



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2919766 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2021.10.18

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2021.05.26

(86) European Application Nr. 13798840.8

(86) European Filing Date 2013.11.14

(87) The European Application's Publication Date 2015.09.23

(30) Priority 2012.11.15, US, 201261726893 P
2013.02.26, US, 201361769408 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 Incyte Holdings Corporation, 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, DE 19803, USA

(72) Inventor NI, Yong, 106 Brookside Avenue, Wilmington, Delaware 19805, USA
PARIKH, Bhavnish, 120 Portmarnock DriveAvondale, Avondale, Pennsylvania 19311, USA
YELESWARAM, Krishnaswamy, 136 Harrogate Drive, Landenberg, Pennsylvania 19350, USA
ERICKSON-VIITANEN, Susan, 1138 Country Club Road, West Chester, Pennsylvania 19382, USA
WILLIAMS, William V., 620 South Eagle Road, Havertown, Pennsylvania 19083, USA

(74) Agent or Attorney OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54) Title **SUSTAINED-RELEASE DOSAGE FORMS OF RUXOLITINIB**

(56) References
Cited: US-A1- 2009 088 410
WO-A1-2014/016396
Claire Harrison ET AL: "JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis", The New England journal of medicine, 1 March 2012 (2012-03-01), pages 787-798, XP055472462, United States DOI: 10.1056/NEJMoa1110556 Retrieved from the Internet: [URL:https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1110556](https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1110556)

anonymous: "History of Changes for Study: NCT01340651 Study of Ruxolitinib (INCB018424) Sustained Release Formulation in Myelofibrosis Patients", , 22 October 2012 (2012-10-22), Retrieved from the Internet: URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT01340651?V_7=View#StudyPageTop [retrieved on 2018-05-03]

"FDA prescribing information for Jakafi (Ruxolitinib dosage form)", , 1 November 2011 (2011-11-01), XP055080930, Retrieved from the Internet: URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202192lbl.pdf [retrieved on 2013-09-25]

National Institutes of Health: "Study of Ruxolitinib Sustained release formulations in Myelofibrosis Patients", , 23 July 2013 (2013-07-23), XP002718274, Retrieved from the Internet: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01340651> [retrieved on 2014-01-02]

J. MASCARENHAS ET AL: "Ruxolitinib: The First FDA Approved Therapy for the Treatment of Myelofibrosis", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 18, no. 11, 1 June 2012 (2012-06-01), pages 3008-3014, XP055094693, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3145

Chauhan et al: "A concise review on sustained drug delivery system and its opportunities", American Journal of Pharmtech Research , vol. 2, no. 2 March 2012 (2012-03), XP002718280, Retrieved from the Internet: URL: <http://www.ajptr.com/archive/volume-2/april-2012-issue-2/article-137.html> [retrieved on 2014-01-02]

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.** Oral doseringsform med vedvarende frigivning omfattende minst én aktiv ingrediens som er ruxolitinib, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og minst én former av matriks med vedvarende frigivning som er hydroksypropyl-
5 metylcellulose, hvor nevnte ruxolitinib, eller det farmasøytisk akseptable salt derav, foreligger i doseringsformen i en mengde fra ca. 10 til ca. 60 mg på basis av fri base, og hvor nevnte hydroksypropylmetylcellulose foreligger i doseringsformen i en mengde opptil 30 vekt%;
- hvor administrasjon av doseringsformen til et menneske fører til et forhold mellom
10 midlere topp plasmakonsentrasjon (C_{max}) og midlere 12-timers plasmakonsentrasjon (C_{12h}) av ruxolitinib fra 2 til 7, og en midlere halveringstid ($t_{1/2}$) fra ca. 3,5 timer til ca. 11 timer.
- 2.** Doseringsform med vedvarende frigivning ifølge krav 1, hvor nevnte ruxolitinib, eller det farmasøytisk akseptable salt derav, foreligger i
15 doseringsformen i en mengde på ca. 10 mg på basis av fri base.
- 3.** Doseringsform med vedvarende frigivning ifølge krav 1, hvor nevnte ruxolitinib, eller det farmasøytisk akseptable salt derav, foreligger i
20 doseringsformen i en mengde på ca. 12,5 mg på basis av fri base.
- 4.** Doseringsform med vedvarende frigivning ifølge krav 1, hvor nevnte ruxolitinib, eller det farmasøytisk akseptable salt derav, foreligger i
doseringsformen i en mengde på ca. 20 mg på basis av fri base.
- 5.** Doseringsform med vedvarende frigivning ifølge krav 1, hvor nevnte ruxolitinib, eller det farmasøytisk akseptable salt derav, foreligger i
25 doseringsformen i en mengde på ca. 25 mg på basis av fri base.
- 6.** Doseringsform med vedvarende frigivning ifølge krav 1, hvor nevnte ruxolitinib, eller det farmasøytisk akseptable salt derav, foreligger i
30 doseringsformen i en mengde på ca. 30 mg på basis av fri base.
- 7.** Doseringsform med vedvarende frigivning ifølge krav 1, hvor nevnte ruxolitinib, eller det farmasøytisk akseptable salt derav, foreligger i
35 doseringsformen i en mengde på ca. 37,5 mg på basis av fri base.

- 8.** Doseringsform med vedvarende frigivning ifølge krav 1, hvor nevnte ruxolitinib, eller det farmasøytisk akseptable salt derav, foreligger i doseringsformen i en mengde på ca. 40 mg på basis av fri base.
- 5 **9.** Doseringsform med vedvarende frigivning ifølge krav 1, hvor nevnte ruxolitinib, eller det farmasøytisk akseptable salt derav, foreligger i doseringsformen i en mengde på ca. 50 mg på basis av fri base.
- 10 **10.** Doseringsform med vedvarende frigivning ifølge krav 1, hvor nevnte ruxolitinib, eller det farmasøytisk akseptable salt derav, foreligger i doseringsformen i en mengde på ca. 60 mg på basis av fri base.
- 11.** Doseringsform med vedvarende frigivning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvor nevnte aktive ingrediens er ruxolitinibfosfat.
- 15 **12.** Doseringsform med vedvarende frigivning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvor administrasjon av doseringsformen til et menneske fører til:
- (a) en midlere topp plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) av ruxolitinib på ca. 700 nM eller mindre;
- 20 (b) en midlere topp plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) av ruxolitinib fra ca. 200 til ca. 700 nM; eller
- (c) en midlere topp plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) av ruxolitinib fra ca. 300 til ca. 400 nM.
- 13.** Doseringsform med vedvarende frigivning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor administrasjon av doseringsformen til et menneske fører til:
- 25 (a) en midlere tid til topp plasmakonsentrasjon ($T_{\max}$) av ruxolitinib på ca. 1,5 timer eller mer; eller
- (b) en midlere tid til topp plasmakonsentrasjon ($T_{\max}$) av ruxolitinib fra ca. 1,5 timer til ca. 5 timer.

- 14.** Doseringsform med vedvarende frigivning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvor administrasjon av doseringsformen til et menneske fører til en midlere halveringstid ($t_{1/2}$) fra ca. 4 timer til ca. 8 timer.
- 5 **15.** Doseringsform med vedvarende frigivning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvor administrasjon av en enkelt dose av doseringsformen til et menneske fører til:
- (a) midlere biotilgjengelighet ($AUC_{0-\infty}$) av ruxolitinib fra ca. 3000 til ca. 4000 nM*h; eller
- 10 (b) midlere biotilgjengelighet ($AUC_{0-\infty}$) av ruxolitinib fra ca. 3100 til ca. 3800 nM*h.
- 16.** Doseringsform med vedvarende frigivning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15, omfattende fra ca. 10 vekt% til ca. 30 vekt% hydroksypropyl-metylcellulose.
- 15 **17.** Doseringsform med vedvarende frigivning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16 som er i form av en tablett eller kapsel.
- 18.** Doseringsform med vedvarende frigivning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 17, omfattende 25 mg ruxolitinib på basis av fri base, hvor
- 20 administrasjon til en pasient fører til et midlere ruxolitinib-plasmanivå fra ca. 75 til ca. 500 nM i minst ca. 8 timer.
- 19.** Doseringsform med vedvarende frigivning ifølge krav 18, hvor
- 25 administrasjon til en pasient fører til:
- (a) et ruxolitinib-plasmanivå fra ca. 75 til ca. 500 nM i minst ca. 8 timer; eller
- (b) et ruxolitinib-plasmanivå fra ca. 75 til ca. 500 nM i minst ca. 12 timer.
- 20.** Doseringsform med vedvarende frigivning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 11 til 19, omfattende 25 mg ruxolitinibfosfat på basis av fri base, hvor
- 30 administrasjon av doseringsformen til en pasient i minst 16 uker fører til en midlere reduksjon i det midlere antall blodplater på ikke mer enn ca. $100 \times 10^9/L$.

21. Doseringsform med vedvarende frigivning ifølge krav 20, hvor administrasjon av doseringsformen til en pasient i minst 16 uker fører til:

- (a) en midlere reduksjon i det midlere antall blodplater på ikke mer enn ca. $80 \times 10^9/L$;
- 5 (b) en midlere reduksjon i det midlere antall blodplater på ikke mer enn ca. $60 \times 10^9/L$; eller
- (c) en midlere reduksjon i det midlere antall blodplater på ikke mer enn ca. $40 \times 10^9/L$.

22. Doseringsform med vedvarende frigivning ifølge et hvilket som helst av
10 kravene 1 og 11 til 21, omfattende 25 mg ruxolitinibfosfat på basis av fri base, hvor administrasjon av doseringsformen til en pasient i minst 16 uker fører til en midlere reduksjon av det midlere hemoglobin på ikke mer enn ca. 15 g/L.

23. Doseringsform med vedvarende frigivning ifølge krav 22, hvor
15 administrasjon av doseringsformen til en pasient i minst 16 uker fører til:

- (a) en midlere reduksjon av det midlere hemoglobin på ikke mer enn ca. 10 g/L;
- (b) en midlere reduksjon av det midlere hemoglobin på ikke mer enn ca. 8 g/L; eller
- 20 (c) en midlere reduksjon av det midlere hemoglobin på ikke mer enn ca. 6 g/L.

24. Doseringsform med vedvarende frigivning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 23, omfattende (1) ruxolitinibfosfat, (2) mikrokrySTALLinsk cellulose, (3) hydroksypropylmetylcellulose, (4) laktosemonohydrat, (5) kolloidalt silisiumdioksid, (6) magnesiumstearat og (7) stearinsyre.

25

25. Oral doseringsform med vedvarende frigivning ifølge krav 1, omfattende minst én aktiv ingrediens som er ruxolitinibfosfat, og fra ca. 10 vekt% til ca. 30 vekt% hydroksypropylmetylcellulose, hvor nevnte ruxolitinibfosfat foreligger i doseringsformen i en mengde fra ca. 10 til ca. 60 mg på basis av fri base.

26. Doseringsform ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 25 for anvendelse ved behandling av en sykdom forbundet med JAK-aktivitet, hvor nevnte sykdom er valgt fra en autoimmun sykdom, en hudforstyrrelse, allograftutstøtning, graft versus host-sykdom, multippel sklerose, reumatoid artritt, juvenil artritt, type I-diabetes, lupus, inflammatorisk tarmsykdom, Crohns sykdom, myasthenia gravis, 5 immunoglobulin-nefropatier, myokarditt, autoimmun skjoldbruskforstyrrelse, en viral sykdom, Epstein-Barr-Virus (EBV), Hepatitt B, Hepatitt C, HIV, HTLV 1, Varicella-Zoster-Virus (VZV), humant Papillomavirus (HPV), kreft, en myeloproliferativ forstyrrelse, en inflammatorisk sykdom, en inflammatorisk 10 sykdom i øyet, iritt, uveitt, skleritt, konjunktivitt, en inflammatorisk sykdom i luftveiene, en inflammatorisk sykdom i de øvre luftveier, en inflammatorisk sykdom i de nedre luftveier, en inflammatorisk myopati, myokarditt, iskjemireperfusjon eller en forstyrrelse forbundet med en iskjemisk hendelse, anoreksi eller kakeksi forårsaket av eller forbundet med kreft, utmattelse forårsaket av eller forbundet 15 med kreft, en benresorpsjonssykdom, og mastcelleaktiveringssyndrom.

27. Doseringsform for anvendelse ifølge krav 26, hvor nevnte autoimmune sykdom er:

- (a) bulløs hudforstyrrelse; eller
- 20 (b) bulløs hudforstyrrelse hvor nevnte bulløse hudforstyrrelse er pemfigus vulgaris (PV) eller bulløs pemfigoid (BP).

28. Doseringsform for anvendelse ifølge krav 26, hvor nevnte hudforstyrrelse er:

- (a) atopisk dermatitt, psoriasis, hudsensitivisering, hudirritasjon, hudeksem, kontaktdermatitt eller allergisk kontaktsensitivisering; eller
- 25 (b) psoriasis.

29. Doseringsform for anvendelse ifølge krav 28, hvor nevnte myeloproliferative forstyrrelse (MPD) er polycytemi vera (PV), essensiell trombocytemi (ET), primær myelofibrose (PMF), post-polycytemi vera-myelofibrose (post PV-MF), post-essensiell trombocytemi-myelofibrose (post ET-MF), kronisk myelogen leukemi 30 (CML), kronisk myelomonocytisk leukemi (CMML), hypereosinofilt syndrom (HES) eller systemisk mastcellesykdom (SM-CD).

30. Doseringsform for anvendelse ifølge krav 29, hvor nevnte sykdom er primær myelofibrose (PMF), post-polycytemi vera-myelofibrose (post PV-MF), post-essensiell trombocytomi-myelofibrose (post ET-MF), polycytemi vera (PV) eller essensiell trombocytomi (ET).

5

31. Doseringsform for anvendelse ifølge krav 29, hvor nevnte sykdom er primær myelofibrose (PMF), post-polycytemi vera-myelofibrose (post PV-MF), eller post-essensiell trombocytomi-myelofibrose (post ET-MF).

10 **32.** Doseringsform for anvendelse ifølge krav 26, hvor nevnte kreftart er en fast svulst, myeloma, prostatakraft, nyrekraft, leverkraft, brystkraft, lungekraft, skjoldbruskkjertelkraft, Kaposis sarkom, Castlemans sykdom, bukspyttkjertelkraft, hematologisk kraft, lymfom, leukemi, multippelt myelom, hudkraft, kutant T-cellelymfom eller kutant B-cellelymfom.

15

33. Doseringsform for anvendelse ifølge krav 26, hvor nevnte benresorptions-sykdom er osteoporose, osteoartritt, benresorpsjonforbundet med hormonell ubalanse, benresorpsjon forbundet med hormonterapi, benresorpsjon forbundet med autoimmun sykdom, eller benresorpsjon forbundet med kraft.

20

34. Doseringsform for anvendelse ifølge krav 26, hvor nevnte orale doseringsform administreres én gang daglig.