



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3233054 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.10.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.06.30
(86)	European Application Nr.	15813578.0
(86)	European Filing Date	2015.12.10
(87)	The European Application's Publication Date	2017.10.25
(30)	Priority	2014.12.17, US, 201462093060 P 2015.11.04, US, 201562250633 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
(73)	Proprietor	Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, USA
(72)	Inventor	BACK, Kevin Richard, Pfizer LimitedRamsgate Road, SandwichKent CT13 9NJ, Storbritannia CRAM, Michael, Pfizer LimitedRamsgate Road, SandwichKent CT13 9NJ, Storbritannia HARPER, Aidan James, Pfizer LimitedRamsgate Road, SandwichKent CT13 9NJ, Storbritannia HUANG, W. James, 8 Woodville Terrace, Somerville, New Jersey 08876, USA LILLIS, Jonathan Richard, Ramsgate Road, SandwichKent CT13 9NJ, Storbritannia LUKAS, Timothy Michael, Pfizer LimitedRamsgate Road, SandwichKent CT13 9NJ, Storbritannia LUTHRA, Sumit, 6 Cutter Lane, Westford, Massachusetts 01886, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	FORMULATIONS OF A PI3K/MTOR-INHIBITOR FOR INTRAVENOUS ADMINISTRATION
(56)	References Cited:	WO-A1-2009/143313

VENKATESAN A M ET AL: "Bis(morpholino-1,3,5-triazine) derivatives: potent adenosine 5'-triphosphate competitive phosphatidylinositol-3-kinase/mammalian target of rapamycin inhibitors: discovery of compound 26 (PKI-587), a highly efficacious dual inhibitor", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 53, no. 6, 1 March 2010 (2010-03-01), pages 2636-2645, XP002739637, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM901830P [retrieved on 2010-02-18]

None

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/>

3233054

1

Patentkrav

1. Lyofilisert formulering som kan oppnås ved å frysetørke en farmasøytisk vandig løsningsformulering som omfatter
1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff eller et laktatsalt derav, melkesyre og vann, hvor 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på mindre enn 6mg/ml og tilstrekkelig melkesyre er til stede for å tilveiebringe en klar løsning; eller
1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff eller et fosfatsalt derav, ortofosforsyre og vann, hvor 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på mindre enn 4mg/ml og tilstrekkelig ortofosforsyre er til stede for å tilveiebringe en klar løsning.
2. Lyofilisert formulering ifølge krav 1, idet den farmasøytiske vandige løsningsformulering omfatter 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff eller et laktatsalt derav, melkesyre og vann, hvor 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på mindre enn 6mg/ml og tilstrekkelig melkesyre er til stede for å tilveiebringe en klar løsning.
3. Lyofilisert formulering ifølge krav 1 eller 2, idet den farmasøytiske vandige løsningsformulering omfatter 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff, melkesyre og vann, hvor 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på mindre enn 6mg/ml og tilstrekkelig melkesyre er til stede for å tilveiebringe en klar løsning.
4. Lyofilisert formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-

3233054

2

2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i den farmasøytiske vandige løsningsformulering i en løsningskonsentrasjon på fra 2,5 til 5,5mg/ml.

5. Lyofilisert formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i den farmasøytiske vandige løsningsformulering i en løsningskonsentrasjon på fra 5,0 til 5,5mg/ml og minst 2,5 molekvivalenter melkesyre er til stede.
- 10 6. Lyofilisert formulering ifølge krav 4, hvor 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i den farmasøytiske vandige løsningsformulering i en løsningskonsentrasjon på cirka 5mg/ml.
- 15 7. Lyofilisert formulering ifølge krav 6, hvor 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i den farmasøytiske vandige løsningsformulering i en løsningskonsentrasjon på cirka 5mg/ml og minst 2,5 molekvivalenter melkesyre er til stede.
- 20 8. Lyofilisert formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, idet den farmasøytiske vandige løsningsformulering omfatter 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff, melkesyre og vann, hvor 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til
- 25 stede i en løsningskonsentrasjon på cirka 5mg/ml og minst 2,5 molekvivalenter melkesyre er til stede og i en mengde som er tilstrekkelig til å sikre at en klar løsning dannes.
9. Lyofilisert formulering ifølge krav 1 eller 2, idet den farmasøytiske vandige
- 30 løsningsformulering omfatter 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstofflaktat, melkesyre og vann, hvor 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på cirka

3233054

3

5mg/ml og minst 1,5 molekvivalenter melkesyre er til stede og i en mengde som er tilstrekkelig til å sikre at en klar løsning dannes.

10. Lyofilisert formulering ifølge krav 8, idet den farmasøytiske vandige
5 løsningsformulering omfatter 1-(4-{{4-(dimetylamino)piperidin-1-yl}}karbonyl}fenyl)-
3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff, melkesyre og vann, hvor 1-
(4-{{4-(dimetylamino)piperidin-1-yl}}karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-
triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på cirka 5mg/ml og
cirka 4,1 molekvivalenter melkesyre er til stede og i en mengde som er tilstrekkelig
10 til å sikre at det dannes en klar løsning med en pH på ikke mer enn 3,7.

11. Lyofilisert formulering ifølge krav 1 eller 2, idet den farmasøytiske vandige
løsningsformulering omfatter 1-(4-{{4-(dimetylamino)piperidin-1-yl}}karbonyl}fenyl)-
3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff, melkesyre og vann, hvor 1-
15 (4-{{4-(dimetylamino)piperidin-1-yl}}karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-
triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på fra 2,5 til
5,5mg/ml og fra over 2,5 til 8,0 molekvivalenter melkesyre er til stede og i en mengde
som er tilstrekkelig til å sikre at en klar løsning dannes.

20 12. Lyofilisert formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvor DL-
melkesyre, L-melkesyre eller D-melkesyre anvendes i den farmasøytiske vandige
løsningsformulering.

13. Lyofilisert formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor DL-
25 melkesyre anvendes i den farmasøytiske vandige løsningsformulering.

14. Lyofilisert formulering ifølge krav 1, idet den farmasøytiske vandige
løsningsformulering omfatter 1-(4-{{4-(dimetylamino)piperidin-1-yl}}karbonyl}fenyl)-
3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff eller et fosfatsalt derav,
30 ortofosforsyre og vann, hvor 1-(4-{{4-(dimetylamino)piperidin-1-yl}}karbonyl}fenyl)-3-
[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en
løsningskonsentrasjon på mindre enn 4 mg/ml og tilstrekkelig ortofosforsyre er til
stede for å tilveiebringe en klar løsning.

3233054

4

- 15.** Lyofilisert formulering ifølge krav 1 eller 14, idet den farmasøytiske vandige løsningsformulering omfatter 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff, ortofosforsyre og vann, hvor 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på mindre enn 4 mg/ml og tilstrekkelig ortofosforsyre er til stede for å tilveiebringe en klar løsning.
- 16.** Lyofilisert formulering ifølge krav 15, hvor 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i den farmasøytiske vandige løsningsformulering i en løsningskonsentrasjon på fra 3,0 til 3,5mg/ml.
- 17.** Lyofilisert formulering ifølge krav 15 eller 16, hvor minst 5 molekvivalenter ortofosforsyre anvendes i den farmasøytiske vandige løsningsformulering.
- 18.** Lyofilisert formulering ifølge krav 17, hvor fra 5 til 7 molekvivalenter ortofosforsyre anvendes i den farmasøytiske vandige løsningsformulering.
- 19.** Lyofilisert formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 18, som ytterligere inneholder et fyllmiddel.
- 20.** Lyofilisert formulering ifølge krav 19, hvor fyllmiddelet er mannitol.
- 21.** Fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk vandig klar løsningsformulering eller rekonstitusjon eller konstitusjon av en lyofilisert formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 20 under anvendelse av vann eller en vandig løsning som omfatter en tonisitetsmodifikator.
- 22.** Fremgangsmåte ifølge krav 21, hvor tonisitetsmodifikatoren er dekstrose, sukrose eller mannitol, eller er en blanding av hvilke som helst 2 eller flere derav.

3233054

5

23. Fremgangsmåte ifølge krav 21 eller 22, som er justert, etter behov, til å ha en pH som passer til intravenøs eller parenteral administrasjon.

24. Fremgangsmåte ifølge krav 23, hvor pH-en er fra 3 til 4,5.

5

25. Farmasøytisk vandig løsningsformulering som omfatter 1-(4-{{4-(dimetylamino)piperidin-1-yl}}karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff eller et fosfatsalt derav, ortofosforsyre og vann, hvor 1-(4-{{4-(dimetylamino)piperidin-1-yl}}karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på mindre enn 4 mg/ml og tilstrekkelig ortofosforsyre er til stede for å tilveiebringe en klar løsning.

26. Farmasøytisk vandig løsningsformulering ifølge krav 25, som omfatter 1-(4-{{4-(dimetylamino)piperidin-1-yl}}karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff, ortofosforsyre og vann, hvor 1-(4-{{4-(dimetylamino)piperidin-1-yl}}karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på mindre enn 4 mg/ml og tilstrekkelig ortofosforsyre er til stede for å tilveiebringe en klar løsning.

27. Farmasøytisk vandig løsningsformulering ifølge krav 26, hvor 1-(4-{{4-(dimetylamino)piperidin-1-yl}}karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på fra 3,0 til 3,5mg/ml.

28. Farmasøytisk vandig løsningsformulering ifølge krav 26 eller 27, hvor minst 5 molekvivalenter ortofosforsyre anvendes.

29. Farmasøytisk vandig løsningsformulering ifølge krav 28, hvor fra 5 til 7 molekvivalenter ortofosforsyre anvendes.

30. Formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 20 og 25 til 29 for anvendelse i behandlingen av kreft.