



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2624865 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/395 (2006.01)
A61M 5/315 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.10.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.08.01
(86)	European Application Nr.	11770625.9
(86)	European Filing Date	2011.10.05
(87)	The European Application's Publication Date	2013.08.14
(30)	Priority	2010.10.06, US, 390283 P
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA
(72)	Inventor	DIX, Daniel, B., 55 Memory Trail, Lagrangeville, NY 12540, USA TANG, Xiaolin, 5 Eckerson Court, Old Tappan, NJ07675, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	STABILIZED FORMULATIONS CONTAINING ANTI-INTERLEUKIN-4 RECEPTOR (IL-4R) ANTIBODIES
------	-------	--

(56)	References Cited:	EP-B1- 2 822 587, EP-B9- 2 238 985, WO-A1-2010/042705, WO-A1-2010/053751, WO-A1- 2010/102241, DAUGHERTY A L ET AL: "Formulation and delivery issues for monoclonal antibody therapeutics", ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 58, no. 5-6, 7 August 2006 (2006-08-07), pages 686-706, XP024892149, ISSN: 0169- 409X, DOI: 10.1016/J.ADDR.2006.03.011 [retrieved on 2006-08-07], YATIN R GOKARN ET AL: "Self-buffering antibody formulations", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, WASHINGTON, US, vol. 97, no. 8, 1 August 2008 (2008-08-01) , pages 3051-3066, XP002638374, ISSN: 0022-3549, DOI: 10.1002/JPS.21232 [retrieved on 2007-11-19], TAKAHIKO ITO ET AL: "Effects of subclass change on the structural stability of chimeric, humanized, and human antibodies under thermal stress : Subclass Change and Antibody Thermal Stability", PROTEIN SCIENCE, vol. 22, no. 11, 1 November 2013 (2013-11-01), pages 1542-1551, XP55410767, US ISSN: 0961-8368, DOI: 10.1002/pro.2340, EP-B1- 0 999 853, EP-B1- 2 275 119, EP-B1- 2 328 559, EP-B1- 2 648 750, EP-B1- 2 704 742, 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

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. Stabil flytende farmasøytisk formulering som omfatter:**

- (i) et humant antistoff som spesifikt binder til human interleukin-4-reseptoralfa (hIL-4R α) i en konsentrasjon på opptil 200 mg/ml, hvori det humane antistoffet som
- 5 spesifikt binder til hIL-4R består av to tunge kjeder og to lette kjeder, hvor hver tunge kjede omfatter en region med variabel tung kjede (HCVR) som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 1 og en region med konstant tung kjede som omfatter domenene CH1, CH2 og CH3, og hver lett kjede omfatter en region med variabel lett kjede (LCVR) som omfatter aminosyresekvensen SEQ ID NO:5
- 10 og en region med konstant lett kjede;
- (ii) acetat i en konsentrasjon på 12,5 mM $\pm$ 2 mM;
- (iii) histidin i en konsentrasjon på 20 mM $\pm$ 3 mM;
- (iv) sukrose i en konsentrasjon på 5 % vekt/volum $\pm$ 0,75 % vekt/volum;
- (iv) polysorbat 20 eller polysorbat 80 ved en konsentrasjon på 0,2 % vekt/volum $\pm$
- 15 0,03 % vekt/volum; og
- (vi) arginin i en konsentrasjon på 25 mM $\pm$ 3,75 mM eller i en konsentrasjon på 50 mM $\pm$ 7,5 mM;
- hvori formuleringen har en pH på 5,6 til 6,2, og
- hvori minst 90 % av den opprinnelige formen av antistoffet gjenvinnes etter seks
- 20 måneders lagring ved 5 °C, bestemt ved størrelseseksklusjonskromatografi.

2. Den flytende farmasøytiske formuleringen ifølge krav 1, hvori:

- (a) antistoffet er i en konsentrasjon på 150 mg/ml $\pm$ 50 mg/ml;
- (b) antistoffet er i en konsentrasjon på 100 mg/ml;
- (c) antistoffet er i en konsentrasjon på 150 mg/ml $\pm$ 15 mg/ml; eller
- 25 (d) antistoffet er i en konsentrasjon på 175 mg/ml.

3. Den stabile flytende farmasøytiske formuleringen ifølge krav 1 eller krav 2, som omfatter polysorbat 20 ved en konsentrasjon på 0,2 % $\pm$ 0,03 % vekt/volum.

4. Den stabile flytende farmasøytiske formuleringen ifølge krav 1 eller krav 2, som omfatter polysorbat 80 ved en konsentrasjon på $0,2 \% \pm 0,03 \%$ vekt/volum.
5. Den stabile flytende farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 4, som omfatter arginin ved en konsentrasjon på $25 \text{ mM} \pm 3,75 \text{ mM}$.
- 5 6. Den stabile flytende farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 4, som omfatter arginin ved en konsentrasjon på $50 \text{ mM} \pm 7,5 \text{ mM}$.
7. Den stabile flytende farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori:
- (a) viskositeten til væsken er mindre enn eller lik $35 \pm 3,5 \text{ cPoise}$;
- 10 (b) viskositeten til væsken er $21,5 \pm 13,5 \text{ cPoise}$;
- (c) viskositeten til væsken er $11 \pm 1,1 \text{ cPoise}$ eller $8,5 \pm 0,85 \text{ cPoise}$; og/eller
- (d) osmolaliteten til væsken er $290 \pm 20 \text{ mOsm/kg}$.
8. Den stabile flytende farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori:
- 15 (a) minst 95 % av den opprinnelige formen av antistoffet gjenvinnes etter seks måneders lagring ved 5°C , bestemt ved størrelsesseksklusjonskromatografi;
- (b) minst 98 % av den opprinnelige formen av antistoffet gjenvinnes etter seks måneders lagring ved 5°C , bestemt ved størrelsesseksklusjonskromatografi;
- (c) minst 90 % av den opprinnelige formen av antistoffet gjenvinnes etter seks måneders lagring ved 45°C , bestemt ved størrelsesseksklusjonskromatografi;
- 20 (d) minst 45 % av antistoffet som gjenvinnes etter seks måneders lagring ved 45°C er en sur form, bestemt ved kationbyttekromatografi; eller
- (e) minst 4 % av antistoffet som gjenvinnes etter seks måneders lagring ved 25°C aggregeres, bestemt ved størrelsesseksklusjonsbyttekromatografi.
- 25 9. Den stabile flytende farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene inneholdt i:
- (a) et hetteglass;
- (b) en sprøyte; eller

(c) en mikroinfusor.

10. Den stabile flytende farmasøytiske formuleringen ifølge krav 9, som inneholdes i en sprøyte hvori:

(a) sprøyten omfatter et fluorkarbonbelagt stempel; og/eller

5 (b) sprøyten er en lavwolframsprøyte.

11. Stabil flytende farmasøytisk formulering som omfatter:

(i) 150 mg/ml $\pm$ 50 mg/ml av et humant antistoff som spesifikt binder til hIL-4R α , hvori antistoffet består av to tunge kjeder og to lette kjeder, idet hver tunge kjede omfatter en region med variabel tung kjede (HCVR) som omfatter
 10 aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 1 og en region med konstant tung kjede som omfatter domenene CH1, CH2 og CH3 og hver lette kjede omfatter en region med variabel lett kjede (LCVR) som omfatter aminosyresekvensen SEQ ID NO: 5 og en region med konstant lett kjede; (ii) 12,5 mM $\pm$ 2 mM acetat; (iii) 20 mM $\pm$ 3 mM histidin; (iv) 5 % $\pm$ 0,75 % sukrose; (v) 0,2 % $\pm$ 0,03 % polysorbat 20; og
 15 (vi) 25 mM $\pm$ 3,75 mM arginin, ved en pH på 5,9 $\pm$ 0,5, og

hvori minst 98 % av den opprinnelige formen av antistoffet gjenvinnes etter seks måneders lagring ved 5 °C, bestemt ved størrelsesseksklusjonskromatografi.

12. Stabil flytende farmasøytisk formulering som omfatter: (i) 150 mg/ml $\pm$ 50 mg/ml av et humant antistoff som spesifikt binder til hIL-4R α , hvori antistoffet
 20 består av to tunge kjeder og to lette kjeder, idet hver tunge kjede omfatter en region med variabel tung kjede (HCVR) som omfatter aminosyresekvensen SEQ ID NO: 1 og en region med konstant tung kjede som omfatter domenene CH1, CH2 og CH3, og hver lette kjede omfatter en region med variabel lett kjede (LCVR) som omfatter aminosyresekvensen SEQ ID NO: 5 og en region med
 25 konstant lett kjede; (ii) 12,5 mM $\pm$ 2 mM acetat; (iii) 20 mM $\pm$ 3 mM histidin; (iv) 5 % $\pm$ 0,75 % sukrose; (v) 0,2 % $\pm$ 0,03 % polysorbat 80; og (vi) 25 mM $\pm$ 3,75 mM arginin, ved en pH på 5,9 $\pm$ 0,5 og

hvori minst 98 % av den opprinnelige formen av antistoffet gjenvinnes etter seks måneders lagring ved 5 °C, bestemt ved størrelsesseksklusjonskromatografi.

13. Stabil flytende farmasøytisk formulering som omfatter: (i) 175 mg/ml av et humant antistoff som spesifikt binder til hIL-4R α , hvori antistoffet består av to tunge kjeder og to lette kjeder, idet hver tunge kjede omfatter en region med variabel tung kjede (HCVR) som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 1 og en region med konstant tung kjede som omfatter domenene CH1, CH2 og CH3, og hver lette kjede omfatter en region med variabel lett kjede (LCVR) som omfatter aminosyresekvensen SEQ ID NO:5 og en region med konstant lett kjede; (ii) 12,5 mM $\pm$ 2 mM acetat; (iii) 20 mM $\pm$ 3 mM histidin; (iv) 5 % $\pm$ 0,75 % sukrose; (v) 0,2 % $\pm$ 0,03 % polysorbat 20; og (vi) 50 mM $\pm$ 3,75 mM arginin, ved en pH på 5,9 $\pm$ 0,5, og

hvori minst 98 % av den opprinnelige formen av antistoffet gjenvinnes etter seks måneders lagring ved 5 °C, bestemt ved størrelsesseksklusjonskromatografi.

14. Stabil flytende farmasøytisk formulering som omfatter: (i) 175 mg/ml av et humant antistoff som spesifikt binder til hIL-4R α , hvori antistoffet består av to tunge kjeder og to lette kjeder, idet hver tunge kjede omfatter en region med variabel tung kjede (HCVR) som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 1 og en region med konstant tung kjede som omfatter domenene CH1, CH2 og CH3, og hver lette kjede omfatter en region med variabel lett kjede (LCVR) som omfatter aminosyresekvensen SEQ ID NO:5 og en region med konstant lett kjede; (ii) 12,5 mM $\pm$ 2 mM acetat; (iii) 20 mM $\pm$ 3 mM histidin; (iv) 5 % $\pm$ 0,75 % sukrose; (v) 0,2 % $\pm$ 0,03 % polysorbat 80; og (vi) 50 mM $\pm$ 3,75 mM arginin, ved en pH på 5,9 $\pm$ 0,5, og

hvori minst 98 % av den opprinnelige formen av antistoffet gjenvinnes etter seks måneders lagring ved 5 °C, bestemt ved størrelsesseksklusjonskromatografi.

15. Den stabile flytende farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til 14, hvori:

(a) viskositeten til væsken er 11 $\pm$ 1,1 cPoise eller 8,5 $\pm$ 0,85 cPoise; eller

(b) osmolaliteten til væsken er 290 $\pm$ 20 mOsm/kg.

16. Den stabile flytende farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til 15, hvori:

- (a) minst 90 % av den opprinnelige formen av antistoffet gjenvinnes etter seks måneders lagring ved 45 °C, bestemt ved størrelseseksklusjonskromatografi;
- (b) minst 45 % av antistoffet som gjenvinnes etter seks måneders lagring ved 45 °C er en sur form, bestemt ved kationbyttekromatografi; eller
- 5 (c) minst 4 % av antistoffet som gjenvinnes etter seks måneders lagring ved 25 °C aggregeres, bestemt ved størrelseseksklusjonsbyttekromatografi.