



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2473527 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/24 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
C07K 16/26 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.04.10
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.11.30
(86)	European Application Nr.	10747895.0
(86)	European Filing Date	2010.09.03
(87)	The European Application's Publication Date	2012.07.11
(30)	Priority	2009.09.03, US, 275816 P 2009.12.18, US, 284502 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 SE SI SK SM TR
(73)	Proprietor	Ablynx N.V., Technologiepark 21, 9052 Ghent-Zwijnaarde, BE-Belgia
(72)	Inventor	BRIGE, Ann, Biezenkouter 15, B-9940 Ertvelde, BE-Belgia LABEUR, Christine, Stijn Streuvelsstraat 28, B-8000 Brugge, BE-Belgia LAUWEREYS, Marc Jozef, Wilgenstraat 2, B-9450 Haaltert, BE-Belgia
(74)	Agent or Attorney	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	STABLE FORMULATIONS OF POLYPEPTIDES AND USES THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A1-2009/095235 WO-A2-2006/122825 WO-A2-2008/142164 WO-A2-2009/109635 WO-A2-2009/115614

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. Formulering omfattende en vandig bærer, en buffer og et polypeptid med SEQ ID NO:
5 1, idet formuleringen blir formulert for administrering til et menneske, hvor polypeptidet har en konsentrasjon på minst 30 mg/ml, hvor bufferen er dinatriumhydrogenfosfat (Na_2HPO_4), PH 7,0 ved en konsentrasjon på 10 mM.
2. Formuleringen ifølge krav 1, hvor polypeptidet har en konsentrasjon på minst
10 60 mg/ml.
3. Formuleringen ifølge krav 2, hvor polypeptidet har en konsentrasjon på minst 80 mg/ml.
4. Formuleringen ifølge krav 1, hvor polypeptidet har en tofaset smeltetemperaturprofil, hvor en T_{m1} er minst 60 °C eller mer, fortrinnsvis minst 61 °C eller mer, mer foretrukket minst 62 °C eller mer, og T_{m2} er minst 65 °C eller mer, fortrinnsvis minst 66 °C eller mer, mer foretrukket minst 67 °C eller mer, målt ved den termiske skiftanalysen og/eller differensialskanning-kalorimetri (DSC).
15 20
5. Formuleringen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor polypeptidet:
- er stabilt under lagring ved en temperatur på 37 ± 5 °C opp til minst 2 uker (fortrinnsvis minst 4 uker, mer foretrukket minst 6 uker, mest foretrukket i minst
25 8 uker eller mer), idet stabiliteten som bestemmes av det faktum at mindre enn 25 % av polypeptidene danner dimerer som anslått ved SE-HPLC.
6. Formuleringen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor ikke mer enn 5 % av polypeptidene danner aggregater som målt ved hjelp av SE-HPLC, undersynlig
30 partikkeltelling, analytisk ultrasentrifugering og/eller dynamisk lysspredning.
7. Formuleringen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor
- minst 80 % (fortrinnsvis 90 %) av polypeptidene beholder sin bindingsaktivitet til
35 RANKL etter lagring ved 37 ± 5 °C opp til minst 2 uker (fortrinnsvis minst 4 uker, mer foretrukket minst 6 uker, mest foretrukket ved minst 8 uker eller mer) sammenlignet med bindingsaktiviteten før lagring, idet bindingsaktiviteten er som målt ved ELISA og/eller Biacore; og/eller

- minst 80 % (fortrinnsvis 90 %) av polypeptidene beholder sin bindingsaktivitet til HSA etter lagring ved 37 ± 5 °C opp til minst 2 uker (fortrinnsvis minst 4 uker, mer foretrukket minst 6 uker, mest foretrukket ved minst 8 uker eller mer) sammenlignet med bindingsaktiviteten før lagring, idet bindingsaktivitet er som målt ved ELISA og/eller Biacore.

8. Formuleringen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, som har en osmolalitet på 290 ± 60 mOsm/kg.

9. Formuleringen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, videre omfattende et salt.

10. Formuleringen ifølge krav 9, hvor saltet er NaCl i en konsentrasjon på 115 mM.

11. Formuleringen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvor formuleringen omfatter et overflateaktivt middel valgt fra Tween20 eller Tween80 i en konsentrasjon opp til 0,01 % (v:v).

12. Formulering ifølge krav 11, hvor SEQ ID NO: 1 er stabilt under mekanisk påkjenning valgt fra:

- risting i 10 s til 1 min
- pressing gjennom en nål (25 G, 26 G, 27 G, 28 G, 29 G eller mer) med en sprøyte,
- rotasjon i to dager ved 10 rpm, og
- omrøring i 1 time ved romtemperatur og 2 dager ved 4 °C ved minst 10 rpm (slik som 50 rpm, 100 rpm eller mer).

13. Formuleringen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 12, omfattende

- 65 mg/ml av SEQ ID NO: 1;
- 10 mM dinatrium-hydrogenfosfat (Na_2HPO_4);
- 115 mM natriumklorid (NaCl);
- 0,01 % Tween80 (v:v).

14. Fremgangsmåte for fremstilling av en formulering ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13, omfattende trinnet med konsentrering av polypeptidet med SEQ ID NO: 1 og utbytting av den med en buffer.

15. Formulering som er fremstilt ved frysetørking eller spraytørking av formuleringen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13.

16. Fremgangsmåte for fremstilling av den frysetørkede eller spraytørkede formulering ifølge krav 15, omfattende trinnet med frysetørking eller spraytørking av en oppløsning ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13.

17. En lukket beholder inneholdende en formulering ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13 eller 15.

18. Farmasøytisk enhetsdoseform som er egnet for parenteral administrering til et menneske, omfattende en formulering ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13 eller 15, i en egnet beholder.

19. Farmasøytisk enhetsdoseform ifølge krav 18, som er egnet for subkutan administrering.

20. Et sett som omfatter en eller flere av de forseglede beholdere ifølge krav 17 og/eller farmasøytiske enhetsdoseformer ifølge hvilket som helst av kravene 18 eller 19, og instruksjoner for anvendelse av formuleringen.

21. Formuleringen, container, farmasøytisk enhetsdosering eller sett ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13, 15 eller 17 til 20, for anvendelse i terapi.

22. Formuleringen, container, farmasøytisk enhetsdosering eller sett ifølge krav 21, hvor sykdommen eller lidelsen er osteoporose, kreft-relaterte bensykdommer, og/eller bentap assosiert med autoimmunitet og/eller viral infeksjon.