



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2793862 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/675 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07F 9/6561 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.05.08
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.12.07
(86)	European Application Nr.	12809969.4
(86)	European Filing Date	2012.12.18
(87)	The European Application's Publication Date	2014.10.29
(30)	Priority	2011.12.21, US, 201161578689 P 2012.12.17, US, 201213716306
(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	VIIV Healthcare UK(No.4) Limited, 980 Great West Road, Brentford, TW8 9GS, GB-Storbritannia
(72)	Inventor	CHANG, Shih-Ying, c/o Bristol-Myers Squibb Company1 Squibb Drive, New Brunswick, New Jersey 08903, US-USA KIENTZLER, Donald C., c/o Bristol-Myers Squibb Company1 Squibb Drive, New Brunswick, New Jersey 08903, US-USA ERDEMIR, Deniz, c/o Bristol-Myers Squibb Company1 Squibb Drive, New Brunswick, New Jersey 08903, US-USA KIANG, San, c/o Bristol-Myers Squibb Company1 Squibb Drive, New Brunswick, New Jersey 08903, US-USA ROSENBAUM, Tamar, c/o Bristol-Myers Squibb Company1 Squibb Drive, New Brunswick, New Jersey 08903, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	CO-PROCESSING METHOD AND FORMULATION FOR HIV ATTACHMENT INHIBITOR PRODRUG COMPOUND AND EXCIPIENTS
(56)	References Cited:	EP-B1- 1 667 675 US-A1- 2010 056 540

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. Fremgangsmåte for fremstilling av en formulering av HIV feste-inhibitor
5 piperazin tris-salt prodrug-forbindelse, hvor nevnte forbindelse er 1-benzoyl-4-[2- [4-
metoksy-7-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-1-[(fosfonooksy)metyl]-1H-pyrrolo- [2,3-
c]pyridin-3-yl]-1,2-dioksoetyl]-piperazin, idet fremgangsmåten omfatter:
- a) oppløsning av nevnte prodrug-forbindelse i løsningsmiddel for å danne en
oppløsning;
 - 10 b) tilsetning av en første mengde av et første anti-løsningsmiddel til nevnte
oppløsning;
 - c) dispergering av en første mengde av HPMC i den nevnte oppløsning;
 - d) tilsetning av en andre mengde av nevnte første anti-løsningsmiddel til
nevnte oppløsning;
 - 15 e) dispergering av en andre mengde av HPMC i nevnte oppløsning; og
 - f) tilsetning av et andre anti-løsningsmiddel til nevnte oppløsning for å
krystallisere nevnte forbindelse med nevnte HPMC og derved danne nevnte
formulering, hvor nevnte andre anti-løsningsmiddel er en blanding bestående i
det vesentlige av aceton og isopropylacetat (IPAC).
 - 20
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, som videre omfatter trinnene med filtrering,
vasking og tørking av nevnte krystalliserte forbindelsen.
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor nevnte løsningsmiddel er vann.
25
4. Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvor nevnte første anti-løsningsmiddel er aceton.
5. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor nevnte første mengde av HPMC er omtrent
40 til 60% av den totale mengden.
- 30
6. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvor nevnte andre anti-løsningsmiddel er en
blanding av aceton og IPAC i omtrent en 20:80 volum/volum-forhold.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvor nevnte andre anti-løsningsmiddel er hovedsakelig fritt for ytterligere forbindelser.

5 8. Fremgangsmåte ifølge krav 7, hvor de ytterligere forbindelser omfatter etylacetat og n-butylacetat.

9. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor nevnte filtrering og vasking utføres med acetone.

10 10. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvor nevnte tørking utføres under omrøring.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvor nevnte krystalliserte forbindelse har forbedret pulverflyt og sammenpressbarhet.

15 12. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvor nevnte krystalliserte forbindelse er i form av sfæriske formede agglomerater.

13. Fremgangsmåte ifølge krav 12, hvor nevnte forbindelse er i det vesentlige krystallisert inne i nevnte HPMC.

20

14. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor i trinn a) nevnte forbindelse er i det vesentlige krystallinsk og er karakterisert ved svært ladbare, skjøre nåler med høyt sideforhold og dårlige flyteegenskaper.

25 15. Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvor i trinn f) nevnte andre anti-løsningsmiddel tilsettes i løpet av omtrent 1 til 5 timer.

16. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor etter trinn f) forholdet mellom nevnte forbindelse og nevnte HPMC er omtrent 3:1.

30

17. Formulering som er oppnådd i henhold til fremgangsmåten ifølge krav 1.

18. Fremgangsmåte for fremstilling av en formulering av HIV-feste-inhibitor piperazin tris-salt prodrug forbindelse, hvor nevnte forbindelse er 1-benzoyl-4-[2-[4-metoksy-7-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-1-[(fosfonooksy)-metyl]-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]-1,2-dioksoetyl]-piperazin, idet fremgangsmåten omfatter:

35

a) tilsetning av et første anti-løsningsmiddel til en første beholder;

b) dispergering av HPMC i nevnte beholder;

c) oppløsning av nevnte prodrug-forbindelse i et løsningsmiddel for å danne en oppløsning, og tilsetning av oppløsningen til den første beholderen;

5 d) tilsetning av et andre anti-løsningsmiddel til nevnte oppløsning i nevnte første beholder for derved å krystallisere nevnte forbindelse med nevnte HPMC og derved danne nevnte formulering, hvor nevnte andre anti-løsningsmiddel er en blanding bestående i det vesentlige av aceton og isopropylacetat (IPAC).

10 19. Fremgangsmåte ifølge krav 18, hvor nevnte første anti-løsningsmiddel er aceton.

20. Fremgangsmåte ifølge krav 18, hvor nevnte løsningsmiddel er vann.