



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3102184 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 38/26 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01)
A61P 5/48 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.07.01
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.01.30
(86)	European Application Nr.	15706976.6
(86)	European Filing Date	2015.02.06
(87)	The European Application's Publication Date	2016.12.14
(30)	Priority	2014.02.06, US, 201461936675 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	Xeris Pharmaceuticals, Inc., 3208 Red River, Suite 300, Austin TX 78705, USA
(72)	Inventor	PRESTRELSKI, Steven, c/o Xeris Pharmaceuticals, Inc.3208 Red RiverSuite 300, Austin, TX 78705, USA DONOVAN, Martin, c/o Xeris Pharmaceuticals, Inc.3208 Red RiverSuite 300, Austin, TX 78705, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge

(54)	Title	STABLE PEPTIDE FORMULATIONS AND METHODS FOR PREPARATION
(56)	References Cited:	EP-A1- 2 526 996 WO-A1-2013/067022 US-A1- 2012 232 001

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. Stabil formulering for parenteral injeksjon omfattende:
 - a. et peptid eller et salt derav som tidligere er tørket fra en vandig sammensetning omfattende en sterk syre, hvor det tørkede peptidet eller saltet derav har en første ioniseringsprofil som tilsvarer peptidets optimale stabilitet og oppløselighet; og
 - b. et aprotisk polart oppløsningsmiddel, hvor det tørkede peptidet eller saltet derav rekonstitueres i et aprotisk polart oppløsningsmiddel og har en andre ioniseringsprofil i det aprotiske polare oppløsningsmiddel,
- 10 hvor de første og andre ioniseringsprofiler er innenfor 1 pH-enhet av hverandre, hvor den vandige sammensetningen ikke inkluderer en ikke-flyktig buffer, og hvor peptidet eller saltet derav er glukagon.
2. Stabil formulering ifølge krav 1, hvor det tørkede peptidet delvis eller
- 15 fullstendig oppløses i det aprotiske polare oppløsningsmiddel, foretrukket blir fullstendig solubilisert i det nevnte aprotiske polare oppløsningsmiddel.
3. Stabil formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 2, hvor den vandige sammensetning omfatter saltsyre.
- 20 4. Stabil formulering ifølge krav 3, hvor den vandige sammensetningen ikke inkluderer en buffer.
5. Stabil formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor
- 25 tørkingen utføres ved lyofilisering, spraytørking, tørking, tynnfilm-frysing, spray-frysetørking eller en hvilken som helst kombinasjon derav.
6. Stabil formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor fuktighetsinnholdet i formuleringen er mindre enn 15%, eller mindre enn 10%, eller
- 30 mindre enn 5%, eller mindre enn 1%, eller er vannfri.
7. Stabil formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor det aprotiske polare oppløsningsmidlet er valgt fra dimetylsulfoksid (DMSO), n-metylpyrrolidon (NMP), etylacetat, dimetylformamid (DMF), propylenkarbonat eller
- 35 blandinger derav.
8. Stabil formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, som videre omfatter et ko-oppløsningsmiddel som senker frysepunktet til formuleringen, hvor

ko-oppløsningsmidlet er valgt fra etanol, propylenglykol, glyserol og blandinger derav.

5 9. Stabil formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, videre omfattende en stabiliserende eksipient valgt fra et sukker, en stivelse og blandinger derav.

10 10. Stabil formulering ifølge krav 9, hvor den stabiliserende eksipienten er trehalose.

11. Stabil formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 10, hvor den stabiliserende eksipienten er til stede i formuleringen i en mengde som varierer fra 1% (vekt/volum) til 20% (vekt/volum).

15 12. Stabil formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvor det første eller andre eller begge ioniseringsprofiler tilsvarer ioniseringsprofilen av glukagon når det løser opp i en vandig løsning med en pH mellom 2 til 3.

20 13. Stabil formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor den stabile formuleringen er inneholdt i en sprøyte, en penninnsprøytningsanordning, en autoinjektoranordning eller en pumpeanordning.

25 14. Fremgangsmåte for fremstilling av en hvilken som helst av de stabile formuleringer ifølge krav 1 til 13 for parenteral injeksjon, hvor fremgangsmåten omfatter:

- a. tørking av en vandig sammensetning omfattende et peptid eller et salt derav og en sterk syre til et tørket peptidpulver, hvor det tørkede peptidpulveret har en første ioniseringsprofil som tilsvarer peptidets optimale stabilitet og oppløselighet; og
- 30 b. rekonstituering av det tørkede peptidpulveret i et aprotisk polart oppløsningsmiddel, hvor det rekonstituerte tørkede peptidpulveret har en andre ioniseringsprofil i det aprotiske polare løsningsmiddel, hvor de første og andre ioniseringsprofiler er innenfor 1 pH-enhet av hverandre, hvor peptidet eller saltet derav er glukagon, og
- 35 hvor den vandige sammensetning har et pH-område på mer enn 3 til 7 før tørking, og hvor det første eller andre eller begge ioniseringsprofiler tilsvarer ioniseringsprofilen av glukagon når det løser opp i en vandig løsning med en pH mellom 2 til 3.

15. Stabil formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13 eller fremstilt ifølge krav 14 for anvendelse som et medikament, spesielt for anvendelse som et medikament for behandling av en diabetisk tilstand.