



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2970389 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 7/54 (2006.01)
A61K 38/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.12.21
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.08.19
(86)	European Application Nr.	14724574.0
(86)	European Filing Date	2014.03.14
(87)	The European Application's Publication Date	2016.01.20
(30)	Priority	2013.03.15, US, 201361792440 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
(73)	Proprietor	Rhythm Pharmaceuticals, Inc., 855 Boylston Street 11th Floor, Boston, MA 02116, USA
(72)	Inventor	SHARMA, Shubh, 6 Petty Rd, Cranbury, NJ 08512-2111, USA VAN DER PLOEG, Leonardus, H.T., 101 Hammond Street, Newton, MA 02467, USA HENDERSON, Bart, 48 Prentiss Lane, Belmont, MA 02478, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS**

(56) References

Cited:

WO-A1-94/26251
WO-A1-2009/151383
US-A- 5 731 408
WO-A2-2012/172433
WO-A2-2010/144344
WO-A2-2008/147556
WO-A2-2007/022254
WO-A2-2007/008704
WO-A2-2005/014617
WO-A2-2005/000339
WO-A1-2009/158415
WO-A1-2010/144038
WO-A1-2011/060355
WO-A1-2013/033838
WO-A1-2014/144260

WO-A2-03/006620

BLUME G ET AL: "Liposomes for the sustained drug release in vivo", BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA (BBA) - BIOMEMBRANES, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 1029, no. 1, 2 November 1990 (1990-11-02), pages 91-97, XP023354651, ISSN: 0005-2736, DOI: 10.1016/0005-2736(90)90440-Y [retrieved on 1990-11-02]

KIEVIT PAUL ET AL: "Chronic Treatment With a Melanocortin-4 Receptor Agonist Causes Weight Loss, Reduces Insulin Resistance, and Improves Cardiovascular Function in Diet Induced Obese Rhesus Macaques", DIABETES, AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, US, vol. 62, no. 2, 1 February 2013 (2013-02-01), pages 490-497, XP009168048, ISSN: 0012-1797

VOGT T C B ET AL: "THE INTERACTIONS OF HISTIDINE-CONTAINING AMPHIPATHIC HELICAL PEPTIDE ANTIBIOTICS WITH LIPID BILAYERS THE EFFECTS OF CHARGES AND PH", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY FOR BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, US, vol. 274, no. 41, 8 October 1999 (1999-10-08), pages 29115-29121, XP001053772, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/JBC.274.41.29115

GRIECO ET AL: "Further structure-activity studies of lactam derivatives of MT-II and SHU-9119: Their activity and selectivity at human melanocortin receptors 3, 4, and 5", PEPTIDES, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 28, no. 6, 1 June 2007 (2007-06-01), pages 1191-1196, XP022100825, ISSN: 0196-9781, DOI: 10.1016/J.PEPTIDES.2007.02.012

ZELIA MACEDO ET AL: "Biophysical Chemistry Estimation of average depth of penetration of melanotropins in dimyristoylphosphatidylglycerol vesicles", BIOPHYSICAL CHEMISTRY, vol. 59, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 193-202, XP055151852,

BEDNAREK M A ET AL: "ANALOGS OF MTII, LACTAM DERIVATIVES OF ALPHA MELANOTROPIN, MODIFIED AT THE N-TERMINUS, AND THEIR SELECTIVITY AT HUMAN MELANOCORTIN RECEPTORS 3, 4, AND 5", BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS INC. ORLANDO, FL, US, vol. 261, no. 1, 1 January 1999 (1999-01-01), pages 209-213, XP002159223, ISSN: 0006-291X, DOI: 10.1006/BBRC.1999.0981

BEDNAREK M A ET AL: "Structure-function studies on the cyclic peptide MT-II, lactam derivative of alpha-melanotropin", PEPTIDES, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 20, no. 3, 1 January 1999 (1999-01-01), pages 401-409, XP002302891, ISSN: 0196-9781, DOI: 10.1016/S0196-9781(99)00048-0

AL-OBEIDI F ET AL: "POTENT AND PROLONGED ACTING CYCLIC LACTAM ANALOGUES OF ALPHA MELANOTROPIN DESIGN BASED ON MOLECULAR DYNAMICS", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 32, no. 12, 1 January 1989 (1989-01-01), pages 2555-2561, XP009090095, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM00132A010

PAOLO GRIECO ET AL: "Structure-Activity Studies of the Melanocortin Peptides: Discovery of Potent and Selective Affinity Antagonists for the h MC3 and h MC4 Receptors +", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 45, no. 24, 1 November 2002 (2002-11-01), pages 5287-5294, XP055122990, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm0202526

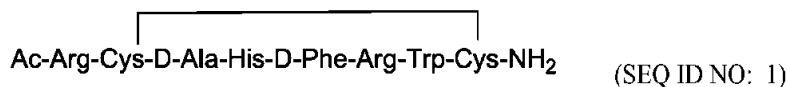
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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/>

EP2970389

1

Patentkrav**1. Ionekompleks, som omfatter:**

(i) et kationisk polypeptid som betegnes av den følgende strukturformel:



5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

(ii) metoksy(polyetylenglykol 2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfoetanolamin (mPEG-2000-DSPE); og

(iii) karboksymetylcellulose (CMC).

10

2. Ionekompleks ifølge krav 1, hvor molforholdet av det kationiske peptid til mPEG-2000-DSPE-et er i området fra 1:1 til 1:10.15 **3.** Farmasøytisk sammensetning som omfatter ionekomplekset ifølge krav 1 eller krav 2 og en farmasøytisk akseptabel bærer.20 **4.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 3, hvor den farmasøytisk akseptable bærer fra velges blant en PEG, polyol, etanol, DMSO, NMP, DMF, benzylalkohol, vann, pH-stabiliserende bufrede løsninger og blandinger derav.**5.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 4, hvor konsentrasjonen av kationisk polypeptid er i området fra 0,01 mg/mL til 100 mg/mL, valgfritt hvor konsentrasjonen av kationisk polypeptid er fra 1 mg/mL til 50 mg/mL.25 **6.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 4 eller krav 5, hvor konsentrasjonen av det kationiske polypeptid er 10 mg/mL, konsentrasjonen av mPEG-2000-DSPE-et er 100 mg/mL, og konsentrasjonen av CMC-et er 8 mg/mL.**7.** Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 4-6, hvor

EP2970389

2

(i) den farmasøytisk akseptable bærer er PEG med en gjennomsnittlig molekylvekt på 100 til 5000; eller

(ii) polyolen velges blant propylenglykol, tripropylenglykol, glyserol og blandinger derav.

5

8. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 4-7, hvor

(i) molforholdet, basert på en ladning av det kationiske polypeptid for ladning av mPEG-2000-DSPE-et, velges blant 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10; eller

10 (ii) det ioniske kompleks presipiterer i et fysiologisk miljø for å danne et legemiddeldepot.

9. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 4-8, hvor sammensetningen omfatter i det minste ett ytterligere
15 hjelpestoff.

10. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 9, hvor det ytterligere hjelpestoff velges blant: pH-stabiliserende buffere, konserveringsmidler, surfaktanter, stabilisatorer, antioksidanter, tonisitetsmidler, ikke-ioniske polymerer og ioniske
20 polymerer, valgfritt hvor tonisitetsmiddelet velges fra gruppen bestående av dekstrose, glyserin, hydroksyetylstivelse, laktose, mannitol (f.eks. D-mannitol), raffinose, sorbitol, sukrose, trehalose, natriumklorid, kalsiumklorid, magnesiumklorid og kaliumklorid.

25 **11.** Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 9-10, hvor det ytterligere hjelpestoff er D-mannitol.

12. Farmasøytiske sammensetning ifølge krav 11, hvor konsentrasjonen av det kationiske polypeptid er 10mg/mL, konsentrasjonen av mPEG-2000-DSPE-et er
30 100 mg/mL, konsentrasjonen av CMC-et er 8 mg/mL og konsentrasjonen av D-mannitolen er 22 mg/mL.

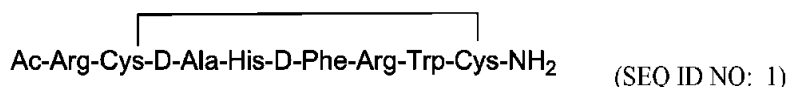
EP2970389

3

13. Ionekompleks ifølge et hvilket som helst av kravene 1-2 eller den farmasøytiske sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 3-12 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en sykdom eller lidelse valgt blant: diabetes type 1, diabetes type 2, fedme, insulinresistens, metabolsk syndrom og Prader-Willis syndrom.

14. Ionekompleks eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 13, hvor sykdommen eller lidelsen er Prader-Willis syndrom.

15. Fremgangsmåte for fremstilling av et ionekompleks omfattende et kationisk polypeptid som betegnes av følgende strukturformel:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, metoksy(polyetylenglykol 2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfoetanolamin (mPEG-2000-DSPE) og

karboksymetylcellulose (CMC), hvor

(i) fremgangsmåten omfatter

a1) å fremstille en blanding av mPEG-2000-DSPE-et og et vandig fortynnerhjelpstoff;

b1) autoklaving av blandingen under betingelser som er tilstrekkelige til å sterilisere hjelpstoffet;

c1) å tilsette en steril peptidløsning omfattende det kationiske polypeptid og et vandig peptidfortynnerstoff til hjelpstoffblanding, valgfritt

hvor hjelpstoffblanding er en suspensjon eller hvor hjelpstoffblanding er en løsning, eller

(ii) hvor fremgangsmåten omfatter:

a2) å fremstille en løsning av mPEG-2000-DSPE-et og et vandig fortynnerhjelpstoff;

b2) å filtrere løsningen fra trinn a2 gjennom et 0,2 mikrometerfilter;

c2) å tilsette en steril peptidløsning omfattende det kationiske polypeptid og et vandig peptidfortynnerstoff til hjelpstoffblanding fra trinn b2, eller

(iii) hvor fremgangsmåten omfatter:

EP2970389

4

a3) å fremstille en løsning omfattende mPEG-2000-DSPE-et og et vandig fortynnerhjelpstoff, og det kationiske polypeptid;

b3) å sterilisere den resulterende løsning ved filtrering gjennom et 0,2 mikrometerfilter.