



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2378876 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A01N 43/42 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/14 (2017.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.05.06
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.11.14
(86)	European Application Nr.	09837849.0
(86)	European Filing Date	2009.12.11
(87)	The European Application's Publication Date	2011.10.26
(30)	Priority	2008.12.19, US, 139536 P 2009.01.14, US, 144731 P 2009.01.15, US, 205145 P
(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 ; SM ; TR
	Designated Extension States:	AL; BA; RS
(73)	Proprietor	Medicis Pharmaceutical Corporation, 7720 North Dobson Road, Scottsdale, AZ 85256, USA
(72)	Inventor	NORDSIEK, Michael, T., 737 Bair Road, Berwyn, PA 19312, USA LEVY, Sharon, F., 404 East Mount Airy Avenue, Philadelphia, PA 19119, USA LEE, James, H., 106 Old Lancaster Road, Devon, PA 19331, USA KULP, James, H., 104 Crosspointe Drive, West Chester, PA 19380, USA BALAJI, Kodumudi, S., 3004 Honeymead Road, Downingtown, PA 19335, USA MENG, Tze-Chiang, 1115 Trappers Court, Lino Lakes, MN 55038, USA WU, Jason, J., 608 Trephanny Lane, Wayne, PA 19087, USA BAHM, Valyn, S., 210 Dylan Lane, Phoenixville, PA 19460, USA BABILON, Robert, 510 Fancy Hill Road, Boyertown, PA 19512, USA

(74) Agent or Attorney BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **LOWER DOSAGE STRENGTH IMIQUIMOD FORMULATIONS AND SHORT DOSING REGIMENS FOR TREATING ACTINIC KERATOSIS**

(56) References

Cited:

SWANSON N ET AL: "Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: Results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 2-week cycles", JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY, C.V. MOSBY, ST. LOUIS, MO, US, vol. 62, no. 4, 1 April 2010 (2010-04-01), pages 582-590, XP027031604, ISSN: 0190-9622 [retrieved on 2010-02-04], K. GEBAUER ET AL: "Effect of dosing frequency on the safety and efficacy of imiquimod 5% cream for treatment of actinic keratosis on the forearms and hands: a phase II, randomized placebo-controlled trial", BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY, vol. 161, no. 4, 1 October 2009 (2009-10-01), pages 897-903, XP55036934, ISSN: 0007-0963, DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09260.x, JOSEPH L JORIZZO: "Current and Novel Treatment Options for Actinic Keratosis", JOURNAL OF CUTANEOUS MEDICINE AND SURGERY ; INCORPORATING MEDICAL AND SURGICAL DERMATOLOGY, SPRINGER-VERLAG, NE, vol. 8, no. 3, 1 December 2004 (2004-12-01), pages 13-21, XP019368360, ISSN: 1615-7109, US-A1- 2008 280 943, HANKE C W ET AL: "Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: Results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 3-week cycles", JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY, C.V. MOSBY, ST. LOUIS, MO, US, vol. 62, no. 4, 1 April 2010 (2010-04-01), pages 573-581, XP026942785, ISSN: 0190-9622, DOI: 10.1016/J.JAAD.2009.06.020 [retrieved on 2010-02-04], A. ALOMAR ET AL: "Vehicle-controlled, randomized, double-blind study to assess safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily 3 days per week in one or two courses of treatment of actinic keratoses on the head", BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY, vol. 157, no. 1, 1 July 2007 (2007-07-01), pages 133-141, XP55036836, ISSN: 0007-0963, DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.07942.x, KORMAN ET AL.: 'Dosing With 5% Imiquimod Cream 3 Times per Week for the Treatment of Actinic Keratosis.' ARCH DERMATOL. vol. 141, 2005, pages 467 - 473, XP008140915, WO-A1-2008/098232, JORIZZO ET AL.: 'Vehicle-Controlled, Double-Blind, Randomized Study of Imiquimod 5% Cream Applied 3 Days Per Week in One or Two Courses of Treatment for Actinic Keratoses on the Head.' JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY vol. 57, no. 2, August 2007, pages 265 - 268, XP022140815, CHEN ET AL.: 'Short-Course Therapy with Imiquimod 5% Cream for Solar Keratoses: A Randomized Controlled Trial.' AUSTRALASIAN JOURNAL OF DERMATOLOGY vol. 44, 2003, pages 250 - 255, XP008143820

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/>

P A T E N T K R A V

1. Farmasøytisk formulering omfattende imikvimod i en mengde, uttrykt i vekt, på 2,5% eller 3,75% for anvendelse ved behandling av aktinisk keratose, omfattende
5 påføring av imikvimodformuleringen på et behandlingsområde en gang daglig, hver dag, i en total behandlingsperiode på opptil 4 uker inkludert en mellomliggende hvileperiode på opptil 2 uker for å oppnå i det minste delvis fjerning av AK-lesjoner.
2. Farmasøytisk formulering omfattende imikvimod for anvendelse ifølge krav 1,
10 omfattende påføring av imikvimodformuleringen på et behandlingsområde en gang daglig, hver dag i opptil to uker for å fullføre en første syklus, hvile i opptil to uker, hvori ingen imikvimodformulering anvendes på individet, påføring av imikvimodformuleringen på behandlingsområdet en gang daglig, hver dag i opptil to uker for å fullføre en andre syklus, for å oppnå i det minste delvis fjerning av AK-
15 lesjoner.
3. Farmasøytisk formulering omfattende imikvimod for anvendelse ifølge krav 1, omfattende påføring av imikvimodformuleringen på et behandlingsområde en gang daglig, hver dag i to uker for å fullføre en første syklus, hvile i to uker, hvori ingen
20 imikvimodformulering anvendes på individet, påføring av imikvimodformuleringen på behandlingsområdet en gang daglig, hver dag i to uker for å fullføre en andre syklus, for å oppnå i det minste delvis fjerning av AK-lesjoner.
4. Farmasøytisk formulering omfattende imikvimod for anvendelse ifølge krav 1,
25 hvori imikvimodformuleringen omfatter en fettsyre.
5. Farmasøytisk formulering omfattende imikvimod for anvendelse ifølge krav 1, hvori fettsyren er valgt fra en gruppe bestående av stearinsyre, palmitinsyre, uraffinerte oljesyre, linolsyre, isostearinsyre og super-raffinert oljesyre.
30
6. Farmasøytisk formulering omfattende imikvimod for anvendelse ifølge krav 4, hvori fettsyren er uraffinert oljesyre.
7. Farmasøytisk formulering omfattende imikvimod for anvendelse ifølge krav 4,
35 hvori fettsyren er raffinert oljesyre.

8. Farmasøytisk formulering omfattende imikvimod for anvendelse ifølge krav 4, hvori fettsyre er isostearinsyre.

5 9. Farmasøytisk formulering omfattende imikvimod for anvendelse ifølge krav 1, hvori imikvimodformuleringen er valgt fra en gruppe formuleringer omfattende:

Hjelpestoffer	% Vekt/vekt	% Vekt/vekt	% Vekt/vekt	% Vekt/vekt	% Vekt/vekt	% Vekt/vekt
Formulering	109	110	111	112	113	114
Fettsyre*	15,00	15,00	15,00	20,00	15,00	20,00
Cetylalkohol	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20
Stearylalkohol	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10
Hvit petrolatum	2,50	3,00	2,00	3,00	6,00	3,00
Polysorbat 60	3,40	3,40	3,40	3,40	3,00	3,00
Sorbitanmonostearat	0,60	0,60	0,60	0,60	1,00	1,00
Glycerin	2,00	2,00	5,00	2,00	5,00	3,00
Xantangummi	0,50	0,50	0,50	0,50	0,75	0,75
Renset vann	65,98	65,48	63,48	60,48	59,23	59,23
Benzylalkohol	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Metylparaben	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Propylparaben	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Imikvimod	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
Totalt	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Hjelpestoffer	% Vekt/vekt	% Vekt/vekt	% Vekt/vekt	% Vekt/vekt	% Vekt/vekt	% Vekt/vekt
Formulering	115	116	117	118	119	120
Fettsyre*	15,00	15,00	15,00	25,00	18,0	25,00
Cetylalkohol	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,70
Stearylalkohol	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,80
Hvit petrolatum	3,00	6,00	6,00	3,00	5,00	3,00

Polysorbat 60	3,40	3,40	3,00	3,40	3,00	3,40
Sorbitanmonostearat	0,60	0,60	1,00	0,50	1,00	0,60
Glycerin	2,00	5,00	5,00	2,00	5,00	2,00
Xantangummi	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Renset vann	65,48	59,48	59,48	55,58	57,48	54,28
Benzylalkohol	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Metylparaben	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Propylparaben	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Imikvimod	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
Totalt	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Hjelpestoffer	% Vekt/vekt	% Vekt/vekt	% Vekt/vekt	% Vekt/vekt	% Vekt/vekt	% Vekt/vekt
Formulering	181	182	183	184	185	186
Fettsyre*	20,00	20,00	25,00	18,75	20,00	21,25
Cetylalkohol	4,00	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20
Stearylalkohol	2,40	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10
Hvit petrolatum	2,80	3,00	3,00	5,00	5,00	3,75
Polysorbat 60	3,00	3,40	3,40	3,00	3,40	3,40
Sorbitanmonostearat	1,00	0,60	0,60	1,00	0,60	0,60
Glycerin	1,00	2,00	2,00	5,00	5,00	5,00
Xantangummi	0,30	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Renset vann	64,53	59,23	54,23	55,48	54,23	54,23
Benzylalkohol	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Metylparaben	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Propylparaben	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Imikvimod	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75
Totalt	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Hjelpestoffer	% Vekt/vekt	% Vekt/vekt	% Vekt/vekt	% Vekt/vekt	% Vekt/vekt	% Vekt/vekt
Formulering	187	188	189	190	191	192
Fettsyre*	20,00	20,00	20,00	25,00	18,75	25,00
Cetylalkohol	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,70
Stearylalkohol	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,80
Hvit petrolatum	3,00	6,00	6,00	3,00	5,00	3,00
Polysorbat 60	3,40	3,40	3,00	3,40	3,00	3,40
Sorbitanmonostearat	0,60	0,60	1,00	0,50	1,00	0,60
Glycerin	2,00	5,00	5,00	2,00	5,00	2,00
Xantangummi	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Renset vann	59,23	53,23	53,23	54,33	55,48	53,03
Benzylalkohol	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Metylparaben	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Propylparaben	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Imikvimod	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75
Totalt	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

10. Farmasøytisk formulering for anvendelse ifølge krav 4, hvori imikvimodformuleringen er en krem.

5 11. Farmasøytisk formulering for anvendelse ifølge krav 10, hvori imikvimodformuleringen i tillegg omfatter minst ett middel valgt fra gruppen av et mykgjørende middel, en emulgator, et fortykningsmiddel og et konserveringsmiddel.

10 12. Farmasøytisk formulering for anvendelse ifølge krav 10, hvori fettsyren er tilstede i en mengde på mellom 5 og 30 vekt%.

13. Farmasøytisk formulering for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori imikvimodformuleringen forblir fri for nedbrytningsprodukter når formuleringen lagres ved 25 °C/60% RH, 30 °C/65% RH eller 40 °C/75% RH i en,

to, tre eller seks måneder, når den analyseres ved omtrent 318 nm bølgelengde.

14. Farmasøytisk formulering for anvendelse ifølge krav 3, hvori
imikvimodformuleringen er en krem og påføres i et tynt lag på hele behandlings-
5 området ved bruk av maksimalt opptil 500 mg, og påføres før normale sovetimes og
fjernes etter 8 timer med mild såpe og vann.

15. Farmasøytisk formulering for anvendelse ifølge krav 10, hvori
imikvimodformuleringen i tillegg omfatter et oppløsningsmiddel som benzylalkohol,
10 melkesyre, eddiksyre, stearinsyre, salisylsyre, hvilken som helst alfa-hydroksysyre
som glykolsyre eller saltsyre.

16. Farmasøytisk formulering for anvendelse ifølge krav 10, hvori
imikvimodformuleringen i tillegg omfatter et fuktighetsmiddel slik som glycerin eller en
15 hudpenetreringsforsterkende middel slik som butylstearat.