



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3142655 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2021.05.03

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2020.12.02

(86) European Application Nr. 15792047.1

(86) European Filing Date 2015.05.18

(87) The European Application's Publication Date 2017.03.22

(30) Priority 2014.05.16, US, 201461994436 P
2014.10.06, US, 201462060198 P
2014.11.12, US, 201462078649 P
2015.02.20, US, 201562118896 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 Cumberland Pharmaceuticals Inc., 2525 West End Avenue Suite 950, Nashville, TN 37203, USA
Vanderbilt University, 305 Kirkland Hall 2201 West End Avenue, Nashville, TN 37235, USA

(72) Inventor PAVLIV, Leo, 707 Walcott Way, Cary, NC 27519, USA
VOSS, Bryan, 3322 Fairmont Drive Apt. 5, Nashville, TN 37203, USA
WEST, James, 7409 Kreitner Drive, Nashville, TN 37221, USA
CARRIER, Erica, 3508 Stokesmont Road, Nashville, TN 37215, USA

(74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **COMPOSITIONS AND METHODS OF TREATING CARDIAC FIBROSIS WITH IFETROBAN**

(56) References
Cited: US-A1- 2009 012 115
US-A1- 2009 012 136
US-A1- 2009 022 729
US-A- 5 506 248

FRANCOIS HELENE ET AL: "Prostacyclin protects against elevated blood pressure and cardiac fibrosis", CELL METABOLISM, vol. 2, no. 3, September 2005 (2005-09), pages 201-207, XP002775180, ISSN: 1550-4131

CATHCART MARY-CLARE ET AL: "Cyclooxygenase-2-linked attenuation of hypoxia-induced pulmonary hypertension and intravascular thrombosis.", THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS JUL 2008, vol. 326, no. 1, July 2008 (2008-07), pages 51-58, XP002775179, ISSN: 1521-0103

GRANDI, AM ET AL.: 'Aldosterone Antagonist Improves Diastolic Function in Essential Hypertension' HYPERTENSION vol. 40, 2002, pages 647 - 652, XP055360538 Retrieved from the Internet: <URL:http://hyper.ahajournals.org/content/40/5/647.full.pdf+html>

BORGDORFF, MA ET AL.: 'Sildenafil treatment in established right ventricular dysfunction improves diastolic function and attenuates interstitial fibrosis independent from afterload' AM J PHYSIOL HEART CIRC PHYSIOL vol. 307, 30 May 2014, pages H361 - H369, XP055360534 Retrieved from the Internet: <URL:http://www.researchgate.net/profile/Beatrijs_Bartelds/publication/262735059_Sildenafil_Treatment_in_Established_Right_Ventricular_Dysfunction_Improves_Diastolic_Function_and_Attenuates_Interstitial_Fibrosis_Independent_from_Afterload/links/54aa80fa0cf2ce2df6688e6a.pdf>

PIDGEON GRAHAM P ET AL: "Intravascular thrombosis after hypoxia-induced pulmonary hypertension - Regulation by cyclooxygenase-2", CIRCULATION, AMERICAN HEART ASSOCIATION, INC, US, vol. 110, no. 17, 26 October 2004 (2004-10-26), pages 2701-2707, XP009501095, ISSN: 0009-7322, DOI: 10.1161/01.CIR.0000145613.01188.0B

JIANG, Q ET AL.: 'INHIBITORY EFFECT OF GINSENOSE RB1 ON CALCINEURIN SIGNAL PATHWAY IN CARDIOMYOCYTE HYPERTROPHY INDUCED BY PROSTAGLANDIN F2ALPHA' ACTA PHARMACOLOGICA SINICA vol. 28, no. 8, 2007, pages 1149 - 1154, XP055360542 Retrieved from the Internet: <URL:http://europe.pmc.org/abstract/med/17640476> <DOI: 10.1111/j.1745-7254.2007.00601.x>

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/>

[EP3142665]

1

Patentkrav

- 5 **1.** [1S-(1a,2a,3a,4a)]-2-[[3-[4-[(pentylamino)karbonyl]-2-oksazolyl]-7-oksabisyklo[2.2.1]hept-2-yl] metyl]-benzenpropansyre (ifetroban) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse i behandling av hjertefibrose hos et pattedyr.
- 2.** Ifetroban for anvendelse ifølge krav 1, hvori pattedyret er en human pasient.
- 10 **3.** Ifetroban for anvendelse ifølge krav 1, hvori den terapeutisk effektive mengden av ifetroban reduserer raten for dannelse av fibrotisk vev hos pattedyret.
- 4.** Ifetroban for anvendelse ifølge krav 1, hvori ifetrobanen administreres i en terapeutisk effektiv mengde fra ca. 100 mg til ca. 500 mg daglig.
- 15 **5.** Ifetroban for anvendelse ifølge krav 1, hvori ifetrobanen administreres i en terapeutisk effektiv mengde fra ca. 10 mg til ca. 1000 mg daglig.
- 6.** Ifetroban for anvendelse ifølge krav 5, hvori ifetrobanen administreres oralt, intranasalt, rektalt, vaginalt, sublingualt, bukkalt, parenteralt eller transversalt.
- 20 **7.** Ifetroban for anvendelse ifølge krav 5, hvori den terapeutisk effektive mengden av ifetroban (i) forsinker progresjonen til myokardial fibrose hos den humane pasienten, og/eller (ii) forbedrer treningskapasiteten til den humane pasienten og/eller (iii) reduserer RV-fibrose hos den humane pasienten og/eller (iv) reduserer kardiomyocythypertrofi hos den humane pasienten og/eller (v) tilveiebringer økt E/A-ratio hos den humane pasienten.
- 25 **8.** Ifetroban for anvendelse ifølge krav 5, hvori den terapeutisk effektive mengden av ifetroban forbedrer eller opprettholder en funksjon valgt fra gruppen bestående av høyre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (RVEF), venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF), lungedynamikk, systolisk trykk i høyre ventrikkel
- 30

[EP3142665]

2

(RVSP), systolisk funksjon i venstre ventrikkel (LVSF), diastolisk funksjon i høyre ventrikkel (RVDF) og diastolisk funksjon i venstre ventrikkel (LVDF).

5 **9.** Ifetroban for anvendelse ifølge krav 8, hvori den terapeutisk effektive mengden av ifetroban øker kardiomyocyttdiameteren hos den humane pasienten.

10 **10.** Ifetroban for anvendelse ifølge krav 9, hvori den terapeutisk effektive mengden av ifetroban er kardioprotektiv mot trykkoverbelastning, ved å bevege høyre hjerte mot tilpasning istedenfor en maladaptiv fibrose, inflammasjon og cellehypertrofi.

11. Ifetroban for anvendelse ifølge krav 10, hvori den terapeutisk effektive mengden av ifetroban lindrer høyre hjerte-svikt hos den humane pasienten.

15 **12.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse i behandling av hjertefibrose hos et pattedyr, der den farmasøytiske sammensetningen omfatter ifetroban eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20 **13.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 12, hvori ifetrobansaltet er ifetrobannatrium.

14. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 12, som er en oral fast doseringsform.