



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2790681 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.06.08
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.01.22
(86)	European Application Nr.	12795967.4
(86)	European Filing Date	2012.11.18
(87)	☐ Publication Date	2014.10.22
(30)	Priority	2011.11.18, US, 201161561525 P
(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	Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA
(72)	Inventor	CHEN, Hunter, 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10591, USA WALSH, Scott, 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10591, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	METHOD OF MANUFACTURING AN EXTENDED RELEASE PHARMACEUTICAL FORMULATION COMPRISING POLYMER COATED PROTEIN MICROPARTICLES USING SPRAY-DRYING
(56)	References Cited:	WO-A2-03/092665 US-A1- 2011 104 151 US-A1- 2008 305 115 KIM B S ET AL: "BSA-FITC-loaded microcapsules for in vivo delivery", BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB, vol. 30, no. 5, 1 February 2009 (2009- 02-01), pages 902-909, XP025801484, ISSN: 0142-9612, DOI: 10.1016/J.BIOMATERIALS.2008.10.030 [retrieved on 2008-11-22]

2790681

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning med forlenget frisetting omfattende en proteinpartikkel som er belagt med en biologisk nedbrytbar polymer, idet fremgangsmåten omfatter trinnene av:

- 5 (a) å utsette en løsning av det terapeutiske protein for dispersjon og tørking ved spraytørking for å danne mikroniserte proteinpartikler, hvor spraytørkerens inngangstemperatur er innstilt på en temperatur som er over kokepunktet for vann, og utgangstemperaturen er innstilt på en temperatur som er under kokepunktet for vann;
- 10 (b) å suspendere de mikroniserte proteinpartikler i en organisk løsning som omfatter en biologisk nedbrytbar polymer og et organisk løsemiddel; og
- (c) å spraytørke suspensjonen fra (b) for å danne en populasjon av proteinpolymermikropartikler,
- hvor mikropartiklene i den farmasøytiske sammensetning med forlenget frisetting
- 15 frisetter protein i i det minste 60 dager i et fysiologisk vandig miljø ved 37°C.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor hver proteinpartikkel i nevnte populasjon av proteinpartikler omfatter vann ved mindre enn 3% (w/w).

20 3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor:

- (i) spraytørkingen gjennomføres med sonikering med to dyser, sonikering med én dyse eller elektropray; og/eller
- (ii) polymeren er polyortoester (POE) eller etylcellulose (EC), fortrinnsvis hvor det organiske løsemiddel er etylacetat.

25

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor de mikroniserte proteinpartikler fra (a) har en størrelse i området fra 2 µm til 15 µm.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor nevnte løsning av (a) omfatter 10 mg/mL–100

30 mg/mL av nevnte mikroniserte proteinpartikler.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor nevnte vandige løsning omfatter sukrose.

2790681

7. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor nevnte vandige løsning omfatter polysorbat.

8. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor nevnte vandige løsning omfatter fosfatbuffer.

5

9. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor nevnte protein er et antistoff eller et reseptor-Fc-fusjonsprotein.

10. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor nevnte protein er VEGF-Trap.

10

11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvor nevnte vandige løsning omfatter 25 mg/mL eller 50 mg/mL VEGF-Trap, 10 mM fosfat, 2% sukrose og 0,1% polysorbat, ved en pH på 6,2.

15

12. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvor mikropartiklene som er til stede i sammensetningen, har en gjennomsnittlig diameter på cirka 15 mikroner til cirka 30 mikroner, omfatter (a) en mikronisert proteinkjerne på cirka 10 til cirka 12 mikroner, hvor proteinet er et VEGF-Trap-protein; og (b) et polymerbelegg, hvor polymeren er én eller flere av PCL, PLGA, etylcellulose og polyortoester og kopolymerer eller derivater derav.

20