



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3131582 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
C07D 209/04 (2006.01)
C07D 215/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.08.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.05.23
(86)	European Application Nr.	15721912.2
(86)	European Filing Date	2015.04.14
(87)	The European Application's Publication Date	2017.02.22
(30)	Priority	2014.04.15, US, 201461979848 P 2014.10.03, US, 201462059287 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
	Designated Validation States:	MA
(73)	Proprietor	Vertex Pharmaceuticals Incorporated, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, US- USA
(72)	Inventor	PHENIX, Brian Dean, 13 Robert Road, Acton, MA 01720, US-USA BAGNOL, Laurent Jean-claude, 362 Cambridge Street, Burlington, MA 01803, US- USA BRODEUR, Geoffrey Glen, 50 Northern Avenue, Boston MA 02210, US-USA CHANDRAN, Sachin, 7 Maxwell Green 311, Somerville, MA 02144, US-USA DOKOU, Eleni, 60 Fairfield Street Unit 1, Cambridge, MA 02140, US-USA FERRIS, Lori Ann, 60 Cushing Street, Medford, MA 02155, US-USA KNEZIC, Dragutin, 28 Franklin Street, Watertown, MA 02472, US-USA MCCARTY, Katie Lynn, 219 Dexter Avenue Apt. D, Watertown, MA 02472, US-USA MEDEK, Ales, 14 Lockland Road, Winchester, MA 01890, US-USA WAGGENER, Sara A., 40 Treble Cove Road, N. Billerica, MA 01862, US-USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge

-
- | | | |
|------|----------------------|--|
| (54) | Title | PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT OF CYSTIC FIBROSIS
TRANSMEMBRANE CONDUCTANCE REGULATOR MEDIATED DISEASES |
| (56) | References
Cited: | WO-A1-2013/185112, WO-A1-2014/014841, WO-A1-2011/119984, "Study of VX-661 Alone and in Combination With VX-770 in Subjects Homozygous to the F508del-CFTR Mutation", INTERNET CITATION, 18 July 2013 (2013-07-18), pages 1-4, XP002729415, Retrieved from the Internet: URL: http://clinicaltrials.gov/archive/NCT01531673/2013_07_18 [retrieved on 2014-09-08] |

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. Farmasøytisk sammensetning omfattende:
en første spraytørket dispersjon og en andre spraytørket dispersjon,
hvor den første spraytørkede dispersjonen omfatter 70 vekt% til omkring 90
5 vekt% av en amorf form av (*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 (Forbindelse 1) og fra omkring 10 vekt% til omkring 30 vekt% av en polymer, hvor polymeren omfatter hydroksypropylmetylcellulose, og
hvor den andre spraytørkede dispersjonen omfatter en amorf form av N-
10 [2,4-bis(1,1-dimetyletyl)-5-hydroksyfenyl]-1,4-dihydro-4-oksoquinolin-3-karboksamid (Forbindelse 2);
hvor den farmasøytiske sammensetningen er en tablett som omfatter omkring 25 mg til 125 mg av Forbindelse 1 og omkring 100 mg til 200 mg av Forbindelse 2.
- 15 2. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvor den andre spraytørkede dispersjonen ytterligere omfatter hydroksypropylmetylcelluloseacetatsuccinat (HPMCAS).
3. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 eller krav 2, hvor den andre spraytørkede dispersjonen omfatter fra omkring 70 vekt% til omkring 90 vekt% av
20 Forbindelse 2 og fra omkring 10 vekt% til omkring 30 vekt% av polymeren.
4. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor tablettene omfatter omkring 100 mg av Forbindelse 1.
5. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor tablettene omfatter omkring 150 mg av Forbindelse 2.
- 25 6. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter én eller flere eksipienter valgt fra et fyllmiddel, et desintegreringsmiddel, et smøremiddel eller enhver kombinasjon derav.
7. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 6, hvor den farmasøytiske
30 sammensetningen omfatter et fyllmiddel i en mengde på omring 30 vekt% til omkring 50 vekt% av den farmasøytiske sammensetningen.

- 8.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 7, hvor fyllmiddelet omfatter mikrokrySTALLinsk cellulose.
- 9.** Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 6 – 8, hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter fra omkring 1 vekt% til
5 omkring 10 vekt% av et desintegreringsmiddel per vekt av den farmasøytiske sammensetningen.
- 10.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 9, hvor desintegreringsmiddelet omfatter natriumkroskarmellose.
- 11.** Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 6 – 10,
10 hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter omkring 1 vekt% av et smøremiddel per vekt av den farmasøytiske sammensetningen.
- 12.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 11, hvor smøremiddelet omfatter magnesiumstearat.
- 13.** Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 12,
15 hvor tabletten omfatter fra omkring 100 mg til omkring 300 mg av et fyllmiddel.
- 14.** Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 14, hvor tabletten omfatter fra omkring 12 mg til omkring 36 mg av et desintegreringsmiddel.
- 15.** Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 14,
20 hvor tabletten omfatter 5,9 mg av et smøremiddel.
- 16.** Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor tabletten har den følgende formulering:

	Bestanddel	Mengde per tablett (mg)
Intra-granular	Den første spraytørkede dispersjon	125
	Den andre spraytørkede dispersjon	187,5
	Mikrokrystallinsk cellulose	131,4
	Natriumkroskarmellose	29,6
	Totalt	473,5
Ekstra-granular	Mikrokrystallinsk cellulose	112,5
	Magnesiumstearat	5,9
	Totalt	118,4
Total ubelagt tablett		591,9
Filmbelagt	Optisk tørr	17,7
Total belagt tablett		609,6

17. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av cystisk fibrose i en pasient.

- 5 **18.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 17, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere oralt den farmasøytiske sammensetningen til pasienten.

19. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 17 eller krav 18, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere én tablett en gang daglig.

- 10 **20.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 17 – 19, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere én tablett en gang daglig fulgt av administrasjon av 150 mg av Forbindelse 2 en gang daglig.

21. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 17 – 20, hvor pasienten er homozygot i $\Delta F508$ CFTR-mutasjonen.

22. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 17 -20, hvor pasienten er heterozygot i $\Delta F508$ CFTR-mutasjonen.