



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3810089 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 47/12 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.11.13
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.08.02
(86)	European Application Nr.	19742898.0
(86)	European Filing Date	2019.06.04
(87)	The European Application's Publication Date	2021.04.28
(30)	Priority	2018.06.07, US, 201862681722 P 2018.11.02, US, 201862754651 P 2019.01.24, US, 201962796133 P 2019.05.02, US, 201962841882 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., 66 Hudson Boulevard East, New York, NY 10001-2192, USA
(72)	Inventor	HUSSEY, James Joseph, c/o Pfizer Limited Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ, Storbritannia BRIGHT, Andrew Gilbert, c/o Pfizer Limited Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	AQUEOUS FORMULATION COMPRISING 1-(4-[4-(DIMETHYLAMINO)PIPERIDIN-1- YL]CARBONYLPHENYL)-3-[4-(4,6-DIMORPHOLIN-4-YL-1,3,5-TRIAZIN-2-YL)PHENYL]UREA
(56)	References Cited:	WO-A1-2019/038657 WO-A1-2016/097949

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/>

3810089

Patentkrav

1. Farmasøytisk vandig formulering omfattende 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 farmasøytisk aksepterbart organisk eller uorganisk syresalt derav, en farmasøytisk aksepterbart organisk eller uorganisk syre, et farmasøytisk aksepterbart beta- eller gamma-syklodekstrin og vann; og hvor tilstrekkelig av den farmasøytisk aksepterbare organiske eller uorganiske syre og det farmasøytisk aksepterbare beta- eller gamma-syklodekstrin er til stede for å tilveiebringe en klar løsning, forutsatt at den organiske eller uorganiske syre ikke er en sulfosyre; valgfritt hvor den farmasøytisk aksepterbare organiske eller uorganiske syre velges blant melkesyre, eddiksyre, maleinsyre, ravsyre, sitronsyre, eplesyre, vinsyre, saltsyre og ortofosforsyre.

2. Farmasøytisk vandig formulering ifølge krav 1, 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 i det minste 6mg/ml.

3. Farmasøytisk vandig formulering ifølge krav 1, som omfatter:

A) 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, et farmasøytisk aksepterbart beta- eller gamma-syklodekstrin 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 fra 6 til 30mg/ml eller fra 6 til mindre enn 35mg/ml, eller fra 6 til 15, 10 til 30, 10 til 25 eller 10 til 20mg/ml, og hvor tilstrekkelig melkesyre og farmasøytisk aksepterbart beta- eller gamma-syklodekstrin er til stede for å tilveiebringe en klar løsning;

B) 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 acetatsalt derav, eddiksyre, et farmasøytisk aksepterbart beta- eller gamma-syklodekstrin 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 fra

3810089

3 til 15 mg/ml eller fra 3 til mindre enn 20mg/ml, og hvor tilstrekkelig eddiksyre og farmasøytisk aksepterbart beta- eller gamma-syklodekstrin er til stede for å tilveiebringe en klar løsning;

5 C) 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 maleatsalt derav, maleinsyre, et farmasøytisk aksepterbart beta- eller gamma-syklodekstrin 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 fra 3 til 30mg/ml eller fra 3 til mindre enn 35mg/ml, og hvor tilstrekkelig
10 maleinsyre og farmasøytisk aksepterbart beta- eller gamma-syklodekstrin er til stede for å tilveiebringe en klar løsning;

D) 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 succinatsalt derav, ravsyre, et farmasøytisk aksepterbart beta- eller gamma-syklodekstrin 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 fra 3 til 65mg/ml eller fra 3 til mindre enn 70mg/ml, og hvor tilstrekkelig ravsyre og farmasøytisk aksepterbart beta- eller gamma-syklodekstrin er til stede for
15 å tilveiebringe en klar løsning;

20 E) - (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 sitratsalt derav, sitronsyre, et farmasøytisk aksepterbart beta- eller gamma-syklodekstrin 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 fra
25 3 til 55mg/ml eller fra 3 til mindre enn 60mg/ml, og hvor tilstrekkelig sitronsyre og farmasøytisk aksepterbart beta- eller gamma-syklodekstrin er til stede for å tilveiebringe en klar løsning;

F) 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 malatsalt derav, eplesyre, et
30 farmasøytisk aksepterbart beta- eller gamma-syklodekstrin 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 fra 3 til 65mg/ml eller fra 3 til mindre enn 70mg/ml, og hvor tilstrekkelig eplesyre

3810089

og farmasøytisk aksepterbart beta- eller gamma-syklodekstrin er til stede for å tilveiebringe en klar løsning;

5 G) 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 tartratsalt derav, vinsyre, et farmasøytisk aksepterbart beta- eller gamma-syklodekstrin 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 fra 3 til 65mg/ml eller fra 3 til mindre enn 70mg/ml, og hvor tilstrekkelig vinsyre og farmasøytisk aksepterbart beta- eller gamma-syklodekstrin er til stede for
10 å tilveiebringe en klar løsning;

H) 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 hydrokloridsalt derav, saltsyre, et farmasøytisk aksepterbart beta- eller gamma-syklodekstrin 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 fra
15 3 til 60mg/ml eller fra 3 til mindre enn 65mg/ml, og hvor tilstrekkelig saltsyre og farmasøytisk aksepterbart beta- eller gamma-syklodekstrin er til stede for å tilveiebringe en klar løsning; eller

I) 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, et farmasøytisk aksepterbart beta- eller gamma-syklodekstrin 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 fra
20 4 til 50mg/ml eller fra 4 til mindre enn 55mg/ml, og hvor tilstrekkelig ortofosforsyre og farmasøytisk aksepterbart beta- eller gamma-syklodekstrin er til stede for å tilveiebringe en klar løsning.
25

4. Farmasøytisk vandig ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor det farmasøytisk aksepterbare beta- eller gamma-syklodekstrin som anvendes, er 2-
30 hydroksypropyl-beta-syklodekstrin, sulfobutyleter-β-syklodekstrin (SBECD) eller gamma-syklodekstrin.

3810089

5. Farmasøytisk vandig formulering ifølge krav 4, hvor det farmasøytisk aksepterbare beta- eller gamma-syklodekstrin som anvendes, er 2-hydroksypropyl-beta-syklodekstrin eller gamma-syklodekstrin.

5 **6.** Farmasøytisk vandig formulering ifølge krav 3A, omfattende 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, sulfobutyleter- β -syklodekstrin (SBECD) 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
10 stede i en løsningskonsentrasjon på fra 6 til 25mg/ml eller fra 6 til mindre enn 30mg/ml, og hvor tilstrekkelig melkesyre og SBECD er til stede for å tilveiebringe en klar løsning.

7. Farmasøytisk vandig formulering ifølge krav 3A, omfattende 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, 2-hydroksypropyl-beta-syklodekstrin 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
15 løsningskonsentrasjon på fra 6 til 30mg/ml eller fra 6 til mindre enn 35mg/ml og hvor tilstrekkelig melkesyre og 2-hydroksypropyl-beta-syklodekstrin er til stede for å
20 tilveiebringe en klar løsning.

8. Farmasøytisk vandig formulering ifølge krav 3A, omfattende 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, 2-hydroksypropyl-beta-syklodekstrin 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
25 løsningskonsentrasjon på fra 6 til 30, 6 til 25, 6 til 20, 6 til 15, 10 til 30, 10 til 25 eller 10 til 20mg/ml, og hvor tilstrekkelig melkesyre og 2-hydroksypropyl-beta-syklodekstrin er til stede for å tilveiebringe en klar løsning.
30

9. Farmasøytisk vandig formulering ifølge krav 3A, omfattende 1-(4-{{4-(dimetylamino)piperidin-1-yl}karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-

3810089

2-yl)fenyl]urinstoff, eller et laktatsalt derav, melkesyre, 2-hydroksypropyl-beta-syklodekstrin 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 fra 6 til 30, 6 til 25, 6 til 20, 6 til 15, 10 til 30, 10 til 25 eller
5 10 til 20mg/ml og hvor melkesyrekonsentrasjonen er fra 10 til 100, 15 til 100 eller 30 til 100mM og 2-hydroksypropyl-beta-syklodekstrin-konsentrasjonen er fra 15 til 120, 20 til 120 eller 35 til 120mg/ml for å tilveiebringe en klar løsning.

10. Farmasøytisk vandig formulering ifølge krav 3A, omfattende 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, 2-hydroksypropyl-beta-syklodekstrin og vann, hvor
10 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 10 til 30 eller 10 til 20mg/ml og hvor melkesyrekonsentrasjonen er fra 20 til 100 eller 30 til 100mM
15 og 2-hydroksypropyl-beta-syklodekstrin-konsentrasjonen er fra 35 til 120mg/ml for å tilveiebringe en klar løsning.

11. Formulering ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor fra 10 til 200mM eller fra 50 til 200mM av den farmasøytisk aksepterbare organiske eller
20 uorganiske syre anvendes.

12. Formulering ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor fra 2 til 30% w/v, fra 5 til 20% w/v eller fra 15 til 30% w/v av syklodekstrinet anvendes.

13. Lyofilisert formulering som kan oppnås ved frysetørking av en formulering ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, som valgfritt inneholder et fyllmiddel, som fortrinnsvis er mannitol.

14. Farmasøytisk vandig løsningsformulering som kan oppnås som en klar løsning ved rekonstitusjon eller konstitusjon av en lyofilisert formulering ifølge krav 13 under
30 anvendelse av vann eller en vandig løsning som omfatter en tonisitetsmodifikator, valgfritt hvor tonisitetsmodifikatoren er dekstrose, sakkarose eller mannitol, eller er en blanding av hvilke som helst 2 eller flere derav.

3810089

15. Farmasøytisk vandig løsningsformulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12 eller 14, som er justert, etter behov, til å ha en pH-verdi som egner seg for intravenøs eller parenteral administrasjon.

5

16. Formulering ifølge et hvilket som helst av de foregående krav for anvendelse som et medikament, valgfritt for anvendelse i behandlingen av kreft.