



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2434886 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 9/00 (2006.01) B82Y 5/00 (2011.01)
A61K 31/198 (2006.01) C08B 37/16 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01) C08L 5/16 (2006.01)
A61K 47/69 (2017.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2020.02.17

(80) Date of The European
Patent Office Publication of
the Granted Patent 2019.10.16

(86) European Application Nr. 10781347.9

(86) European Filing Date 2010.05.28

(87) The European Application's
Publication Date 2012.04.04

(30) Priority 2009.05.29, US, 182560 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 ; SE ; SI ; SK ;
SM ; TR

(73) Proprietor CyDex Pharmaceuticals, Inc., 3911 Sorrento Valley Boulevard Suite 110, San
Diego, CA 92121, USA

(72) Inventor PIPKIN, James, D., 4500 Woodland Drive, Lawrence, KS 66049, USA
MACHATHA, Stephen, G., 8805 W. 88th Street, Overland, KS 66212, USA

(74) Agent or Attorney PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Title **INJECTABLE MELPHALAN COMPOSITIONS COMPRISING A CYCLODEXTRIN
DERIVATIVE AND METHODS OF MAKING AND USING THE SAME**

(56) References
Cited: EP-A2- 0 317 281, WO-A1-91/04026, WO-A1-2004/024126, WO-A2-2009/018069,
US-A1- 2003 073 665
HILLARD M LAZARUS ET AL: "High-Dose Melphalan and the Development of Hematopoietic
Stem-Cell Transplantation: 25 Years Later", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, AMERICAN
SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY, US, vol. 26, no. 14, 10 May 2008 (2008-05-10), pages
2240-2243, XP008149623, ISSN: 0732-183X, DOI: 10.1200/JCO.2007.14.7827
LOFTSSON T ET AL: "The effects of 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin on the solubility and
stability of chlorambucil and melphalan in aqueous solution", INTERNATIONAL JOURNAL OF
PHARMACEUTICS, ELSEVIER BV, NL, vol. 57, no. 1, 15 December 1989 (1989-12-15), pages
63-72, XP023845149, ISSN: 0378-5173, DOI: 10.1016/0378-5173(89)90264-0 [retrieved on
1989-12-15]
David Q. Ma ET AL: "Comparative effects of (SBE)7m-?-CD and HP-?-CD on the stability of two
anti-neoplastic agents, melphalan and carmustine", Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 89,

no. 2, 1 February 2000 (2000-02-01), pages 275-287, XP055200060, ISSN: 0022-3549, DOI: 10.1002/(SICI)1520-6017(200002)89:2<275::A ID-JPS15>3.0.CO;2-C

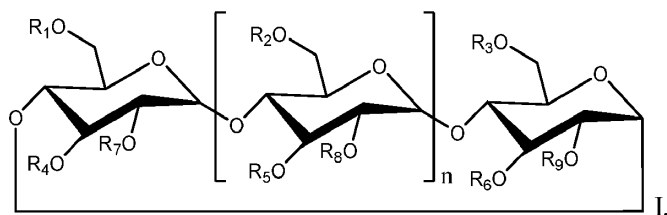
MA D Q ET AL: "NEW INJECTABLE MELPHALAN FORMULATIONS UTILIZING (SBE)7M-BETA-CD OR HP-BETA-CD", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER BV, NL, vol. 189, no. 2, 5 November 1999 (1999-11-05), pages 227-234, XP001128137, ISSN: 0378-5173, DOI: 10.1016/S0378-5173(99)00255-0

LAZARUS ET AL.: 'High-Dose Melphalan and the Development of Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: 25 Years Later' JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY vol. 26, no. 14, 10 May 2008, pages 2240 - 2243, XP008149623

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. Fortynnet farmasøytisk sammensetning for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle et individ som lider av en neoplastisk lidelse, ved å administrere den fortynnede farmasøytiske sammensetningen ved injeksjon til individet med behov derav, hvori den fortynnede farmasøytiske sammensetningen fremstilles ved å fortynne en sammensetning med et vandig fortynningsmiddel for å tilveiebringe en fortynnet farmasøytisk sammensetning omfattende 25 mg til 125 mg melfalan og et syklodekstrinderivat av formel I:



hvori n er 4, 5 eller 6;

hvori R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ og R₉ uavhengig er en rettkjedet eller forgrenet C₁-C₈-(alkylen)-SO₃⁻-gruppe som har en gjennomsnittlig substitusjonsgrad på ca. 6,5 per syklodekstrinderivat, og de gjenværende substituentene er -H;

hvori den fortynnede farmasøytiske sammensetningen har en pH på 4 til 6;

hvori syklodekstrinderivatet er til stede i en konsentrasjon på ca. 50:1 (vekt/vekt) i forhold til melfalanet;

hvori melfalanet i den fortynnede farmasøytiske sammensetningen brytes ned med 2 % eller mindre ved 25 °C i løpet av 5 timer etter fortynningen.

2. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori individet er et barn.

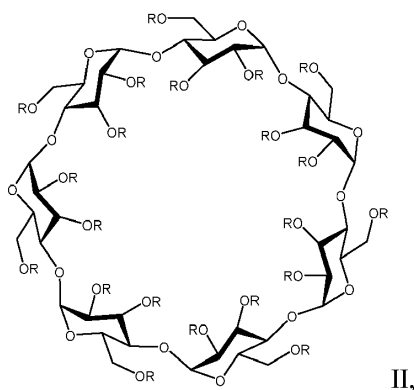
3. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori den neoplastiske lidelsen velges fra: myelom, multippelt myelom, melanom, akutt myelogen leukemi, malignt melanom, brystkreft, eggstokkreft, testikkelkreft, avansert prostatakreft, en nevroendokrin kreft, metastatisk melanom, en metastatisk nevroendokrin tumor, en metastatisk adenokarsinomtumor, hepatocellulært karsinom, osteogent sarkom, polycythemia vera plasma, plasmacelleneoplasma, amyloidose, skleromyksødem og kombinasjoner derav.

4. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 3, hvori den neoplastiske lidelsen er multippelt myelom og administreringen er systemisk og

tilveiebringer palliativ behandling av det multiple myelomet.

5. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvori minst én av R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 og R_9 substitueres med en rettkjedet C_4 -(alkylen)- SO_3^- -gruppe.

6. Den farmasøytisk sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvori syklodekstrinderivatet er en forbindelse med formel II:



hvori $R=(H)_{21-x}$ eller $-(CH_2)_4-SO_3^-Na^+)_x$ og $x=6,5$.

7. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvori syklodekstrinderivatet er et sulfobutyleter_{6,5}- β -syklodekstrin (SBE_{6,5}- β -CD).

8. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 6, hvori den farmasøytiske sammensetningen omfatter ca. 50 mg melfalan som et hydrokloridsalt; og hvori syklodekstrinderivatet er til stede i en konsentrasjon på 50:1 til 100:1 (vekt/vekt) i forhold til melfalanet.

9. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, hvori den fortynnede farmasøytiske sammensetningen er hovedsakelig fri for en alkohol, og/eller hvori det vandige fortynningsmidlet er en saltoppløsning.

10. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, hvori melfalanet i den fortynnede farmasøytiske sammensetningen brytes ned med 4 % eller mindre ved 25 °C innen 10 timer etter fortynningen og/eller hvori den fortynnede farmasøytiske sammensetningen lagres 0,5 time til 18 timer før administreringen.

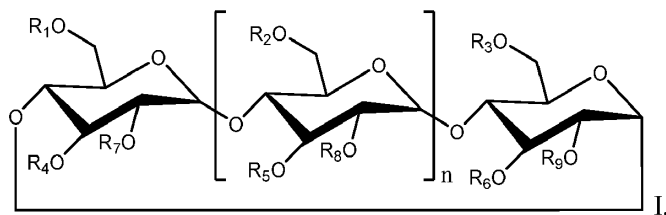
11. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, hvori konsentrasjonen av melfalanet i den fortynnede farmasøytiske sammensetningen er 0,3 mg/ml til 25 mg/ml.

12. Farmasøytisk sammensetning, omfattende:

melfalan som et hydrokloridsalt;

valgfri buffer; og

syklodekstrinderivat med formel I:



hvor n er 4, 5 eller 6;

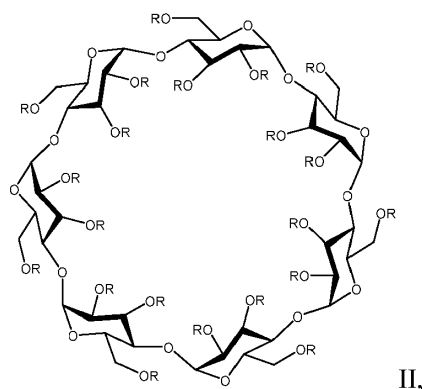
hvor $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ og R_9 uavhengig er en rettkjedet eller forgrenet C_1 - C_8 -(alkylen)- SO_3^- -gruppe som har en gjennomsnittlig substitusjonsgrad på ca. 6,5 per syklodekstrinderivat, og de gjenværende substituentene er $-H$;

hvor den farmasøytiske sammensetningen har en pH på 4 til 6,

hvor fortynning av den farmasøytiske sammensetningen med en vandig løsning tilveiebringer en fortynnet farmasøytisk sammensetning der melfalanet brytes ned med 2 % eller mindre ved ca. 25 °C innen 5 timer etter fortynningen; og

hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter 25 mg til 125 mg melfalansalt og syklodekstrinderivatet er til stede i et forhold på 50:1 til 100:1 (vekt/vekt) i forhold til melfalanet.

13. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 12, hvor syklodekstrinderivatet er en forbindelse med formel II:



hvor $R = (H)_{21-x}$ eller $-(CH_2)_4-SO_3^-Na^+)_x$ og $x = 6, 5$.

14. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 12, hvori syklodekstrinderivatet er et sulfobutyleter_{6,5}- β -syklodekstrin (SBE_{6,5}- β -CD).

15. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 12, hvori syklodekstrinet er en forbindelse med formel II og hvori den farmasøytiske sammensetningen omfatter ca. 50 mg melfalan som et hydrokloridsalt; og hvori syklodekstrinderivatet er til stede i et forhold på ca. 55:1 (vekt/vekt) i forhold til melfalanet.

16. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 12-15, for anvendelse i en fremgangsmåte for kondisjonering av et individ for å utføre en stamcelletransplantasjon.

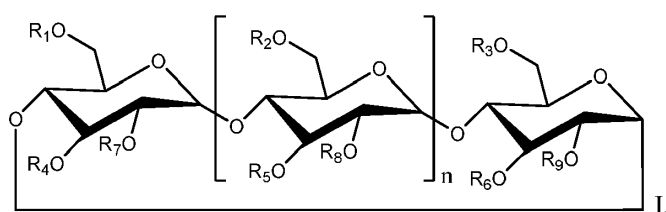
17. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 12-16, for anvendelse i behandling av et individ som det er indikert en stamcelletransplantasjon for og som lider av en sykdom eller lidelse valgt fra: myelom, multippelt myelom, melanom, akutt myelogen leukemi, malignt melanom, brystkreft, kreft i eggstokkene, testikkelkreft, avansert prostatakreft, en nevroendokrin kreft, metastatisk melanom, en metastatisk nevroendokrin tumor, en metastatisk adenokarsinomtumor, hepatocellulært karsinom, osteogent sarkom, polycythemia vera plasma, plasmacelleneoplasme, amyloidose, skleromyksødem og kombinasjoner derav.

18. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 16 eller 17, hvori den farmasøytiske sammensetningen er for anvendelse ved administrering intravenøst og/eller ved lemprefusjon.

19. Farmasøytisk sett, omfattende:

første beholder omfattende melfalan som et hydrokloridsalt og en valgfri vannløselig polymer; og

andre beholder omfattende et vandig fortynningsmiddel, en valgfri buffer og et syklodekstrinderivat med formel I:

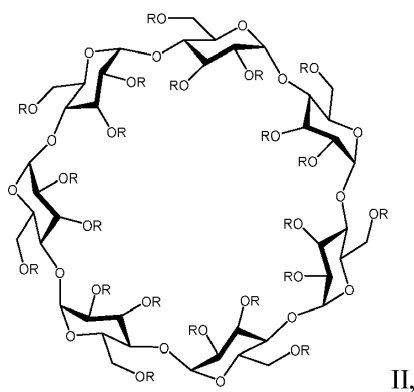


hvor n er 4, 5 eller 6;

hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 og R_9 uavhengig er en rettkjedet eller forgrenet C_1 - C_8 -(alkylen)- SO_3^- -gruppe som har en gjennomsnittlig substitusjonsgrad på ca. 6,5 per syklodekstrinderivat, og de gjenværende substituentene er -H;

hvor i å kombinere den første beholderen og den andre beholderen tilveiebringer en fortynnet farmasøytisk sammensetning som har en pH på 4 til 6 som brytes ned med 2 % eller mindre ved ca. 25 °C i løpet av 5 timer etter fortynningen; og hvor i den første beholderen omfatter 25 mg til 125 mg melfalan som et hydrokloridsalt og syklodekstrinderivatet er til stede i den andre beholderen i konsentrasjon på minst 50:1 (vekt/vekt) i forhold til melfalanet; fortrinnsvis hvor i den første beholderen omfatter povidon i en mengde på 10 til 30 mg, og den andre beholderen omfatter et pH-justeringsmiddel i en konsentrasjon tilstrekkelig til å tilveiebringe en pH på 4 til 6 når den første beholderen og den andre beholderen kombineres.

20. Det farmasøytiske settet ifølge krav 19, hvor i syklodekstrinderivatet er en forbindelse med formel II:



II,

hvor i $R=(H)_{21-x}$ eller $-(CH_2)_4-SO_3^-Na^+)_x$ og $x=6,5$.

21. Det farmasøytiske settet ifølge krav 19, hvor i syklodekstrinderivatet er et sulfobutyleter_{6,5}-β-syklodekstrin (SBE_{6,5}-β-CD).