



(12) Translation of new
European patent specification
After opposition procedure

(11) NO/EP 2278960 B2

NORWAY (19) NO
(51) Int Cl.

A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2017.04.24
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.11.30
(45)	Decision of the opposition in EPO	2019.11.13
	Decision of the opposition in NIPO	2020.02.17
(86)	European Application Nr.	09721703.8
(86)	European Filing Date	2009.03.12
(87)	The European Application's Publication Date	2011.02.02
(30)	Priority	2008.03.17, WO, PCT/IB08/050995
(84)	Designated Contracting States:	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 ; SE ; SI ; SK ; TR
(73)	Proprietor	Actelion Pharmaceuticals Ltd., Gewerbestrasse 16, 4123 Allschwil, Sveits
(72)	Inventor	BROSSARD, Patrick, Spitzwaldstrasse 104, CH-4123 Allschwil, Sveits DINGEMANSE, Jasper, Lützelbachweg 28, CH-4123 Allschwil, Sveits NAYLER, Oliver, Hangstrasse 38, CH-4144 Arlesheim, Sveits SCHERZ, Michael, Eigenweg 11, CH-4107 Ettingen, Sveits STEINER, Beat, Zugerstrasse 3, CH-4143 Dornach, Sveits
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	DOSING REGIMEN FOR A SELECTIVE SIP1 RECEPTOR AGONIST
(56)	References Cited:	US-B2- 7 435 828 WO-A-2005/054215 DAVIDOV T ET AL: "Chronic nitric oxide synthase blockade desensitizes the heart to the negative metabolic effects of nitric oxide" LIFE SCIENCES, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 79, no. 17, 20 September 2006 (2006-09-20), pages 1674-1680, XP025191767 ISSN: 0024-3205 [retrieved on 2006-09-20] FROLKIS V V: "The role of "invertors" (intracellular activators) in age-related changes in cell response to hormones" EXPERIMENTAL GERONTOLOGY, vol. 30, no. 3-4, 1995, pages 401- 414, XP002535281 ISSN: 0531-5565 ANONYMOUS: "Actelion's Orally Active Selective S1P1 Receptor Agonist to be Jointly Developed/Promoted with Roche in Autoimmune Disorders and Transplantation; Deal Potentially

Worth Well Over US\$630 Million to Actelion" MUSCULOSKELETAL REPORT, [Online] 20 July 2006 (2006-07-20), page 1, XP002535280 New York, NY 10016, USA Retrieved from the Internet: URL:<http://www.mskreport.com/print.cfm?articleID=827>> [retrieved on 2009-07-03]

HUWILER A ET AL: "New players on the center stage: Sphingosine 1-phosphate and its receptors as drug targets" BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, PERGAMON, OXFORD, GB, vol. 75, no. 10, 5 January 2008 (2008-01-05), pages 1893-1900, XP022620527 ISSN: 0006-2952 [retrieved on 2008-01-05]

KOVARIK JOHN M ET AL: "A mechanistic study to assess whether isoproterenol can reverse the negative chronotropic effect of fingolimod" JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, vol. 48, no. 3, 24 January 2008 (2008-01-24), pages 303-310, XP002534499 ISSN: 0091-2700

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.** (R)-5-[3-klor-4-(2,3-dihydroksy-propoksy)-benz[Z]yliden]-2-([Z]-propylimino)-3-otolyl-tiazolidin-4-on (forbindelse 1), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i behandling og/eller forebygging av sykdommer eller lidelser valgt fra en gruppe som omfatter

avstøtning av transplanterte organer, transplantat-mot-vert-sykdommer forårsaket av stamcelletransplantasjon, autoimmune syndromer valgt fra reumatoid artritt, multipl sklerose, inflammatorisk tarmsykdom valgt fra Crohns sykdom og ulcerøs kolitt, psoriasis, psoriasisartritt, Hashimotos tyreoiditt og uveoretinitt, atopiske sykdommer valgt fra rhinitt, konjunktivitt og dermatitt, astma, diabetes type I, postinfeksiøse autoimmune sykdommer valgt fra revmatisk feber og postinfeksiøs glomerulonefritt, solid kreft og tumormetastase, hvorved forbindelse 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav skal administreres oralt til et menneske på en slik måte at forbindelse 1 under den første behandlingsfasen administreres i en første dose som er mellom 2 til 5 ganger eller 5 til 16 ganger lavere enn måldosen, til ingen ytterligere akutt reduksjon av hjerterytme oppstår, hvori akutt reduksjon av hjerterytme henviser til en reduksjon i hjerterytme fra før doseverdier på 10 eller flere slag per minutt som er maks. innen 1-3 timer etter administrering av legemiddelet,

fulgt av dosetitrering til måldosen,

hvori måldosen er 20 eller 40 mg av forbindelse 1, som skal administreres oralt en gang daglig,

hvorved dosen under måldosen skal administreres ved en doseringsfrekvens én eller to ganger daglig og

hvorved dosetitreringen til måldosen skal gjøres i ett eller flere doseintervaller.
- 2.** Forbindelse 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, til anvendelse ifølge krav 1, hvori måldosen er 20 mg av forbindelse 1 som skal administreres oralt en gang daglig.
- 3.** Forbindelse 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, til anvendelse ifølge krav 1, hvori måldosen er 40 mg av forbindelse 1, som skal administreres oralt en gang daglig.
- 4.** Forbindelse 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvorved en dose under måldosen skal administreres til pasienten under de første 2 til 4 dagene i behandlingen.

5. Forbindelse 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, til anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvorved forbindelse 1 skal administreres med 5 mg oralt en gang daglig i tre dager i den første behandlingsfasen, fulgt av titrering til 10 mg oralt en gang daglig i tre dager, fulgt av en titrering til måldosen på 20 mg gitt oralt en gang daglig.

6. Forbindelse 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, til anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvorved forbindelse 1 skal administreres med 5 mg oralt en gang daglig i tre dager i den første behandlingsfasen, fulgt av titrering til måldosen på 20 mg gitt oralt en gang daglig.

7. Forbindelse 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori sykdommene eller lidelsene som skal behandles og/eller forebygges er valgt fra gruppen bestående av avstøtning av transplanterte organer valgt fra nyre, lever, hjerte og lunge; transplantat-mot-vert-sykdommer forårsaket av stamcelletransplantasjon, autoimmune syndromer valgt fra reumatoid artritt, multippel sklerose, psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom og Hashimotos tyreoiditt; og atopisk eksem.

8. Forbindelse 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori sykdommene eller lidelsene som skal behandles og/eller forebygges er valgt fra multippel sklerose og psoriasis.

9. Forbindelse 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori sykdommen eller lidelsen som skal behandles er multippel sklerose.