



(12) Translation of new
European patent specification
After opposition procedure

(11) NO/EP 2914248 B2

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 9/20 (2006.01) *A61K 31/47 (2006.01)*
A61K 31/443 (2006.01) *A61K 45/06 (2006.01)*

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2018.11.26

(80) Date of The European
Patent Office Publication of
the Granted Patent 2018.09.05

(45) Decision of the opposition
in EPO 2023.10.18

Decision of the opposition
in NIPO 2024.01.15

(86) European Application Nr. 13792149.0

(86) European Filing Date 2013.11.01

(87) The European Application's
Publication Date 2015.09.09

(30) Priority 2012.11.02, US, 201261721622 P
2012.11.20, US, 201261728328 P
2013.02.28, US, 201361770668 P
2013.05.16, US, 201361824005 P
2013.06.28, US, 201361840668 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 Vertex Pharmaceuticals Incorporated, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, USA

(72) Inventor VERWIJS, Marinus, Jacobus, 4 Carter Drive, Framingham, MA 01701, USA
KARKARE, Radhika, 31 Harvard Avenue 44, Medford, MA 02155, USA
MOORE, Michael, Douglas, 22 Prospect Street Unit 1, Charlestown, MA 02129,
USA

(74) Agent or Attorney AWA NORWAY AS, Postboks 1052 Hoff, 0218 OSLO, Norge

(54) Title **PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT OF CFTR MEDIATED DISEASES**

(56) References
Cited: US-A1- 2011 256 220, WO-A2-2010/019239, WO-A1-2009/073757, WO-A1-2013/112804,
VERTEX: "Data from Phase 2 Combination Study of VX-809 and Ivacaftor in People with Cystic
Fibrosis Who Have the Most Common Genetic Mutation (F508del) Presented at North American
Cystic Fibrosis Conference", Press-Release, 11 October 2012 (2012-10-11), pages 1-4,

MERK et al.: "Neue Ansätze bei Mukoviszidose", Pharmazeutische Zeitung, 13 September 2011 (2011-09-13), Retrieved from the Internet: URL:<https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-372011/neue-ansaeetze-bei-mukoviszidose/>

ROWE et al.: "Progress in cystic fibrosis and the CF Therapeutics Development Network", Thorax, vol. 67, no. 10, September 2019 (2019-09), pages 889-890,

BOYLE, MP ET AL.: "VX-809, an investigational CFTR corrector, in combination with VX-770, an investigational CFTR potentiator, in subjects with CF and homozygous for the F508del-CFTR mutation", PEDIATRIC PULMONOLOGY, vol. 46, no. S34, 1 October 2011 (2011-10-01), page 287, XP002719045, ISSN: 1099-0496

"Study of VX-809 Alone and in Combination With VX-770 in Cystic Fibrosis (CF) Patients Homozygous for the F508del-CFTR Mutation", INTERNET CITATION, March 2011 (2011-03), pages 1-4, XP002680870, Retrieved from the Internet: URL:http://clinicaltrials.gov/archive/NCT01225211/2011_03_01 [retrieved on 2012-07-26]

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, oral farmasøytisk sammensetning omfattende:

200 mg 3-(6-(1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)cyklopropankarboksamido)-3-metylpyridin-2-yl)benzosyre (Forbindelse 1) Form I og

5 en fast dispersjon omfattende i hovedsak amorf N-(5-hydroksy-2,4-ditert-butyl-fenyl)-4-okso-1H-quinolin-3-karboksamid (Forbindelse 2) samt en polymer,

hvor den i hovedsak amorfe Forbindelse 2 er til stede i den farmasøytiske sammensetningen i en mengde på 125 mg,

10 hvor Forbindelse 1 Form I er kjennetegnet ved én eller flere topper ved 15,4, 16,3 og 14,5 grader i et røntgenstråle pulverdiffraksjonsmønster,

hvor i hovedsak amorf Forbindelse 2 har mindre enn 15% krystallinitet, og

hvor den faste, orale farmasøytiske sammensetning er en tablett omfattende 25 til 50 vekt% Forbindelse 1 Form I og 15 til 35 vekt% av en fast dispersjon omfattende Forbindelse 2.

15 2. Fast, oral farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, ytterligere omfattende:

- a. et fyllmateriale;
- b. et desintegrasjonsmiddel;
- c. et overflateaktivt middel; og
- 20 d. et bindemiddel;

referert til som **PC-I**.

3. Fast, oral farmasøytisk sammensetning ifølge krav 2, ytterligere omfattende:

- e. et smøremiddel

25 referert til som **PC-III**.

4. Fast, oral farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvor den faste, orale farmasøytiske sammensetningen ytterligere omfatter:

et fyllmiddel som er mikrokrystallinsk cellulose, i en mengde fra 20 til 30 vekt%,

5 et desintegrasjonsmiddel som er natriumkroskarmellose, i en mengde fra 3 til 10 vekt%,

et overflateaktivt middel som er natriumlaurylsulfat, i en mengde fra 0,5 til 2 vekt%,

et bindemiddel som er polyvinylpyrrolidon, i en mengde fra 0 til 5 vekt%, og

et smøremiddel som er magnesiumstearat, i en mengde fra 0,5 til 2 vekt%.

10 5. Fast, oral farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, omfattende 30 til 55 vekt% Forbindelse 1 Form I.

6. Fast, oral farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 4, som har den følgende sammensetning:

	Vekt%
Forbindelse 1 Form I	25-50
Fast dispersjon omfattende i hovedsak amorf Forbindelse 2	15-35
Mikrokrystallinsk cellulose	20-30
Natriumkroskarmellose	3-10
Natriumlaurylsulfat	0,5-2
Polyvinylpyrrolidon	0-5
Magnesiumstearat	0,5-2

15 referert til som **PC-IV**.

7. Fast, oral farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 6, ytterligere omfattende et fargemiddel og en voks.

8. Tablett ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 7, som har den følgende sammensetning:

	Vekt%
Forbindelse 1 Form I	35
Fast dispersjon omfattende i hovedsak amorf Forbindelse 2	28
Mikrokrystallinsk cellulose	26
Natriumkroskarmellose	6
Natriumlaurylsulfat	1
Polyvinylpyrrolidon	3
Magnesiumstearat	1

referert til som **PC-VIII**, eller:

	Vekt%
Forbindelse 1 Form I	31
Fast dispersjon omfattende i hovedsak amorf Forbindelse 2	32
Mikrokrystallinsk cellulose	26
Natriumkroskarmellose	6
Natriumlaurylsulfat	1
Polyvinylpyrrolidon	3
Magnesiumstearat	1

5

referert til som **PC-IX**, eller:

	mg
Forbindelse 1 Form I	200
Fast dispersjon omfattende i hovedsak amorf Forbindelse 2	156
Mikrokrystallinsk cellulose	150
Natriumkroskarmellose	34
Natriumlaurylsulfat	4
Polyvinylpyrrolidon	15
Magnesiumstearat	6

referert til som **PC-XI**, eller:

	Vekt%
Forbindelse 1 Form I	34
Fast dispersjon omfattende i hovedsak amorf Forbindelse 2	27
Mikrokrystallinsk cellulose	25
Natriumkroskarmellose	6
Natriumlaurylsulfat	1
Polyvinylpyrrolidon	3
Magnesiumstearat	1
Fargestoff	3

referert til som **PC-XIV**, eller:

	Vekt%
Forbindelse 1 Form I	30
Fast dispersjon omfattende i hovedsak amorf Forbindelse 2	31
Mikrokrystallinsk cellulose	25
Natriumkroskarmellose	6
Natriumlaurylsulfat	1
Polyvinylpyrrolidon	3
Magnesiumstearat	1
Fargestoff	3

referert til som **PC-XV**, eller:

	mg
Forbindelse 1 Form I	200
Fast dispersjon omfattende i hovedsak amorf Forbindelse 2	156
Mikrokrystallinsk cellulose	150
Natriumkroskarmellose	34
Natriumlaurylsulfat	4
Polyvinylpyrrolidon	15
Magnesiumstearat	6
Fargestoff	17

referert til som **PC-XVII**.

- 5 9. Fast, oral farmasøytisk sammensetning omfattende:

100 mg 3-(6-(1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)cyklopropankarboksamido)-3-metylpyridin-2-yl)benzosyre (Forbindelse 1) Form I og

en fast dispersjon omfattende i hovedsak amorf N-(5-hydroksy-2,4-ditert-butyl-fenyl)-4-okso-1H-quinolin-3-karboksamid (Forbindelse 2) samt en polymer,

- 10 hvor den i hovedsak amorfe Forbindelse 2 er til stede i den faste, orale farmasøytiske sammensetningen i en mengde på 125 mg,

hvor Forbindelse 1 Form I er kjennetegnet ved én eller flere topper ved 15,4, 16,3 og 14,5 grader i et røntgenstråle pulverdiffraksjonsmønster,

hvor i hovedsak amorf Forbindelse 2 har mindre enn 15% krystallinitet,

- 15 og hvor den faste, orale farmasøytiske sammensetningen er en tablett som har den følgende sammensetning:

Bestanddel	mg/tablett
Forbindelse I Form I	100
Fast dispersjon omfattende i hovedsak amorf Forbindelse 2	156
Mikrokrystallinsk cellulose	55
Natriumkroskarmellose	7
Polyvinylpyrrolidon	11
Natriumlaurylsulfat	3
Totale granuler	332
Natriumkroskarmellose	18
Mikrokrystallinsk cellulose	53
Magnesiumstearat	4
Total tablett	407

referert til som **PC-XXIII**.

10. Tablett ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 7, som har den følgende sammensetning:

	mg
Forbindelse I Form I	200
Fast dispersjon omfattende i hovedsak amorf Forbindelse 2	125
Mikrokrystallinsk cellulose	150
Natriumkroskarmellose	34
Natriumlaurylsulfat	4
Polyvinylpyrrolidon	15
Magnesiumstearat	6
Fargestoff	17

5

referert til som **PC-XVIII**.

11. Fremgangsmåte for fremstilling av en tablett ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 9, hvor fremgangsmåten omfatter å:

a) våtgranulere de følgende komponenter for å danne en granul:

- 5
- a. Forbindelse 1 Form I;
 - b. en fast dispersjon omfattende i hovedsak amorf Forbindelse 2;
 - c. et fyllmiddel;
 - d. et desintegrasjonsmiddel;
 - e. et overflateaktivt middel; og
 - f. et bindemiddel;

og

b) presse sammen de følgende komponenter for å danne en tablett:

- 10
- i. et antall granuler fra trinn a);
 - ii. et desintegrasjonsmiddel;
 - iii. et fyllmiddel; og
 - iv. et smøremiddel,

15 hvor Forbindelse 1 Form I er kjennetegnet ved én eller flere topper ved 15,4, 16,3 og 14,5 grader i et røntgenstråle pulverdiffraksjonsmønster, og

hvor i hovedsak amorf Forbindelse 2 har mindre enn 15% krystallinitet.

12. Sett omfattende en fast, oral farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 og et separat terapeutisk middel.

13. Sett ifølge krav 12, hvor den faste, orale farmasøytiske sammensetningen og det terapeutiske middelet foreligger i separate beholdere.

14. Sett ifølge krav 13, hvor beholderne er flasker, ampuller eller blisterpakninger, eller kombinasjoner derav.