



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3468949 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 207/12 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61P 13/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.02.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.08.25
(86)	European Application Nr.	17732540.4
(86)	European Filing Date	2017.06.08
(87)	The European Application's Publication Date	2019.04.17
(30)	Priority	2016.06.08, PT, 16109445
(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	Hovione Scientia Limited, Loughbeg, Ringaskiddy, Co. Cork, Irland
(72)	Inventor	MENDES, Zita, Av. De Roma 55ºD, 1000-260 Lisboa, Portugal FONSECA, Tiago, Rua 1º de Maionº 3Cabeço de Montachique, 2670-741 Loures, Portugal
(74)	Agent or Attorney	CURO AS, Vestre Rosten 81, 7075 TILLER, Norge

(54)	Title	CRYSTALLINE PHARMACEUTICAL CO-CRYSTALS OF GLYCOPYRRONIUM BROMIDE WITH LACTOSE
(56)	References Cited:	WO-A1-2006/092617

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. Et samkrystall av glykopyrroniumbromid omfattende glykopyrroniumbromid og laktose, idet glykopyrroniumbromidet og laktosen er til stede i et støkiometrisk forhold på 1:1, 1:2 eller 2:1.
2. Et samkrystall ifølge krav 1, **karakterisert ved** et Røntgenspekter med karakteristikk 2-theta verdier ved: 5,50;9,12; 9,78; 10,84; 12,48; 13,7; 14,28; 14,38; 15,80; 16,18; 16,90; 18,16; 18,62; 19,36; 19,40; 19,54; 20,06; 21,06; 21,56; 21,92; 22,72; 23,38; 24,34; 24,64; 25,14; 25,76; 26,20; 27,02; 27,34; 28,52; 29,50; 29,98; 30,76; 32,52; 33,28; 34,64; 36,10; 37,06; 38,08; 39,18; 42,66;43,26; og 45,38; $\pm 0,2^\circ 2\theta$.
3. Et samkrystall ifølge krav 1, **karakterisert ved** Røntgenspekter med karakteristikk 2-theta verdier ved: 5,58; 10,92; 12,1; 12,76; 14,44; 14,48; 15,92; 16,28; 15,92; 16,62; 17,32; 18,22; 18,68; 19,4; 19,82; 20,22; 21,1; 21,62; 21,64; 22,08; 23,02; 23,42; 23,96; 24,44; 24,72; 25,32; 25,86; 26,34; 27,08; 27,46; 27,64; 28,62; 30,08; 30,38; 30,86; 31,28; 31,68; 31,92; 32,58; 32,90; 34,30; 34,74; 35,14; 35,50; 35,86; 36,44; 37,16; 37,80; 38,42; 38,74; $\pm 0,2^\circ 2\theta$.
4. Et samkrystall ifølge krav 1, **karakterisert ved** Røntgenspekter med karakteristikk 2-theta verdier ved: 5,44; 10,76; 12,48; 14,34; 15,76; 16,10; 16,48; 16,84; 18,56; 19,28; 19,98; 21,48; 21,88; 22,66; 23,36; 24,16; 24,28; 24,60; 25,08; 25,14; 25,72; 26,18; 26,94; 27,36; 28,48; 29,46; 29,94; 30,24; 30,72; 31,70; 32,12; 32,76; 33,24; 33,54; 34,12; 34,60; 35,36; 36,18; 37,06; 38,00; 38,24; 39,12; 40,24; 40,76; 41,36; 42,00; 42,58; 43,24; 43,94; 44,82; 45,36; 46,24; 46,70; 47,76; $\pm 0,2^\circ 2\theta$.
5. Et samkrystall ifølge ett av kravene 2 til 4, **karakterisert ved** en enkel endoterm hendelse ved omtrent 172°C bestemt ved DSC.
6. Et samkrystall ifølge ett av kravene foran, idet samkrystallet er i en mikronisert form, eventuelt idet det mikroniserte samkrystallet har en partikkelstørrelse i intervallet omtrent 2 mikrometer til omtrent 5 mikrometer.
7. Et samkrystall ifølge ett av kravene foran, for anvendelse som et medikament, eventuelt for anvendelse i behandlingen av kronisk lunge- obstruktiv sykdom (COPD), bronkitt, astma eller hyperhidrose.
8. Framgangsmåte for å produsere et samkrystall av glykopyrroniumbromid omfattende glykopyrroniumbromid og laktose, idet fremgangsmåten omfatter trinnene av:
 - (a) å blande glykopyrroniumbromid og laktose i et løsningsmiddel for å danne en reaksjonsblanding;
 - (b) å varme reaksjonsblandingen for å oppnå en løsning;
 - (c) å tilsette et anti-løsningsmiddel til reaksjonsblandingen;

(d) å kjøle reaksjonsblandingen, hensiktsmessig under omrøring;

(e) å filtrere eller spraytørke produktet oppnådd etter kjøling; og

(f) å tørke produktet dersom påkrevd for å oppnå samkrystaller av glykopyrroniumbromid og laktose.

- 5 9. Framgangsmåte ifølge krav 8 idet i trinn a) glykopyrroniumbromidet og laktosen blir oppløst i et relativt molforhold på fra 0,5 til 2,2.
10. Framgangsmåte ifølge krav 8 eller 9, idet i trinn f) produktet blir tørket under vakuum ved en temperatur på fra omtrent 35 °C til omtrent 40 °C.
11. Framgangsmåte ifølge ett av kravene 8 til 10, idet bunnfallet i trinn e) blir vasket ved bruk av et
- 10 løsningsmiddel så som etylacetat eller metyletylketon (MEK) eller blanding av samme.
12. Framgangsmåte ifølge ett av kravene 8 til 11, idet laktosen er valgt fra monohydrat-laktose, vannfri laktose eller amorf laktose, eventuelt idet laktosen er et krystallinsk laktose-monohydrat.
13. Framgangsmåte ifølge ett av kravene 8 til 12, idet løsningsmidlet er valgt fra dimetylsulfoksid (DMSO), dimetylformamid (DMF), dimetylacetamid (DMA) eller blandinger av én eller flere av
- 15 samme.
14. Framgangsmåte ifølge ett av kravene 8 til 13, idet anti-løsningsmiddelet er valgt fra aprotisk løsningsmiddel, ketoner, estere, etere, acetonitril, aceton, etylacetat eller metyletylketon (MEK) eller blandinger av én eller flere av samme, eventuelt idet anti-løsningsmiddelet er etylacetat eller metyletylketon (MEK).
- 20 15. Framgangsmåte ifølge ett av kravene 8 til 14, idet det tørkede bunnfall av samkrystaller av glykopyrroniumbromid og laktose fra trinn f) blir mikronisert, eventuelt idet de mikroniserte samkrystaller av glykopyrroniumbromid og laktose har en partikkelstørrelse fra omtrent 2 mikrometer til omtrent 5 mikrometer.
16. Framgangsmåte ifølge ett av kravene 8 til 15, idet i trinn b) blir reaksjonsblandingen oppvarmet
- 25 til en temperatur på fra 50 °C til 55 °C for å danne en løsning.
17. Framgangsmåte ifølge ett av kravene 8 til 16, idet i trinn d) blir reaksjonsblandingen avkjølt til en temperatur på fra omtrent 20 °C til omtrent 25 °C, og reaksjonsblandingen blir holdt ved denne temperaturen under omrøring i omtrent 3 timer for å oppnå et bunnfall.
18. Farmasøytisk blanding omfattende et samkrystall av glykopyrroniumbromid ifølge ett av
- 30 kravene 1 til 7 og ett eller flere farmasøytisk akseptable hjelpestoffer, eventuelt idet de farmasøytisk akseptable hjelpestoffer omfatter ett eller flere overflateaktive midler.

19. Farmasøytisk blanding omfattende et samkrystall av glykopyrroniumbromid ifølge ett av kravene 1 til 7 for anvendelse i behandlingen av kronisk lunge- obstruktiv sykdom (COPD), bronkitt, astma eller hyperhidrose.