



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3010891 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 239/84 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

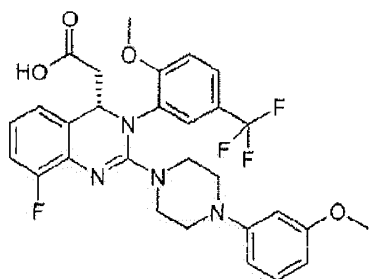
(21)	Translation Published	2019.08.26
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.04.10
(86)	European Application Nr.	14732545.0
(86)	European Filing Date	2014.06.19
(87)	The European Application's Publication Date	2016.04.27
(30)	Priority	2013.06.19, EP, 13003120 2014.04.16, EP, 14165027
(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	AiCuris Anti-infective Cures GmbH, Friedrich-Ebert-Strasse 475, 42117 Wuppertal, Tyskland
(72)	Inventor	SCHWAB, Wilfried, An den Hainbuchen 12, 14542 Werder (Havel), Tyskland JUNG, Dirk, Herbststrasse 11, 01139 Dresden, Tyskland SCHICKANEDER, Christian, Welserstrasse 3, 91207 Lauf an der Pegnitz, Tyskland MÄRTENS, Welljanne, Mohnstrasse 20, 01127 Dresden, Tyskland LIMMERT, Michael, Bärensteinerstrasse 17, 01277 Dresden, Tyskland BOTHE, Clemens, Richard Wagnerstrasse 24, 51375 Leverkusen, Tyskland BERWE, Mathias, Brunsberge 10, 45549 Sprockhövel, Tyskland RINDERMANN, Nicole, Eschenweg 26, 49196 Bad Laer, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	AMORPHOUS LETERMOVIR AND SOLID PHARMACEUTICAL FORMULATIONS THEREOF FOR ORAL ADMINISTRATION
(56)	References Cited:	WO-A1-2006/133822 WO-A1-2013/127971 LISCHKA P. ET AL.: "In vitro and in vivo activities of the novel anticytomegalovirus compound AIC246", ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, vol. 54, no. 3, 2010, pages 1290- 1297, XP002728006,

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. Letermovir ifølge Formel (I),



Formel (I),

5

som er i amorf tilstand, som kan tilveiebringes ved en utfellingsprosess for isolering av amorf Letermovir, **karakterisert ved** utfelling av det amorfe Letermovir fra vannblandbare løsningsmidler aceton eller acetonitril i overskudd av omrørt vann, etter isolering via filtrering eller sentrifugering av det tilveiebrakte Letermovir.

10

2. Letermovir ifølge krav 1, hvor fremgangsmåten har et etterfølgende tørkettrinn under vakuum.

15

3. Letermovir ifølge hvilket som helst av kravene 1 og 2, hvor Letermovir i amorf tilstand ikke isoleres ved utfelling ved bruk av alkoholer, spesielt metanol eller etanol, eller ved bruk av THF eller MEK.

20

4. Letermovir ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor det tilveiebrakte Letermovir behandles ved tørrgranulering.

25

5. Fast farmasøytisk formulering omfattende Letermovir i amorf tilstand, hvor den faste farmasøytiske formuleringen kan administreres oralt.

30

6. Fast farmasøytisk formulering ifølge krav 5, omfattende Letermovir i amorf tilstand som definert i hvilket som helst av kravene 1 til 4.

7. Fast farmasøytisk formulering ifølge krav 5 eller 6, videre omfattende povidon, natriumkroskarmellose, mikrokrySTALLinsk cellulose, kolloidal vannfri silika og magnesiumstearat.

30

8. Fast farmasøytisk formulering ifølge krav 7, hvor Letermovir i amorf tilstand er innbefattet i en mengde på 30,0 vekt% til 50,0 vekt%, povidon er innbefattet i en mengde på 2,0 vekt% til 10,0 vekt%, natriumkroskarmellose er innbefattet i en mengde på 2,0 vekt% til 10,0 vekt%, mikrokrySTALLinsk cellulose er innbefattet i en mengde på 20,0 vekt% til 70,0 vekt%, kolloidalt vannfritt silika er innbefattet i en mengde på 0,5 vekt% til 5,0 vekt%, og magnesiumstearat er innbefattet i en mengde på 0,1 vekt% til 5,0 vekt%.

9. Fast farmasøytisk formulering ifølge krav 5 til 8, som er effektiv for å oppnå en absolutt biotilgjengelighet på $70\% \pm 30\%$ Letermovir når administrert oralt i formuleringen omfattende minst 5 mg Letermovir i amorf tilstand.

10. Fast farmasøytisk formulering ifølge hvilket som helst av kravene 5 til 8, hvor Letermovir i amorf tilstand utviser en oppløsning på $>50\%$ innen 30 minutter, fortrinnsvis $>60\%$ innen 30 minutter, mer foretrukket $>70\%$ innen 30 minutter, enda mer foretrukket $>80\%$ innen 30 minutter, mest foretrukket $>90\%$ innen 30 minutter, når testet for oppløsning av Letermovir i amorf tilstand ved bruk av Ph. Eur. metode 2.9.3, apparat 2 med en paddle-hastighet på 50 omdr./min. ved $37,0\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$ i 1000 mL 0,1 N HCl/0,2 % natriumlaurylsulfatmedium og måling ved omvendt fase HPLC ved tidspunkt innenfor 30 minutter som følger:

HPLC-driftsbetingelser:

Kolonne:	Waters Symmetri Nucleosil 100 C18, 40 mm x 4,0 mm, 10 μm
Deteksjonsbølgelengde:	256 nm
Omtrentlig kjøretid:	4 minutter
Omtrentlig retensjonstid:	1,3 minutter
Kolonnetemperatur:	40 °C
Injeksjonsvolum:	20 μL
Flowhastighet:	1,5 mL/min
Mobilfase:	Buffer pH 4,0/acetonitril; 55/45 v/v.

11. Fast farmasøytisk formulering ifølge hvilket som helst av kravene 5 til 10, hvor den faste farmasøytiske formuleringen er en formulering med umiddelbar frisetting (immediate release), **karakterisert ved at** ikke mindre enn 85% mengde av Letermovir i amorf tilstand oppløses innen 30 minutter ved bruk av USP Apparat I ved 100 rpm eller USP Apparat II ved 50 rpm i et volum på 900 mL eller mindre av hvert av de følgende medier:
- (1) sure medier, for eksempel simulert magefluid uten enzymer etter USP;
 - (2) pH 4,5 buffer; og
 - (3) pH 6,8 buffer eller simulert tarmfluid uten enzymer etter USP.

10

12. Fast farmasøytisk formulering ifølge hvilket som helst av kravene 5 til 11, hvor Letermovir i amorf tilstand utviser en kjemisk stabilitet på minst 36 måneder under lagring ved romtemperatur (25 °C) og (60%) relativ luftfuktighet, når bestemt ved gradient omvendt fase HPLC som følger:

15

HPLC-driftsbetingelser:

Kolonne:	Intertsil ODS III 5 µm eller tilsvarende
Løsningsmiddel	Acetonitril/0,1 N HCl; 3 + 7 (v/v)
Eluent A:	Vann, pH 2,40; B: Acetonitril
Deteksjonsbølgelengde:	235 nm
Kolonnetemperatur:	40 °C
Injeksjonsvolum:	15 µL
Flowhastighet:	1.0 mL/min
Run-tid:	30 minutter.

20

13. Fast farmasøytisk formulering ifølge hvilket som helst av kravene 5 til 12 for anvendelse i en fremgangsmåte for profylakse eller fremgangsmåte for behandling av sykdommer assosiert med gruppen av *Herpesviridae*, fortrinnsvis assosiert med cytomegalovirus (CMV), enda mer foretrukket assosiert med humant cytomegalovirus (HCMV).

25

14. Fast farmasøytisk formulering ifølge krav 13 for anvendelse i en fremgangsmåte for profylakse eller fremgangsmåte for behandling for sykdommer valgt fra gruppen

5 som omfatter HCMV-infeksjoner hos et individ, spesielt HCMV-infeksjoner hos et
individ som har AIDS, HCMV-pneumonitt, HCMV-encefalitt, samt gastrointestinal og
systemisk HCMV-infeksjon, HCMV-infeksjoner hos nyfødte og barn, akutt HCMV-
infeksjon hos gravide kvinner, HCMV-infeksjon hos immunsupprimerte kreftpasienter,
HCMV-positive kreftpasienter for å adressere HCMV-mediert svulstprogresjon.

10 15. Fremgangsmåte for å tilveiebringe amorf Letermovir, der fremgangsmåten
omfatter utfelling av amorf Letermovir fra vannblandbare løsningsmidler aceton eller
acetonitril i overskudd av omrørt vann, etter isolering via filtrering eller sentrifugering
av det tilveiebrakte Letermovir.