



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3116491 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/444 (2006.01) **A61K 9/20 (2006.01)**
A61K 9/14 (2006.01) **A61P 35/00 (2006.01)**
A61K 9/16 (2006.01) **C07D 251/18 (2006.01)**

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2021.08.16

(80) Date of The European
Patent Office Publication of
the Granted Patent 2021.05.05

(86) European Application Nr. 15761216.9

(86) European Filing Date 2015.03.13

(87) The European Application's
Publication Date 2017.01.18

(30) Priority 2014.03.14, US, 201461953480 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 Les Laboratoires Servier SAS, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, Frankrike

(72) Inventor GU, Chong-Hui, 217 Varick Road, Waban, MA 02468, USA

(74) Agent or Attorney PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Title **PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF THERAPEUTICALLY ACTIVE COMPOUNDS**

(56) References

Cited: EP-A2- 1 886 673, US-A1- 2010 273 808, US-A1- 2012 129 865, US-A1- 2013 190 287,
WO-A1-2015/127173, US-A1- 2012 121 515, US-A1- 2012 238 576, US-A1- 2013 190 249,
WO-A1-2014/015422, US-A1- 2011 086 088,
Agiros Pharmaceuticals ET AL: "Agiros Presents Phase 1 Data from Dose-Escalation and
Expansion Cohorts of AG-120 (Ivosidenib) in Patients with Previously Treated IDH1 Mutant
Positive Cholangiocarcinoma Nasdaq:AGIO", , 3 June 2017 (2017-06-03), XP055649196,
Retrieved from the Internet: URL:https://www.globenewswire.com/news-rel
ease/2017/06/03/1007920/0/en/Agiros-Present-s-Phase-1-Data-from-Dose-Escalation-and-Ex
pansion-Cohorts-of-AG-120-Ivosidenib-in-Pa-tients-with-Previously-Treated-IDH1-Mutant -
Positive-Cholangiocarcinoma.html [retrieved on 2019-12-04]
SHOBHIT KUMAR ET AL: "Pharmaceutical Solid Dispersion Technology: A Strategy to Improve
Dissolution of Poorly Water-Soluble Drugs", RECENT PATENTS ON DRUG DELIVERY &
FORMULATION, vol. 7, no. 2, 1 May 2013 (2013-05-01), pages 111-121, XP055412424, NL
ISSN: 1872-2113, DOI: 10.2174/18722113113079990009

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: (a) forbindelsen (S)-N-((S)-1-(2-klorfenyl)-2-((3,3-difluorsyklobutyl)amino)-2-oksoetyl)-1-(4-cyanopyridin-2-yl)-N-(5-fluorpyridin-3-yl)-5-oksopyrrolidin-2-karboksamid (forbindelse 1), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som en del av en fast dispersjon hvori den faste dispersjonen omfatter en vannløselig polymer, eventuelt hvori polymeren er en cellulosepolymer; eller en delvis vannløselig polymer og eventuelt (b) én eller flere farmasøytisk akseptable bærere; for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av fremskredne faste svulster hos et individ, hver **karakterisert av** tilstedeværelsen av et mutant allel av IDH1.
- 2.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori de fremskredne faste svulstene er valgt fra gliom, intrahepatisk kolangiokarsinom (IHCC), kondrosarkom, prostatakraft, tykktarmskreft, melanom og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).
- 3.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–2, hvori polymeren er valgt fra hydroksypropylmetylcelluloseacetatsuksinat (HPMCAS) og hydroksypropylmetylcellulose (HPMC).
- 4.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori polymeren er HPMCAS, eventuelt hvori den faste dispersjonen er en spraytørket dispersjon.
- 5.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, hvori dispersjonen omfatter mellom ca. 30 og 70 vekt-% av forbindelse 1, eller mellom ca. 40 og 60 vekt-% av forbindelse 1, eller ca. 50 vekt-% av forbindelse 1, eller mellom ca. 15 og 35 vekt-% av forbindelse 1, eller ca. 25 vekt-% av forbindelse 1.

6. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–5, hvori den faste dispersjonen er en amorf dispersjon, eventuelt hvori dispersjonen videre omfatter:

et overflateaktivt middel, eventuelt hvori det overflateaktive midlet er vitamin E-tokoferylpolyetylenglykolsuksinat (vitamin E TPGS); og/eller et fyllstoff, eventuelt hvori fyllstoffet er mikrokrySTALLinsk cellulose; og/eller et desintegreringsmiddel, eventuelt hvori desintegreringsmidlet er krysskarmellosenatrium; og/eller et fuktemiddel, eventuelt hvori fuktemidlet er natriumlaurylsulfat; og/eller et glidemiddel, eventuelt hvori glidemidlet er kolloidalt silisiumdioksid; og/eller et smøremiddel, eventuelt hvori smøremidlet er magnesiumstearat.

7. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 6, hvori den farmasøytiske sammensetningen omfatter mellom ca. 25 vekt-% og ca. 35 vekt-% av forbindelse 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, mellom ca. 25 vekt-% og ca. 35 vekt-% av hydroksypropylmetylcelluloseacetatsuksinat (HPMCAS), mellom ca. 25 vekt-% og ca. 35 vekt-% av mikrokrySTALLinsk cellulose, mellom ca. 5 vekt-% og ca. 7 vekt-% av krysskarmellosenatrium, mellom ca. 0,5 vekt-% og ca. 1,5 vekt-% av natriumlaurylsulfat, mellom ca. 1 vekt-% og ca. 3 vekt-% av kolloidalt silisiumdioksid, og mellom ca. 0,5 vekt-% og ca. 2,5 vekt-% av magnesiumstearat, derved totalt 100 vekt-% av sammensetningen.

8. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 6, hvori den farmasøytiske sammensetningen omfatter ca. 30 vekt-% av forbindelse 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ca. 30 vekt-% av hydroksypropylmetylcelluloseacetatsuksinat (HPMCAS), ca. 29,5 vekt-% av mikrokrySTALLinsk cellulose, ca. 6 vekt-% av krysskarmellosenatrium, ca. 1 vekt-% av natriumlaurylsulfat, ca. 2 vekt-% av kolloidalt silisiumdioksid, og ca. 1,5 vekt-% av magnesiumstearat.

9. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–8, hvori den farmasøytiske sammensetningen er en tablett.

10. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–9, hvori effekten av behandling av fremskredne faste svulster overvåkes ved å måle nivåene av 2HG i individet.

11. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori individet evalueres før og/eller etter behandling med den farmasøytiske sammensetningen omfattende: (a) forbindelse 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som en del av en fast dispersjon; og eventuelt (b) én eller flere farmasøytisk akseptable bærere, hvori fremgangsmåten omfatter å bestemme 2HG-nivået i individet.

12. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 11, hvori 2HG-nivået bestemmes ved spektroskopisk analyse, eventuelt hvori den spektroskopiske analysen omfatter:

- a) magnetisk resonansbasert analyse; eller
- b) MR- og/eller MRS-måling; prøveanalyse av kroppsvæske; eller ved analyse av kirurgisk materiale, eventuelt hvori kroppsvæsken omfatter blod, plasma, urin eller ryggmargsvæske, eller hvori det kirurgiske materialet analyseres ved massespektroskopi, eventuelt hvori massespektroskopien omfatter LC-MS eller GC-MS.

13. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–12, hvori de fremskredne faste svulstene er **karakterisert av** et mutant allel av IDH1, hvori IDH1-mutasjonen resulterer i en ny evne til enzymet til å katalysere den NADPH-avhengige reduksjonen av α -ketoglutarat til R(-)-2-hydroksyglutarat (2HG) hos en pasient, eventuelt hvori mutanten IDH1 har en R132X-mutasjon, eventuelt hvori R132X-mutasjonen er valgt fra R132H, R132C, R132L, R132V, R132S og R132G,

eventuelt hvori R132X-mutasjonen er R132H eller R132C.

14. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–13, hvori de faste svulstene er valgt fra intrahepatisk kolangiokarsinom, gliom og kondrosarkom.