



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2758052 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 47/50 (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 235/16 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21) Translation Published 2018.07.02

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2018.02.14

(86) European Application Nr. 12831417.6

(86) European Filing Date 2012.09.14

(87) The European Application's Publication Date 2014.07.30

(30) Priority 2011.09.18, US, 201161536038 P
2012.02.23, US, 201261602408 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 EURO-CELTIQUE S.A., 1, rue Jean Piret, 2350 Luxembourg, LU-Luxembourg

(72) Inventor CHEN, Yu, 5078 Kingston Way, San Jose, CA 95130, US-USA
YANG, Lan, 108 Yuhangtang Road, HangzhouZhejiang Province 310011, CN-Kina
FENG, Feiyu, 108 Yuhangtang Road, HangzhouZhejiang Province 310011, US-USA
GE, QiuFu, 108 Yuhangtang Road, HangzhouZhejiang Province 310011, CN-Kina
GUO, Dianwu, 108 Yuhangtang Road, HangzhouZhejiang Province 310011, CN-Kina
CHEN, Yi, 44 Emerson Gardens Road, Lexington, MA 02420, US-USA

(74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **Pharmaceutical composition comprising an HDAC inhibitor and a cyclopolysaccharide**

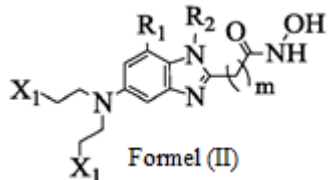
(56) References Cited: EP-B1- 0 717 638, WO-A1-2009/100045, WO-A2-2010/085377, US-A1- 2006 079 528, GRIFFITH, D. ET AL.: 'Novel platinum pyridinehydroxamic acid complexes: synthesis, characterisation, X-ray crystallographic study and nitric oxide related properties' POLYHEDRON

vol. 26, no. 16, 2007, pages 4697 - 4706, XP022283585, US-A1- 2010 216 858, CAI Y Y ET AL:
"Solubilization of vorinostat by cyclodextrins.", JOURNAL OF CLINICAL PHARMACY AND
THERAPEUTICS OCT 2010, vol. 35, no. 5, October 2010 (2010-10), pages 521-526,
XP002738463, ISSN: 1365-2710, AMBER VYAS ET AL: "Cyclodextrin based novel drug delivery
systems", JOURNAL OF INCLUSION PHENOMENA AND MACROCYCLIC CHEMISTRY,
KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, DO, vol. 62, no. 1-2, 23 May 2008 (2008-05-23) , pages
23-42, XP019607296, ISSN: 1573-1111, US-A1- 2010 022 512

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. Farmasøytisk sammensetning omfattende (a) et syklopolysakkarid og (b) en forbindelse med formel (II)



i hvilken R₁ og R₂ uavhengig er H, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosykloalkyl, halo, -C=NH, amin, cyano, hydroksy eller alkoksy eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav:

hvori

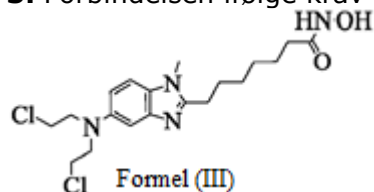
10 m er 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 eller 16; og

X₁ er halo eller OSO₂R_c, i hvilken R_c er alkyl, alkenyl eller alkynyl.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori X₁ er halo, og m er 5, 6, 7 eller 8.

15

3. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er representert ved formel (III),



20

4. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori det farmasøytisk akseptable saltet er et hydrokloridsalt, hydrobromidsalt, metansulfonat, toluensulfonat, acetat, fumarat, sulfat, bisulfat, suksinat, citrat, fosfat, maleat, nitrat, tartrat, benzoat, bikarbonat, karbonat, natriumhydroksidsalt, kalsiumhydroksidsalt, kaliumhydroksidsalt, trometamin(Tris)salt eller blandinger derav, foretrukket et hydrokloridsalt, metansulfonat, toluensulfonat, acetat, suksinat, citrat, maleat, tartrat eller blandinger derav og mest foretrukket et acetatsalt.

25

5. Sammensetningen ifølge krav 1, hvori syklopolysakkaridet er et syklodekstrin.

6. Sammensetningen ifølge krav 5, hvori syklodekstrinet er valgt fra gruppen bestående av α -syklodekstrin eller et derivat derav, β -syklodekstrin eller et derivat derav og γ -syklodekstrin eller et derivat derav.

5 **7.** Sammensetningen ifølge krav 6, hvori syklodekstrinet er β -syklodekstrin eller et derivat derav.

8. Sammensetningen ifølge krav 7, hvori β -syklodekstrinet er et hydroksypropyl- β -syklodekstrin eller sulfobutyleter- β -syklodekstrin.

10

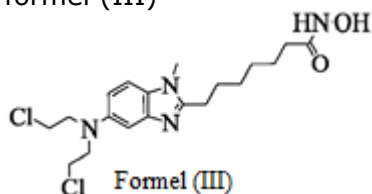
9. Sammensetningen ifølge krav 1, hvori sammensetningen ytterligere inneholder et pH-regulerende middel.

15

10. Sammensetningen ifølge krav 9, hvori det pH-regulerende middelet er natriumbikarbonat, natriumkarbonat, natriumhydroksid, kaliumhydroksid, kalsiumhydroksid, trometamin (Tris) eller blandinger derav, foretrukket natriumbikarbonat, trometamin (Tris) eller blandinger derav.

20

11. Sammensetning omfattende (a) et syklodekstrin, (b) en forbindelse med formel (III)



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og (c) et pH-regulerende middel.

25

12. Sammensetningen ifølge krav 11, hvori syklodekstrinet er β -syklodekstrin eller et derivat derav, foretrukket hydroksypropyl- β -syklodekstrin eller sulfobutyleter- β -syklodekstrin.

30

13. Sammensetningen ifølge krav 11, hvori det farmasøytisk akseptable saltet er et hydrokloridsalt, metansulfonat, toluensulfonat, acetat, suksinat, citrat, maleat, tartrat eller blandinger derav, foretrukket et acetatsalt.

14. Sammensetningen ifølge krav 11, hvori det pH-regulerende middelet er bikarbonat, karbonat, natriumhydroksid, kalsiumhydroksid, kaliumhydroksid, trometamin eller blandinger derav, foretrukket natriumbikarbonat.

- 5 **15.** Sammensetningen ifølge krav 11, hvori syklodekstrinet er et hydroksypropyl- β -syklodekstrin eller sulfobutyleter- β -syklodekstrin, det farmasøytisk akseptable saltet er et acetatsalt, og det pH-regulerende middelet er natriumbikarbonat.
- 16.** Sammensetningen ifølge krav 11, hvori sammensetningen har et pH-område fra 6,0 til 9,0 foretrukket fra 7,0 til 8,0.
- 10 **17.** Sammensetningen ifølge krav 11, hvori syklodekstrinet er til stede i en konsentrasjon fra 0,5 % til 40 % vekt/volum, foretrukket i en konsentrasjon fra 2,5 % til 20 % vekt/volum.
- 15 **18.** Farmasøytisk doseringsform omfattende en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 11, hvori den farmasøytiske doseringsformen omfatter 5 mg til 500 mg av forbindelsen representert ved formel (III).
- 20 **19.** Lyofilisert preparat av sammensetningen ifølge krav 11, hvori preparatet er pakket i en flaske eller annen farmasøytisk akseptabel beholder.
- 20.** Sammensetning ifølge krav 11 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en neoplastisk sykdom eller en immunsykdom, omfattende administrering av en effektiv mengde av sammensetningen, enten alene eller i kombinasjon med andre terapier til et individ med behov for dette.
- 25 **21.** Sammensetning for anvendelse i en fremgangsmåte ifølge krav 20, hvori den neoplastiske sykdommen er lungekreft, hode- og nakkekreft, kreft i sentralnervesystemet, prostatakreft, testikkelkreft, kolorektal kreft, bukspyttkjertelkreft, leverkreft, magekreft, galleveiskreft, spiserørskreft, 30 gastrointestinal stromal tumor, brystkreft, livmorhalskreft, eggstokkreft, livmorskreft, leukemi, lymfomer, multippelt myelom, melanom, basalcellekarsinom, skamøst cellekarsinom, blærekreft, nyrekreft, sarkom, mesoteliom, tymom, myelodysplastisk syndrom eller myeloproliferativ sykdom.
- 35 **22.** Forbindelse for anvendelse i en fremgangsmåte ifølge krav 20, hvori den neoplastiske sykdommen er leukemi, lymfomer, multippelt myelom, lungekreft, brystkreft, myelodysplastisk syndrom, myeloproliferativ sykdom,

bukspyttkjertelkreft, leverkreft, magekreft, spiserørskreft, gastrointestinal stromal tumor, livmorhalskreft, eggstokkreft, livmorkreft eller melanom.