



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2982366 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/635 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.02.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.09.13
(86)	European Application Nr.	15184904.9
(86)	European Filing Date	2010.06.08
(87)	The European Application's Publication Date	2016.02.10
(30)	Priority	2009.06.08, US, 185130 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 ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
	Designated Extension States:	BA ME RS
(62)	Divided application	EP2440177, filing date 2010.06.08
(73)	Proprietor	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Mainzer Strasse 81, 65189 Wiesbaden, DE-Tyskland
(72)	Inventor	PACKHAEUSER, Claudia, Burgstrasse 7, 68165 Mannheim, DE-Tyskland STEIGER, Norbert, Druslacherstrasse 1, 67360 Lingenfeld, DE-Tyskland LIEPOLD, Bernd, Birkenweg 44, 69221 Dossenheim, DE-Tyskland KOSTELAC, Drazen, R415, 68161 Mannheim, DE-Tyskland KNOBLOCH, Martin, Medenheimer Strasse 22a, 67141 Neuhofen, DE-Tyskland
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge

(54)	Title	PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM FOR ORAL ADMINISTRATION OF A BCL-2 FAMILY INHIBITOR
(56)	References Cited:	WO-A1-2010/127198, TSE CHRISTIN ET AL: "ABT-263: A potent and orally bioavailable Bcl-2 family inhibitor", CANCER RESEARCH, vol. 68, no. 9, May 2008 (2008-05), pages 3421-3428, XP002601345, ISSN: 0008-5472, CHEOL-MIN PARK ET AL: "Discovery of an orally bioavailable small molecule inhibitor of prosurvival B-cell lymphoma 2 proteins", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 51, no. 21, 13 November 2008 (2008-11-13), pages 6902-6915, XP002574160, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM800669S [retrieved on 2008-10-08], US-A1- 2007 027 135

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 doseringsform hvilken omfatter et fast dispersjonsprodukt omfattende en farmasøytisk aktiv bestanddel, minst én farmasøytisk akseptabel polymer omfattende en homopolymer eller en kopolymer av N-vinyl-pyrrolidon og minst én farmasøytisk akseptabel solubilisator omfattende en tokoferyl-forbindelse som har en polyalkylen-enhet, hvor nevnte farmasøytisk aktive bestanddel er N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, et salt eller et hydrat derav.
- 2.** Doseringsform ifølge krav 1, hvor den farmasøytisk akseptable solubilisator omfatter alfa-tokoferyl-polyetylenglykol-succinat.
- 3.** Doseringsform ifølge krav 1, inneholdende et ikke-flyktig oppløsningsmiddel for den farmasøytisk aktive bestanddel, hvor nevnte oppløsningsmiddel er flytende ved romtemperatur.
- 4.** Doseringsform ifølge krav 3, hvor nevnte ikke-flyktige oppløsningsmiddel er propylenglykol.
- 5.** Doseringsform ifølge krav 1, hvor nevnte farmasøytisk akseptable polymer er en kopolymer av N-vinyl-pyrrolidon og vinylacetat.
- 6.** Doseringsform ifølge krav 1, hvor nevnte farmasøytisk aktive bestanddel er valgt fra gruppen bestående av den frie base, natriumsaltet og dihydrokloridsaltet av N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid og kombinasjoner derav.
- 7.** Doseringsform ifølge krav 1, inneholdende minst ett additiv valgt fra strømningsregulatorer, disintegranter, bulkmidler og smøremidler.
- 8.** Doseringsform ifølge krav 7, omfattende en strømningsregulator, hvor strømningsregulatoren omfatter kolloidal silikonoksid.

- 9.** Doseringsform ifølge krav 7, omfattende disintegreringsmiddelet hvor disintegreringsmiddelet omfatter kryssbundet natriumkarboksymetylcellulose.
- 10.** Doseringsform ifølge krav 7, omfattende smøremiddel hvor smøremiddelet omfatter natriumstearylfulmarat.
- 5 **11.** Doseringsform ifølge krav 1, hvor det faste dispersjonsproduktet omfatter fra omkring 0,5 til 40 vekt% av den farmasøytisk aktive bestanddel, 40 til 97,5 vekt% av nevnte minst ene farmasøytisk akseptable polymer, 2 til 20 vekt% av nevnte minst ene solubilisator og 0 til 15 vekt% av additiver.
- 10 **12.** Doseringsform ifølge krav 1, omfattende mindre enn 1,5 vekt% av sulfoksid dekomponeringsprodukter av den aktive bestanddel i forhold til vekten av den aktive bestanddel eller mindre enn 1,2 vekt% av sulfoksid dekomponeringsprodukter av den aktive bestanddel i forhold til vekten av den aktive bestanddel eller mindre enn 0,9 vekt% av sulfoksid dekomponeringsprodukter av den aktive bestanddel i forhold til vekten av den aktive bestanddel.
- 15 **13.** Doseringsform ifølge krav 1, hvor det faste dispersjonsproduktet er en smelteprosessert solidifisert blanding.
- 14.** Doseringsform ifølge krav 1 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en proliferativ sykdom omfattende å administrere doseringsformen ifølge krav 1 til et individ som har behov for dette.
- 20 **15.** Doseringsform for anvendelse ifølge krav 14, hvor den proliferative sykdommen er valgt fra tumorer og krefttyper.
- 16.** Doseringsform for anvendelse ifølge krav 15, hvor den proliferative sykdommen er valgt fra gruppen bestående av mesotelioma, blærekreft, kreft i bukspyttkjertelen, hudkreft, kreft i hodet og halsen, kutan eller intraokulært melanom, ovariekreft, brystkreft, uterin kreft, karsinom i egglederne, karsinom i endometrium, karsinom i livmorhalsen, karsinom i vagina, karsinom i vulva, benkreft, cervikal kreft, tarmkreft, endetarmkreft, kreft i endetarmområdet, magekreft, gastrointestinal (mage, tarm-rektum og tolvfingertarm) kreft, kronisk lymfocytisk leukemi, akutt lymfocytisk leukemi, kreft i spiserøret, kreft i
- 25
- 30 tyntarmen, kreft i det endokrine system, kreft i tyroidkjertelen, kreft i paratyroidkjertelen, kreft i adrenalkjertelen, sarkoma i bløtvev, kreft i uretra, kreft i

penis, testikkelkreft, hepatocellulær kreft (lever og gallekanaler), primær eller sekundær kreft i sentralnervesystemet, primær eller sekundær hjernesvulst, Hodgkins sykdom, kronisk eller akutt leukemi, kronisk myeloid leukemi, lymfocytisk lymfom, lymfoblastisk leukemi, follikulær lymfom, lymfoide ondartede sykdommer
 5 av T-celle- eller B-celle-opprinnelse, melanom, multipel myelom, kreft i munnhulen, ovariekreft, ikke-småcellet lungekreft, prostatakreft, småcellet lungekreft, kreft i nyre og urinveier, nyrecellekarsinom, karsinom i nyrebekkenet, neoplasmer i sentralnervesystemet, primær sentralnervesystem-lymfom, ikke-Hodgkins lymfom, svulster i ryggspylen, hjernestammegliom, hypofyse-adenom,
 10 adrenokortikal kreft, galleblærekreft, kreft i milten, cholangiokarsinom, fibrosarkom, nevroblastom, retinoblastom samt kombinasjoner derav.

17. Fremgangsmåte for fremstilling av den farmasøytiske doseringsform som omfatter det faste dispersjonsprodukt ifølge krav 1, omfattende:

- (a) å fremstille en homogen smelte av den farmasøytisk aktive
 15 bestanddel eller et salt eller et hydrat derav, hvor den minst ene farmasøytisk akseptable polymer omfatter en homopolymer eller en kopolymer av N-vinylpyrrolidon og den minst ene solubilisator omfatter en tokoferyl-forbindelse som har en polyelkylenglykol-enhet, hvor nevnte farmasøytisk aktive ingrediens er N-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-
 20 4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, et salt eller et hydrat derav, og
 (b) å tillate smelten å solidifisere for å oppnå et fast dispersjonsprodukt.

18. Fremgangsmåte ifølge krav 17, ytterligere omfattende å male nevnte faste dispersjonsprodukt og komprimere nevnte faste dispersjonsprodukt til en tablett
 25 eller fylle nevnte faste dispersjonsprodukt i et kapselskall.