



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3220916 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.07.31
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.04.19
(86)	European Application Nr.	15860676.4
(86)	European Filing Date	2015.11.17
(87)	The European Application's Publication Date	2017.09.27
(30)	Priority	2014.11.17, US, 201462080985 P 2015.05.26, US, 201562166572 P 2015.11.06, US, 201562251903 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	Epizyme, Inc., 400 Technology Square, 4th Floor, Cambridge, MA 02139, USA Eisai R&D Management Co., Ltd., 6-10, Koishikawa 4-chome Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088, Japan
(72)	Inventor	KEILHACK, Heike, 3 Falmouth Street, Belmont, MA 02478, USA TRUITT, Brett, 400 Technology Square 4th Floor, Cambridge, MA 02139, USA SUZUKI, Yuta, 6-10 Koishikawa 4-Chome Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088, Japan MURASE, Tsukasa, 6-10 Koishikawa 4-Chome Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088, Japan SHIKATA, Futoshi, 6-10 Koishikawa 4-Chome Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088, Japan
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

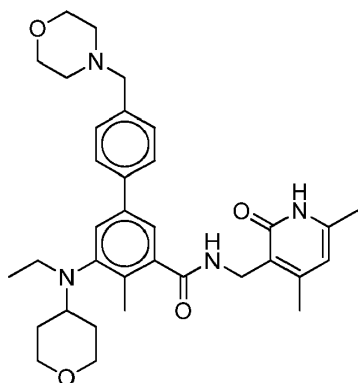
(54)	Title	METHOD FOR TREATING CANCER WITH N-((4,6-DIMETHYL-2-OXO-1,2-DIHYDROPYRIDIN-3-YL)METHYL)-5-(ETHYL(TETRAHYDRO-2H-PYRAN-4-YL) AMINO)-4-METHYL-4'-(MORPHOLINOMETHYL)-[1,1'-BIPHENYL]-3-CARBOXAMIDE
(56)	References Cited:	WO-A1-2013/138361, WO-A1-2013/155464, WO-A1-2014/100080, WO-A1-2015/195848, WO-A2-2014/062720 "Study of E7438 (EZH2 Histone Methyl Transferase [HMT] Inhibitor) as a Single Agent in Subjects With Advanced Solid Tumors or With B Cell Lymphomas (AN: NCT01897571)", Clinical Trials Gov., 27 March 2014 (2014-03-27), pages 1-8, XP055247664, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/archive/NCT 01897571/2014_03_27 [retrieved on 2016-02-04] COPELAND, R. A. ET AL.: 'EZH2 Inhibitor EPZ-6438 (E7438) in Non-Hodgkin Lymphoma: Pre-Clinical Models and Early Clinical Observations', [Online] 12 August 2014, pages 1 - 16, XP 055443347 Retrieved from the Internet: <URL:HTTP://WWW.EPIZYME.COM/WP-CONTENT/UPLO ADS/2014/08/ASH-LYMPHOMA-CONFERENCE-COPELAN D-FINAL.PDF> [retrieved on 2015-01-14]

KNUTSON, S. K. ET AL.: 'Selective Inhibition of EZH2 by EPZ-6438 Leads to Potent Antitumor Activity in EZH2-Mutant Non-Hodgkin Lymphoma' MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS vol. 13, no. 4, 01 April 2014, pages 842 - 854, XP002754917 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0773
SANDEEP, N. ET AL.: 'Immediate Drug Release Dosage Form: A Review' JOURNAL OF DRUG DELIVERY & THERAPEUTICS. vol. 3, no. 2, 01 January 2013, pages 155 - 161, XP055389485

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. Fast farmasøytisk formulering omfattende et terapeutisk middel og ett eller flere farmasøytisk akseptable hjelpestoffer, hvori det terapeutiske midlet er N-((4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morfolinometyl)-[1,1'-bifenyl]-3-karboksamid:



(“Forbindelse 1”)

eller dens salt, eller en kombinasjon derav, og hvori det ene eller flere farmasøytisk akseptable hjelpestoffene er valgt fra natriumstivelsesglykolat, karmellose, karmellosekalsium, krysskarmellosenatrium, lavsubstituert hydroksypropylcellulose og en kombinasjon derav.

2. Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 1, hvori konsentrasjonen av det terapeutiske midlet i formuleringen er ekvivalent med fra ca. 35 vekt-% til ca. 65 vekt-% forbindelse 1.

3. Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 1, hvori det ene eller flere farmasøytisk akseptable hjelpestoffene er valgt fra natriumstivelsesglykolat, karmellose, karmellosekalsium, krysskarmellosenatrium og en kombinasjon derav.

4. Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 1, hvori det ene eller flere farmasøytisk akseptable hjelpestoffene er valgt fra natriumstivelsesglykolat, karmellose og en kombinasjon derav.

5. Den farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, hvori den ene eller flere farmasøytisk akseptable hjelpestoffene videre omfatter laktose, hydroksypropylcellulose, magnesiumstearat eller en kombinasjon derav.

6. Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 5, hvori formuleringen er i form av en tablett.

7. Den farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6, hvori det terapeutiske midlet er et hydrobromidsalt av forbindelse 1.

8. Den farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–7, hvori formuleringen omfatter en mengde av det terapeutiske midlet ekvivalent med ca. 40–60 vekt-% forbindelse 1, ca. 10–20 vekt-% fortynningsmiddel, ca. 15–25 vekt-% desintegreringsmiddel, ca. 1–10 vekt-% bindemiddel, ca. 0,5–5 vekt-% smøremiddel og ca. 1–10 vekt-% beleggsammensetning.

9. Den farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–7, hvori formuleringen omfatter en mengde av det terapeutiske midlet ekvivalent med ca. 40–60 vekt-% forbindelse 1, ca. 12–18 vekt-% fortynningsmiddel, ca. 18–23 vekt-% desintegreringsmiddel, ca. 2–6 vekt-% bindemiddel, ca. 1–3 vekt-% smøremiddel og ca. 2–6 vekt-% beleggsammensetning.

10. Den farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–7, hvori formuleringen består av en mengde av det terapeutiske midlet ekvivalent med ca. 40–60 vekt-% forbindelse 1, ca. 10–20 vekt-% laktosemonohydrat, ca. 11–19 vekt-% lavsubstituert hydroksypropylcellulose, ca. 3–7 vekt-% natriumstivelsesglykolat, ca. 1–10 vekt-% hydroksypropylcellulose, ca. 0,5–5 vekt-% magnesiumstearat, og ca. 1–10 vekt-% av en beleggsammensetning.

11. Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 1, hvori den farmasøytiske formuleringen er en filmbelagt tablett som består av en indre fase, en ytre fase og et filmbelegg;

hvori den indre fasen består av ca. 228,3 mg av et hydrobromidsalt av N-((4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl) amino)-4-metyl-4'-(morfolinometyl)-[1,1'-bifenyl]-3-karboksamid, ca. 68,1 mg laktosemonohydrat, ca. 40,0 mg lavsubstituert hydroksypropylcellulose og ca. 16,0 mg hydroksypropylcellulose;

hvori den ytre fasen består av ca. 20,0 mg lavsubstituert hydroksypropylcellulose, ca. 20,0 mg natriumstivelsesglykolat; og ca. 7,6 mg magnesiumstearat; og

hvori filmbelegget består av 12,5 mg Opadry 03F45063 RED.

12. Fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6, fremgangsmåten omfattende:

a) å blande et terapeutisk middel, et fortynningsmiddel, et desintegreringsmiddel og/eller et smøremiddel for å danne en første blanding, hvori det terapeutiske midlet er N-((4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl) amino)-4-metyl-4'-(morfolinometyl)-[1,1'-bifenyl]-3-karboksamid, et salt derav, eller en kombinasjon derav, og eventuelt ett eller flere av trinnene valgt fra:

b) å tilsette en vandig, organisk løsningsmiddelbasert løsning, eller en organisk/vandig blandingsløsning omfattende et bindemiddel til den første blandingen for å danne en andre blanding;

c) å granulere den andre blandingen for å danne våte granulater;

d) å tørke de våte granulatene for å danne tørkede granulater;

e) å størrelsesscreene de tørkede granulatene for å oppnå dimensjonerte granulater;

f) å blande de dimensjonerte granulatene med et smøremiddel og et andre desintegreringsmiddel for å danne en tredje blanding;

g) å komprimere den tredje blandingen for å danne tabletter; og

h) å påføre en beleggsuspensjon på tablettene for å generere filmbelagte tabletter.

13. Fremgangsmåten ifølge krav 12, hvori:

a) fortynningsmidlet er laktosemonohydrat,

b) desintegreringsmidlet er lavsubstituert hydroksypropylcellulose;

c) bindemidlet er hydroksypropylcellulose;

d) smøremidlet er magnesiumstearat;

e) det andre desintegreringsmidlet omfatter en lavsubstituert hydroksypropylcellulose, natriumstivelsesglykolat eller en kombinasjon derav;

f) beleggsuspensjonen omfatter hypromellose;

g) beleggsuspensjonen videre omfatter vann, talkum og/eller makrogol; og/eller

h) beleggsuspensjonen videre omfatter ett eller flere fargestoffer.

14. Den farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–10, hvori minst 90 %, eller minst 80 %, eller minst 70 %, eller minst 60 % av det terapeutiske midlet konfigureres til å bli frigjort etter 60 minutter; eller

hvor minst 90 %, eller minst 80 %, eller minst 70 %, eller minst 60 % av det terapeutiske midlet konfigureres til å bli frigjort etter 45 min; eller

hvor minst 80 %, eller minst 70 %, eller minst 60 % av det terapeutiske midlet konfigureres til å bli frigjort etter 30 min; eller

5 hvor den farmasøytiske formuleringen har en oppløsningsrate på minst ca. 90 %, eller minst ca. 80 %, eller minst ca. 70 % i oppløsningsmedium (pH 1,2, $37 \pm 0,5$ °C) innen 60 minutter fra begynnelsen av oppløsningsstudien ved å anvende Apparat 2 (Paddle Apparatus, skovlhastighet; 50 rpm) i henhold til prosedyren for doseringsform med øyeblikkelig frigjøring i 6.10 Oppløsningstest av JP16 eller <711> Oppløsning av USP37; eller

10 hvor den farmasøytiske formuleringen har en oppløsningsrate på minst ca. 90 %, eller minst ca. 80 %, eller minst ca. 70 % i oppløsningsmedium (pH 1,2, $37 \pm 0,5$ °C) innen 45 minutter fra begynnelsen av oppløsningsstudien ved å anvende Apparat 2 (Paddle Apparatus, skovlhastighet; 50 rpm) i henhold til prosedyren for doseringsform med øyeblikkelig frigjøring i 6.10 Oppløsningstest av JP16 eller <711> Oppløsning av USP37; eller

15 hvor den farmasøytiske formuleringen har en oppløsningsrate på minst ca. 90 %, eller minst ca. 80 %, eller minst ca. 70 % i oppløsningsmedium (pH 1,2, $37 \pm 0,5$ °C) innen 30 minutter fra begynnelsen av oppløsningsstudien ved å anvende Apparat 2 (Paddle Apparatus, skovlhastighet; 50 rpm) i henhold til prosedyren for doseringsform med øyeblikkelig frigjøring i 6.10 Oppløsningstest av JP16 eller <711> Oppløsning av USP37; fortrinnsvis hvor den

20 farmasøytiske formuleringen har en oppløsningsrate på minst ca. 80 % i oppløsningsmedium (pH 1,2, $37 \pm 0,5$ °C) innen 30 minutter fra begynnelsen av oppløsningsstudien ved å anvende Apparat 2 (Paddle Apparatus, skovlhastighet; 50 rpm) i henhold til prosedyren for doseringsform med øyeblikkelig frigjøring i 6.10 Oppløsningstest av JP16 eller <711> Oppløsning av USP37.

25 **15.** Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 14, hvor den farmasøytiske formuleringen har en oppløsningsrate på minst ca. 80 %, eller minst ca. 75 %, eller minst ca. 70 %, eller minst ca. 60 % i oppløsningsmedium (pH 4,5 acetatbuffer, $37 \pm 0,5$ °C) innen 60 minutter fra begynnelsen av oppløsningsstudien ved å anvende Apparat 2 (Paddle Apparatus, skovlhastighet; 50 rpm) i henhold til prosedyren for doseringsform med øyeblikkelig frigjøring i 6.10

30 Oppløsningstest av JP16 eller <711> Oppløsning av USP37, eller

hvor den farmasøytiske formuleringen har en oppløsningsrate på minst ca. 80 %, eller minst ca. 75 %, eller minst ca. 70 %, eller minst ca. 60 % i oppløsningsmedium (pH 4,5 acetatbuffer, $37 \pm 0,5$ °C) innen 30 minutter fra begynnelsen av oppløsningsstudien ved å anvende Apparat 2 (Paddle Apparatus, skovlhastighet; 50 rpm) i henhold til prosedyren for

doseringsform med øyeblikkelig frigjøring i 6.10 Opplosningstest av JP16 eller <711> Opplosning av USP37.

- 5 **16.** Den farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, 14 eller 15, for anvendelse som et medikament.
- 17.** Den farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, 14 eller 15, for anvendelse i behandlingen av kreft.
- 10 **18.** Den farmasøytiske formuleringen for anvendelse ifølge krav 17, hvori kreften er
- (i) fremskreden, refraktær eller resistent kreft;
- (ii) en INI-1-defisient kreft;
- (iii) en solid svulst, for eksempel kolorektalt adenokarsinom, kolangiokarsinom, bukspyttkjerteladenokarsinom, Ewings sarkom, synovialt sarkom, alveolært sarkom, alveolært
- 15 bløtdelssarkom, prostatisk adenokarsinom, rhaboid sarkom, ondartet rhaboid svulst og urotelialt karsinom;
- (iv) et B-cellelymfom, for eksempel diffust storcellet B-cellelymfom og marginalsonelymfom;
- (v) follikulært lymfom; eller
- 20 (vi) en kreft med avvikende H3-K27-metylering.