



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3790548 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/472 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.12.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.08.23
(86)	European Application Nr.	19727216.4
(86)	European Filing Date	2019.05.10
(87)	The European Application's Publication Date	2021.03.17
(30)	Priority	2018.05.11, US, 201862670253 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; MD; TN
(73)	Proprietor	Xenon Pharmaceuticals Inc., 200-3650 Gilmore Way, Burnaby, British Columbia V5G 4W8, Canada
(72)	Inventor	BEATCH, Gregory N., 6994 Hycroft Road, West Vancouver, British Columbia V7W 2H8, Canada
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54)	Title	METHODS FOR ENHANCING THE BIOAVAILABILITY AND EXPOSURE OF A VOLTAGE-GATED POTASSIUM CHANNEL OPENER
(56)	References Cited:	WO-A2-2008/024398, WO-A1-2011/094186, MARKETA MARVANOVÁ: "Pharmacokinetic characteristics of antiepileptic drugs (AEDs)", MENTAL HEALTH CLINICIAN, vol. 6, no. 1, 1 January 2016 (2016-01-01), pages 8-20, XP055608971, ISSN: 2168-9709, DOI: 10.9740/mhc.2015.01.008 MEIR BIALER ET AL: "Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Fourteenth Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs and Devices (EILAT XIV). I. Drugs in preclinical and early clinical development", EPILEPSIA, vol. 59, no. 10, 1 October 2018 (2018-10-01), pages 1811-1841, XP055608900, NEW YORK, US ISSN: 0013-9580, DOI: 10.1111/epi.14557 E AYCARDI: "A FIRST IN HUMAN STUDY TO ASSESS THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS AND PRELIMINARY PHARMACODYNAMICS OF A NOVEL SMALL MOLECULE KV7.2/7.3 POSITIVE ALLOSTERIC MODULATOR (XEN1101) IN HEALTHY SUBJECTS", 72ND ANNU MEET AM EPILEPSY SOC (NOVEMBER 30-DECEMBER 4, NEW ORLEANS) 2018, 30 November 2018 (2018-11-30), pages 1-2, XP055609043, Paul Goldberg: "XEN1101, a Novel Modulator of Kv7.2/3 for the Treatment of Epilepsy", , 22 February 2018 (2018-02-22), pages 1-10, XP055608956, Retrieved from the Internet: URL:https://www.xenon-pharma.com/wp-content/uploads/2018/05/XEN1101_EpilepsyFoundationPresentation_February2018.pdf [retrieved on 2019-07-25]

MEIR BIALER ET AL: "Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Thirteenth Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs and Devices (EILAT XIII)", *EPILEPSIA*, vol. 58, no. 2, 23 January 2017 (2017-01-23), pages 181-221, XP055608941, NEW YORK, US ISSN: 0013-9580, DOI: 10.1111/epi.13634

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. Forbindelse for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ved terapi av et menneske med behov derav; hvori forbindelsen er *N*-[4-(6-fluor-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-2,6-dimetylphenyl]-3,3-dimetylbutanamid; og hvori forbindelsen administreres oralt under mateforhold.
5
2. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen administreres oralt til mennesket fra mellom 30 minutter før inntak av mat inntil 2 timer etter inntak av mat.
10
3. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1 eller krav 2, hvori fremgangsmåten øker én eller flere av C_{maks} eller AUC_{inf} for forbindelsen sammenlignet med når samme mengde av forbindelse A administreres oralt til mennesket under fastende forhold.
15
4. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori forbindelsen er for anvendelse i behandling av en anfallsforstyrrelse, fortrinnsvis hvori anfallsforstyrrelsen er fokal debuterende epilepsi.
20
5. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori anvendelsen forbedrer åpningen av en Kv7-kaliumkanal, fortrinnsvis hvori Kv7-kaliumkanalen velges fra én eller flere av Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4, og Kv7.5, mer foretrukket når anvendelsen er selektiv for å forbedre åpningen av en Kv7-kaliumkanal valgt fra én eller flere av Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 og Kv7.5 over Kv7.1.
25
6. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 5, hvori anvendelsen øker åpningen av Kv7.2/Kv7.3-kaliumkanalen.
30
7. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori behandlingsfremgangsmåten omfatter administrering til mennesket av en dose av forbindelsen som er lavere enn det som ville være nødvendig for å oppnå én eller flere av samme C_{maks} eller AUC_{inf} for forbindelsen når den administreres oralt til mennesket under fastende forhold.
35
8. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 7, hvori den orale administreringen av forbindelsen til mennesket øker C_{maks} for forbindelsen sammenlignet med når samme mengde av forbindelsen administreres oralt til mennesket under fastende forhold, fortrinnsvis hvori:

(a) forholdet mellom C_{maks} etter oral administrering av forbindelsen og C_{maks} etter oral administrering av forbindelsen under fastende forhold er større enn 1,3, mer foretrukket større enn 2, enda mer foretrukket større enn 3; eller

(b) oral administrering av forbindelsen til mennesket øker C_{maks} for forbindelsen med minst 50 %, mer foretrukket med minst 100 %, sammenlignet med når samme mengde av forbindelsen administreres oralt til mennesket under fastende forhold.

9. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 7, hvori den orale administreringen av forbindelsen til mennesket øker C_{maks} for forbindelsen sammenlignet med når samme mengde av forbindelsen administreres oralt til mennesket under fastende forhold og hvori forholdet mellom C_{maks} etter den orale administreringen av forbindelsen og C_{maks} etter oral administrering av forbindelsen under fastende forhold er større enn 1,2, mer foretrukket større enn 1,3.

10. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 9, hvori den orale administreringen av forbindelsen til mennesket øker AUC_{inf} for forbindelsen sammenlignet med når samme mengde av forbindelsen administreres oralt til mennesket under fastende forhold, fortrinnsvis hvori:

(a) forholdet mellom AUC_{inf} etter oral administrering av forbindelsen og AUC_{inf} etter oral administrering av forbindelsen under fastende forhold er større enn 1,3, mer foretrukket større enn 1,5, enda mer foretrukket større enn 1,8; eller

(b) oral administrering av forbindelsen til mennesket øker AUC_{inf} for forbindelsen med minst 50 %, mer foretrukket med minst 75 %, sammenlignet med når samme mengde av forbindelsen administreres oralt til mennesket under fastende forhold.

11. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 9, hvori den orale administreringen av forbindelsen til mennesket øker AUC_{inf} for forbindelsen sammenlignet med når samme mengde av forbindelsen administreres oralt til mennesket under fastende forhold og hvori forholdet mellom AUC_{inf} etter oral administrering av forbindelsen og AUC_{inf} etter oral administrering av forbindelsen under fastende forhold er større enn 1,2, mer foretrukket større enn 1,3.

12. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori forbindelsen er for anvendelse for å øke hvilemotorterskel (RMT) eller aktiv motorterskel (AMT) hos et menneske med behov derav, fortrinnsvis hvori økningen i RMT eller AMT er i proporsjon med plasmakonsentrasjonen av forbindelsen.

13. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori forbindelsen er for anvendelse for å redusere kortikospinal eller kortikal eksitabilitet hos et menneske med behov derav.

- 5 14. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori:
- (a) 2 til 200 mg, fortrinnsvis 2 til 100 mg, mer foretrukket 5 til 50 mg, enda mer foretrukket 10, 20 eller 25 mg, enda mer foretrukket 20 mg av forbindelsen administreres;
- 10 (b) 5–500 mg, fortrinnsvis 20–150 mg, enda mer foretrukket 100 mg av forbindelsen administreres per dag; eller
- (c) 0,1–1,0 mg/kg, fortrinnsvis 0,2–0,5 mg/kg av forbindelsen administreres.

15. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–13, hvori 0,05–2,0 mg/kg av forbindelsen administreres.