



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3459527 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.03.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.11.23
(86)	European Application Nr.	17192259.4
(86)	European Filing Date	2017.09.20
(87)	The European Application's Publication Date	2019.03.27
(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
	Designated Validation States:	MA; MD
(73)	Proprietor	TILLOTTS PHARMA AG, Baslerstrasse 15, 4310 Rheinfelden, Sveits
(72)	Inventor	VARUM, Felipe, c/o Tillotts Pharma AG Baslerstrasse 15, 4310 Rheinfelden, Sveits DECOLLOGNY, Sophie, Birsstrasse 240, 4052 Basel, Sveits BRAVO, Roberto, c/o Tillotts Pharma AG Baslerstrasse 15, 4310 Rheinfelden, Sveits
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	METHOD FOR PREPARING A SOLID DOSAGE FORM COMPRISING ANTIBODIES BY WET GRANULATION, EXTRUSION AND SPHERONIZATION
(56)	References Cited:	WO-A1-99/45903 WO-A1-2012/130872 WO-A2-02/35991

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

5 **1.** En fremgangsmåte for å fremstille en fast doseringsform som omfatter minst ett antistoff eller funksjonelt fragment derav, et overflateaktivt middel, et ekstruderings-sfæroniseringshjelpemiddel, en buffer, et disintegreringsmiddel

og minst én ytterligere eksipiens valgt fra gruppen bestående av fyllstoff, midler med forsinket frigjøring og kombinasjoner derav, som omfatter trinnene med

10 a) å tilveiebringe en pulverblanding som omfatter ekstruderings-sfæroniseringshjelpemidlet, desintegreringsmidlet, og den minst ene ytterligere eksipiensen;

b) å våtgranulere ved å tilsette en bindende væske til pulverblanding fra trinn a) for å oppnå en våt masse;

15 c) å ekstrudere den våte masse fra trinn b) og å samle opp et ekstrudat;

d) å sfæronisere ekstrudatet fra trinn c) for å oppnå våte sfæroider;

e) å tørke de våte sfæroidene for å oppnå den faste doseringsformen;

20 hvor pulverblanding og/eller bindingsvæsken omfatter det minst ene antistoffet eller det funksjonelle fragmentet derav, bufferen, og desintegreringsmidlet; og

hvor mengden av overflateaktivt middel i forhold til det totale volumet av bindingsvæsken (vekt/volum) er fra 0,05 til 2,0 %.

25 **2.** Fremgangsmåte i henhold til krav 1, hvor pulverblanding fra trinn a) eller bindingsvæsken fra trinn b) videre omfatter et bindemiddel.

3. Fremgangsmåte i henhold til krav 1 eller 2, hvor

i) ekstruderings-sfæroniseringshjelpemidlet er mikrokrySTALLinsk cellulose, hydroksypropylmetylcellulose (HPMC), hydroksyetylcellulose, syklo-dekstrin, pektin, pektinsyre, stivelse, dekstriner, karragenan, glyserolmonostearat eller kolloidalt silikadioksid;

5 ii) desintegreringsmidlet er valgt fra gruppen bestående av natriumstivelsesglykolat, kroskarmellose natrium, kryssbundet polyvinylpyrrolidon, soyapolysakkarid, kryssbundet alginsyre og kombinasjoner derav; og

10 iii) den minst ene ytterligere eksipiensen er valgt fra gruppen bestående av fyllstoff valgt fra dekstrose, laktose, laktosemonohydrat, vannfri laktose, xylitol, mannitol, sukrose, glukose, raffinose, sorbitol, trehalose, dikalsiumfosfat, aminosyrer slik som arginin, histidin, glycin, alanin, lysin, prolin, leucin, glutaminsyre, serin, asparaginsyre og asparagin, og
15 respektiv salter derav, propylenglykol og polyetylenglykol; midler med forsinket frigjøring valgt fra ikke-ioniske poly(etylenoksid)-polymerer med en molekylvekt mellom 100,000 og 7,000,000, HPMC 2208 type med en viskositet ved 2 vekt% i vann ved 20 °C mellom 3 og 100,000 mPa·s, fortrinnsvis mellom 2,308 og 9,030 mPa·s, mest foretrukket mellom 2,663-
20 4,970 mPa·s, xantangummi, guar gummi, tragant gummi, johannesbrødgummi, akasiagummi, kitosan, karbomerer, glyceryl(di)behenat, glycerylpalmitostearat, etylcellulose, polyvinylacetat og polymetakrylater slik som poly(etylakrylat, metylmetakrylat, trimetylammonioetylmetakrylatklorid) 1:2:0,1, poly(etylakrylat, metylmetakrylat, trimetylammonioetylmetakrylatklorid) 1:2:0,2, eller poly(etylakrylat, metylmetakrylat) 2:1; og kombinasjoner derav.
25

4. Fremgangsmåte i henhold til et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor den minst ene ytterligere eksipiensen er et fyllstoff valgt fra gruppen bestående av dekstrose, mannitol, sorbitol, xylitol, trehalose, sukrose, aminosyrer
30 slik som arginin, histidin, glycin, alanin, lysin, prolin, leucin, glutaminsyre, serin,

EP 3 459 527

3

asparaginsyre og asparagin, og respektive salter derav, dikalsiumfosfat, og kombinasjoner derav.

5 **5.** Fremgangsmåte i henhold til krav 4, som videre omfatter, etter trinn e), trinnet f) av å påføre minst ett ytterligere belegg i formen av et belegg med langsom frigjøring.

10 **6.** Fremgangsmåte i henhold til krav 5, hvor belegget med langsom frigjøring omfatter minst én polymer med langsom frigjøring valgt fra gruppen bestående av polymetakrylater slik som poly(etylakrylat, metylmetakrylat, trimetyl-ammonioetylmetakrylatklorid) 1:2:0,1, poly(etylakrylat, metylmetakrylat, trimetylammonioetylmetakrylatklorid) 1:2:0,2, eller poly(etylakrylat, metylmetakrylat) 2:1, etylcellulose, polyvinylacetat, og kombinasjoner derav.

15 **7.** Fremgangsmåte i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor den faste doseringsformen er en fast doseringsform med langsom frigjøring, og hvor den minst ene ytterligere eksipiensen omfatter minst ett middel med langsom frigjøring, valgt fra gruppen bestående av ikke-ioniske poly(etylenoksid)-polymerer med en molekylvekt mellom 100,000 og 7,000,000, HPMC 2208-type
20 med en viskositet ved 2 vekt% i vann ved 20 °C mellom 3 og 100,000 mPa·s, fortrinnsvis rundt 2,308 og 9,030 mPa·s, mer foretrukket 2,663-4,970 mPa·s, xantangummi, guar gummi, tragant gummi, johannesbrødgummi, akasiagummi, kitosan, karbomerer, etylcellulose, polyvinylacetat, glyceryl(di)behenat, glycerylpalmito-stearat, polymetakrylater slik som poly(etylakrylat, metylmetakrylat, trimetyl-ammonioetylmetakrylatklorid) 1:2:0,1, poly-
25 (etylakrylat, metylmetakrylat, tri-metylammonioetylmetakrylatklorid) 1:2:0,2, eller poly(etylakrylat, metylmetakrylat) 2:1, og kombinasjoner derav.

30 **8.** Fremgangsmåte i henhold til et hvilket som helst av de foregående kravene, som omfatter minst to ytterligere eksipienser i tillegg til desintegreringsmidlet, hvor den første ytterligere eksipiensen er et middel med langsom frigjøring og den andre ytterligere eksipiensen er et fyllstoff.

9. Fremgangsmåte i henhold til et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor den faste doseringsformen omfatter fra 0,05 til 60 %, fortrinnsvis fra 0,1 til 30 %, mer foretrukket fra 1 til 20 %, av det minst ene antistoffet eller det funksjonelle fragmentet derav i forhold til den totale vekten av den faste doseringsformen etter trinn e).

10. Fremgangsmåte i henhold til et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor det minst ene antistoffet eller det funksjonelle fragmentet derav er valgt fra antistoffer spesifikke for tumornekrosefaktor alfa (TNF α) og funksjonelle fragmenter derav, antistoffer spesifikke for α 4 β 7 integrin og funksjonelle fragmenter derav, antistoffer spesifikke for CD3, CD4 eller CD20 og funksjonelle fragmenter derav, antistoffer spesifikke for interleukin 6 (IL-6), interleukin 12 (IL-12), interleukin 13 (IL-13), interleukin 23 (IL-23) eller for deres reseptorer og funksjonelle fragmenter derav, antistoffer spesifikke for CXCL10/IP-10 og funksjonelle fragmenter derav, og antistoffer spesifikke for p40 proteinunderenhet og funksjonelle fragmenter derav.

11. Fremgangsmåte i henhold til krav 10, hvor antistoffet eller det funksjonelle fragmentet derav er valgt fra infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol og golimumab og funksjonelle fragmenter derav.

12. Fremgangsmåte i henhold til et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor mengden av overflateaktivt middel i forhold til det totale volumet av bindingsvæsken (vekt/volum) fortrinnsvis er fra 0,05 til 0,5 %; og hvor det overflateaktive midlet er valgt fra gruppen bestående av polysorbat 20, polysorbat 28, polysorbat 40, polysorbat 60, polysorbat 65, polysorbat 80, polysorbat 81, polysorbat 85, poloksamer 124, poloksamer 181, poloksamer 188, poloksamer 237, poloksamer 331, poloksamer 338 og poloksamer 407, glycerylmonostearat, polyetoksylert lakserolje, PEG-40 hydrogenert lakserolje, makrogol-15-hydroksystearat, polyoksyl-15-hydroksystearat, kaprylokaproyl-makrogol-8 glyserid, D- α - tokoferol-polyetylenglykol-1000-succinat, glycerylmonostearat, lecitin, sorbitan-monopalmitat, cetylalkohol, oleylalkohol, natriumglykolat, natriumde(s)oksykolat,

alkylglykosid, polyetylenglykol, polypropylenglykol, alkyl poly(etylenoksid), alkylpolyglukosid, oktylglukosid, decylmaltosid, og kombinasjoner derav.

5 **13.** Fremgangsmåte i henhold til et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor ved en hvilket som helst tid under trinnene a) til d) er temperaturen av det minst ene antistoffet eller det funksjonelle fragmentet derav lavere enn 50 °C, og hvor under trinn e) tørkingen av de våte sfæroidene blir utført ved en temperatur lavere enn 50 °C.

10 **14.** Fremgangsmåte i henhold til et hvilket som helst av de foregående kravene, som videre omfatter, etter trinn e), eller etter trinn f) hvis minst ett ytterligere belegg i formen av et belegg med langsom frigjøring blir påført som trinn f), trinnet med påføring av minst ett ytterligere belegg i formen av et belegg med forsinket frigjøring, og hvor den faste doseringsformen er for oral administrering.

15 **15.** Fremgangsmåte i henhold til krav 14, hvor belegget med forsinket frigjøring omfatter minst én forbindelse valgt fra gruppen bestående av polyvinylacetatftalat, celluloseacetattrimellitat, hydroksypropylmetylcelluloseftalat HP-50, HP-55 eller HP-55S, celluloseacetatftalat, hydroksypropylmetylcelluloseacetatsuccinat (HPMCAS), poly(metakrylsyre, etylakrylat) 1:1, poly(metakrylsyre, metylmetakrylat) 1:1, poly(metakrylsyre, metylmetakrylat) 1:2, kondrotinsulfat, pektin, guar gummi, kitosan, Inulin, laktulose, raffinose, stachyose, alginat, dekstran, xantangummi, johannesbrødgummi, arabinogalaktan, amylose, amylopektin, pullulan, karragenan, syklodekstrin, skleroglukan, kitin, curdulan, 20 levan, stivelse, resistent stivelse, azo-forbindelser blir brutt ned av bakterier som spalter azo-bindinger, og kombinasjoner derav.

25 **16.** Fremgangsmåte i henhold til kravene 14 eller 15, hvor, ved oral administrering av den faste doseringsformen, starter frigjøringen av antistoffet eller det funksjonelle fragmentet i den terminale ileum, den ileocoloniske regionen, 30 den stigende colon, den tverrgående colon eller den nedstigende colon.

EP 3 459 527

6

17. Fast doseringsform oppnåelig ved fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16.

5 **18.** Den faste doseringsformen ifølge krav 17 for anvendelse ved behandlingen av sykdommer i mage-tarmkanalen.