



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3488868 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 47/14 (2017.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/18 (2017.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.01.08
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.09.13
(86)	European Application Nr.	17203276.5
(86)	European Filing Date	2017.11.23
(87)	The European Application's Publication Date	2019.05.29
(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	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Tyskland
(72)	Inventor	Mensonides-Harsema, Marguérite M., 1819 Latexo Drive, Houston, Texas 77018, USA Bialleck, Sebastian, medac GmbH Theaterstr. 6, 22880 Wedel, Tyskland Schuldt-Lieb, Sonja, medac GmbH Theaterstr. 6, 22880 Wedel, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	HÅMSØ PATENTBYRÅ AS, Postboks 9, 4068 STAVANGER, Norge

(54)	Title	PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR ORAL ADMINISTRATION CONTAINING SULFASALAZINE AND / OR A SULFASALAZINE ORGANIC SALT, PRODUCTION PROCESS AND USE
(56)	References Cited:	EP-A1- 1 101 490 US-A1- 2006 045 865 GB-A- 1 166 684

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/>

P a t e n t k r a v

1. Prosess for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for oral administrering omfattende 2-hydroksy-5-[2-[4-[(2-pyridinylamino)sulfonyl]fenyl]-diazenyl-benzosyre (sulfasalazin) og/eller et organisk sulfasalazinsalt, hvor prosessen omfatter eller består av følgende trinn:

A: å tilveiebringe sulfasalazin,

B: å tilveiebringe et organisk amin som inneholder bestanddel valgt fra meglumin, piperazin og detylamin,

C: å tilveiebringe én eller flere farmasøytiske eksipienser og valgfritt én eller flere ytterligere aktive ingredienser,

D: å blande en terapeutisk virksom mengde av sulfasalazin fra trinn A) med en egnet mengde av det organiske aminet inneholdende bestanddel fra trinn B) og de én eller flere farmasøytiske eksipienser og valgfritt én eller flere ytterligere aktive ingredienser fra trinn C) for å utforme den farmasøytiske sammensetningen for oral administrering,

hvor det organiske aminet inneholdende bestanddel ikke representerer tris(hydroksymetyl)aminometan.

2. Prosess ifølge krav 1, hvor det i trinn D) utformes et kjernemateriale omfattende sulfasalazin og/eller et organisk sulfasalazinaminsalt, k a r a k - t e r i s e r t v e d at prosessen videre omfatter eller består i å påføre ett eller flere belegglag på kjernematerialet for å utforme den farmasøytiske sammensetningen for oral administrering, hvor prosessen videre omfatter eller består av følgende trinn:

E: valgfritt å belegge kjernematerialet fremstilt i trinn D) med ett eller flere skillelag, fortrinnsvis valgt fra pH-buffermidler,

F: å belegge kjernematerialet fremstilt i trinn D) eller kjernematerialet omfattende ett eller flere skillelag fremstilt i trinn E) med et enterisk belegg og

G: valgfritt å belegge det enterisk belagte kjernematerialet fra trinn F) med et overtrekkslag, og

H: valgfritt å formulere det enterisk belagte kjernematerialet fra trinn F) eller det overtrukne enterisk belagte kjernematerialet fra trinn G) til en tablett eller kapsel.

- 5 3. Prosess ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at kjernematerialet fra trinn D) eller kjernematerialet omfattende ett eller flere skillelag fra trinn E) komprimeres for å utforme en tablett før det komprimerte kjernematerialet belegges med det enteriske belegget i trinn F).
- 10 4. Prosess ifølge hvilket som helst av krav 2 eller 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at det enteriske belegglaget har en tykkelse på minst 5 μm , mer fortrinnsvis minst 10 μm .
- 15 5. Prosess ifølge hvilket som helst av krav 2 til 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at kapselen i trinn H) blir utformet
 - i. som en myk gelatinkapsel, fortrinnsvis ved bruk av én eller flere ytterligere farmasøytiske eksipienser valgt fra gruppen bestående av overflateaktive stoffer / løsningshjelpemidler, fortrinnsvis tokoferylpolyetylenglykolsuccinat (TPGS); planteolje og/eller polyetylenglykol.
 - 20 ii. som en hard gelatinkapsel, én eller flere ytterligere farmasøytiske eksipienser valgt fra gruppen bestående av overflateaktive stoffer / løsningshjelpemidler, fortrinnsvis tokoferylpolyetylenglykolsuccinat (TPGS).
- 25 6. Prosess ifølge hvilket som helst av krav 2 til 5, k a r a k t e r i s e r t v e d at i trinn D) blir kjernematerialet fremstilt ved

D1: en fremgangsmåte valgt fra gruppen bestående av våtekstrusjon, våtsfæronisering, varmsmelteekstrusjon, varmsmeltepellettering, hvirvelsjiktspraykapsling, kuleforming og komprimering.
- 30 7. Prosess ifølge hvilket som helst av krav 2 til 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at de én eller flere farmasøytiske eksipiensene i trinn C) omfatter eller består av et frømateriale som fyllstoff, særlig et ikke-vannløselig frømateriale, fortrinnsvis valgt fra gruppen bestående av oksidmaterialer, cellulosematerialer, organiske polymaterialer eller blandinger av disse, og/eller et vannløselig frømateriale, fortrinnsvis valgt fra gruppen bestående av uorga-

niske saltmaterialer, sukkermaterialer, stivelsesmaterialer eller blandinger av disse, så som nonpareils, og hvor kjernematerialet i trinn D) blir fremstilt ved

D2: å belegge frømaterialer tilveiebrakt i trinn C) med sulfasalazin tilveiebrakt i trinn A) og organisk-amin-bestanddelen tilveiebrakt i trinn B) og valgfritt bruke ytterligere farmasøytiske eksipienser tilveiebrakt i trinn C), fortrinnsvis valgt fra gruppen bestående av bindemidler, overflateaktive stoffer, fyllstoffer, smøremidler, pulveriseringsmidler, alkaliske tilsetningsmidler og buffermidler, hvor belegget fortrinnsvis bli fremstilt ved pulver- eller løsningslagdeling, mer fortrinnsvis ved spraytørking eller spraystørkning.

8. Prosess ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, k a r a k t e r i s e r t v e d at den fremstilte farmasøytiske sammensetningen for oral administrering er en fast farmasøytisk sammensetning, fortrinnsvis valgt fra gruppen bestående av granulater, fortrinnsvis multipartikulært doseringssystem (engelsk: multiple unit pellets system / MUPS), tabletter, fortrinnsvis multipartikulære pellettabletter (engelsk: MUP tablets), kapsler og pulvere; eller en flytende farmasøytisk sammensetning, fortrinnsvis valgt fra gruppen bestående av siruper og suspensjoner.

9. Prosess ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, k a r a k t e r i s e r t v e d at sulfasalazin i den fremstilte farmasøytiske sammensetningen for oral administrering omfatter eller består av det organiske sulfasalazinsaltet, fortrinnsvis valgt fra gruppen bestående av

i. krystaller av megluminsulfasalazin av Form A kjennetegnet ved topper i pulver-røntgendiffraksjonen ved verdier ($\pm 0,2$) på to theta på 6,35; 13,93; 15,48; 15,86; 20,99; 22,41; 23,60 og 28,07, fortrinnsvis krystaller av megluminsulfasalazin av form A som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som er i det vesentlige det samme som det vist på figur 1, og/eller

ii. krystaller av piperazinsulfasalazin av form A kjennetegnet ved topper i pulver-røntgendiffraksjonen ved verdier ($\pm 0,2$) på to theta på 12,3; 12,93; 15,0; 16,42; 22,41 og 23,4, fortrinnsvis krystaller av piperazinsulfasalazin av form A som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som er i det vesentlige det samme som det vist på figur 2, og/eller

iii. krystaller av dietylaminsulfasalazin av form A kjennetegnet ved topper i pulverrøntgendiffraksjonen ved verdier ($\pm 0,2$) på to theta på 7,16; 10,50; 11,48; 18,78; 21,65 og 21,87, fortrinnsvis krystaller av dietylaminsulfasalazin av form A som har et røntgen-pulverdiffraksjonsmønster som er i det vesentlige det samme som det vist på figur 3, og/eller

iv. krystaller av dietylaminsulfasalazin av form B kjennetegnet ved topper i pulver-røntgendiffraksjonen ved verdier ($\pm 0,2$) på to theta på 6,85; 11,38; 11,70; 17,62; 20,58; 22,75 og 23,98, fortrinnsvis krystaller av dietylaminsulfasalazin av form B som har et røntgen-pulverdiffraksjonsmønster som er i det vesentlige det samme som det vist på figur 4.

10. Prosess ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, k a r a k t e - r i s e r t v e d at den terapeutisk virksomme mengden sulfasalazin pr. dose av den farmasøytiske sammensetningen for oral administrering ligger i området fra 10 mg til 2 000 mg, fortrinnsvis 10 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 210 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 240 mg, 250 mg, 260 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 290 mg, 300 mg, 310 mg, 320 mg, 325 mg, 330 mg, 340 mg, 350 mg, 360 mg, 370 mg, 375 mg, 380 mg, 390 mg, 400 mg, 410 mg, 420 mg, 425 mg, 430 mg, 440 mg, 450 mg, 460 mg, 470 mg, 475 mg, 480 mg, 490 mg, 500 mg, 525 mg, 550 mg, 575 mg, 600 mg, 625 mg, 650 mg, 675 mg, 700 mg, 725 mg, 750 mg, 775 mg, 800 mg, 825 mg, 850 mg, 875 mg, 900 mg, 925 mg, 950 mg, 975 mg, 1 000 mg, 1 025 mg, 1 050 mg, 1 075 mg, 1 100 mg, 1 125 mg, 1 150 mg, 1 175 mg, 1 200 mg, 1 225 mg, 1 250 mg, 1 275 mg, 1 300 mg, 1 325 mg, 1 350 mg, 1 375 mg, 1 400 mg, 1 425 mg, 1 450 mg, 1 475 mg, 1 500 mg, 1 525 mg, 1 550 mg, 1 575 mg, 1 600 mg, 1 625 mg, 1 650 mg, 1 675 mg, 1 700 mg, 1 725 mg, 1 750 mg, 1 775 mg, 1 800 mg, 1 825 mg, 1 850 mg, 1 875 mg, 1 900 mg, 1 925 mg, 1 950 mg, 1 975 mg, 2 000 mg.

11. Farmasøytisk sammensetning for oral administrering som kan oppnås ifølge hvilket som helst av krav 1 til 10.

12. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 11 for bruk ved behandling av

i) en human sykdom eller tilstand som vedrører en betennelsessykdom,

- ii) en sykdom eller tilstand som vedrører ben eller ledd, fortrinnsvis valgt fra gruppen bestående av artritt knyttet til eller innbefattende osteoartritt/osteoartrose, både primær og sekundær til, for eksempel, kongenital hoftedysplasi; cervikal og lumbal spondylitt, og smerte i nedre rygg og nakke; revmatoid artritt og Stills sykdom; seronegative spondyloartropatier innbefattende ankyloserende spondylitt, psoriasisartritt, reaktiv artritt og udifferensiert spondartropati, septisk artritt og andre infeksjonsrelater-
te artropatier og bensykdommer, så som tuberkulose, herunder Potts sykdom og Poncets syndrom; akutt og kronisk krystallindusert synovitt innbefattende urinsyregikt, kalsiumpyrofosfatavleiringssykdom, og kal-
siumapatitt-relatert sene, bursal og synovial betennelse; Behçets syk-
dom; primært og sekundært Sjøgrens syndrom; systemisk sklerose og begrenset sklerodermi; systemisk lupus erythematosus, blandet binde-
vevssykdom, og udifferensiert bindevevssykdom; inflammatoriske myo-
patier innbefattende dermatomyositt og polymyositt; polymyalgia revma-
tika; juvenil artritt innbefattende idiopatisk inflammatorisk artritt av
hvilken som helst leddspredning og tilknyttede syndromer, og revmatisk feber og dens systemiske komplikasjoner; vaskulitt innbefattende kjem-
pecellearteritt, Takayasus arteritt, Churg-Strauss-syndromet, polyarteritis
nodosa, mikroskopisk polyarteritt, og vaskulitt knyttet til virusinfeksjon,
overfølsomhetsreaksjoner, kryoglobuliner, og paraproteiner; smerte i
nedre del av rygg; familiær middelhavsfeber, Muckle-Wells' syndrom, og
Familial Hibernian Fever, Kikuchis sykdom; legemiddelfremkalte artral-
gier, tendinitter, og myopatier; og
- iii) en sykdom eller tilstand som vedrører marge-tarm-kanal, fortrinnsvis valgt fra gruppen bestående av eosinofil gastroenteritt, mastocytose, Chrons sykdom, kolitt innbefattende ulcerøs kolitt, proktitt; cøliaki, irrita-
bel-tarm-syndrom, og matrelaterte allergier som kan få virkninger fjernt
fra tarmen, f.eks. migrene, rhinitt eller eksem.

13. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 11 eller farmasøytisk sammenset-
ning for bruk i behandlingen ifølge krav 12, k a r a k t e r i s e r t
v e d at den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 11 blir ko-
administrert sekvensielt eller samtidig med én eller flere ytterligere farmasøy-
tiske sammensetninger, hvor én eller flere aktive ingredienser i de ytterligere
farmasøytiske sammensetningene fortrinnsvis er valgt fra gruppen bestående
av ikke-steroide antiinflammatoriske midler; fortrinnsvis uselektive cyklook-

sygenase-COX-1-/COX-2-hemmere anvendt enten topisk eller systemisk, f.eks. piroksikam, diklofenak, propionsyrer så som naproksen, flurbiprofen, fenoprofen, ketoprofen og ibuprofen, fenamater så som mefenaminsyre, indometacin, sulindak, ayapropayon, pyrayoleoner så som fenylobutazon, salicylater så som aspirin, selektive COX-2-hemmere, f.eks. meloksikam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib og etoricoxib, cyklooksygenasehemmende nitrogenmonoksiddonorer (CINOD-er); glukokortikoid, fortrinnsvis flunisolid, triamcinolonacetamid, betametasondipropionat, budesonid, flutikasonpropionat, ciklesonid eller mometasonfuroat; metotreksat; leflunomid; hydroksyklorokin; d-penicillamin; diacerin; kosttilskudd, fortrinnsvis glukosamin; gullpreparater, fortrinnsvis auranofin; cytokin eller agonist eller antagonist til cytokin-funksjon; monoklonalt antistoff rettet mot B-lymfocytter, fortrinnsvis CD20 (rituksimab); MRA-aIL16R; T-lymfocytter; CTLA4-Ig; HuMax 11-15; en modulator av kjemokinreseptorfunksjon, fortrinnsvis en antagonist til CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 og CCR11 (for C-C-familien), CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 og CXCR5 (for C-X-C-familien) og CX3CR1 (for C-X3-C-familien); azatioprin, tofacitinib, monoklonale antistoffer, så som de monoklonale antitumornekrosefaktor-alfa-antistoffene infliximab, adalimumab, og golimumab; interleukin-1-reseptorantagonist, f.eks. anakinra; etanercept, og abatacept; mer fortrinnsvis metotreksat og hydroksyklorokin.