



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3377041 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

<i>A61K 9/08 (2006.01)</i>	<i>A61K 31/4152 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/12 (2006.01)</i>	<i>A61K 31/42 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/165 (2006.01)</i>	<i>A61K 31/444 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/167 (2006.01)</i>	<i>A61K 31/445 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/18 (2006.01)</i>	<i>A61K 31/5415 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/192 (2006.01)</i>	<i>A61K 31/621 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/196 (2006.01)</i>	<i>A61P 3/02 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/365 (2006.01)</i>	

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.12.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.10.25
(86)	European Application Nr.	16822736.1
(86)	European Filing Date	2016.11.16
(87)	The European Application's Publication Date	2018.09.26
(30)	Priority	2015.11.16, US, 201562255778 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	MedinCell S.A., 3 rue des frères Lumière, 34830 Jacou, Frankrike
(72)	Inventor	GAUDRIALT, Georges, 25 Rue Louis-Martin Berthoud, 34080 Montpellier, Frankrike GRIZOT, Sylvestre, 20 rue Henri Dunant, 34170 Castelnau le Lez, Frankrike HURTIG, Mark, 111205 11th Line, East Garafraxa, Ontario L9W 7A5, Canada SHIVE, Matthew, 1130 Leyden Street, Denver, Colorado 80220, USA
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54)	Title	A METHOD FOR MORSELIZING AND/OR TARGETING PHARMACEUTICALLY ACTIVE PRINCIPLES TO SYNOVIAL TISSUE
------	-------	--

(56)	References Cited:	WO-A2-2012/090070 US-A1- 2008 247 987 AUDREY PETIT ET AL: "Sustained intra-articular release of celecoxib from in situ forming gels made of acetyl-capped PCLA-PEG-PCLA triblock copolymers in horses", BIOMATERIALS., vol. 53, 18 March 2015 (2015-03-18), pages 426-436, XP055346147, GB ISSN: 0142-9612, DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.02.109 BÉDOUET LAURENT ET AL: "Intra-articular fate of degradable poly(ethyleneglycol)-hydrogel microspheres as carriers for sustained drug delivery", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, vol. 456, no. 2, 24 August 2013 (2013-08-24), pages 536-544, XP028741977, ISSN: 0378-5173, DOI: 10.1016/J.IJPHARM.2013.08.016
------	----------------------	--

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. Biologisk nedbrytbar legemiddelleveringssammensetning for anvendelse i behandling av minst ett ledd hos en pasient, hvori sammensetningen omfatter:

5 (a) en biologisk nedbrytbar triblokk-kopolymer som har formelen:



hvori v og x er antallet repetisjonsenheter i området fra 24 til 682 og w er antallet repetisjonsenheter i området fra 4 til 273 og $v=x$ eller $v \neq x$;

(b) en biologisk nedbrytbar diblokk-kopolymer som har formelen:

10 $\text{mPEG}_y\text{-PLA}_z$

hvori y og z er antallet repetisjonsenheter med y i området fra 3 til 45 og z i området fra 7 til 327, hvori forholdet mellom den biologisk nedbrytbare triblokk-kopolymeren i (a) og den biologisk nedbrytbare diblokk-kopolymeren i (b) er 3:2 til 1:19 i den biologisk nedbrytbare legemiddelsammensetningen og

15 (c) minst ett farmasøytisk aktivt prinsipp;

og hvori anvendelsen omfatter å administrere den biologisk nedbrytbare legemiddelleveringssammensetningen i minst ett ledd hos en pasient, slik at det er inneholdt i den leddelende leddkapselen, og anvendelsen videre omfatter å morselisere legemiddelleveringssammensetningen.

20

2. Den biologisk nedbrytbare legemiddelleveringssammensetningen ifølge krav 1 for anvendelsen ifølge krav 1, hvori den biologisk nedbrytbare legemiddelleveringssammensetningen under anvendelse:

(i) tas opp med sprøyte for administrering og injiseres i leddet eller formes manuelt inn i
25 en fast bolus ved å eksponere formuleringen for vandig væske og manuell plassering i leddet; og/eller

(ii) utsettes for en mekanisk utfordring, spesielt en mekanisk utfordring oppnådd av indre strukturer i leddene, leddforbindelse, vektbæring og/eller med synovialt vevstrykk; og/eller

30 (iii) brytes i stykker, stykkene brytes fortrinnsvis ned til mindre og mindre stykker.

3. Den biologisk nedbrytbare legemiddelleveringssammensetningen ifølge krav 1 eller 2 for anvendelsen ifølge krav 1 eller 2, hvori det minst ene farmasøytisk aktive prinsippet er til stede i sammensetningen i en mengde på 1 til 85 vekt-%.

35

4. Den biologisk nedbrytbare legemiddelleveringssammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3,

hvor polyetylenglykolkjeden i triblokken og diblokken varierer fra 300 Da til 12 kDa, spesielt er polyetylenglykolkjeden i triblokken eller diblokken 2 kDa.

5. Den biologisk nedbrytbare legemiddelleveringssammensetningen ifølge et hvilket
5 som helst av kravene 1 til 4 for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor polymelkerekrepetisjonsenheten til etylenoksidmolforholdet er 1,6 til 7,2 i triblokken og 1,9 til 4,8 i diblokken.
6. Den biologisk nedbrytbare legemiddelleveringssammensetningen ifølge et hvilket
10 som helst av kravene 1 til 5 for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor polymerisasjonsgraden i triblokken er 72 til 324 og polymerisasjonsgraden i diblokken er 85,5 til 216.
7. Den biologisk nedbrytbare legemiddelleveringssammensetningen ifølge et hvilket
15 som helst av kravene 1 til 6 for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor triblokken er til stede i en mengde på 6 til 24 vekt-% og diblokken er til stede i en mengde på 12 til 40 vekt-%.
8. Fremgangsmåte for å formulere en biologisk nedbrytbar
20 legemiddelleveringssammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7,
(i) hvor formuleringen av den biologisk nedbrytbare legemiddelsammensetningen omfatter blanding av triblokk-kopolymeren med diblokk-kopolymeren i et biokompatibelt organisk løsningsmiddel for å danne en triblokk-kopolymer- og diblokk-kopolymerblanding, løsningsmidlet fordampes fortrinnsvis, og
25 (ii) eventuelt hvor fremgangsmåten videre omfatter å tilsette til triblokk-kopolymer- og diblokk-kopolymerblandingen av (i) minst ett farmasøytisk aktivt prinsipp, og hvor triblokk-kopolymer- og diblokk-kopolymerblandingen og det minst ene farmasøytisk aktive prinsippet fortrinnsvis eksponeres videre for en vandig væske for å danne en fast bolus.
9. Den biologisk nedbrytbare legemiddelleveringssammensetningen ifølge et hvilket
30 som helst av kravene 1 til 7 for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor det minst ene farmasøytisk aktive prinsippet kan anvendes på postkirurgiske applikasjoner som er total eller delvis kneprotese, total eller delvis hofteprotese, total eller delvis ankelprotese, leddoperasjoner, artroskopiske eller åpne leddoperasjoner,
35 mikrofraktur, autolog kondrocyttimplantasjon, osteoartikulært overføringssystem, mosaikkplastikk, debridement og skylling, leddbåndreparasjon, senereparasjon, rotatormansjettreparasjon, meniskkirurgi, unikompartmental kneprotese, synovektomi

eller ikke-kirurgiske applikasjoner ved intraartikulære injeksjoner for inflammatorisk sykdom eller leddsmerte.

10. Den biologisk nedbrytbare legemiddelleveringssammensetningen ifølge et hvilket
5 som helst av kravene 1 til 7 eller krav 9 for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 eller krav 9, hvori administreringen til pasienten er 0,1 til 6 ml for kneet, 0,1 til 6 ml for hoften, 0,1 til 4 ml for ankelen, 0,1 til 6 ml for skulderen og 0,1 til 2 ml for albuen.

10 11. Biologisk nedbrytbar legemiddelleveringssammensetning omfattende minst ett farmasøytisk aktivt prinsipp omfattende:

(a) en biologisk nedbrytbar triblokk-kopolymer som har formelen:



hvor v og x er antallet repetisjonsenheter i området fra 24 til 682 og w er antallet
15 repetisjonsenheter i området fra 4 til 273 og $v=x$ eller $v \neq x$;

(b) en biologisk nedbrytbar diblokk-kopolymer som har formelen:



hvor y og z er antallet repetisjonsenheter med y i området fra 3 til 45 og z i området fra
20 7 til 327, og hvori forholdet mellom den biologisk nedbrytbare triblokk-kopolymeren i (a) og den biologisk nedbrytbare diblokk-kopolymeren i (b) er 3:2 til 1:19 i den biologisk nedbrytbare legemiddelsammensetningen; og

(c) minst ett farmasøytisk aktivt prinsipp for morselisering av den biologisk nedbrytbare legemiddelleveringssammensetningen;

hvor den biologisk nedbrytbare legemiddelleveringssammensetningen er inneholdt i den
25 leddelende leddkapselen for morselisering.

12. Biologisk nedbrytbar legemiddelleveringssammensetning for anvendelse i en fremgangsmåte for å målrette minst ett farmasøytisk aktivt prinsipp til minst ett ledd, fortrinnsvis til synovialt vev, fremgangsmåten omfattende administrering til et pattedyr
30 eller dyr med behov for slik behandling av den biologisk nedbrytbare legemiddelleveringssammensetningen omfattende:

(a) en biologisk nedbrytbar triblokk-kopolymer som har formelen:



hvor v og x er antallet repetisjonsenheter i området fra 24 til 682 og w er antallet
35 repetisjonsenheter i området fra 4 til 273 og $v=x$ eller $v \neq x$;

(b) en biologisk nedbrytbar diblokk-kopolymer som har formelen:



hvor y og z er antallet repetisjonsenheter med y i området fra 3 til 45 og z i området fra 7 til 327, hvor forholdet mellom den biologisk nedbrytbare triblokk-kopolymeren i (a) og den biologisk nedbrytbare diblokk-kopolymeren i (b) er 3:2 til 1:19 i den biologisk nedbrytbare legemiddelsammensetningen; og

5 (c) minst ett farmasøytisk aktivt prinsipp.

13. Den biologisk nedbrytbare legemiddelleveringssammensetningen ifølge krav 12 for anvendelsen ifølge krav 12, hvor

10 (i) triblokk-kopolymeren er til stede i en mengde på 2,0 til 45 vekt-% av den totale sammensetningen og diblokk-kopolymeren er til stede i en mengde på 8,0 til 50 vekt-% av den totale sammensetningen; og/eller

(ii) det aktive prinsippet er til stede i en mengde på 1 til 20 vekt-% av den totale sammensetningen; og/eller

15 (iii) det totale polymerinnholdet varierer fra 20 til 50 vekt-% av den totale sammensetningen og det minst ene farmasøytisk aktive prinsippet er til stede i en mengde på 10 til 20 vekt-% av den totale sammensetningen.

14. Den biologisk nedbrytbare legemiddelleveringssammensetningen ifølge krav 12 eller 13 for anvendelsen ifølge krav 12 eller krav 13, hvor sammensetningen er en væske
20 som kan injiseres i minst ett ledd eller er små faste partikler som kan injiseres i det minst ene leddet eller er stavimplantater eller romlige formuleringer.

15. Den biologisk nedbrytbare legemiddelleveringssammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 12 til 14 for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 12
25 til 14, hvor størrelsen på polyetylenglykolkjeden varierer fra 200 Da til 12 kDa eller 194 Da til 12 kDa og størrelsen på den endedekkede polyetylenglykolkjeden varierer fra 100 Da til 2 kDa eller 164 Da til 2 kDa.

16. Den biologisk nedbrytbare legemiddelleveringssammensetningen ifølge et hvilket
30 som helst av kravene 12 til 15 for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 12 til 15, videre omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer.

17. Den biologisk nedbrytbare legemiddelleveringssammensetningen ifølge et hvilket
35 som helst av kravene 12 til 16 for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 12 til 16, hvor molforholdet mellom melkesyre og etylenoksid i sammensetningen er mellom 0,5 til 3,5 eller 0,5 til 22,3 for triblokk-kopolymeren og mellom 2 til 6 eller 0,8 til 13 for diblokk-kopolymeren.

18. Den biologisk nedbrytbare legemiddelleveringssammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 12 til 17 for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 12 til 17, hvori det minst ene leddet er synovialt vev og hvori molforholdet mellom melkesyre og etylenoksid i sammensetningen er mellom 0,5 til 22,3 for triblokk-kopolymeren og mellom 0,8 til 13 for diblokk-kopolymeren.
19. Den biologisk nedbrytbare legemiddelleveringssammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 12 til 18 for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 12 til 18, hvori det minst ene leddet er et synovialledd og synovialleddet er et kneledd, et ankelled, et albueledd, et overarmsbenledd, et albuebenledd, dreieledd, kuleledd, hengselledd, skulderledd, skulderbladledd, benledd, leggbenledd, sadelledd, håndledd, fingerledd og skinnebenledd.
20. Den biologisk nedbrytbare legemiddelleveringssammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 12 til 19 for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 12 til 19, hvori det farmasøytisk aktive prinsippet kan anvendes på postkirurgiske applikasjoner som er leddoperasjoner, mosaikkplastikk, mikrofraktur, autolog kondrocyttimplantasjon, osteoartikulært overføringssystem, reparasjon av leddbånd og sener, meniskreparasjon eller unikompartmental kneprotese, total eller delvis kneprotese, total eller delvis hofteprotese, total eller delvis ankelprotese, artroskopiske eller åpne leddoperasjoner, debridement og skylling, rotatormansjettreparasjon, synovektomi eller ikke-kirurgiske applikasjoner ved intraartikulære injeksjoner for inflammatorisk sykdom eller leddsmerte.
21. Den biologisk nedbrytbare legemiddelleveringssammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 12 til 20 for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 12 til 20, hvori det minst ene farmasøytisk aktive prinsippet er et peptidlegemiddel, et proteinlegemiddel, et desensibiliserende middel, et antigen, et ikke-steroidalt antiinflammatorisk middel, et anti-inflammatorisk legemiddel, et bedøvelsesmiddel, et antioksidantmiddel, et anti-infeksjonsmiddel, et kjemoterapeutisk middel, et antinociceptivt middel, DMOAD, anabole midler, anti-katabole midler, autofagiregulerende midler, anti-osteoklastmedierte bentapsmidler, nutrasøytiske midler, smertestillende midler, biologiske midler og blandinger derav.
22. Den biologisk nedbrytbare legemiddelleveringssammensetningen ifølge krav 21 for anvendelsen ifølge 21, hvori det ikke-steroide antiinflammatoriske midlet er etofenam, celekoksib, aprikoksib, rofekoksib, nabumeton, benorilat, etorikoksib, ampiroksikam, aminofemazon, valdekoksib, acetaminofen, bufeksamak, nimesulid, parekoksib,

mefenaminsyre, deksibuprofen, ibuprofen, flurbiprofen, aspirin, deksketoprofen, diklofenak, diflunisal, etodolac, fenoprofen, firokoksib, indometacin, ketoprofen, ketorolak, lornoksikam, loksoprofen, lumirakoksib, meklofenaminsyre, meloksikam, naproksen, nimaloks, oksaporozin, piroksikam, salsalat, sulindak, tenoksikam, tolfenaminsyre, ropivikain og blandinger derav.