



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2662094 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 47/69 (2017.01)
A61K 38/07 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
B82Y 5/00 (2011.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.07.01
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.04.17
(86)	European Application Nr.	13167148.9
(86)	European Filing Date	2013.05.08
(87)	The European Application's Publication Date	2013.11.13
(30)	Priority	2012.05.08, US, 201261644122 P 2013.03.12, US, 201361777475 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
	Designated Extension States:	BA ; ME
(73)	Proprietor	Onyx Therapeutics, Inc., One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320-1799, USA
(72)	Inventor	Lewis, Evan, 631 Miller Ave, Pacifica, CA California 64044, USA Shwonek, Peter, 436 Capistrano Ave, San Francisco, CA California 94112, USA Dalziel, Sean, 400 Beale Street, Apt. 1901, San Francisco, CA California 94105, USA Jumaa, Mouhannad, 363 Catamaran St, Foster City, CA California 94404, USA
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54)	Title	Cyclodextrin Complexation Methods for Formulating Peptide Proteasome Inhibitors
(56)	References Cited:	US-B2- 7 737 112

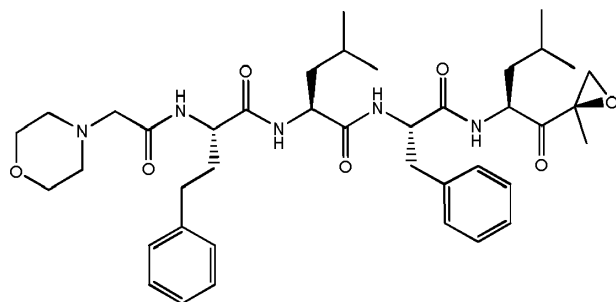
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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. Fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning, fremgangsmåten omfattende:

5 (i) å tilveiebringe en første kombinasjon omfattende:

(a) en forbindelse:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

10 (b) et syklodekstrin («CD») med lavt kloridinnhold, det vil si et kloridholdig syklodekstrin som har mindre enn eller lik 0,05 vekt-% natriumklorid, eller hvis en kloridkilde(r) bortsett fra eller i tillegg til natriumklorid er til stede, et kloridholdig syklodekstrin som har et kloridioninnhold som er mindre enn eller lik mengden av klorid som ville være til stede i et syklodekstrin som har 0,05 vekt-% natriumklorid, og

(c) vann;

15 hvori den første kombinasjonen er heterogen og forbindelsen eller saltet har en lav løselighet i den første kombinasjonen; og

(ii) å bringe den første kombinasjonen i kontakt med en syre for å danne en andre kombinasjon, hvori forbindelsen er mer løselig i den andre kombinasjonen enn i den første kombinasjonen og syren velges fra melkesyre, eddiksyre, maursyre, sitronsyre, oksalsyre, 20 urinsyre, ravsyre, maleinsyre, fumarsyre, benzosyre, vinsyre, bisulfat og fosforsyre eller salter av fosfat,

hvori fremgangsmåten utføres i fraværet av saltsyre.

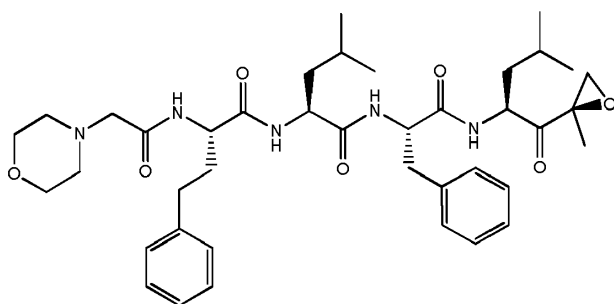
25 2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori den første kombinasjonen er i det vesentlige fri for organisk løsningsmiddel.

3. Fremgangsmåten ifølge krav 1 eller 2, hvori den første kombinasjonen er i det vesentlige fri for buffer.

30 4. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori syklodekstrinet er HPBCD eller SBECD.

5. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori syklodekstrinet er SBECD.

6. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori molforholdet mellom kloridion og forbindelse i den første kombinasjonen ikke er mer enn 0,32.
- 5 7. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori å tilveiebringe en første kombinasjon (trinn (i)) omfatter tilsetning av forbindelsen til en løsning av syklodekstrinet og vannet.
8. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori fremgangsmåten videre omfatter å blande den andre kombinasjonen i en tid tilstrekkelig til å oppnå en homogen tredje kombinasjon.
- 10 9. Fremgangsmåten ifølge krav 8, hvori den oppløste og kompleksbundne konsentrasjonen av forbindelsen i den tredje kombinasjonen er fra 1 mg/ml til 20 mg/ml, spesielt 4 til 8 mg/ml.
- 15 10. Fremgangsmåten ifølge krav 8 eller 9, hvori pH-en til den tredje kombinasjonen er fra 2 til 4.
11. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 8 til 10, hvori fremgangsmåten videre omfatter å lyofilisere den tredje kombinasjonen for å tilveiebringe et lyofilisat.
- 20 12. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den farmasøytiske sammensetningen videre omfatter sitronsyre.
- 25 13. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den farmasøytiske sammensetningen har en kloridkonsentrasjon på opptil og inkludert 0,03 vekt-%.
- 30 14. Lyofilisert farmasøytisk sammensetning for anvendelse i behandlingen av multipelt myelom, den lyofiliserte farmasøytiske sammensetningen omfattende:
- (a) 60 mg av en forbindelse som har strukturen av



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

(b) 3000 mg sulfobutyletersyklodekstrin («SBECD») med lavt kloridinnhold; det vil si et kloridholdig syklodekstrin som har mindre enn eller lik 0,05 vekt-% natriumklorid, eller hvis en kloridkilde(r) bortsett fra eller i tillegg til natriumklorid er til stede, et kloridholdig syklodekstrin som har et kloridioninnhold som er mindre enn eller lik mengden av klorid som ville være til stede i et syklodekstrin som har 0,05 vekt-% natriumklorid, og

(c) et pH-buffersystem omfattende 57,7 mg sitronsyre og natriumhydroksid, buffersystemet tilstrekkelig til å tilveiebringe en pH på ca. 3,5 når det løses opp i ca. 29 ml vann; hvori ved oppløsning av den lyofiliserte farmasøytiske formuleringen i ca. 29 ml vann har den resulterende løsningen en natriumkloridkonsentrasjon på opp til og inkludert 0,05 % (vekt/volum) som definert i (b).

15. Den lyofiliserte farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 14, hvori SBECD har en kloridionkonsentrasjon på 0,03 vekt-% eller mindre som definert i krav 14.