Application Nr.	17168056.4
(86)	European Filing Date	2010.04.29
(87)	The European Application's Publication Date	2018.02.07
(30)	Priority	2009.04.29, US, 173763 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 ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(62)	Divided application	EP2424356, 2010.04.29
(73)	Proprietor	Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited, 2 Pembroke House Upper Pembroke Street 28-32, Dublin 2, Irland
(72)	Inventor	MANKU, Mehar, 21 Hollywood Drive, Birmingham, B47 5PS, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	ONSAGERS AS, Postboks 1813, Vika, 0123 OSLO, Norge

(54) Title **STABLE PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND METHODS OF USING SAME**

(56) References
Cited:

US-A1- 2006 134 178, US-B1- 6 193 999, US-A1- 2008 200 547, WO-A1-2010/147994

GYARMATHY M: "Selection from the industrial manufacturing. 5th part: Gelatine capsules. 5/2 part: Soft gelatine capsules", GYOGYSZERESZET, MAGYAR GYOGYSZERESZETI TARSASAG, BUDAPEST, HU, vol. 38, no. 2, 1 February 1994 (1994-02-01), pages 105-109, XP009161931, ISSN: 0017-6036

COLE ET AL: "Challenges and opportunities in the encapsulation of liquid and semi-solid formulations into capsules for oral administration", ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER BV, AMSTERDAM, NL, vol. 60, no. 6, 21 December 2007 (2007-12-21), pages 747-756, XP022476862, ISSN: 0169-409X, DOI: 10.1016/J.ADDR.2007.09.009

F S HOM ET AL: "Soft Gelatin Capsules 11: Oxygen Permeability Study of Capsule Shells", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, 1 May 1975 (1975-05-01), pages 851-857, XP055178111,

REICH G ED - PODCZECK FRIDRUN ET AL: "Formulation and physical properties of soft capsules, Chapter 11", 1 January 2004 (2004-01-01), PHARMACEUTICAL CAPS, PHARMACEUTICAL PRESS, GB, PAGE(S) 201 - 212, XP008101385, ISBN: 978-0-85369-568-4 * page 204, left-hand column, paragraph 3 - right-hand column, paragraph 1 * * page 206, right-hand column, paragraph 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. Farmasøytisk sammensetning som omfatter 95 % eikosapentaensyre (EPA) lukket inne i en kapsel, der

5 a) den farmasøytiske sammensetningen har en baselinje-peroksidverdi som ikke er høyere enn 5 Meq/kg og ved lagring av den farmasøytiske sammensetningen ved 25 °C og 60 % RH i en periode på 6 måneder, så har den farmasøytiske sammensetningen en andre peroksidverdi som ikke er høyere enn 8 Meq/kg,

10 b) kapselskallet omfatter (i) et filmdannende materiale som omfatter gelatin men vesentlig ikke noe suksinert gelatin, (ii) hygroskopisk plastiseringsmiddel som omfatter glyserol, og (iii) et ikke-hygroskopisk plastiseringsmiddel som er valgt fra maltitol, laktitol, xylitol, hydrogenert stivelseshydrolysat og glukosesirup,

der det hygroskopiske plastiseringsmiddelet og det ikke-hygroskopiske plastiseringsmiddelet er til stede i et vektforhold på omtrent 2:1 til omtrent 6:1.

15

2. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1,

der EPA er etyleikosapentaenoat (etyl-EPA), eventuelt der:

- a) etyl-EPA inneholder mindre enn omtrent 1 % av enhver individuell fettsyre forskjellig fra etyl-EPA, eller
- 20 b) etyl-EPA inneholder mindre enn omtrent 0,5 % av enhver individuell fettsyre forskjellig fra etyl-EPA, eller
- c) etyl-EPA inneholder mindre enn omtrent 0,3 % dokosaheksaensyre (DHA), om noe i det hele tatt, eventuelt der etyl-EPA inneholder vesentlig ikke noe DHA.

25

3. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1,

der etyl-EPA omfatter omtrent 0,1 vekt% til omtrent 1 vekt% av en antioksidant, eventuelt der antioksidanten er tokoferol.

4. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1,

der:

5 a) ved lagring av den farmasøytiske sammensetningen ved 25 °C og 60 % RH i en periode på 6 måneder så har EPA en andre peroksidverdi som ikke er høyere enn 7 Meq/kg eller 6 Meq/kg, eller

10 b) ved lagring av den farmasøytiske sammensetningen ved 30 °C og 65 % RH i en periode på 6 måneder så har EPA en andre peroksidverdi som ikke er høyere enn 12 Meq/kg, ikke høyere enn 10 Meq/kg eller ikke høyere enn 6 Meq/kg.

5. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1,

der det filmdannende materialet omfatter glyserol og gelatin.

15 6. Farmasøytisk sammensetning som omfatter minst omtrent 95 % etyleikosapentanoat (etyl-EPA) innelukket i et kapselskall,

der:

20 a) etyl-EPA har en baselinje-peroksidverdi som ikke er høyere enn 5 Meq/kg og ved lagring av den farmasøytiske sammensetningen ved 30 °C og 65 % RH i en periode på 6 måneder så har etyl-EPA en andre peroksidverdi som ikke er høyere enn 5 Meq/kg der kapselskallet ikke inneholder kjemisk modifisert gelatin,

25 b) kapselskallet omfatter (i) et filmdannende materiale som omfatter gelatin i en mengde på 50 vekt% til 70 vekt% av de ikke-vandige komponentene, (ii) hygroskopisk plastiseringsmiddel som omfatter glyserin i en mengde på 5 vekt% til 15 vekt% av de ikke-vandige komponentene og sorbitol i en mengde på 15 vekt% til 25 vekt% av de ikke-vandige komponentene, og iii) et ikke-hygroskopisk plastiseringsmiddel som omfatter maltitol i en mengde på 3 vekt% til 10 vekt% av de ikke-vandige komponentene.

7. Farmasøytisk sammensetning som omfatter minst omtrent 95 % etyleikosapentaenoat (etyl-EPA) som er innkapslet i et kapselskall som omfatter ikke-kjemisk modifisert gelatin, der kapselskallet omfatter et hygroskopisk plastiseringsmiddel som omfatter glyserol og sorbitol, og et ikke-hygroskopisk plastiseringsmiddel som omfatter maltitol, der kapselskallet har et vektforhold mellom gelatin og hygroskopisk plastiseringsmiddel på omtrent 4:1 til 8:1 og et vektforhold mellom hygroskopisk plastiseringsmiddel og ikke-hygroskopisk plastiseringsmiddel på omtrent 3:1 til 5:1 og forholdet gelatin:glyserol er minst 5,1:1.
8. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 7, der:
- a) den farmasøytiske sammensetningen har en baselinje-peroksidverdi som ikke er høyere enn 5 Meq/kg og ved lagring av den farmasøytiske sammensetningen ved 25 °C og 60 % RH i en periode på 6 måneder så har den farmasøytiske sammensetningen en andre peroksidverdi som ikke er høyere enn 8 Meq/kg, eller
 - b) den farmasøytiske sammensetningen har en baselinje-peroksidverdi som ikke er høyere enn 5 Meq/kg ved lagring av sammensetningen ved 25 °C og 60 % RH i en periode på 6 måneder så har etyl-EPA en andre peroksidverdi som ikke er høyere enn 5 Meq/kg.
9. Sammensetning for anvendelse i behandling eller forebygging av en kardiovaskulær-relatert sykdom hos et individ med behov derav, der sammensetningen omfatter en terapeutisk effektiv mengde av den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 1.
10. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 9, der den kardiovaskulær-relaterte sykdommen er valgt fra akutte hjerteiskemihendelser, akutt hjerteinfarkt, angina, angina pectoris, arytmi, atrieflimmer, aterosklerose, arterieflimmer, hjertesvikt, kronisk hjertesvikt, kronisk

stabil angina, kongestiv hjertesvikt, koronar arteriesykdom, koronar hjertesykdom, dyp venetrombose, diabetes, diabetes mellitus, diabetisk neuropati, diastolisk feilfunksjon hos individer med diabetes mellitus, ødem, essensiell hypertensjon, endelig pulmonal embolisme, fettleversykdom, hjertesykdom, hjertesvikt, 5 homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH), homozygot familiær sitosterolemi, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi, hypertensjon, hypertriglyseridemi, iskemikomplikasjoner ved ustabil angina og hjerteinfarkt, lavt blodtrykk, metabolsk syndrom, blandet dyslipidemi, moderat til mild hjertesvikt, hjerteinfarkt, plateaggregering, primær hyperkolesterolemi, primær hyperlipidemi, pulmonal 10 arteriehypertensjon, pulmonal hypertensjon, tilbakevendende hemodynamisk ustabil ventrikkeltachykardi (VT), tilbakevendende ventrikkelarytmier, tilbakevendende ventrikkelflimmer (VF), sprukket aneurisme, sitosterolemi, slag, supraventrikkulær tachykardi, symptomatisk atrieflimmer/-flutter, tachykardi, type-II diabetes, vaskulær sykdom, venøs tromboembolisme og ventrikkelarytmier, eventuelt der den 15 kardiovaskulær-relaterte sykdommen er hypertriglyseridemi.

11. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 7,

der vektforholdet mellom gelatin og glyserol er minst 5,2:1.