



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3999038 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
*A61K 9/16 (2006.01)*  
*A61K 9/20 (2006.01)*  
*A61K 9/28 (2006.01)*  
*A61K 31/4178 (2006.01)*  
*A61P 9/04 (2006.01)*

**Norwegian Industrial Property Office**

---

|      |                                                                            |                                                                                                                                                                                                   |
|------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (45) | Translation Published                                                      | 2024.04.15                                                                                                                                                                                        |
| (80) | Date of The European<br>Patent Office Publication of<br>the Granted Patent | 2024.01.10                                                                                                                                                                                        |
| (86) | European Application Nr.                                                   | 20753563.4                                                                                                                                                                                        |
| (86) | European Filing Date                                                       | 2020.07.16                                                                                                                                                                                        |
| (87) | The European Application's<br>Publication Date                             | 2022.05.25                                                                                                                                                                                        |
| (30) | Priority                                                                   | 2019.07.17, US, 201962875358 P                                                                                                                                                                    |
| (84) | Designated Contracting<br>States:                                          | AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ;<br>IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ;<br>SK ; SM ; TR |
|      | Designated Extension<br>States:                                            | BA ; ME                                                                                                                                                                                           |
| (73) | Proprietor                                                                 | Cytokinetics, Inc., 350 Oyster Point Blvd, South San Francisco CA 94080, USA                                                                                                                      |
| (72) | Inventor                                                                   | QIAO, Chunsheng, 730 Layne Court, Palo Alto, California 94306, USA                                                                                                                                |
| (74) | Agent or Attorney                                                          | AWA NORWAY AS, Postboks 1052 Hoff, 0218 OSLO, Norge                                                                                                                                               |

---

|      |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Title                | <b>CARDIAC SARCOMERE INHIBITOR ORAL FORMULATIONS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| (56) | References<br>Cited: | WO-A1-2014/205234<br>WO-A1-2019/144041<br>PHILIPSON DANIEL J ET AL: "Emerging pharmacologic and structural therapies for<br>hypertrophic cardiomyopathy", HEART FAILURE REVIEWS, KLUWER ACADEMIC<br>PUBLISHERS, DORDRECHT, NL, vol. 22, no. 6, 31 August 2017 (2017-08-31), pages 879-888,<br>XP036335516, ISSN: 1382-4147, DOI: 10.1007/S10741-017-9648-X [retrieved on 2017-08-31] |

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. Formulering omfattende:

- (i) (R)-N-(5-(5-etyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-karboksamid eller et hydrat, et solvat, en polymorf eller et  
5 farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- (ii) et fyllstoff;
- (iii) et bindemiddel;
- (iv) et desintegrasjonsmiddel;
- (v) et overflateaktivt middel; og
- 10 (vi) et smøremiddel.

2. Formulering ifølge krav 1, hvor (R)-N-(5-(5-etyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-karboksamid eller et hydrat, et solvat, en polymorf eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, er (R)-N-(5-(5-etyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-  
15 karboksamid.

3. Formulering ifølge krav 1 eller 2, hvor:

- (a) fyllstoffet er valgt fra gruppen bestående av pulverisert cellulose, mikrokrySTALLinsk cellulose, silifisert mikrokrySTALLinsk cellulose, kaolin, kornstivelse, maisstivelse, stivelsesderivater, pregelatinisert stivelse, kalsiumfosfat, kalsium-  
20 hydrogenfosfat, dikalsiumfosfat, trikalsiumfosfat, komprimerbart sukker, sukkeralkohol, mannitol, sorbitol, maltitol, xylitol, laktitol, laktose, dekstrose, maltose, sukrose, glukose, fruktose, sakkarose, raffinose, dekstrater, trehalose, maltodekstriner og blandinger av hvilke som helst av de ovennevnte; og/eller
- (b) bindemidlet er valgt fra gruppen bestående av gummi arabicum,  
25 akasiegummi, alginat, algininsyre, kornstivelse, kopolyvidon, polyvinylpyrrolidon, gelatin, glycerylbehenat, hydroksyetylcellulose, hydroksypropylcellulose, karboksymetylcellulose, karboksymetylcellulosekalsium, karboksymetylcellulose-

natrium, metylcellulose, hypromellose, laktose, polyvinylalkohol, povidon, polyetylenoksid, polyakrylater, potetstivelse, pregelatinisert stivelse, natriumalginat, natriumstivelse, natriumkarboksymetylcellulose, stivelse og blandinger av hvilke som helst av de ovennevnte; og/eller

- 5 (c) desintegrasjonsmidlet er valgt fra gruppen bestående av algininsyre, kroskarmellosenatrium, cellulose, karboksymetylcellulosekalsium, karboksymetylcellulosenatrium, mikrokrySTALLinsk cellulose, krosprovidon, natriumstivelseglykolat, lav-substituert hydroksypropylcellulose, polacrillinkalium, pregelatinisert stivelse, delvis hydrolysert stivelse, natriumkarboksymetylstivelse, stivelse, natriumalginat, 10 natriumkarboksymetylcellulose og blandinger av hvilke som helst av de ovennevnte; og/eller

- (d) det overflateaktive middel er valgt fra gruppen bestående av cetylpyridin-klorid, heptadekaetylenoksysetanol, lecitiner, polyoksyetylenstearat, nonoksynol 9, nonoksynol 10, oktoksynol 9, sorbitan-fettsyreestere, Span 20, Span 40, Span 60, 15 Span 80, Span 85, polysorbater, polysorbat 20, polysorbat 21, polysorbat 40, polysorbat 60, polysorbat 61, polysorbat 65, polysorbat 80, natriumsalter av fettalkoholsulfater, natriumlaurylsulfat, natriumsalter av sulfosuksinater, natriumdioktylsulfosuksinat, delvise estere av fettsyrer med alkoholer, glycerinmonostearat, glycerylmonooleat, etere av fettalkoholer med polyoksyetylen, estere 20 av fettsyrer med polyoksyetylen, kopolymerer av etylenoksid og propylenoksid (Pluronic®), benzalkoniumklorid, etoksylerte triglycerider og blandinger av hvilke som helst av de ovennevnte; og/eller

- (e) smøremidlet er valgt fra gruppen bestående av hydrogenert ricinusolje, magnesiumstearat, glycerylmonostearat, kalsiumstearat, glycerylbehenat, glycerol- 25 distearat, glyceryldipalmitostearat, behenoylpolyoksy-8 glycerider, natriumstearyl-fumarat, stearinsyre, talkum, sinkstearat, mineralolje, polyetylenglykol, poloksamer, natriumlaurylsulfat og blandinger av hvilke som helst av de ovennevnte; og/eller

- (f) formuleringen omfatter:

- 30 (i) ca. 1 vekt-% til ca. 80 vekt-% (R)-N-(5-(5-etyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-karboksamid eller et hydrat, et solvat, en polymorf eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

- (ii) ca. 15 vekt-% til ca. 90 vekt-% fyllstoff;
- (iii) ca. 0,1 vekt-% til ca. 10 vekt-% bindemiddel;
- (iv) ca. 1 vekt-% til ca. 10 vekt-% desintegrasjonsmiddel;
- (v) ca. 0,1 vekt-% til ca. 10 vekt-% overflateaktivt middel; og
- 5 (vi) ca. 0,1 vekt-% til ca. 10 vekt-% smøremiddel.

4. Formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor formuleringen omfatter:

(a)

- 10 (i) ca. 20 vekt-% (R)-N-(5-(5-etyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-karboksamid eller et hydrat, et solvat, en polymorf eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- (ii) ca. 70 vekt-% fyllstoff;
- (iii) ca. 2 vekt-% bindemiddel;
- (iv) ca. 5 vekt-% desintegrasjonsmiddel;
- 15 (v) ca. 2 vekt-% overflateaktivt middel; og
- (vi) ca. 1 vekt-% smøremiddel;

(b)

- 20 (i) ca. 10 vekt-% (R)-N-(5-(5-etyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-karboksamid eller et hydrat, et solvat, en polymorf eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- (ii) ca. 80 vekt-% fyllstoff;
- (iii) ca. 2 vekt-% bindemiddel;

- (iv) ca. 5 vekt-% desintegrasjonsmiddel;
- (v) ca. 2 vekt-% overflateaktivt middel; og
- (vi) ca. 1 vekt-% smøremiddel;

(c)

- 5 (i) ca. 5 vekt-% (R)-N-(5-(5-etyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-karboksamid eller et hydrat, et solvat, en polymorf eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- (ii) ca. 85 vekt-% fyllstoff;
- (iii) ca. 2 vekt-% bindemiddel;
- 10 (iv) ca. 5 vekt-% desintegrasjonsmiddel;
- (v) ca. 2 vekt-% overflateaktivt middel; og
- (vi) ca. 1 vekt-% smøremiddel;

(d)

- 15 (i) ca. 20 vekt-% (R)-N-(5-(5-etyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-karboksamid eller et hydrat, et solvat, en polymorf eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- (ii-1) ca. 44 vekt-% mannitol;
- (ii-2) ca. 26 vekt-% mikrokrySTALLinsk cellulose;
- (iii) ca. 2 vekt-% hydroksypropylcellulose;
- 20 (iv) ca. 5 vekt-% kroskarmellosenatrium;
- (v) ca. 2 vekt-% natriumlaurylsulfat; og

(vi) ca. 1 vekt-% magnesiumstearat;

(e)

5 (i) ca. 10 vekt-% (R)-N-(5-(5-etyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-karboksamid eller et hydrat, et solvat, en polymorf eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

(ii-1) ca. 50 vekt-% mannitol;

(ii-2) ca. 30 vekt-% mikrokrySTALLINSK cellulose;

(iii) ca. 2 vekt-% hydroksypropylcellulose;

(iv) ca. 5 vekt-% kroskarmellosenatrium;

10 (v) ca. 2 vekt-% natriumlaurylsulfat; og

(vi) ca. 1 vekt-% magnesiumstearat; eller

(f)

15 (i) ca. 5 vekt-% (R)-N-(5-(5-etyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-karboksamid eller et hydrat, et solvat, en polymorf eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

(ii-1) ca. 54 vekt-% mannitol;

(ii-2) ca. 31 vekt-% mikrokrySTALLINSK cellulose;

(iii) ca. 2 vekt-% hydroksypropylcellulose;

(iv) ca. 5 vekt-% kroskarmellosenatrium;

20 (v) ca. 2 vekt-% natriumlaurylsulfat; og

(vi) ca. 1 vekt-% magnesiumstearat.

5. Formulering ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, hvor formuleringen er for oral administrasjon; og/eller hvor formuleringen er for administrasjon én gang daglig.
6. Tablett omfattende:
- 5 (i) en kjerne som har en samlet kjernevekt omfattende:
- (a) en intragranulær komponent omfattende:
- (a-i) (R)-N-(5-(5-etyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-karboksamid eller et hydrat, et solvat, en polymorf eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- 10 (a-ii) et intragranulært fyllstoff;
- (a-iii) et intragranulært bindemiddel;
- (a-iv) et intragranulært desintegrasjonsmiddel; og
- (a-v) et intragranulært overflateaktivt middel;
- og
- 15 (b) en ekstragranulær komponent omfattende:
- (b-i) et ekstragranulært fyllstoff;
- (b-ii) et ekstragranulært desintegrasjonsmiddel; og
- (b-iii) et ekstragranulært smøremiddel;
- og valgfritt
- 20 (ii) et beleggsjikt omfattende et belegningsmiddel.
7. Tablett ifølge krav 6, hvor:



- (a) det intragranulære fyllstoff er valgt fra gruppen bestående av pulverisert cellulose, mikrokrySTALLinsk cellulose, silifisert mikrokrySTALLinsk cellulose, kaolin, kornstivelse, maisstivelse, stivelsesderivater, pregelatinisert stivelse, kalsiumfosfat, kalsiumhydrogenfosfat, dikalsiumfosfat, trikalsiumfosfat, komprimerbart sukker, sukkeralkohol, mannitol, sorbitol, maltitol, xylitol, laktitol, laktose, dekstrose, maltose, sukrose, glukose, fruktose, sakkarose, raffinose, dekstrater, trehalose, maltodekstriner og blandinger av hvilke som helst av de ovennevnte; og/eller
- (b) det intragranulære bindemiddel er valgt fra gruppen bestående av gummi arabicum, akasiegummi, alginat, algininsyre, kornstivelse, kopolyvidon, polyvinylpyrrolidon, gelatin, glycerylbehenat, hydroksyetylcellulose, hydroksypropylcellulose, karboksymetylcellulose, karboksymetylcellulosekalsium, karboksymetylcellulosenatrium, metylcellulose, hypromellose, laktose, polyvinylalkohol, povidon, polyetylenoksid, polyakrylater, potetstivelse, pregelatinisert stivelse, natriumalginat, natriumstivelse, natriumkarboksymetylcellulose, stivelse og blandinger av hvilke som helst av de ovennevnte; og/eller
- (c) det intragranulære desintegrasjonsmiddel er valgt fra gruppen bestående av algininsyre, kroskarmellosenatrium, cellulose, karboksymetylcellulosekalsium, karboksymetylcellulosenatrium, mikrokrySTALLinsk cellulose, krosopovidon, natriumstivelseglykolat, lav-substituert hydroksypropylcellulose, polacrillinkalium, pregelatinisert stivelse, delvis hydrolysert stivelse, natriumkarboksymetylstivelse, stivelse, natriumalginat, natriumkarboksymetylcellulose og blandinger av hvilke som helst av de ovennevnte; og/eller
- (d) det intragranulære overflateaktive middel er valgt fra gruppen bestående av cetylpyridinklorid, heptadekaetylenoksysetanol, lecitiner, polyoksyetylenstearat, nonoksynol 9, nonoksynol 10, oktoksynol 9, sorbitan-fettsyreestere, Span 20, Span 40, Span 60, Span 80, Span 85, polysorbater, polysorbat 20, polysorbat 21, polysorbat 40, polysorbat 60, polysorbat 61, polysorbat 65, polysorbat 80, natriumsalter av fettalkoholsulfater, natriumlaurylsulfat, natriumsalter av sulfosuksinater, natriumdioktylsulfosuksinat, delvise estere av fettsyrer med alkoholer, glycerinmonostearat, glycerylmonooleat, etere av fettalkoholer med polyoksyetylen, estere av fettsyrer med polyoksyetylen, kopolymerer av etylenoksid og propylenoksid (Pluronic®), benzalkoniumklorid, etoksylerte triglycerider og blandinger av hvilke som helst av de ovennevnte; og/eller

(e) det ekstragranulære fyllstoff er valgt fra gruppen bestående av pulverisert cellulose, mikrokrySTALLinsk cellulose, silifisert mikrokrySTALLinsk cellulose, kaolin, kornstivelse, maisstivelse, stivelsesderivater, pregelatinisert stivelse, kalsiumfosfat, kalsiumhydrogenfosfat, dikalsiumfosfat, trikalsiumfosfat, komprimerbart sukker, 5 sukkeralkohol, mannitol, sorbitol, maltitol, xylitol, laktitol, laktose, dekstroser, maltose, sukrose, glukose, fruktose, sakkarose, raffinose, dekstrater, trehalose, maltodekstriner og blandinger av hvilke som helst av de ovennevnte; og/eller

(f) det ekstragranulære desintegrasjonsmiddel er valgt fra gruppen bestående av algininsyre, kroskarmellosenatrium, cellulose, karboksymetylcellulosekalsium, 10 karboksymetylcellulosenatrium, mikrokrySTALLinsk cellulose, krospovidon, natriumstivelseglykolat, lav-substituert hydroksypropylcellulose, polacrillinkalium, pregelatinisert stivelse, delvis hydrolysert stivelse, natriumkarboksymetylstivelse, stivelse, natriumalginat, natriumkarboksymetylcellulose og blandinger av hvilke som helst av de ovennevnte; og/eller

(g) det ekstragranulære smøremiddel er valgt fra gruppen bestående av hydrogenert ricinusolje, magnesiumstearat, glycerylmonostearat, kalsiumstearat, glycerylbehenat, glyceroldistearat, glyceryldipalmitostearat, behenoylpolyoksy-8-glycerider, natriumstearyl fumarat, stearinsyre, talkum, sinkstearat, mineralolje, polyetylen glykol, poloksamer, natriumlaurylsulfat og blandinger av hvilke som helst 20 av de ovennevnte.

8. Tablett ifølge et hvilket som helst av kravene 6-7, hvor kjernen omfatter:

(a) en intragranulær komponent omfattende:

(a-i) ca. 1 % til ca. 80 % (R)-N-(5-(5-etyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-karboksamid eller et hydrat, 25 et solvat, en polymorf eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, beregnet på den samlede kjernevekt;

(a-ii) ca. 10 % til ca. 80 % intragranulært fyllstoff beregnet på den samlede kjernevekt;

(a-iii) ca. 0,1 % til ca. 10 % intragranulært bindemiddel beregnet på den 30 samlede kjernevekt;

(a-iv) ca. 0,1 % til ca. 5 % intragranulært desintegrasjonsmiddel beregnet på den samlede kjernevekt; og

(a-v) ca. 0,1 % til ca. 5 % intragranulært overflateaktivt middel beregnet på den samlede kjernevekt;

5 og

(b) en ekstragranulær komponent omfattende:

(b-i) ca. 5 % til ca. 15 % ekstragranulært fyllstoff beregnet på den samlede kjernevekt;

10 (b-ii) ca. 0,1 % til ca. 5 % ekstragranulært desintegrasjonsmiddel beregnet på den samlede kjernevekt; og

(b-iii) ca. 0,1 % til ca. 5 % ekstragranulært smøremiddel beregnet på den samlede kjernevekt.

9. Tablett ifølge et hvilket som helst av kravene 6-8, hvor kjernen omfatter:

(A)

15 (a) en intragranulær komponent omfattende:

(a-i) ca. 20 % (R)-N-(5-(5-etyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-karboksamid eller et hydrat, et solvat, en polymorf eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, beregnet på den samlede kjernevekt;

20 (a-ii-1) ca. 44 % mannitol beregnet på den samlede kjernevekt;

(a-ii-2) ca. 15 % mikrokrystallinsk cellulose beregnet på den samlede kjernevekt;

(a-iii) ca. 2 % hydroksypropylcellulose beregnet på den samlede kjernevekt;

(a-iv) ca. 3 % kroskarmellosenatrium beregnet på den samlede kjernevekt; og

(a-v) ca. 2 % natriumlaurylsulfat beregnet på den samlede kjernevekt;

5 og

(b) en ekstragranulær komponent omfattende:

(b-i) ca. 11 % mikrokrystallinsk cellulose beregnet på den samlede kjernevekt;

10 (b-ii) ca. 2 % kroskarmellosenatrium beregnet på den samlede kjernevekt; og

(b-iii) ca. 1 % magnesiumstearat beregnet på den samlede kjernevekt;

(B)

(a) en intragranulær komponent omfattende:

15 (a-i) ca. 10 % (R)-N-(5-(5-etyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-karboksamid eller et hydrat, et solvat, en polymorf eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, beregnet på den samlede kjernevekt;

(a-ii-1) ca. 50 % mannitol beregnet på den samlede kjernevekt;

20 (a-ii-2) ca. 19 % mikrokrystallinsk cellulose beregnet på den samlede kjernevekt;

(a-iii) ca. 2 % hydroksypropylcellulose beregnet på den samlede kjernevekt;

25 (a-iv) ca. 3 % kroskarmellosenatrium beregnet på den samlede kjernevekt; og

(a-v) ca. 2 % natriumlaurylsulfat beregnet på den samlede kjernevekt;

og

(b) en ekstragranulær komponent omfattende:

5 (b-i) ca. 11 % mikrokrySTALLinsk cellulose beregnet på den samlede kjernevekt;

(b-ii) ca. 2 % kroskarmellosenatrium beregnet på den samlede kjernevekt; og

10 (b-iii) ca. 1 % magnesiumstearat beregnet på den samlede kjernevekt; eller

(C)

(a) en intragranulær komponent omfattende:

15 (a-i) ca. 5 vekt-% (R)-N-(5-(5-etyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-karboksamid eller et hydrat, et solvat, en polymorf eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

(a-ii-1) ca. 54 vekt-% mannitol;

(a-ii-2) ca. 20 vekt-% mikrokrySTALLinsk cellulose;

(a-iii) ca. 2 vekt-% hydroksypropylcellulose;

20 (a-iv) ca. 3 vekt-% kroskarmellosenatrium; og

(a-v) ca. 2 vekt-% natriumlaurylsulfat;

og

(b) en ekstragranulær komponent omfattende:

(b-i) ca. 11 vekt-% mikrokrySTALLinsk cellulose;

(b-ii) ca. 2 vekt-% kroskarmellosenatrium; og

(b-iii) ca. 1 vekt-% magnesiumstearat.

10. Tablett ifølge et hvilket som helst av kravene 6-9, omfattende et beleggsjikt  
5 omfattende et belegningsmiddel; for eksempel hvor belegningsmidlet er valgt fra gruppen bestående av Opadry QX White 21A180025, Opadry I og Opadry II; for eksempel hvor belegningsmidlet er Opadry QX White 21A180025.

11. Tablett ifølge krav 6-8, hvor kjernen omfatter:

(A)

10 (a) en intragranulær komponent omfattende:

(a-i) ca. 2,5 mg (R)-N-(5-(5-etyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-karboksamid eller et hydrat, et solvat, en polymorf eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

15 (a-ii-1) ca. 27 mg mannitol;

(a-ii-2) ca. 10 mg mikrokrySTALLinsk cellulose;

(a-iii) ca. 1 mg hydroksypropylcellulose;

(a-iv) ca. 1,5 mg kroskarmellosenatrium; og

(a-v) ca. 1 mg natriumlaurylsulfat;

20 og

(b) en ekstragranulær komponent omfattende:

(b-i) ca. 5,5 mg mikrokrySTALLinsk cellulose;

(b-ii) ca. 1 mg kroskarmellosenatrium; og

(b-iii) ca. 0,5 mg magnesiumstearat;

(B)

(a) en intragranulær komponent omfattende:

5 (a-i) ca. 20 mg (R)-N-(5-(5-etyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-karboksamid eller et hydrat, et solvat, en polymorf eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

(a-ii-1) ca. 44 mg av den samlede kjernevekt mannitol;

10 (a-ii-2) ca. 15 mg av den samlede kjernevekt mikrokrySTALLinsk cellulose;

(a-iii) ca. 2 mg av den samlede kjernevekt hydroksypropylcellulose;

(a-iv) ca. 3 mg av den samlede kjernevekt kroskarmellosenatrium; og

15 (a-v) ca. 2 mg av den samlede kjernevekt natriumlaurylsulfat; og

(b) en ekstragranulær komponent omfattende:

(b-i) ca. 11 mg av den samlede kjernevekt mikrokrySTALLinsk cellulose;

20 (b-ii) ca. 2 mg av den samlede kjernevekt kroskarmellosenatrium; og

(b-iii) ca. 1 mg av den samlede kjernevekt magnesiumstearat;

(C)

(a) en intragranulær komponent omfattende:

(a-i) ca. 5 mg (R)-N-(5-(5-etyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-karboksamid eller et hydrat, et solvat, en polymorf eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

(a-ii-1) ca. 54 mg mannitol;

(a-ii-2) ca. 20 mg mikrokrySTALLinsk cellulose;

(a-iii) ca. 2 mg hydroksypropylcellulose;

(a-iv) ca. 3 mg kroskarmellosenatrium; og

(a-v) ca. 2 mg natriumlaurylsulfat;

og

(b) en ekstragranulær komponent omfattende:

(b-i) ca. 11 mg mikrokrySTALLinsk cellulose;

(b-ii) ca. 2 mg kroskarmellosenatrium; og

(b-iii) ca. 1 mg magnesiumstearat;

(D)

(a) en intragranulær komponent omfattende:

(a-i) ca. 40 mg av den samlede kjernevekt (R)-N-(5-(5-etyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-karboksamid eller et hydrat, et solvat, en polymorf eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

(a-ii-1) ca. 88 mg av den samlede kjernevekt mannitol;



(a-ii-2) ca. 30 mg av den samlede kjernevekt mikrokrySTALLinsk cellulose;

(a-iii) ca. 4 mg av den samlede kjernevekt hydroksypropyl-cellulose;

5 (a-iv) ca. 6 mg av den samlede kjernevekt kroskarmellosenatrium; og

(a-v) ca. 4 mg av den samlede kjernevekt natriumlaurylsulfat; og

(b) en ekstragranulær komponent omfattende:

10 (b-i) ca. 22 mg av den samlede kjernevekt mikrokrySTALLinsk cellulose;

(b-ii) ca. 4 mg av den samlede kjernevekt kroskarmellosenatrium; og

(b-iii) ca. 2 mg av den samlede kjernevekt magnesiumstearat;

(E)

15 (a) en intragranulær komponent omfattende:

(a-i) ca. 10 mg (R)-N-(5-(5-etyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-karboksamid eller et hydrat, et solvat, en polymorf eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

20 (a-ii-1) ca. 108 mg mannitol;

(a-ii-2) ca. 40 mg mikrokrySTALLinsk cellulose;

(a-iii) ca. 4 mg hydroksypropylcellulose;

(a-iv) ca. 6 mg kroskarmellosenatrium; og

(a-v) ca. 4 mg natriumlaurylsulfat;

og

(b) en ekstragranulær komponent omfattende:

(b-i) ca. 22 mg mikrokrySTALLinsk cellulose;

5 (b-ii) ca. 4 mg kroskarmellosenatrium; og

(b-iii) ca. 2 mg magnesiumstearat;

(F)

(a) en intragranulær komponent omfattende:

10 (a-i) ca. 7 mg (R)-N-(5-(5-etyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-karboksamid eller et hydrat, et solvat, en polymorf eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

(a-ii-1) ca. 35 mg mannitol;

(a-ii-2) ca. 13,3 mg mikrokrySTALLinsk cellulose;

15 (a-iii) ca. 1,4 mg hydroksypropylcellulose;

(a-iv) ca. 2,1 mg kroskarmellosenatrium; og

(a-v) ca. 1,4 mg natriumlaurylsulfat;

og

(b) en ekstragranulær komponent omfattende:

20 (b-i) ca. 7,7 mg mikrokrySTALLinsk cellulose;

(b-ii) ca. 1,4 mg kroskarmellosenatrium; og

(b-iii) ca. 0,7 mg magnesiumstearat; eller

(G)

(a) en intragranulær komponent omfattende:

5 (a-i) ca. 40 mg (R)-N-(5-(5-etyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-karboksamid eller et hydrat, et solvat, en polymorf eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

(a-ii-1) ca. 200 mg mannitol;

(a-ii-2) ca. 76 mg mikrokrySTALLinsk cellulose;

10 (a-iii) ca. 8 mg hydroksypropylcellulose;

(a-iv) ca. 12 mg kroskarmellosenatrium; og

(a-v) ca. 8 mg natriumlaurylsulfat;

og

(b) en ekstragranulær komponent omfattende:

15 (b-i) ca. 44 mg mikrokrySTALLinsk cellulose;

(b-ii) ca. 8 mg kroskarmellosenatrium; og

(b-iii) ca. 4 mg magnesiumstearat.

12. Fremgangsmåte ved fremstilling av en tablett ifølge et hvilket som helst av kravene 6-11, hvor fremgangsmåten omfatter å:

20 (1) fremstille granuler omfattende (R)-N-(5-(5-etyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-karboksamid eller et hydrat, et solvat, en polymorf eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, det intragranulære

yllstoff, det intragranulære bindemiddel, det intragranulære desintegrasjonsmiddel og det intragranulære overflateaktive middel;

(2) male opp granulene som omfatter (R)-N-(5-(5-etyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-karboksamid eller et hydrate, et solvat, en polymorf eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, det intragranulære yllstoff, det intragranulære bindemiddel, det intragranulære desintegrasjonsmiddel og det intragranulære overflateaktive middel, for å danne den intragranulære komponent;

(3) blande den intragranulære komponent med det ekstragranulære yllstoff, det ekstragranulære desintegrasjonsmiddel og det ekstragranulære smøremiddel for å danne en endelig blanding;

(4) komprimere den endelige blanding for å danne kjernen;

(5) valgfritt belegge kjernen med beleggsjiktet;

for eksempel hvor de fremstilte granuler som omfatter (R)-N-(5-(5-etyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-karboksamid eller et hydrate, et solvat, en polymorf eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, det intragranulære yllstoff, det intragranulære bindemiddel, det intragranulære desintegrasjonsmiddel og det intragranulære overflateaktive middel omfatter et våtgranuleringstrinn; for eksempel hvor våtgranuleringstrinnet ytterligere omfatter et våtoppmalingstrinn.

13. Fremgangsmåte ifølge krav 12, hvor de fremstilte granuler som omfatter (R)-N-(5-(5-etyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-karboksamid eller et hydrate, et solvat, en polymorf eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, det intragranulære yllstoff, det intragranulære bindemiddel, det intragranulære desintegrasjonsmiddel og det intragranulære overflateaktive middel ytterligere omfatter å tørke granulene.

14. Fremgangsmåte ifølge krav 12 eller 13, omfattende å belegge kjernen med beleggsjiktet.

15. Formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, eller tablett ifølge et hvilket som helst av kravene 6-11, for anvendelse ved behandling av hjertesykdom i et individ som har behov for det.
- 5 16. Formulering eller tablett ifølge krav 15, for anvendelse ved behandling av hjertesykdom i et individ som har behov for det, hvor hjertesykdommen er hypertrofisk kardiomyopati (HCM).
- 10 17. Formulering eller tablett ifølge krav 16, for anvendelse ved behandling av hypertrofisk kardiomyopati (HCM) i et individ som har behov for det, hvor HCM-sykdommen er obstruktiv eller ikke-obstruktiv eller er forbundet med en sarkomer og/eller ikke-sarkomer mutasjon.
18. Formulering eller tablett ifølge krav 15, for anvendelse ved behandling av hjertesykdom i et individ som har behov for det, hvor hjertesykdommen er hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon (HFpEF).