



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2827885 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/26 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.11.05
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.08.15
(86)	European Application Nr.	13709231.8
(86)	European Filing Date	2013.03.15
(87)	The European Application's Publication Date	2015.01.28
(30)	Priority	2012.03.22, EP, 12160743 2013.01.31, EP, 13153459 2013.01.04, US, 201361748840 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
(73)	Proprietor	Novo Nordisk A/S, Novo Allé, 2880 Bagsværd, Danmark
(72)	Inventor	VILHELMSEN, Thomas, Novo Nordisk A/S Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danmark ELIASSEN, Helle, Novo Nordisk A/S Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danmark HANSEN, Tue, Novo Nordisk Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danmark
(74)	Agent or Attorney	VENI GmbH, Villa de Meuron, Buristrasse 21, 3006 BERN, Sveits

(54)	Title	COMPOSITIONS OF GLP-1 PEPTIDES AND PREPARATION THEREOF
(56)	References Cited:	US-A1- 2009 124 639, WO-A1-2012/080471

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 som omfatter en første granulatype og en andre granulatype, hvori den første granulaturen omfatter et salt av N-(8-(2-hydroksybenzoyl)amino)kaprylsyre og ikke
5 noe GLP-1-peptid, og hvori den andre granulaturen omfatter et GLP-1-peptid og ikke et salt av N-(8-(2-hydroksybenzoyl)amino)kaprylsyre, og hvori sammensetningen er i form av en fast doseringsform valgt fra gruppen som består av en tablett, en kapsel og en pose.
2. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 1, hvori frigjøringen av saltet av N-(8-(2-hydroksybenzoyl)amino)kaprylsyre er samtidig med eller raskere enn frigjøringen av GLP-1-peptidet
10 som bestemt ved oppløsningstesting ved anvendelse av analyse (I), som beskrevet heri, og hvori frigjøringen eventuelt bestemmes innen 30 minutter etter oppløsningstesting.
3. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den oppløste mengden av saltet av N-(8-(2-hydroksybenzoyl)amino)kaprylsyre er på sitt høyeste
15 innen de første 60 minuttene, så som innenfor 55, 50, 45, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31 eller 30 minutter, bestemt ved oppløsningstesting ved anvendelse av analyse (I), som beskrevet heri, ved pH 2,5.
4. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 3, hvori den oppløste mengden av saltet av N-(8-(2-hydroksybenzoyl)amino)kaprylsyren er på sitt høyeste i løpet av de første 50 minuttene, de første 40 minuttene eller de første 30 minuttene.
- 20 5. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori oppløsningstesting ved hjelp av analyse (I), som beskrevet heri, utføres ved en hvilken som helst av pH 1,0-8,0, så som pH 1,0, 2,5 eller 6,8.
6. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den første granulaturen og den andre granulaturen omfatter minst 50 vekt-% av
25 sammensetningen.
7. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori saltet av N-(8-(2-hydroksybenzoyl)amino)kaprylsyre er SNAC.
8. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori GLP-1-peptidet omfatter en albuminbindende del.
- 30 9. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori GLP-1-peptidet er N-epsilon26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-karboksy-4-(17-karboksy-

- heptadekanoylamino)butyrylamino}etoksy}etoksy}acetylamino}etoksy}etoksy}acetyl] [Aib8,Arg34]GLP-1(7-37) eller N-epsilon26-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-karboksy-4-[10-(4-karboksyfenoksy)dekanoylamino]butyrylamino}etoksy}etoksy}acetylamino}etoksy) etoksy}acetyl}}, N-epsilon37-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-karboksy-4-[10-(4-karboksy-fenoksy)dekanoylamino]butyrylamino}etoksy}etoksy}acetylamino}etoksy}etoksy}acetyl)-[Aib8,Arg34,Lys37]GLP-1(7-37)-OH.
- 5
10. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den første granulotypen videre omfatter (i) et smøremiddel, så som magnesiumstearat, og/eller (ii) et fyllstoff, så som mikrokrySTALLinsk cellulose.
11. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den andre granulotypen videre omfatter (i) et fyllstoff, så som mikrokrySTALLinsk cellulose, og/eller (ii) et bindemiddel, så som povidon.
- 10
12. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den første granulen omfatter minst 75 vekt-% avleveringsmiddel, mindre enn 10 vekt-% smøremiddel og eventuelt mindre enn 20 % fyllstoff og intet GLP-1-peptid.
- 15
13. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den første granulen omfatter minst 80 vekt-% avleveringsmiddel, mindre enn 10 vekt-% smøremiddel og eventuelt mindre enn 20 % fyllstoff og intet GLP-1-peptid.
14. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den første granulen omfatter 75-90 vekt-%, så som 78-88 vekt-%, 80-86 vekt-% eller 82-84 vekt-% avleveringsmiddel.
- 20
15. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den første granulen omfatter mindre enn 10 vekt-%, så som 1-3 vekt-%, 1,5-2,5 vekt-% eller 1,9-2,3 vekt-% smøremiddel.
16. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den første granulen omfatter mindre enn 20 vekt-%, så som 10-20 vekt-%, 12-18 vekt-% eller 14-17 vekt-% fyllstoff.
- 25
17. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den andre granulen omfatter et GLP-1-peptid, minst 15 vekt-% fyllstoff og mindre enn 40 vekt-% bindemiddel og ikke noe salt av N-(8-(2-hydroksybenzoyl)amino) kaprylsyre.
- 30
18. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den andre granulen omfatter minst 1 vekt-%, så som 1-70 vekt-%, 2-40 vekt-% eller 4-30 vekt-% GLP-1-peptid.

19. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den andre granulen omfatter minst 20 vekt-%, så som 40-80 vekt-% eller 50-75 vekt-% fyllstoff.

20. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den andre granulen omfatter mindre enn 30 vekt-%, så som 5-30 vekt-%, 10-28 vekt-% eller 15-25 vekt-% bindemiddel.

21. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori sammensetningen omfatter en første og en andre granulatype, hvori den første granulotypen omfatter minst 75 vekt-% avleveringsmiddel, mindre enn 10 vekt-% smøremiddel, eventuelt mindre enn 20 % fyllstoff og ikke noe GLP-1-peptid, og hvori den andre granulotypen omfatter et GLP-1-peptid, minst 15 vekt-% fyllstoff, mindre enn 40 vekt-% bindemiddel og ikke noe salt av N-(8-(2-hydroksybenzoyl)amino)kaprylsyre.

22. Fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning som omfatter et salt av N-(8-(2-hydroksybenzoyl)amino)kaprylsyre og et GLP-1-peptid, hvori fremgangsmåten omfatter trinnene:

- a) å blande et GLP-1-peptid med et fyllstoff og/eller et bindemiddel;
 - b) tørrgranulering av blandingen ifølge trinn a;
 - c) å blande granulene oppnådd i trinn b med en sammensetning som omfatter et salt av N-(8-(2-hydroksybenzoyl)amino)kaprylsyre; og
 - d) eventuelt å tilsette ytterligere smøremiddel,
- hvori blandingen i trinn a ikke omfatter et salt av N-(8-(2-hydroksybenzoyl)amino)kaprylsyre, og hvori sammensetningen er i form av en fast doseringsform valgt fra gruppen som består av en tablett, en kapsel og en pose.

23. Fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning som omfatter et salt av N-(8-(2-hydroksybenzoyl)amino)kaprylsyre og et GLP-1-peptid, hvori fremgangsmåten omfatter trinnene:

- a) å blande et salt av N-(8-(2-hydroksybenzoyl)amino)kaprylsyre med et smøremiddel og/eller et fyllstoff;
 - b) tørrgranulering av blandingen ifølge trinn a;
 - c) å blande granulene oppnådd i trinn b med en sammensetning som omfatter et GLP-1-peptid; og
 - d) eventuelt å tilsette ytterligere smøremiddel
- hvori blandingen i trinn a ikke omfatter et GLP-1-peptid, og hvori sammensetningen er i form av en fast doseringsform valgt fra gruppen som består av en tablett, en kapsel og en pose.

24. Fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning som omfatter et salt av N-(8-(2-hydroksybenzoyl)amino)kaprylsyre og et GLP-1-peptid, hvori fremgangsmåten omfatter trinnene:

- 5 a) å blande et GLP-1-peptid med et fyllstoff og/eller et bindemiddel;
- b) tørrgranulering av blandingen ifølge trinn a;
- c) å blande et salt av N-(8-(2-hydroksybenzoyl)amino)kaprylsyre, eventuelt et smøremiddel og/eller et fyllstoff;
- d) tørrgranulering av blandingen ifølge trinn c;
- e) å blande granulene oppnådd i trinn b med granulene oppnådd i trinn d; og
- 10 f) eventuelt å tilsette ytterligere smøremiddel,

hvori blandingen i trinn a ikke omfatter et salt av N-(8-(2-hydroksybenzoyl)amino)kaprylsyre, og hvori blandingen i trinn c ikke omfatter et GLP-1-peptid, og hvori sammensetningen er i form av en fast doseringsform valgt fra gruppen som består av en tablett, en kapsel og en pose.

25. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 22-24, hvori (i) saltet av
15 N-(8-(2-hydroksybenzoyl)amino)kaprylsyre er SNAC, (ii) GLP-1-peptidet omfatter en albuminbindende del, og/eller (iii) GLP-1-peptidet er semaglutid.

26. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 22-25, hvori (i) smøremidlet er magnesiumstearat, (ii) bindemidlet er povidon og/eller (iii) fyllstoffet er mikrokrySTALLinsk cellulose.

27. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 22-26, hvori den tørre granuleringen
20 er valsekompaktering.

28. Farmasøytisk sammensetning oppnådd av fremgangsmåten som definert i et hvilket som helst av kravene 22-27.

29. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori sammensetningen er i form av en tablett og hvori vekten av tabletten er i området på 150 mg til
25 1000 mg, så som i området på 300-600 mg eller 350-450 mg.

30. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori sammensetningen omfatter minst 60 vekt-% avleveringsmiddel, mindre enn 10 vekt-% bindemiddel, 5-40 vekt-% fyllstoff, og mindre enn 10 vekt-% smøremiddel.

31. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene,
30 hvori sammensetningen omfatter minst 60 vekt-%, så som 65-75 vekt-%, 60-80 vekt-% eller 50-90 vekt-% avleveringsmiddel.

32. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori sammensetningen omfatter minst 70 vekt-%, så som 70-80 vekt-% avleveringsmiddel.

33. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori sammensetningen omfatter minst 0,1-10 vekt-%, så som 0,2-4 vekt-% eller 0,5-3 vekt-% bindemiddel.
34. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori sammensetningen omfatter 5-40 vekt-%, så som 10-30 vekt-% eller 5-25 vekt-% fyllstoff.
35. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori sammensetningen omfatter 0,1-10 vekt-%, eller 0,5-5 vekt-%, så som 1,3-5 vekt-% eller 1 vekt-% smøremiddel.
36. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori GLP-1-peptidet er semaglutid.
37. Sammensetning som definert i et hvilket som helst av kravene 1-21 eller 29-36 for anvendelse i medisin, så som for behandling av diabetes eller fedme, hvori sammensetningen administreres oralt.
38. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 37, hvori diabetesen er type 2 diabetes.