



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3746047 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.02.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.10.13
(86)	European Application Nr.	19733972.4
(86)	European Filing Date	2019.06.12
(87)	The European Application's Publication Date	2020.12.09
(30)	Priority	2018.06.12, EP, 18382413
(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
	Designated Extension States:	BA ; ME
(73)	Proprietor	Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A., C/ Julián Camarillo 35, 28037 Madrid, Spania
(72)	Inventor	FRANCO RODRÍGUEZ, Guillermo, C/ Julián Camarillo, 35, 28037 Madrid, Spania GUTIERRO ADURIZ, Ibon, C/ Julián Camarillo, 35, 28037 Madrid, Spania
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	INJECTABLE COMPOSITION
(56)	References Cited:	WO-A1-2014/019972 EP-A1- 2 394 663 WO-A2-2009/060473 ANONYMOUS: "Drug Administration-approved long-acting formulations on the market.* Home > Sustained-Release Injectable Drug Delivery Sustained-Release Injectable Drug Delivery", PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, no. 6, 1 November 2010 (2010-11-01), pages 1-7, XP055471445, P. Muralidhar: "CONTROLLED RELEASE INJECTABLE DRUG DELIVERY: AN OVER VIEW", Asian Journal of Biomaterial Research, vol. 3(1) 1 January 2017 (2017-01-01), pages 6-15, XP055621530, Retrieved from the Internet: URL:www.ajbr.in [retrieved on 2019-09-12] WEN LI ET AL: "Microfluidic fabrication of microparticles for biomedical applications", CHEMICAL SOCIETY REVIEWS, vol. 47, no. 15, 1 January 2018 (2018-01-01), pages 5646- 5683, XP055571481, UK ISSN: 0306-0012, DOI: 10.1039/C7CS00263G KISSEL T ET AL: "Parenteral depot-systems on the basis of biodegradable polyesters", JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 16, no. 1-2, 1

June 1991 (1991-06-01) , pages 27-41, XP025567245, ISSN: 0168-3659, DOI: 10.1016/0168-3659(91)90028-C [retrieved on 1991-06-01]

KRUKIEWICZ KATARZYNA ET AL: "Biomaterial-based regional chemotherapy: Local anticancer drug delivery to enhance chemotherapy and minimize its side-effects", MATERIALS SCIENCE AND ENGINEERING C, vol. 62, 26 January 2016 (2016-01-26), pages 927-942, XP029452936, ISSN: 0928-4931, DOI: 10.1016/J.MSEC.2016.01.063

CHANDRASHEKAR G ET AL: "BIODEGRADABLE INJECTABLE IMPLANT SYSTEMS FOR LONG TERM DRUG DELIVERY USING POLY (LACTIC-CO-GLYCOLIC) ACID COPOLYMERS", JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY, JOHN WILEY & SONS LTD, LONDON, GB, vol. 48, no. 7, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 669-674, XP009051805, ISSN: 0022-3573

SUSAN S D'SOUZA ET AL: "Methods to Assess in Vitro Drug Release from Injectable Polymeric Particulate Systems", PHARMACEUTICAL RESEARCH, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS- PLENUM PUBLISHERS, NL, vol. 23, no. 3, 1 March 2006 (2006-03-01), pages 460-474, XP019370991, ISSN: 1573-904X, DOI: 10.1007/S11095-005-9397-8

BASSYOUNI FATMA ET AL: "Advances and new technologies applied in controlled drug delivery system", RESEARCH ON CHEMICAL INTERMEDIATES : AN INTERNAT. JOURNAL, AMSTERDAM, NL, vol. 41, no. 4, 11 August 2013 (2013-08-11), pages 2165-2200, XP035464518, ISSN: 0922-6168, DOI: 10.1007/S11164-013-1338-2 [retrieved on 2013-08-11]

GOMATHI THANDAPANI ET AL: "Fabrication of letrozole formulation using chitosan nanoparticles through ionic gelation method", INTERNATIONAL JOURNAL OF BIOLOGICAL MACROMOLECULES, ELSEVIER BV, NL, vol. 104, 7 February 2017 (2017-02-07), pages 1820-1832, XP085172964, ISSN: 0141-8130, DOI: 10.1016/J.IJBIOMAC.2017.01.147

KRANZ ET AL: "A novel in situ forming drug delivery system for controlled parenteral drug delivery", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER, NL, vol. 332, no. 1-2, 13 February 2007 (2007-02-13), pages 107-114, XP005885960, ISSN: 0378-5173, DOI: 10.1016/J.IJPHARM.2006.09.033

JAIN ANJALI ET AL: "Injectable formulations of poly(lactic acid) and its copolymers in clinical use", ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 107, 14 July 2016 (2016-07-14), pages 213-227, XP029839856, ISSN: 0169-409X, DOI: 10.1016/J.ADDR.2016.07.002

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/>

Injeksjonssammensetning

KRAV

1. En stabil letrozol-sammensetning med vedvarende frisetting for intramuskulær administrasjon som er egnet til å danne en *in situ* intramuskulært implantat omfattende fra 10 til 500 mg letrozol og en steril biologisk nedbrytbar termoplastisk polymer av poly(melkesyre) (PLA), hvori PLA-en er frest; og/eller hvori PLA-en har en partikkelstørrelsesmassefordeling med ikke mer enn 10% over 300 mikroner, fortrinnsvis ikke over 250 mikroner, når den måles ved analytisk sikting i henhold til USP<786> og/eller idet PLA-en har en partikkelstørrelsesvolumfordeling med en D90 ikke over 330 mikroner, fortrinnsvis ikke over 280 mikroner når den måles ved laserdiffraksjonsanalyse; og/eller hvori PLA-en har en partikkelstørrelsesmassefordeling der ikke mer enn 80 % av partiklene har en partikkelstørrelse under 125 mikroner, når den måles ved analytisk sikting i henhold til USP<786> og/eller idet PLA-en har en partikkelstørrelsesfordeling med en D80 ikke under 135 mikroner når den måles ved laserdiffraksjonsanalyse; og hvori frisettingen av det aktive midlet fra implantatet er mellom 2 % og 30 % av hvert aktive middel, fortrinnsvis er mellom 5 og 25 % av det aktive midlet hver 28. dag; og/eller hvori sammensetningen frigjør fra 0,1 til 2 milligram letrozol hver dag, fortrinnsvis fra 0,13 til 0,80 milligram letrozol hver dag.
2. Den stabile vedvarende frigjøring letrozolsammensetningen ifølge det foregående kravet, **karakterisert ved at** sammensetningen frigjør opptil 30 % av letrozolen på 30 dager, fortrinnsvis opptil 25 % av letrozolen på 30 dager; eller opptil 50 % av letrozolen på 100 dager, fortrinnsvis på 120 dager og mer foretrukket på 130 dager; eller sammensetningen frigjør opptil 80 % av letrozolen på 140 dager, fortrinnsvis på 180 dager, mer foretrukket på 200 dager; eller sammensetningen frigjør opptil 80 % av letrozolen på 240 dager, i en *in vitro*-oppløsningstest som er utført med horisontal banebevegelse ved 50 rpm; medium: PBS pH 7,4; temperatur: 37 ± 0,5 °C; analysemetode HPLC/UV; bølgelengde 230 nm.
3. Den stabile vedvarende frigjøringssammensetningen ifølge ett av de foregående kravene, hvori sammensetningen frigjør legemidlet med en umiddelbar virkning og kontinuerlig i minst 1 måned, fortrinnsvis minst 3 måneder, mer foretrukket minst 6 måneder, enda mer foretrukket minst 12 måneder.
4. Den stabile vedvarende frigjøringssammensetningen ifølge ett av de foregående kravene, hvori sammensetningen frigjør legemidlet med en umiddelbar virkning og kontinuerlig mellom 3 og 6 måneder.
5. Den stabile vedvarende frigjøringssammensetningen ifølge ett av de foregående kravene, hvori sammensetningen er et injiserbart intramuskulært depot og steril sammensetning egnet til å danne et *in situ*-fast, halvfast eller et gelimplantat i et legeme.
6. Prosess for fremstilling av den stabile letrozolsammensetningen med vedvarende frisetting ifølge ett av de foregående kravene, omfattende blanding av komponentene i sammensetningen opptil 15 minutter før administrasjon, fortrinnsvis 10 minutter før administrasjon, mer foretrukket 5 minutter før administrasjon.
7. Prosessen ifølge det foregående kravet, hvori sammensetningen fremstilles ved å blande løsningsmidlet med en tidligere fast blanding av letrozol og PLA.
8. Den stabile vedvarende frisettingssammensetningen ifølge ett av kravene 1 til 5, for anvendelse ved behandling av brystkreft omfattende administrering av en pasient med behov derav fra 0,1-2 milligram letrozol hver dag.
9. Den stabile vedvarende frisettingssammensetningen for anvendelse ifølge det foregående kravet, omfattende administrering av en pasient med behov derav fra 0,13-0,8 milligram letrozol hver dag.
10. Den stabile vedvarende frisettingssammensetningen for anvendelse ifølge ett av de to foregående kravene, hvori sammensetningen tilveiebringer et plasmanivå av letrozol mellom 1 og 40 ng/ml etter 2 dager fra implantatadministrasjonen.
11. Den stabile vedvarende frisettingssammensetningen for anvendelse ifølge ett av de tre foregående kravene, hvori sammensetningen tilveiebringer et plasmanivå av letrozol mellom 1,5 og 30 ng/ml etter 2 dager fra implantatadministrasjonen.
12. Den stabile vedvarende frisettingssammensetningen for anvendelse ifølge ett av de fire foregående kravene, for aromatasehemming, fortrinnsvis hos mennesker.
13. Den stabile opprettholdte frisettingssammensetningen for anvendelse ifølge ett av de fem foregående kravene, for adjuvant behandling av postmenopausale kvinner med hormonreseptorpositiv tidlig brystkreft eller for utvidet adjuvant behandling av postmenopausale kvinner med tidlig brystkreft som tidligere har fått standard adjuvant tamoksifenbehandling, eller for første- og andrelinjebehandling av postmenopausale kvinner med hormonreseptorpositiv eller ukjent avansert brystkreft.
14. Sett egnet for *in situ*-fremstilling av sammensetningen ifølge ett av kravene 1 til 5, omfattende to beholdere

sprøyten omfatter et løsemiddel, fortrinnsvis DMSO.