



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2379069 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2015.07.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.03.04
(86)	European Application Nr.	09793546.4
(86)	European Filing Date	2009.12.21
(87)	The European Application's Publication Date	2011.10.26
(30)	Priority	2009.08.04, EP, 09167209 2008.12.22, US, 139673 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
(73)	Proprietor	Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH-Sveits
(72)	Inventor	LEGANGNEUX, Eric, c/o Novartis Pharma AGPostfach, CH-4002 Basel, CH-Sveits
(74)	Agent or Attorney	Orsnes Patent ApS, Forskerparken 10, DK-5230 ODENSE, Danmark

(54) Title **DOSAGE REGIMEN OF AN S1P RECEPTOR AGONIST**

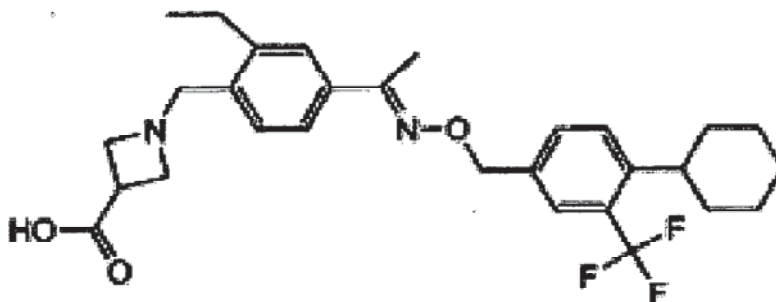
(56) References
Cited:

WO-A1-2006/058316
WO-A2-2009/048993
Oral fingolimod (FTY720), 0.5 or 1.25 mg, for 14 days has no effect on cardiac function: "World Congresson Treatment and Research on Multiple Sclerosis"; "Abst P507" In: SCHMOULDER R., ET AL.: "Multiple Sclerosis" 17 September 2008 (2008-09-17), Sage , London , XP009127649 vol. 14, , page S177 the whole document
BUDDE K ET AL: "First human trial of FTY720, a novel immunomodulator, in stable renal transplant patients" JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY, WILLIAMS AND WILKINS, BALTIMORE, MD, US, vol. 13, no. 4, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 1073-1083, XP003016978 ISSN: 1046-6673
KOYRAKH LEV ET AL: "The heart rate decrease caused by acute FTY720 administration is mediated by the G protein-gated potassium channel I." March 2005 (2005-03), AMERICAN JOURNAL OF TRANSPLANTATION : OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF TRANSPLANTATION AND THE AMERICAN SOCIETY OF TRANSPLANT SURGEONS MAR 2005, VOL. 5, NR. 3, PAGE(S) 529 - 536 , XP002562406 ISSN: 1600-6135 abstract page 534, right-hand column, paragraph 1-2; figure 5
DAVID KINSHUCK AT HEARTOFENGLAND NHS UK: 'Blood pressure and diabetes', [Online] 04 December 2006, XP055086741 Retrieved from the Internet:
<URL:http://medweb.bham.ac.uk/easdec/prevention/Diabetes%20and%20Blood%20Pressure.htm> [retrieved on 2013-11-05]

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. S1P-reseptormodulator eller agonistforbindelse av formel Ia



- 1-{4-[1-(4-sykloheksyl-3-trifluormetyl-benzyloksyimino)-etyl]-2-etyl-benzyl}- azetidin-3-karboksylsyre (forbindelse A),

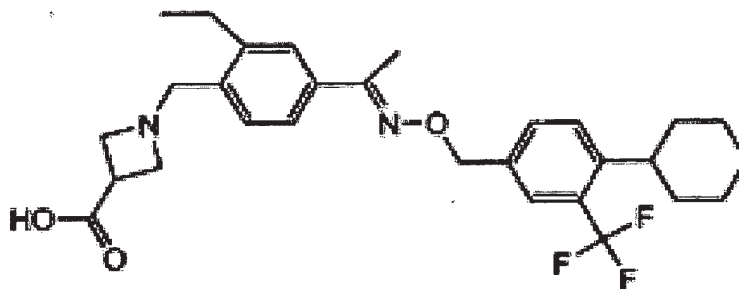
et salt, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et prodrug derav, der produget omdannes til forbindelsen av formel Ia ved hydrolyse, for anvendelse i behandlingen av en autoimmun tilstand, der S1P-reseptormodulatoren eller agonisten gis i en dose lavere enn den standard daglige doseringen av SIP-reseptormodulatoren eller agonisten under den innledende perioden av behandlingen og deretter økes dosen, opp til den standard daglige doseringen av SIP-reseptoragonisten.

2. S1P-reseptormodulator eller agonistforbindelse ifølge krav 1 for anvendelse i behandlingen av en autoimmun tilstand ifølge krav 1, der forbindelse A anvendes som et hemifumaratsalt.
3. S1P-reseptormodulator eller agonistforbindelse ifølge krav 1 for anvendelse i behandlingen av en autoimmun tilstand ifølge krav 1 eller 2, der under den innledende perioden den daglige doseringen administreres ifølge en Fibonacci-serie.
4. S1P-reseptormodulator eller agonistforbindelse ifølge krav 1 for anvendelse i behandlingen av en autoimmun tilstand ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene der den innledende behandlingsperioden er 5 dager.
5. S1P-reseptormodulator eller agonistforbindelse ifølge krav 1 for anvendelse i behandlingen av en autoimmun tilstand ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene der den samme dosen gis i løpet av de 2 første dagene av behandlingen.

-
6. S1P-reseptormodulator eller agonistforbindelse ifølge krav for anvendelse i behandlingen av en autoimmun tilstand ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, der den første doseringsøkningen skjer på dag 3.
 7. S1P-reseptormodulator eller agonistforbindelse ifølge krav 1 for anvendelse i behandlingen av en autoimmun tilstand ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, der den andre doseringsøkningen skjer på dag 4.
 8. S1P-reseptormodulator eller agonistforbindelse ifølge krav 1 for anvendelse i behandlingen av en autoimmun tilstand ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, der den høyeste innledende dosen er 0,25 mg.
 9. S1P-reseptormodulator eller agonistforbindelse ifølge krav 1 for anvendelse i behandlingen av en autoimmun tilstand ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, der den standard daglige dosen er 1 til 3 mg.
 10. S1P-reseptormodulator eller agonistforbindelse ifølge krav 1 for anvendelse i behandlingen av en autoimmun tilstand ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, der forbindelse A anvendes for behandling av pasienter med risiko for hjertebivirkninger, pasienter med risiko for hjertesvikt, arytmier, pasienter med høy grad av atrioventrikulære blokker eller sykt sinussyndrom, pasienter med en historie av synkope episoder, pasienter som trenger eller er under behandling av betablokkere, pasienter som trenger eller er under anti-arrytmisk behandling eller pasienter som er under behandling av anti-arrytmiske legemidler av klasse Ia eller klasse III.
 11. S1P-reseptormodulator eller agonistforbindelse ifølge krav 1 for anvendelse i behandlingen av en autoimmun tilstand ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene der forbindelse A anvendes for behandling av pasienter som har gjennomgått et avbrudd eller opphold i behandlingen i vedlikeholdsdoseringsregimet på mer enn 4 dager.

12. S1P-reseptormodulator eller agonistforbindelse ifølge krav 1 for anvendelse i behandlingen av en autoimmun tilstand ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, der den autoimmune tilstanden er multippel sklerose.

13. Sett omfattende en blisterpakning som inneholder fire forskjellige doseringsformer av en S1P-reseptormodulator eller agonist av formel Ia



1-{4-[1-(4-sykloheksyl-3-trifluormetyl-benzyloksyimino)-etyl]-2-etyl-benzyl}- azetidin-3-karboksylsyre (forbindelse A),

eller et salt eller prodrug derav, der produget kan omdannes til forbindelsen av formel Ia ved hydrolyse,

der blisterne i pakningen inneholder de daglige doseringene for administrering til pasienten under den innledende behandlingsfasen, for anvendelse som definert i krav 1.