



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3897646 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.07.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.05.22
(86)	European Application Nr.	19832954.2
(86)	European Filing Date	2019.12.20
(87)	The European Application's Publication Date	2021.10.27
(30)	Priority	2018.12.21, WO, PCT/EP18/086724 2019.01.25, WO, PCT/EP19/051830 2019.04.18, WO, PCT/EP19/060151 2019.06.21, WO, PCT/EP19/066494 2019.06.27, WO, PCT/EP19/067186
(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
	Designated Validation States:	KH; MA; MD; TN
(73)	Proprietor	Actelion Pharmaceuticals Ltd, Gewerbestrasse 16, 4123 Allschwil, Sveits
(72)	Inventor	CSONKA, Dénes, c/o Actelion Pharmaceuticals Ltd Gewerbestrasse 16, 4123 Allschwil, Sveits FARES, Wassim, c/o Janssen Research & Development LLC 920 US Route 202 PO Box 300, Raritan NJ 08869, USA HOOGKAMER, Hans, c/o Actelion Pharmaceuticals Ltd Gewerbestrasse 16, 4123 Allschwil, Sveits TORFS, Koen, c/o Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgia
(74)	Agent or Attorney	Novagraaf Brevets, Bâtiment O2, 2 rue Sarah Bernhardt CS90017, 92665 ASNIÈRES-SUR-SEINE CEDEX, Frankrike

(54)	Title	MACITENTAN FOR THE TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION
(56)	References Cited:	WO-A2-2010/018549, WO-A1-2018/153513, WO-A1-2018/089804, PATRICIA N SIDHARTA ET AL: "Macitentan: entry-into-humans study with a new endothelin receptor antagonist", EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 67, no. 10, 4 May 2011 (2011-05-04), pages 977-984, XP019949637, ISSN: 1432-1041, DOI: 10.1007/S00228-011-1043-2 Kunita-Takanezawa Mutsumi ET AL: "Novel Dual Endothelin Receptor Antagonist Macitentan Reverses Severe Pulmonary Arterial Hypertension in Rats", JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY, vol. 64, no. 5, 1 November 2014 (2014-11-01), pages 473-480, XP093033664, US ISSN: 0160-2446, DOI: 10.1097/FJC.0000000000000141

PATRICIA N. SIDHARTA ET AL: "Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of macitentan, an endothelin receptor antagonist, in an ascending multiple-dose study in healthy subjects : The Journal of Clinical Pharmacology", JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY., vol. 53, no. 11, August 2013 (2013-08), pages 1131-1138, XP055678913, US ISSN: 0091-2700, DOI: 10.1002/jcph.152 cited in the application

Anonymous: "Opsumit 10 mg film-coated tablets", EMA, Package leaflet: information for the user, 13 January 2017 (2017-01-13), pages 1-6, XP055679353, Retrieved from the Internet: URL:<https://www.actelion.com/documents/en-rebranded/our-products/opsumit-pil.pdf> [retrieved on 2020-03-24]

TROW T K ET AL: "Endothelin receptor blockade in the management of pulmonary arterial hypertension: Selective and dual antagonism", RESPIRATORY MEDICINE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 103, no. 7, 1 July 2009 (2009-07-01), pages 951-962, XP026168629, ISSN: 0954-6111, DOI: 10.1016/J.RMED.2009.02.016 [retrieved on 2009-03-21]

Pulido Tomás ET AL: "Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension", The New England journal of medicine, vol. 369, no. 9, 29 August 2013 (2013-08-29), pages 809-818, XP055970060, US ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoa1213917

LI YOUNG AHN ET AL: "Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationships of Macitentan, a New Endothelin Receptor Antagonist, After Multiple Dosing in Healthy Korean Subjects", AMERICAN JOURNAL OF CARDIOVASCULAR DRUGS, vol. 14, no. 5, October 2014 (2014-10), pages 377-385, XP055678918, NZ ISSN: 1175-3277, DOI: 10.1007/s40256-014-0081-4 cited in the application

Anonymous: "Center for Drug Evaluation and Research. Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review, application number. 204410Orig1s000", Fda.gov, 1 January 2013 (2013-01-01), XP093034000, Retrieved from the Internet: URL:https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204410Orig1s000ClinPharmR.pdf [retrieved on 2023-03-22]

MARTIN BEDAN ET AL: "A Focus on Macitentan in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension", BASIC & CLINICAL PHARMACOLOGY & TOXICOLOGY, vol. 123, no. 2, 5 June 2018 (2018-06-05), pages 103-113, XP055679362, COPENHAGEN, DK ISSN: 1742-7835, DOI: 10.1111/bcpt.13033

CYRUS A KHOLDANI ET AL: "Macitentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension", VASCULAR HEALTH AND RISK MANAGEMENT, vol. 10, 25 November 2014 (2014-11-25), pages 665-673, XP055678823, DOI: 10.2147/VHRM.S33904 cited in the application

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. Macitentan for anvendelse i behandlingen og/eller forebyggingen av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) hos mennesker, hvori dosen av macitentan er 60 til 90 mg per dag.
- 5 2. Macitentan for anvendelse i behandlingen og/eller forebyggingen av PAH ifølge krav 1, hvori dosen av macitentan er 70–80 mg per dag.
3. Macitentan for anvendelse i behandlingen og/eller forebyggingen av PAH ifølge krav 1 eller 2, hvori dosen av macitentan er 75 mg per dag.
4. Macitentan for anvendelse i behandlingen og/eller forebyggingen av PAH
10 ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori PAH er mild eller moderat PAH, fortrinnsvis moderat PAH.
5. Macitentan for anvendelse i behandlingen og/eller forebyggingen av PAH ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori dosen av macitentan er 30 til 45 mg to ganger per dag, fortrinnsvis 35 til 40 mg to ganger per dag.
- 15 6. Macitentan for anvendelse i behandlingen og/eller forebyggingen av PAH ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori dosen av macitentan er 37,5 mg to ganger per dag.
7. Macitentan for anvendelse i behandlingen og/eller forebyggingen av PAH ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori dosen av macitentan økes fra
20 10 mg per dag, etterfulgt av 25 til 50 mg per dag, fortrinnsvis 37,5 mg per dag, og etterfulgt av 60 til 90 mg per dag, fortrinnsvis 75 mg per dag.
8. Macitentan for anvendelse i behandlingen og/eller forebyggingen av PAH ifølge krav 7, hvori dosen av macitentan økes fra 10 mg per dag, etterfulgt av 37,5 mg per dag, og etterfulgt av 75 mg per dag.
- 25 9. Macitentan for anvendelse i behandlingen og/eller forebyggingen av PAH ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori dosen av macitentan økes fra 10 mg per dag, etterfulgt av 60 til 90 mg per dag.

10. Macitentan for anvendelse i behandlingen og/eller forebyggingen av PAH ifølge krav 9, hvori dosen av macitentan økes fra 10 mg per dag, etterfulgt av 75 mg én gang per dag eller 37,5 mg to ganger per dag.

11. Macitentan for anvendelse i behandlingen og/eller forebyggingen av PAH
5 ifølge krav 8, hvori dosen av macitentan økes fra 10 mg én gang per dag i 15 til 45 dager; etterfulgt av 25 til 50 mg per dag i 15 til 45 dager; etterfulgt av 60 til 90 mg per dag.

12. Macitentan for anvendelse i behandlingen og/eller forebyggingen av PAH ifølge krav 11, hvori dosen av macitentan økes fra 10 mg én gang per dag i 15 til 45
10 dager; etterfulgt av 37,5 mg én gang per dag i 15 til 45 dager; etterfulgt av 75 mg én gang per dag eller 37,5 mg to ganger per dag.

13. Macitentan for anvendelse i behandlingen og/eller forebyggingen av PAH ifølge krav 9, hvori dosen av macitentan økes fra 10 mg én gang per dag i 15 til 45 dager; etterfulgt av 60 til 90 mg per dag.

14. Macitentan for anvendelse i behandlingen og/eller forebyggingen av PAH
15 ifølge krav 10, hvori dosen av macitentan økes fra 10 mg én gang per dag i 15 til 45 dager; etterfulgt av 75 mg én gang per dag eller 37,5 mg to ganger per dag.

15. Macitentan for anvendelse i behandlingen og/eller forebyggingen av PAH ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori dosen av macitentan økes fra 25 til
20 50 mg per dag, fortrinnsvis 37,5 mg per dag, fortrinnsvis i 15 til 45 dager; etterfulgt av 60 til 90 mg per dag, fortrinnsvis med 75 mg per dag; gitt at pasienten allerede er behandlet med en endotelinreseptorantagonist fortrinnsvis valgt fra bosentan og ambrisentan.

16. Macitentan for anvendelse i behandlingen og/eller forebyggingen av PAH
25 ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, gitt at pasienten allerede er behandlet med en endotelinreseptorantagonist fortrinnsvis valgt fra bosentan og ambrisentan.

17. Macitentan for anvendelse i behandlingen og/eller forebyggingen av PAH ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16, hvori macitentan kombineres med en PDE5-inhibitor og/eller en prostasyklinanalog valgt fra epoprostenol, treprostinil,

iloprost og beraprost, og/eller en prostasyklinreseptoragonist og/eller en løselig guanylatsyklasestimulator.

18. Macitentan for anvendelsen i behandlingen og/eller forebyggingen av PAH ifølge krav 17, hvori PDE5-inhibitoren velges fra sildenafil, tadalafil, vardenafil og udenafil; prostasyklinreseptoragonisten velges fra selexipag og ralinepag; og den løselige guanylatsyklasestimulatoren velges fra riociguat og vericiguat.

19. Macitentan for anvendelsen i behandlingen og/eller forebyggingen av PAH ifølge krav 17 eller 18, hvori macitentan kombineres med tadalafil og/eller selexipag eller ralinepag, fortrinnsvis med tadalafil og/eller selexipag.

20. Macitentan for anvendelsen i behandlingen og/eller forebyggingen av PAH ifølge krav 19, hvori tadalafil, hvis aktuelt, har en dose på 20 til 40 mg per dag, fortrinnsvis 40 mg per dag, selexipag, hvis aktuelt, har en dose på 0,2 til 1,6 mg to ganger per dag og ralinepag, hvis aktuelt, har en dose på 0,05 til 1,45 mg per dag.

21. Macitentan for anvendelse i behandlingen og/eller forebyggingen av PAH ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 20, hvori behandlingen og/eller forebyggingen betyr reduksjonen av sykighets- og/eller dødelighetsrisikoen for PAH.

22. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse i behandlingen av PAH omfattende macitentan og minst én farmasøytisk akseptabel eksipiens, som inneholder macitentan i en mengde på 75 mg.

23. Macitentan for anvendelse i behandlingen av PAH ifølge krav 1, hvori macitentanet administreres i form av en farmasøytisk sammensetning, som inneholder macitentan i en mengde på 37,5 mg eller 75 mg.

24. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 22 eller macitentanet for anvendelse ifølge krav 23, hvori den farmasøytiske sammensetningen omfatter

(i) macitentan i en total mengde på 10 til 50 vekt-% basert på totalvekten av den farmasøytiske sammensetningen,

(ii) et fyllstoff, som består av laktosemonohydrat med mikrokrySTALLinsk cellulose, i en total mengde på 10 til 85 vekt-% basert på totalvekten av den farmasøytiske sammensetningen,

(iii) et desintegreringsmiddel, som består av natriumstivelsesglykolat eller en
5 kombinasjon av natriumstivelsesglykolat og polyvinylpyrrolidon, i en total mengde på 1 til 10 vekt-% basert på totalvekten av den farmasøytiske sammensetningen,

(iv) en surfaktant, som består av et polysorbat, i en total mengde på 0,1 til 1 vekt-% basert på totalvekten av den farmasøytiske sammensetningen, og

(v) et smøremiddel, som består av magnesiumstearat, i en total mengde på 0,05
10 til 5 vekt-% basert på totalvekten av den farmasøytiske sammensetningen.

25. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 22 eller 24, eller macitentanet for anvendelse ifølge krav 23, hvori den farmasøytiske sammensetningen er i form av en kapsel eller en tablett.