



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3054927 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/48 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.07.08
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.02.20
(86)	European Application Nr.	14786429.2
(86)	European Filing Date	2014.10.07
(87)	The European Application's Publication Date	2016.08.17
(30)	Priority	2013.10.08, US, 201361888419 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	Celgene Corporation, 86 Morris Avenue, Summit, NJ 07901, USA
(72)	Inventor	PARIKH, Darshan, 1605 Vroom Drive, Bridgewater, NJ 08807, USA MENON, Anil, 1717 Merriam Drive, Martinsville, NJ 08836, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	FORMULATIONS OF (S)-3-(4-((4-(MORPHOLINOMETHYL)BENZYL)OXY)-1- OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDINE-2,6-DIONE
(56)	References Cited:	US-A1- 2011 196 150

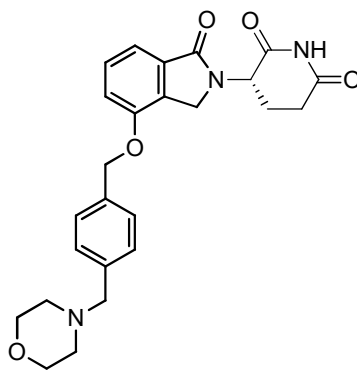
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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/>

**FORMULERINGER AV (S)-3-(4-((4-MORFOLINOMETYL) BENZYLOKSY)-1-
OKSOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDIN-2,6-DION**

Patentkrav

5

1. Oral doseringsform i form av en kapsel som omfatter: 1) forbindelse A med følgende struktur:



,

10

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat, stereoisomer, tautomer eller racemiske blandinger derav i en mengde på omtrent 0,1 til omtrent 3 vekt-% av den totale vekten av doseringsformen; 2) bærer eller bæremiddel i en mengde på omtrent 90 til 99,9 vekt-% av den totale vekten av doseringsformen, hvori bæreren eller bæremiddel er en blanding av stivelse og laktose; og 3) smøremiddel, hvori smøremidlet er stearinsyre.

15

2. Den orale doseringsformen ifølge krav 1, hvori forbindelse A er tilstede i en mengde på omtrent 0,1 til omtrent 1 vekt-% av den totale vekten til doseringsformen; eventuelt

hvori bæreren eller bæremidlet er tilstede i en mengde på omtrent 95 til 99,9 vekt-% av den totale vekten av doseringsformen; eller

20

hvori vektforholdet mellom laktose og stivelse i den orale doseringsformen er fra omtrent 1:1 til omtrent 5:1; særlig er vektforholdet mellom laktose og stivelse i den orale doseringsformen omtrent 3:1; eller

hvori stivelsen er en pregelatinert stivelse; eller

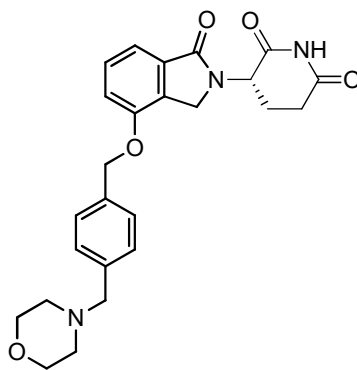
hvori laktosen er vannfri laktose; eller

25

hvori smøremidlet er tilstede i en mengde på 0,01 til 1 vekt-% av den totale vekten av doseringsformen: særlig

hvor smøremidlet er tilstede i en mengde på 0,1 til 0,5 vekt-% av den totale vekten av doseringsformen.

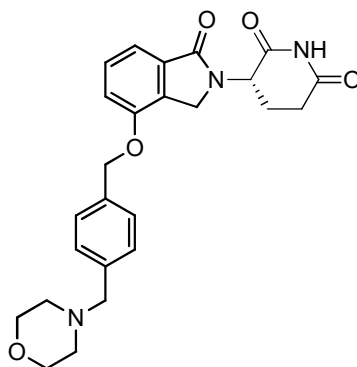
3. Den orale doseringsformen ifølge krav 1, som veier omtrent 75 mg og omfatter; 1)
5 forbindelse A med følgende struktur:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat, stereoisomer, tautomer eller racemiske
blandinger derav i en mengde som tilveiebringer 0,3 potens av forbindelse A; 2)
farmasøytisk akseptabel bærer eller bæremiddel, hvor bæreren eller bæremidlet er en
10 blanding av stivelse og laktose; og 3) smøremiddel, hvor smøremidlet er stearinsyre.

4. Doseringsformen ifølge krav 3, hvor stivelsen er en pregelatinert stivelse, eventuelt.
hvor den pregelatinerte stivelsen er tilstede i en mengde på omtrent 18,075 mg;
eller
15 hvor stearinsyren er tilstede i en mengde på omtrent 0,225 mg, eller
hvor laktosen er vannfri laktose; eventuelt
hvor den vannfrie laktosen er tilstede i en mengde som gir forbindelsen en
total vekt på omtrent 75 mg, eller
som har formen av en størrelse 4 ellers større kapsel.

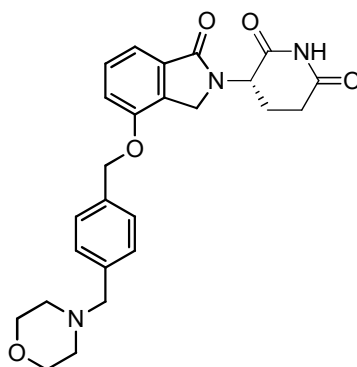
5. Den orale doseringsformen ifølge krav 1, som veier omtrent 75 mg og omfatter; 1)
forbindelse A med følgende struktur:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat, stereoisomer, tautomer eller racemiske blandinger derav i en mengde som tilveiebringer 0,1 potens av forbindelse A; 2) farmasøytisk akseptabel bærer eller bæremiddel, hvori bæreren eller bæremidlet er en blanding av stivelse og laktose; og 3) smøremiddel, hvori smøremidlet er stearinsyre.

6. Doseringsformen ifølge krav 5, hvori stivelsen er en pregelatinert stivelse, eventuelt, hvori den pregelatinerte stivelsen er tilstede i en mengde på omtrent 18,75 mg, eller
- 10 hvori stearinsyren er tilstede i en mengde på omtrent 0,225 mg, eller hvori laktosen er vannfri laktose; eventuelt hvori den vannfrie laktosen er tilstede i en mengde som gir forbindelsen en total vekt på omtrent 75 mg, eller som har formen av en størrelse 4 ellers større kapsel.

7. Den orale doseringsformen ifølge krav 1, som veier omtrent 150 mg og omfatter; 1) forbindelse A med følgende struktur:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat, stereoisomer, tautomer eller racemiske blandinger derav i en mengde som tilveiebringer 0,2 potens av forbindelse A; 2)

WO 2015/054199

PCT/US2014/059424

farmasøytisk akseptabel bærer eller bæremiddel, hvori bæreren eller bæremidlet er en blanding av stivelse og laktose; og 3) smøremiddel, hvori smøremidlet er stearinsyre.

8. Doseringsformen ifølge krav 7, hvori stivelsen er en pregelatinert stivelse, eventuelt.

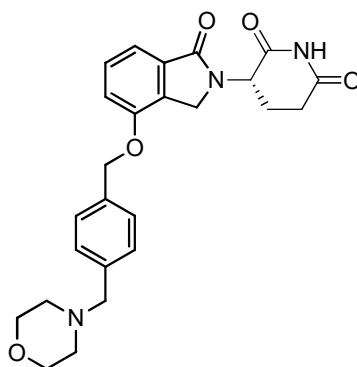
5 hvori den pregelatinerte stivelsen er tilstede i en mengde på omtrent 37,5 mg, eller

hvor stearinsyren er tilstede i en mengde på omtrent 0,45 mg, eller

hvor laktosen er vannfri laktose; eventuelt

10 hvori den vannfrie laktosen er tilstede i en mengde som gir forbindelsen en total vekt på omtrent 150 mg, eller
som har formen av en størrelse 3 eller større kapsel.

9. Den orale doseringsformen ifølge krav 1, som veier omtrent 125 mg og omfatter; 1) forbindelse A med følgende struktur:



15

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat, stereoisomer, tautomer eller racemiske blandinger derav i en mengde som tilveiebringer 0,5 potens av forbindelse A; 2) farmasøytisk akseptabel bærer eller bæremiddel, hvori bæreren eller bæremidlet er en blanding av stivelse og laktose; og 3) smøremiddel, hvori smøremidlet er stearinsyre.

20

10. Doseringsformen ifølge krav 9, hvori stivelsen er en pregelatinert stivelse, eventuelt.

hvor den pregelatinerte stivelsen er tilstede i en mengde på omtrent 31,25 mg, eller

hvor stearinsyren er tilstede i en mengde på omtrent 0,375 mg, eller

25 hvor laktosen er vannfri laktose; eventuelt

hvor den vannfrie laktosen er tilstede i en mengde som gir forbindelsen en total vekt på omtrent 125 mg, eller

som har formen av en størrelse 3 ellers større kapsel.

11. Oral doseringsform ifølge hvilket som helst krav 1 til 10, til anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle, forebygge mot eller kontrollere en sykdom eller lidelse, hvori fremgangsmåten omfatter å administrere den orale doseringsformen til en pasient der sykdommen eller lidelsen er kreft, lupus, skleroderm, lupus pernio, sarkoidose, Sjögrens syndrom, ANCA-indusert vaskulitt, anti-fosfolipid syndrom, myasthenia gravis, Addisons sykdom, alopecia areata, ankyloserende spondylitt, antifosfolipid- antistoffsyndrom, antifosfolipidsyndrom, primær eller sekundær antifosfolipidsyndrom, astma, autoimmun gastritt, autoimmun hemolytisk anemi, autoimmun hepatitt, autoimmun sykdom i indre øre, autoimmun lymfoproliferativ sykdom, autoimmun trombocytopen purpura, Balo sykdom, Behcets sykdom, bulløs pemfigoid, kardiomyopati, cøliaki, Chagas-sykdom, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati, cikatrikal pemfigoid, spesiell slimhinnepemfigoid, kuldeagglutinin sykdom, degos sykdom, dermatitt herpatiformis, viktig blandet cryoglobulinemia, Goodpastures syndrom, Graves sykdom, Guillain-Barre syndrom, Hashimotos tyroiditt (Hashimotos sykdom; autoimmun tyroditt), idiopatisk lungefibrose, idiopatisk thrombocytopenia purpura, IgA nefropati, juvenil artritt, lichen planus, Ménière sykdom, blandet bindevevssykdom, morfea, narkolepsi, neuromyotoni, pediatrik autoimmun nevropsykiatriske lidelser (PANDAS), pemphigus vulgaris, pernikiøs anemi, polyarteritis nodosa, polykondritt, polymyalgia rheumatica, primær agammaglobulinemi, primær biliær cirrhose, Raynaud sykdom (Raynaud fenomen), Reiters syndrom, tilbakefallende polykondritt, giktfeber, Sjögrens syndrom, autoimmunt stivhetssyndrom (Moersch-Woltmann syndrom), Takayusus arteritt, temporalarteritt (kjempecellearteritt), uveitt, vaskulitt, spesielt vaskulitt ikke forbundet med lupus erytematosus, vitiligo eller Wegeners granulomatose.
12. Oral doseringsform ifølge hvilket som helst krav 1 til 10 til anvendelse i krav 11, hvori sykdommen eller lidelsen er kreft, og hvori kreften er fremskreden ondartet, amyloidose, neuroblastom, meningiom, hemangiopericytom, multipel hjernemetastase, glioblastom multiformer, glioblastom, hjernestammegliom, dårlig prognose ondartet hjernetumor, ondartet gliom, anaplastisk astrocytom, anaplastisk oligodendrogliom, neuroendokrin tumor, rektal adenokarsinom, Dukes C & D

- kolorektal kreft, uresecerbar kolorektal karsinom, metastatisk hepatocellulær karsinom, Kaposis sarkom, karotype akutt myeloblastisk leukemi, Hodgkins lymfom, non-Hodgkins lymfom, kutanøs T-celle lymfom, kutanøs B-celle lymfom, diffust stor B-celle lymfom, lav grad follikulær lymfom, ondartet melanom, ondartet mesoteliom, 5 ondartet pleural effusjon mesoteliomsyndrom, peritoneal karsinom, papillær serøs karsinom, gynekologisk sarkom, mykvevsarkom, skleroderm, kutanøs vaskulitt, Langerhans cellehistiocytose, leiomyosarkom, fibrodysplasia ossificans progressive, hormonresistent prostatakraft, resecertert høyrisiko mykvevsarkom, uresecerbar hepatocellulær karsinom, Waldenstrøms makroglobulinemi, smoldering myelom, 10 indolent myelom, fallopisk rør-kreft, androgenuavhengig prostatakraft, androgenavhengig stadie IV non-metastatisk prostatakraft, hormoninsensitiv prostatakraft, kjemoterapi-insensitiv prostatakraft, papillær tyroidkarsinom, follikulær tyroidkarsinom, medullær tyroidkarsinom eller leiomyom.
- 15 13. Den orale doseringsformen ifølge hvilket som helst av krav 1 til 10 til anvendelse av krav 11, hvori sykdommen eller lidelsen er kreft, og hvori kreften er en blodbåren tumor, eventuelt
- 20 hvori kreften er myelom, leukemi eller lymfom eller
hvori kreften er en solid tumor, eventuelt
hvori kreften er bryst-, kolorektal-, ovarial-, prostata-, bukspyttkjertel- eller 20 nyrekraft, eller
hvori kreften er hepatocellulær karsinom, prostatakraft, ovarialkraft eller glioblastom, eller
hvori kreften er non-Hodgkins lymfom, eventuelt 25
hvori non-Hodgkins lymfomet er diffust stor B-celle lymfom, særlig
hvori det diffuse B-celle lymfomet er en aktivert B-celle fenotype, mer bestemt
hvori det diffuse stor B-celle lymfomet er **karakterisert ved** uttrykket av én eller flere biomarkører overuttrykt i RIVA-, U2932-, TMD8- eller OCI-Ly10- 30 cellelinjer; eller
hvori kreften er multippel myelom.

WO 2015/054199**PCT/US2014/059424**

14. Den orale doseringsformen ifølge hvilket som helt krav 1 til 10 til anvendelse av hvilket som helst krav 11 til 13, hvori kreften er tilbakevendende eller refrakterende.
- 5 15. Den orale doseringsformen ifølge hvilket som helst krav 1 til 10 til anvendelse av hvilket som helst krav 11 til 14, hvori kreften er legemiddelresistent.