



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2415470 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/357 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/24 (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01)
A61K 47/28 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.11.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.07.06
(86)	European Application Nr.	10758755.2
(86)	European Filing Date	2010.03.30
(87)	The European Application's Publication Date	2012.02.08
(30)	Priority	2009.03.30, JP, 2009082521 2009.03.30, US, 164653 P
(84)	Designated Contracting States	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	AL BA ME RS
(73)	Proprietor	Eisai R&D Management Co., Ltd., 6-10, Koishikawa 4-chome Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088, JP-Japan
(72)	Inventor	KIKUCHI, Hiroshi, c/o Tsukuba Research LaboratoriesEISAI CO., LTD.1-3, Tokodai 5-chome, Tsukuba-shibaraki 300-2635, JP-Japan HYODO, Kenji, c/o Tsukuba Research LaboratoriesEISAI CO., LTD.1-3, Tokodai 5-chome, Tsukuba-shibaraki 300-2635, JP-Japan ISHIHARA, Hiroshi, c/o Tsukuba Research LaboratoriesEISAI CO., LTD.1-3, Tokodai 5-chome, Tsukuba-shibaraki 300-2635, JP-Japan
(74)	Agent or Attorney	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	LIPOSOME COMPOSITION
(56)	References Cited	WO-A1-2008/080367 JP-T- 2005 509 000 JP-T- 2006 513 189 HARAN G ET AL: "Transmembrane ammonium sulfate gradients in liposomes produce efficient and stable entrapment of amphipathic weak bases", BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA. BIOMEMBRANES, vol. 1151, no. 2, 19 September 1993 (1993-09-19), pages 201-215, XP023352276, AMSTERDAM, NL ISSN: 0005-2736, DOI: 10.1016/0005-2736(93)90105-9 [retrieved on 1993-09-19] FormuMax Scientific Inc.: "Doxoves - Liposome Doxorubicin Compared to Doxil", Doxoves-Liposomal Doxorubicin , 17 November 1995 (1995-11-17), pages 1-4, XP002684032, Retrieved from the Internet: URL:www.liposomeexpert.com/categories/Drug -Loaded-Liposomes [retrieved on 2012-09-24] BOLOTIN E M ET AL: "AMMONIUM SULFATE GRADIENTS FOR EFFICIENT AND STABLE REMOTE LOADING OF AMPHIPATHIC WEAK BASES INTO LIPOSOMES AND

LIGANDOLIPOSOMES", JOURNAL OF LIPOSOME RESEARCH, vol. 4, no. 1, 1 January 1994 (1994-01-01) , pages 455-479, XP000572717, TAYLOR & FRANCIS, PHILADELPHIA, PA, US ISSN: 0898-2104

WANG Y., ET AL.: 'Eribulin Mesilate. Antimitotic drug, Tubulin polymerization inhibitor, Oncolytic' DRUGS OF THE FUTURE vol. 32, no. 8, 2007, pages 681 - 698

MARY ANN JORDAN, ET AL.: 'The primary antimitotic mechanism of action of the synthetic halichondrin E7389 is suppression of microtubule growth' MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS vol. 4, no. 7, July 2005, pages 1086 - 1095

TATIANA OKOUNEVA, ET AL.: 'Inhibition of centromere dynamics by eribulin (E7389) during mitotic metaphase' MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS vol. 7, no. 7, July 2008, pages 2003 - 2011, XP008152621

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.** En liposomsammensetning inneholdende liposom, og inneholdende (i) en aktiv forbindelse, (ii) ammoniumsalt og (iii) salt, syre, base og/eller aminosyre i den indre fase av liposomet, hvor den aktive forbindelse er eribulin eller dens farmakologisk tillatte salt.
- 2.** Liposomsammensetningen ifølge krav 1, hvor liposomsammensetningen er i en fast eller flytende form.
- 3.** Liposomsammensetningen ifølge krav 1 eller 2, hvor konsentrasjonen av nevnte ammoniumsalt er 10 mM eller høyere.
- 4.** Liposomsammensetningen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor konsentrasjonen av nevnte salt er fra 1 til 300 mM.
- 5.** Liposomsammensetningen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor konsentrasjonen av nevnte syre er 1 til 300 mM.
- 6.** Liposomsammensetningen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor konsentrasjonen av nevnte aminosyre er 1 til 300 mM.
- 7.** Liposomsammensetningen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor konsentrasjonen av nevnte base er fra 1 til 300 mM.
- 8.** Liposomsammensetningen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor konsentrasjonen av den aktive forbindelse er fra 0,01 til 300 mg/ml.
- 9.** Liposomsammensetningen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor den aktive forbindelse er eribulinmesylat.
- 10.** Liposomsammensetningen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvor den indre fase av liposomet videre inneholder ammoniumsulfat, sitronsyre, og en aktiv forbindelse.

- 11.** Liposomsammensetningen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvor den ytre fase av liposomet inneholder sukker, elektrolytt og/eller aminosyre.
- 12.** Liposomsammensetningen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvor den ytre fase av liposomet inneholder sukker, elektrolytt og aminosyre.
- 13.** Liposomsammensetningen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvor den ytre fase av liposomet inneholder sukker eller elektrolytt, og aminosyre.
- 14.** Liposomsammensetningen ifølge hvilket som helst av kravene 11 til 13, hvor konsentrasjonen av nevnte sukker er 2 til 20 %.
- 15.** Liposomsammensetningen ifølge hvilket som helst av kravene 11 til 14, hvor konsentrasjonen av nevnte aminosyre er 1 til 300 mM.
- 16.** Liposomsammensetningen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 15, hvor den ytre fase av liposomet inneholder sukrose eller natriumklorid, og histidin.
- 17.** Liposomsammensetningen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 16, hvor nevnte indre fase av liposomet ikke i vesentlig grad inneholder cyclodekstrin.
- 18.** Liposomsammensetningen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 17, hvor liposomet inneholder hydrogenert fosfatidylkolin.
- 19.** Liposomsammensetningen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 18, hvor liposomet inneholder kolesterol.
- 20.** Liposomsammensetningen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 19, hvor liposomet inneholder metoksypolyetylenglykol-kondensat.
- 21.** Liposomsammensetningen ifølge krav 20, hvor metoksypolyetylenglykol-kondensatet er distearoylfosfatidyletanolaminopolyetylenglykol-kondensat.
- 22.** Liposomsammensetningen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 21, hvor liposomet inneholder hydrogenert fosfatidylkolin, kolesterol og distearoylfosfatidyletanolaminopolyetylenglykol-kondensat.

23. Liposomsammensetningen ifølge krav 22, som inneholder 10 til 80 % av nevnte hydrogenerte fosfatidylkolin, 1 til 60 % av nevnte kolesterol og 0 til 50 % av nevnte distearoylfosfatidyletanolaminopolyetylenglykol-kondensat.

24. Liposomsammensetningen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 23, hvor liposomet inneholder hydrogenert soyafosfatidylkolin, kolesterol og polyetylenglykol-2000-fosfatidyletanolamin.

25. En fremgangsmåte for fremstilling av liposomsammensetningen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 24, innbefattende:

et trinn hvor en liposomdispersjonsvæske inneholdende liposom er tilveiebrakt;
et trinn hvor nevnte liposomdispersjonsvæske blandes med nevnte aktive forbindelse; og

et trinn hvor den aktive forbindelse innføres i den indre fase av liposomet av nevnte liposomdispersjonsvæske,

hvor trinnet, der liposomdispersjonsvæsken er tilveiebrakt, innbefatter: et trinn der en liposomforberedende løsning er tilveiebrakt som inneholder liposom og som inneholder ammoniumsalt i den indre fase av liposomet og den ytre fase av liposomet; og

et trinn der den ytre fasen av liposomet av nevnte liposomforberedende løsning er substituert eller fortynnet, og

hvor trinnet der nevnte ytre fase av liposomet er substituert eller fortynnet, er et trinn hvor pH i den ytre fase av liposomet gjøres høyere enn pH i den indre fase av liposomet.

26. Fremgangsmåte ifølge krav 25, hvor liposomdispersjonsvæsken ikke i vesentlig grad inneholder ammoniumsalt i den ytre fase av liposomet.

27. Fremgangsmåte ifølge krav 25 eller 26, hvor pH i den ytre fase av liposomet av nevnte liposomdispersjonsvæske er 3 til 10.

28. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 25 til 27, hvor pH i den ytre fase av liposomet av nevnte liposomdispersjonsvæske er 7 til 10.

29. Fremgangsmåte ifølge krav 27 eller 28, hvor nevnte pH er pH i den ytre fase av liposomet av nevnte liposomdispersjonsvæske i trinnet, hvor nevnte liposomdispersjonsvæske og nevnte aktive forbindelse er blandet.

30. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av krav 25 til 29, hvor trinnet der nevnte ytre fase av liposomet er substituert eller fortynnet, er et trinn hvor forskjellen mellom pH i den indre fase av liposomet og pH i den ytre fase av liposomet, er 1 til 5.

31. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 25 til 30, hvor pH i nevnte indre fase av liposomet er 3 til 9.

32. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 25 til 31, hvor pH i nevnte indre fase av liposomet er 4 til 9.

33. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 25 til 32, hvor pH i nevnte indre fase av liposomet er 5 til 8.

34. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 25 til 33, hvor den ytre fase av liposomet er en løsning som inneholder elektrolytt i det trinn der den aktive forbindelsen er innført.

35. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 25 til 34, hvor liposom-dispersjonsvæsken ikke i vesentlig grad inneholder cyclodekstrin.

36. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 25 til 35, som videre inneholder et trinn hvor pH i den ytre fase av liposomet nøytraliseres.