



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3503907 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/02 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 38/10 (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 37/04 (2006.01)
C07K 2/00 (2006.01)
C07K 7/08 (2006.01)
C07K 14/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.06.10
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.03.13
(86)	European Application Nr.	17845665.3
(86)	European Filing Date	2017.08.28
(87)	The European Application's Publication Date	2019.07.03
(30)	Priority	2016.08.28, US, 201662380426 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	Mapi Pharma Ltd., 16 Einstein Street Weizmann Science Park P.O. Box 4113, 74140 Ness Ziona, Israel
(72)	Inventor	BLEICH KIMELMAN, Nadav, 17/16 Menora Street, 6941617 Tel Aviv, Israel RUBNOV, Shai, 37 Gruzenberg Street, 6581141 Tel Aviv, Israel MAROM, Ehud, 7 Aluf Kalman Magen Street, 6107079 Tel Aviv, Israel
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	PROCESS FOR PREPARING MICROPARTICLES CONTAINING GLATIRAMER ACETATE
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/080733 TIWARI. S. : 'Microencapsulation technique by solvent evaporation method(Study of effect of process variables' INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACY & LIFE SCIENCES vol. 2, no. 8, 01 August 2011, LUCKNOW (U.P.) - INDIA, XP055472217

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. Fremgangsmåte for å fremstille mikropartikler omfattende glatirameracetat, hvor fremgangsmåten omfatter de trinn å:

- a. fremstille en indre vandig fase omfattende glatirameracetat og vann;
- 5 b. fremstille en organisk fase omfattende en biologisk nedbrytbar eller ikke biologisk nedbrytbar polymer og et flyktig organisk løsemiddel som ikke er blandbart med vann;
- c. fremstille en ytre vandig fase omfattende vann og et tensid;
- d. blande den indre vandige fasen frembragt i trinn (a) og den organiske fasen frembragt i trinn (b) for å danne en vann-i-olje-(w/o)-emulsjon;
- 10 e. blande vann-i-olje-(w/o)-emulsjonen frembragt i trinn (d) med den ytre vannfasen frembragt i trinn (c) for å frembringe en vann-i-olje-i-vann-(w/o/w)-dobbelemulsjon;
- f. fjerne det organiske løsemiddelet ved å blande vann-i-olje-i-vann-(w/o/w)-dobbelemulsjonen frembragt i trinn (e), og påføre en luftstrøm og et vakuum, hvor vakuemet påføres i minst omtrent 3 timer; og
- 15 g. tørke for å frembringe mikropartikler av glatirameracetat, hvor mikropartiklene omfatter mindre enn omtrent 1000 ppm av organisk restløsemiddel.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor mikropartiklene omfatter mindre enn omtrent 600 ppm, fortrinnsvis mindre enn omtrent 500 ppm, mindre enn omtrent 250 ppm eller mindre enn omtrent
20 100 ppm organisk restløsemiddel.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor det flyktige organiske løsemiddelet som ikke er blandbart i vann er et halogenert organisk løsemiddel, fortrinnsvis hvor det halogenerte organiske løsemiddelet er et klorinert hydrokarbon valgt fra gruppen bestående av diklormetan (DCM) og klorform, mer
25 foretrukket hvor det klorinerte organiske løsemiddelet er diklormetan (DCM).

4. Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvor mikropartiklene omfatter mindre enn 600 omtrent ppm, fortrinnsvis mindre enn omtrent 250 ppm og mer foretrukket mindre enn omtrent 100 ppm rest-diklormetan (DCM).
30

5. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor trinn (f) omfatter å blande w/o/w-dobbelemulsjonen i en homogenisator ved en hastighet på minst omtrent 2500 omdreininger per minutt (RPM), fortrinnsvis minst omtrent 2750 RPM.

6. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor trinn (f) omfatter å påføre vakuum på w/o/w-dobbelemulsjonen i minst omtrent 5 timer.
7. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor trinn (f) omfatter å påføre
5 en trykkluftstrøm på w/o/w-dobbelemulsjonen ved et trykk på omtrent 0,1 til 1 bar, fortrinnsvis omtrent 0,5 bar.
8. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor trinn (f) omfatter å blande
10 w/o/w-dobbelemulsjonen i en homogenisator ved en hastighet på minst omtrent 2750 RPM, påføre en trykkluftstrøm ved et trykk fra omtrent 0,5 bar og påføre vakuum i minst omtrent 5 timer.
9. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, videre omfattende det trinn å filtrere eller sentrifugere produktet av trinn (f) og eventuelt vaske med vann før tørketrinnet (g).
- 15 10. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor tørketrinnet (g) omfatter lyofilisering eller frysetørking.
11. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor den biologisk nedbrytbare eller ikke biologisk nedbrytbare polymeren er valgt fra gruppen bestående av poly(D,L, melkesyre)
20 (PLA), polyglykolider (PGA), poly(laktid-ko-glykolid) (PLGA), polykaprolakton, polyhydroksybutyrat, polyortoestere, polyalkanhydrider, gelatin, kollagen, oksidert cellulose og polyfosfazen, fortrinnsvis hvor polymeren er en biologisk nedbrytbare polymer valgt fra gruppen bestående av PLA, PGA og PLGA, mer foretrukket hvor polymeren er PLGA.
- 25 12. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor tensidet i den ytre vannfasen som frembringes i trinn (c) er valgt fra gruppen bestående av polyvinylalkohol (PVA), delvis hydrolysert polyvinylalkohol (PVA), polysorbat, polyetylenoksid-polypropylenoksid-blokk-kopolymerer og celluloseestere, fortrinnsvis hvor tensidet er delvis hydrolysert PVA.
- 30 13. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor glatirameracetat-mikropartiklene er i form av en lengevirkende parenteral farmasøytisk sammensetning i depotform med forsinket frigjøring egnet for subkutan eller intramuskulær implantasjon på et medisinsk akseptabelt sted hos et individ med behov for dette, fortrinnsvis hvor mikropartiklene omfatter fra omtrent 20 mg til omtrent 750 mg glatirameracetat, mer foretrukket hvor mikropartiklene omfatter

40 mg glatirameracetat, eller hvor mikropartiklene omfatter 80 mg glatirameracetat.

14. Lengevirkende parenteral farmasøytisk sammensetning omfattende en terapeutisk virksam
mengde av glatirameracetat, hvor sammensetningen er i depotform med forsinket frigjøring egnet
5 for subkutan eller intramuskulær implantasjon på et medisinsk akseptabelt sted hos et individ med
behov for dette, hvor sammensetningen omfatter mikropartikler av glatirameracetat fremstilt i
samsvar med fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, fortrinnsvis hvor
depotsammensetningen frigjør en terapeutisk virksam mengde av glatirameracetat over et tidsrom
på omtrent 1 uke til omtrent 6 måneder, eller hvor depotsammensetningen frigjør en terapeutisk
10 virksam mengde av glatirameracetat over et tidsrom på omtrent 2 uker til omtrent 1 måned,
fortrinnsvis hvor mikropartiklene omfatter 40 mg glatirameracetat.

15. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 14, for bruk ved behandling av multippel sklerose,
fortrinnsvis hvor multippel sklerosen er relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS).