



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2826776 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.02.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.11.25
(86)	European Application Nr.	14172991.3
(86)	European Filing Date	2011.03.25
(87)	The European Application's Publication Date	2015.01.21
(30)	Priority	2010.03.25, US, 317376 P 2010.04.01, US, 319953 P 2010.04.07, US, 321561 P 2010.04.07, US, 321636 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
(73)	Proprietor	Vertex Pharmaceuticals Incorporated, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, USA
(72)	Inventor	Keshavarz-Shokri, Ali, 4285 Corte Langostino, San Diego, CA 92130, USA Zhang, Beili, 4505 Shorepointe Way, San Diego, CA 92130, USA Alcacio, Tim Edward, 9174 Huntington Ave, San Diego, CA 92123, USA Lee, Elaine Chungmin, 303 Third Street, Apt. 16,, Cambridge, MA 02142, USA Zhang, Yuegang, 15 Fairfield Road, Wayland, MA 01778, USA Krawiec, Mariusz, 46 Littlefield Lane, Marlborough, MA 01752, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	SOLID DISPERSION OF AMORPHOUS FORM OF (R)-1(2,2-DIFLUOROBENZO(D)(1,3)DIOXOL-5-YL)-N-(1-(2,3-DIHYDROXYPROPYL)-6-FLUORO-2-(1-HYDROXY-2-METHYLPROPAN-2-YL)-1H-INDOL-5-YL)-CYCLOPROPANECARBOXAMIDE
(56)	References Cited:	US-A1- 2009 131 492 WO-A2-2010/054138 TANNO FUMIÉ ET AL: "Evaluation of hypromellose acetate succinate (HPMCAS) as a carrier in solid dispersions", DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY, NEW YORK, NY, US, vol. 30, no. 1, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 9-17, XP009124621, ISSN: 0363-9045, DOI: 10.1081/DDC-120027506 CONTI ET AL: "Matrices containing NaCMC and HPMC", INTERNATIONAL JOURNAL OF

PHARMACEU, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 333, no. 1-2, 24 February 2007 (2007-02-24), pages 136-142, XP005904212, ISSN: 0378-5173, DOI: 10.1016/J.IJPHARM.2006.11.059
CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (199801-01), pages 163-208, XP001156954, ISSN: 0340-1022, DOI: DOI:10.1007/3-540-69178-2_5 ISBN: 978-3-540-36760-4

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 fast i hovedsak amorf (*R*)-1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)-N-(1-(2,3-dihydroksypropyl)-6-fluor-2-(1-hydroksy-2-metylpropan-2-yl)-1H-indol-5-yl)cyklopropankarboksamid og en
5 polymer, hvor den faste i hovedsak amorfe (*R*)-1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)-N-(1-(2,3-dihydroksypropyl)-6-fluor-2-(1-hydroksy-2-metylpropan-2-yl)-1H-indol-5-yl)cyklopropankarboksamid omfatter mindre enn omkring 5% krystallinsk (*R*)-1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)-N-(1-(2,3-dihydroksypropyl)-6-fluor-2-(1-hydroksy-2-metylpropan-2-yl)-1H-indol-5-yl)cyklopropankarboksamid, hvor
10 polymeren er hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) eller hydroksypropylmetylcellulose acetat succinat (HPMCAS).
2. Fast dispersjon ifølge krav 1, hvor polymeren er til stede i en mengde fra 10 vekt% til 80 vekt% eller hvor polymeren er til stede i en mengde fra 30 vekt% til
15 60 vekt% eller hvor polymeren er til stede i en mengde fra omkring 49,5 vekt%.
3. Fast dispersjon ifølge krav 1 eller krav 2, hvor (*R*)-1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)-N-(1-(2,3-dihydroksypropyl)-6-fluor-2-(1-hydroksy-2-metylpropan-2-yl)-1H-indol-5-yl)cyklopropankarboksamiden er til stede
20 i en mengde fra 10 vekt% til 80 vekt% eller hvor (*R*)-1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)-N-(1-(2,3-dihydroksypropyl)-6-fluor-2-(1-hydroksy-2-metylpropan-2-yl)-1H-indol-5-yl)cyklopropankarboksamiden er til stede i en mengde fra 30 vekt% til 60 vekt% eller hvor (*R*)-1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)-N-(1-(2,3-dihydroksypropyl)-6-fluor-2-(1-hydroksy-2-metylpropan-2-yl)-1H-indol-5-yl)cyklopropankarboksamiden er til stede
25 i en mengde på omkring 50 vekt%.
4. Fast dispersjon ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, ytterligere omfattende et overflateaktivt middel.
30
5. Fast dispersjon ifølge krav 4, hvor det overflateaktive middelet er natriumlaurylsulfat og hvor det overflateaktive middelet er til stede i en mengde fra 0,1 vekt% til 5 vekt% eller hvor det overflateaktive middelet er til stede i en mengde på omkring 0,5 vekt%.
35
6. Fast dispersjon ifølge krav 4, hvor polymeren er hydroksypropylmetylcellulose acetat succinat (HPMCAS) i en mengde på omkring

49,5 vekt%, det overflateaktive middelet er natriumlaurylsulfat i en mengde på omkring 0,5 vekt% og (R)-1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)-N-(1-(2,3-dihydroksypropyl)-6-fluor-2-(1-hydroksy-2-metylpropan-2-yl)-1H-indol-5-yl)cyklopropankarboksamiden er til stede i en mengde på omkring 50 vekt%.

5

7. Farmasøytisk sammensetning omfattende:

- (a) den faste dispersjonen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6 og
- (b) et farmasøytisk akseptabelt bæremiddel.

10

8. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 7, videre omfattende et ytterligere terapeutisk middel hvor det ytterligere terapeutiske middelet er valgt fra et mukolytisk middel, bronkodilator, et antibiotikum, et anti-infektivt middel, et anti-inflammatorisk middel, en CTFR potensiator eller et ernæringsmiddel.

15

9. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 8, hvor det ytterligere middel er N-(5-hydroksy-2,4-ditert-butyl-fenyl)-4-okso-1H-quinolin-3-karboksamid.

10. Fremgangsmåte for fremstilling av fast dispersjon ifølge krav 1, omfattende:

20

- (a) å danne en blanding omfattende (R)-1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)-N-(1-(2,3-dihydroksypropyl)-6-fluor-2-(1-hydroksy-2-metylpropan-2-yl)-1H-indol-5-yl)cyklopropankarboksamid, en polymer og et oppløsningsmiddel;

25

- hvor polymeren er hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) eller hydroksypropylmetylcelluloseacetat succinat (HPMCAS); eventuelt hvor oppløsningsmiddelet er metanol og
- (b) spraytørke blandingen for å danne en fast dispersjon.

30

11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvor polymeren er hydroksypropylmetylcelluloseacetat succinat (HPMCAS) og hvor polymeren er til stede i en mengde på fra 10 vekt% til 80 vekt% av den faste dispersjonen eller hvor polymeren er til stede i en mengde på omkring 49,5 vekt% i den faste dispersjonen.

35

12. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 10 til 11, hvor blandingen ytterligere omfatter et overflateaktivt middel, hvor det overflateaktive middelet er natriumlaurylsulfat (SLS) og hvor det overflateaktive middelet er til stede i en mengde fra 0,1 vekt% til 5 vekt% av den faste dispersjonen eller hvor

det overflateaktive middelet er til stede i en mengde på omkring 0,5 vekt% av den faste dispersjonen.

13. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvor polymeren er
- 5 hydroksypropylmetylcelluloseacetat succinat (HPMCAS) i en mengde på omkring 49,5 vekt% av den faste dispersjonen, oppløsningsmiddelet er metanol og blandingen omfatter ytterligere natruimlaurylsulfat i en mengde på omkring 0,5 vekt% av den faste dispersjonen.
- 10 14. Fast dispersjon ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6 eller farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 9 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en CFTR-mediert sykdom i et individ, hvor den CFTR-medierte sykdommen er valgt fra cystisk fibrose, astma, røyk-indusert KOLS, kronisk bronkitt, rhinosinusitt, forstoppelse, pankreatitt,
- 15 pankreatisk insuffisiens, infertilitet hos menn forårsaket av kongenitalt bilateralt fravær av vas deferens (CBAVD), mild pulmonar sykdom, idiopatisk pankreatitt, allergisk bronkopulmonær aspergillositt (ABPA), leversykdom, arvelig emfysem, arvelig hemokromatose, koagulerings-fibrinolyse-defisienser, protein C-defisiens, Type I arvelig angioødem, lipid-prosesseringsdefisienser, familial
- 20 hyperkolesterolemi, type I chylomikronemi, abetalipoproteinemi, lysosomale lagringssykdommer, I-cellesykdom/pseudo-Hurler, mukopolysakkaridose, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar type II, polyendokrinopati/hyperinsulinemi, diabetes mellitus, Laron dvergvekst, myeloperoksydase-defisiens, primær hypoparatyroidemi, melanoma, glykanosis CDG type I, kongenital hypertyroidemi,
- 25 osteogenesis imperfecta, arvelig hypofibrinogenemi, ACT-defisiens, diabetes insipidus (DI), nevrofyseal DI, nefrogenisk DI, Charcot-Marie Tooth-syndrom, Perlizaeus-Merzbacher-sykdom, nevrodegenerative sykdommer, Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, amyloτροφisk lateral sklerose, progressiv supranukleær lammelse, Picks sykdom, flere polyglutamin nevrologiske sykdommer, Huntingtons,
- 30 spinocerebrullar ataksi type I, spinal og bulbar muskulær atrofi, dentatorubal palindoluysian, myotonisk dystrofi, spongiforme encefalopatier, arvelig Creutzfeldt-Jacob-sykdom (grunnet prion-protein prosesseringsdefekt), Fabry sykdom, Straussler-Scheinker-syndrom, KOLS, tørt-øye-sykdom, Sjøgrens sykdom, osteoporose, osteopenia, Gorhams syndrom, klorid kanalopatier, myotonia
- 35 congenita (Thomson og Becker-former), Bartters syndrom type III, Dents sykdom, hyperekpleksia, epilepsi, hyperekpleksia, lysosomal lagringssykdom, Angelman-syndrom, primær ciliær dyskinesia (PCD), arvede sykdommer av strukturen og/eller

funksjonen av cilia, PCD med situs inversus (også kjent som Kartagener-syndrom), PCD uten situs inversus eller ciliær aplasi.

15. Fast dispersjon eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav
5 14, hvor den CTFR-medierte sykdommen er cystisk fibrose.

16. Fast dispersjon eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav
14 eller krav 15, hvor individet har cystisk fibrose transmembran reseptor (CFTR)
med en $\Delta F508$ -mutasjon eller hvor individet har cystisk fibrose transmembran
10 reseptor (CFTR) med en R117H-mutasjon eller hvor individet har cystisk fibrose
transmembran reseptor (CFTR) med en G551D-mutasjon.

17. Fast dispersjon eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et
hvilket som helst av kravene 14 – 16, hvor fremgangsmåten omfatter
15 administrasjon av et ytterligere terapeutisk middel, hvor det terapeutiske middel er
valgt fra et mukolytisk middel, bronkodilator, et antibiotikum, et anti-
infeksjonsmiddel, et anti-inflammatorisk middel, en CTFR-potensiator eller et
ernæringsmiddel.

20 18. Fast dispersjon eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav
17, hvor det ytterligere terapeutiske middel er N-(5-hydroksey-2,4-ditert-butyl-
feryl)-4-okso-1H-quinolin-3-karboksamid.

19. Fast dispersjon eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav
25 17 eller krav 18, hvor det ytterligere terapeutiske middel administreres samtidig
med, før eller etter administrasjonen av den faste dispersjonen ifølge et hvilket som
helst av kravene 1 til 6 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket
som helst av kravene 7 til 9.

30 20. Sett omfattende den faste dispersjonen ifølge et hvilket som helst av
kravene 1 til 6 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst
av kravene 7 – 9 samt instruksjoner for anvendelse derav.