



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3439637 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/606 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.10.03
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.06.01
(86)	European Application Nr.	17726142.7
(86)	European Filing Date	2017.04.04
(87)	The European Application's Publication Date	2019.02.13
(30)	Priority	2016.04.05, IT, UA20162293
(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
	Designated Extension States:	BA; ME
	Designated Validation States:	MA; MD
(73)	Proprietor	SOFAR S.p.A., Via Firenze, 40, 20060 Trezzano Rosa (MI), Italia
(72)	Inventor	LABRUZZO, Carla, Via Francesco Melzi d'Eril 16, 20154 Milano, Italia
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **PROCESS FOR MESALAZINE SOLID FORMULATIONS**

(56) References
Cited:

WO-A1-2011/045775
EP-A1- 2 468 264
US-B1- 6 962 717
US-A1- 2003 138 495
EP-A1- 1 004 297

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. Fremgangsmåte for fremstilling av en fast farmasøytisk formulering omfattende fra 70 til 95 %, fortrinnsvis fra 80 til 90 %, av mesalazin og/eller et salt derav, nevnte fremgangsmåte omfatter trinnene:

- (i) å fremstille et pulverlag omfattende mesalazin og/eller et salt derav og valgfritt også minst et farmakologisk akseptabelhjelpstoff;
- (ii) å tilsette til pulveret i henhold til trinn (i) en vandig løsning som omfatter fra 10 til 20 % av et bindemiddel for å oppnå et granulat av blandingen **karakterisert ved** et fuktighetsinnhold fra 20 til 40 %;
- (iii) å tørke granulatet oppnådd fra trinn (ii) inntil det oppnås et fuktighetsinnhold lavere enn eller lik 3,0 %, fortrinnsvis lavere enn eller lik 2,5 %;
- (iv) å blande granulatet tørket i henhold til trinn (iii) med minst ett desintegreringsmiddel;
- (v) å tilsette vann til granulatet oppnådd fra trinn (iv) inntil det oppnås et fuktighetsinnhold i området fra 3,0 til 3,5 %; og
- (vi) å komprimere granulatet, fortrinnsvis etter å ha tilsatt minst ett smøremiddel.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori nevnte hjelpstoff ifølge trinn (i) er et fortynningsmiddel og/eller et desintegreringsmiddel, hvor nevnte fortynningsmiddel er valgt blant: cellulose, polyoler, stivelsesderivater og blandinger derav, mer foretrukket blant: mannitol, stivelse, maisstivelse, mikrokrySTALLinsk cellulose, maltodekstrin og blandinger derav; og/eller nevnte desintegreringsmiddel er valgt blant: stivelsesderivater, cellulose og polyvinylpyrrolidonderivater, fortrinnsvis natriumkarboksymetylstivelse, *kroskarmellose* eller krosopovidon.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvori nevnte bindemiddel ifølge trinn (ii) er valgt fra: polyvinylpyrrolidon, povidon, fortrinnsvis PVP K30, og cellulosederivater, fortrinnsvis: hydroksypropylmetylcellulose, hydroksypropylcellulose, karboksymetylcellulose eller en blanding derav.

4. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-3, hvori tørkingen ifølge trinn (iii) utføres i et vakuum eller ventilert statisk ovn, fortrinnsvis ved en temperatur i området fra 45 til 70°C, eller i en fluid-bed, fortrinnsvis med innkommende luft i området fra 65 til 85°C, fortrinnsvis fra 70 til 80°C.

5. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-4, hvor nevnte smøremiddel er valgt fra: vannfri kolloidal silika, talkum, magnesiumstearat, glycerylbehenat, natriumstearylfumarat og blandinger derav.

6. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-5, videre omfattende et trinn med å kalibrere granulatet, fortrinnsvis med et metallnett **karakterisert ved** maskevidder som fortrinnsvis varierer fra 0,85 til 1,5 mm.

7. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-6, videre omfattende et trinn med å blande granulatet, fortrinnsvis kalibrert ifølge krav 6, med minst ett smøremiddel og/eller glidemiddel.

8. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, omfattende et ytterligere trinn med å komprimere granulatet for å oppnå tabletter.

9. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-8, hvori tablettene omfatter minst ett belegg for gastroresistens og/eller for kontrollert frigjøring av medikamentet.

10. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-9, hvori mesalazinen har minst én av følgende egenskaper:

- tilsynelatende tetthet i området fra 0,15 til 0,35 g/ml, fortrinnsvis fra 0,20 til 0,30 g/ml, hvor tilsynelatende tetthet betyr tettheten til et pulver som helles; og/eller
- pakkingstetthet $\geq 0,4$ g/ml, der pakkingstetthet betyr tettheten til et pulver som er utsatt for pakking gjennom en spesifikk test; og/eller
- Partikkelstørrelsesfordeling (PSD) for 100 % av partiklene ≤ 90 μm , der PSD betyr fordelingen, på statistisk basis, av partikkelstørrelsen til et pulver/granulat; og/eller
- D90, dvs. størrelsen under hvilken 90 % av populasjonen er funnet, omfattet mellom 30 og 45 μm , fortrinnsvis mellom 35 og 40 μm ; og/eller
- D50, dvs. størrelsen under hvilken 50 % av populasjonen finnes, omfattet mellom 5 og 20 μm , fortrinnsvis mellom 10 og 15 μm .

11. Granulat oppnåelig med fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 1-7 og 10, **karakterisert ved** en mengde mesalazin og/eller et salt og/eller et derivat derav som varierer fra 70 til 95 %, fortrinnsvis 80 til 90 %, og/eller en gjennomsnittlig tetthet som varierer fra 0,60 til 0,85 g/ml, fortrinnsvis en tilsynelatende tetthet som varierer fra 0,60 til 0,75 og/eller en pakningstetthet som varierer fra 0,70 til 0,85 g/ml og/eller en gjennomsnittlig størrelse lavere enn 1,5 mm for 100 %.

12. Tabletter oppnåelige med fremgangsmåten ifølge ett av kravene 9 og 11, **karakterisert ved** en mengde mesalazin og/eller et salt og/eller et derivat derav varierende fra 70 til 95%, fortrinnsvis fra 80 til 90%, spesifikt fra 1000 til 1600 mg, og ved minst én av følgende fysiske parametere: sprøhet i området fortrinnsvis fra 0,000 % til 1,000 %, mer foretrukket i området fra 0,000 % til 0,250 %; og/eller hardhet fortrinnsvis høyere enn 6 Kp, mer foretrukket fra 10 Kp til 30 Kp; og/eller desintegrasjon fortrinnsvis på mindre enn 15 minutter.

13. Granulat ifølge krav 11, og/eller tablettene ifølge krav 12, for bruk som et medikament.

14. Granulat og/eller tabletter ifølge krav 13, for bruk i behandlingen av inflammasjonsbaserte patologier, fortrinnsvis av en kronisk type, mer foretrukket kroniske inflammatoriske patologier i tarmkanalen, mest foretrukket valgt mellom: ulcerøs kolitt og Crohns sykdom.