



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3027171 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.07.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.03.25
(86)	European Application Nr.	14752967.1
(86)	European Filing Date	2014.07.29
(87)	The European Application's Publication Date	2016.06.08
(30)	Priority	2013.07.30, US, 201361860198 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	Gilead Connecticut, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
(72)	Inventor	LI, Bei, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA SPERGER, Diana, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA STEFANIDIS, Dimitrios, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA CASTEEL, Melissa Jean, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA PAKDAMAN, Rowchanak, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	FORMULATION OF SYK INHIBITORS
(56)	References Cited:	WO-A1-2014/028665, US-A1- 2012 220 582 DAVID P. ELDER ET AL: "The utility of sulfonate salts in drug development", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, 28 January 2010 (2010-01-28), pages 2948-2961, XP055091305, ISSN: 0022-3549, DOI: 10.1002/jps.22058

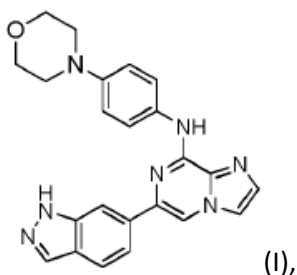
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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/>

Krav

1. Sammensetning omfattende:

(i) et bis-mesylatsalt av en forbindelse med Formel I:

5



eller et hydrat derav, og

(ii) minst en farmasøytisk akseptabel bærer.

10

2. Sammensetning ifølge krav 1, hvor bis-mesylatsaltet er et monohydrat, bis-mesylatsalt av forbindelsen med formel I.

15

3. Sammensetning ifølge krav 1 eller 2, hvor bis-mesylatsaltet er en polymorf med et røntgendiffraksjonsmønster som omfatter 2 θ -refleksjoner, pluss eller minus 0,2 grader 2 θ , ved 7,7, 12,9, 17,7 og 18,1; eventuelt hvor bis-mesylatsaltet er en polymorf med et røntgendiffraksjonsmønster som videre omfatter 2 θ -refleksjoner, pluss eller minus 0,2 grader 2 θ , ved 13,8, 16,9, 22,9 og 26,1.

20

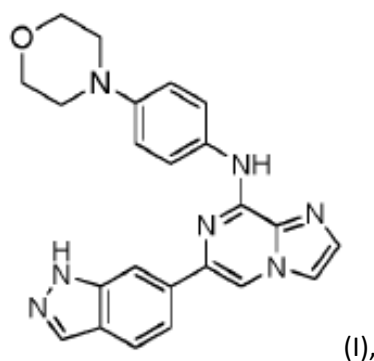
4. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, videre omfattende metansulfonsyre; og/eller hvor den minst ene farmasøytisk akseptable bærer er minst en farmasøytisk akseptabel polymer.

25

5. Sammensetning ifølge krav 4, hvor den minst ene farmasøytisk akseptable polymeren er en utfellingsinhibitor; eller hvor den minst ene farmasøytisk akseptable polymeren er ikke-ionisk; eller hvor den minst ene farmasøytisk akseptable polymer er valgt fra gruppen bestående av hydroksypropylmetylcellulose, kopovidon, povidon, metylcellulose, hydroksyetylcellulose, hydroksypropylcellulose, etylcellulose, pyroksylin, polyetylenoksyd, polyvinylalkohol, polyetylglykol, og polyvinylkaprolaktam-polyvinylacetat-polyetylglykol.

30

6. Sammensetning ifølge krav 5, hvor den minst ene farmasøytisk akseptable polymeren er hydroksypropylmetylcellulose.
7. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor sammensetningen
5 omfatter en polymermatrise oppnåelig fra den minst ene farmasøytisk akseptable polymeren; for eksempel hvor forbindelsen med formel I, eller et kation derav, og metansulfonsyren, eller et anion derav, er dispergert i polymermatrisen.
8. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, videre omfattende vann.
- 10 9. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2 og 4 til 8, hvor sammensetningen er en fôrløsning for spraytørking; eller sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2 og 4 til 7, hvor sammensetningen er et spraytørket pulver; slik som hvor pulveret er ikke-krystallinsk; for eksempel hvor pulveret er k a r a k t e r i s e r t v e d e t
15 røntgenstrålediffraksjonsmønster omfattende 2 θ refleksjoner, pluss eller minus 0,2 grader 2 θ , ved 6,3 og mellom 26,1 til 26,6.
10. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 eller sammensetningen ifølge krav 9, som er et spraytørket pulver, hvor sammensetningen er en tablett;
20 eventuelt videre omfattende minst ett fortynningsmiddel, bindemiddel, desintegrasjonsmiddel, overflateaktivt middel, glidemiddel eller smøremiddel, eller en hvilken som helst kombinasjon derav; for eksempel hvor en av minst ett fortynningsmiddel er mannitol.
- 25 11. Sammensetning ifølge krav 10, videre omfattende en eller flere av krospovidon, poloksamer, kolloidalt silisiumdioksyd, magnesiumstearat og mikrokrySTALLinsk cellulose.
12. Fremgangsmåte for fremstilling av en tablett, omfattende:
- 30 a) danning av spraytørket pulver fra en fôrløsning, hvor fôrløsningen omfatter:
- (i) en forbindelse med formel I:



eller et kation derav;

- 5 (ii) metansulfonsyre, eller et anion derav;
 (iii) minst en farmasøytisk akseptabel bærer; og
 (iv) vann; og

- b) tørrgranulering av det spraytørkede pulveret og minst en ytterligere
 farmasøytisk akseptabel bærer for å danne en granulering; og
 10 c) komprimering av granuleringen for å danne tablett,

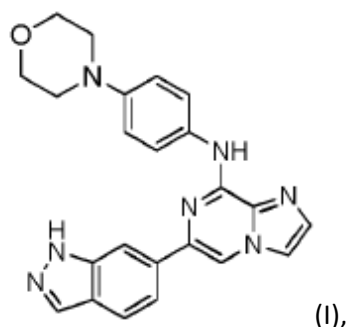
 hvor metansulfonsyren eller et anion derav, og forbindelsen med formel I eller et kation derav,
 er til stede i fôrløsningen i et molforhold av metansulfonsyren eller et anion derav, til
 forbindelsen med formel I eller et kation derav, av mellom 2:1 og 3:1; og/eller
 15 hvor forbindelsen med formel I eller et kation derav og metansulfonsyre eller et anion derav
 danner et bis-mesylatsalt av forbindelsen med formel I, eller et hydrat derav; for eksempel
 hvor mesylatsaltet er et monohydrat, bis-mesylatsalt av forbindelsen med formel I.

13. Fremgangsmåte ifølge krav 12, hvor metansulfonsyren eller et anion derav, og
 20 forbindelsen med formel I eller et kation derav, er til stede i fôrløsningen i et molforhold av
 metansulfonsyren eller et anion derav, til forbindelsen med formel I eller et kation derav, av
 mellom 2,1:1 og 2,5:1.

14. Fremgangsmåte for fremstilling av en tablett, omfattende:
 25

a) tørrgranulering:

- (i) et bis-mesylatsalt av en forbindelse med formel I:



eller et hydrat derav, og

(ii) minst en farmasøytisk akseptabel bærer for å danne en granulering; og

b) komprimering av granuleringen for å danne tablett.

15. Tablett fremstilt i henhold til fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 12 til 14.

16. Enhetsdoseringsform omfattende sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 eller sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 9 til 11, hvor sammensetningen er et spraytørket pulver, eller tablett ifølge krav 15 eller fremstillingsartikkel omfattende sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, eller sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 11, hvor sammensetningen er et spraytørket pulver, eller tablett ifølge krav 15, eller en enhetsdoseringsform omfattende sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 eller sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 9 til 11, hvor sammensetningen er et spraytørket pulver, eller tablett ifølge krav 15.

17. Sammensetning ifølge krav 1 til 7 eller sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 9 til 11, som er et spraytørket pulver, eller terapeutisk effektiv mengde av en tablett ifølge krav 15, eller terapeutisk effektiv mengde av en enhetsdoseringsform ifølge krav 16 for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle en tilstand hos et menneske med behov derav, hvor tilstanden er valgt fra gruppen bestående av kreft og autoimmun sykdom; eventuelt hvor (a) tilstanden er valgt fra gruppen bestående av akutt lymfocytisk leukemi (ALL), akutt myeloid leukemi (AML), kronisk lymfocytisk leukemi (CLL), liten lymfocytisk lymfom (SLL), myelodysplastisk syndrom (MDS), myeloproliferativ sykdom (MPD), kronisk myeloid leukemi (CML), multippelt myelom (MM), ikke-Hodgkins lymfom (NHL), mantelcellelymfom (MCL), follikulært lymfom (FL), Waldenstroms makroglobulinemi (WM), T-cell lymfom, B-cell lymfom,

diffus stort B-cell lymfom (DLBCL), lymfoplasmacytisk lymfom (LPL) og marginal sone-lymfom (MZL); eller

(b) tilstanden er ikke-Hodgkins lymfom (NHL), så som indolent ikke-Hodgkins lymfom (iNHL), for eksempel refraktorisk iNHL eller ikke-FL iNHL; eller

5

(c) tilstanden er valgt fra gruppen bestående av astma, revmatoid artritt, multippel sklerose og lupus.