



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2475353 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 9/19 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 38/47 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.07.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.04.13
(86)	European Application Nr.	10751675.9
(86)	European Filing Date	2010.09.10
(87)	The European Application's Publication Date	2012.07.18
(30)	Priority	2009.09.11, EP, 09170110
(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
	Designated Extension States:	BA RS
(73)	Proprietor	F.Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, CH-Sveits
(72)	Inventor	ADLER, Michael, Gaenshaldenweg 10, CH-4125 Riehen, CH-Sveits MAHLER, Hanns-Christian, Freie Strasse 10, CH-4001 Basel, CH-Sveits STAUCH, Oliver Boris, Zasius Strasse 49, 79102 Freiburg, DE-Tyskland
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	HIGHLY CONCENTRATED PHARMACEUTICAL FORMULATIONS COMPRISING ANTI-CD20 ANTIBODY
(56)	References Cited:	WO-A1-2006/091871 WO-A1-2009/080541 WO-A2-2005/044859 WO-A2-2007/005608 US-A1- 2007 071 675 US-B1- 6 991 790 BOOKBINDER ET AL: "A recombinant human enzyme for enhanced interstitial transport of therapeutics", JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 114, no. 2, 28 August 2006 (2006-08-28), pages 230-241, XP005625403, ISSN: 0168-3659, DOI: DOI:10.1016/J.JCONREL.2006.05.027

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/>

P A T E N T K R A V

1. Høykonsentrert, stabil farmasøytisk formulering for subkutan administrering av et farmasøytisk aktivt anti-CD20-antistoff, som omfatter:
 - a. 50-350 mg/ml anti-CD20-antistoff;
 - b. 1 til 100 mM av et buffermiddel som gir en pH-verdi på $5,5 \pm 2,0$;
 - c. 1 til 500 mM av en stabilisator eller en blanding av to eller flere stabilisatorer;
 - d. 0,01 til 0,1% av et ikke-ionisk overflateaktivt middel; og
 - e. 1'000 til 16'000 U/ml av et hyaluronidase-enzym, fortrinnsvis omtrent 2'000 U/ml eller 12'000 U/ml.
2. Høykonsentrert og stabil farmasøytisk anti-CD20-antistoff formulering ifølge krav 1, hvor anti-CD20-antistoff-konsentrasjonen er 100 til 150 mg/ml, fortrinnsvis 120 ± 20 mg/ml.
3. Høykonsentrert og stabil farmasøytisk anti-CD20-antistoff formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 2, hvor buffermidlet er i en konsentrasjon på 1 til 50 mM.
4. Høykonsentrert og stabil farmasøytisk anti-CD20-antistoff formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor buffermidlet gir en pH-verdi på 5,5 til 6,5, fortrinnsvis valgt fra gruppen som omfatter 5,5, 6,0, 6,1 og 6,5.
5. Høykonsentrert og stabil farmasøytisk anti-CD20-antistoff formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor buffermidlet er en histidinbuffer.
6. Høykonsentrert og stabil farmasøytisk anti-CD20-antistoff formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor stabilisatoren er et sakkarid, slik som f.eks α,α -trehalosedihydrat eller sukrose.
7. Høykonsentrert og stabil farmasøytisk anti-CD20-antistoff formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor stabilisatoren er ved en konsentrasjon på 15 til 250 mM.

8. Høykonsentrert og stabil farmasøytisk anti-CD20-antistoff formulering ifølge krav 6 eller 7, hvor metionin anvendes som en annen stabilisator.
- 5 9. Høykonsentrert og stabil farmasøytisk anti-CD20-antistoff formulering ifølge krav 8, hvor metionin er til stede i en konsentrasjon på 5 til 25 mM.
- 10 10. Høykonsentrert og stabil farmasøytisk anti-CD20-antistoff formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvor det ikke-ioniske overflateaktive middel er et polysorbat, fortrinnsvis valgt fra gruppen som omfatter polysorbat 20, polysorbat 80, og polyetylen-polypropylen-kopolymer.
- 15 11. Høykonsentrert og stabil farmasøytisk anti-CD20-antistoff formulering ifølge krav 10, hvor konsentrasjonen av polysorbatet er 0,02% (vekt/volum) til 0,08% (vekt/volum).
- 20 12. Høykonsentrert og stabil farmasøytisk anti-CD20-antistoff formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvor hyaluronidase-enzymet er rHuPH20.
- 25 13. Høykonsentrert og stabil farmasøytisk anti-CD20-antistoff formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor anti-CD20-antistoffet er Rituximab.
- 30 14. Høykonsentrert og stabil farmasøytisk anti-CD20-antistoff formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor anti-CD20-antistoffet er Ocrelizumab.
- 35 15. Høykonsentrert og stabil farmasøytisk anti-CD20-antistoff formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor anti-CD20-antistoffet er HuMab<CD20>.
16. Høykonsentrert, stabil farmasøytisk anti-CD20-antistoff formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15, som er stabil ved frysing og tining.
17. Høykonsentrert, stabil farmasøytisk anti-CD20-antistoff formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16, i flytende form.
18. Høykonsentrert, stabil farmasøytisk anti-CD20-antistoff formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 17, i lyofilisert form.

19. Høykonsentrert, stabil farmasøytisk anti-CD20-antistoff formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 18, som omfatter 120 mg/ml Rituximab, 20 mM L-histidin, 210 mM trehalose-dihydrat, 10 mM metionin, 0,06% polysorbat 80, 2000 U/ml rHuPH20 ved pH 5,5.
- 5
20. Formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 18, for anvendelse ved behandling av en sykdom eller lidelse som er mottagelig for behandling med et anti-CD20-antistoff, fortrinnsvis kreft eller en ikke-malign sykdom i et individ, som omfatter å administrere formuleringen beskrevet heri til et individ i en mengde som er effektiv til å behandle nevnte sykdom eller lidelse.
- 10
21. Formulering for anvendelse ifølge krav 20, hvor formuleringen administreres samtidig eller sekvensielt med kjemoterapi.
- 15
22. Formulering for anvendelse ifølge krav 20 eller 21, hvor formuleringen omfatter en fast dose på 1200 mg til 2200 mg av anti-CD20-antistoffet.
23. Formulering for anvendelse ifølge krav 20 eller 21, hvor formuleringen omfatter en fast dose på 1200 mg til 1800 mg av anti-CD20-antistoffet.
- 20
24. Formulering for anvendelse ifølge krav 20 eller 21, hvor formuleringen omfatter en fast dose på 1600 mg til 2200 mg av anti-CD20-antistoffet.