



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3817777 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**A61K 49/22 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

|      |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (45) | Translation Published                                                      | 2024.12.30                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| (80) | Date of The European<br>Patent Office Publication of<br>the Granted Patent | 2024.11.20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| (86) | European Application Nr.                                                   | 19736705.5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| (86) | European Filing Date                                                       | 2019.07.05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| (87) | The European Application's<br>Publication Date                             | 2021.05.12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| (30) | Priority                                                                   | 2018.07.06, US, 201816028536<br>2019.01.29, US, 201916260894                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| (84) | Designated Contracting<br>States:                                          | AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ;<br>IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ;<br>SK ; SM ; TR                                                                                                                                                                     |
| (73) | Proprietor                                                                 | Bracco Suisse SA, Via Ponteggia 23, 6814 Cadempino, Sveits                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| (72) | Inventor                                                                   | LASSUS, Anne, Route de la Galaise 31, 1228 Plan-les-Ouates, Sveits<br>GORGERAT, Stéphane, Route de la Galaise 31, 1228 Plan-les-Ouates, Sveits<br>YAN, Feng, Route de la Galaise 31, 1228 Plan-les-Ouates, Sveits<br>GUILLLOT, Christian, Route de la Galaise 31, 1228 Plan-les-Ouates, Sveits<br>BROCHOT, Jean, Route de la Galaise 31, 1228 Plan-les-Ouates, Sveits |
| (74) | Agent or Attorney                                                          | RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER,<br>Storbritannia                                                                                                                                                                                                                                                                           |

---

(54) Title **FREEZE-DRIED FORMULATION FOR GAS-FILLED MICROVESICLES**

(56) References  
Cited:

WO-A1-94/09829, US-B1- 10 335 502, US-B1- 10 232 061, BAHADORI FATEMEH ET AL: "A New Lipid-Based Nano Formulation of Vinorelbine", AAPS PHARMSCITECH, SPRINGER US, BOSTON, vol. 15, no. 5, 29 May 2014 (2014-05-29), pages 1138 - 1148, XP035400053, DOI: 10.1208/S12249-014-0146-3, DONGHEE PARK ET AL: "Sonophoresis Using Ultrasound Contrast Agents: Dependence on Concentration", PLOS ONE, vol. 11, no. 6, 20 June 2016 (2016-06-20), pages e0157707, XP055624735, DOI: 10.1371/journal.pone.0157707  
EMA: "EMA - Scientific Discussion - Sonovue", 1 October 2004 (2004-10-01), XP055624455, Retrieved from the Internet <URL:https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/sonovue-epar-scientific-discussion\_en.pdf> [retrieved on 20190920]  
UNGA J ET AL: "Understanding polymerlipid solid dispersionsThe properties of incorporated lipids govern the crystallisation behaviour of PEG", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER, NL, vol. 386, no. 1-2, 15 February 2010 (2010-02-15), pages 61 - 70, XP026857223, ISSN: 0378-5173, [retrieved on 20091110], TUSHAR KOKATE: "FDA - Pharmacology Review - Sonovue", 28 August 2014 (2014-08-28), XP055624666, Retrieved from the Internet, <URL:https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2014/203684Orig1s000P\_harmR.pdf> [retrieved on 20190920]

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. Frysetørket pulversammensetning for fremstillingen av gassfylte mikrovæsikler, sammensetningen omfattende et fosfolipid og et polyetylenglykol, hvori polyetylenglykolet  
5 er en PEG4000 som har en gjennomsnittlig molekylvekt i antall (Mn) på minst 4000 g/mol og har en prosentandel av foldede polymerkjeder høyere enn 35 %.
2. Sammensetningen ifølge krav 1, hvori prosentandelen av foldede kjeder er på minst  
10 40 %.
3. Sammensetningen ifølge krav 1, hvori prosentandelen av foldede kjeder er på minst  
42 %.
4. Sammensetningen ifølge krav 1, hvori Mn er på minst 4025 g/mol.  
15
5. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene 1 til 4, hvori fosfolipidet er DSPC, DPPG-Na eller en blanding derav.
6. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene 1 til 5,  
20 hvori sammensetningen ytterligere omfatter en fettsyre.
7. Sammensetningen ifølge krav 6, hvori fettsyren er palmitinsyre.
8. Sammensetningen ifølge krav 7, omfattende fra 22 til 28 vektdeler PEG4000, fra  
25 0,15 til 0,25 vektdeler DSPC, fra 0,15 til 0,25 vektdeler DPPG-Na og fra 0,02 til 0,06 vektdeler palmitinsyre.
9. Sammensetningen ifølge krav 8, omfattende 24,56 mg PEG4000, 0,19 mg DSPC,  
30 0,19 mg DPPG-Na og 0,04 mg palmitinsyre.
10. Forseglet hetteglass som inneholder en frysetørket pulversammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene 1 til 9 i kontakt med en fysiologisk akseptabel gass.
- 35 11. Forseglet hetteglass ifølge krav 10, hvori gassen er en fluorert gass.

12. Suspensjon av gassfylte mikroversikler oppnådd ved å dispergere en frysetørket pulversammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, i nærværet av en gass, i en fysiologisk akseptabel væske.
- 5 13. Fremgangsmåte for fremstilling av en lyofilisert sammensetning omfattende et fosfolipid og et polyetylenglykol, som omfatter:
- a. å løse opp fosfolipidet og polyetylenglykolet i et løsningsmiddel, for derved å oppnå en løsning;
- b. å fryse løsningen; og
- 10 c. å fjerne løsningsmidlet ved lyofilisering.
- hvor polyetylenglykolet er en PEG4000 som har en gjennomsnittlig molekylvekt i antall (Mn) på minst 4000 g/mol og har en prosentandel av foldede polymerkjeder høyere enn 35 %.
- 15 14. Fremgangsmåten ifølge krav 13, hvor sammensetningen ytterligere omfatter en fettsyre og trinn a. omfatter ytterligere oppløsning av fettsyren i løsningsmidlet.
15. Lyofilisert sammensetning fremstilt i henhold til fremgangsmåten ifølge krav 13 eller 14.