



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2574168 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 47/06 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.09.05
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.04.20
(86)	European Application Nr.	11724104.2
(86)	European Filing Date	2011.05.20
(87)	The European Application's Publication Date	2013.04.03
(30)	Priority	2010.05.21, US, 347132 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	Incyte Holdings Corporation, 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, DE 19803, US-USA
(72)	Inventor	PARIKH, Bhavnish, 120 Portmarnock Drive, Avondale, Pennsylvania 19311, US-USA SHAH, Bhavesh, 24907 Flying Arrow, San Antonio, Texas 78258, US-USA YELESWARAM, Krishnaswamy, 136 Harrogate Drive, Landenberg, Pennsylvania 19350, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO, Norge

(54) Title **TOPICAL FORMULATION FOR A JAK INHIBITOR**

(56) References Cited: WO-A1-2009/158687

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/>

1. Olje-i-vann emulsjonskrem farmasøytisk formulering for topisk hudapplikasjon omfattende:

en olje-i-vann-emulsjon omfattende vann, en oljekomponent, en emulgator-
5 komponent, en oppløsningsmiddel-komponent, og
et terapeutisk middel som er (R)-3-cyklopentyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]
pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril, eller et farmasøytisk akseptabelt salt
derav, hvor olje-i-vann-emulsjonen danner en krem hvor det terapeutiske middelet
er til stede i en mengde på 0,5 vekt% til 1,5 vekt% av formuleringen på en fri
10 base-basis, og hvor oppløsningsmiddelkomponenten er en flytende substans eller
en blanding av flytende substanser som er i stand til å løse opp (R)-3-(4-(7H-
pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-cyklopentylpropannitril.

2. Farmasøytisk formulering ifølge krav 1, hvor:

- a) oljekomponenten er til stede i en mengde på 10 vekt% til 40 vekt% av
15 formuleringen; eller
b) oljekomponenten er til stede i en mengde på 17 vekt% til 27 vekt% av
formuleringen; eller
c) oljekomponenten er til stede i en mengde på 20 vekt% til 27 vekt% av
formuleringen.

20

3. Farmasøytisk formulering ifølge ethvert av kravene 1 til 2, hvor:

- a) oljekomponenten omfatter én eller flere substanser uavhengig valgt fra
petrolatumer, fettalkoholer, mineraloljer, triglyserider og silikonoljer; eller
b) oljekomponenten omfatter én eller flere substanser uavhengig valgt fra hvit
25 petrolatum, cetylalkohol, stearylalkohol, lett mineralolje, middelskjedede
triglyserider og dimetikon.

4. Farmasøytisk formulering ifølge ethvert av kravene 1 til 3, hvor
oljekomponenten omfatter en okklusiv-middel-komponent.

5. Farmasøytisk formulering ifølge krav 4, hvor:

- 30 a) den okklusive-middel-komponent er til stede i en mengde på 2 vekt% til 15
vekt% av formuleringen; eller
b) den okklusive-middel-komponent er til stede i en mengde på 5 vekt% til 10
vekt% av formuleringen.

- 6.** Farmasøytisk formulering ifølge ethvert av kravene 4 til 5, hvor:
- a) den okklusive-middel-komponent omfatter en petrolatum;
 - b) den okklusive-middel-komponent omfatter hvit petrolatum.
- 7.** Farmasøytisk formulering ifølge ethvert av kravene 1 til 6, hvor
- 5 oljekomponenten omfatter en avstivningsmiddelkomponent.
- 8.** Farmasøytisk formulering ifølge krav 7, hvor:
- a) avstivningsmiddelkomponenten er til stede i en mengde på 2 vekt% til 8 vekt% av nevnte formulering; eller
 - b) avstivningsmiddelkomponenten er til stede i en mengde på 3 vekt% til 6
 - 10 vekt% av nevnte formulering; eller
 - c) avstivningsmiddelkomponenten er til stede i en mengde på 4 vekt% til 7 vekt% av nevnte formulering.
- 9.** Farmasøytisk formulering ifølge ethvert av kravene 7 til 8, hvor:
- a) avstivningsmiddelkomponenten omfatter én eller flere substanser uavhengig
 - 15 valgt fra fettalkoholer; eller
 - b) avstivningsmiddelkomponenten omfatter én eller flere substanser uavhengig valgt fra C₁₂₋₂₀ fettalkoholer; eller
 - c) avstivningsmiddelkomponenten omfatter én eller flere substanser uavhengig valgt fra C₁₆₋₁₈ fettalkoholer; eller
 - 20 d) avstivningsmiddelkomponenten omfatter én eller flere substanser uavhengig valgt fra cetylalkohol og stearylalkohol.
- 10.** Farmasøytisk formulering ifølge ethvert av kravene 1 til 9, hvor oljekomponenten omfatter en mykgjøringskomponent.
- 11.** Farmasøytisk formulering ifølge krav 10, hvor:
- 25 a) mykgjøringskomponenten er til stede i en mengde på 5 vekt% til 15 vekt% av formuleringen; eller
 - b) mykgjøringskomponenten er til stede i en mengde på 7 vekt% til 13 vekt% av formuleringen.
- 12.** Farmasøytisk formulering ifølge ethvert av kravene 10 til 11, hvor:
- 30 a) mykgjøringskomponenten omfatter én eller flere substanser uavhengig valgt fra mineraloljer og triglyserider; eller
 - b) mykgjøringskomponenten omfatter én eller flere substanser uavhengig valgt

fra lett mineralolje og middelskjedede triglyserider; eller

c) mykgjøringskomponenten omfatter én eller flere substanser uavhengig valgt fra lett mineralolje, middelskjedede triglyserider og dimetikon.

13. Farmasøytisk formulering ifølge ethvert av kravene 1 til 12, hvor:

- 5 a) vannet er til stede i en mengde på 35 vekt% til 65 vekt% av formuleringen; eller
 b) vannet er til stede i en mengde på 40 vekt% til 60 vekt% av formuleringen; eller
 c) vannet er til stede i en mengde på 45 vekt% til 55 vekt% av formuleringen.

10 **14.** Farmasøytisk formulering ifølge ethvert av kravene 1 til 13, hvor:

- a) emulgatorkomponenten er til stede i en mengde på 1 vekt% til 9 vekt% av formuleringen; eller
 b) emulgatorkomponenten er til stede i en mengde på 2 vekt% til 6 vekt% av formuleringen; eller
 15 c) emulgatorkomponenten er til stede i en mengde på 3 vekt% til 5 vekt% av formuleringen; eller
 d) emulgatorkomponenten er til stede i en mengde på 4 vekt% til 7 vekt% av formuleringen; eller
 e) den farmasøytiske formuleringen omfatter en emulgatorkomponent og en
 20 stivemiddelkomponent hvor den kombinerte mengden av emulgatorkomponent og stivemiddelkomponent er minst omkring 8 vekt% av formuleringen.

15. Farmasøytisk formulering ifølge ethvert av kravene 1 til 14, hvor

- a) emulgatorkomponenten omfatter én eller flere substanser uavhengig valgt fra glyceryl fettester og sorbitan fettester; eller
 25 b) emulgatorkomponenten omfatter én eller flere substanser uavhengig valgt fra glycerylstearat og polysorbat 20.

16. Farmasøytisk formulering ifølge ethvert av kravene 1 til 15, hvor nevnte farmasøytiske formulering ytterligere omfatter en stabiliseringsmiddelkomponent.

17. Farmasøytisk formulering ifølge krav 16, hvor:

- 30 a) stabiliseringsmiddelkomponenten er til stede i en mengde på 0,05 vekt% til 5 vekt% av formuleringen; eller
 b) stabiliseringsmiddelkomponenten er til stede i en mengde på 0,1 vekt% til 2 vekt% av formuleringen; eller

c) stabiliseringsmiddelkomponenten er til stede i en mengde på 0,3 til 0,5 vekt% av formuleringen.

18. Farmasøytisk formulering ifølge ethvert av kravene 16 til 17, hvor:

- a) stabiliseringsmiddelkomponenten omfatter én eller flere substanser uavhengig valgt fra polysakkarider; eller
 5 b) stabiliseringsmiddelkomponenten omfatter xantan-gummi.

19. Farmasøytisk formulering ifølge ethvert av kravene 1 til 18, hvor:

- a) oppløsningsmiddelkomponenten er til stede i en mengde på 10 vekt% til 35 vekt% av formuleringen; eller
 10 b) oppløsningsmiddelkomponenten er til stede i en mengde på 15 vekt% til 30 vekt% av formuleringen; eller
 c) oppløsningsmiddelkomponenten er til stede i en mengde på 20 vekt% til 25 vekt% av formuleringen.

20. Farmasøytisk formulering ifølge ethvert av kravene 1 til 19, hvor:

- 15 a) oppløsningsmiddelkomponenten omfatter én eller flere substanser uavhengig valgt fra alkylenglykoler og polyalkylenglykoler; eller
 b) oppløsningsmiddelkomponenten omfatter én eller flere substanser uavhengig valgt fra propylenglykol og polyetylenglykol.

21. Farmasøytisk formulering ifølge ethvert av kravene 1 til 20, hvor:

- 20 a) det terapeutiske middelet er til stede i en mengde på omkring 0,5 vekt% av formuleringen på en fri base-basis; eller
 b) nevnte terapeutiske middel er til stede i en mengde på omkring 1 vekt% av formuleringen på en fri base-basis; eller
 c) nevnte terapeutiske middel er til stede i en mengde på omkring 1,5 vekt%
 25 av formuleringen på fri base-basis.

22. Farmasøytisk formulering ifølge ethvert av kravene 1 til 21, hvor nevnte terapeutiske middel er (R)-3-cyklopentyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril fosforsyresalt.

23. Farmasøytisk formulering ifølge krav 1, omfattende:

- 30 a) fra 35 vekt% til 65 vekt% av formuleringen av vann,
 fra 10 vekt% til 40 vekt% av formuleringen av en oljekomponent,
 fra 1 vekt% til 9 vekt% av formuleringen av en emulgator,

fra 10 vekt% til 35 vekt% av formuleringen av en oppløsningsmiddel-komponent,

fra 0,05 vekt% til 5 vekt% av formuleringen av et stabiliseringsmiddel, og

5 fra 0,5 vekt% til 1,5 vekt% av formuleringen på fri base-basis av (R)-3-cyklopentyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; eller

b) fra 40 vekt% til 60 vekt% av formuleringen av vann,

fra 15 vekt% til 30 vakt% av formuleringen av en oljekomponent,

fra 2 vekt% til 6 vekt% av formuleringen av en emulgator,

10 fra 15 vekt% til 30 vekt% av formuleringen av en oppløsningsmiddel-komponent,

fra 0,1 vekt% til 2 vekt% av formuleringen av en stabiliseringsmiddel-komponent, og

15 fra 0,5 vekt% til 1,5 vekt% av formuleringen på fri base-basis av (R)-3-cyklopentyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; eller

c) fra 45 vekt% til 55 vekt% av formuleringen av vann,

fra 17 vekt% til 27 vekt% av formuleringen av en oljekomponent,

fra 3 vekt% til 5 vekt% av formuleringen av en emulgatorkomponent,

20 fra 20 vekt% til 25 vekt% av formuleringen av en oppløsningsmiddel-komponent,

fra 0,3 vekt% til 0,5 vekt% av formuleringen av et stabilisatorkomponent, og

25 fra 0,5 vekt% til 1,5 vekt% av formuleringen på fri base-basis av (R)-3-cyklopentyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; eller

d) fra 45 vekt% til 55 vekt% av formuleringen av vann,

fra 17 vekt% til 27 vekt% av formuleringen av en oljekomponent,

fra 4 vekt% til 7 vekt% av formuleringen av en emulgatorkomponent,

30 fra 20 vekt% til 25 vekt% av formuleringen av en oppløsningsmiddel-komponent,

fra 0,3 vekt% til 0,5 vekt% av formuleringen av en stabiliseringsmiddel-komponent, og

35 fra 0,5 vekt% til 1,5 vekt% på en fri base-basis av formuleringen av (R)-3-cyklopentyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

24. Farmasøytisk formulering ifølge krav 23, hvor:

- a) oljekomponenten omfatter én eller flere substanser uavhengig valgt fra petrolatumer, fettalkoholer, mineraloljer, triglyserider og dimetikoner,
 hvor emulgatorkomponenten omfatter én eller flere substanser uavhengig
 5 valgt fra glyseryl fettesterre og sorbitan fettestere,
 oppløsningsmiddelkomponenten omfatter én eller flere substanser uavhengig
 valgt fra alkylenglykoler og polyalkylenglykoler, og
 stabiliseringsmiddelkomponenten omfatter én eller flere substanser
 uavhengig valgt fra polysakkarider; eller
- 10 b) oljekomponenten omfatter én eller flere substanser uavhengig valgt fra hvit
 petrolatum, cetylalkohol, stearylalkohol, lett mineralolje, middels-kjedete
 triglyserider og dimetikon,
 emulgatorkomponenten omfatter én eller flere substanser uavhengig valgt
 fra glyserylstearat og polysorbat 20,
 15 oppløsningsmiddelkomponenten omfatter én eller flere substanser uavhengig
 valgt fra propylenglykol og polyetylenglykol, og
 stabiliseringsmiddelkomponenten omfatter xantan-gummi.

25. Farmasøytisk formulering ifølge krav 1, omfattende

- a) fra 35 vekt% til 65 vekt% av formuleringen av vann,
 20 fra 2 vekt% til 15 vekt% av formuleringen av en okklusivt middel-
 komponent,
 fra 2 vekt% til 8 vekt% av formuleringen av en stivmiddelkomponent,
 fra 5 vekt% til 15 vekt% av formuleringen av en mykgjøringsmiddel-
 komponent,
 25 fra 1 vekt% til 9 vekt% av formuleringen av en emulgatorkomponent,
 fra 0,05 vekt% til 5 vekt% av formuleringen av en stabiliseringsmiddel-
 komponent,
 fra 10 vekt% til 35 vekt% av formuleringen av en oppløsningsmiddel-
 komponent,
 30 fra 0,5 vekt% til 1,5 vekt% av formuleringen på fri base-basis av (R)-3-
 cyklopentyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril
 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; eller
- b) fra 40 vekt% til 60 vekt% av formuleringen av vann,
 fra 5 vekt% til 10 vekt% av formuleringen av en okklusiv middel-
 35 komponent,
 fra 2 vekt% til 8 vekt% av formuleringen av en stivemiddelkomponent
 fra 7 vekt% til 12 vekt% av formuleringen av en mykningsmiddel-

komponent,

fra 2 vekt% til 6 vekt% av formuleringen av en emulgatorkomponent,
 fra 0,1 vekt% til 2 vekt% av formuleringen av et stabiliseringsmiddel,
 fra 15 vekt% til 30 vekt% av formuleringen av en oppløsningsmiddel-

5 komponent, og

fra 0,5 vekt% til 1,5 vekt% av formuleringen på fri base-basis av (R)-3-cyklopentyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; eller

c) fra 45 vekt% til 55 vekt% av formuleringen av vann,

10 fra 5 vekt% til 10 vekt% av formuleringen av en okklusivt middelkomponent,

fra 3 vekt% til 6 vekt% av formuleringen av en stivemiddelkomponent,
 fra 7 vekt% til 13 vekt% av formuleringen av en mykningsmiddel-

komponent,

15 fra 3 vekt% til 5 vekt% av formuleringen av en emulgatorkomponent,
 fra 0,3 vekt% til 0,5 vekt% av formuleringen av en stabiliseringsmiddelkomponent,

fra 20 vekt% til 25 vekt% av formuleringen av en stabiliseringsmiddelkomponent, og

20 fra 0,5 vekt% til 1,5 vekt% av formuleringen på fri base-basis av (R)-3-cyklopentyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; eller

d) fra 45 vekt% til 55 vekt% av formuleringen av vann,

fra 5 vekt% til 10 vekt% av formuleringen av en okklusivt middel-

25 komponent,

fra 4 vekt% til 7 vekt% av formuleringen av en stivmiddelkomponent,
 fra 7 vekt% til 13 vekt% av formuleringen av en mykningsmiddel-

komponent,

fra 4 vekt% til 7 vekt% av formuleringen av en emulgatorkomponent,

30 fra 0,3 vekt% til 0,5 vekt% av formuleringen av en stabilisatorkomponent,
 fra 20 vekt% til 25 vekt% av formuleringen av en oppløsningsmiddel-

komponent, og

fra 0,5 vekt% til 1,5 vekt% av formuleringen på fri base-basis av (R)-3-cyklopentyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; eller

35

e) fra 45 vekt% til 55 vekt% av formuleringen av vann,

omkring 7 vekt% av formuleringen av en okklusivt middelkomponent,

fra 4,5 vekt% til 5 vekt% av formuleringen av en stivemiddelkomponent,

omkring 10 vekt% av formuleringen av en mykningsmiddelkomponent,
 fra 4 vekt% til 4,5 vekt% av formuleringen av en emulgatorkomponent,
 omkring 0,4 vekt% av formuleringen av en stabiliseringsmiddelkomponent,
 omkring 22 vekt% av formuleringen en oppløsningsmiddelkomponent, og
 5 fra 0,5 vekt% til 1,5 vekt% av formuleringen på fri base-basis av (R)-3-
 cyklopentyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril,
 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

26. Farmasøytisk formulering ifølge krav 25, hvor den kombinerte mengde av
 stivemiddelkomponent og emulgatorkomponenten er minst omkring 8 vekt% av
 10 formuleringen.

27. Farmasøytisk formulering ifølge ethvert av kravene 25 til 26, hvor:
 a) den okklusive middelkomponent omfatter et petrolatum,
 stivemiddelkomponenten omfatter én eller flere substanser uavhengig valgt
 fra én eller flere fettalkoholer,
 15 mykningsmiddelkomponenten omfatter én eller flere substanser uavhengig
 valgt fra mineraloljer og triglyserider,
 emulgatorkomponenten omfatter én eller flere substanser uavhengig valgt
 fra glyceryl fettester og sorbitan fettester,
 stabiliseringsmiddelkomponenten omfatter én eller flere substanser
 20 uavhengig valgt fra polysakkarider, og
 oppløsningsmiddelkomponenten omfatter én eller flere substanser uavhengig
 valgt fra alkylenglykoler og polyalkylenglykoler; eller
 b) den okklusive middelkomponent omfatter hvit petrolatum,
 stivemiddelkomponenten omfatter én eller flere substanser uavhengig valgt
 25 fra cetylalkohol og stearylalkohol,
 mykningsmiddelkomponenten omfatter én eller flere substanser uavhengig
 valgt fra lett mineralolje, middelskjedete triglyserider og dimetikon,
 emulgatorkomponenten omfatter én eller flere substanser uavhengig valgt
 fra glycerylstearat og polysorbat 20,
 30 stabiliseringsmiddelkomponenten omfatter xantan-gummi, og
 oppløsningsmiddelkomponenten omfatter én eller flere substanser uavhengig
 valgt fra propylenglykol og polyetylenglykol.

28. Farmasøytisk formulering ifølge ethvert av kravene 1 til 27, ytterligere
 omfattende en antimikrobiell preservativkomponent.

29. Farmasøytisk formulering ifølge krav 28, hvor:

a) den antimikrobielle preservativkomponent er til stede i en mengde på 0,05 vekt% til 3 vekt% av formuleringen; eller

5 b) den antimikrobielle preservativkomponent er til stede i en mengde på 0,1 vekt% til 1 vekt% av formuleringen.

30. Farmasøytisk formulering ifølge ethvert av kravene 28 til 29, hvor:

a) den antimikrobielle preservativkomponent omfatter én eller flere substanser uavhengig valgt fra alkylparabener og fenoksyetanol; eller substanser uavhengig valgt fra alkylparabener og fenoksyetanol; eller

10 b) den antimikrobielle preservativkomponent omfatter én eller flere substanser uavhengig valgt fra metylparaben, propylparaben og fenoksyetanol.

31. Farmasøytisk formulering ifølge ethvert av kravene 1 til 30,

a) ytterligere omfattende en chelateringsmiddelkomponent; eller

15 b) ytterligere omfattende en chelateringsmiddelkomponent hvor chelateringsmiddelkomponenten omfatter dinatrium-edetat.

32. Farmasøytisk formulering ifølge ethvert av kravene 1 til 31 for anvendelse ved behandling av en hudsykdom.

33. Farmasøytisk formulering for anvendelse ifølge krav 32, hvor:

a) hudsykdommen er atopisk dermatitt eller psoriasis; eller

20 b) hudsykdommen er psoriasis; eller

c) hudsykdommen er hudsensitivisering, hudirritasjon, hudutslett, kontakt-dermatitt eller allergisk kontaktsensitivisering; eller

d) hudsykdommen er en bulløs hudsykdom; eller

25 e) nevnte hudsykdom er en bulløs hudsykdom hvor nevnte bulløse hudsykdom er pemphigus vulgaris (PV) eller bulløs pemphigoid (BP).

34. Anvendelse av en farmasøytisk formulering ifølge ethvert av kravene 1 til 33 for fremstilling av et medikament for anvendelse ved behandling av en hudsykdom hos en pasient som har behov for dette.