



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2637646 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/52 (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01)
A61K 31/785 (2006.01)
A61P 1/12 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

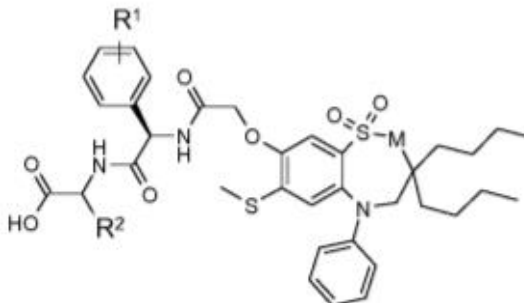
Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.10.24
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.05.11
(86)	European Application Nr.	11840481.3
(86)	European Filing Date	2011.11.08
(87)	The European Application's Publication Date	2013.09.18
(30)	Priority	2010.11.08, SE, 1051164 2010.11.08, US, 410955 P 2010.11.18, US, 414915 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
	Designated Extension States:	BA ME
(73)	Proprietor	Albireo AB, Arvid Wallgrens Backe 20, 413 46 Göteborg, SE-Sverige
(72)	Inventor	GILLBERG, Per-Göran, Södermalmsgatan 22, S-431 69 Mölndal, SE-Sverige GRAFFNER, Hans, Konsulns väg 16, S-252 84 Helsingborg, SE-Sverige STARKE, Ingemar, Frigångsgatan 8C, S-413 01 Göteborg, SE-Sverige
(54)	Title	FARMASØYTISK SAMMENSETNING SOM OMFATTER EN IBAT-HEMMER OG EN GALLESYREBINDER
(56)	References Cited:	WO-A1-00/38728 WO-A1-00/62810 WO-A1-02/32428 WO-A1-03/022286 WO-A1-03/061663 WO-A1-03/106482 WO-A1-2012/064268 WO-A2-2005/072397 US-A1- 2005 009 805 US-A1- 2010 130 472 Anonymous: "Bowel Diversion Surgeries: Ileostomy, Colostomy, Ileanal Reservoir, and Continent Ileostomy", NIDDK , February 2009 (2009-02), XP002719261, Retrieved from the Internet: URL: http://digestive.niddk.nih.gov/ddiseases/pubs/ileostomy/Bowel_Diversion_508.pdf [retrieved on 2014-01-27] 'Metabolic Syndrome' THE MERCK MANUAL FOR HEALTH CARE PROFESSIONALS, [Online] October 2008, XP003032721 Retrieved from the Internet: <URL: http://www.merckmanuals.com/professional/nutritional_disorders/obesity_and_the_metabolic_syndrome/metabolic_syndrome.html?qt=metabolic_syndrome&alt=sh. > [retrieved on 2012-02-06] EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER: "EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases", JOURNAL OF HEPATOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 51, no. 2, 1 August 2009 (2009-08-01) , pages 237-267, XP026234433, ISSN: 0168-8278, DOI: 10.1016/J.JHEP.2009.04.009 [retrieved on 2009-06-06]

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. Forbindelse som omfatter en IBAT-hemmer av formel II



formel II

der

M er -CH₂ eller NH;

R¹ er H eller OH; og

R² er H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -

- 10 CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂-CH₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂(OH)CH₃, -CH₂SCH₃
 eller -CH₂CH₂SCH₃; eller et farmasøytisk aksepterbart salt av den,

og en gallesyrebinder,

- 15 for administrering samtidig, påfølgende eller separat, der gallesyrebinderen er
 formulert for frigjøring i tykktarmen, til bruk ved behandling av en leversykdom
 valgt fra gruppen som består av primær biliær cirrhose (PBC), progressiv familiær
 intrahepatisk kolestase (PFIC), Alagilles syndrom (ALGS), primær skleroserende
 kolangitt (PSC), ikke-alkoholisk steatohepatitt (NASH) og kløe ved kolestatisk
 20 leversykdom.

2. Kombinasjon til bruk ifølge krav 1, der leversykdommen er primær biliær
 cirrhose (PBC).

- 25 3. Kombinasjon til bruk ifølge krav 1, der leversykdommen er progressiv
 familiær intrahepatisk kolestase (PFIC).

4. Kombinasjon til bruk ifølge krav 1, der leversykdommen er Alagilles-syndrom (ALGS).
5. Kombinasjon til bruk ifølge krav 1, der leversykdommen er primær skleroserende kolangitt (PSC).
6. Kombinasjon til bruk ifølge krav 1, der leversykdommen er ikke-alkoholisk steatohepatitt (NASH).
- 10 7. Kombinasjon til bruk ifølge krav 1, der leversykdommen er kløe ved kolestatisk leversykdom.
8. Kombinasjon til bruk ifølge ett av kravene 1 til 7, utformet for å levere IBAT-hemmeren i tynntarmen og gallesyrebinderen i tykktarmen.
- 15 9. Kombinasjon til bruk ifølge ett av kravene 1 til 8, der forbindelsen av formel (II) er valgt fra gruppen som består av:
 - 1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-(karboksymetyl)-karbamoyl]-benzyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin,
 - 20 1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-karboksyetyl)-karbamoyl]-benzyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiadiazepin,
 - 1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-karboksypropyl)-karbamoyl]-benzyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin,
 - 25 1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*R*)-1-karboksy-2-metyltioetyl)-karbamoyl]-benzyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin,
 - 1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-karboksypropyl)-karbamoyl]-4-hydroksybenzyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin,
 - 30 1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*R*)-1-karboksy-2-metyltioetyl)-karbamoyl]-4-hydroksybenzyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin,

1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-karboksy-2-metylpropyl)-karbamoyl]-benzyl)-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin,

1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-karboksy-2-
5 (R)-hydroksypropyl)-karbamoyl]-4-hydroksybenzyl)-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin,

1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-karboksybutyl)-karbamoyl]-4-hydroksybenzyl)-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin,

10 1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-karboksyetyl)-karbamoyl]-benzyl)-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin,

1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(N-((R)-α-[N'-((S)-1-karboksypropyl)-karbamoyl]-4-hydroksybenzyl)-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-
15 tetrahydro-1,5-benzotiazepin,

1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-karboksyetyl)-karbamoyl]-4-hydroksybenzyl)-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin,

1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-karboksy-2-metylpropyl)-karbamoyl]-4-hydroksybenzyl)-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin og

1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(N-((R)-1'-fenyl-1'-[N'-(karboksymetyl)-karbamoyl]-metyl)-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av den.

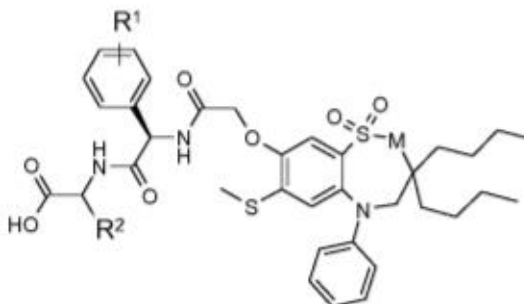
25

10. Kombinasjon til bruk ifølge krav 9, der forbindelsen av formel (II) er 1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-karboksypropyl)-karbamoyl]-4-hydroksybenzyl)-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av det.

30

11. Kombinasjon til bruk ifølge ett av kravene 1 til 10, der galleisyrebinderen er kolestyramin, kolestipol eller kolesevelam.

12. Farmasøytisk sammensetning som innbefatter en IBAT-hemmer av formel II



formel II

5 der

M er -CH₂ eller NH;

R¹ er H eller OH; og

R² er H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -

- 10 CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂(OH)CH₃, -CH₂SCH₃ eller -CH₂CH₂SCH₃; eller et farmasøytisk aksepterbart salt av den,

og en gallesyrebinder,

- 15 der gallesyrebinderen befinner seg i kjernen og er formulert for frigjøring i tykktarmen og der IBAT-hemmeren er et ytre lag formulert for øyeblikkelig frigjøring eller forsinket frigjøring i nedre jejunum eller øvre ileum, til bruk ved behandling av en leversykdom valgt fra gruppen som består av primær biliær cirrhose (PBC), progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC), Alagilles syndrom (ALGS),
 20 primær skleroserende kolangitt (PSC), ikke-alkoholisk steatohepatitt (NASH) og kløe ved kolestatisk leversykdom.

13. Formulering til bruk ifølge krav 12, som omfatter

- 25 (i) en indre kjerne som omfatter en gallesyrebinder,
 (ii) et lag som frigjøres i tykktarmen utenpå kjernen,
 (iii) et IBAT-hemmende lag utenpå laget som frigjøres i tykktarmen, og
 (iv) et ytre beskyttende lag.

14. Formulering til bruk ifølge krav 12 eller 13, der det IBAT-hemmende laget omfatter en forbindelse valgt fra gruppen som består av:

1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-(karboksymetyl)-karbamoyl]-benzyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin,

5 1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*'-((*S*)-1-karboksyetyl)-karbamoyl]-benzyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin,

1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-karboksypropyl)-karbamoyl]-benzyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-
10 benzotiadiazepin,

1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*R*)-1-karboksy-2-metyltioetyl)-karbamoyl]-benzyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin,

1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-karboksypropyl)-karbamoyl]-4-hydroksybenzyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-
15 tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin,

1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*R*)-1-karboksy-2-metyltioetyl)-karbamoyl]-4-hydroksybenzyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin,

20 1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-karboksy-2-metylpropyl)-karbamoyl]-benzyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin,

1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-karboksy-2-(*R*)-hydroksypropyl)-karbamoyl]-4-hydroksybenzyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-
25 tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin,

1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-karboksybutyl)-karbamoyl]-4-hydroksybenzyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin,

1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-karboksyetyl)-karbamoyl]-benzyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-
30 benzotiadiazepin,

1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*'-((*S*)-1-karboksypropyl)-karbamoyl]-4-hydroksybenzyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin,

1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-karboksyetyl)-karbamoyl]-4-hydroksybenzyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin,

1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-karboksy-2-metylpropyl)-karbamoyl]-4-hydroksybenzyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin og

1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)-1'-fenyl-1'-[*N*'-(karboksymetyl)-karbamoyl]-metyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av den.

10

15. Formulering til bruk ifølge krav 14, der IBAT-hemmerlaget omfatter forbindelsen 1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-karboksypropyl)-karbamoyl]-4-hydroksybenzyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av den.

15

16. Formulering til bruk ifølge ett av kravene 12 til 15, der gallesyrebinderen er kolestyramin, kolestipol eller kolesevelam.

20