



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3512495 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/14 (2017.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 47/18 (2017.01)

A61K 31/5578 (2006.01)

A61K 47/20 (2006.01)

A61K 31/5585 (2006.01)

A61K 47/24 (2006.01)

A61K 47/10 (2017.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.01.30
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.11.09
(86)	European Application Nr.	17768124.4
(86)	European Filing Date	2017.09.15
(87)	The European Application's Publication Date	2019.07.24
(30)	Priority	2016.09.15, GB, 201615754 2016.12.14, GB, 201621277
(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	Camurus AB, Ideon, Gamma 1 Solvegatan 41, 223 70 Lund, Sverige
(72)	Inventor	TIBERG, Fredrik, CAMURUS AB Ideon Gamma 1 Sölvegatan 41, SE-223 70 Lund, Sverige BARAUSKAS, Justas, CAMURUS AB Ideon Gamma 1 Sölvegatan 41, SE-223 70 Lund, Sverige NISTOR, Catalin, CAMURUS AB Ideon Gamma 1 Sölvegatan 41, SE-223 70 Lund, Sverige JOHNSSON, Markus, CAMURUS AB Ideon Gamma 1 Sölvegatan 41, SE-223 70 Lund, Sverige
(74)	Agent or Attorney	Novagraaf Brevets, Bâtiment O2, 2 rue Sarah Bernhardt CS90017, 92665 ASNIÈRES-SUR-SEINE CEDEX, Frankrike

(54) Title **PROSTACYCLIN ANALOGUE FORMULATIONS**

(56) References
Cited:

WO-A1-2014/085813, WO-A1-2005/117830
A. YAGHMUR ET AL: "In situ forming drug delivery systems based on lyotropic liquid crystalline phases: structural characterization and release properties", JOURNAL OF DRUG DELIVERY SCIENCE AND TECHNOLOGY, vol. 23, no. 4, 1 January 2013 (2013-01-01), pages 325-332, XP055426195, FR ISSN: 1773-2247, DOI: 10.1016/S1773-2247(13)50049-9
KI MIN-HYO ET AL: "A new injectable liquid crystal system for one month delivery of leuprolide", JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, vol. 185, 29 April 2014 (2014-04-29), pages 62-70, XP028854118, ISSN: 0168-3659, DOI: 10.1016/J.JCONREL.2014.04.034
H. OBATA ET AL: "Single Injection of a Sustained-release Prostacyclin Analog Improves Pulmonary Hypertension in Rats", AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE, vol. 177, no. 2, 1 January 2007 (2007-01-01), pages 195-201, XP055015480, ISSN: 1073-449X, DOI: 10.1164/rccm.200703-349OC

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. Pre-formulering omfattende:**

- a) 20 til 80 vekt-% av minst én av et mono-, di- eller triacyllipid og/eller et tokoferol;
- b) eventuelt minst ett fosfolipid;
- c) 1 til 30 vekt-% av minst ett biokompatibelt, organisk løsningsmiddel; og
- d) treprostinil eller et salt derav;

hvor i pre-formuleringen danner minst én flytende krystallinsk fasestruktur ved kontakt med minst én ekvivolum mengde av vandig fluid.

2. Pre-formulering ifølge krav 1, omfattende 0,1 til 10 vekt-% av komponent d) basert på den frie treprostinilsyren, fortrinnsvis 0,2 til 6 vekt-%, slik som 0,2 til 5 vekt-%, spesielt 0,2 til 4 vekt-%.

3. Pre-formulering ifølge krav 1, omfattende 0,5 til 4,0 vekt-% av komponent d) basert på den treprostinilfrie syren.

4. Pre-formulering ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvor i komponent d) omfatter eller består av et salt av treprostinil (TPN), fortrinnsvis treprostinilnatriumsalt.

5. Pre-formulering ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvor i komponent a) omfatter eller består av et nøytralt diacyl- og/eller monoacyllipid, et diacylglyserol, slik som glyseroldioleat (GDO), eller et monoacylheksitan.

6. Pre-formulering ifølge et hvilket som helst foregående krav, omfattende 35 til 55 vekt-% av komponent a), fortrinnsvis 38 til 52 vekt-%, spesielt 40 til 50 vekt-%.

7. Pre-formulering ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvor i komponent b) omfatter eller består av et fosfatidylkolin (PC), et fosfatidyletanolamin (PE) eller et fosfatidylinositol (PI), mest foretrukket soya-PC.

8. Pre-formulering ifølge et hvilket som helst foregående krav, omfattende 30 til 60 vekt-% komponent b), fortrinnsvis 35 til 55 vekt-%, spesielt 38 til 52 vekt-%, spesielt 40 til 50 vekt-%.

9. Pre-formulering ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvor i komponent c) omfatter eller består av minst ett løsningsmiddel valgt fra gruppen som består av: alkoholer, aminer, amider, sulfoksider og/eller estere; eller hvor i komponent c) omfatter eller består av et monoalkoholisk løsningsmiddel; eller hvor i komponent c) omfatter eller består av etanol, propanol, isopropanol, benzylalkohol eller blandinger derav.

10. Pre-formulering ifølge krav 9, hvor i komponent c) omfatter eller består av etanol eller blandinger av etanol og propylenglykol, fortrinnsvis hvor i forholdet mellom etanol og PG er 1:1 til 10:1, mer foretrukket 1,5:1 til 8:1, mest foretrukket 2:1 til 5:1 (f.eks. rundt 3:1).

11. Pre-formulering ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvor i komponent c) er til stede i et nivå på 2 til 20 vekt-%, fortrinnsvis 5 til 15 vekt-%.

12. Pre-formulering ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori forholdet mellom komponentene a:b er i området 40:60 til 60:40, spesielt i området 45:55 til 55:45.

13. Pre-formulering ifølge et hvilket som helst foregående krav som har en viskositet på 100 til 700 mPas ved 20 °C.

14. Pre-formulering ifølge et hvilket som helst foregående krav hvori:

komponent a) omfatter eller består av GDO;

komponent b) omfatter eller består av PC;

komponent c) omfatter etanol; og

komponent d) omfatter eller består av TPN eller et salt derav, fortrinnsvis TPN(Na).

15. Pre-formulering ifølge krav 14, hvori komponent b) omfatter eller består av soya-PC.

16. Pre-formulering ifølge krav 14 eller 15, også omfattende et ko-løsningsmiddel valgt fra gruppen som består av PG, DMSO eller NMP, hvori forholdet etanol:ko-løsningsmiddel er i området 30:70 til 70:30 (vekt/vekt).

17. Pre-formulering omfattende:

a) 38 til 52 vekt-% glyserol (GDO);

b) 35 til 55 vekt-% fosfatidylkolin (PC);

c) 1 til 30 vekt-% av minst ett biokompatibelt, organisk løsningsmiddel; og

d) salt av treprostinil (TPN), fortrinnsvis treprostinilnatriumsalt;

hvor pre-formuleringen omfatter 0,1 til 10 vekt-% av komponent d) basert på den frie treprostinilsyren; og

hvor pre-formuleringen danner minst én flytende krystallinsk fasestruktur ved kontakt med minst én ekvivolum mengde av vandig fluid.

18. Pre-formulering ifølge krav 17, hvori komponent c) omfatter eller består av etanol eller blandinger av etanol og propylenglykol, fortrinnsvis hvori forholdet mellom etanol og PG er 1:1 til 10:1 og hvori komponent c) er til stede i et nivå på 2 til 20 vekt-%.

19. Pre-formulering ifølge et hvilket som helst foregående krav for anvendelse som et medikament.

20. Pre-formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 18 for anvendelse i behandlingen av et menneske med behov derav for å bekjempe minst én tilstand valgt fra pulmonal arteriehypertensjon (PAH), alvorlig PAH, Raynauds sykdom og iskemi.

21. Pre-formuleringen for anvendelse ifølge krav 20, hvori administreringsveien ikke er intravenøs; eller er grunn eller dyp subkutan injeksjon, topisk eller intraoral.

22. Pre-formuleringen for anvendelse ifølge krav 20 eller 21, som involverer administrering hver 1. til 60. dag, fortrinnsvis hver 1., 2., 3., 7., 14., 21., 28., 30. eller 60. dag (f.eks. ± 1 dag, ± 3 dager, eller ± 20 % i alle fall), mest foretrukket hver 7. (± 1) dag eller hver 14. (± 2) dag, eller hver 30. (± 3) dag.

23. Forhåndsfylt administreringsanordning som inneholder en pre-formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 18.

24. Forhåndsfylt administreringsanordning ifølge krav 23, omfattende ≤ 1 ml, fortrinnsvis $\leq 0,5$ ml av en pre-formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 18.