



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2608792 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.02.26
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.10.11
(86)	European Application Nr.	11752700.2
(86)	European Filing Date	2011.08.24
(87)	The European Application's Publication Date	2013.07.03
(30)	Priority	2010.08.26, US, 377177 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	Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE-Tyskland
(72)	Inventor	LORENCE, Robert Michael, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.900 Ridgebury Road P.O. Box 368, Ridgefield Connecticut 06877-0368, US-USA SHAHIDI, Mehdi, Boehringer Ingelheim Ltd UK Ellesfield Avenue, Bracknell Berkshire RG12 8YS, GB-Storbritannia STOPFER, Peter, Boehringer Ingelheim GmbH Corporate Patents Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE-Tyskland
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	METHODS OF ADMINISTERING AN EGFR INHIBITOR
(56)	References Cited:	US-A1- 2009 318 480, CHEN H X ET AL: "Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors: Current Status and Future Directions", CURRENT PROBLEMS IN CANCER, MOSBY, ST LOUIS, MO, US, vol. 33, no. 4, 1 July 2009 (2009-07-01), pages 245-294, XP026803866, ISSN: 0147-0272 [retrieved on 2009-12-15], MINKOVSKY N ET AL: "BIBW-2992, a dual receptor tyrosine kinase inhibitor for the treatment of solid tumors", CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, PHARMAPRESS, US, vol. 9, no. 12, 1 December 2008 (2008-12-01), pages 1336-1346, XP009129910, ISSN: 1472-4472, MEDINA P J ET AL: "Lapatinib: A dual inhibitor of human epidermal growth factor receptor tyrosine kinases", CLINICAL THERAPEUTICS, EXCERPTA MEDICA, PRINCETON, NJ, US, vol. 30, no. 8, 1 August 2008 (2008-08-01), pages 1426-1447, XP025430103, ISSN: 0149-2918, DOI: 10.1016/J.CLINTHERA.2008.08.008 [retrieved on 2008- 08-01], LIN ET AL: "Drug-drug interaction mediated by inhibition and induction of P-glycoprotein",

ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER BV, AMSTERDAM, NL, vol. 55, no. 1, 21 January 2003 (2003-01-21), pages 53-81, XP027110081, ISSN: 0169-409X [retrieved on 2003-01-21], LAACK E ET AL: "Lessons learnt from gefitinib and erlotinib: Key insights into small-molecule EGFR-targeted kinase inhibitors in non-small cell lung cancer", LUNG CANCER, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 69, no. 3, 1 September 2010 (2010-09-01), pages 259-264, XP027172036, ISSN: 0169-5002 [retrieved on 2010-06-19], SWAISLAND H C ET AL: "PHARMACOKINETIC DRUG INTERACTIONS OF GEFITINIB WITH RIFAMPICIN, ITRACONAZOLE AND METOPROLOL", CLINICAL PHARMACOKINETICS, ADIS INTERNATIONAL LTD., AUCKLAND, NZ, vol. 44, no. 10, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 1067-1081, XP009056412, ISSN: 0312-5963, DOI: 10.2165/00003088-200544100-00005, CHHUN STEPHANIE ET AL: "Gefitinib-phenytoin interaction is not correlated with the C-erythromycin breath test in healthy male volunteers.", BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY AUG 2009 LNKD- PUBMED:19694743, vol. 68, no. 2, August 2009 (2009-08), pages 226-237, XP002666080, ISSN: 1365-2125, COLLINS D M ET AL: "Tyrosine kinase inhibitors potentiate the cytotoxicity of MDR-substrate anticancer agents independent of growth factor receptor status in lung cancer cell lines", INVESTIGATIONAL NEW DRUGS ; THE JOURNAL OF NEW ANTICANCER AGENTS, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, BO, vol. 28, no. 4, 5 June 2009 (2009-06-05), pages 433-444, XP019816878, ISSN: 1573-0646, AGARWAL SAGAR ET AL: "Distribution of Gefitinib to the Brain Is Limited by P-glycoprotein (ABCB1) and Breast Cancer Resistance Protein (ABCG2)-Mediated Active Efflux", JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol. 334, no. 1, July 2010 (2010-07), pages 147-155 URL, XP002666082, ISSN: 0022-3565, VAN ERP N P ET AL: "Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors", CANCER TREATMENT REVIEWS, SAUNDERS, US, vol. 35, no. 8, 1 December 2009 (2009-12-01), pages 692-706, XP026774941, ISSN: 0305-7372 [retrieved on 2009-09-05]

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. Farmasøytisk preparat omfattende BIBW 2992 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en metode for behandling av en psient med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) ved en fremgangsmåte omfattende

5 (a) identifisere en pasient med behov for behandling med BIBW 2992 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

(b) bestemme at pasienten mottar behandling med en P-gp inhibitor valgt fra alfentanil, amilorid, amiodaron, amitriptylin, astemizol, atovaquon, atorvastatin, azelastin, azidopin, azitromycin, bepridil, biricodar, bromokriptin, karbamazepin, 10 karvedilol, klorokin, klorpromazin, klaritromycin, cyklosporin, cyproheptadin, darunavir, desetylamiodaron, desipramin, deksniguldipin, deksrazoksan, diltiazem, dipyridamol, disulfiram, doksazosin, elakridar, emetin, erytromycin, felodipin, fenofibrat, fentanyl, flavonoider, fluoksetin, flufenazin, fluvoksamin, fucidin, gallopamil, glibenklamid, gramicidin D, grapefruktjuice, hvitløk, grønn te, haloperidol, 15 hydrokortison, hyroksyzin, josamycin, ketokonazol, imipramin, itrakonazol, ivermektin, ketokonazol, laniquidar, lansoprazol, levotyrosin, lidokain, loperamid, lopinavir, loratadin, lovastatin, maprotilin, meflokin, metadon, mibefradil, midazolam, mitomycin C, nefazodon, nelfinavir, nicardipin, nitrendipin, nobiletin, norverapmil, omeprazol, appelsinjuice, ofloksacin, paroksetin, pantoprazol, fenotiaziner, 20 fenobarbital, piperin, pimozid, probenecid, progesteron, prometazin, propafenon, propranolol, quercetin, kinakrin, kinidin, kinin, reserpin, ritonavir, saquinavir, sertralin, simvastatin, spironolakton, sufentanil, takrolimus, tamoksifen, tariquidar, telitromycin, terfenadin, testosteron, tetrabenazin, tioridazin, trifluorperazin, trifluopromazin, trimipramin, valinomycin, vanadat, venlafaksin, verapamil, vinblastin, 25 FK506, RU486 (mifepriston), valspodar PSC 833, zosukidar og 2n-propylkinolin eller kombinasjoner derav;

(c) bevirke at pasientens behandling med P-gp inhibitoren opphører før behandling med BIBW 2992 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

30 (d) administrere BIBW 2992 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav til pasienten;

(e) gjenoppta behandling med en P-gp inhibitor ikke tidligere enn 6 timer etter administrering av BIBW 2992 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Farmasøytisk preparat omfattende BIBW 2992 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en metode for behandling av en pasient med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) ved en fremgangsmåte omfattende

35

(a) bestemme at pasienten mottar behandling med en P-gp inhibitor valgt fra alfentanil, amilorid, amiodaron, amitriptylin, astemizol, atovaquon, atorvastatin, azelastin, azidopin, azitromycin, bepridil, biricodar, bromokriptin, karbamazepin, karvedilol, klorokin, klorpromazin, klaritromycin, cyklosporin, cyproheptadin, darunavir, desetylamiodaron, desipramin, deksniguldipin, deksrazoksan, diltiazem, dipyridamol, disulfiram, doksazosin, elakridar, emetin, erytromycin, felodipin, fenofibrat, fentanyl, flavonoider, fluoksetin, flufenazin, fluvoksamin, fucidin, gallopamil, glibenklamid, gramicidin D, grapefruktjuice, hvitløk, grønn te, haloperidol, hydrokortison, hyroksyzin, josamycin, ketokonazol, imipramin, itrakonazol, ivermektin, ketokonazol, laniquidar, lansoprazol, levotyrosin, lidokain, loperamid, lopinavir, loratadin, lovastatin, maprotilin, meflokin, metadon, mibefradil, midazolam, mitomycin C, nefazodon, nelfinavir, nicardipin, nitrendipin, nobiletin, norverapamil, omeprazol, appelsinjuice, ofloksacin, paroksetin, pantoprazol, fenotiaziner, fenobarbital, piperin, pimozid, probenecid, progesteron, prometazin, propafenon, propranolol, quercetin, kinakrin, kinidin, kinin, reserpin, ritonavir, saquinavir, sertralin, simvastatin, spironolakton, sufentanil, takrolimus, tamoksifen, tariquidar, telitromycin, terfenadin, testosteron, tetrabenazin, tioridazin, trifluoperazin, trifluorpromazin, trimipramin, valinomycin, vanadat, venlafaksin, verapamil, vinblastin, FK506, RU486 (mifepriston), valspodar PSC 833, zosukidar og 2n-propylkinolin eller kombinasjoner derav;

(b) redusere dosen eller dosefrekvensen av nevnte P-gp inhibitor før start av administrering av BIBW 2992 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og

(c) administrere BIBW 2992 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav til pasienten.

3. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 1 eller 2, hvor P-gp inhibitoren er valgt fra cyklosporin, erytromycin, ketokonazol, itrakonazol, kinidin, fenobarbitalsalt med kinidin, ritonavir, valspodar og verapamil.

4. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 1, 2 eller 3, hvor BIBW 2992 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav blir administrert uten mat som skal forstås til å bety minst en time før et måltid inntil minst 3 timer etter et måltid.

5. BIBW 2992 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en metode for å optimalisere terapeutisk effekt av behandling av NSCLC i en human pasient omfattende:

(a) bestemme at pasienten mottar behandling med en P-gp inhibitor valgt fra alfentanil, amilorid, amiodaron, amitriptylin, astemizol, atovaquon, atorvastatin, azelastin, azidopin, azitromycin, bepridil, biricodar, bromokriptin, karbamazepin, karvedilol, klorokin, klorpromazin, klaritromycin, cyklosporin, cyproheptadin, darunavir, desetylamiodaron, desipramin, deksniguldipin, deksrazoksan, diltiazem, dipyridamol, disulfiram, doksazosin, elakridar, emetin, erytromycin, felodipin, fenofibrat, fentanyl, flavonoider, fluoksetin, flufenazin, fluvoksamin, fucidin, gallopamil, glibenklamid, gramicidin D, grapefruktjuice, hvitløk, grønn te, haloperidol, hydrokortison, hyroksyzin, josamycin, ketokonazol, imipramin, itrakonazol, ivermektin, ketokonazol, laniquidar, lansoprazol, levotyrosin, lidokain, loperamid, lopinavir, loratadin, lovastatin, maprotilin, meflokin, metadon, mibefradil, midazolam, mitomycin C, nefazodon, nelfinavir, nicardipin, nitrendipin, nobiletin, norverapamil, omeprazol, appelsinjuice, ofloksacin, paroksetin, pantoprazol, fenotiaziner, fenobarbital, piperin, pimozid, probenecid, progesteron, prometazin, propafenon, propranolol, quercetin, kinakrin, kinidin, kinin, reserpin, ritonavir, saquinavir, sertralin, simvastatin, spironolakton, sufentanil, takrolimus, tamoksifen, tariquidar, telitromycin, terfenadin, testosteron, tetrabenazin, tioridazin, trifluoperazin, trifluorpromazin, trimipramin, valinomycin, vanadat, venlafaksin, verapamil, vinblastin, FK506, RU486 (mifepriston), valspodar PSC 833, zosukidar og 2n-propylkinolin eller kombinasjoner derav;

(b) redusere dosen eller dosefrekvensen av nevnte P-gp inhibitor eller unngå fullstendig administrering av nevnte P-gp inhibitor før start av administrering av BIBW 2992 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og

(c) administrere BIBW 2992 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav til et individ som har nevnte cancer.

6. BIBW 2992 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse i fremgangsmåten i henhold til krav 5, hvor P-gp inhibitoren er valgt fra cyklosporin, erytromycin, ketokonazol, itrakonazol, kinidin, fenobarbitalsalt med kinidin, ritonavir, valspodar og verapamil.

7. BIBW 2992 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse i fremgangsmåten i henhold til krav 5 eller 6, hvor BIBW 2992 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav blir administrert uten mat som skal forstås til å bety minst en time før et måltid inntil minst 3 timer etter et måltid.