



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3228319 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/05 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
F26B 5/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.10.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.06.03
(86)	European Application Nr.	17173249.8
(86)	European Filing Date	2012.04.25
(87)	The European Application's Publication Date	2017.10.11
(30)	Priority	2011.04.28, SE, 1150371 2011.09.15, US, 201161535126 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
(62)	Divided application	EP2701720, 2012.04.25
(73)	Proprietor	Oncopeptides AB, Västra Trädgårdsgatan 15, 111 53 Stockholm, Sverige
(72)	Inventor	SPIRA, Jack, Näsbyvägen 34, 135 53 TYRESÖ, Sverige LEHMANN, Fredrik, Kanalvägen 61, 191 34 SOLLENTUNA, Sverige
(74)	Agent or Attorney	HÅMSØ PATENTBYRÅ AS, Postboks 9, 4068 STAVANGER, Norge

(54)	Title	LYOPHILIZED PREPARATION OF CYTOTOXIC DIPEPTIDES
(56)	References Cited:	WO-A2-03/077882 WO-A1-01/96367 BAHETI A ET AL: "Excipients used in lyophilization of small molecules", JOURNAL OF EXCIPIENTS AND FOOD CHEMICALS 2010 INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS COUNCIL (IPEC) USA, vol. 1, no. 1, 2010, pages 41-54, XP002676186, ISSN: 2150-2668

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/>

P a t e n t k r a v

1. Lyofilisert farmasøytisk preparat, omfattende
 - (i) melfalan-flufenamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og
 - (ii) minst én eksipiens valgt fra gruppen omfattende β -syklodekstrin; α -syklodekstrin; hydroksypropyl- β -syklodekstrin; og sulfobutyleter- β -syklodekstrin.
2. Lyofilisert farmasøytisk preparat ifølge krav 1, hvor mengden eksipiens er ca. 10-100 vekt% av nevnte melfalan-flufenamid.
3. Lyofilisert farmasøytisk preparat ifølge krav 2, hvor mengden av eksipiens er 10-50 vekt% av nevnte melfalan-flufenamid.
4. Lyofilisert farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor nevnte melfalan-flufenamid er melfalan-flufenamid hydroklorid (J1).
5. Lyofilisert farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, videre omfattende en fysiologisk akseptabel løsning.
6. Lyofilisert farmasøytisk preparat ifølge krav 5, hvor nevnte fysiologisk akseptable løsning er en glukoseløsning.
7. Lyofilisert farmasøytisk preparat ifølge krav 6, hvor mengden glukose er 4,5-5,5 vekt% av det lyofiliserte preparatet.
8. Lyofilisert farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvilket er fritt eller i det vesentlige fritt for organiske løsemidler.
9. Sett med kombinasjon av deler, omfattende
 - (i) et lyofilisert farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4; og
 - (ii) en fysiologisk akseptabel løsning.
10. Lyofilisert farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, til anvendelse som et medikament.
11. Lyofilisert farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, til anvendelse i behandlingen og/eller forebyggingen av kreft.

12. Lyofilisert farmasøytisk preparat til anvendelse ifølge krav 11, hvor nevnte kreft er hvilken som helst av eggstokkreft, lungekreft, blærekreft, mesoteliom, multipelt myelom, brystkreft eller hematologisk kreft.
13. Sett med kombinasjon av deler ifølge krav 9, til anvendelse i behandlingen av kreft.
14. Fremgangsmåte for fremstilling av et lyofilisert farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor:
- a. melfalan-flufenamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, oppløses i et organisk løsemiddel for å oppnå en melfalan-flufenamid-løsning;
 - b. vann tilsettes til melfalan-flufenamid-løsningen for å oppnå en vandig melfalan-flufenamid-løsning, i en konsentrasjon på ca. 0,2-3,0 mg/ml;
 - c. minst én eksipiens valgt fra gruppen omfattende β -syklodekstrin; α -syklodekstrin; hydroksypropyl- β -syklodekstrin; og sulfobutyleter- β -syklodekstrin tilsettes til melfalan-flufenamid-løsningen; og
 - d. den vandige melfalan-flufenamid-løsningen inneholdende eksipiens(er) utsettes for lyofilisering.
15. Fremgangsmåte ifølge krav 14, hvorved:
- a. melfalan-flufenamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, oppløses i et organisk løsemiddel;
 - b. vann tilsettes til løsningen oppnådd i trinn a) for å oppnå en løsning av nevnte melfalan-flufenamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i en konsentrasjon på ca. 0,2-3,0 mg/ml;
 - c. minst én eksipiens valgt fra gruppen omfattende β -syklodekstrin; α -syklodekstrin; hydroksypropyl- β -syklodekstrin; og sulfobutyleter- β -syklodekstrin tilsettes til løsningen oppnådd i trinn b); og
 - d. løsningen oppnådd i trinn c) utsettes for lyofilisering.
16. Fremgangsmåte ifølge krav 14 eller 15, hvor det organiske løsemiddelet er valgt fra hvilket som helst av etanol, etanolholdig syre, glyserin, propylenglykol, benzylalkohol, dimetylacetamid (DMA), N-metyl-2-pyrrolidon, isopropanol, n-

butanol, tert-butanol, metyl-tert-butyleter, propylenglykol, dimetylsulfoksid, tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, aceton, dimetylformamid, acetonitril, dioksan, eddiksyre, melkesyre, propionsyre, n-butanol, isopropanol, n-propanol, tert-butanol, sec-butanol, metanol og en blanding av etanol og vann.

- 5 17. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 14 til 16, hvor nevnte melfalan-flufenamid er melfalan-flufenamid hydroklorid (J1).