



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3518892 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 33/30 (2006.01)

A61K 38/06 (2006.01)

A61K 38/28 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 5/50 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.07.31
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.06.21
(86)	European Application Nr.	17780865.6
(86)	European Filing Date	2017.09.29
(87)	The European Application's Publication Date	2019.08.07
(30)	Priority	2016.09.29, GB, 201616509 2016.10.21, GB, 201617866 2017.05.05, GB, 201707190
(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	Arecor Limited, Chesterford Research Park, Little Chesterford Saffron Walden CB10 1XL, Storbritannia
(72)	Inventor	GERRING, David, c/o Arecor Limited Chesterford Research Park Little Chesterford, Saffron Walden CB10 1XL, Storbritannia HOWELL, Sarah, c/o Arecor Limited Chesterford Research Park Little Chesterford, Saffron Walden CB10 1XL, Storbritannia JEZEK, Jan, c/o Arecor Limited Chesterford Research Park Little Chesterford, Saffron Walden CB10 1XL, Storbritannia ZAKRZEWSKI, Leon, c/o Arecor Limited Chesterford Research Park Little Chesterford, Saffron Walden CB10 1XL, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	Budde Schou A/S, Dronningens Tværgade 30, 1302 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	PHARMACEUTICAL FORMULATION COMPRISING AN INSULIN COMPOUND
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/094632 US-B2- 7 998 927 US-A1- 2008 194 461 WO-A1-2016/100042

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. Vandig, flytende farmasøytisk formulering omfattende (i) en insulinforbindelse som er insulinlispro, insulinglulisin, rekombinant humant insulin eller insulinaspart, (ii) ionisk sink, (iii) en sinkbindende art ved en konsentrasjon på 1 mM eller mer valgt fra arter som har en logK med hensyn til sinkionbinding i området 4,5–12,3 ved 25 °C, og (iv) et ikke-ionisk overflateaktivt middel som er et alkylglykosid valgt fra gruppen bestående av dodekylmaltosid, dodekylglukosid, oktylglukosid, oktylmaltosid, dekyglukosid, dekylmaltosid, dekyglukopyranosid, tridekylglukosid, tridekylmaltosid, tetradekylglukosid, tetradekylmaltosid, heksadekylglukosid, heksadekylmaltosid, sukrosemonooktanoat, sukrosemonodekanoat, sukrosemonododekanoat, sukrosemonotridekanoat, sukrosemonotetradekanoat og sukrosemonoheksadekanoat; og hvori formuleringen er hovedsakelig fri for EDTA og enhver annen sinkbindende art som har en logK med hensyn til sinkionebinding på mer enn 12,3 ved 25 °C.
2. Formuleringen ifølge krav 1, hvori insulinforbindelsen er insulinlispro; eller hvori insulinforbindelsen er insulinglulisin; eller hvori insulinforbindelsen er rekombinant humant insulin.
3. Formuleringen ifølge krav 1, hvori insulinforbindelsen er insulinaspart.
4. Formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori insulinforbindelsen er til stede i en konsentrasjon på 10–1000 U/ml; eller hvori insulinforbindelsen er til stede i en konsentrasjon på 50–1000 U/ml; eller hvori insulinforbindelsen er til stede i en konsentrasjon på 10–250 U/ml; eller hvori insulinforbindelsen er til stede i en konsentrasjon på 400–1000 U/ml.
5. Formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori den ioniske sinken er til stede i en konsentrasjon på mer enn 0,05 vekt-% med sink basert på vekten av insulinforbindelsen i formuleringen; spesielt hvori den ioniske sinken er til stede i en konsentrasjon på mer enn 0,5 vekt-% sink basert på vekten av insulinforbindelsen i formuleringen; spesielt hvori den ioniske sinken er til stede i en

konsentrasjon på 0,5–1 vekt-% sink basert på vekten av insulinforbindelsen i formuleringen.

6. Formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori den sinkbindende arten som har en logK med hensyn til sinkionbinding i området 4,5–12,3, velges fra sitrat, pyrofosfat, aspartat, glutamat, cystein, cystin, glutation, etylendiamin, histidin, DETA og TETA.

7. Formuleringen ifølge krav 6, hvori den sinkbindende arten er sitrat, hvori sitratkilden hensiktsmessig er sitronsyre.

8. Formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori den sinkbindende arten som har en logK med hensyn til sinkionebinding i området 4,5–12,3, er til stede i en konsentrasjon på 1–50 mM; og/eller hvori molforholdet mellom ionisk sink og sinkbindende arter er 1:3 til 1:175.

9. Formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori den sinkbindende arten ved en konsentrasjon på 1 mM eller mer valgt fra arter som har en logK med hensyn til sinkionbinding i området 4,5–12,3 ved 25 °C, er en sinkbindende art i en konsentrasjon på 1 mM eller mer valgt fra arter som har en logK med hensyn til sinkionebinding i området 4,5–10 ved 25 °C; og/eller hvori formuleringen er hovedsakelig fri for sinkbindende arter som har en logK med hensyn til sinkionebinding på 10–12,3 ved 25 °C.

10. Formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori alkylglykosidet er dodekylmaltosid eller dekyglukopyranosid.

11. Formulering ifølge krav 10, hvori alkylglykosidet er dodekylmaltosid.

12. Formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori det ikke-ioniske overflateaktive midlet som er et alkylglykosid, er til stede i en konsentrasjon på 1–1000 µg/ml, f.eks. 5–500 µg/ml, 10–200 µg/ml, 10–100 µg/ml eller rundt 50 µg/ml; spesielt hvor det ikke-ioniske overflateaktive midlet er til stede i en konsentrasjon på 10–400 µg/ml, f.eks. 20–400 µg/ml, 50–400 µg/ml, 10–300 µg/ml, 20–300 µg/ml, 50–

300 µg/ml, 10–200 µg/ml, 20–200 µg/ml, 50–200 µg/ml, 10–100 µg/ml, 20–100 µg/ml eller 50–100 µg/ml.

13. Formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, videre omfattende et tonisitetsmodifiserende middel.

14. Formuleringen ifølge krav 13, hvori det tonisitetsmodifiserende midlet er et uladet tonisitetsmodifiserende middel som passende velges fra gruppen bestående av trehalose, mannitol, glyserol og 1,2-propandiol; og spesielt er glyserol.

15. Formuleringen ifølge krav 13, hvori det tonisitetsmodifiserende midlet er et ladet tonisitetsmodifiserende middel slik som natriumklorid, passende i en konsentrasjon på > 60 mM, f.eks. > 65 mM, > 75 mM, > 80 mM, > 90 mM, > 100 mM, > 120 mM eller > 140 mM.

16. Formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15, hvori pH-en er i området 7,0 til 8,0.

17. Formuleringen ifølge krav 16, hvori pH-en er i området 7,0 til 7,5, f.eks. 7,4, eller pH er i området 7,6 til 8,0, f.eks. 7,8.

18. Formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 17, videre omfattende et konserveringsmiddel, som passende velges fra gruppen bestående av fenol, m-kresol, klorkresol, benzylalkohol, propylparaben, metylparaben, benzalkoniumklorid og benzetoniumklorid.

19. Vandig, flytende farmasøytisk formulering ifølge krav 1, omfattende (i) en insulinforbindelse i en konsentrasjon på 50–500 U/ml, hvori insulinforbindelsene er insulinlispro, insulinglulin, rekombinant humant insulin eller insulinaspart, (ii) ionisk sink, (iii) sitrat som en sinkbindende art i en konsentrasjon på 1 mM eller mer, og (iv) et ikke-ionisk overflatemiddel som er et alkylglykosid valgt fra gruppen bestående av dodekylmaltosid, dodekylglukosid, oktylglukosid, oktylmaltosid, dekyglukosid, dekylmaltosid, dekyglukopyranosid, tridekylglukosid, tridekylmaltosid, tetradekylglukosid, tetradekylmaltosid, heksadekylglukosid, heksadekylmaltosid,

sukrosemonooktanoat, sukrosemonodekanoat, sukrosemonododekanoat, sukrosemonotridekanoat, sukrosemonotetradekanoat og sukrosemonoheksadekanoat; og hvori formuleringen er hovedsakelig fri for EDTA og enhver annen sinkbindende art som har en logK med hensyn til sinkionebinding på mer enn 12,3 ved 25 °C; hvori sitratet passende er til stede i formuleringen i en konsentrasjon på 10–30 mM.

20. Vandig, flytende farmasøytisk formulering ifølge krav 1, omfattende (i) en insulinforbindelse i en konsentrasjon på 400–1000 U/ml, f.eks. 500–1000 U/ml, hvori insulinforbindelsen er insulinlispro, insulinglulisin, rekombinant humant insulin eller insulinaspart, (ii) ionisk sink, (iii) sitrat som en sinkbindende art i en konsentrasjon på 1 mM eller mer, og (iv) et ikke-ionisk overflatemiddel som er et alkylglykosid valgt fra gruppen bestående av dodekylmaltosid, dodekylglukosid, oktylglukosid, oktylmaltosid, dekyglukosid, dekylmaltosid, dekyglukopyranosid, tridekylglukosid, tridekylmaltosid, tetradekylglukosid, tetradekylmaltosid, heksadekylglukosid, heksadekylmaltosid, sukrosemonooktanoat, sukrosemonodekanoat, sukrosemonododekanoat, sukrosemonotridekanoat, sukrosemonotetradekanoat og sukrosemonoheksadekanoat; og hvori formuleringen er hovedsakelig fri for EDTA og enhver annen sinkbindende art som har en logK med hensyn til sinkionebinding på mer enn 12,3 ved 25 °C; hvori sitratet passende er til stede i formuleringen ved en konsentrasjon på 30–50 mM.

21. Formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 20, for anvendelse i behandlingen av et individ som lider av diabetes mellitus.

22. Injeksjonsanordning for engangs- eller flergangsbruk, omfattende en beholder inneholdende én dose eller et mangfold av doser av formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 20, sammen med en injeksjonsnål.

23. Medisinsk utstyr omfattende et reservoar omfattende et mangfold av doser av formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 20, og en pumpe tilpasset for automatisk betjening eller fjernbetjening slik at ved automatisk betjening eller fjernbetjening administreres én eller flere doser av formuleringen til kroppen.

24. Fremgangsmåte for forbedring av lagringsstabiliteten til en vandig, flytende farmasøytisk formulering omfattende (i) en insulinforbindelse som er insulinlispro, insulinglulisin, rekombinant humant insulin eller insulinaspart, (ii) ionisk sink og (iii) en sinkbindende art i en konsentrasjon på 1 mM eller mer valgt fra arter som har en logK med hensyn til sinkionbinding i området 4,5–12,3 ved 25 °C; hvori formuleringen er hovedsakelig fri for EDTA og enhver annen sinkbindende art som har en logK med hensyn til sinkionbinding på mer enn 12,3 ved 25 °C; som omfatter tilsetning av et ikke-ionisk overflateaktivt middel som er et alkylglykosid, til formuleringen, hvori alkylglykosidet velges fra gruppen bestående av dodekylmaltosid, dodekylglukosid, oktylglukosid, oktylmaltosid, dekyglukosid, dekylmaltosid, dekyglukopyranosid, tridekylglukosid, tridekylmaltosid, tetradekylglukosid, tetradekylmaltosid, heksadekylglukosid, heksadekylmaltosid, sukrosemonooktanoat, sukrosemonodekanoat, sukrosemonododekanoat, sukrosemonotridekanoat, sukrosemonotetradekanoat og sukrosemonoheksadekanoat.

25. Anvendelse av et ikke-ionisk overflateaktivt middel som er et alkylglykosid valgt fra gruppen bestående av dodekylmaltosid, dodekylglukosid, oktylglukosid, oktylmaltosid, dekyglukosid, dekylmaltosid, dekyglukopyranosid, tridekylglukosid, tridekylmaltosid, tetradekylglukosid, tetradekylmaltosid, heksadekylglukosid, heksadekylmaltosid, sukrosemonooktanoat, sukrosemonodekanoat, sukrosemonododekanoat, sukrosemonotridekanoat, sukrosemonotetradekanoat og sukrosemonoheksadekanoat, for å forbedre lagringsstabiliteten til en vandig, flytende farmasøytisk formulering omfattende (i) en insulinforbindelse som er insulinlispro, insulinglulisin, rekombinant humant insulin eller insulinaspart, (ii) ionisk sink og (iii) en sinkbindende art ved en konsentrasjon på 1 mM eller mer valgt fra arter som har en logK med hensyn til sinkionbinding i området 4,5–12,3 ved 25 °C; hvori formuleringen er hovedsakelig fri for EDTA og enhver annen sinkbindende art som har en logK med hensyn til sinkionbinding på mer enn 12,3 ved 25 °C.

26. Fremgangsmåte eller anvendelse ifølge krav 24 eller krav 25, hvori den sinkbindende arten i en konsentrasjon på 1 mM eller mer valgt fra arter som har en logK med hensyn til sinkionbinding i området 4,5–12,3 ved 25 °C, er en sinkbindende art i en konsentrasjon på 1 mM eller mer valgt fra arter som har en logK med hensyn til sinkionbinding i området 4,5–10 ved 25 °C; og/eller

hvor formuleringen er hovedsakelig fri for sinkbindende arter som har en logK med hensyn til sinkionebinding på 10–12,3 ved 25 °C.