



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2238172 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/32 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 1/18 (2006.01)
C07K 16/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.07.09
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.02.21
(86)	European Application Nr.	09709065.8
(86)	European Filing Date	2009.01.28
(87)	The European Application's Publication Date	2010.10.13
(30)	Priority	2008.01.30, US, 24825 P
(84)	Designated Contracting States:	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 ; SE ; SI ; SK ; TR
	Designated Extension States:	AL; BA; RS
(73)	Proprietor	Genentech, Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, US-USA
(72)	Inventor	HARRIS, Reed, J., 1587 Forge Road, San Mateo, CA 94402, US-USA MOTCHNIK, Paul, A., 1020 Lassen Drive, Belmont, CA 94002, US-USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	COMPOSITION COMPRISING ANTIBODY THAT BINDS TO DOMAIN II OF HER2 AND ACIDIC VARIANTS THEREOF
(56)	References Cited:	EP-A- 1 308 455, WO-A-2006/033700, WO-A2-2014/172371, D. AGUS ET AL.: "Phase I clinical study of pertuzumab, a novel HER dimerization inhibitor, in patients with advanced cancer." JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 23, no. 11, 10 April 2005 (2005-04-10), pages 2534-2543, XP008058275 USA, Guillermo I. Tous ET AL.: "Characterization of a Novel Modification to Monoclonal Antibodies: Thioether Cross-link of Heavy and Light Chains", Analytical Chemistry, vol. 77, no. 9, 1 May 2005 (2005-05-01), pages 2675-2682, XP055189954, ISSN: 0003-2700, DOI: 10.1021/ac0500582, M. PERKINS ET AL.: "Determination of the origin of charge heterogeneity in a murine monoclonal antibody." PHARMACEUTICAL RESEARCH, vol. 17, no. 9, September 2000 (2000-09), pages 1110-1117, XP002479461 USA, H. LIU ET AL.: "Heterogeneity of monoclonal antibodies." JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 97, no. 7, July 2008 (2008-07), pages 2426-2447, XP002530921 USA, WANG W ET AL: "ANTIBODY STRUCTURE, INSTABILITY, AND FORMULATION", JOURNAL OF

PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, WASHINGTON, US, vol. 96, no. 1, 1 January 2007 (2007-01-01), pages 1-26, XP009084505, ISSN: 0022-3549, DOI: 10.1002/JPS.20727, ZHANG WEI ET AL.: "Free sulfhydryl in recombinant monoclonal antibodies", BIOTECHNOLOGY PROGRESS, AMERICAN INSTITUTE OF CHEMICAL ENGINEERS, US, vol. 18, no. 3, 1 May 2002 (2002-05-01), pages 509-513, XP002500112, ISSN: 8756-7938, DOI: 10.1021/BP025511Z, R. HARRIS ET AL.: "Identification of multiple sources of charge heterogeneity in a recombinant antibody." JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY. B, BIOMEDICAL SCIENCES AND APPLICATIONS, vol. 752, no. 2, 10 March 2001 (2001-03-10), pages 233-245, XP004317158 The Netherlands

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

- 5 **1.** Sammensetning omfattende et hovedart-HER2-antistoff som omfatter lettkjede og tungkjede aminosyresekvenser i henholdsvis SEQ ID NO. 15 og 16 og binder til domene II i HER2, og sure varianter av dette hovedarts-antistoffet, hvori hovedart-HER2-antistoffet er den antistoffamino-syresekvensstrukturen i sammensetningen som er det kvantitativt dominerende antistoffmolekylet i sammensetningen, og hovedart-HER2-antistoffet og de sure variantene er alle intakte antistoffer, hvori de sure variantene inkluderer en disulfidredusert variant og/eller en ikke-reduserbar variant.
- 10 **2.** Sammensetningen ifølge krav 1, hvori de sure variantene ytterligere omfatter en glykert variant, en deamidert variant og/eller en sialylert variant.
- 15 **3.** Sammensetningen ifølge krav 1 eller krav 2, hvori mengden av den sure varianten er mindre enn 25 %.
- 20 **4.** Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, omfattende en aminoterminal leader-ekstensjonsvariant av hovedartsantistoffet.
- 5.** Sammensetningen ifølge krav 4, hvori den aminoterminal leader-ekstensjonen omfatter eller består av VHS-.
- 25 **6.** Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, ytterligere omfattende en aminosyresekvensvariant av hovedarts-HER2-antistoffet omfattende en C-terminal lysinrest på én eller flere hovedkjeder derav og/eller én eller flere rester av oksidert metionin.
- 30 **7.** Farmasøytisk formulering omfattende sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene i en farmasøytisk akseptabel bærer.
- 35 **8.** Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 7 for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle HER2-positiv kreft hos en pasient, hvori den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 7 i fremgangsmåten administreres til pasienten i en mengde som er effektiv til å behandle kreften.

9. Den farmasøytiske formuleringen for anvendelse ifølge krav 8, hvori den farmasøytiske sammensetningen i fremgangsmåten administreres i kombinasjon med trastuzumab.

5 **10.** Den farmasøytiske formuleringen for anvendelse ifølge krav 8 eller 9, hvori kreften er valgt fra gruppen bestående av brystkreft, eggstokkreft, lungekreft og kolorektal kreft.

10 **11.** Den farmasøytiske formuleringen for anvendelse ifølge krav 8 eller 9, hvori kreften er gastrisk kreft.

15 **12.** Den farmasøytiske formuleringen for anvendelse ifølge krav 8 eller 9, hvori hovedartsantistoffet og de sure variantene har hovedsakelig samme farmakokinetikk.

20 **13.** Fremgangsmåte for å danne en farmasøytisk sammensetning omfattende: (1) å fremstille en sammensetning omfattende et hovedart-HER2-antistoff som omfatter lettkjede og tungkjede aminosyresekvenser i henholdsvis SEQ ID NO. 15 og 16, og som binder til domene II av HER2, og sure varianter av dette hovedart-HER2-antistoffet som inkluderer en disulsidreduert variant og/eller en ikke-reducerbar variant, hvori hovedart-HER2-antistoffet er den antistoffaminosyresekvensstrukturen i sammensetningen som er det kvantitativt dominerende antistoffmolekylet i sammensetningen, og hovedart-HER2-antistoffet og de sure variantene er alle intakte antistoffer, og (2) å evaluere de sure variantene i sammensetningen, og å bekrefte at mengden derav er mindre enn ca. 25 %.

30 **14.** Sammensetningen ifølge krav 13, hvori de sure variantene av hovedantistoff-HER2-antistoffet inkluderer en glykert variant, en deamidert variant og/eller en sialylert variant.

35 **15.** Fremgangsmåten ifølge krav 13 eller 14, hvori trinn (2) omfatter å evaluere de sure variantene ved hjelp av en fremgangsmåte valgt fra gruppen bestående av ionebytte-kromatografi hvori sammensetningen behandles med siladase, redusert kapillær elektroforese med natriumdodecylsulfat (CE-SDS), ikke-reduert CE-SDS, boronat-kromatografi og peptidmapping.

16. Fremgangsmåten ifølge krav 13 eller 14, hvori trinn (2) omfatter å evaluere de sure variantene ved hjelp av ionebyttekromatografi.

5 **17.** Fremgangsmåten ifølge krav 16, som omfatter kationebyttekromatografi ved å anvende en kationebytter med en funksjonell karboksylatgruppe.

10 **18.** Fremgangsmåten ifølge krav 17, hvori betingelsene for kromatografien innebærer: Buffer A på 20mM BisTris, pH 6,0; buffer B på 20mM BisTris, 200 mM NaCl, pH 6,0; og en gradient på 0,5 % buffer B ved 1,0 ml/min.

19. Fremgangsmåten ifølge krav 13 eller 14, omfattende å kombinere sammensetningen med en farmasøytisk akseptabel bærer etter trinn (2).

15 **20.** Fremgangsmåten ifølge krav 13 eller 14, hvori sammensetningen som ble evaluert i trinn (2), er i en farmasøytisk akseptabel bærer.