



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3517541 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07J 31/00 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61P 5/44 (2006.01)
C07J 71/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.10.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.07.15
(86)	European Application Nr.	19156409.5
(86)	European Filing Date	2013.05.06
(87)	The European Application's Publication Date	2019.07.31
(30)	Priority	2012.05.08, US, 201261644105 P 2012.06.09, US, 201261657239 P 2012.08.23, US, 201261692487 P 2013.01.07, US, 201313735973 2013.02.12, US, 201361763770 P 2013.03.15, US, 201361788519 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
	Designated Extension States:	BA ; ME
(73)	Proprietor	Nicox Ophthalmics, Inc., 4721 Emperor Blvd. Suite 260, Durham, NC 27703, USA
(72)	Inventor	CAVANAGH, Thomas, c/o Oxular LimitedMagdalen Center1 Robert Robinson Avenue, Oxford, OX4 4GA, Storbritannia BARMAN, Shikha P., 19a Crosby Drive, Suite 200, Bedford, MA 01730, USA HAO, Tian, c/o NICOX RESEARCH INSTITUTE S.r.l. - Patent Dept.Via Ariosto, 21, 20091 Bresso (MI), Italia LELAND, Thomas B., 23 Vaughn Hill Road, Bolton, MA 01740, USA THEKKEDATH, Ritesh V., D/1 202 Panchratna,Anand Nagar, Manpada Road, Dombivli (E). M.S., India
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvaien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54) Title **POLYMORPHIC FORM OF FLUTICASONE PROPIONATE**

(56) References
Cited: WO-A1-00/38811
 WO-A2-2012/029077
 EP-A1- 0 995 435

US-A1- 2006 009 435

DARRAGH MURNANE ET AL: "Investigations into the Formulation of Metered Dose Inhalers of Salmeterol Xinafoate and Fluticasone Propionate Microcrystals", PHARMACEUTICAL RESEARCH, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS-PLENUM PUBLISHERS, NL, vol. 25, no. 10, 29 May 2008 (2008-05-29), pages 2283-2291, XP019613188, ISSN: 1573-904X

DARRAGH MURNANE ET AL: "Crystallization and Crystallinity of Fluticasone Propionate", CRYSTAL GROWTH & DESIGN, vol. 8, no. 8, 1 August 2008 (2008-08-01), pages 2753-2764, XP055182092, ISSN: 1528-7483, DOI: 10.1021/cg700954t

MURNANE D ET AL: "Comparison of salmeterol xinafoate microparticle production by conventional and novel antisolvent crystallization", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 69, no. 1, 1 May 2008 (2008-05-01), pages 94-105, XP022589602, ISSN: 0939-6411, DOI: 10.1016/J.EJPB.2007.09.016 [retrieved on 2008-04-05]

J. &CCARON;EJKA ET AL: "Crystal structure of fluticasone propionate, C₂₅H₃₁F₃O₅S", ZEITSCHRIFT FÜR KRISTALLOGRAPHIE - NEW CRYSTAL STRUCTURES, vol. 220, no. 1-4, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 143-144, XP055217405, ISSN: 1433-7266, DOI: 10.1524/ncrs.2005.220.14.153

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. Nanokrystaller av flutikasonpropionat med røntgenpulverdiffraksjonsmønster inkludert topper ved omtrent 7,8, 15,7, 20,8, 23,7, 24,5 og 32,5 grader 2 θ videre, inkludert topper ved omtrent 9,9, 13,0, 14,6, 16,0, 16,9, 18,1 og 34,3 grader 2 θ ,
5 **karakterisert ved at:**
 - nanokrystallene er nanoplater som har den [001] krystallografiske aksen som i det vesentlige er normal for overflatene som definerer tykkelsen på nanoplatene,
10 hvor nevnte nanoplater har en gjennomsnittlig størrelse mellom 100 og 1000 nm.
2. Nanokrystaller av flutikasonpropionat ifølge krav 1, hvor nanoplatene har en gjennomsnittlig størrelse mellom 400 nm og 800 nm.
15
3. Farmasøytisk sammensetning omfattende nanokrystaller av flutikasonpropionat ifølge krav 1 og en farmasøytisk akseptabel bærer.
4. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 3, i form av topisk formulering
20 omfattende en suspensjon av nanokrystaller av flutikasonpropionat på mellom 0,0001 % og 10 %.
5. Topisk farmasøytisk formulering ifølge krav 4, omfattende en suspensjon av nanokrystaller av flutikasonpropionat på mellom 0,001 % og 5 % og en
25 farmasøytisk akseptabel vandig eksipient.
6. Topisk farmasøytisk formulering ifølge krav 5, som videre inneholder omtrent 0,002 % til 0,01 % benzalkoniumklorid.
- 30 7. Topisk farmasøytisk formulering ifølge krav 5 eller 6, som videre inneholder ett eller flere belegningsdispergeringsmidler, ett eller flere vevfuktemidler, ett eller flere polymere stabilisatorer, ett eller flere buffermidler, og ett eller flere justeringsmiddel for tonicitet.
- 35 8. Topisk farmasøytisk formulering ifølge krav 7, hvor belegningsdispergeringsmidlene er valgt fra Tyloxapol, polysorbat 80 og PEG-stearat; fuktemidlet er glyserin; den polymere stabilisatoren er metylcellulose 4000

cP og justeringsmiddel for tonisitet er natriumklorid.

9. Topisk farmasøytisk formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 8, hvor nanokrystallene av flutikasonpropionat har en medianstørrelse på 300-600 nm, en gjennomsnittlig størrelse på 500-700 nm, en D50-verdi på 300-600 nm og/eller en D90-verdi mindre enn 2 µm.
10. Nanokrystaller av flutikasonpropionat ifølge krav 1 eller 2 for anvendelse som et medikament.
11. Nanokrystaller av flutikasonpropionat ifølge krav 1 eller 2 for anvendelse i behandling av okulære lidelser valgt fra blefaritt, unormal meibomian kjertel, postoperativ okulær betennelse, uveitt, tørt øye eller øyeallergi.
12. Topisk formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 9 for anvendelse for behandling eller lindring av et symptom på en okulær lidelse valgt fra blefaritt, dysfunksjon i meibomia kjertelen, smerter etter operasjonen eller postoperativ okulær betennelse, tørt øye eller øyeallergi.
13. Topisk formulering for anvendelse ifølge krav 12, hvor den topiske formuleringen administreres topisk til lokkemarginen, huden eller den okulære overflaten til et individ som har behov for det.
14. Topisk formulering for anvendelse ifølge krav 13, hvor to dråper av formuleringen blir lagt på en applikator og deretter levert til individet som trenger dette ved å sveipe applikatoren mot det nedre øyelokket og deretter det øvre øyelokket.
15. Topisk formulering for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 12 til 13, hvor den okulære forstyrrelsen er blefaritt.
16. Fremgangsmåte for fremstilling av flutikasonpropionat-nanokrystaller ifølge krav 1, omfattende:
- tilveiebringelse av en steril fase I-løsning omfattende flutikasonpropionat i en konsentrasjon fra 0,4 til 1,0 % vekt/volum og polyetylenglykol (PEG) 400 ved en konsentrasjon på fra 20 til 35 % vekt/volum, polypropylenglykol (PPG) 400 ved en konsentrasjon på ca. 65 % til 75 %

- vekt/volum polysorbat 80 (Tween 80) i en konsentrasjon på ca. 7,0 % til 15 % vekt/volum i fase I-løsningen;
tilveiebringelse av en steril fase II-løsning omfattende vann, metylcellulose med en viskositet på omtrent 4 til 50 cP i en konsentrasjon på omtrent 0,1 til 0,5 % vekt/vekt i fase III-suspensjonen og benzalkoniumklorid i en konsentrasjon på 0,005 til 0,15 % vekt/vekt hvor pH i fase II-løsningen ikke er større enn 5,5;
blanding av fase I-løsningen og fase II-løsningen for å oppnå en fase III-blanding, hvor sonikering påføres når de to løsningene blandes og blandingen utføres ved en første temperatur mellom 0 °C og 5 °C, og sonikering påføres med en utgangseffekt på omtrent 10-75 watt; annealing av fase III-blanding ved en andre temperatur mellom 10 °C og 40 °C i et tidsrom (T1) på minst 8 timer, slik at det dannes en fase III-suspensjon omfattende nanokrystaller av flutikasonpropionat.
17. Fremgangsmåte for fremstilling ifølge krav 16, omfattende også trinnet av å fortynne fase III-suspensjonen omfattende nanokrystaller av flutikasonpropionat med en bufferløsning omfattende PEG-40-stearat 0,01 til 1 % vekt/vekt, polysorbat 80 (Tween 80) 0,01 til 1 % vekt/vekt, benzalkoniumklorid 0,002 til 0,01 % vekt/vekt, buffermiddel og vann.
18. Fremgangsmåte for fremstilling ifølge krav 17, videre omfattende rensing av nanokrystallene ved sentrifugering.
19. Fremgangsmåte for fremstilling ifølge krav 18, hvor nanokrystallene av flutikasonpropionat blir dispergert på nytt til en endelig formulering.
20. Fremgangsmåte for fremstilling av nanokrystaller av flutikasonpropionat ifølge et hvilket som helst av kravene 16 til 19, hvor prosessen er en kontinuerlig strømningsprosess.