



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2989114 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07J 63/00 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.10.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.05.23
(86)	European Application Nr.	14727306.4
(86)	European Filing Date	2014.04.24
(87)	The European Application's Publication Date	2016.03.02
(30)	Priority	2013.04.24, US, 201361815502 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	AbbVie Inc., 1 North Waukegan Road, North Chicago, IL 60064, US-USA
(72)	Inventor	SHEIKH, Ahmad Y., 700 Pine Street, Deerfield, Illinois 60015, US-USA MATTEI, Alessandra, 130 S. Canal Street Apt. 701, Chicago, Illinois 60606, US-USA WANG, Xiu C., 1649 Saddle Hill Road, Green Oaks, Illinois 60048, US-USA
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Title **2,2-DIFLUOROPROPIONAMIDE DERIVATIVES OF BARDOXOLONE METHYL, POLYMORPHIC FORMS AND METHODS OF USE THEREOF**

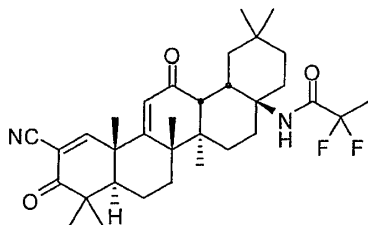
(56) References
Cited: WO-A1-2009/129546, WO-A1-2013/163344, WO-A1-2012/125488

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

5

1. Polymorf form av en forbindelse som har formelen:



10

hvor den polymorfe formen er krystallinsk, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster (CuK α) som omfatter topper ved ca. 10,601, 11,638, 12,121, 13,021, 13,435, 15,418, 15,760, 17,830, 18,753, og 19,671 $^{\circ}2\theta$, hvor uttrykket "ca." betyr $\pm 0,2^{\circ}2\theta$.

15

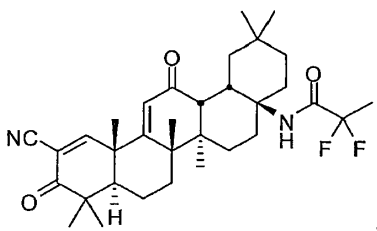
2. Den polymorfe formen ifølge krav 1, hvor røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret (CuK α) er i det vesentlige som vist i FIG. 53.

3. Den polymorfe formen ifølge krav 1, hvor smeltepunktet er ca. 181,98 $^{\circ}\text{C}$, hvor uttrykket "ca." betyr $\pm 10^{\circ}\text{C}$.

20

4. Den polymorfe formen ifølge krav 1, som har en differensiell skanningskalorimetrikurve (DSC-kurve), i det vesentlige som vist i FIG. 57. 54.

5. Polymorf form av en forbindelse som har formelen:



25

hvor den polymorfe formen er krystallinsk, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster (CuK α) som omfatter topper ved ca. 7,552, 10,339, 11,159, 12,107, 14,729, 15,329, 15,857, 16,824, 17,994, 18,344, 19,444, 19,764, 20,801, og 22,414 $^{\circ}2\theta$, hvor uttrykket "ca." betyr $\pm 0,2^{\circ}2\theta$.

6. Den polymorfe formen ifølge krav 5, hvori røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret (CuK α) er i det vesentlige som vist i FIG. 56.

7. Den polymorfe formen ifølge krav 5, hvori smeltepunktet er ca. 250,10 °C,
5 hvori uttrykket "ca." betyr +/- 10 °C.

8. Den polymorfe formen ifølge krav 5, som har en differensiell skanningskalorimetrikurve (DSC-kurve) i det vesentlige som vist i FIG. 57.

10 **9.** Farmasøytisk sammensetning som omfatter:
en aktiv bestanddel som omfatter en polymorf form av en forbindelse ifølge et hvilket
som helst av kravene 1-8, og
en farmasøytisk akseptabel bærer.

15 **10.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 9, hvori den farmasøytiske
sammensetningen formuleres for administrering: oralt, intraadiposalt, intraarterielt,
intraartikulært, intrakranialt, intradermalt, intralesjonalt, intramuskulært, intranasalt,
intraokulært intraperikardialt, intraperitonealt, intrapleuralt, intraprostatisk, intrarektalt,
intratekalt, intratrakealt, intratumoralt, intraumbilikalt, intravaginalt, intravenøst,
20 intravesikulært, intravitrealt, liposomalt, lokalt, mukosalt, parenteralt, rektalt,
subkonjunktivalt, subkutan, sublingualt, topisk, transbukalt, transdermalt, vaginalt, i
kremer, i lipidsammensetninger, via et kateter, via en skylning, ved kontinuerlig infusjon,
via infusjon, via innånding, via injeksjon, via lokal levering, eller via lokalisert perfusjon.

25 **11.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 10, hvori den farmasøytiske
sammensetningen formuleres for oral, intraarteriell, intravenøs eller topisk
administrering.

12. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 10 eller 11, hvori den farmasøytiske
30 sammensetningen formuleres for oral administrering.

13. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 9-12,
hvor den farmasøytiske sammensetningen formuleres som en hard eller myk kapsel, en
tablett, en sirup, en suspensjon, en fast dispersjon, en skive eller en eliksir.

35 **14.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 9-13,
som videre omfatter et middel som forbedrer løseligheten og dispergerbarheten.

15. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 9-14, hvori forbindelsen eller den polymorfe formen suspenderes i sesamolje.

16. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 9-11 eller 13-15, hvori den farmasøytiske sammensetningen formuleres for topisk administrering.

17. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 16, hvori den farmasøytiske sammensetningen formuleres som en lotion, en krem, en gel, en olje, en salvebasis, en salve eller en suspensjon.

18. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 17, hvori den farmasøytiske sammensetningen formuleres som en lotion.

19. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 17, hvori den farmasøytiske sammensetningen formuleres som en krem.

20. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 17, hvori den farmasøytiske sammensetningen formuleres som en gel.

21. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 9, hvori mengden av den aktive bestanddelen er fra ca. 0,01 til ca. 5 vekt-%.

22. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 21, hvori mengden av den aktive bestanddelen er fra ca. 0,01 til ca. 3 vekt-%.

23. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 22, hvori mengden av den aktive bestanddelen er ca. 0,01 vekt-%.

24. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 22, hvori mengden av den aktive bestanddelen er ca. 0,1 vekt-%.

25. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 22, hvori mengden av den aktive bestanddelen er ca. 1 vekt-%.

26. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 22, hvori mengden av den aktive bestanddelen er ca. 3 vekt-%.

- 27.** Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 26 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller forebygging av en tilstand forbundet med betennelse eller oksidativt stress hos en pasient som trenger det, som omfatter administrering til pasienten av en terapeutisk effektiv mengde av den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 26.
- 28.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 27, hvori tilstanden er forbundet med betennelse.
- 29.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 27, hvori tilstanden er forbundet med oksidativt stress.
- 30.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 27-29, hvori tilstanden er en hudsykdom eller forstyrrelse, sepsis, dermatitt, slitasjegikt, kreft, betennelse, en autoimmun sykdom, inflammatorisk tarmsykdom, en komplikasjon fra lokalisert eller total kroppseksposering for ioniserende stråling, mukositt, akutt eller kronisk organsvikt, leversykdom, pankreatitt, en øyeforstyrrelse, en lungesykdom eller diabetes.
- 31.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 30, hvori tilstanden er en hudsykdom eller forstyrrelse.
- 32.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 31, hvori hudsykdommen eller forstyrrelsen er dermatitt, en termisk eller kjemisk forbrenning, et kronisk sår, akne, alopecia, andre forstyrrelser i hårfollikelen, epidermolysis bullosa, solbrenthet, komplikasjoner av solbrenthet, en hudpigmenteringsforstyrrelse, en aldringsrelatert hudtilstand, et postkirurgisk sår, et arr fra en hudskade eller brann, psoriasis, en dermatologisk manifestasjon av en autoimmun sykdom eller en transplantat-mot-vert-sykdom, hudkreft, en forstyrrelse som involverer hyperproliferasjon av hudceller.
- 33.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 32, hvori tilstanden eller forstyrrelsen er dermatitt.
- 34.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 33, hvori dermatitten er allergisk dermatitt, atopisk dermatitt, dermatitt som følge av kjemisk eksponering eller strålingsindusert dermatitt.

35. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 33, hvori hudtilstanden eller forstyrrelsen er et kronisk sår.

5 **36.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 35, hvori det kroniske såret er et diabetessår, et trykksår eller et venøst sår.

37. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 32, hvori hudtilstanden eller forstyrrelsen er alopecia.

10 **38.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 37, hvori alopecia er valgt fra skallethet og legemiddelindusert alopecia.

39. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 32, hvori hudtilstanden eller forstyrrelsen er en hudpigmenteringsforstyrrelse.

15

40. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 39, hvori hudpigmenteringsforstyrrelsen er vitiligo.

41. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 32, hvori hudtilstanden eller forstyrrelsen er en forstyrrelse som involverer hyperproliferasjon av hudceller.

20

42. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 41, hvori forstyrrelsen som involverer hyperproliferasjon av hudceller er hyperkeratose.

25

43. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 30, hvori tilstanden er en autoimmun sykdom.

44. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 43, hvori tilstanden er revmatoid artritt, lupus, Crohns sykdom eller psoriasis.

30

45. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 30, hvori tilstanden er leversykdom.

35 **46.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 45, hvori leversykdommen er fettleversykdom eller hepatitt.

47. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 30, hvori tilstanden er en øyeforstyrrelse

48. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 45, hvori øyeforstyrrelsen er uveitt, makuladegenerasjon, glaukom, diabetisk makulært ødem, blefaritt, diabetisk retinopati, en sykdom eller forstyrrelse i hornhinneendotelet, postkirurgisk betennelse, tørre øyne, allergisk konjunktivitt, eller en form for konjunktivitt.

49. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 48, hvori øyeforstyrrelsen er makuladegenerasjon.

50. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 49, hvori makuladegenerasjon er tørrformen.

51. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 49, hvori makuladegenerasjonen er våtformen.

52. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 48, hvori sykdommen eller forstyrrelsen i hornhinneendotelet er Fuchs endotele hornhinnedystrofi.

53. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 30, hvori tilstanden er en lungesykdom.

54. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 53, hvori lungesykdommen er lungebetennelse, lungefibrose, KOLS, astma, cystisk fibrose eller idiopatisk lungefibrose.

55. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 54, hvori lungesykdommen er lungebetennelse.

56. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 54, hvori lungesykdommen er lungefibrose.

57. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 54, hvori lungesykdommen er KOLS.

58. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 57, hvori KOLS induseres av sigaretttrøyk.

5 **59.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse av fremgangsmåten ifølge krav 54, hvori lungesykdommen er astma.

60. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 30, hvori tilstanden er sepsis.

10 **61.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 30, hvori tilstanden er mukositt som følge av strålebehandling eller kjemoterapi.

62. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 61, hvori mukositten presenteres oralt.

15 **63.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 30, hvori tilstanden er forbundet med eksponering for stråling.

20 **64.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 63, hvori strålingseksponeringen fører til dermatitt.

65. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse av fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 63-64, hvori strålingseksponeringen er akutt.

25 **66.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 63-64, hvori strålingseksponeringen fraksjoneres.

30 **67.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 27-66, hvori den farmasøytiske sammensetningen administreres i en enkelt dose per dag.

68. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 27-66, hvori den farmasøytiske sammensetningen administreres i mer enn en dose per dag.

35 **69.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 27-68, hvori den aktive bestanddelen administreres i en dose fra ca. 1 mg/kg til

ca. 2 000 mg/kg.

70. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 69, hvori dosen er fra ca. 3 mg/kg til ca. 100 mg/kg.

5

71. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 70, hvori dosen er ca. 3 mg/kg.

72. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 70, hvori dosen er ca. 10 mg/kg.

10

73. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 70, hvori dosen er ca. 30 mg/kg.

74. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 70, hvori dosen er ca. 100 mg/kg.

15

75. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 27-66, hvori den farmasøytiske sammensetningen administreres topisk.

20

76. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 75, hvori den topiske administreringen administreres til huden.

77. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 75, hvori den topiske administreringen administreres til øyet.

25

78. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse av fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 27-66, hvori den farmasøytiske sammensetningen administreres oralt.

30

79. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 27-66, hvori den farmasøytiske sammensetningen administreres intraokulært.

80. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 27-79, hvori pasienten er et menneske.

35

81. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 27-79, hvori pasienten er et ikke-humant dyr.