



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3908321 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 47/34 (2017.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.01.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.11.15
(86)	European Application Nr.	20700453.2
(86)	European Filing Date	2020.01.08
(87)	The European Application's Publication Date	2021.11.17
(30)	Priority	2019.01.08, GB, 201900258
(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	ROBERGE, Christophe, c/o MedinCell 3 rue des Frères Lumière, 34830 Jacou, Frankrike LOPEZ NORIEGA, Adolfo, c/o MedinCell 3 rue des Frères Lumière, 34830 Jacou, Frankrike CROS, Jean Manuel, c/o MedinCell 3 rue des Frères Lumière, 34830 Jacou, Frankrike SERINDOUX, Juliette, c/o MedinCell 3 rue des Frères Lumière, 34830 Jacou, Frankrike OSTER, Murielle, c/o MedinCell 3 rue des Frères Lumière, 34830 Jacou, Frankrike LIU, Fang, c/o MedinCell 3 rue des Frères Lumière, 34830 Jacou, Frankrike MOLINIER, Charlotte, c/o MedinCell 3 rue des Frères Lumière, 34830 Jacou, Frankrike GRIZOT, Sylvestre, c/o MedinCell 3 rue des Frères Lumière, 34830 Jacou, Frankrike VRLINIC, Tjasa, c/o MedinCell 3 rue des Frères Lumière, 34830 Jacou, Frankrike NG, Feifei, c/o MedinCell 3 rue des Frères Lumière, 34830 Jacou, Frankrike GUÉGAIN, Elise, c/o MedinCell 3 rue des Frères Lumière, 34830 Jacou, Frankrike CAGNON, Marie-Émérentienne, c/o MedinCell 3 rue des Frères Lumière, 34830 Jacou, Frankrike
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54) Title **PHARMACEUTICAL COMPOSITION**

(56) References
Cited:

WO-A1-2017/085561, WO-A2-2008/066787, CN-A- 108 586 775, US-A1- 2012 172 454, YEO JIN JUN ET AL: "In situ gel forming stereocomplex composed of four-arm PEG-PDLA and PEG-PLLA block copolymers", MACROMOLECULAR RESEARCH, vol. 16, no. 8, 1 December 2008 (2008-12-01), pages 704-710, XP055669669, KR ISSN: 1598-5032, DOI: 10.1007/BF03218584

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. Farmasøytisk sammensetning omfattende:
minst én farmasøytisk aktiv ingrediens og en biologisk nedbrytbar flerforgrenet kopolymer
5 omfattende minst tre polyesterarmer festet til en midtkjerne som omfatter en polyeter, hvori den flerforgrenede kopolymeren er i det vesentlige uløselig i vandig løsning og kan oppnås ved å reagere en flerforgrenet polyeter med D,L-laktid, og den flerforgrenede polyeteren avledes fra poly(etylenglykol) (PEG) og et polyol.
- 10 2. Sammensetningen ifølge krav 1, hvori molekylvekten til polyeteren er 10 kDa eller mindre, fortrinnsvis 5 kDa eller mindre, 4 kDa eller mindre, 3 kDa eller mindre, eller 2 kDa eller mindre, eller 1 kDa eller mindre eller 0,5 kDa eller mindre.
3. Farmasøytisk sammensetning omfattende:
15 omfattende minst én farmasøytisk aktiv ingrediens og en biologisk nedbrytbar flerforgrenet kopolymer omfattende minst tre polyesterarmer festet til en midtkjerne som omfatter en polyeter, hvori den flerforgrenede kopolymeren kan oppnås ved å reagere en flerforgrenet polyeter med D,L-laktid, og den flerforgrenede polyeteren kan avledes fra poly(etylenglykol) (PEG) og et polyol, og hvori molekylvekten til polyeteren er 10 kDa eller
20 mindre, fortrinnsvis 5 kDa eller mindre, 4 kDa eller mindre, 3 kDa eller mindre, eller 2 kDa eller mindre, eller 1 kDa eller mindre eller 0,5 kDa eller mindre.
4. Sammensetningen ifølge krav 3, hvori den flerforgrenede kopolymeren er i det vesentlige uløselig i vandig løsning.
25
5. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori den flerforgrenede kopolymeren har mindre enn 15 mg/ml, eventuelt mindre enn 10 mg/ml, mindre enn 5 g/ml, mindre enn 2 mg/ml eller mindre enn 1 mg/ml løselighet i vandig løsning, eventuelt hvori vandig løselighet måles ved 37 °C.
30
6. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst foregående krav, som er egnet for å danne et in-situ depot.
7. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori den
35 flerforgrenede kopolymeren har formel $A(B)_n$ hvori A representerer midtkjernen og B representerer polyesterarmene og n er et heltall på minst 3, eventuelt hvori n er minst 4, eller minst 6, eller minst 8, fortrinnsvis hvor n er 4.

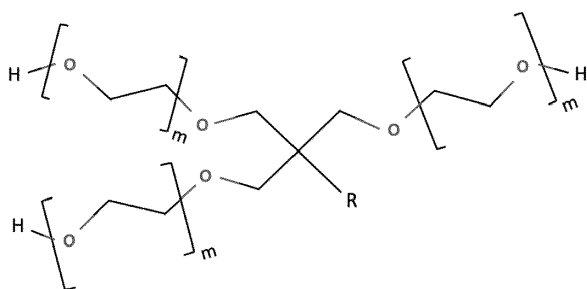
8. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori polyolet omfatter minst tre hydroksylgrupper, eventuelt hvori polyolet er et hydrokarbon substituert med minst tre hydroksylgrupper, eventuelt 3, 4, 5, 6 eller 8 hydroksylgrupper, eventuelt hvori polyolet videre omfatter én eller flere etergrupper.

5

9. Sammensetningen ifølge krav 8, hvori polyolet er pentaerytritol (PE), dipentaerytritol (DPE), trimetylpropan (TMP), glyserol, heksaglyserol, erytritol, xylitol, di(trimetylpropan) (diTMP), sorbitol eller inositol.

10. Sammensetningen ifølge krav 8 eller krav 9, hvori hver gren av den flerforgrenede polyeteren har en terminal reaktiv gruppe i stand til å reagere med en polyester eller monomer eller forløper derav, eventuelt hvori den terminale reaktive gruppen er en hydroksylgruppe.

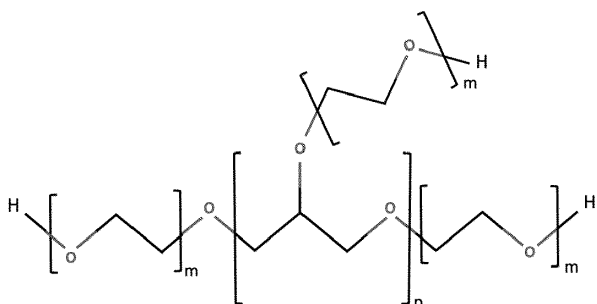
11. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 8 til 10, hvori den flerforgrenede polyeteren har formel 1 eller formel 2 eller formel 3 eller formel 4:



hvor m er et heltall mellom 2 og 150.

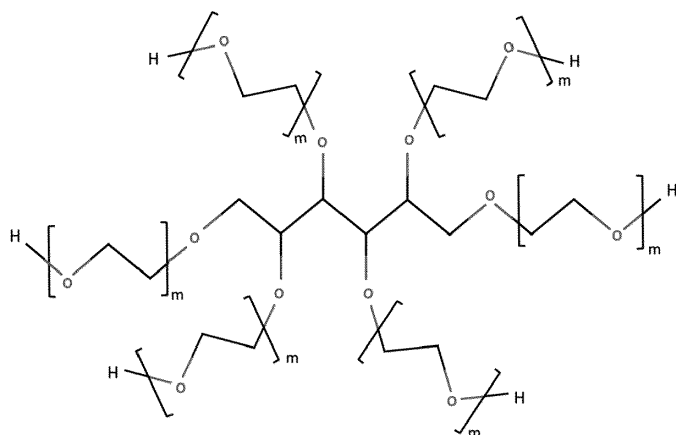
R er H eller et alkyl eller PEG.

20 **Formel 1**



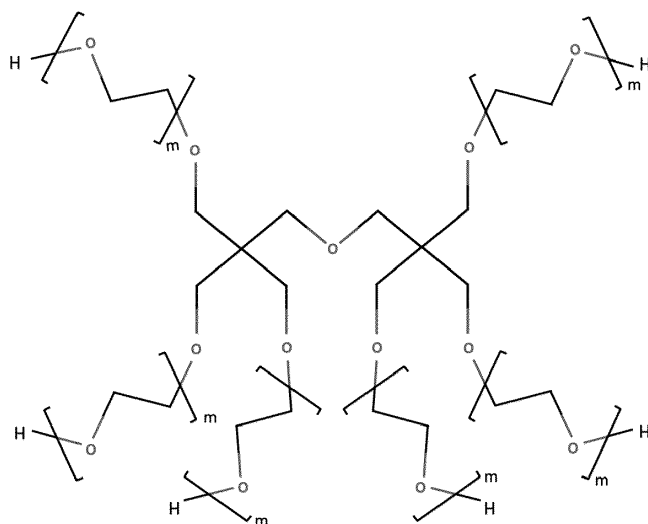
hvor m er et heltall mellom 2 og 150 og p er 6.

Formel 2



hvor m er et heltall mellom 2 og 150.

Formel 3

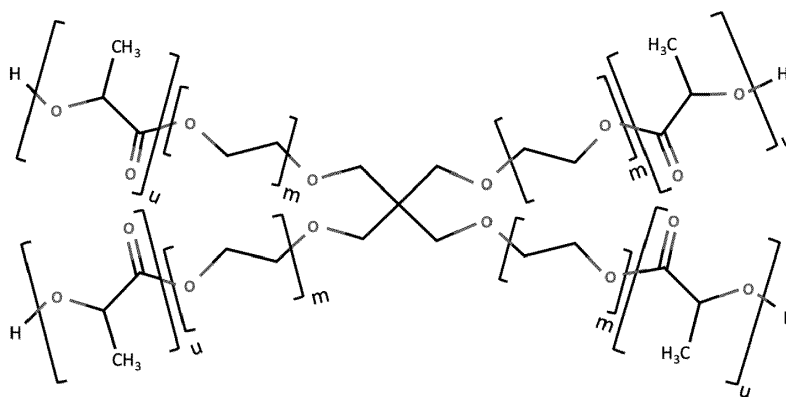


5 hvor m er et heltall mellom 2 og 150.

Formel 4

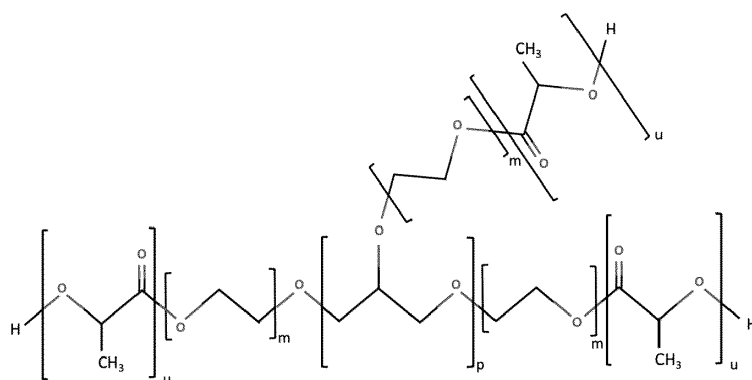
12. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvor den flerforgrenede kopolymeren kan oppnås ved ringåpningspolymerisasjon av D,L-laktidet
10 initiert av den flerforgrenede polyeteren.

13. Sammensetningen ifølge krav 12, hvor den flerforgrenede kopolymeren har formel 5 eller formel 6 eller formel 7 eller formel 8:



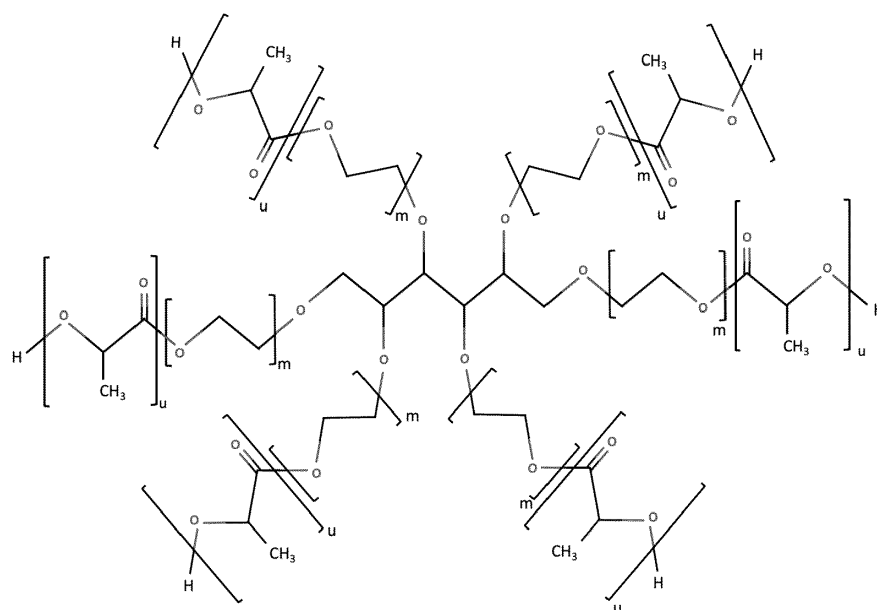
hvori u er et heltall mellom 4 og 200 og m er et heltall mellom 2 og 150.

Formel 5



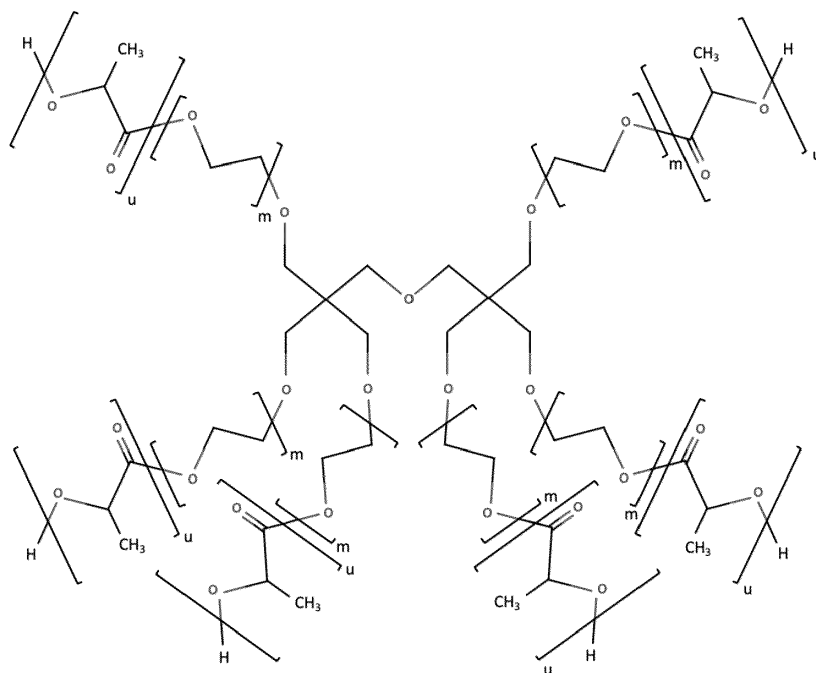
5 hvori u er et heltall mellom 4 og 200, m er et heltall mellom 2 og 150 og p er 6.

Formel 6



hvori u er et heltall mellom 4 og 200, og m er et heltall mellom 2 og 150.

Formel 7



hvor u er et heltall mellom 4 og 200, og m er et heltall mellom 2 og 150

Formel 8

- 5 14. Sammensetningen ifølge krav 13, hvor den flerforgrenede kopolymeren har formel 5, polyeterkjernen har en molekylvekt på 2 kDa og molforholdet mellom esterrepetisjonsenheten og etylenoksid er 2, 3 eller 6.
- 10 15. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvor antallet polyesterrepetisjonsenheter i hver arm er uavhengig i området 4 til 200; og/eller hvor molekylvekten til polyeteren er i området fra 0,5 kDa til 10 kDa, eventuelt 1 kDa til 10 kDa, fortrinnsvis 2 kDa til 10 kDa, eller fortrinnsvis 0,5 kDa til 2 kDa, eller mest foretrukket 2 kDa til 5 kDa; og/eller hvor molforholdet mellom esterrepetisjonsenheten og etylenoksid for den flerforgrenede kopolymeren i sammensetningen er fra 1 til 10, fortrinnsvis fra 2 til 6.
- 15 16. Sammensetning ifølge et hvilket som helst foregående krav, omfattende én eller flere ytterligere biologisk nedbrytbare flerforgrenede kopolymerer som definert i et hvilket som helst foregående krav, eventuelt omfattende en første biologisk nedbrytbar
- 20 flerforgrenet kopolymer som definert i et hvilket som helst foregående krav og en andre forskjellig biologisk nedbrytbar flerforgrenet kopolymer som definert i et hvilket som helst foregående krav, eventuelt hvor den første biologisk nedbrytbare flerforgrenede kopolymeren er til stede i en mengde på fra 15 til 25 (vekt/vekt-%) og den andre biologisk

nedbrytbare flerforgrenede kopolymeren er til stede i en mengde på fra 15 til 25 (vekt/vekt-%) av den totale sammensetningen.

17. Sammensetning ifølge et hvilket som helst foregående krav, videre omfattende en biologisk nedbrytbar triblokk-kopolymer som har formelen:



hvor A er en polyester og B er polyetylenglykol og v og x er antallet repetisjonsenheter i området fra 1 til 3000 og w er antallet repetisjonsenheter i området fra 3 til 300 og $v=x$ eller $v \neq x$; eventuelt hvor massen til polyetylenglykolkjeden er i området fra 180 Da til 12 kDa eller 194 Da til 12 kDa eller 200 Da til 12 kDa eller fra 100 Da til 4 kDa, fortrinnsvis 1 kDa til 2 kDa; og/eller hvor molforholdet mellom esterrepetisjonsenheten og etylenoksidrepetisjonsenheten i triblokk-kopolymeren er fra 0,5 til 22,3, eventuelt 0,5 til 10, fortrinnsvis 0,5 til 3,5.

18. Sammensetning ifølge et hvilket som helst foregående krav, videre omfattende en biologisk nedbrytbar diblokk-kopolymer som har formelen:



hvor A er en polyester og C er en endekapslet polyetylenglykol og y og z er antallet repetisjonsenheter med y i området fra 2 til 250 og z i området fra 1 til 3000; eventuelt hvor molekylvekten til den endekapslede polyetylenglykolkjeden er i området fra 100 Da til 10 kDa eller 164 Da til 2 kDa, fortrinnsvis 1 kDa til 2 kDa; og/eller hvor molforholdet mellom esterrepetisjonsenheten og etylenoksidrepetisjonsenheten i diblokk-kopolymeren er fra 0,8 til 15, eventuelt 1 til 10.

19. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 17 eller 18, hvor polyestere A i triblokk- eller diblokk-kopolymeren velges fra gruppen av polymelkesyre (PLA), polyglykolsyre, polykaprolakton, polyetylenadipat, polyhydroksyalkanoat, poly(ϵ -kaprolakton-kolaktid) (PCLA), poly(melke-ko-glykolsyre) (PLGA) og blandinger derav og eventuelt hvor den endekapslede polyetylenglykolen er metoksypolyetylenglykol.

20. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst foregående krav, videre omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer, eventuelt hvor den farmasøytisk akseptable bæreren er et organisk løsningsmiddel, eventuelt hvor det organiske løsningsmidlet er et biokompatibelt organisk løsningsmiddel, eventuelt hvor mengden av bæreren er minst 25 %, eller minst 35 % (vekt/vekt-%) av den totale sammensetningen, eventuelt hvor den farmasøytisk akseptable bæreren velges fra gruppen av: benzylalkohol, benzylbenzoat, dimetylisosorbid (DMI), dimetylsulfoksid (DMSO), etylacetat, etylbenzoat, etyllaktat, glyserolformal, metyletylketon, metylisobutylketon, N-etyl-2-pyrrolidon, N-

metyl-2-pyrrolidinon (NMP), pyrrolidon-2, tetraglykol, triacetin, tributyrin, tripropionin, glykofurol og blandinger derav.

21. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori den farmasøytisk aktive ingrediensen er hydrofob; og/eller hvori den farmasøytisk aktive ingrediensen er meloksikam, bupivakain, tamsulosin, oktreotid, tadalafil, empagliflozin, tenofovir, liotyronin eller kombinasjoner derav.

22. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori den minst ene farmasøytisk aktive ingrediensen er til stede i en mengde på fra 0,05 % til 60 %, eventuelt 0,05 % til 40 %, eventuelt 0,05 % til 30 %, eventuelt 0,05 % til 10 %, eventuelt 0,05 % til 7 %, eventuelt 0,05 % til 2 % (vekt/vekt-%) av den totale sammensetningen; og/eller hvori sammensetningen er en injiserbar væske; og/eller hvori den flerforgrenede kopolymeren er til stede i en mengde på 2 % til 80 %, eventuelt 2 % til 70 %, eventuelt 2 % til 60 %, eventuelt 10 % til 60 %, eventuelt 10 % til 50 %, eventuelt 20 % til 40 %, eventuelt 20 % til 35 %, eventuelt 30 % til 50 % (vekt/vekt-%) av den totale sammensetningen; og/eller som er en sammensetning som definert i tabell 1 eller tabell 4; og/eller som er egnet til å levere en farmasøytisk aktiv ingrediens til et individ i minst 1 dag, eventuelt minst 3 dager, eventuelt minst 7 dager, eventuelt minst 30 dager, eventuelt minst 90 dager, eventuelt minst 1 år.

23. Sammensetning som definert i et hvilket som helst foregående krav for anvendelse som et medikament.

24. Fremgangsmåte for å fremstille en farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 22, fremgangsmåten omfattende å løse opp en flerforgrenet kopolymer som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 22 i en farmasøytisk akseptabel bærer, og deretter tilsette en farmasøytisk aktiv ingrediens til sammensetningen.

25. Biologisk nedbrytbart depot som fremstilles ex vivo ved å bringe sammensetningen som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 22 i kontakt med et vandig medium, vann eller kroppsvæske.