



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3384903 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.10.05
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.05.27
(86)	European Application Nr.	18173299.1
(86)	European Filing Date	2012.11.18
(87)	The European Application's Publication Date	2018.10.10
(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
(62)	Divided application	EP2790681, 2012.11.18
(73)	Proprietor	Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591-6707, USA
(72)	Inventor	CHEN, Hunter, 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY New York 10591, USA WALSH, Scott, 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY New York 10591, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **MICRO-PARTICLE CONTAINING THERAPEUTIC PROTEIN COATED WITH BIODEGRADABLE POLYMER FOR MEDICAL USE**

(56) References
Cited: WO-A2-03/092665
 US-A1- 2008 305 115
 US-A1- 2011 104 151
 KIM B S ET AL: "BSA-FITC-loaded microcapsules for in vivo delivery", BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB, vol. 30, no. 5, 22 November 2008 (2008-11-22), - February 2009 (2009-02), pages 902-909, XP025801484, ISSN: 0142-9612, DOI: 10.1016/J.BIOMATERIALS.2008.10.030 [retrieved on 2008-11-22]

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/>

3384903

Patentkrav

1. Farmasøytisk formulering med forlenget frisetting for anvendelse i glasslegemer med henblikk på behandling av vaskulære øyelidelser, idet den farmasøytiske formulering omfatter mikropartikler med en diameter på fra 2 mikrometer til 70 mikrometer, idet mikropartiklene har en proteinpartikkelkjerne inne i en polymerbark, idet proteinpartikkelen inneholder mindre enn 3 vekt-% vann, hvor mikropartiklene frisetter proteinet i et fysiologisk vandig miljø ved cirka 37°C i en hastighet på fra cirka 0,01 mg/uke til cirka 0,30 mg/uke over i det minste 60 dager.
2. Farmasøytisk formulering med forlenget frisetting for anvendelse ifølge krav 1, hvor polymerbarken omfatter polyortoester (POE), og den stabile frisettingshastighet er fra 0,01 mg/uke til 0,30 mg/uke.
3. Farmasøytisk formulering med forlenget frisetting for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor proteinet:
 - (a) er et antigenbindende protein;
 - (b) omfatter et Fc-domene;
 - (c) er et antistoff eller et reseptor-Fc-fusjonsprotein; og/eller
 - (d) er et antistoffragment.
4. Farmasøytisk formulering med forlenget frisetting for anvendelse ifølge krav 3, hvor:
 - (a) proteinet er en reseptor-Fc-fusjon som er en VEGF-Trap; eller
 - (b) et antistoff som er et humant monoklonalt antistoff.
5. Farmasøytisk formulering med forlenget frisetting for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor polymeren er en biologisk nedbrytbar polymer.
6. Farmasøytisk formulering med forlenget frisetting for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor polymeren velges fra gruppen bestående av poly(melkesyre) (PLA), polyanhydrid-poly[1,6-bis(p-karboksyfenoksy)heksan]

3384903

(pCPH), poly(hydroksysmørsyre-kohydroksyvaleriansyre) (PHB-PVA), polyetylenglykol-poly(melkesyre) kopolymer (PEG-PLA), poly-D,L-laktid-ko-glykolid (PLGA), polyortoester (POE), etylcellulose (EC) og poly- ϵ -kaprolakton (PCL).

5 **7.** Farmasøytisk formulering med forlenget frisetting for anvendelse ifølge krav 2, hvor polymeren er POE ved 50 mg/ml, proteinet er VEGF-Trap ved 50 mg/ml, det gjennomsnittlige forhold av protein til polymer er 14,6 etter vekt, den modale størrelse av partikkelen er 9,4 mikrometer, i det minste 96,3% av proteinet beholder sin native konformasjon som bestemt ved størrelseseksklusjonskromatografi, og
10 proteinet frisettes fra polymerbarken ved en hastighet på $0,14 \pm 0,16$ mg/uke.

8. Farmasøytisk formulering med forlenget frisetting for anvendelse ifølge krav 2, hvor polymeren er POE ved 250 mg/ml, proteinet er VEGF-Trap ved 50 mg/ml, det gjennomsnittlige forhold av protein til polymer er 1,8 etter vekt, den modale størrelse
15 av partikkelen er 28,5 mikrometer, i det minste 97,7% av proteinet beholder sin native konformasjon som bestemt ved størrelseseksklusjonskromatografi, og proteinet frisettes fra polymerbarken ved en hastighet på $0,06 \pm 0,02$ mg/uke.

9. Farmasøytisk formulering med forlenget frisetting for anvendelse ifølge krav 2, hvor polymeren er EC ved 50 mg/ml, proteinet er VEGF-Trap ved 50 mg/ml, det gjennomsnittlige forhold av protein til polymer er 6,1 etter vekt, den modale størrelse
20 av partikkelen er 16,5 mikrometer, i det minste 97,1% av proteinet beholder sin native konformasjon som bestemt ved størrelseseksklusjonskromatografi, og proteinet frisettes fra polymerbarken ved en hastighet på $0,031 \pm 0,02$ mg/uke.

25

10. Farmasøytisk formulering med forlenget frisetting for anvendelse ifølge krav 2, hvor polymeren er PLGA, proteinet er IgG, og i det minste 92% av proteinet beholder sin native konformasjon etter 14 dager, som bestemt ved størrelseseksklusjonskromatografi.

30

11. Farmasøytisk formulering med forlenget frisetting for anvendelse ifølge krav 2, hvor polymeren er POE (AP141), proteinet er VEGF-Trap, og i det minste 96,7% av

3384903

proteinet beholder sin native konformasjon etter 14 dager, som bestemt ved størrelseseksklusjonskromatografi.

- 5 **12.** Farmasøytisk formulering med forlenget frisetting for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en øyesykdom.

- 10 **13.** Fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk formulering med forlenget frisetting for anvendelse ifølge krav 1, omfattende trinnene av (a) å oppnå en proteinkjerne ved spraytørking av en løsning som inneholder proteinet; (b) å suspendere proteinpartikkelen i en løsning som omfatter en polymer og et løsemiddel; og (c) å fjerne løsemiddelet ved fordamping.

- 15 **14.** Fremgangsmåte ifølge krav 13, hvor proteinet er et antistoff eller et reseptor-Fc-fusjonsprotein.