



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2523653 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 38/31 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.08.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.04.11
(86)	European Application Nr.	11701938.0
(86)	European Filing Date	2011.01.11
(87)	The European Application's Publication Date	2012.11.21
(30)	Priority	2010.01.13, US, 294644 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	IPSEN PHARMA S.A.S., 65, Quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, FR- Frankrike
(72)	Inventor	MONTES, Martin, Rambla Lluís Companys 12, 3º, 2a, E-08192 Sant Quirze del Vallés (Barcelona), ES-Spania LOUGHMAN, Thomas Ciaran, 45 Furry Park Road, KillesterDublin 5, IE-Irland ROUME, Chantal, 493 chemin des beaussières - Quartier de l'hubac, F-83870 Signes, FR-Frankrike CHERIF-CHEIKH, Roland, c/ Paseo Farigola12, E-08860 Castelldefets (Barcelona), ES-Spania
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	PROCESS FOR THE PREPARATION OF PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR THE SUSTAINED RELEASE OF SOMATOSTATIN ANALOGS
(56)	References Cited:	FR-A1- 2 762 319, US-B1- 6 503 534, WO-A2-2009/040035, EP-A2- 1 595 532

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. En fremgangsmåte for fremstilling av en injiserbar farmasøytisk sammensetning med langvarig frigivelse, omfattende trinnene med:

- kombinerings av et gelbart somatostatinanalog-salt og en vandig syreoppløsning;
- lyofilisering av den resulterende blandingen kun én gang; og
- hydratisering av lyofilisatet;

hvor den endelige pH av sammensetningen ligger mellom pH 5,5 og 6,5, somatostatinanalogen er lanreotid, og under lyofiliseringstrinnet, temperaturen av blandingen

- initialt reduseres fra romtemperatur til en temperatur mellom 1 og 5 °C og deretter holdes konstant i minst en time,
- ytterligere reduseres fra 1 til 5 °C til en temperatur mindre enn -30 °C i opptil 15 minutter og deretter holdes ved en konstant temperatur i minst 2 timer.

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1 hvor syren er eddiksyre.

3. Fremgangsmåten ifølge krav 1 hvor den endelige pH av sammensetningen ligger mellom 5,8 og 6,4.

4. Fremgangsmåten ifølge krav 1 hvor den vandige syreoppløsningen inneholder eddiksyre i en konsentrasjon som er egnet for å tilveiebringe den nødvendige endelige pH.

5. Fremgangsmåten ifølge krav 1 hvor den vandige syreoppløsningen anvendt for hydratisering av lyofilisatet inneholder eddiksyre i en egnet konsentrasjon for å tilveiebringe et vannfritt acetatinnhold på 9,1 til 10,5 vekt%.

6. Fremgangsmåten ifølge krav 1 hvor 25 ± 2 g/l lanreotid og 15 ± 2 vekt% eddiksyre kombineres i det første trinn.

7. Fremgangsmåten ifølge krav 1 hvor, under lyofiliseringstrinnet, temperaturen av blandingen:

- initialt reduseres fra romtemperatur til $2\text{ °C} \pm 1\text{ °C}$ og deretter holdes konstant;
- ytterligere reduseres fra $2 \pm 1\text{ °C}$ til $-40 \pm 5\text{ °C}$ og deretter holdes konstant;
- initialt økes fra $-40 \pm 5\text{ °C}$ til $25 \pm 5\text{ °C}$ og deretter holdes konstant; og
- ytterligere økes til $35 \pm 5\text{ °C}$ og deretter holdes konstant.

8. Fremgangsmåten ifølge krav 6 hvori varigheten av lyofiliseringstrinnet er minst 40 timer, mer foretrukket minst 60 timer.

9. Fremgangsmåte ifølge krav 6 hvori, under lyofiliseringstrinnet, temperaturen av blandingen:

- initialt reduseres i opptil 30 minutter, fortrinnsvis opptil 10 minutter, og deretter holdes konstant i 3 ± 1 timer;
- ytterligere reduseres i opptil 15 minutter, fortrinnsvis opptil 10 minutter, og deretter holdes konstant i $3,5 \pm 1$ timer;
- initialt økes i 20 ± 5 timer og deretter holdes konstant i minst 40 timer; og
- ytterligere økes i $1 \pm 0,5$ timer og deretter holdes konstant i minst 16 timer.

10. Fremgangsmåten ifølge krav 6 hvori, etter at temperaturen i blandingen er redusert, atmosfæretrykket reduseres til $20 \pm 5\text{ µbar}$ og atmosfæretrykket forblir konstant når temperaturen av blandingen øker.

11. Fremgangsmåten ifølge et av kravene 1 til 9 hvori mengden av vann hvori lyofilisatet er oppløst er mindre enn 50%, fortrinnsvis mindre enn 30%, mer foretrukket mindre enn 10%, av mengden som er nødvendig for å fullstendig oppløse lanreotidsaltet og tilpasset for å gi sammensetningen en halvfast konsistens.

12. Fremgangsmåten ifølge krav 1-11 hvori den farmasøytiske sammensetning med langvarig frigivelse er i stand til å frigi lanreotidet in vivo over en periode på minst 15 dager, fortrinnsvis 1 måned, og mer foretrukket 2 måneder.

13. Fremgangsmåten ifølge krav 1-12 hvori den farmasøytiske sammensetning med langvarig frigivelse omfatter mellom 15 og 35 vekt%, fortrinnsvis 25 ± 5 vekt%, og mer

foretrukket omtrent $24,6 \pm 2,5$ vekt% lanreotidbase.

14. Fremgangsmåten ifølge krav 1-13 hvori den farmasøytiske sammensetning med langvarig frigivelse er egnet for bruk etter lagring ved mellom 2 og 8 ° C i mer enn 12 måneder, fortrinnsvis i mer enn 24 måneder.

15. Fremgangsmåten ifølge krav 1 hvori vann brukes til å hydratisere lyofilisatet.

16. Fremgangsmåten ifølge krav 15 hvori vannet brukt til å hydratisere lyofilisatet videre inneholder syre.

17. Fremgangsmåten ifølge krav 16 hvori vannet brukt til å hydratisere lyofilisatet videre inneholder eddiksyre i en egnet konsentrasjon for å tilveiebringe et vannfritt acetatinnhold på 9 ± 2 vekt% av sammensetningen.

18. Fremgangsmåten ifølge krav 16 hvori vannet brukt til å hydratisere lyofilisatet videre inneholder eddiksyre i en egnet konsentrasjon for å tilveiebringe et vannfritt acetatinnhold på $9,7 \pm 0,3$ vekt% av sammensetningen.