



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2414356 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.01.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.09.02
(86)	European Application Nr.	10722860.3
(86)	European Filing Date	2010.03.31
(87)	The European Application's Publication Date	2012.02.08
(30)	Priority	2009.11.11, EP, 09175665 2009.04.03, US, 166677 P 2009.05.06, US, 176051 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
(73)	Proprietor	F.Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, CH-Sveits PLEXXIKON, INC., 91 Bolivar Drive, Suite A, Berkeley, CA 94710, US-USA
(72)	Inventor	DESAI, Dipen, 202 Altaview Court, WhippanyNJ 07981, US-USA DIODONE, Ralph, Rheintorstrasse 10 b, D 79206 Breisach, DE-Tyskland GO, Zenaida, 565 Grove StreetApt. D16, CliftonNJ 07013, US-USA IBRAHIM, Prabha, N., 3380 Lubich Drive, Mountain ViewCA 94040, US-USA IYER, Raman, Mahadevan, 22 Crestwood Street, PiscatawayNJ 08854, US-USA MAIR, Hans-Juergen, Schlossstrasse 13 a, D 79541 Loerrach, DE-Tyskland SANDHU, Harpreet, K., 73 Manger Road, West OrangeNJ 07052, US-USA SHAH, Navnit, Hargovindas, 203 Beverly Hill Road, CliftonNJ 07012, US-USA VISOR, Gary, Conard, 20018 Jensen Ranch Road, Castro ValleyCA 94552, US-USA WYTTENBACH, Nicole, Auweg 14, CH 4450 Sissach, CH-Sveits LAUPER, Stephan, Weidenweg 10, CH 4303 Kaiseraugst, CH-Sveits PUDEWELL, Johannes, Buchenstrasse, CH 4104 Oberwil, CH-Sveits WIERSCHEM, Frank, Engerfeldstrasse 11, CH 4310 Rheinfelden, CH-Sveits
(74)	Agent or Attorney	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

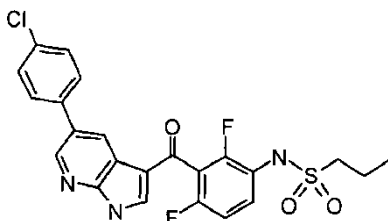
(54) Title **PROPANE-I-SULFONIC ACID 3-[5-(4-CHLORO-PHENYL)-1H-PYRROLO[2,3-B]PYRIDINE-3-CARBONYL]-2,4-DIFLUORO-PHENYL-AMIDE COMPOSITIONS AND USES THEREOF**

(56) References
Cited: WO-A1-96/38131 WO-A1-2007/002325 WO-A2-2004/069138
LEUNER C ET AL: "Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL LNKD- DOI:10.1016/S0939-6411(00)00076-X, vol. 50, no. 1, 3 July 2000 (2000-07-03), pages 47-60, XP004257179 ISSN: 0939-6411
Dwayne T. Friesen ET AL: "Hydroxypropyl Methylcellulose Acetate Succinate-Based Spray-Dried Dispersions: An Overview", Molecular Pharmaceutics, vol. 5, no. 6, 1 December 2008 (2008-12-01), pages 1003-1019, XP055056966, ISSN: 1543-8384, DOI: 10.1021/mp8000793

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. En fast dispersjon omfattende forbindelse I:



5

molekylært dispergert i en polymermatriks dannet av en ionisk polymer hvor polymeren er hydroksypropylmetylcelluloseacetat-suksinat (HPMCAS), i fast tilstand, og hvor forbindelse I er til stede i en amorf form.

10 2. Sammensetning omfattende en fast dispersjon i henhold til krav 1, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

3. Formulering som omfatter en fast dispersjon i henhold til krav 1 eller en blanding ifølge krav 2, suspendert i en vandig bærer.

15

4. Formulering i henhold til krav 3, videre omfattende kolloidalt silisiumdioksid.

5. Formulering i henhold til krav 4, hvor silisiumdioksidet er til stede i en mengde på minst 0,5 vekt% av sammensetningen.

20

6. Formulering i henhold til krav 4, hvor den vandige bæreren inneholder 2 vekt% hydroksypropylcellulose.

7. Fremgangsmåte for fremstilling av en fast dispersjon ifølge krav 1, hvor fremgangsmåten omfatter å mikropresipitere forbindelse I og en ionisk polymer.

25

8. Fremgangsmåte for fremstilling av en fast dispersjon i henhold til krav 7, hvor nevnte fremgangsmåte omfatter fremgangsmåtettrinnet med en løsningsmiddelregulert utfelling.

30

9. Fremgangsmåte i henhold til krav 7, hvor den faste dispersjonen fremstilles ved spraytørring eller varmsmelte-ekstrusjon.

- 10.** Fremgangsmåte i henhold til krav 7, hvor forbindelse I og den ioniske polymer danner en molekylær dispersjon av forbindelse I i nevnte ioniske polymer.
- 11.** Fremgangsmåte i henhold til hvilket som helst av kravene 7 eller 10, hvor polymeren er hydroksypropylmetylcelluloseacetat-suksinat, og hvor nevnte forbindelse I og hydroksypropylmetylcelluloseacetat-suksinat er løst i et organisk løsningsmiddel.
- 12.** Fremgangsmåte i henhold til krav 11, hvor løsningsmidlet er valgt blant dimetylformamid, dimetylacetamid, dimetylsulfoksid og N-metylpyrrolidon.
- 13.** Fremgangsmåte i henhold til krav 11, hvor det resulterende, faste, molekylære kompleks vaskes med vann for å fjerne det organiske løsningsmidlet.
- 14.** Fremgangsmåte i henhold til krav 7, hvor den resulterende oppløsning tilsettes til vann, hvorved forbindelse I og hydroksypropylmetylcelluloseacetat-suksinat samtidig presipiteres for å danne en fast molekylær kompleksforbindelse I innleiret i en matrise dannet av nevnte polymer.
- 15.** Fremgangsmåte i henhold til krav 7, hvor den resulterende oppløsning tilsettes i vandig saltsyre (HCl), hvorved forbindelse I og hydroksypropylmetylcelluloseacetat-suksinat samtidig presipiteres for å danne et fast molekylært kompleks inneholdende forbindelse I innleiret i en matrise dannet av nevnte polymer.
- 16.** Fremgangsmåte i henhold til krav 7, omfattende de følgende trinn:
- (a) oppløsning av forbindelse I og HPMCAS i det samme organiske løsningsmidlet for å gi en enkelt organisk fase;
 - (b) kontinuerlig tilsetning av den organiske fasen oppnådd under (a) i en vandig fase som er til stede i et blandekammer, hvor blandekammeret er utstyrt med en høyskjær-blandeenhet og ytterligere to åpninger som forbinder nevnte blandekammer til en lukket sløyfe, hvor nevnte vandige fase er sirkulert og passerer gjennom blandekammeret;
 - (c) presipitering av en blanding bestående av den amorfe form av forbindelse I og HPMCAS ut av den vandige fasen nevnt under (b), mens høyskjærblanderen er i drift, og den vandige fasen føres gjennom blandekammeret i en lukket sløyfe, noe som resulterer i dannelse av en vandig suspensjon av presipitatet;

(d) kontinuerlig sirkulering av den vandige suspensjon gjennom blande-kammeret, mens høyskjær-blandeenheten er i drift, og etter at den organiske oppløsningen fremstilt under (a) har blitt fullstendig tilsatt til den vandige fasen inntil en definert partikkelstørrelse og/eller partikkelstørrelsesfordeling er

5 oppnådd;

(e) isolering av den faste fase fra suspensjonen;

(f) vasking av den isolerte faste fase med vann; og

(g) klumpfjerning og tørking av den faste fasen.

10

17. Fremgangsmåte i henhold til krav 16, hvor

- den organiske fasen i (a) er en 35 % oppløsning av forbindelse I og HPMCAS i DMA, der forholdet mellom forbindelse I og HPMCAS er fra 30 vekt% til

15 70 vekt% ; og

- den kontinuerlige tilsetning i trinn (b) oppnås ved hjelp av en injektordyse som er orientert i en vinkel mellom 40° og 50° i forhold til lengdeaksen til høyskjær-blanderen, og har en avstand på omtrent 1 til omtrent 10 mm fra rotoren av nevnte høyskjærblender som opererer med en periferihastighet på omtrent 15 til

20 omtrent 25 m/sek.