



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3922241 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 9/127 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.01.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.11.15
(86)	European Application Nr.	21166753.0
(86)	European Filing Date	2014.02.03
(87)	The European Application's Publication Date	2021.12.15
(30)	Priority	2013.02.01, US, 201361759914 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	Celator Pharmaceuticals, Inc., 3170 Porter Drive, Palo Alto, CA 94304, USA
(72)	Inventor	HAYES, Mark, E, San Francisco, CA California 94117, USA NOBLE, Charles, O, San Francisco, CA California 94107, USA SZOKA, Francis, C., Jr., San Francisco, CA California 94116, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	REMOTE LOADING OF SPARINGLY WATER-SOLUBLE DRUGS INTO LIPOSOMES
(56)	References Cited:	EP-A1- 2 415 470 WO-A1-2012/118376 WO-A2-2011/092708 US-A1- 2007 014 845 US-A1- 2008 213 353 LIU X. ET AL.: "A VERSATILE PRODRUG APPROACH FOR LIPOSOMAL CORE-LOADING OF WATER-INSOLUBLE CAMPTOTHECIN ANTICANCER DRUGS", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 124, no. 26, 1 January 2002 (2002-01-01), XP001121529, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/JA0256212 FRITZE A. ET AL.: "Remote loading of doxorubicin into liposomes driven by a transmembrane phosphate gradient", BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA (BBA) - BIOMEMBRANES, vol. 1758, no. 10, 1 October 2006 (2006-10-01), pages 1633-1640, XP055292765, AMSTERDAM, NL ISSN: 0005-2736, DOI: 10.1016/j.bbamem.2006.05.028

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 formulering omfattende et lite vannløselig middel innkapslet i et liposom, formuleringen fremstilt av en fremgangsmåte omfattende:

- 5 å fjernlaste et bunnfall av et fast aktivt middel over liposomale membraner av liposomer, inn i et innvendig vandig medium i liposomene, fra en vandig suspensjon omfattende bunnfallet av det faste aktive midlet og liposomene, det faste aktive midlet har en vannløselighet på mindre enn 2 mg/ml, fremgangsmåten omfattende:
- 10 (a) å fremstille en vandig suspensjon av liposomene som har en proton- eller ione-gradient over liposommembranen;
- (b) å fremstille et bunnfall av det faste aktive midlet; og
- (c) å danne en belastningssuspensjon av (a) og (b), og å inkubere belastningssuspensjonen, for derved å fjernbelaste bunnfallet av det faste aktive midlet over den liposomale membranen inn i det innvendige vandige mediet til liposomene ved hjelp av en transmembran proton- eller ione-gradient, som danner en suspensjon av produktliposomer som
- 15 innkapsler bunnfallet av det faste midlet.

2. Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 1, hvori minst ca. 70 % av det faste, lite vannløselige aktive midlet i belastningssuspensjonen fjernlastes inn i liposomet.

20

3. Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 1, hvori liposomene har en størrelse på fra ca. 30 nanometer til ca. 40 mikron.

4. Den farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori liposomet består av fra 50 molprosent til 70 molprosent HSPC, fra 25 molprosent til 50 molprosent kolesterol og fra 0 molprosent til 10 molprosent PEG-DSPE.

25

5. Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 4, hvori liposomene omfatter ca. 60 mol-% HSPC, ca. 40 mol-% kolesterol og ca. 5 mol-% PEG-DSPE.

6. Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 1, hvori liposomene omfatter fra ca. 45 mol-% til ca. 75 mol-% sfingomyelin, fra ca. 25 mol-% til ca. 50 mol-% kolesterol og fra ca. 0 mol-% til ca. 10 mol-% PEG-DSPE.

30

7. Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 6, hvori liposomene omfatter ca. 55 mol-% sfingomyelin, ca. 45 mol-% kolesterol og ca. 2,8 mol-% PEG-DSPE.
8. Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 1, hvori det lite vannløselige aktive
5 midlet har en vannløselighet på mindre enn 2 mg/ml.
9. Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 8, hvori det lite vannløselige aktive midlet har en vannløselighet ved pH 7 på mindre enn 2 mg/ml.
10. Den farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori
10 midlet er karfilzomib.
11. Den farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori det aprotiske løsningsmidlet velges fra dimetylsulfoksid, dioksan, tetrahydrofuran,
15 dimetylformamid, acetonitril, dimetylacetamid, sulfolan, gamma-butyrolakton, pyrrolidoner, 1-metyl-2-pyrrolidinon, metylpyrrolin, etylenglykolmonometyleter, dietylenglykolmonometyleter, polyetylenglykol.
12. Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 1, hvori innkapslingseffektiviteten er
20 minst 50 %.
13. Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 12, hvori innkapslingseffektiviteten er minst 90 %.
14. Den farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori det innvendige vandige mediet omfatter en aktiv belastningsbuffer som består av vann, eventuelt et salt valgt fra et sulfat-, fosfat-, fosfonat-, sitrat- eller acetatsalt, et ammoniumsalt, et alkylert, f.eks. metyl-, etyl-, propyl- og amyl-, ammoniumsalt, et Fe^{+2} -, Mn^{2+} -, Cu^{2+} -, Na^{+} - og/eller K^{+} -salt, et EDTA-ionsalt, og eventuelt en pH-buffer for å opprettholde en pH-gradient.
30
15. Fremgangsmåte for å fjernbelaste et liposom med et middel som er lite vannløselig, hvori fremgangsmåten omfatter:
- (a) å fremstille en vandig suspensjon av liposomene som har en proton- eller ione-gradient over liposommembranen;

(b) å fremstille et bunnfall av det faste aktive midlet; og

(c) å danne en belastningssuspensjon av (a) og (b), og å inkubere

belastningssuspensjonen, for derved å fjernbelaste bunnfallet av det faste aktive midlet over den liposomale membranen inn i det innvendige vandige mediet til liposomene ved hjelp av en

- 5 transmembran proton- eller ione-gradient, som danner en suspensjon av produktliposomer som innkapsler bunnfallet til det faste midlet hvori belastningssuspensjonen sprer lys mer enn suspensjonen av liposomer; og (d) å inkubere den endelige suspensjonen av (c) for derved å laste det faste, lite vannløselige midlet fra det vandige mediet inn i liposomene ved hjelp av proton- eller ione-gradienten.