



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3996688 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.01.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.09.06
(86)	European Application Nr.	20736349.0
(86)	European Filing Date	2020.07.08
(87)	The European Application's Publication Date	2022.05.18
(30)	Priority	2019.07.10, EP, 19185500
(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	Merck Patent GmbH, Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Tyskland
(72)	Inventor	SCHOCH, Corinna, Goethestrasse 9, 68526 Ladenburg, Tyskland RIEHL, Markus, Topasweg 3, 64287 Darmstadt, Tyskland HOOFF, Gero, Laerchenweg 8, 68642 Buerstadt, Tyskland KLEMM, Markus, Am Monfelder See 8, 64807 Dieburg, Tyskland SCHMIDT, Carsten, Annabergstrasse 4, 55131 Mainz, Tyskland WEIGANDT, Markus, Trollblumenweg 22, 68259 Mannheim, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **PHARMACEUTICAL PREPARATION**

(56) References
Cited: WO-A1-2015/104042
 WO-A1-2014/067610
 WO-A1-2010/078897

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 preparat som omfatter mikronisert 3-(1-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og et fyllstoff, hvor 3-(1-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril eller dets farmasøytisk akseptable salt er til stede fra 20 til 80 vekt% basert på den totale vekten av det faste preparatet.
2. Et fast preparat i henhold til krav 1, hvor 3-(1-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril er til stede i formen av dets sulfat, fosfat, mesylat, besylat, tosylat, fumarat, monohydrokloridmonohydrat eller maleat, fortrinnsvis monohydrokloridmonohydrat.
3. Et fast preparat i henhold til krav 1 eller 2, hvor 3-(1-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril har en midlere partikkelstørrelse som er **karakterisert ved** en d50-verdi i området fra 5 µm til 80 µm, fortrinnsvis fra 5 µm til 50 µm og mer foretrukket fra 5 µm til 25 µm.
4. Et fast preparat i henhold til ett eller flere av krav 1 til 3, hvor fyllstoffet er et sukker, en sukkeralkohol eller dikalsiumfosfat.
5. Et fast preparat i henhold til krav 4, hvor fyllstoffet er en sukkeralkohol, hvor sukkeralkoholen er sorbitol og/eller mannitol, fortrinnsvis mannitol.
6. Et fast preparat i henhold til ett eller flere av krav 1 til 5, hvor det faste preparatet videre omfatter et bindemiddel.
7. Et fast preparat i henhold til krav 6, hvor bindemidlet er polyvinylpyrrolidon, polyvinylacetat, en vinylpyrrolidon-vinylacetat-kopolymer, polyetylenglykol, en stivelsespasta slik som maisstivelsespasta, eller et cellulosederivat slik som

hydroksypropylmetylcellulose, hydroksypropylcellulose eller mikrokrySTALLinsk cellulose, fortrinnsvis mikrokrySTALLinsk cellulose.

5 **8.** Et fast preparat i henhold til ett eller flere av krav 1 til 7, hvor den faste formuleringen videre omfatter et smøremiddel.

10 **9.** Et fast preparat i henhold til krav 8, hvor smøremidlet er natriumstearyl-fumarat, estere av glyserol med fettsyrer, stearinsyre, eller farmasøytisk akseptable salter av stearinsyre og divalente kationer, fortrinnsvis magnesium-stearat.

15 **10.** Et fast preparat i henhold til ett eller flere av krav 1 til 9, hvor det faste preparatet har en midlere partikkelstørrelse som er **karakterisert ved** en d50-verdi i området fra 50 µm til 1 mm, fortrinnsvis fra 60 µm til 800 µm og mer foretrukket fra 70 til 600 µm.

11. Et farmasøytisk preparat som omfatter det faste preparatet i henhold til ett eller flere av krav 1 til 10.

20 **12.** Et farmasøytisk preparat i henhold til krav 11, som er et farmasøytisk preparat for oral administrering.

13. Et farmasøytisk preparat i henhold til krav 11 eller 12, som er et preparat med umiddelbar frigjøring.

25 **14.** Et farmasøytisk preparat i henhold til ett eller flere av krav 11 til 13, som er en kapsel som omfatter det faste preparatet og eventuelt én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienser.

30 **15.** Et farmasøytisk preparat i henhold til krav 14, som er en kapsel, som inneholder 40 til 100 vekt% av det faste preparatet i henhold til hvilket som helst av krav 1 til 10; og 0 til 60 vekt% av minst én farmasøytisk akseptabel eksipiens,

fortrinnsvis valgt fra et fyllstoff, et glidemiddel, et desintegreringsmiddel og et smøremiddel, basert på den totale vekten av alt materiale inneholdt i kapselen.

- 16.** Et farmasøytisk preparat i henhold til ett eller flere av krav 11 til 13, som er en tablett og som i tillegg til de farmasøytisk akseptable eksipiensene til stede i det faste preparatet eventuelt omfatter én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienser valgt fra et fyllstoff, et desintegreringsmiddel, et glidemiddel og et smøremiddel.
- 17.** Et farmasøytisk preparat i henhold til krav 16, som er en tablett som omfatter det faste preparatet i henhold til hvilket som helst av krav 1 til 10 og eventuelt ytterligere eksipienser, hvor tablettens, basert på dens totale vekt, omfatter:
- i) 20 til 80 vekt% av 3-(1-{3-[5-(1-Metyl-piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
 - ii) 10 til 70 vekt% av et fyllstoff;
 - iii) 0 til 20 vekt% av et bindemiddel;
 - iv) 0 til 20 vekt% av desintegreringsmiddel;
 - v) 0 til 5 vekt% av et smøremiddel;
 - vi) 0 til 7,5 vekt% av glidemiddel; og
 - vii) en total på 0 til 20 vekt% av én eller flere ytterligere farmasøytisk akseptable eksipienser.
- 18.** Et farmasøytisk preparat i henhold til krav 16 eller 17, som er en tablett som omfatter det faste preparatet i henhold til hvilket som helst av krav 1 til 10 og eventuelt ytterligere eksipienser, hvor tablettens basert på dens totale vekt omfatter:
- i) 30 til 70 vekt% av 3-(1-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
 - ii) 20 til 60 vekt% av et fyllstoff;
 - iii) 0 til 10 vekt% av et bindemiddel;

- iv) 0.25 til 10 vekt% av desintegreringsmiddel;
 v) 0 til 4 vekt% av et smøremiddel;
 vi) 0 til 5 vekt% av et glidemiddel; og
 vii) en total på 0 til 10 vekt% av én eller flere ytterligere farmasøytisk
 5 akseptable eksipienser.

19. Et farmasøytisk preparat i henhold til krav 16, 17 eller 18, som er en tablett som omfatter:

- i) 35 til 60 vekt% av 3-(1-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)-
 10 pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril
 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
 ii) 40 til 60 vekt% av et fyllstoff;
 iii) 0 til 5 vekt% av et bindemiddel;
 iv) 0.5 til 5 vekt% av desintegreringsmiddel;
 15 v) 0.25 til 3 vekt% av et smøremiddel;
 vi) 0 til 2 vekt% av et glidemiddel; og
 vii) en total på 0 til 10 vekt% av én eller flere ytterligere farmasøytisk
 akseptable eksipienser.

- 20 **20.** Et farmasøytisk preparat i henhold til ett eller flere av krav 16 til 19, hvor fyllstoffet er mannitol, bindemidlet er mikrokrySTALLINSK cellulose, desintegreringsmidlet er valgt fra krosopovidon, karboksy stivelsesglykolat, karboksymetylcellulose og salter og derivater derav, spesielt kroskarmellosenatrium, smøremidlet er valgt fra magnesiumstearat, kalsiumstearat, stearinsyre, glyserolfettsyreestere og natriumstearyl fumarat og/eller glidemidlet er valgt fra kolloidalt silisiumdioksid og derivater derav.
 25

- 21.** En fremgangsmåte for å fremstille det faste preparatet i henhold til hvilket som helst av krav 1 til 10, hvor fremgangsmåten som omfatter tørr-granulering.
 30

- 22.** Fremgangsmåten for å fremstille det faste preparatet i henhold til krav 21, hvor fremgangsmåten omfatter:

- (a) å blande 3-(1-{3-[5-(1-metyl-piperidin-4-ylmetoksy)-pyrimidin-2-yl]-benzyl}-6-okso-1,6-dihydro-pyridazin-3-yl)-benzonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og et fyllstoff og eventuelt en eller flere ytterlige farmasøytisk akseptable eksipienser;
- 5 (b) å tørr-granulere blandingen fremstilt i trinn (a) for å danne det faste preparatet; og
- (c) eventuelt å male.
- 23.** En fremgangsmåte for å fremstille det faste preparatet i henhold til krav 10 21 eller 22, hvor å tørr-granulere er valsekomprimering.
- 24.** En fremgangsmåte for å fremstille et farmasøytisk preparat, som er en tablett, som omfatter et fast preparat i henhold til hvilket som helst av krav 1 til 10, som omfatter
- 15 (a) å utføre fremgangsmåten i henhold til krav 21, 22 eller 23 for å danne det faste preparatet;
- (b) å blande det faste preparatet og én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienser;
- (c) å tablettene blandingen fremstilt i trinn (b); og
- 20 (d) eventuelt filmbelegging av tablettene fremstilt i trinn (c).
- 25.** En fremgangsmåte for å fremstille et farmasøytisk preparat, som er en kapsel, som omfatter et fast preparat i henhold til ett eller flere av krav 1 til 10, som omfatter
- 25 (a) å utføre fremgangsmåten i henhold til krav 21, 22 eller 23 for å danne det faste preparatet;
- (b) eventuelt å blande det faste preparatet og én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienser; og
- (c) å fylle det faste preparatet fremstilt i trinn (a) eller blandingen fremstilt i trinn (b) inn i kapsler.
- 30
- 26.** Det farmasøytiske preparatet i henhold til ett eller flere av krav 11 til 20 for anvendelse ved behandlingen av kreft eventuelt sammen med radioterapi.

- 27.** Det farmasøytiske preparatet for anvendelse ved behandlingen av kreft i henhold til krav 26, hvor behandlingen videre omfatter kjemoterapi.
- 5 **28.** Det farmasøytiske preparatet for anvendelse ved behandlingen av kreft i henhold til krav 26 eller 27, hvor behandlingen videre omfatter immunterapi.