



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 4084778 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07C 15/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.01.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.11.01
(86)	European Application Nr.	20845854.7
(86)	European Filing Date	2020.12.30
(87)	The European Application's Publication Date	2022.11.09
(30)	Priority	2019.12.30, US, 201962955062 P 2019.12.30, US, 201962955073 P 2020.01.31, US, 202062968695 P 2020.01.31, US, 202062968724 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	Deciphera Pharmaceuticals, LLC, 200 Smith Street, Waltham, MA 02451, USA
(72)	Inventor	KAUFMAN, Michael, D., 200 Smith Street, Waltham, MA 02451, USA BONE, Scott, 1201 NW Wall Street, Suite 200, Bend, OR 97703, USA BLOOM, Corey, 1201 NW Wall Street, Suite 200, Bend, OR 97703, USA JORDAN, Fred, 1201 NW Wall Street, Suite 200, Bend, OR 97703, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	AMORPHOUS KINASE INHIBITOR FORMULATIONS AND METHODS OF USE THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A1-2020/185812 US-B1- 8 461 179 TANNO FUMIÉ ET AL: "Evaluation of hypromellose acetate succinate (HPMCAS) as a carrier in solid dispersions", JOURNAL DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY, NEW YORK, NY, US, vol. 30, no. 1, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 9-17, XP009124621, ISSN: 0363-9045, DOI: 10.1081/DDC-120027506

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/>

4084778

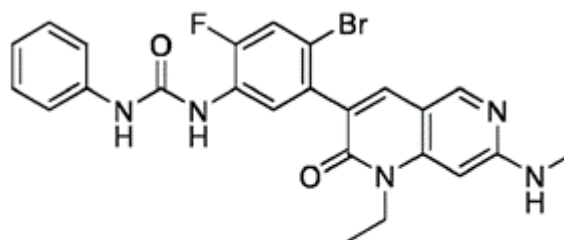
1

Patentkrav

1. Farmasøytisk akseptabel sammensetning for oral administrering, sammensetningen omfattende:

(i) en fast dispersjon, hvor den faste dispersjonen omfatter:

5 den amorge formen av en forbindelse representert ved formel (I):



Formel (I)

og en farmasøytisk akseptabel polymer; og

(ii) én eller flere farmasøytisk akseptable tilsetninger.

10

2. Farmasøytisk akseptabel sammensetning ifølge krav 1, hvor:

(i) den faste dispersjonen ikke har mer enn omtrent 5% vekt/vekt av noen som helst krystallinsk form av forbindelsen; og/eller

(ii) den faste dispersjonen har i det vesentlige ingen påviselig mengde av noen som helst

15 krystallinsk form av forbindelsen; og/eller

(iii) den amorge formen har et pulver-røntgendiffraksjonsmønster i det vesentlige som vist i figur 1; og/eller

(iv) sammensetningen ikke inneholder mer enn omtrent 5% (vekt/vekt) av noen helst krystallinsk form av forbindelsen i aggregatet når den eksponeres for 60% eller 75% relativ fuktighet

20 ved 25 °C i 1 måned, 3 måneder eller 6 måneder; og/eller

(v) sammensetningen omfatter omtrent 10 vekt% til omtrent 30 vekt%, omtrent 20 vekt% til omtrent 30 vekt% eller omtrent 25 vekt% av forbindelsen basert på den totale vekten av den faste dispersjonen.

25 3. Farmasøytisk akseptabel sammensetning ifølge krav 1 eller krav 2, hvor den farmasøytisk akseptable polymeren er valgt fra gruppen bestående av: polyvinylpyrrolidon, polyetylenoksid, polyetylenglykol, poly(vinylpyrrolidon-ko-vinylacetat), polyoksyetylen-polyoksypropylen-blokkopolymerer, podede kopolymerer bestående av polyetylenglykol, polyvinylkaprolaktam og

polyvinylacetat, polymetakrylater, polyoksyetylenalkyletere, polyoksyetylen-ricinusoljer, polykaprolaktam, polymelkesyre, polyglykolsyre, poly(melke-glykol)syre, lipider, cellulose, pullulan, dekstran, maltodekstrin, hyaluronsyre, polysialsyre, kondroitinsulfat, heparin, fucoidan, pentosan-polysulfat, spirulan, hydroksypropyl-metylcelluloseacetat suksinat, hydroksypropyl-

5 metylcellulosepropionat-suksinat, hydroksypropyl-metylcellulose-ftalat, celluloseacetat-ftalat, celluloseacetat-trimellitat, metylcelluloseacetat-ftalat, hydroksypropylcelluloseacetat-ftalat, celluloseacetat-tereftalat, celluloseacetat-isoftalat, karboksymetyletylcellulose, hydroksypropyl-metylcellulose, hydroksypropyl-metylcelluloseacetat-ftalat, hydroksypropyl-metylcellulosepropionat-ftalat, hydroksypropyl-metylcelluloseacetat-trimellitat, hydroksypropyl-metylcellulosepropionat-

10 trimellitat, celluloseacetat-suksinat, metylcelluloseacetat-suksinat, dekstran, dekstranacetat, dekstranpropionat, dekstransuksinat, dekstranacetatpropionat, dekstranacetatsuksinat, dekstranpropionatsuksinat, dekstranacetatpropionatsuksinat, poly(metakrylsyre-ko-metylmetakrylat) 1: 1, poly(metakrylsyre-ko-metylmetakrylat) 1:2, poly(metakrylsyre-ko-etylakrylat) 1: 1, hydroksyetylcellulose, metylcellulose og hydroksypropylcellulose, polymetakrylsyre-etylakrylat,

15 polymetakrylsyre-metylmetakrylat, polymetylmetakrylat-etylakrylat, polytrimetylammonioetyl-metakrylatklorid-metylmetakrylat-etylakrylat og poly(butylmetakrylat-ko-(2-dimetylaminoetyl)metakrylat-ko-metylmetakrylat), og blandinger derav, for eksempel hvor den farmasøytisk akseptable polymeren er valgt fra gruppen bestående av: polyvinylpyrrolidon, polyetylenoksid, polyetylenglykol, poly(vinylpyrrolidon-ko-vinylacetat), polyoksyetylen-

20 polyoksypropylen-blokkopolymerer, podede kopolymerer bestående av polyetylenglykol, polyvinylkaprolaktam og polyvinylacetat, polymetakrylater, polyoksyetylenalkyletere, polyoksyetylen-ricinusoljer, polykaprolaktam, polymelkesyre, polyglykolsyre, poly(melke-glykol)syre, lipider, cellulose, pullulan, dekstran, maltodekstrin, hyaluronsyre, polysialsyre, kondroitinsulfat, heparin, fucoidan, pentosanpolysulfat, spirulan, hydroksypropyl-metylcelluloseacetat-suksinat,

25 hydroksypropyl-metylcellulosepropionat-suksinat, hydroksypropyl-metylcelluloseftalat, celluloseacetat-ftalat, celluloseacetat-trimellitat, metylcelluloseacetat-ftalat, hydroksypropyl-celluloseacetat-ftalat, celluloseacetat-tereftalat, celluloseacetat-isoftalat, karboksymetyl-etylcellulose, hydroksypropyl-metylcellulose, hydroksypropyl-metylcelluloseacetat-ftalat, hydroksypropyl-metylcellulose propionat-ftalat, hydroksypropyl-metylcelluloseacetat-trimellitat,

30 hydroksypropyl-metylcellulosepropionat-trimellitat, celluloseacetat-suksinat, metylcelluloseacetat-suksinat, dekstran, dekstranacetat, dekstranpropionat, dekstransuksinat, dekstranacetat-propionat, dekstranacetat-suksinat, dekstranpropionat-suksinat, dekstranacetat-propionatsuksinat, poly(metakrylsyre-ko-metylmetakrylat) 1: 1, poly(metakrylsyre-ko-metylmetakrylat) 1:2, poly(metakrylsyre-ko-etyl akrylat) 1: 1, og blandinger derav, for eksempel hvor den farmasøytisk

4084778

3

akseptable polymeren er hydroksypropyl-metylcelluloseacetat-suksinat.

4. Farmasøytisk akseptabel sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor:

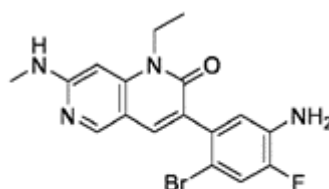
(i) forbindelsen og den farmasøytisk akseptable polymeren foreligger i et forhold av

5 forbindelse:polymer fra omtrent 40:60 til omtrent 10:90, fra omtrent 30:70 til omtrent 20:80 eller omtrent 25:75; og/eller

(ii) den faste dispersjonen er en fast sprøytetørket dispersjon; og/eller

(iii) den faste dispersjonen har en løselighet i vann ved pH 6,5 på omtrent 120 µg/mL ved 25°C eller en løselighet i vann ved pH 2 på omtrent 178 µg/mL ved 25 °C; og/eller

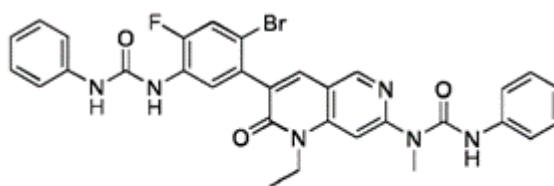
10 (iv) sammensetningen omfatter mindre enn omtrent 10 vekt%, mindre enn omtrent 3 vekt% eller mindre enn omtrent 1 vekt% eller omtrent 0,1 vekt% til omtrent 0,5 vekt% eller omtrent 0,01 vekt% til omtrent 0,1 vekt% av en forbindelse representert ved formel (II):



Formel (II)

15 basert på vekten av forbindelsen med formel (I); og/eller

(v) sammensetningen omfatter mindre enn omtrent 10 vekt%, mindre enn omtrent 3 vekt% eller mindre enn omtrent 1 vekt%, eller omtrent 0,1 vekt% til omtrent 0,5 vekt% eller omtrent 0,01 vekt% til omtrent 0,1 vekt% av en forbindelse representert ved formel (III):



Formel (III)

20

basert på vekten av forbindelsen med formel (I).

5. Farmasøytisk akseptabel sammensetning ifølge krav 1, som er:

(i) for oralt å levere til en pasient 50 mg av forbindelsen representert ved formel (I),

25 omfattende:

en intragranulær blanding, hvor den intragranulære blandingen omfatter:

4084778

4

en fast dispersjon med 50 mg av forbindelsen, hvor forbindelsen foreligger i amorf form, hydroksypropyl-metylcelluloseacetat-suksinat; et bulkmiddel og/eller fyllstoff; og et smøremiddel og/eller et glidemiddel; og

en ekstragranulær blanding omfattende et glidemiddel og/eller et smøremiddel; eller

- 5 (ii) for oralt å levere til en pasient 50 mg av forbindelsen representert ved formel (I), omfattende:

en fast dispersjon med 50 mg av forbindelsen, hvor forbindelsen foreligger i amorf form, og hydroksypropyl-metylcelluloseacetat-suksinat;

et bulkmiddel,

- 10 et fyllstoff, og

et smøremiddel og/eller et glidemiddel; eller

(iii) en tablett med 50 mg av forbindelsen representert ved formel (I), omfattende:

en intragranulær blanding, hvor den intragranulære blandingen omfatter:

en fast dispersjon med 50 mg av forbindelsen, hvor forbindelsen foreligger i amorf form, og

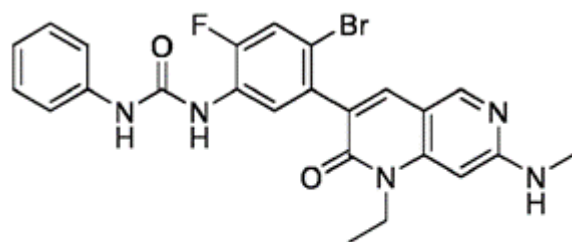
- 15 hydroksypropyl-metylcelluloseacetat-suksinat;

omtrent 25-35 vekt% av et bulkmiddel, for eksempel mikrokrySTALLinsk cellulose, basert på den totale mengden av den farmasøytiske sammensetningen;

omtrent 25-35 vekt% av et fyllstoff, for eksempel laktose eller et hydrat derav, basert på den totale mengden av den farmasøytiske sammensetningen; og

- 20 en ekstragranulær blanding omfattende et glidemiddel og/eller et smøremiddel.

6. Farmasøytisk akseptabel sammensetning ifølge krav 1, som er en tablett med 50 mg av en forbindelse representert ved formel (I):



Formel (I)

25

hvor tablettten omfatter:

en fast dispersjon med 50 mg av forbindelsen, hvor forbindelsen foreligger i amorf form, og hydroksypropyl-metylcelluloseacetat-suksinat;

omtrent 25-35 vekt% mikrokrySTALLinsk cellulose basert på den totale vekten av tablettten; og

4084778

5

omtrent 25-35 vekt% laktose eller et hydrat derav basert på den totale mengden av den farmasøytiske sammensetningen,

eventuelt hvor tablettene videre omfatter minst én av: magnesiumstearat, krospovidon og silisiumdioksid; og/eller tablettene desintegrerer på mindre enn 1 minutt, som testet med bruk av USP

5 <701> for ubelagte tabletter.

7. Farmasøytisk akseptabel sammensetning ifølge krav 1, som er for oralt å levere 50 mg av forbindelsen representert ved formel (I), omfattende:

en intragranulær blanding, hvor den intragranulære blandingen omfatter:

10 en fast dispersjon med 50 mg av forbindelsen, hvor forbindelsen foreligger i amorf form, og hydroksypropyl-metylcelluloseacetat-suksinat;

omtrent 25-35 vekt% mikrokrySTALLinsk cellulose basert på den totale mengden av den farmasøytiske sammensetningen;

15 omtrent 25-35 vekt% laktose eller et hydrat derav basert på den totale mengden av den farmasøytiske sammensetningen;

omtrent 5 vekt% krospovidon basert på den totale mengden av den farmasøytiske sammensetningen;

omtrent 0,5 vekt% silisiumdioksid basert på den totale mengden av den farmasøytiske sammensetningen; og

20 omtrent 0,5 vekt% magnesiumstearat basert på den totale mengden av den farmasøytiske sammensetningen; og

en ekstragranulær blanding omfattende omtrent 0,5 vekt% silisiumdioksid basert på den totale mengden av den farmasøytiske sammensetningen; og (ii) omtrent 0,5 vekt% magnesiumstearat basert på den totale mengden av den farmasøytiske sammensetningen.

25

8. Farmasøytisk akseptabel sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvor sammensetningen eller tablettene frigjør minst 80% av forbindelsen etter 10 minutter til 40 minutter, for eksempel etter 20 minutter, når sammensetningen testes i 900 mL natriumacetatbuffer ved pH 4,5 med bruk av et USP Apparat II (Paddle-metode) ved 37 °C, med en paddle-hastighet på 75 rpm.

30

9. Sammensetning som angitt i et hvilket som helst av kravene 1 til 8 for bruk i en fremgangsmåte ved behandling en sykdom valgt fra gruppen bestående av gastrointestinale stromale tumorer (GIST), NF-1-defisiente gastrointestinale stromale tumorer, suksinat-dehydrogenase-(SDH)-defisiente gastrointestinale stromale tumorer, KIT-drevne gastrointestinale stromale tumorer,

PDGFRA-drevne gastrointestinale stromale tumorer, melanom, akutt myeloid leukemi, kimcelletumorer av seminomer eller dysgerminomer, mastocytose, mastcelleleukemi, lungeadenokarsinom, plateepitel-lungekreft, glioblastom, gliom, pediatisk gliom, astrocytomer, sarkomer, ondartet perifer nerveskjedesarkom, intinale sarkomer, hypereosinofilt syndrom, idiopatisk hypereosinofilt syndrom, kronisk eosinofil leukemi, eosinofili-assosiert akutt myeloid leukemi, lymfoblastisk T-celle lymfom og ikke-småcellet lungekreft hos en pasient med behov for dette, omfattende å administrere til pasienten en terapeutisk virksam mengde av sammensetningen.

10. Sammensetning som angitt i et hvilket som helst av kravene 1 til 8 for bruk i en fremgangsmåte ved behandling en sykdom valgt fra:

(i) gruppen bestående av gastrointestinale stromale tumorer (GIST), KIT-drevne gastrointestinale stromale tumorer, PDGFRA-drevne gastrointestinale stromale tumorer, lungekreft, glioblastom, et gliom, ondartet perifer nerveskjedesarkom, og hypereosinofilt syndrom;

(ii) gruppen bestående av KIT-drevet kimcelletumor (f.eks. testikulær kimcelle), KIT-drevet hudkreft og KIT-drevet nyrecellekarsinom;

(iii) gruppen bestående av peniskreft, PDGFRA-drevet peniskreft, prostatakreft, PDGFRA-drevet prostatakreft, PDGFRA-drevet ikke-melanom hudkreft, PDGFRA-drevet gliom, PDGFRA-drevet sarkom, PDGFRA-drevet glioblastom og PDGFRA-drevet bukspyttkjertelkreft; eller

(iv) gruppen bestående av vaginalkreft, prostatakreft, peniskreft, ikke-melanom hudkreft, melanom og brystsarkom, hvor sykdommen omfatter en PDGFRAB-mutasjon, omfattende å administrere til pasienten en terapeutisk virksam mengde av sammensetningen.

11. Sammensetning for bruk ifølge krav 9, hvor sykdommen er gastrointestinale stromale tumorer (GIST).

12. Sammensetning for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 9 - 11, hvor sykdommen er forårsaket av kinaseaktiviteten av c-KIT og/eller PDGFRA og/eller onkogene former derav.

13. Fremgangsmåte for fremstilling av den faste dispersjonen angitt i et hvilket som helst av kravene 1 til 5, fremgangsmåten omfattende å:

(a) blande forbindelsen med formel (I), et løsemiddel, polymeren og vann for å frembringe en suspensjon;

4084778

7

(b) eventuelt omrøre og/eller blande suspensjonen mens det opprettholdes en temperatur på omtrent 10 til omtrent 25 °C;

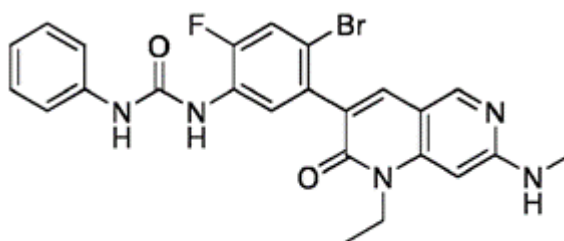
(c) varme opp suspensjonen for å løse opp de suspenderte partiklene før innføring inn i en sprøytetørker, eventuelt hvor oppvarming omfatter å føre suspensjonen gjennom en inline

5 varmeveksler; og

(d) sprøytetørke suspensjonen for å frembringe en sprøytetørket dispersjon;

(e) tørke den sprøytetørkede dispersjonen; og derigjennom frembringe den faste dispersjonen.

10 14. Fast dispersjon omfattende en amorf form av en forbindelse med formel (I)



Formel (I)

fremstilt med fremgangsmåten ifølge krav 13.