



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3574897 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	2022.06.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.01.05
(86)	European Application Nr.	19180351.9
(86)	European Filing Date	2012.11.18
(87)	The European Application's Publication Date	2019.12.04
(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, USA
(72)	Inventor	CHEN, Hunter, 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA WALSH, Scott, 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	EXTENDED RELEASE FORMULATION COMPRISING POLYMER PROTEIN MICROPARTICLES FOR USE IN THE VITREOUS OF THE EYE FOR TREATING VASCULAR EYE DISORDERS
(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, 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/>

Patentkrav

- 1.** Farmasøytisk formulering med forlenget frigivelse for bruk i behandlingen av en vaskulær øyelidelse i glasslegemet, hvori den farmasøytiske formuleringen med forlenget frigivelse omfatter mikropartikler med en diameter på fra 2 mikron til 70 mikron, mikropartiklene omfatter en mikronisert VEGF-Trap proteinkjerne på ca. 2 mikron til omtrent 30 mikron og en polymerbark, hvori VEGF-Trap-proteinet frigjøres fra mikropartiklene med en hastighet på fra omtrent 0,01 mg/uke til omtrent 0,30 mg/uke i en varighet på minst 60 dager i et vandig miljø og hvori den farmasøytiske formuleringen omfatter ett eller flere sukkerarter.
- 2.** Farmasøytisk formulering med forlenget frigivelse for bruk ifølge krav 1, hvori den polymere barken omfatter polyortoester (POE) og frigjøringshastigheten er fra 0,01 mg/uke til 0,30 mg/uke.
- 3.** Farmasøytisk formulering med forlenget frigivelse for bruk ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvori polymeren er en biologisk nedbrytbar polymer.
- 4.** Farmasøytisk formulering med forlenget frigivelse for bruk ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvori polymeren er valgt fra gruppen bestående av poly(melkesyre) (PLA), polyanhydrid poly[1,6-bis(p-karboksyfenoksy)heksan] (pCPH), poly(hydroksmørsyre-kohydroksyvaleriansyre) (PHB-PVA), polyetylenglykol-poly(melkesyre) kopolymer (PEG-PLA), poly-D,L-laktid-ko-glykolid (PLGA), polyortoester (POE), etylcellulose (EC) og poly-e-kaprolakton (PCL).
- 5.** Farmasøytisk formulering med forlenget frigivelse for bruk ifølge krav 2, hvori polymeren er POE ved 50 mg/ml, VEGF-Trap-proteinet er ved 50 mg/ml, det gjennomsnittlige forholdet mellom VEGF-Trap-protein og polymer er 14,6 i vekt, den modale størrelsen på partikkelen er 9,4 mikron, minst 96,3 % av VEGF-Trap-proteinet beholder sin opprinnelige konformasjon som bestemt ved størrelseseksklusjonskromatografi, og VEGF-Trap-proteinet frigjøres fra polymerbarken med en hastighet på $0,14 \pm 0,16$ mg/uke.
- 6.** Farmasøytisk formulering med forlenget frigivelse for bruk ifølge krav 2, hvori polymeren er POE ved 250 mg/ml, VEGF-Trap-proteinet er ved 50 mg/ml, det gjennomsnittlige forholdet mellom VEGF-Trap-protein og polymer er 1,8 i vekt, den modale størrelsen på partikkelen er 28,5 mikron, minst 97,7% av VEGF-Trap-proteinet beholder sin opprinnelige konformasjon som bestemt ved størrelseseksklusjonskromatografi, og VEGF-Trap-proteinet frigjøres fra polymerbarken med en hastighet på $0,06 \pm 0,02$ mg/uke.
- 7.** Farmasøytisk formulering med forlenget frigivelse for bruk ifølge krav 2, hvori polymeren er EC ved 50 mg/ml, VEGF-Trap-proteinet er ved 50 mg/ml, det gjennomsnittlige forholdet mellom VEGF-Trap-protein og polymer er 6,1 i vekt, den modale størrelsen på partikkelen er 16,5 mikron, minst 97,1% av VEGF-Trap-proteinet beholder sin opprinnelige konformasjon som bestemt ved størrelseseksklusjonskromatografi, og VEGF-Trap-proteinet frigjøres fra den polymere barken med en hastighet på $0,031 \pm 0,02$ mg/uke.
- 8.** Farmasøytisk formulering med forlenget frigivelse for bruk ifølge krav 3, hvori polymeren er POE (AP141) og minst 96,7 % av VEGF-Trap-proteinet beholder sin native konformasjon etter 14 dager som bestemt ved størrelseseksklusjonskromatografi.
- 9.** Fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk formulering med forlenget frigivelse for bruk ifølge krav 1, omfattende trinnene (a) å oppnå en VEGF-Trap-

proteinkjerne ved spraytørring av en løsning inneholdende VEGF-Trap-proteinet; (b) suspendering av VEGF-Trap-proteinpartikkelen i en løsning som omfatter en polymer og et løsningsmiddel; og (c) fjerning av løsningsmidlet ved fordampning, hvori ett eller flere sukkerarter også er inkludert i den farmasøytiske formuleringen med forlenget frigivelse.

10. Farmasøytisk formulering med forlenget frigivelse for bruk ifølge krav 1, hvori den mikroniserte VEGF-Trap-proteinkjernen inneholder mindre enn 3 vekt% vann.