

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
COURBEVOIE

①1 N° de publication :

3 075 603

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national :

17 62836

⑤1 Int Cl⁸ : **A 61 K 39/395** (2018.01), A 61 K 47/36, A 61 P 1/00

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 21.12.17.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 28.06.19 Bulletin 19/26.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

☐ Demande(s) d'extension :

⑦1 Demandeur(s) : LABORATOIRE FRANCAIS DU
FRACTIONNEMENT ET DES BIOTECHNOLOGIES
Société anonyme — FR.

⑦2 Inventeur(s) : CHTOUROU ABDESSATAR SAMI,
GAUCHER CHRISTINE, DE ROMEUF CHRISTOPHE
et VERHAEGHE LUCIE.

⑦3 Titulaire(s) : LABORATOIRE FRANCAIS DU FRAC-
TIONNEMENT ET DES BIOTECHNOLOGIES Société
anonyme.

⑦4 Mandataire(s) : IPAZ.

⑤4 COMPOSITION PHARMACEUTIQUE POUR ADMINISTRATION ORALE D'ANTICORPS POUR LE
TRAITEMENT DES MALADIES DU TRACTUS GASTRO-INTESTINAL.

⑤7 La présente invention concerne une composition
pharmaceutique pour administration orale comprenant au
moins un anticorps médicament et au moins un ou plusieurs
excipients pharmaceutiquement acceptables, pour son utili-
sation dans le traitement des maladies du tractus gastro-in-
testinal, chez des patients ayant développés des anticorps
dirigés contre l'anticorps médicament.

FR 3 075 603 - A1



COMPOSITION PHARMACEUTIQUE POUR ADMINISTRATION ORALE D'ANTICORPS POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES DU TRACTUS GASTRO- INTESTINAL

5 La présente invention concerne des compositions pour l'administration par voie orale d'un anticorps médicament, pour son utilisation dans le traitement des maladies du tractus gastro-intestinal, notamment chez des patients ayant développés des anticorps dirigés contre l'anticorps médicament.

10 ARRIERE-PLAN TECHNOLOGIQUE

Les maladies du tractus gastro-intestinal regroupent la maladie inflammatoire chronique de l'intestin, le syndrome du côlon irritable, la maladie de Crohn, la recto-colite hémorragique, l'ulcère rectal hémorragique, les lésions concomitantes à une maladie de Behçet, les pochites et le cancer, notamment le cancer de l'intestin grêle et le cancer colorectal.

Toutes ces pathologies se caractérisent par une inflammation de la paroi du tube digestif. Ainsi, dans la maladie de Crohn, cette inflammation peut être localisée à tous les niveaux du système digestif, de la bouche à l'anus, bien qu'on la retrouve le plus souvent au niveau de l'intestin, alors que dans le cas de la recto-colite hémorragique, l'inflammation est localisée au niveau du rectum et du côlon. Ces maladies évoluent par poussées inflammatoires de durée et de fréquence extrêmement variables selon les patients. Ces poussées alternent avec des phases de rémission.

Il n'existe pas de traitement curatif des maladies inflammatoires du tractus gastro-intestinal, mais les médicaments anti-inflammatoires actuels permettent dans la grande majorité des cas un contrôle durable de la maladie, pendant plusieurs années, associé à une qualité de vie satisfaisante.

Chez les patients dont la maladie est évolutive, non régulée par l'administration de médicaments d'anti-inflammatoires (acide 5-aminosalicylique, corticostéroïdes) ou d'immunosuppresseurs, les médecins ont recours aux biothérapies à base d'anticorps pour stopper les crises et cicatrifier les lésions de la muqueuse intestinale. Les plus utilisés sont les anticorps anti-TNF α et anti-IL12/IL-23 qui bloquent spécifiquement des cytokines pro-inflammatoires impliqués dans la maladie. Environ 70% des patients

répondent bien à ces traitements. Toutefois, chez la moitié d'entre eux, l'efficacité de ces médicaments s'altère au bout d'un ou deux ans, nécessitant de changer de molécule.

En effet, il a été constaté que ces anticorps monoclonaux ou polyclonaux, utilisés comme médicaments, étaient pour la plupart d'entre eux immunogènes, et induisaient une

5 réponse immunitaire indésirable chez le patient, qui s'accompagne de la production d'anticorps antimédicaments spécifiques (ADA – pour « Anti Drug Antibody »). C'est notamment le cas, lors de l'utilisation de l'adalimumab (un anticorps anti-TNF α) commercialisé sous l'appellation Humira®. En effet, une étude récente a montré que 23% à 46% des patients atteints de maladie de Crohn, traités par infliximab ou adalimumab,

10 développent des anticorps antimédicaments dans la première année de traitement (voir en particulier Ben-Horin, S. and Chowers, Y., Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2011, 33: 987–995). Le développement de ces anticorps antimédicaments peut être dû au patient, notamment en cas d'immunisations répétées aux biothérapies successives, à une

15 maladie active ou à la génétique. Ce développement d'anticorps antimédicaments peut être également dû au traitement lui-même, et notamment à la posologie (doses et fréquences d'administration) ou à la voie d'administration. Le développement d'anticorps antimédicaments peut être également dû à l'anticorps médicament lui-même, notamment de par son origine (murine ou humaine), sa structure (fragments d'immunoglobulines ou

20 immunoglobulines entières) et/ou sa séquence (épitopes précis qui sont reconnus par les lymphocytes T ou B). La présence d'anticorps antimédicaments est néfaste pour le patient, car ils sont responsables d'une diminution de l'efficacité du traitement par l'anticorps médicament. En effet, les anticorps antimédicaments peuvent former des complexes-immuns avec l'anticorps médicament, de taille variable selon les patients, et

25 être rapidement éliminés. La clairance de l'anticorps médicament étant augmentée, sa demi-vie est donc réduite, avec pour conséquence une concentration sérique plus faible et une efficacité moindre. De plus, certains dimères anticorps antimédicaments - anticorps médicaments, comme par exemple adalimumab - anticorps anti-adalimumab, peuvent être thrombogènes. Enfin, certains anticorps antimédicaments, dits neutralisants, ont la

30 capacité de bloquer la fixation de l'anticorps médicament sur sa cible.

C'est pourquoi, il est nécessaire de mettre au point des formulations d'anticorps, dans laquelle l'efficacité de l'anticorps médicament est maintenue et/ou améliorée, pour garantir un traitement efficace et durable du patient souffrant d'une maladie du tractus gastro-intestinal et cela même en cas de développement d'anticorps antimédicaments.

Des formulations d'anticorps polyclonaux ou monoclonaux pour une administration par voie orale sont actuellement en développement. Mais il existe encore un besoin d'améliorer l'efficacité et/ou l'innocuité des anticorps médicament administrés par voie orale.

- 5 La présente invention a donc pour objet une composition pharmaceutique pour administration orale comprenant au moins un anticorps médicament et des excipients pharmaceutiquement acceptables, pour son utilisation dans le traitement des maladies du tractus gastro-intestinal, chez des patients ayant développés des anticorps dirigés contre l'anticorps médicament.
- 10 La composition pharmaceutique selon l'invention, de par son administration par voie orale, permet de garantir un traitement efficace et durable du patient, et cela même en cas de développement d'anticorps antimédicaments.

Au sens de la présente invention, on entend par « anticorps médicament », tout anticorps pouvant être administré à un patient et ayant une activité thérapeutique.

- 15 Au sens de la présente invention, le terme "anticorps" désigne des molécules d'immunoglobuline et des portions immunologiquement actives de molécules d'immunoglobuline, c'est-à-dire des molécules qui contiennent un site de liaison d'antigène qui lie spécifiquement un antigène, qu'il soit naturel ou partiellement ou entièrement synthétiquement produit. Le terme couvre également tout polypeptide ou
- 20 protéine ayant un domaine de liaison qui est, ou est homologue à, un domaine de liaison d'anticorps. Ceux-ci peuvent provenir de sources naturelles, ou bien être produits en partie ou en totalité par synthèse.

- 25 Un anticorps est une molécule composée de deux chaînes polypeptidiques lourdes et de deux chaînes polypeptidiques légères liées entre elles par des liaisons disulfure. Chaque chaîne lourde est composée d'un domaine variable ("domaine VH") et de 3 domaines constants (domaines "CH1", "CH2" et "CH3"), tandis que chaque chaîne légère est composée d'un domaine variable ("domaine VL") et un domaine constant ("domaine CL"). De plus, chaque domaine variable (domaine VH ou VL) est composé de 4 "régions charpente" (FR1, FR2, FR3 et FR4), qui présentent moins de variabilité de séquence
- 30 parmi les anticorps et sont impliquées dans la formation de feuillets beta, et de 3 régions hypervariables, communément appelées "régions déterminantes complémentaires" 1, 2 et 3 (CDR1, CDR2, CDR3), qui correspondent à 3 boucles séparant chaque feuillet beta. Les 3 régions CDR, juxtaposées dans l'espace à l'extrémité du domaine variable, sont cruciales pour la détermination d'une spécificité d'anticorps (ou de fragment d'anticorps),

puisqu'elles sont la partie du domaine variable principalement au contact de l'antigène, en particulier la région CDR3 de chaque chaîne, correspondant à la région réarrangée des chaînes lourdes et légères, qui est encore plus variable et plus directement au contact de l'antigène spécifique. Des exemples d'anticorps sont les isotypes d'immunoglobuline (par exemple, IgG, IgE, IgM, IgD et IgA) et leurs sous-classes isotypiques. Avantageusement, l'anticorps médicament selon l'invention peut être un anticorps polyclonal ou un anticorps monoclonal. Un anticorps monoclonal peut être désigné ici par "mAb".

Comme les anticorps peuvent être modifiés d'un certain nombre de façons, le terme "anticorps" doit être interprété comme couvrant tout élément de liaison spécifique ou substance ayant un domaine de liaison avec la spécificité requise. Ainsi, ce terme couvre des fragments d'anticorps, des dérivés, des équivalents fonctionnels et des homologues d'anticorps, des anticorps humanisés, y compris tout polypeptide comprenant un domaine de liaison d'immunoglobuline, qu'il soit naturel ou bien totalement ou partiellement synthétique. Des molécules chimériques comprenant un domaine de liaison d'immunoglobuline, ou équivalent, fusionnées à un autre polypeptide sont donc incluses.

Dans un mode de réalisation, l'anticorps médicament de la présente invention est un anticorps monoclonal humanisé. L'anticorps monoclonal de la présente invention peut être humanisé en modifiant la séquence d'acides aminés de l'anticorps. Des procédés pour réduire l'immunogénicité des molécules de liaison spécifiques de l'invention comprennent le greffage de CDR sur une structure charpente d'anticorps appropriée ou un remodelage de résidus de surface variable, par ex. par mutagenèse dirigée ou par d'autres techniques de biologie moléculaire couramment utilisées. Un anticorps humanisé peut être un anticorps modifié ayant les régions variables d'un anticorps non-humain, par ex. murine, et la région constante d'un anticorps humain. Dans un mode de réalisation, l'anticorps médicament de la présente invention est un anticorps monoclonal humain.

Dans un autre mode de réalisation avantageux, l'anticorps médicament de l'invention peut être un fragment d'un anticorps. Il a été montré que des fragments d'un anticorps entier peuvent remplir la fonction de liaison à l'antigène. Des exemples de fragments de liaison sont:

- (i) le fragment Fab constitué des domaines VL, VH, CL et CH1;
- (ii) le fragment Fd constitué des domaines VH et CH1;
- (iii) le fragment Fv constitué des domaines VL et VH d'un seul anticorps;
- (iv) le fragment dAb, qui consiste en un domaine VH;
- (v) des régions CDR isolées ;

(vi) des fragments F (ab')₂, un fragment bivalent comprenant deux fragments Fab liés ;

(vii) des fragments variables simple chaîne (scFv), dans lesquels un domaine VH et un domaine VL sont liés par un lien peptidique qui permet aux deux domaines de s'associer pour former un site de liaison d'antigène;

(viii) dimères Fv monocaténaires bispécifiques ;

(ix) "diabodies", fragments multivalents ou multispécifiques construits par fusion de gènes ;

(x) scFv-Fc consistant en deux fragments scFv avec une partie Fc.

Au sens de la présente invention, le terme "domaine CH1" correspond au premier domaine de région constante de la chaîne lourde d'une immunoglobuline qui s'étend, par exemple, à partir des positions 114-223 dans le système de numérotation de Kabat (positions EU 118-215). Le domaine CH1 est adjacent au domaine VH et à la région N-terminale de la région charnière de la chaîne lourde de l'immunoglobuline, mais ne fait pas partie de la région Fc de la chaîne lourde de l'immunoglobuline.

Au sens de la présente invention, le terme "domaine CL" comprend la région constante d'une chaîne légère d'immunoglobuline qui s'étend, par ex. à partir de la position Kabat 107A-216 (positions de l'UE 108-214 (kappa)). Le domaine CL est adjacent au domaine VL et comprend la région C-terminale de la chaîne légère de l'immunoglobuline.

Dans un mode de réalisation avantageux, l'anticorps médicament de l'invention peut être un fragment variable simple chaîne (scFv). Au sens de la présente invention, le terme "fragment variable monocaténaire" ou "molécule scFv" ou "fragment scFv" ou "anticorps scFv" ou "scFv" désigne un seul polypeptide replié comprenant les domaines VH et VL d'un anticorps liés par un lien peptidique. Dans une telle molécule scFv, les domaines VH et VL peuvent être dans l'ordre VH-lieu-VL ou VL-lieu-VH.

Dans un mode de réalisation avantageux de l'invention, l'anticorps médicament peut être choisi de façon non limitative dans le groupe comprenant un anticorps anti-TNF α , un anticorps anti-récepteur de l'interféron de type 1, un anticorps anti-IL-1, un anticorps anti-IL-6, un anticorps anti-IL-8, un anticorps anti-IL-12, un anticorps anti-IL-13, un anticorps anti-IL-17, un anticorps anti-IL-23, un anticorps anti-IL-34, un anticorps anti-CD3, un anticorps anti-CD4, un anticorps anti-CD20, un anticorps anti-CD70, un anticorps anti-IFN- γ , un anticorps anti-récepteur de l'INF- γ , un anticorps anti-CEA, un anticorps anti-intégrine, en particulier un anticorps anti-intégrine α ou β et avantageusement un

anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$, un anticorps anti-b7, un anticorps anti-VEGF et un anticorps anti-EGFR,

À titre d'exemple d'anticorps anti-TNF α , on peut notamment citer l'adalimumab, l'infliximab, l'etanercept, le certolizumab, l'ozoralizumab ou le golimumab, la liste n'étant pas limitative. Dans un mode de réalisation avantageux de l'invention, l'anticorps anti-TNF α est l'adalimumab. Dans un mode de réalisation avantageux de l'invention, l'anticorps médicament est l'adalimumab.

À titre d'exemple d'anticorps anti-IL-1, on peut notamment citer le canakinumab. À titre d'exemple d'anticorps anti-IL-6, on peut notamment citer le tocilizumab, le sirukumab, l'olokizumab et l'elsilimomab. À titre d'exemple d'anticorps anti-IL-13, on peut notamment citer le lebrikizumab, le dectrekumab et l'anrukinzumab. À titre d'exemple d'anticorps anti-IL-17, on peut notamment citer le sécukinumab, l'ixekizumab et le brodalumab. À titre d'exemple d'anticorps anti-IL-23, on peut notamment citer le brazikumab, le rizankinumab et le birakinumab. À titre d'exemple d'anticorps anti-IL-12/IL-23, on peut notamment citer l'ustekinumab. À titre d'exemple d'anticorps anti-CD3, on peut notamment citer le visilizumab. À titre d'exemple d'anticorps anti-CD4, on peut notamment citer le priliximab. À titre d'exemple d'anticorps anti-CD20, on peut notamment citer le rituximab, l'ofatumumab, l'ublituximab, l'obinutuzumab, l'ocaratuzumab et l'ocrelizumab, la liste n'étant pas limitative. À titre d'exemple d'anticorps anti-IFN- γ , on peut notamment citer le fontolizumab. À titre d'exemple d'anticorps anti-CEA, on peut notamment citer le labetuzumab. À titre d'exemple d'anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$, on peut notamment citer le vedolizumab, l'etrolizumab et l'abrilumab. À titre d'exemple d'anticorps anti-intégrine α , on peut notamment citer le natalizumab. À titre d'exemple d'anticorps anti-VEGF, on peut notamment citer le bevacizumab, et le ramucirumab, la liste n'étant pas limitative. À titre d'exemple d'anticorps anti-EGFR, on peut notamment citer le cetuximab et le panitumumab. Les exemples d'anticorps mentionnés ci-dessus ne sont pas limitatifs.

L'anticorps médicament utilisé dans la présente invention peut être produit par toute technique bien connue de l'homme du métier. Avantageusement, l'anticorps médicament selon l'invention est un anticorps médicament recombinant.

Dans un mode de réalisation particulier, l'anticorps médicament recombinant peut être produit par recombinaison dans une cellule hôte, transformée avec un ou des vecteur(s) qui permettent l'expression et/ou la sécrétion des séquences nucléotidiques codant pour la chaîne lourde et/ou la chaîne légère de l'anticorps. Le vecteur comporte généralement un promoteur, des signaux d'initiation et de terminaison de la traduction, ainsi que des

régions appropriées de régulation de la transcription. Il est maintenu de façon stable dans la cellule hôte et peut éventuellement posséder des signaux particuliers qui spécifient la sécrétion de la protéine traduite. Ces différents éléments sont choisis et optimisés par l'homme du métier en fonction de l'hôte cellulaire utilisé. De tels vecteurs sont préparés par des méthodes couramment utilisées par l'homme du métier, et les clones résultant peuvent être introduits dans un hôte approprié par des méthodes standard, telles que la lipofection, l'électroporation, l'utilisation d'agents polycationiques, le choc thermique, ou des méthodes chimiques. L'hôte cellulaire peut être choisi parmi des systèmes procaryotes ou eucaryotes, par exemple des cellules bactériennes mais également des cellules de levure ou des cellules animales, en particulier des cellules de mammifères non-humain. Les cellules de mammifère préférées pour la production de l'anticorps monoclonal sont la lignée de rat YB2/0, la lignée de hamster CHO, en particulier les lignées CHO dhfr- and CHO Lec13, PER.C6™, EB66, HEK293, K562, NS0, SP2/0, BHK ou COS. On peut également utiliser des cellules d'insectes telles que les cellules S2, Sf9, Sf21. Dans un mode de réalisation particulièrement avantageux, l'anticorps médicament recombinant est produit dans des cellules épithéliales mammaires de mammifère non-humain.

Un autre mode de production est l'expression de l'anticorps médicament recombinant dans des organismes transgéniques, par exemple dans des plantes (Ayala M Et al, Methods Mol Biol., 2009;483, pages 103-134) ou dans le lait d'animaux transgéniques tels que la lapine, la chèvre ou le porc (Pollock, D.P et al. Journal of Immunological Methods, 1999, 231, pages 147-157). Dans un mode de réalisation particulièrement avantageux, l'anticorps médicament est produit dans le lait d'un mammifère transgénique non-humain.

Selon un mode de réalisation préféré, l'anticorps médicament recombinant est produit dans le lait de mammifères transgéniques non humains, modifiés génétiquement pour produire cette glycoprotéine. Le mammifère peut être par exemple une chèvre, brebis, les femelles du bison, buffle, chameau, lama, souris, rat, ou encore une vache, truie, lapine, ou jument. Avantageusement, l'anticorps médicament recombinant est produit dans du lait de chèvre transgénique.

La sécrétion de l'anticorps médicament recombinant par les glandes mammaires, permettant sa présence dans le lait du mammifère transgénique, implique le contrôle de l'expression de l'anticorps médicament recombinant de manière tissu-dépendante. De telles méthodes de contrôle sont bien connues de l'homme du métier. Le contrôle de l'expression est effectué grâce à des séquences permettant l'expression de la glycoprotéine dans un tissu particulier de l'animal. Il s'agit notamment des séquences

promotrices de type « WAP », « β -caséine », « β -lactoglobuline » et éventuellement des séquences de type peptide signal. Avantageusement, on produit l'anticorps médicament recombinant dans les glandes mammaires d'une chèvre transgénique, en utilisant un vecteur d'expression comprenant la séquence des deux chaînes, sous le contrôle d'un promoteur 5' β -caséine. Un procédé d'extraction de protéines d'intérêt à partir du lait d'animaux transgénique est décrit dans le brevet EP 0 264 166. De manière avantageuse, il est produit plus de 4 grammes d'anticorps par litre de lait, de manière encore plus avantageuse jusqu'à 70 grammes par litre de lait. De manière avantageuse, l'anticorps médicament recombinant produit par transgénèse animale, en particulier dans les glandes mammaires d'une chèvre transgénique.

Dans un mode de réalisation particulièrement avantageux, la composition pharmaceutique pour administration orale selon l'invention comprend au moins un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables choisis dans le groupe comprenant : un carboxyméthyle-dextran, un chitosan, une cyclodextrine ou une combinaison de ceux-ci.

Avantageusement, la composition pharmaceutique de l'invention telle que définie précédemment est dépourvue d'au moins un des excipients suivants : d'acide caprylique ou d'un sel de caprylate, de glucose, de fructose, de galactose, de mannose, de sorbose, de saccharose, de ribose, de désoxyribose, de sucrose, de maltitol, d'inuline, de lécithine, de tréhalose, de lactose, de maltose, de raffinose, de mannitol, de sorbitol, de glycérol, d'arabitol, de lactitol, de xylitol, de polypropylène glycol, de polyéthylène glycol, d'ester d'acides gras de sorbitane polyoxyéthylène, de polysorbate 20, de polysorbate 80, de poloxamers, d'éthers d'alkyles de polyoxyéthylène, d'éthers d'alkylphénylpolyoxyéthylène, de copolymère de polyoxyéthylène-polyoxypropylène, de dodécylsulphate de sodium, de succinate de sodium, de chlorure de sodium, de citrate de sodium, d'acide citrique monohydraté, de phosphate de sodium dibasique dihydraté, de phosphate de sodium monobasique dihydraté, de phosphate de sodium monobasique monohydraté ou d'EDTA.

Au sens de la présente invention, le terme « dépourvue » signifie que la composition de l'invention ne contient pas au moins un des excipients suivants : acide caprylique ou sel de caprylate, glucose, fructose, galactose, mannose, sorbose, saccharose, ribose, désoxyribose, sucrose, maltitol, inuline, lécithine, tréhalose, lactose, maltose, raffinose, mannitol, sorbitol, glycérol, arabitol, lactitol, xylitol, polypropylène glycol, polyéthylène glycol, ester d'acides gras de sorbitane polyoxyéthylène, polysorbate 20, polysorbate 80, poloxamers, éthers d'alkyles de polyoxyéthylène, éthers d'alkylphénylpolyoxyéthylène,

copolymère de polyoxyéthylène-polyoxypropylène, dodécylsulphate de sodium, succinate de sodium, chlorure de sodium, citrate de sodium, acide citrique monohydraté, phosphate de sodium dibasique dihydraté, phosphate de sodium monobasique dihydraté, phosphate de sodium monobasique monohydraté ou EDTA, ou qu'ils sont présents en une quantité
5 négligeable, en particulier une quantité inférieure à 0,001% (m/m).

Dans un autre mode de réalisation particulièrement avantageux, la composition pharmaceutique de l'invention telle que définie précédemment est dépourvue de molécule à effet anticoagulant, en particulier d'EDTA.

10 Dans un autre mode de réalisation particulièrement avantageux, la composition pharmaceutique de l'invention telle que définie précédemment est dépourvue de tensioactif, en particulier de polysorbate 20, de polysorbate 80 ou de poloxamer.

Dans un autre mode de réalisation particulièrement avantageux, la composition pharmaceutique de l'invention telle que définie précédemment est dépourvue de molécule à effet laxatif, en particulier de mannitol, de sorbitol, de glycérol, de lactitol ou de xylitol.

15 Les excipients mentionnés ci-dessus ont notamment été écartés du fait de leur activité anticoagulante comme notamment l'EDTA, ou du fait qu'ils présenteraient un risque de favoriser une maladie de Crohn lorsqu'ils sont ingérés, comme notamment le polysorbate 20, le polysorbate 80 ou le poloxamer, ou du fait que ces excipients peuvent avoir un effet laxatif, comme notamment le mannitol, le maltitol, le lactitol, le xylitol ou le sorbitol.

20 Dans un mode de réalisation particulièrement avantageux de l'invention, la composition pharmaceutique pour administration orale comprend :

- un anticorps médicament, comme principe actif, et
- du carboxyméthyle-dextran (CMD), comme excipient pharmaceutiquement acceptable.

25 Dans un autre mode de réalisation particulièrement avantageux de l'invention, la composition pharmaceutique pour administration orale comprend :

- un anticorps médicament, comme principe actif, et
- du chitosan, comme excipient pharmaceutiquement acceptable.

30 Dans un autre mode de réalisation particulièrement avantageux de l'invention, la composition pharmaceutique pour administration orale comprend :

- un anticorps médicament, comme principe actif, et
- une cyclodextrine, comme excipient pharmaceutiquement acceptable.

Dans un mode de réalisation avantageux de l'invention, la cyclodextrine peut être choisie de façon non limitative parmi l' α -cyclodextrine, la β -cyclodextrine, la γ -cyclodextrine, un de leurs dérivés, comme notamment un dérivé hydroxypropyle, hydroxyéthyle, éthyle ou méthyle, une cyclodextrine bêta éther sulfobutyle, une cyclodextrine branchée, un polymère à base de cyclodextrine ou un mélange de ceux-ci. Avantageusement, la cyclodextrine peut être l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine (ou HPBCD).

Dans un mode de réalisation particulièrement avantageux de l'invention, la composition pharmaceutique pour administration orale comprend :

- un anticorps médicament comme principe actif, et
- l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HPBCD), comme excipient pharmaceutiquement acceptable.

Dans un autre mode de réalisation particulièrement avantageux de l'invention, la composition pharmaceutique pour administration orale comprend :

- un anticorps médicament comme principe actif, et
- une combinaison de carboxyméthyle-dextran (CMD), et de cyclodextrine, notamment de l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HPBCD), comme excipient pharmaceutiquement acceptable.

Dans un autre mode de réalisation particulièrement avantageux de l'invention, la composition pharmaceutique pour administration orale comprend :

- un anticorps médicament comme principe actif, et
- une combinaison de carboxyméthyle-dextran (CMD) et de chitosan, comme excipient pharmaceutiquement acceptable.

Au sens de la présente invention, le terme « combinaison » se rapporte à un mélange d'excipients pharmaceutiquement acceptable, avantageusement sous la forme d'une formulation unique.

Dans un autre mode de réalisation particulièrement avantageux de l'invention, la composition pharmaceutique pour administration orale comprend :

- un anticorps médicament comme principe actif, et
- une combinaison d'une cyclodextrine, notamment de l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HPBCD) et de chitosan, comme excipient pharmaceutiquement acceptable.

Dans un autre mode de réalisation particulièrement avantageux de l'invention, la composition pharmaceutique pour administration orale comprend :

- un anticorps médicament comme principe actif, et
- une combinaison de carboxyméthyle-dextran (CMD), de cyclodextrine, notamment de l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HPBCD) et de chitosan, comme excipient pharmaceutiquement acceptable.

Dans un mode de réalisation particulièrement avantageux de l'invention, la composition pharmaceutique pour administration orale peut comprendre en outre au moins un acide aminé. Au sens de la présente invention, l'acide aminé peut être choisi parmi l'arginine, la glycine, la lysine, l'histidine, le glutamate, la glutamine, l'asparagine, l'isoleucine, la leucine, l'alanine, la phénylalanine, la thréonine, la tyrosine, le tryptophane, la méthionine, la sérine, la proline, la cystéine, la sélénocystéine, la proline, la valine, un de leurs sels dérivés, comme notamment un chlorhydrate ou un phosphate, ou un mélange de ceux-ci. Avantageusement, l'acide aminé est choisi parmi les acides aminés hydrophiles. Dans un mode de réalisation avantageux, l'acide aminé est la glycine ou un de ces sels dérivés, comme le chlorhydrate de glycine. Dans un autre mode de réalisation particulièrement avantageux, l'acide aminé est l'arginine ou un de ces sels dérivés, comme le chlorhydrate d'arginine.

Dans un mode de réalisation particulièrement avantageux de l'invention, la composition pharmaceutique pour administration orale comprend :

- un anticorps médicament comme principe actif,
- du carboxyméthyle-dextran (CMD), comme excipient pharmaceutiquement acceptable, et
- un acide aminé, en particulier la glycine, éventuellement sous sa forme chlorhydrate.

Dans un mode de réalisation particulièrement avantageux de l'invention, la composition pharmaceutique pour administration orale comprend :

- un anticorps médicament comme principe actif,
- du chitosan, comme excipient pharmaceutiquement acceptable, et
- un acide aminé, en particulier la glycine, éventuellement sous sa forme chlorhydrate.

Dans un mode de réalisation particulièrement avantageux de l'invention, la composition pharmaceutique pour administration orale comprend :

- un anticorps médicament comme principe actif,
- une cyclodextrine, en particulier l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HPBCD), comme excipient pharmaceutiquement acceptable,
- un acide aminé, en particulier la glycine, éventuellement sous sa forme chlorhydrate.

Dans un mode de réalisation particulièrement avantageux de l'invention, la composition pharmaceutique pour administration orale comprend :

- un anticorps médicament comme principe actif,
- une combinaison de carboxyméthyle-dextran (CMD) et une cyclodextrine, en particulier l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HPBCD), comme excipient pharmaceutiquement acceptable, et
- un acide aminé, en particulier la glycine, éventuellement sous sa forme chlorhydrate.

Dans un mode de réalisation particulièrement avantageux de l'invention, la composition pharmaceutique pour administration orale comprend :

- un anticorps médicament comme principe actif,
- une combinaison de carboxyméthyle-dextran (CMD) et du chitosan, comme excipient pharmaceutiquement acceptable, et
- un acide aminé, en particulier la glycine, éventuellement sous sa forme chlorhydrate.

Dans un mode de réalisation particulièrement avantageux de l'invention, la composition pharmaceutique pour administration orale comprend :

- un anticorps médicament comme principe actif,
- une combinaison d'une cyclodextrine, notamment de l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HPBCD) et de chitosan, comme excipient pharmaceutiquement acceptable et
- un acide aminé, en particulier la glycine, éventuellement sous sa forme chlorhydrate.

Dans un mode de réalisation particulièrement avantageux, la composition pharmaceutique pour administration orale selon l'invention comprend un anticorps médicament comme principe actif, et un mélange de carboxyméthyle-dextran et de cyclodextrine.

Dans un autre mode de réalisation particulièrement avantageux de l'invention, la composition pharmaceutique pour administration orale consiste en :

- un anticorps médicament comme principe actif, et
- du carboxyméthyle-dextran (CMD), comme excipient pharmaceutiquement acceptable.

Dans un autre mode de réalisation particulièrement avantageux de l'invention, la composition pharmaceutique pour administration orale consiste en :

- un anticorps médicament comme principe actif,
- du carboxyméthyle-dextran (CMD), et
- une cyclodextrine, en particulier l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HPBCD).

Dans un autre mode de réalisation particulièrement avantageux de l'invention, la composition pharmaceutique pour administration orale consiste en :

- un anticorps médicament comme principe actif,
- une combinaison de carboxyméthyle-dextran (CMD) et de cyclodextrine, en particulier l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HPBCD), comme excipient pharmaceutiquement acceptable,
- un acide aminé, en particulier la glycine, éventuellement sous sa forme chlorhydrate.

Dans un autre mode de réalisation particulièrement avantageux de l'invention, la composition pharmaceutique pour administration orale consiste en :

- un anticorps médicament comme principe actif, et
- du chitosan, comme excipient pharmaceutiquement acceptable.

La présente invention concerne une composition pharmaceutique pour administration orale comprenant au moins un anticorps médicament et au moins un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables, pour son utilisation dans le traitement des maladies du tractus gastro-intestinal, chez des patients ayant développés des anticorps dirigés contre l'anticorps médicament.

Le terme "traitement" ou "traitement curatif" est défini comme un traitement conduisant à une guérison ou un traitement qui allège, améliore et/ou élimine, réduit et/ou stabilise les symptômes d'une maladie ou la souffrance qu'elle provoque.

Selon l'invention, la composition pharmaceutique comprenant l'anticorps médicament et au moins un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables est particulièrement utile pour traiter la maladie inflammatoire chronique de l'intestin (IBD), le syndrome du côlon irritable (IBS), la maladie de Crohn, la recto-colite hémorragique, l'ulcère rectal hémorragique, les lésions concomitantes à une maladie de Behçet, les

5

pochites et le cancer, notamment le cancer du tractus gastro-intestinal et en particulier le cancer de l'intestin grêle et le cancer colorectal.

Un autre objet de l'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant une quantité pharmaceutiquement efficace d'anticorps médicament et au moins un ou

10

plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

Avantageusement, la composition pharmaceutique comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'anticorps médicament tel que défini ci-dessus en tant que principe actif est administrée à un patient souffrant ou suspecté de souffrir d'une maladie du tractus gastro-intestinal.

15

Dans un mode de réalisation, le patient peut être un être humain, homme ou femme, quel que soit l'âge. Dans un autre mode de réalisation, le patient peut être un animal non humain, par exemple un chien, un chat, un cheval, une vache, un porc, un mouton, une chèvre ou un primate.

20

Au sens de la présente invention, les termes "thérapeutiquement efficace" ou "quantité efficace à traiter" ou "pharmaceutiquement efficace" désignent la quantité d'anticorps médicament ou une composition nécessaire pour inhiber ou inverser une maladie, et en particulier pour traiter une maladie du tractus gastro-intestinal. La détermination d'une quantité thérapeutiquement efficace dépend spécifiquement de facteurs tels que la toxicité et l'efficacité du médicament. Ces facteurs différeront en fonction d'autres facteurs tels que l'activité, la biodisponibilité relative, le poids corporel du patient, la sévérité des effets secondaires indésirables et le mode d'administration préféré. La toxicité peut être déterminée en utilisant des méthodes bien connues dans l'art. Il en est de même pour l'efficacité. Une quantité pharmaceutiquement efficace, par conséquent, est une quantité qui est considérée par le clinicien comme tolérable sur le plan toxicologique, mais efficace

25

30

malgré la présence des anticorps antimédicaments développés par le patient.

Le dosage peut être ajusté de manière appropriée pour atteindre les niveaux de médicament (par exemple, d'anticorps médicament) souhaités, locaux ou systémiques, en fonction du mode d'administration. Dans le cas où la réponse chez un patient est insuffisante à de telles doses, des doses encore plus élevées (ou des doses plus

efficaces par une voie d'administration différente, plus localisée) peuvent être utilisées dans la mesure où la tolérance du patient le permet. Des doses multiples par jour peuvent également être utilisées pour atteindre des niveaux appropriés d'anticorps. "Dose" et "dosage" sont utilisés de manière interchangeable ici.

- 5 Dans un mode de réalisation avantageux, la quantité d'anticorps médicament administrée au patient est de 0,02 mg/kg à environ 100 mg/kg de poids corporel, soit d'environ 1 mg à environ 8 g par jour pour une personne de 55 à 80 kg de poids corporel. Dans un mode de réalisation encore plus avantageux, le dosage de l'anticorps médicament est dans la gamme d'environ 0,16 mg/kg à environ 32 mg/kg de poids corporel, soit d'environ 8,75 mg
- 10 à environ 2,5 g par jour. Dans un mode de réalisation encore plus avantageux, le dosage de l'anticorps médicament est dans la gamme d'environ 0,16 mg/kg à environ 13 mg/kg de poids corporel, soit d'environ 8,75 mg à environ 1 g par jour. Dans un mode de réalisation encore plus avantageux, le dosage de l'anticorps médicament est dans la gamme d'environ 0,16 mg/kg à environ 6,5 mg/kg de poids corporel, soit d'environ 8,75
- 15 mg à environ 520 mg. Dans un mode de réalisation encore plus avantageux, le dosage de l'anticorps médicament est dans la gamme d'environ 0,16 mg/kg à environ 3,2 mg/kg de poids corporel, soit d'environ 8,75 mg à environ 256 mg. Dans un mode de réalisation encore plus avantageux, le dosage de l'anticorps médicament est dans la gamme d'environ 0,16 mg/kg à environ 1,3 mg/kg de poids corporel, soit d'environ 8,75 mg à
- 20 environ 104 mg. Dans un mode de réalisation particulièrement avantageux, le dosage de l'anticorps médicament est dans la gamme d'environ 0,16 mg/kg à environ 0,64 mg/kg de poids corporel, soit d'environ 8,75 mg à environ 51 mg.

De manière générale, des doses avantageuses d'anticorps médicament sont des doses de 8 à 200 mg par jour, de préférence de 8 à 60 mg par jour ou de 15 à 120 mg par jour.

- 25 Dans un mode de réalisation avantageux, la composition pharmaceutique selon l'invention est administrée au patient à raison d'une, deux, trois, quatre, cinq, six ou sept fois par semaine.

- Avantageusement, la composition pharmaceutique selon l'invention est administrée au patient à raison de sept fois par semaine, soit une administration par jour pendant sept
- 30 jours consécutifs. Avantageusement, la composition pharmaceutique selon l'invention est administrée au patient à raison de six fois par semaine. Avantageusement, la composition pharmaceutique selon l'invention est administrée au patient à raison de cinq fois par semaine. Avantageusement, la composition pharmaceutique selon l'invention est administrée au patient à raison de quatre fois par semaine. Avantageusement, la

composition pharmaceutique selon l'invention est administrée au patient à raison de trois fois par semaine. Avantageusement, la composition pharmaceutique selon l'invention est administrée au patient à raison de deux fois par semaine. Avantageusement, la composition pharmaceutique selon l'invention est administrée au patient à raison d'une fois par semaine.

Dans un mode de réalisation avantageux de l'invention, les compositions pharmaceutiques fournies sont utilisées pour des applications *in vivo*. Avantageusement, les compositions utilisées peuvent être sous la forme de dosage solide, semi-solide ou liquide. Dans un mode de réalisation particulièrement avantageux, la composition pharmaceutique selon l'invention est sous forme solide. La composition pharmaceutique sous forme solide peut être obtenue par toute technique bien connue de l'homme du métier. Avantageusement, la composition pharmaceutique sous forme solide peut être obtenue par lyophilisation, atomisation de séchage, séchage (notamment par vaporisation) ou cristallisation. Les compositions de la présente invention peuvent se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une administration orale, notamment sous forme de microgranules, de granules, de comprimés, de gélules, de capsules, de tablettes, de poudre, de sirop ou de toute forme pour préparation orale solide ou sous toute forme de préparation buvable. De manière particulièrement avantageuse, la composition de la présente invention est administrée sous forme de capsules. De manière avantageuse, les compositions selon l'invention sont administrées sous des formes posologiques unitaires appropriées pour une administration unique de quantités posologiques précises. Dans certains modes de réalisation, les compositions selon l'invention sont stériles.

Dans un mode de réalisation particulièrement avantageux, la composition se présente sous la forme d'une formulation à libération prolongée et/ou retardée. Au sens de la présente invention, on entend par « formulation à libération prolongée et/ou retardée », une forme galénique adaptée à une libération ciblée au niveau du tractus gastro-intestinal, et en particulier de l'intestin. Par « intestin » on entend ici toutes les parties de l'intestin, notamment le côlon. De telles compositions sont particulièrement utiles dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin, car elles permettent une action locale au site de l'inflammation (notamment intestin grêle et/ou côlon). Elles limitent en outre le passage des anticorps médicaments dans la circulation sanguine, limitant les effets secondaires liés aux anticorps médicaments.

Dans un mode de réalisation particulièrement avantageux, la composition pharmaceutique selon l'invention est administrée par voie orale. Plusieurs stratégies

existent pour préparer des médicaments administrés par voie orale, dont le ou les principes actifs ne sont libérés qu'au niveau de l'intestin, de préférence qu'au niveau de l'iléum et du côlon. Certaines stratégies comprennent la liaison covalente du médicament avec un support. Peuvent aussi être utilisés des excipients et véhicules qui sont dégradés par les bactéries du côlon. Toutes ces stratégies sont bien connues de la personne du métier.

Dans un mode de réalisation particulier, la composition pharmaceutique sous la forme d'une formulation à libération prolongée et/ou retardée comprenant l'anticorps médicament et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable tel que décrit ci-dessus peut être formulée sous des formes posologiques solides, comme des microgranules, des granules, des comprimés, des gélules, des capsules. Avantageusement, la composition pharmaceutique sous la forme d'une formulation à libération prolongée et/ou retardée comprenant l'anticorps médicament et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable tel que décrit ci-dessus peut comprendre en outre au moins un agent d'enrobage. L'agent d'enrobage, de par sa résistance au pH acide de l'estomac (compris entre 1 et 3) permet notamment de protéger la composition, comprenant l'anticorps médicament et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable, du pH acide de l'estomac et leur libération dans l'intestin grêle et le côlon où les valeurs de pH sont proches de 7. Avantageusement, l'agent d'enrobage peut être un agent filmogène, de préférence gastro-résistant ou un agent de dragéification. Avantageusement, l'agent d'enrobage est un agent d'enrobage gastro-résistant. Dans un mode de réalisation particulièrement avantageux, l'agent d'enrobage peut être choisi de façon non limitative dans le groupe comprenant : dérivés d'acides acryliques, dérivés d'acides méthacryliques, dérivés d'acrylate d'éthyl, dérivés d'hydroxypropylméthylcellulose, dérivés de polyvinylacétate phatlates; poly(acrylate de méthyle -co- méthacrylate de méthyle -co- acide méthacrylique, poly(acide méthacrylate -co- méthacrylate de méthyle), notamment commercialisé sous les noms Eudragit® S100 Eudragit® FS30D, Eudragit® L100, Eudragit® L12,5, Eudragit® L30D-55, Eudragit®, L100-55, Eudragit® S12,5, hydroxypropylméthylcellulose (HPMCP), succinyl acétate d'hydroxypropylméthylcellulose, également appelé HPMCAS et commercialisé sous le nom AQOAT®, Shellac ou un mélange de ceux-ci.

Dans un mode de réalisation particulier, la composition pharmaceutique sous la forme d'une formulation à libération prolongée et/ou retardée comprenant l'anticorps médicament et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable tel que décrit ci-dessus peut comprendre une monocouche d'un seul agent d'enrobage, une monocouche

constituée d'un mélange de plusieurs agents d'enrobage, une multicouche constituée d'un seul agent d'enrobage; une multicouche constituée d'un mélange de plusieurs agents d'enrobage différents ou une superposition de plusieurs monocouches constituées d'un seul agent d'enrobage.

- 5 Dans un autre mode de réalisation, on peut utiliser des formulations qui sont revêtues avec des polymères dégradables par les micro-organismes du côlon (plus particulièrement par les enzymes bactériennes comme des azoréductases et glycosidases), par exemple des polymères azoïques ayant un degré élevé d'hydrophilie. Des gels et hydrogels peuvent également être utilisés, notamment des hydrogels à base
10 de polysaccharides.

Les compositions de l'invention peuvent comprendre ou être associées à d'autres agents thérapeutiques utiles dans le traitement des maladies inflammatoires, des maladies auto-immunes ou du cancer.

- Un autre aspect de l'invention concerne un procédé de préparation d'une composition
15 pharmaceutique à libération prolongée et/ou retardée, ledit procédé comprenant :

- a) Une étape de mélange de l'anticorps médicament avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables choisis de façon non limitative dans le groupe comprenant : un carboxyméthyle-dextran, un chitosan, une cyclodextrine ou une combinaison de ceux-ci.
- 20 b) Une étape de séchage (dans le cas des compositions pharmaceutiques de forme sèche), notamment par atomisation, de la composition obtenue à l'étape a),
- c) Une étape de mise en forme de la composition obtenue à l'étape b), choisie de façon non limitative parmi les formes de : microgranules, granules, comprimés, capsules, gélules,
- 25 d) Une étape d'enrobage.

- Avantageusement, l'étape d'enrobage d) peut être réalisée par toute technique bien connue de l'homme du métier. Dans un mode de réalisation particulier, l'étape d) d'enrobage peut être réalisée par dragéification, par pelliculage, notamment par l'ajout d'agent filmogènes, par atomisation (« spraying »), par enrobage en lit fluidisé, par
30 enrobage à sec, par enrobage effeuillable. Par « enrobage à sec », on entend tout procédé sans solvant utilisant une action mécanique pour recouvrir une forme pharmaceutique solide d'une couche discrète ou continue de poudres inertes ou actives. Il

permet par exemple l'obtention de particules composites comportant plusieurs couches de compositions différentes.

Dans un mode de réalisation particulier, l'étape d'enrobage d) peut être réalisée avec un ou plusieurs agents d'enrobage en appliquant :

- 5 - une monocouche constituée d'un seul agent d'enrobage, ou
- une monocouche constituée d'un mélange de plusieurs agents d'enrobages, ou
- une multicouche constituée d'un seul agent d'enrobage, c'est-à-dire une superposition de plusieurs monocouches constituées du même agent d'enrobage, ou
- 10 - une multicouche constituée d'un mélange de plusieurs d'agents d'enrobages, ou
- une superposition de plusieurs monocouches constituées d'un seul agent d'enrobage, chacune des monocouches ayant un agent d'enrobage différent.

Un autre aspect de l'invention concerne une composition pharmaceutique à libération prolongée et/ou retardée comprenant un anticorps médicament et au moins un ou
 15 plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables choisis dans le groupe comprenant : un carboxyméthyle-dextran, un chitosan, une cyclodextrine ou une combinaison de ceux-ci, pour son utilisation dans le traitement des maladies du tractus gastro-intestinal, chez des patients ayant développés des anticorps dirigés contre l'anticorps médicament.

Un autre aspect de l'invention concerne une composition pharmaceutique à libération
 20 prolongée et/ou retardée comprenant un anticorps médicament et au moins un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables choisis dans le groupe comprenant : un carboxyméthyle-dextran, un chitosan, une cyclodextrine ou une combinaison de ceux-ci, pour son utilisation dans le traitement d'une maladie du tractus gastro-intestinal choisie parmi : la maladie inflammatoire chronique de l'intestin (IBD), le syndrome du
 25 côlon irritable (IBS), la maladie de Crohn, la recto-colite hémorragique, l'ulcère rectal hémorragique, les lésions concomitantes à une maladie de Behçet, les poches et le cancer, chez des patients ayant développés des anticorps dirigés contre l'anticorps médicament. Avantagusement le cancer peut être un cancer du tractus gastro-intestinal et notamment le cancer de l'intestin grêle et le cancer colorectal.

30

Un autre aspect de l'invention concerne une composition pharmaceutique à libération prolongée et/ou retardée comprenant un anticorps médicament comme principe actif et une combinaison de carboxyméthyle-dextran et de cyclodextrine en tant qu'excipients

pharmaceutiquement acceptables pour son utilisation dans le traitement d'une maladie du tractus gastro-intestinal chez des patients ayant développés des anticorps dirigés contre l'anticorps médicament, caractérisée en ce que :

- 5 - l'anticorps médicament est choisi de façon non limitative dans le groupe comprenant un anticorps anti-TNF α , un anticorps anti-récepteur de l'interféron de type 1, un anticorps anti-IL-1, un anticorps anti-IL-6, un anticorps anti-IL-8, un anticorps anti-IL-12, un anticorps anti-IL-13, un anticorps anti-IL-17, un anticorps anti-IL-23, un anticorps anti-IL-34, un anticorps anti-CD3, un anticorps anti-CD4, un anticorps anti-CD20, un anticorps anti-CD70, un anticorps anti-IFN- γ , un
10 anticorps anti-récepteur de INF- γ , un anticorps anti-CEA, un anticorps anti-intégrine, en particulier un anticorps anti-intégrine α ou β et avantageusement un anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ et un anticorps anti-b7, un anticorps anti-VEGF, un anticorps anti-EGFR, et
- 15 - la maladie du tractus gastro-intestinal est choisie de façon non limitative dans le groupe comprenant la maladie inflammatoire chronique de l'intestin (IBD), le syndrome du côlon irritable (IBS), la maladie de Crohn, la recto-colite hémorragique, l'ulcère rectal hémorragique, les lésions concomitantes à une maladie de Behçet, les poches et le cancer, notamment le cancer du tractus gastro-intestinal et en particulier le cancer de l'intestin grêle et le cancer colorectal.
- 20 Un autre aspect de l'invention est une méthode de traitement des maladies du tractus gastro-intestinal comprenant l'administration à un patient qui en a besoin et ayant développés des anticorps dirigés contre l'anticorps médicament d'une composition pharmaceutique à libération prolongée comprenant un anticorps médicament et au moins un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables choisis dans le groupe
25 comprenant : un carboxyméthyle-dextran, un chitosan, une cyclodextrine ou une combinaison de ceux-ci.

Un autre aspect de l'invention est une méthode de traitement des maladies du tractus gastro-intestinal comprenant l'administration à un patient qui en a besoin et ayant développés des anticorps dirigés contre l'anticorps médicament d'une composition
30 pharmaceutique à libération prolongée comprenant un anticorps médicament comme principe actif et une combinaison de carboxyméthyle-dextran et de cyclodextrine en tant qu'excipients pharmaceutiquement acceptables et, caractérisée en ce que :

- l'anticorps médicament est choisi de façon non limitative dans le groupe comprenant un anticorps anti-TNF α , un anticorps anti-récepteur de l'interféron de

type 1, un anticorps anti-IL-1, un anticorps anti-IL-6, un anticorps anti-IL-8, un anticorps anti-IL-12, un anticorps anti-IL-13, un anticorps anti-IL-17, un anticorps anti-IL-23, un anticorps anti-IL-34, un anticorps anti-CD3, un anticorps anti-CD4, un anticorps anti-CD20, un anticorps anti-CD70, un anticorps anti-IFN- γ , un anticorps anti-récepteur de INF- γ , un anticorps anti-CEA, un anticorps anti-intégrine, en particulier un anticorps anti-intégrine α ou β et avantageusement un anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ et un anticorps anti- $\beta 7$, un anticorps anti-VEGF, un anticorps anti-EGFR, et

- la maladie du tractus gastro-intestinal est choisie de façon non limitative dans le groupe comprenant la maladie inflammatoire chronique de l'intestin (IBD), le syndrome du côlon irritable (IBS), la maladie de Crohn, la recto-colite hémorragique, l'ulcère rectal hémorragique, les lésions concomitantes à une maladie de Behçet, les poches et le cancer, notamment la cancer du tractus gastro-intestinal et en particulier le cancer de l'intestin grêle et le cancer colorectal.

FIGURES

Figure 1 : La figure 1 concerne la quantification des IgG humaines dans le sérum de chiens traités par administration de l'anticorps anti-TNF α Humira® par la voie sous-cutanée. La quantification des IgG humaines a été réalisée à l'aide du kit FastELISA.

Figure 2 : La figure 2 concerne la quantification des IgG humaines dans le sérum de chiens traités par administration de la composition selon l'invention comprenant un anticorps anti-TNF α par la voie orale, à raison de six administrations répétées. La quantification des IgG humaines a été réalisée à l'aide du kit FastELISA. L'anticorps anti-TNF α utilisé a la même séquence d'acides aminés que l'anticorps commercialisé sous le nom Humira® mais est produit dans du lait de chèvre transgénique.

Figure 3 : La figure 3 concerne la capacité de liaison de l'anticorps anti-TNF α présent dans la composition selon l'invention au TNF α dans les fèces de chiens traités par administration de la composition selon l'invention comprenant un anticorps anti-TNF α par la voie orale, à raison de six administrations répétées. La capacité de liaison au TNF α a été mesurée par test ELISA. L'anticorps anti-TNF α utilisé a la même séquence d'acides aminés que l'anticorps commercialisé sous le nom Humira® mais est produit dans du lait de chèvre transgénique.

Figure 4 : La figure 4 concerne la quantification des IgG humaines dans les fèces de chiens traités par administration de la composition selon l'invention comprenant un anticorps anti-TNF α par la voie orale, à raison de six administrations répétées. La quantification des IgG humaines a été réalisée à l'aide du kit FastELISA. L'anticorps anti-TNF α utilisé a la même séquence d'acides aminés que l'anticorps commercialisé sous le nom Humira® mais est produit dans du lait de chèvre transgénique.

Figure 5 : La figure 5 montre la capacité de liaison de l'anticorps anti-TNF α à une concentration de 15 ng/ml, présent dans le sérum des chiens (dilué au 1/50) traités par administration de la composition selon l'invention comprenant un anticorps anti-TNF α par la voie orale. L'anticorps anti-TNF α utilisé a la même séquence d'acides aminés que l'anticorps commercialisé sous le nom Humira® mais est produit dans du lait de chèvre transgénique.

EXEMPLES

Exemple 1 : Préparation d'un modèle animal de maladie inflammatoire de l'intestin (colite)

Une colite expérimentale a été induite par exposition au TNBS (acide trinitrobenzène sulfonique) chez des chiens beagle selon le protocole suivant : au jour 0 (D0) de l'étude, 16 chiens naïfs ont subits une laparotomie et un segment de 10 cm de long dans la partie proximale du colon ascendant a été isolé. 20 ml d'une solution de TNBS (Sigma Aldrich) à 10% ont été injectés dans la lumière du colon et laissés incuber pendant 30 minutes. Après cela, le TNBS a été retiré par aspiration et la lumière du côlon a été rincée deux fois en utilisant une solution saline stérile.

Dans la suite des exemples, l'administration de l'anticorps a été effectuée à partir du jour 2 (D2) après l'induction de la colite et deux anticorps anti-TNF α ont été testés :

- l'anticorps anti-TNF α commercialisé sous le nom Humira®, et
- un anticorps anti-TNF α ayant la même séquence d'acides aminés que l'anticorps commercialisé sous le nom Humira® mais produit dans du lait de chèvre transgénique.

Exemple 2 : Voies d'administration et régimes de dosage testés.

Deux voies d'administration d'un anticorps anti-TNF α ont été testées : la voie sous-cutanée et la voie orale.

Les chiens ont été traités selon le protocole mentionné dans le tableau 1 ci-dessous.

5 Tableau 1 : Protocole utilisé

Voie d'administration	Composition administrée	Régime de dosage	Nombre de chiens testés
Non traité	-	-	3
Sous-cutanée	Composition injectable comprenant un anticorps anti-TNF α commercialisée sous le nom Humira®	- une première dose de 160mg d'Humira®/animal au jour 2 après l'induction de la colite (D2), puis - une seconde dose de 80 mg d'Humira®/animal au jour 7 après l'induction de la colite (D7) et - une troisième dose de 40mg d'Humira®/animal au jour 21 après l'induction de la colite (D21).	3
Orale (6 administrations répétées)*	<u>Composition orale selon l'invention</u> comprenant : - un anticorps anti-TNFα ayant la même séquence d'acides aminés que l'anticorps commercialisé sous le nom Humira® mais produit dans du lait de chèvre transgénique, - en présence du mélange d'excipients carboxyméthyle-dextran (CMD) et de cyclodextrine et, - sous forme de capsule (agent d'enrobage : Eudragit S100 (3 couches))	Six administrations répétées de 100mg/ animal (sous forme de deux capsules) le matin à jeun selon le schéma thérapeutique suivant : - une première dose de 100mg/animal au jour 2 après l'induction de la colite (D2). - une seconde dose de 100mg/animal au jour 3 après l'induction de la colite (D3). - une troisième dose de 100mg/animal au jour 4 après l'induction de la colite (D4). - une quatrième dose de 100mg/animal au jour 5 après l'induction de la colite (D5). - une cinquième dose de 100mg/animal au jour 6 après l'induction de la colite (D6). - une sixième dose de 100mg/animal au jour 7 après l'induction de la colite (D7).	3

* : Chez les chiens à jeun le pH gastrique peut être élevé. Afin de préserver l'enrobage gastro-résistant des capsules chez les chiens traités, un catheter gastrique a été posé lors de l'intervention chirurgicale au jour 0 (D0), afin de pouvoir, par l'injection de 75 ml de tampon HCl/KCl, pH 1,0, tamponner le milieu gastrique à pH acide avant l'administration des capsules (Polentarutti B et al, J Pharm Pharmacol. 62(4), 2010).

Exemple 3 : Détermination de la présence d'anticorps anti-TNF α dans le sérum

Un échantillon de sang (4 ml) a été prélevé chez tous les animaux au niveau d'une veine céphalique à D0 (avant l'intervention chirurgicale) et à D3, D6, D9, D12, D15, D18, D21, D24, D27, D30, D35, D42, D49 et D56 après induction de la colite. Les chiens ont été
5 sacrifiés au jour 56 (D56).

Les échantillons de sang ont été laissés coaguler à température ambiante pendant 15 à 30 minutes, puis centrifugés à 1500 g pendant 10 minutes à environ 4°C.

Pour chaque échantillon de sang, le sérum résultant a été séparé en 4 aliquotes ($\approx 250 \mu\text{l}$) et transféré, à l'aide d'une pipette en plastique jetable, dans des tubes Eppendorf en
10 polypropylène de 1,5 ml. Les échantillons ont été immédiatement transférés dans un congélateur (-20°C) en position verticale.

Les concentrations d'échantillons d'IgG humaines ont été mesurées à l'aide du kit FastELYSA de RD biotech (réf. RDB-3257-10). Dans une première série d'expériences, tous les échantillons ont été dilués au 1/40 dans le diluant FastELYSA. Les échantillons
15 présentant une densité optique (DO) en dehors de la courbe standard ont été dilués soit à 1/200 (pour ceux ayant une DO élevée), soit à 1/10 (pour ceux ayant une DO faible ou négative).

Les résultats sont présentés dans les figures 1 et 2.

3.1. Administration par la voie sous cutanée

On constate que les chiens ayant reçu la composition comprenant un anticorps anti-TNF α commercialisée sous le nom Humira® par voie sous-cutanée, à raison d'une première dose de 160 mg d'Humira®/animal au jour 2 après l'induction de la colite (D2), puis une
25 seconde dose de 80 mg d'Humira®/animal au jour 7 après l'induction de la colite (D7) et une troisième dose de 40 mg d'Humira®/animal au jour 21 après l'induction de la colite (D21), présentent un taux élevé d'IgG dans le sang. Le niveau maximal d'IgG est atteint au jour 9 (D9), avec une teneur en IgG à 116 000 ng/ml (voir Figure 1).

Ces résultats montrent un passage important des anticorps anti-TNF α dans la circulation sanguine après une administration sous-cutanée. L'on observe également que les
30 anticorps anti-TNF α sont rapidement éliminés.

3.2. Administration par la voie orale

Dans le cas de l'administration orale, deux capsules, enrobées d'Eudragit S100 (3 couches), et contenant chacune 56 mg d'un anticorps anti-TNF α ayant la même séquence d'acides aminés que l'anticorps commercialisé sous le nom Humira® mais produit dans
 5 du lait de chèvre transgénique, formulé en présence du mélange d'excipients carboxyméthyle-dextran (CMD) et de cyclodextrine, ont été administrées quotidiennement pendant 6 jours, du jour 2 au jour 7.

On constate que les chiens ayant reçu la composition selon l'invention, à raison de six administrations répétées de deux capsules du jour 2 au jour 7, présentent un niveau d'IgG
 10 dans le sang non détectable (voir Figure 2), inférieur à 60 ng/ml, seuil de détection du test.

Ces résultats montrent l'absence de passage des anticorps anti-TNF α dans la circulation sanguine après une administration de la composition selon l'invention par voie orale, contrairement à l'administration par voie sous-cutanée.

Exemple 4 : Détermination de la présence d'anticorps anti-TNF α dans les fèces

Des prélèvements fécaux (~1g) ont été effectués pour les chiens traités avec la composition orale selon l'invention à D0 (avant induction de la colite), et entre le jour 0 (D0) et le jour 14 (D14) après induction de la colite.

Les parties aliquotes ont été placées dans un flacon en verre avec 5 ml de cocktail d'inhibiteur de protéase P8340 dilué à 1:100. Le mélange a été agité au vortex jusqu'à homogénéisation de l'échantillon. Après centrifugation de l'échantillon à 1500 g pendant 5 min à environ 4°C, 2 aliquotes de surnageant ont été séparées dans des tubes en polypropylène et stockées, congelées jusqu'à l'élaboration des dosages de TNF α des
 25 fèces.

1. Détermination de la présence d'anticorps anti-TNF α dans les fèces

1.1. Évaluation de la liaison au TNF α soluble par test ELISA

La détection dans les fèces d'anticorps présentant une capacité de liaison au TNF α a été réalisée par ELISA. Les plaques ont été revêtues pendant une nuit avec un anticorps de
 30 souris anti-TNF α humain à 4 μ g/ml dans du PBS. Après lavage et saturation dans du PBS + 1% de BSA, du TNF- α soluble à 100 ng/ml a été incubé pendant 90 minutes à

température ambiante. Après lavage, les surnageants de fèces dilués à 1/10 ont été incubés puis détectés avec un anticorps IgG anti-humain (H + L) lié à la peroxydase.

L'activité peroxydase a ensuite été mesurée par coloration de l'acide 2,2'-azino-bis (3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique).

- 5 Une courbe standard a été réalisée avec de l'anticorps anti-TNF α de 30 ng/ml à 0,47 ng/ml. Les concentrations d'échantillon obtenues avec la courbe standard ont été comparées à la concentration théorique pour obtenir le pourcentage de liaison au TNF α .

1.2. Quantification des IgG humaines par FastELYSA

- 10 Avant la quantification, tous les échantillons ont été centrifugés 5 min à 480 g pour éliminer les matières fécales encore présentes dans les échantillons. Les concentrations d'échantillons d'IgG humaines ont été mesurées à l'aide du kit FastELYSA de RD biotech (réf. RDB-3257-10). Tous les échantillons ont été dilués 1/4 dans le diluant FastELYSA.

15 1.3. Résultats obtenus

Évaluation de la liaison au TNF α soluble par test ELISA

On constate que des anticorps anti-TNF α sont bien présents dans les fèces des trois chiens traités avec la composition selon l'invention administrée à raison de six administrations répétées (voir Figure 3). Le taux maximal observé est de 70 ng/ml.

20 Quantification des IgG humaines par FastELYSA

- Pour confirmer les résultats du test ELISA TNF α , les mêmes échantillons ont été étudiés pour détecter les IgG humaines dans les fèces par dosage FastELYSA (spécifique pour les IgG humaines) indépendamment de leur liaison au TNF α . Les résultats montrent que des IgG humaines sont bien détectées chez les trois chiens dans le test FastELYSA (voir
25 Figure 4) avec un taux maximal de 130 ng/ml.

Comparé au test ELISA anti-TNF α qui ne détecte que les IgG ou fragments d'IgG se liant au TNF α , les taux d'IgG totales humaines obtenus avec le dosage FastELYSA restent du même ordre de grandeur.

- Du fait de la présence d'anticorps anti-TNF α dans les fèces, on en conclut que la
30 composition selon l'invention est bien délivrée dans l'intestin des chiens traités mais sans passage dans la circulation sanguine.

Exemple 5 : Évaluation de la présence d'anticorps anti-anticorps anti-TNF α (ADA) dans le sérum de chien

La détection d'anticorps anti-anticorps anti-TNF α (ADA) dans le sérum de chien, capables de neutraliser l'activité de liaison au TNF α , a été réalisée par ELISA. Les plaques ont été revêtues pendant une nuit avec un anticorps de souris anti-TNF α humain à 4 μ g/ml dans du PBS. Après lavage et saturation dans du PBS + 1% de BSA, du TNF α humain soluble à 100 ng/ml a été incubé pendant 90 minutes à température ambiante.

Pour déterminer la présence d'ADA dans les échantillons de sérum de chien, la méthode utilisée a été la suivante. Trois chiens ont été traités par administration orale d'une composition d'anticorps anti-TNF α . Les sérums, qui dans ce cas ne contiennent pas d'anticorps anti-TNF α , ont été récupérés et dilués au 1/50, puis de l'anticorps anti-TNF α exogène a été ajouté aux sérums dilués pour atteindre une concentration finale de 15 ng/ml, afin de tester l'inhibition de sa fixation au TNF α par le sérum.

Après lavage, les échantillons ont été incubés et la liaison de l'anticorps anti-TNF α au TNF α a été détectée avec un anticorps IgG anti-humain (H + L) lié à la peroxydase.

L'activité peroxydase a ensuite été mesurée par l'acide 2,2'-azino-bis (3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique).

La courbe standard a été faite avec un anticorps anti-TNF α de référence (TG-Humira, lot 090414 A1) (0,47 à 30 ng / ml).

Les concentrations d'échantillon obtenues ont été comparées à la concentration théorique de 15 ng/ml et exprimées en pourcentage de liaison au TNF α . Le pourcentage 100% de liaison correspond à l'anticorps anti-TNF α dilué dans du sérum de chien non traité et ayant une concentration de 15 ng/ml. Un pourcentage inférieur à 100% suggère que l'échantillon de sérum de chien contient de l'ADA avec une activité neutralisante.

Les résultats (voir Figure 5) montrent que la capacité de liaison de l'anticorps anti-TNF α présent dans la composition selon l'invention au TNF α n'est pas ou peu affectée. Une capacité de liaison au TNF α de 100% de l'anticorps anti-TNF α présent dans la composition selon l'invention est observée jusqu'au jour 12 (D12) pour les chiens 2906997 et 2921244. Une baisse modérée de liaison au TNF α d'environ 25 % est observé chez un chien (2915112) au même jour (D12). Ces résultats indiquent que, 12 jours après le début du traitement, les sérums des 3 chiens ayant reçu des doses répétées de la composition selon l'invention comprenant un anticorps anti-TNF α , ne

contenaient pas ou quasiment pas d'anticorps anti-anticorps anti-TNF α (ADA) neutralisant inhibant la liaison de l'anticorps anti-TNF α au TNF α soluble.

Ces résultats sont particulièrement prometteurs mis en comparaison avec les données de l'état de la technique. En effet, il est connu que l'injection intraveineuse d'Humira® est immunogène et génère des ADA dès le 7^{ième} jour (Myzithras M et al Mabs 2016, 8 : 1606 ; Monographie Humira® Abott - version 18 mars 2015).

Au total, ces résultats indiquent que (1) la composition selon l'invention comprenant un anticorps anti-TNF α peut être administrée efficacement dans l'intestin du chien (2) sans passage dans la circulation, même en présence de lésions du côlon (colite expérimentale induite par le TNBS), et (3) sans apparition d'ADA neutralisant malgré la différence d'espèce, sur la période d'étude de 12 jours.

Ces résultats démontrent donc que la composition orale selon l'invention est particulièrement appropriée pour le traitement de patients ayant développé des anticorps dirigés contre l'anticorps médicament (ADA). En effet, ces anticorps médicaments, actifs localement et ne passant pas dans la circulation sanguine, ne sont pas inactivés par les ADA du patient. De plus, l'absence de passage dans la circulation de l'anticorps médicament contribue à limiter la production d'ADA par le patient.

REVENDEICATIONS

1. Composition pharmaceutique orale comprenant au moins un anticorps médicament et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable, pour son utilisation dans le traitement des maladies du tractus gastro-intestinal, chez des patients ayant développés des anticorps dirigés contre l'anticorps médicament.
2. Composition pharmaceutique pour son utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'anticorps médicament est choisi dans le groupe comprenant un anticorps anti-TNF α , un anticorps anti-récepteur de l'interféron de type 1, un anticorps anti-IL-1, un anticorps anti-IL-6, un anticorps anti-IL-8, un anticorps anti-IL-12, un anticorps anti-IL-13, un anticorps anti-IL-17, un anticorps anti-IL-23, un anticorps anti-IL-34 , un anticorps anti-CD3, un anticorps anti-CD4, un anticorps anti-CD20, un anticorps anti-CD70, un anticorps anti-IFN- γ , un anticorps anti-récepteur de INF- γ , un anticorps anti-CEA, un anticorps anti-intégrine, un anticorps anti-b7, un anticorps anti-VEGF et un anticorps anti-EGFR,
3. Composition pharmaceutique pour son utilisation selon l'une des revendications 1 à 2, caractérisée en ce que l'anticorps médicament est produit dans des cellules épithéliales mammaires de mammifère non-humain ou dans le lait d'un mammifère transgénique non-humain.
4. Composition pharmaceutique pour son utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les excipients pharmaceutiquement acceptables sont choisis dans le groupe comprenant : un carboxyméthyle-dextran, un chitosan, une cyclodextrine ou une combinaison de ceux-ci.
5. Composition pharmaceutique pour son utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que la composition pharmaceutique comprend en outre un acide aminé.

6. Composition pharmaceutique pour son utilisation selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la composition pharmaceutique se présente sous la forme d'une formulation à libération prolongée et/ou retardée.
- 5 7. Composition pharmaceutique pour son utilisation selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que la composition pharmaceutique se présente sous la forme d'une formulation à libération prolongée et/ou retardée enrobée avec un agent d'enrobage gastro-résistant.
- 10 8. Composition pharmaceutique pour son utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la maladie du tractus gastro-intestinale peut être une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (IBD), le syndrome du côlon irritable (IBS), la maladie de Crohn, la recto-colite hémorragique, l'ulcère rectal hémorragique, les lésions concomitantes à une maladie de Behçet, les pochites et
- 15 le cancer.
9. Composition pharmaceutique pour son utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la maladie du tractus gastro-intestinale peut être un cancer du tractus gastro-intestinal et en particulier le cancer de l'intestin grêle et le cancer
- 20 colorectal.

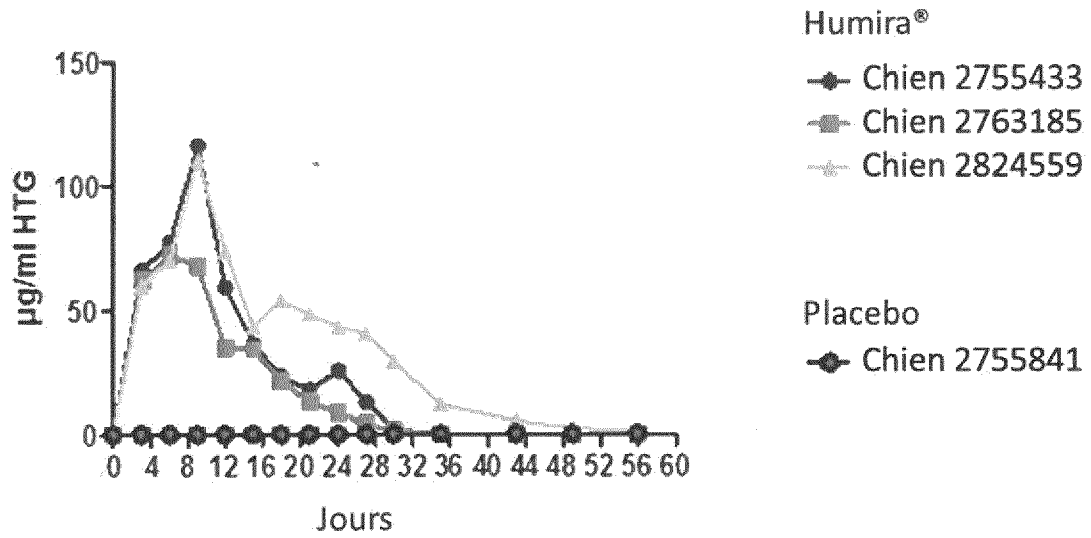


FIGURE 1

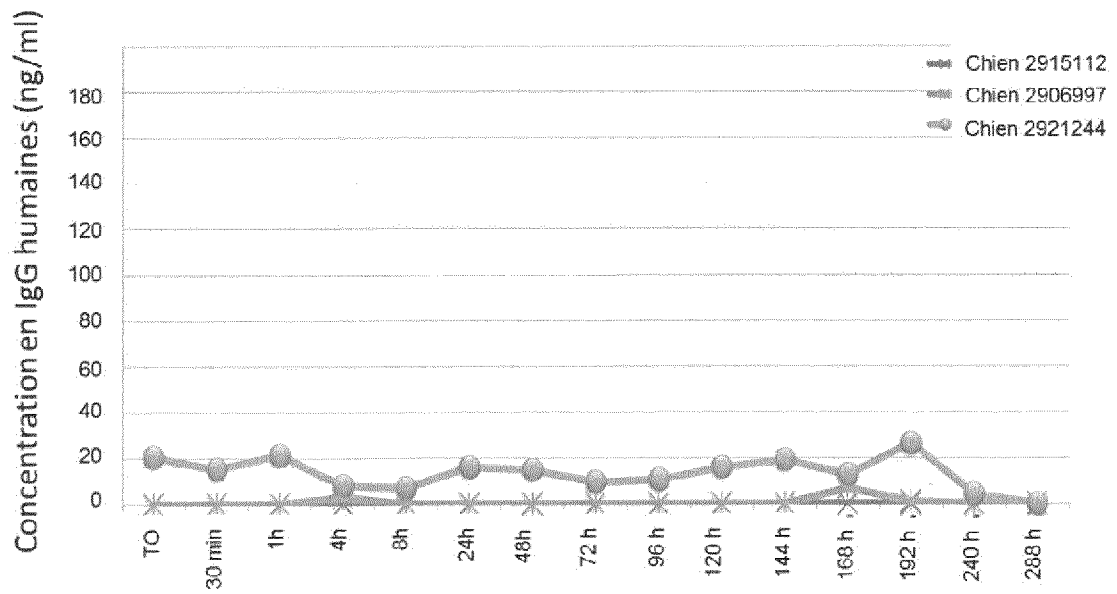


FIGURE 2

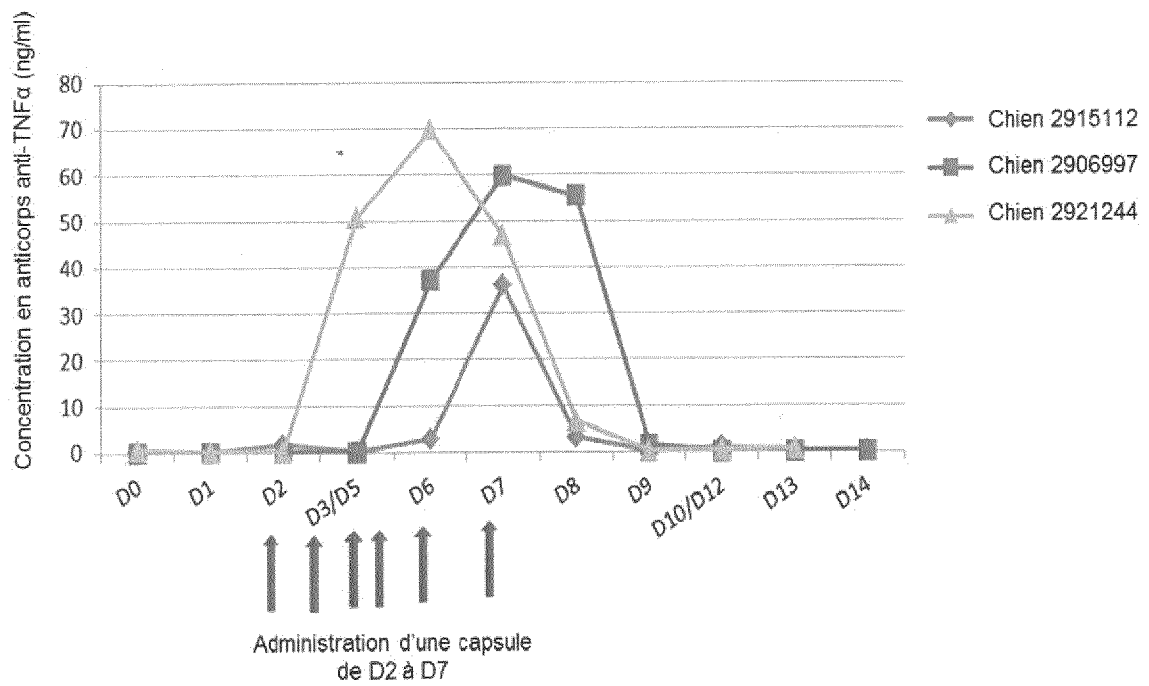


FIGURE 3

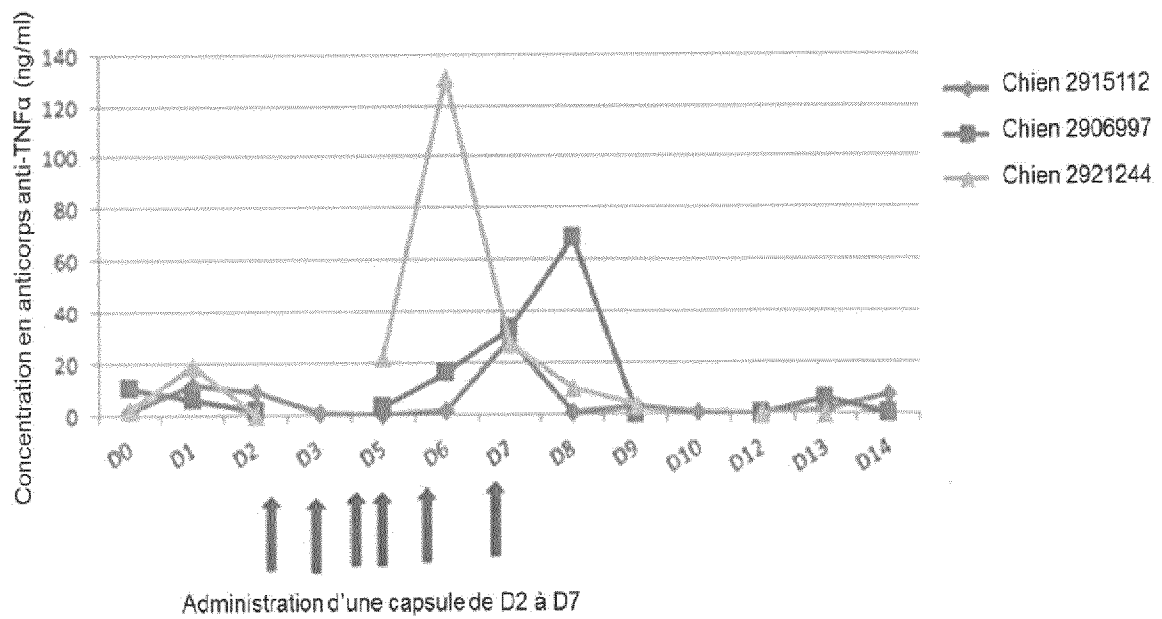


FIGURE 4

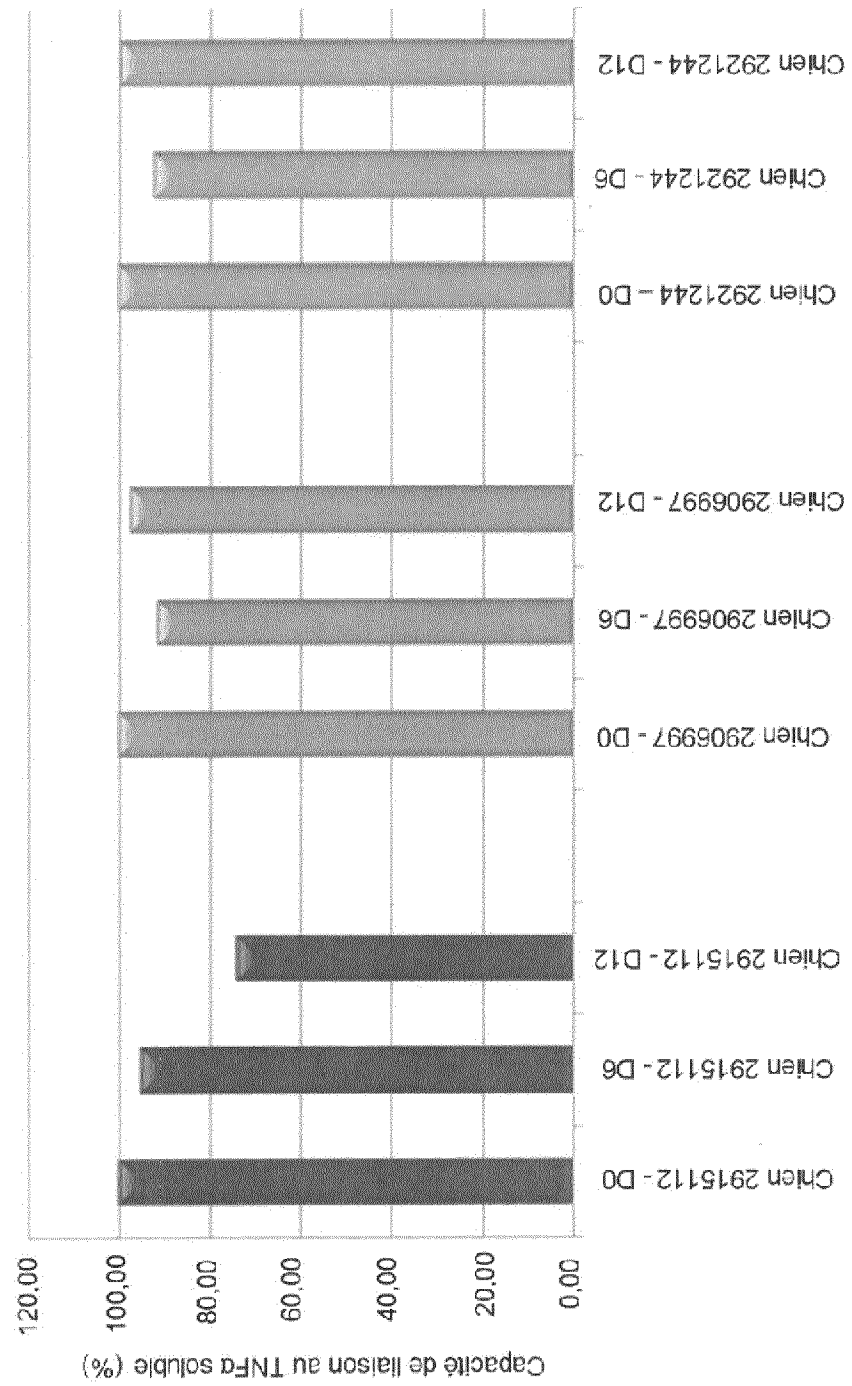


FIGURE 5

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 850097
FR 1762836

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	M. SCOTT HARRIS ET AL: "AVX-470, an Orally Delivered Anti-Tumour Necrosis Factor Antibody for Treatment of Active Ulcerative Colitis: Results of a First-in-Human Trial", JOURNAL OF CROHN'S AND COLITIS, vol. 10, no. 6, 28 janvier 2016 (2016-01-28), pages 631-640, XP055486594, NL ISSN: 1873-9946, DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw036 * The whole document, in particular 2nd paragraph of the Introduction section; Figure 3; last paragraph of the discussion section. *	1-9	A61K39/395 A61K47/36 A61P1/00
X	DEBORAH S. HARTMAN ET AL: "Effects of AVX-470, an Oral, Locally Acting Anti-Tumour Necrosis Factor Antibody, on Tissue Biomarkers in Patients with Active Ulcerative Colitis", JOURNAL OF CROHN'S AND COLITIS, vol. 10, no. 6, 22 janvier 2016 (2016-01-22), pages 641-649, XP055395605, NL ISSN: 1873-9946, DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw026 * The whole document, in particular the title, the first sentence of the abstract, Figures 3 and 4, and page 647, right hand column, 4th paragraph. *	1-9	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) C07K A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
25 juillet 2018		Marinoni J-C	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 850097
FR 1762836

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI	
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes			
X	WO 2015/193622 A1 (LAB FRANCAIS DU FRACTIONNEMENT [FR]) 23 décembre 2015 (2015-12-23) * page 5, ligne 5; revendications 4, 12 * * page 2, ligne 17 - ligne 19; revendications 7,10 *	1-9		
A,D	S. BEN-HORIN ET AL: "Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease : Review: loss of response to anti-TNF in Crohn's disease", ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS., vol. 33, no. 9, 2 mars 2011 (2011-03-02), pages 987-995, XP055494726, GB ISSN: 0269-2813, DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04612.x * The whole document, in particular title, Figures 2 and 3 *	1-9		
A	LIEVEN POUILLON ET AL: "Considerations, challenges and future of anti-TNF therapy in treating inflammatory bowel disease", EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY, vol. 16, no. 10, 4 juillet 2016 (2016-07-04), pages 1277-1290, XP055463339, ASHLEY, LONDON; GB ISSN: 1471-2598, DOI: 10.1080/14712598.2016.1203897	1-9		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
A	WO 2015/073884 A2 (ABBVIE INC [US]) 21 mai 2015 (2015-05-21) ----- -/-	1-9		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur		
25 juillet 2018		Marinoni J-C		
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant				

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 850097
FR 1762836

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	ANSHU KURIAKOSE ET AL: "Immunogenicity of Biotherapeutics: Causes and Association with Posttranslational Modifications", JOURNAL OF IMMUNOLOGY RESEARCH, vol. 2016, 1 janvier 2016 (2016-01-01), pages 1-18, XP055494777, ISSN: 2314-8861, DOI: 10.1155/2016/1298473 -----	1-9	
A	U R MOURA ET AL: "BRAZILIAN ARCHIVES OF BIOLOGY AND TECHNOLOGY Production of Recombinant Proteins in Milk of Transgenic and Non-transgenic Goats INTRODUCTION", BRAZILIAN ARCHIVES OF BIOLOGY AND TECHNOLOGY, vol. 54, no. 5, 1 octobre 2011 (2011-10-01), pages 927-938, XP055464304, BR ISSN: 1516-8913 -----	1-9	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
25 juillet 2018		Marinoni J-C	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1762836 FA 850097

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
 Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **25-07-2018**
 Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2015193622 A1	23-12-2015	AR 100914 A1	09-11-2016
		AU 2015275926 A1	05-01-2017
		CA 2952327 A1	23-12-2015
		CN 106456765 A	22-02-2017
		EP 3157954 A1	26-04-2017
		FR 3022462 A1	25-12-2015
		JP 2017519767 A	20-07-2017
		KR 20170016491 A	13-02-2017
		US 2017121402 A1	04-05-2017
		WO 2015193622 A1	23-12-2015

WO 2015073884 A2	21-05-2015	US 2015139988 A1	21-05-2015
		US 2016319010 A1	03-11-2016
		US 2017306010 A1	26-10-2017
		WO 2015073884 A2	21-05-2015
