



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3911304 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/443 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.10.23
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.09.06
(86)	European Application Nr.	20700712.1
(86)	European Filing Date	2020.01.14
(87)	The European Application's Publication Date	2021.11.24
(30)	Priority	2019.01.15, EP, 19151782
(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	UNION therapeutics A/S, Tuborg Havnevej 18, 2900 Hellerup, Danmark
(72)	Inventor	RASMUSSEN, Marianne, c/o LEO Pharma A/S Industriparken 55, 2750 Ballerup, Danmark HØY, Karin Green, c/o LEO Pharma A/S Industriparken 55, 2750 Ballerup, Danmark RAVN, Carsten, c/o LEO Pharma A/S Industriparken 55, 2750 Ballerup, Danmark PAJANDER, Jari, c/o LEO Pharma A/S Industriparken 55, 2750 Ballerup, Danmark BERTELSEN, Poul E., c/o LEO Pharma A/S Industriparken 55, 2750 Ballerup, Danmark PEDERSEN, Gitte Pommergaard, c/o LEO Pharma A/S Industriparken 55, 2750 Ballerup, Danmark
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, 1260 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	MODIFIED RELEASE TABLET FORMULATIONS CONTAINING PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/160632 US-A1- 2007 104 792 US-A1- 2005 186 276

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. Tablettformulering med modifisert frigjøring omfattende:

(i) en PDE-inhibitor;

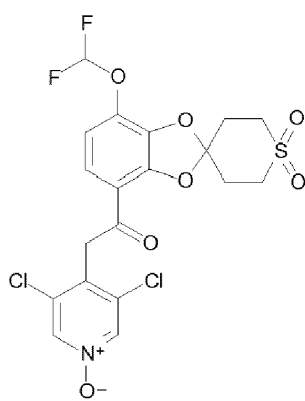
(ii) én eller flere av en farmasøytisk akseptabel hydrofil matriksdanner; og

5 (iii) ett eller flere farmasøytisk akseptable hjelpestoffer valgt fra gruppen som består av fyllstoffer, glidemidler og smøremidler,

hvor:

den hydrofile matriksdanneren er til stede i en konsentrasjon fra ca. 10 vekt-% til ca. 30 vekt-% hydroksypropylmetylcellulose;

10 PDE-inhibitoren er en forbindelse av formel (I):



(I)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, eller polymorfe former derav; og

tablettformuleringen med modifisert frigjøring eventuelt videre omfatter et farmasøytisk akseptabelt beleggssystem.

15

2. Tablettformuleringen med modifisert frigjøring ifølge krav 1, hvor den hydrofile matriksdanneren omfatter én eller flere av hydroksypropylmetylcellulose, eller blandinger derav.

3. Tablettformuleringen med modifisert frigjøring ifølge krav 2, hvor
20 hydroksypropylmetylcellulosen er hypromellose 2910, hypromellose 2208, eller blandinger derav.

4. Tablettformuleringen med modifisert frigjøring ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor den hydrofile matriksdanneren er til stede i en konsentrasjon fra ca. 15 vekt-% til
25 ca. 25 vekt-% hydroksypropylmetylcellulose.

5. Tablettformuleringen med modifisert frigjøring ifølge krav 4, hvori den hydrofile matriksdanneren er til stede i en konsentrasjon på 17,5 vekt-% hydroksypropylmetylcellulose.
6. Tablettformuleringen med modifisert frigjøring ifølge et hvilket som helst av kravene 1
5 til 5, hvori én av de farmasøytisk akseptable hjelpestoffene er et fyllstoff, valgt fra laktosemonohydrat og mikrokrySTALLinsk cellulose, eller en blanding derav.
7. Tablettformuleringen med modifisert frigjøring ifølge krav 6, hvori fyllstoffet er til stede
10 i en konsentrasjon fra ca. 30 % til ca. 78 vekt-% av laktosemonohydrat og fra 0 til ca. 40 vekt-% av mikrokrySTALLinsk cellulose.
8. Tablettformuleringen med modifisert frigjøring ifølge krav 7, hvori fyllstoffet er til stede i en konsentrasjon på ca. 71 vekt-% laktosemonohydrat.
- 15 9. Tablettformuleringen med modifisert frigjøring ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori ett av de farmasøytisk akseptable hjelpestoffene er et glidemiddel, som er kolloidalt silisiumdioksid;
eventuelt hvori glidemidlet er til stede i en konsentrasjon fra ca. 0,1 vekt-% til ca. 2 vekt-% kolloidalt silisiumdioksid, for eksempel fra ca. 0,2 vekt-% til ca. 1 vekt-%, og spesifikt 0,5
20 vekt-%.
10. Tablettformuleringen med modifisert frigjøring ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori ett av de farmasøytisk akseptable hjelpestoffene er et smøremiddel, som er magnesiumstearat;
25 eventuelt hvori glidemidlet er til stede i en konsentrasjon fra ca. 0,1 vekt-% til ca. 2 vekt-% magnesiumstearat, for eksempel fra ca. 0,5 vekt-% til ca. 1.5 vekt-%, og spesifikt 1,0 vekt-%.
11. Tablettformuleringen med modifisert frigjøring ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori belegssystemet omfatter et belegssystem valgt fra: et
30 hydroksypropylmetylcellulosebasert belegssystem, et polyvinylalkoholbasert belegssystem, et polyvinylalkohol-polyetylenglykolbasert belegssystem og et etylcellulosebasert funksjonelt barrieremembranbelegssystem.

12. Tablettformuleringen med modifisert frigjøring ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori tablettformuleringen med modifisert frigjøring omfatter et beleggssystem.

13. Tablettformuleringen med modifisert frigjøring ifølge krav 12, hvori belegget er til stede i en mengde fra ca. 3 % til ca. 5 % vektøkning av tablettformuleringen.

14. Tablettformuleringen med modifisert frigjøring ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvori forbindelsen av formel (I) er i mikronisert form.

15. Tablettformuleringen med modifisert frigjøring ifølge krav 1, hvori formuleringen består av ca. 3,3 vekt-% mikronisert 2-(3,5-diklor-1-oksido-pyridin-4-yl)-1-(7-difluormetoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2, 4'-(4H)-tiopyran-1',1'-dioksid]-4-yl)etanon, ca. 17,5 vekt-% hypromellose, ca. 77,7 vekt-% laktosemonohydrat, ca. 0,5 vekt-% kolloidalt silisiumdioksid, ca. 1,0 vekt-% magnesiumstearat; og eventuelt et PVA-basert beleggssystem.

16. Tablettformuleringen med modifisert frigjøring ifølge krav 1, hvori formuleringen består av ca. 10,0 vekt-% mikronisert 2-(3,5-diklor-1-oksido-pyridin-4-yl)-1-(7-difluormetoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2, 4'-(4H)-tiopyran-1',1'-dioksid]-4-yl)etanon, ca. 17,5 vekt-% hypromellose, ca. 71,0 vekt-% laktosemonohydrat, ca. 0,5 vekt-% kolloidalt silisiumdioksid, ca. 1,0 vekt-% magnesiumstearat; og eventuelt et PVA-basert beleggssystem.

17. Tablettformuleringen med modifisert frigjøring ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16, hvori tabletten belegges med et PVA-basert beleggssystem;
eventuelt hvori belegget er til stede i en mengde på 4 vekt-% økning av
tablettformuleringen.

18. Tablettformuleringen med modifisert frigjøring ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 17, hvori forbindelsen av formel (I) har en partikkelstørrelsesfordeling med $D_{50} \leq 5 \mu\text{m}$.

19. Tablettformuleringen med modifisert frigjøring ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 18, hvori forbindelsen av formel (I) er 2-(3,5-diklor-1-oksido-pyridin-4-yl)-1-(7-difluormetoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2, 4'-(4H)-tiopyran-1',1'-dioksid]-4-yl)etanon, polymorform E.

20. Tablettformuleringen med modifisert frigjøring ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 19, hvori PDE-inhibitoren er til stede i en mengde fra ca. 5 mg til ca. 60 mg; eventuelt hvori:

- (i) PDE-inhibitoren er til stede i en mengde på 10 mg;
- (ii) PDE-inhibitoren er til stede i en mengde på 20 mg;
- (iii) PDE-inhibitoren er til stede i en mengde på 30 mg; eller
- (iv) PDE-inhibitoren er til stede i en mengde på 40 mg.

21. Tablettformuleringen med modifisert frigjøring ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 20, for anvendelse i behandling, forebygging eller lindring av en hudsykdom eller tilstand valgt fra gruppen som består av proliferative og inflammatoriske hudlidelser, dermatitt, psoriasis, psoriasis vulgaris (plakk-type psoriasis), atopisk dermatitt, seboreisk dermatitt, kontaktdermatitt, kreft, epidermal betennelse, alopecia, alopecia areata, hudatrofi, steroidindusert hudatrofi, hudaldring, fotohudaldring, akne, elveblest, kløe og eksem;

hvor i tablettformuleringen med modifisert frigjøring administreres oralt.

22. Tablettformuleringen med modifisert frigjøring, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 20, for anvendelse i behandlingen av en inflammatorisk hudlidelse, hvori tablettformuleringen med modifisert frigjøring administreres oralt.

23. Tablettformuleringen med modifisert frigjøring ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 20, for anvendelse i behandlingen av psoriasis, hvori tablettformuleringen med modifisert frigjøring administreres oralt;

eventuelt hvori:

- (i) psoriasis er psoriasis vulgaris; eller
- (ii) moderat til alvorlig psoriasis vulgaris.

24. Tablettformuleringen med modifisert frigjøring ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 20, for anvendelse i behandlingen av atopisk dermatitt, hvori tablettformuleringen med modifisert frigjøring administreres oralt.