



NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/127 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2015.12.28
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.07.29
(86)	European Application Nr.	09851784.0
(86)	European Filing Date	2009.12.03
(87)	The European Application's Publication Date	2012.10.10
(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
(73)	Proprietor	Jiangsu Hengrui Medicine Co., Ltd., 145 Renmin Eastern Road Xinpu District, Lianyungang, Jiangsu 222002, CN-Kina Shanghai Hengrui Pharmaceutical Co. Ltd., 279 Wenjing Road, Minhang District Shanghai 200245, CN-Kina
(72)	Inventor	TONG, Xinyong, No.279 Wenjing Road Minhang District, Shanghai 200245, CN-Kina LEI, Guofeng, No.279 Wenjing Road Minhang District, Shanghai 200245, CN-Kina YU, Chengxia, No.279 Wenjing Road Minhang District, Shanghai 200245, CN-Kina CHEN, Liang, No.279 Wenjing Road Minhang District, Shanghai 200245, CN-Kina
(74)	Agent or Attorney	Onsagers AS, Postboks 1813 Vika, 0123 OSLO, Norge

(54) Title **LIPOSOME OF IRINOTECAN OR ITS HYDROCHLORIDE AND PREPARATION METHOD THEREOF**

(56) References Cited:

WO-A2-2008/011427
CN-A- 1 323 199
CN-A- 1 650 864
CN-A- 1 960 729
CN-A- 1 994 279
CN-A- 101 019 834
CN-A- 101 283 983
US-A1- 2005 118 250
US-A1- 2009 148 506
CHOU T ET AL: "Effect of composition on the stability of liposomal irinotecan prepared by a pH gradient method", JOURNAL OF BIOSCIENCE AND BIOENGINEERING, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 95, no. 4, 1 January 2003 (2003-01-01), pages 405-408, XP002503800, ISSN: 1389-1723
QIU YONG-HONG ET AL: "Preparation and quality evaluation of irinotecan hydrochloride lyophilized liposomes", JIANGSU DAXUE XUEBAO - JIANGSU UNIVERSITY. JOURNAL, JIANGSU DAXUE, JIANGSU, CN, vol. 19, no. 4, 1 July 2009 (2009-07-01), pages 314-319, XP008166064, ISSN: 1671-7775
QIU YONG-HONG ET AL.: 'Preparation and quality evaluation of irinotecan hydrochloride lyophilized liposomes' JOURNAL OF JIANGSU UNIVERSITY (MEDICINE EDITION) vol. 19, no. 4, July 2009, pages 314 - 317, XP008166064

YANG JIAN-KUN ET AL.: 'Study on preparation of irinotecan hydrochloride liposomes and Influence factors' CHINESE JOURNAL OF NEW DRUGS vol. 16, no. 23, 2007, pages 1962 - 1964, XP008166063

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. Liposom av irinotekan eller irinotekan-hydroklorid, karakterisert ved at nevnte liposom omfatter irinotekan eller irinotekan-hydroklorid, et nøytralt fosfolipid og kolesterol, og vektforholdet til kolesterol i forhold til nøytralt fosfolipid er 1:3~5, kjennetegnet ved at nevnte vektforhold for det nøytrale fosfolipidet i forhold til irinotekan eller irinotekan-hydroklorid er på 2~5:1, fortrinnsvis 2,5~4:1 og at nevnte nøytrale fosfolipid omfatter hydrogenert soyabønne-fosfatidylkolin.
2. Liposom ifølge krav 1, karakterisert ved at nevnte nøytrale fosfolipid er hydrogenert soyabønne-fosfatidylkolin.
3. Liposom ifølge ethvert av de foregående krav, karakterisert ved at nevnte forhold mellom kolesterol i forhold til det nøytrale fosfolipidet er 1:3,5~4,5, fortrinnsvis 1:4.
4. Liposom ifølge ethvert av de foregående krav, karakterisert ved at nevnte liposom blir klargjort med ionegradient-fremgangsmåte.
5. Liposom ifølge krav 4, karakterisert ved at nevnte liposom har ionegradient dannet med en buffer mellom den indre vannfasen og den ytre vannfasen til liposomet, fortrinnsvis har den indre vannfasen i liposomet høyere ionekonsentrasjon enn den ytre vannfasen.
6. Liposom ifølge ethvert av de foregående krav, karakterisert ved at nevnte liposom ytterligere omfatter et lipidderivat av hydrofil polymer, fortrinnsvis DSPE-PEG₂₀₀₀.
7. Liposom ifølge krav 6, karakterisert ved at nevnte vektforhold for lipidderivatet av hydrofil polymer i forhold til irinotekan-hydroklorid er 0,2~0,4.
8. Liposom ifølge ethvert av de foregående krav, karakterisert ved at nevnte liposom ytterligere omfatter et ladd fosfolipid, der det nevnte ladde fosfolipidet er valgt fra gruppen som består av dilauroyl-fosfatidylglyserol, dipalmitoyl-fosfatidylglyserol, distearoyl-fosfatidylglyserol, dimyristat-fosfatidylglyserol, dioljesyre-fosfatidylserin, dioleyl-fosfatidylglyserol, dilauroyl-fosfatidsyre, dimyristat-fosfatidsyre, distearoyl-fosfatidsyre og en

blanding derav, og vektforholdet for det ladde fosfolipid i forhold til det nøytrale fosfolipid er 1:5 ~ 1:100.

9. Liposom ifølge krav 1,
 5 karakterisert ved at nevnte liposom omfatter de følgende vektforholdene for ingredienser:
- | | | |
|----|---|-----------|
| | irinotekan-hydroklorid | 1. |
| | hydrogenert soyabønne-fosfatidylkolin | 3,4-3,8 |
| | polyetylglykol-2000-distearoyl-fosfatidyletanolamin | 0,34-0,38 |
| 10 | kolesterol | 0,8-0,95 |
- og forholdet kolesterol:hydrogenert soyabønne-fosfatidylkolin er 1:4.
10. Fremstillingsfremgangsmåte for nevnte liposom ifølge ethvert av kravene 1
 15 til 11, karakterisert ved at nevnte fremstillingsfremgangsmåte omfatter trinnene med å:
- 1) klargjøring av et blankt liposom ved enhver av de følgende fremgangsmåtene A til D:
- 20 A. løse et nøytralt fosfolipid og kolesterol i vannfri etanol eller et blandet løsningsmiddel av vannfri etanol og tert-butylalkohol ifølge den ønskede formuleringen, blande blandingen med en buffer for å oppnå et blankt rå-liposom etter å ha fjernet etanol ved hjelp av destillasjon med redusert trykk, og deretter klargjøre et blankt liposom med den ønskede
- 25 partikkelstørrelsen ved å benytte høytrykk-homogeniserer og/eller ekstrusjonsutstyr,
- B. løse et nøytralt fosfolipid og kolesterol i kloroform eller et kloroform-metanol-blandet løsningsmiddel i overensstemmelse med den ønskede formuleringen for å danne en lipidfilm ved hjelp av roterende avdamper,
- 30 tilsette en buffer for hydrering for å oppnå et blankt rå-liposom, og deretter klargjøre et blankt liposom med den ønskede partikkelstørrelsen ved å benytte høytrykk-homogenisator og/eller ekstrusjonsutstyr,
- C. blande et nøytralt fosfolipid, kolesterol og en buffer i henhold til den
- 35 ønskede formuleringen, deretter klargjøre et blankt liposom med ønsket partikkelstørrelse ved å benytte høytrykk-homogenisator og/eller ekstrusjonsutstyr,
- D. løse et nøytralt fosfolipid og kolesterol i vannfri etanol eller et blandet løsningsmiddel av vannfri etanol og tert-butylalkohol i overensstemmelse med den ønskede formuleringen, blande blandingen med en buffer og
- 40 deretter klargjøre et blankt liposom med en ønsket partikkelstørrelse ved å benytte høytrykk-homogenisator og/eller ekstrusjonsutstyr,

- 2) dannelse av ionegradient mellom den indre vannfasen og den ytre vannfasen i det blanke liposomet for å danne ionegradient mellom den indre vannfasen og den ytre vannfasen i det blanke liposomet,
- 3) klargjøring av et legemiddel-inneholdende liposom: klargjøre en vandig løsning av irinotekan-hydroklorid, tilsette det til dispersjonen av blankt liposom med ionegradient, og deretter inkubere dispersjonen for å oppnå det legemiddel-inneholdende liposomet under oppvarming og omrøring.
- 5
11. Fremstillingsfremgangsmåte ifølge krav 10,
- 10 karakterisert ved at etter trinn 3) i klargjøringen av et legemiddel-inneholdende liposom så omfatter nevnte fremgangsmåte også det følgende trinnet med å:
- 4) fjerne det frie legemiddelet og konsentrering av prøven: tilsette et buffermedium til irinotekan-hydroklorid-liposom, fjerne det ikke-innkapslede legemiddelet ved å benytte tangentiell strømningsinnretning, og konsentrere prøven til passende volum.
- 15
12. Fremstillingsfremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 10 til 11, karakterisert ved at nevnte buffer er valgt fra gruppen bestående av en buffer omfattende Na^+ -, K^+ -, Fe^{2+} -, Ca^{2+} -, Ba^{2+} -, Mn^{2+} -, Mg^{2+} -, Li^+ -, NH_4^+ -, H^+ -ionesalter og en blanding derav.
- 20
13. Liposominjeksjon omfattende liposomet av irinotekan eller irinotekan-hydroklorid ifølge ethvert av kravene 1 til 9.
- 25
14. Liposominjeksjon ifølge krav 13, karakterisert ved at nevnte injeksjon omfatter en stabilisator, der nevnte stabilisator er valgt fra gruppen som består av etylendiamin-tetraeddiksyre, etylendiamin-tetraeddiksyre-dinatrium, etylendiamin-tetraeddiksyre-dikalsium og blandinger derav, fortrinnsvis etylendiamin-tetraeddiksyre-dinatrium, og mengden av stabilisator tilsatt er 0~0,5 % (vekt/volum), og den minste mengden er ikke 0 %.
- 30
15. Liposominjeksjon ifølge krav 13, karakterisert ved at nevnte injeksjon er flytende injeksjon eller frysetørret pulver for injeksjon.
- 35
16. Liposominjeksjon ifølge krav 13, karakterisert ved at nevnte injeksjon omfatter en regulator av osmotisk trykk, der nevnte regulator av osmotisk trykk er valgt fra gruppen som består av glukose, sukrose, sorbitol, mannitol, natriumklorid, glyserin, histidin og dets hydroklorid, glysin og dets hydroklorid, lysin, serin, glutaminsyre, arginin, valin og en blanding derav, mengden av nevnte regulator av osmotisk trykk tilsatt er 0~5 %, og den minste mengden er ikke 0 %.
- 40

17. Liposominjeksjon ifølge krav 13, karakterisert ved at nevnte injeksjon ytterligere omfatter en antioksidant, der nevnte antioksidant er valgt fra gruppen bestående av en vannløselig antioksidant og en oljeløselig antioksidant, der nevnte oljeløselige antioksidant er valgt fra gruppen som består av α -tokoferol, α -tokoferolsuksinat, α -tokoferolacetat og en blanding derav, der nevnte vannløselige antioksidant er valgt fra gruppen som består av askorbinsyre, natriumbisulfitt, natriumsulfitt, natriumpyrosulfitt, L-cystein og en blanding derav, der mengden av antioksidanten tilsatt er 0~0,5 % (vekt/volum), og den minste mengden er ikke 0 %.

18. Liposominjeksjon ifølge krav 15, karakterisert ved at nevnte injeksjon er frysetørket pulver for injeksjon som omfatter en et frysebeskyttelsesmiddel, og blir klargjort ved frysetørring.

19. Liposominjeksjon ifølge krav 13, karakterisert ved at nevnte injeksjon omfatter de følgende vektforhold av ingredienser:

20	irinotekan-hydroklorid	1.
	hydrogenert soyabønne-fosfatidylkolin	3,4-3,8
	polyetylen glykol-2000-distearoyl-fosfatidyletanolamin	0,34-0,38
	kolesterol	0,8-0,95
	etylendiamin-tetraeddiksyrenatrium	0,05-0,09
25	og forholdet kolesterol:hydrogenert soyabønne-fosfatidylkolin er 1:4.	

20. Fremstillingsprosess for nevnte liposominjeksjon ifølge ethvert av kravene 13 til 19, karakterisert ved at nevnte prosess omfatter fremstillingsfremgangsmåten ifølge ethvert av kravene 10 til 11.

21. Fremstillingsprosess ifølge krav 20, karakterisert ved at nevnte fremstillingsprosess ytterligere omfatter de følgende trinnene med å:
 måle ut volum, sterilisere og pakke, justere legemiddelkonsentrasjonen av liposom, måle ut volum, sterilisere ved filtrering, fylle rørene og forsegle for å oppnå liposominjeksjonen, eller
 tilsette et frysebeskyttelsesmiddel til liposomlegemiddelprøven, justere legemiddelkonsentrasjonen, måle ut volum, sterilisere ved filtrering, fylle rørene, forsegle, deretter frysetørre for å oppnå det frysetørrede pulveret for injeksjon.

40