



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2613769 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.02.26
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.09.27
(86)	European Application Nr.	11770975.8
(86)	European Filing Date	2011.10.05
(87)	The European Application's Publication Date	2013.07.17
(30)	Priority	2010.10.29, US, 408527 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	AbbVie Ireland Unlimited Company, 70 Sir John Rogerson's Quay, Dublin 2, IE- Ireland
(72)	Inventor	RÖSCH, Esther, Hardstrabe 15Eingang Lameystrabe, 76185 Karlsruhe, DE- Tyskland HOELIG, Peter, Hopfengarten 11, 63607 Waechtersbach, DE-Tyskland LINDLEY, David J., 676 Needlegrass Parkway, Antioch, Illinois 60002, US-USA SANZGIRI, Yeshwant D., 1323 Deer Run Road, Gurnee, Illinois 60031, US-USA TONG, Ping, 1520 Eric Lane, Libertyville, Illinois 60048, US-USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge

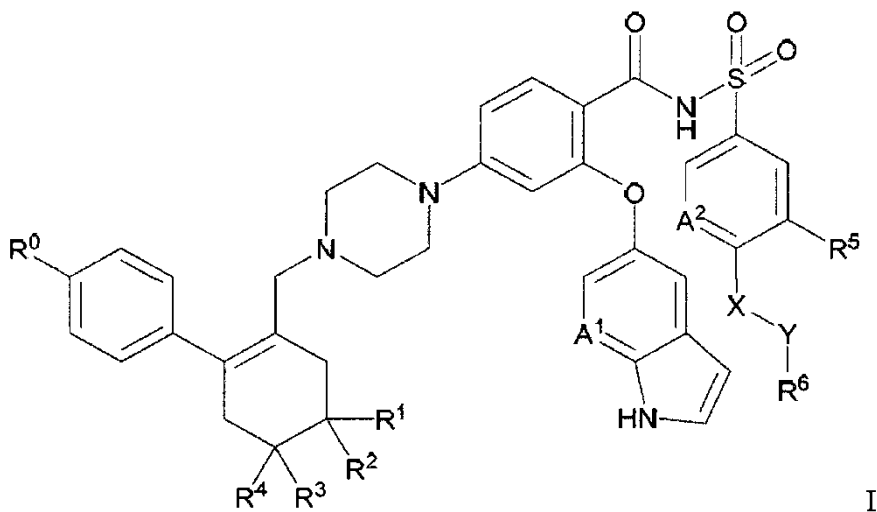
(54)	Title	MELT-EXTRUDED SOLID DISPERSIONS CONTAINING AN APOPTOSIS-INDUCING AGENT
(56)	References Cited:	WO-A2-2010/138588, US-A1- 2010 152 183, LEUNER C ET AL: "Improving drug solubility for

oral delivery using solid dispersions", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 50, no. 1, 3 July 2000 (2000-07-03), pages 47-60, XP004257179, ISSN: 0939-6411, DOI: 10.1016/S0939-6411(00)00076-X, US-A1- 2010 184 750, US-A1- 2010 160 322

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. Fast dispersjon omfattende, i det vesentlige i ikke-krystallinsk form slik at ikke mer enn ca. 5% krystallinitet observeres ved røntgendiffraksjonsanalyse, en forbindelse med formel I



5

hvor:

R^0 er klor;

R^1 og R^2 er H;

R^3 og R^4 er metyl;

10 A^1 er N og A^2 er CH;

R^5 er nitro;

X er -NH-;

Y er $-(CH_2)_n-$ hvor n er 1; og

15 R^6 er valgt fra gruppen bestående av tetrahydropyranyl og 4-hydroksy-4-metylcykloheksyl;

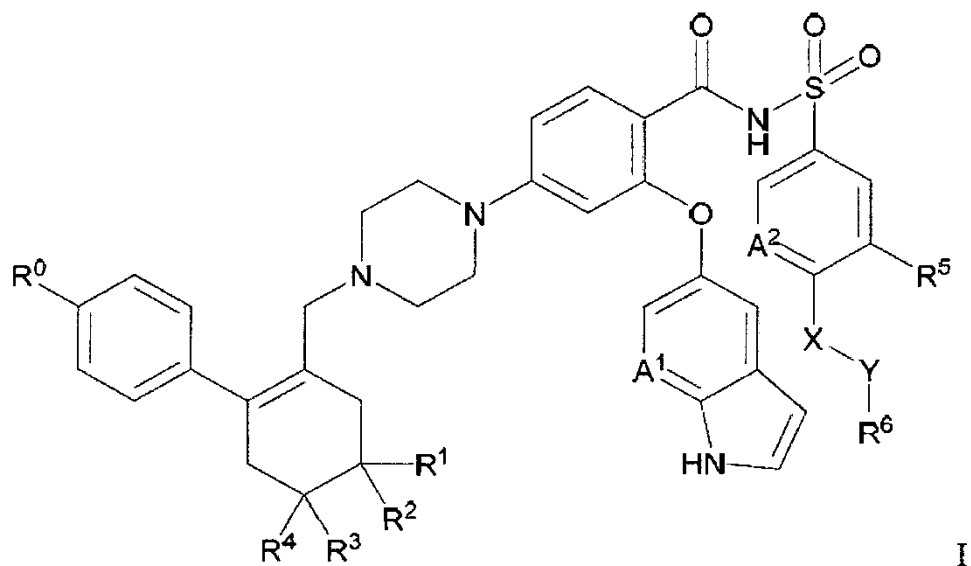
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; hvor forbindelsen med formel I eller det farmasøytisk akseptable salt derav er dispergert i en fast matrise som omfatter

(a) minst én farmasøytisk akseptabel vannløselig polymer bærer og (b) minst én farmasøytisk akseptabel surfaktant;

hvor forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable salt derav foreligger i en opphavsforbindelses-ekvivalent mengde fra ca. 5 til ca. 15 vekt%, den minst éne farmasøytisk akseptable vannløselige polymere bærer foreligger i en mengde fra ca. 70 til ca. 85 vekt%, og den minst éne farmasøytisk akseptable surfaktant foreligger i en mengde fra ca. 5 til ca. 15 vekt%.

2. Fast dispersjon ifølge krav 1, hvor forbindelsen med formel I er 4-(4-{[2-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheks-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-
10 [(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]fenyl)sulfonyl)-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-5-yloksy)benzamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
3. Fast dispersjon ifølge krav 1, hvor forbindelsen med formel I er 4-(4-{[2-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheks-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(trans-4-hydroksy-4-metylcykloheksyl)metyl]amino}-3-nitrofenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrrolo-
15 [2,3-b]pyridin-5-yloksy)benzamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
4. Fast dispersjon ifølge krav 1, hvor forbindelsen med formel I er 4-(4-{[2-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheks-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(cis-4-hydroksy-4-metylcykloheksyl)metyl]amino}-3-nitrofenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrrolo-
[2,3-b]pyridin-5-yloksy)benzamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- 20 5. Fast dispersjon ifølge krav 1, hvor den minst éne farmasøytisk akseptable vannløselige polymere bærer er et kopovidon.
6. Fast dispersjon ifølge krav 5, hvor den minst éne farmasøytisk akseptable surfaktant er et polysorbat.
7. Fast dispersjon ifølge krav 6, ytterligere omfattende minst ett glidemiddel.
- 25 8. Fast dispersjon ifølge krav 7, hvor det minst éne glidemiddel omfatter kolloidalt silisiumdioksid.
9. Fremgangsmåte ved fremstilling av en fast dispersjon, omfattende å:

(a) utsette for hevet temperatur (i) en aktiv farmasøytisk ingrediens (API) som er en forbindelse med formel I



hvor:

5 R^0 er klor;

R^1 og R^2 er H;

R^3 og R^4 er metyl;

A^1 er N og A^2 er CH;

R^5 er nitro;

10 X er -NH-;

Y er $-(CH_2)_n-$ hvor n er 1; og

R^6 er valgt fra gruppen bestående av tetrahydropyranyl og 4-hydroksy-4-metylcykloheksyl;

15 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, (ii) en farmasøytisk akseptabel vannløselig polymer bærer og (iii) en farmasøytisk akseptabel surfaktant, for å tilveiebringe en ekstruderbar halvfast blanding;

(b) ekstrudere den halvaste blanding; og

(c) avkjøle det dannede ekstrudat for å tilveiebringe en fast matrise omfattende den farmasøytisk akseptable vannløselige polymere bærer og den farmasøytisk akseptable surfaktant og oppnå forbindelsen med formel I eller et farmasøytisk
 5 akseptabelt salt derav dispergert i det vesentlige i ikke-krystallinsk form deri, slik at ikke mer enn ca. 5% krystallinitet observeres ved røntgendiffraksjonsanalyse.

10. Fremgangsmåte ifølge krav 9, ytterligere omfattende trinnet å blande sammen API'en, den farmasøytisk akseptable vannløselige polymere bærer og den farmasøytisk akseptable surfaktant før trinnet hvor den utsettes for hevet
 10 temperatur; eller ytterligere omfattende trinnet å blande sammen API'en, den farmasøytisk akseptable vannløselige polymere bærer og den farmasøytisk akseptable surfaktant under trinnet hvor den utsettes for hevet temperatur.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvor den hevede temperatur er fra ca. 70°C til ca. 250°C eller ca. 90°C til ca. 160°C.

15 12. Fremgangsmåte ifølge krav 9, ytterligere omfattende trinnet å kalandrere ekstrudatet før eller under avkjølingstrinnet.

13. Fremgangsmåte ifølge krav 12, hvor trinnet med å kalandrere ekstrudatet utføres før avkjølingstrinnet.

14. Fremgangsmåte ifølge krav 13, hvor API'en er 4-(4-{[2-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheks-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]fenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yloksy)-benzamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
 20

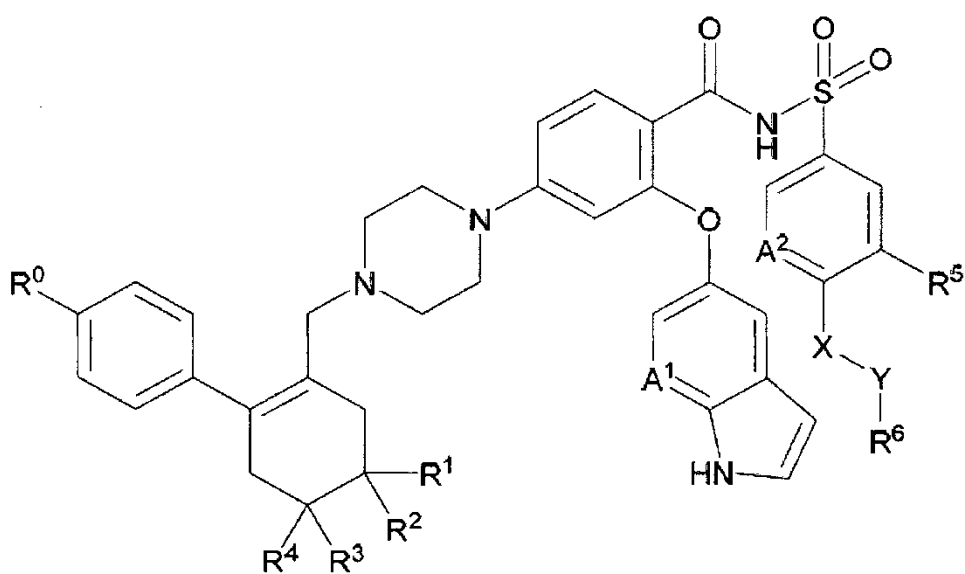
15. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvor API'en er 4-(4-{[2-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheks-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(trans-4-hydroksy-4-metylcykloheksyl)metyl]amino}-3-nitrofenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yloksy)benzamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
 25

16. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvor API'en er 4-(4-{[2-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheks-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(cis-4-hydroksy-4-metylcykloheksyl)metyl]amino}-3-nitrofenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yloksy)benzamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
 30

17. Fremgangsmåte ifølge krav 14, hvor den farmasøytisk akseptable vannløselige polymere bærer er et kopovidon.

18. Fremgangsmåte ifølge krav 14, hvor den farmasøytisk akseptable surfaktant er et polysorbat.

- 5 19. Oralt leverbar farmasøytisk doseringsform, hvilken doseringsform omfatter en fast dispersjon omfattende, i det vesentlige i ikke-krystallinsk form slik at ikke mer enn ca. 5% krystallinitet observeres ved røtgendiffraksjonsanalyse, en forbindelse med formel I



10 hvor:

R^0 er klor;

R^1 og R^2 er H;

R^3 og R^4 er metyl;

A^1 er N og A^2 er CH;

15 R^5 er nitro;

X er -NH-;

Y er $-(CH_2)_n-$ hvor n er 1; og

R⁶ er valgt fra gruppen bestående av tetrahydropyranyl og 4-hydroksy-4-metylcykloheksyl;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; dispergert i en fast matrise som omfatter (a) minst én farmasøytisk akseptabel vannløselig polymer bærer og (b)
5 minst én farmasøytisk akseptabel surfaktant;

hvor forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable salt derav foreligger i en opphavsforbindelses-ekvivalent mengde fra ca. 5 til ca. 15 vekt%, den minst éne farmasøytisk akseptable vannløselige polymere bærer foreligger i en mengde fra ca. 70 til ca. 85 vekt%, og den minst éne farmasøytisk akseptable surfaktant
10 foreligger i en mengde fra ca. 5 til ca. 15 vekt%.

20. Oralt leverbar farmasøytisk doseringsform ifølge krav 19, hvor den faste dispersjon omfatter 4-(4-{[2-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheks-1-en-1-yl]metyl}-piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]fenyl}-sulfonyl)-2-(1H-pyrrolo[2,3-]pyridin-5-yloksy)benzamid eller et farmasøytisk
15 akseptabelt salt derav.

21. Oralt leverbar farmasøytisk doseringsform ifølge krav 19, hvor den faste dispersjon omfatter 4-(4-{[2-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheks-1-en-1-yl]metyl}-piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(trans-4-hydroksy-4-metylcykloheksyl)metyl]amino}-3-nitrofenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yloksy)benzamid eller et
20 farmasøytisk akseptabelt salt derav.

22. Oralt leverbar farmasøytisk doseringsform ifølge krav 19, hvor den faste dispersjon omfatter 4-(4-{[2-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheks-1-en-1-yl]metyl}-piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(cis-4-hydroksy-4-metylcykloheksyl)metyl]amino}-3-nitrofenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yloksy)benzamid eller et
25 farmasøytisk akseptabelt salt derav.

23. Oralt leverbar farmasøytisk doseringsform ifølge krav 19, hvor den minst éne farmasøytisk akseptable polymere bærer er kopovidon og den minst éne surfaktant er polysorbat.

24. Oralt leverbar farmasøytisk doseringsform ifølge krav 19, hvor
30 doseringsformen er en kapsel.

25. Oralt leverbar farmasøytisk doseringsform ifølge krav 19, hvor doseringsformen er en tablett.
26. Oralt leverbar farmasøytisk doseringsform ifølge krav 19, hvor enhetsdoseringen av forbindelsen med formel I er mellom 10 mg og 1000 mg.
- 5 27. Fast dispersjon ifølge krav 1 for anvendelse som et legemiddel.
28. Fast dispersjon ifølge krav 27 for anvendelse ved behandling av en neoplastisk sykdom eller en immun- eller autoimmunsykdom.
29. Fast dispersjon for anvendelse ifølge krav 28, for anvendelse ved behandling av en neoplastisk sykdom valgt fra gruppen bestående av kreft, mesothelioma, blærekreft, kreft i bukspyttkjertelen, hudkreft, kreft i hode eller hals, kutant eller intraokulært melanom, eggstokkreft, brystkreft, livmorkreft, karsinom i egglederne, karsinom i endometrium, karsinom i livmorhalsen, karsinom i vagina, karsinom i vulva, beinkreft, kolonkreft, endetarmskreft, kreft i analområdet, magekreft, mage/tarm-kreft (mage-, kolorektal og/eller duodenal), kronisk lymfocytisk leukemi, akutt lymfocytisk leukemi, spiserørskreft, kreft i tynntarmen, kreft i det endokrine system, kreft i skjoldbruskkjertelen, kreft i biskjoldbruskkjertelen, kreft i binyrene, sarkoma i bløtvev, kreft i urinrørene, kreft i penis, testikkelkreft, hepatocellulær kreft (lever og/eller gallekanal), primær eller sekundær svulst i det sentrale nervesystem, primær eller sekundær hjernesvulst, Hodgkins sykdom, kronisk eller akutt leukemi, kronisk myeloid leukemi, lymfocytisk lymfom, lymfoblastisk leukemi, follikulært lymfom, lymfoid ondartethet av T-celle- eller B-celleopphav, melanom, multippelt myelom, kreft i munnen, ikke-småcellet lungekreft, prostatakreft, småcellet lungekreft, kreft i nyren og/eller urinleder, nyrecellekarsinom, karsinom i nyrebekkenet, neoplasme i det sentrale nervesystem, primært lymfom i det sentrale nervesystem, ikke-Hodgkins lymfom, svulst i spinalaksen, hjernestammegliom, hypofyseadenom, adrenokortikal kreft, galleblærekreft, kreft i milten, kolangiokarsinom, fibrosarkom, neuroblastom, retinoblastom og kombinasjoner derav.
- 10 15 20 25 30
30. Fast dispersjon for anvendelse ifølge krav 29, hvor den neoplastiske sykdom er ikke-Hodgkins lymfom.
31. Fast dispersjon for anvendelse ifølge krav 29, hvor den neoplastiske sykdom er kronisk lymfocytisk leukemi eller akutt lymfocytisk leukemi.

32. Fast dispersjon ifølge krav 28 for anvendelse ved behandling av en immun- eller autoimmunsykdom.
33. Fast dispersjon for anvendelse ifølge krav 28, hvor den faste dispersjon er for administrasjon i en opphavsforbindelses-ekvivalent dose fra ca. 50 til ca. 500 mg av forbindelsen med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav per dag, i et midlere behandlingsintervall fra ca. 3 timer til ca. 7 dager; eller hvor den faste dispersjon er for administrasjon én gang daglig i en opphavsforbindelses-ekvivalent dose fra ca. 50 til ca. 500 mg av forbindelsen med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav per dag.
34. Fast dispersjon ifølge krav 2, ytterligere omfattende:
- mellom 0,1 vekt% og 2 vekt% kolloidalt silisiumdioksid.
35. Fast dispersjon ifølge krav 34, omfattende:
- mellom 5 vekt% og 12 vekt% 4-(4-{[2-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheks-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]fenyl)sulfonyl)-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yloksy)benzamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en opphavsforbindelses-ekvivalent mengde.
36. Fast dispersjon ifølge krav 35, hvor den polymere bærer er et kopovidon, surfaktanten er et polysorbat, og glidemidlet er kolloidalt silisiumdioksid.
37. Fast dispersjon ifølge krav 35, omfattende:
- 12 vekt% av en aktiv farmasøytisk ingrediens (API) omfattende 4-(4-{[2-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheks-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]fenyl)sulfonyl)-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yloksy)benzamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en opphavsforbindelses-ekvivalent mengde;
- 80 vekt% kopovidon 60/40;
- 7 vekt% polysorbat 80; og
- 1 vekt% av et kolloidalt silisiumdioksid.