



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 2575785 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

*A61K 9/48 (2006.01)*

*A61K 9/28 (2006.01)*

*A61K 47/10 (2017.01)*

*A61K 9/14 (2006.01)*

*A61K 31/4184 (2006.01)*

*A61P 35/00 (2006.01)*

*A61K 9/16 (2006.01)*

*A61K 31/573 (2006.01)*

*A61P 35/02 (2006.01)*

*A61K 9/20 (2006.01)*

**Norwegian Industrial Property Office**

---

(45)	Translation Published	2023.03.06
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.10.26
(86)	European Application Nr.	11727917.4
(86)	European Filing Date	2011.06.01
(87)	The European Application's Publication Date	2013.04.10
(30)	Priority	2010.06.02, EP, 10005762 2011.03.14, EP, 11075046
(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
	Designated Extension States:	BA; ME
(73)	Proprietor	Pharma& Schweiz GmbH, Riedstrasse 1, 6330 Cham, Sveits
(72)	Inventor	PATZAK, Ulrich, Astellas Pharma Europe BV PO Box 344, 2300 AH Leiden, Nederland OUATAS, Taoufik, Astellas Pharma Europe BV PO Box 344, 2300 AH Leiden, Nederland
(74)	Agent or Attorney	AWA NORWAY AS, Hoffsvveien 1A, 0275 OSLO, Norge

---

(54)	Title	<b>ORAL DOSAGE FORMS OF BENDAMUSTINE AND THERAPEUTIC USE THEREOF</b>
(56)	References Cited:	WO-A2-2010/063476, WO-A1-2010/063493, US-A1- 2006 128 777, WO-A1-2010/126676, WO-A-2006/076620 BARMAN BALFOUR J A ET AL: "BENDAMUSTINE", DRUGS, ADIS INTERNATIONAL LTD DRUGS, ADIS INTERNATIONAL LTD, vol. 61, no. 5 1 January 2001 (2001-01-01), pages 631-638, XP009000875, ISSN: 0012-6667 STRICKLEY R G: "SOLUBILIZING EXCIPIENTS IN ORAL AND INJECTABLE FORMULATIONS", PHARMACEUTICAL RESEARCH, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US PHARMACEUTICAL RESEARCH, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, vol. 21, no. 2 1 February 2004 (2004-02-01), pages 201-230, XP009035738, ISSN: 0724-8741 RIBOSEPHARM: "Product monograph ribosepharm passage", PRODUCT MONOGRAPH RIBOSEPHARM, XX, XX PRODUCT MONOGRAPH RIBOSEPHARM, XX, XX, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 3-73, XP002368437,

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. Farmasøytisk sammensetning i en oral doseringsform som omfatter bendamustin eller en/et farmasøytisk akseptabel(t) ester, salt eller solvat derav som en aktiv ingrediens, og en farmasøytisk akseptabel eksipiens, hvori den farmasøytisk akseptable eksipiensen er enten:

- et farmasøytisk akseptabelt ikke-ionisk overflateaktivt middel, valgt fra gruppen som består av en polyetoksyliert ricinusolje, som er makrogolglyserolhydroksystearat eller polyoksyliert-35-ricinusolje, og en blokkopolymer av etylenoksid og propylenoksid som er en etylenoksid-/propylenoksidblokkopolymer (Pluronic® L44 NF eller Poloxamer® 124); eller

- et farmasøytisk akseptabelt sakkarid valgt fra gruppen som består av ett eller flere av et monosakkarid, et disakkarid, et oligosakkarid, et syklisk oligosakkarid, et polysakkarid og en sakkaridalkohol, hvori vektforholdet mellom den aktive ingrediensen og sakkarideksipiensen(e) er i området 1:1–5 og hvori sakkaridet er valgt fra vannfri dekstrose, dekstrosemonohydrat, laktitolmonohydrat, trehalose, sorbitol, erytritol, maltosemonohydrat, mannitol, vannfri laktose, laktosemonohydrat, maltitol, xylitol, sukrose, sukrose 97 % + maltodekstrin 3 %,  $\beta$ -syklodekstrin, D-raffinosepentahydrat, D-melezitosemonohydrat og mikrokrystallinsk cellulose;

sammensetningen viser en oppløsning av bendamustinet på minst 60 % på 20 minutter, 70 % på 40 minutter og 80 % på 60 minutter, målt med et padleapparat ved 50 rpm i henhold til European Pharmacopoeia i 500 ml av et oppløsningsmedium ved en pH på 1,5,

sammensetningen er for anvendelse for oral behandling av en medisinsk tilstand som er valgt fra kronisk lymfatisk leukemi, akutt lymfatisk leukemi, kronisk myelocytisk leukemi, akutt myelocytisk leukemi, Hodgkins sykdom, non-Hodgkins lymfom, multippelt myelom, brystkreft, eggstokkreft, småcellet lungekreft og ikke-småcellet lungekreft; karakterisert ved at den aktive ingrediensen administreres oralt i en kumulativ dose på 350 mg til 1000 mg per pasient per terapeutisk syklus, hvori bendamustin og valgfrie tilleggsmidler doseres i 1 til 5 dager og deretter gjentas behandlingen etter et avbrudd på 2 til 4 uker.

2. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 1, **karakterisert ved at** den aktive ingrediensen er bendamustinhydroklorid.

35

3. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge kravene 1 eller 2, **karakterisert ved at** det påføres et doseringsregime omfattende minst administreringen av

- en dose på 100 til 600 mg/m<sup>2</sup>/per pasient av bendamustin på dag 1 og dag 2,
  - eventuelt en dose på 50 til 150 mg/m<sup>2</sup> i.v. eller oralt av et kortikosteroid på dag 1 til 5, og
  - eventuelt en egnet dose av et ytterligere aktivt middel valgt fra gruppen som består av et antistoff spesifikt for CD20, et antrasyklinderivat, et vinkaalkaloid eller et platinaderivat; og
- repetisjonen av doseringsregimet 4 til 15 ganger etter intervaller på to til fire uker.

4. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori den aktive ingrediensen bendamustin administreres i et doseringsregime valgt fra

- 200–300 mg på dag 1 og dag 2, eventuelt etterfulgt av en vedlikeholdsdose på 50 mg én gang daglig.

5. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori pasienten er en som har non-Hodgkins lymfom og den aktive ingrediensen bendamustin administreres i henhold til et doseringsregime omfattende administrering av en total mengde på 200 mg/pasient/dag av bendamustin på dag 1 til 5, 2 mg i.v. vinkristin på dag 1 og 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. prednison på dag 1 til 5 og gjenta behandlingen hver tredje uke inntil non-Hodgkins-lymfomet er blitt bedre.

6. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori pasienten er en som har multippelt myelom og den aktive ingrediensen bendamustin administreres i henhold til et doseringsregime omfattende administrering av en mengde på 100–250, fortrinnsvis 174 til 217 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflateareal bendamustin på dag 1 og 2, 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. eller oralt av prednison på dag 1 til 4 og gjenta behandlingen hver fjerde uke inntil det multiple myelomet er blitt bedre.

7. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori pasienten er en som har kronisk lymfatisk leukemi og den aktive ingrediensen bendamustin påføres i henhold til et doseringsregime omfattende administrering av en mengde på 100 til 200, fortrinnsvis 145 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflateareal bendamustin på dag 1 og 2 og 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. eller oralt av prednison på dag 1 til 4 og gjenta behandlingen hver fjerde uke inntil den kroniske lymfatiske leukemien er blitt bedre.

8. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori pasienten er en som har follikulært, indolent eller mantelcellelymfom og den aktive ingrediensen bendamustin påføres i henhold til et doseringsregime omfattende administrering av 100

til 200, fortrinnsvis 130 mg/m<sup>2</sup>, av oralt bendamustin på dag 1 og 2 og en dose på 375 mg/m<sup>2</sup> rituksimab på dag 1, hver 28. dag inntil det respektive lymfomet er blitt bedre.