



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2687202 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 38/47 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 47/20 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

C07K 16/32 (2006.01)

A61K 47/18 (2017.01)

A61K 47/42 (2017.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.06.26
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.05.10
(86)	European Application Nr.	13166031.8
(86)	European Filing Date	2010.07.28
(87)	The European Application's Publication Date	2014.01.22
(30)	Priority	2009.07.31, EP, 09167025
(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
(62)	Divided application	EP2459167, 2010.07.28
(73)	Proprietor	F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Sveits
(72)	Inventor	Adler, Michael, 79540 Loerrach, Tyskland Grauschopf, Ulla, 4125 Riehen, Sveits Mahler, Hanns-Christian, 79541 Loerrach, Tyskland Stauch, Oliver Boris, 89160 Dornstadt, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **Subcutaneous anti-her2 antibody formulation**

(56) References

Cited:

WO-A1-2008/150949, US-A1- 2006 088 523, US-B1- 6 267 958, WO-A2-2005/023328, US-A1- 2007 071 675, US-A1- 2002 035 736, US-A1- 2006 104 968, 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
SHIRE STEVEN J ET AL: "Challenges in the development of high protein concentration formulations", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY AND AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, US, vol. 93, no. 6, 1 June 2004 (2004-06-01), pages 1390-1402, XP009108986, ISSN: 0022-3549, DOI: 10.1002/JPS.20079
CHI EVA Y ET AL: "Physical stability of proteins in aqueous solution: Mechanism and driving forces in nonnative protein aggregation", PHARMACEUTICAL RESEARCH, SPRINGER US, NEW YORK, vol. 20, no. 9, 1 September 2003 (2003-09-01), pages 1325-1336, XP002475010, ISSN: 0724-8741, DOI: 10.1023/A:1025771421906

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. En flytende, høykonsentrert, stabil farmasøytisk anti-HER2-antistoffformulering av et farmasøytisk aktivt anti-HER2-antistoff for subkutan injeksjon, omfattende:

- a. omtrent 50 til 350 mg/ml anti-HER2-antistoff;
- b. omtrent 1 til 100 mM av et buffermiddel som gir en pH på $5,5 \pm 2,0$;
- c. omtrent 1 til 500 mM av en stabilisator eller en blanding av to eller flere stabilisatorer;
- d. omtrent 0,01 til 0,08 % (vekt/volum) av et ikke-ionisk overflateaktivt middel; og
- e. omtrent 1500 til omtrent 12000 U/ml av et hyaluronidase-enzym, hvori uttrykket "omtrent" betyr variasjoner på ± 10 % av den spesifikke verdien.

2. Den flytende, høykonsentrerte, stabile farmasøytiske anti-HER2-antistoffformuleringen ifølge krav 1, omfattende omtrent 2000 til omtrent 12000 U/ml av hyaluronidase-enzymet.

3. Den flytende, høykonsentrerte, stabile farmasøytiske anti-HER2 antistoffformuleringen ifølge krav 1, omfattende omtrent 12000 U/ml av hyaluronidase-enzymet.

4. Den flytende, høykonsentrerte, stabile farmasøytiske anti-HER2-antistoffformuleringen ifølge krav 1, omfattende omtrent 2000 U/ml av hyaluronidase-enzymet.

5. Den flytende, høykonsentrerte, stabile farmasøytiske anti-HER2-antistoffformuleringen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori hyaluronidase-enzymet er rHuPH20.

6. Den flytende, høykonsentrerte, stabile farmasøytiske anti-HER2-antistoffformuleringen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori buffermidlet gir en pH på omtrent 5,0 til omtrent 6,5, hvori uttrykket "omtrent" betyr variasjoner på ± 10 % av den spesifikke verdien.

7. Den flytende, høykonsentrerte, stabile farmasøytiske anti-HER2-antistoffformuleringen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori buffermidlet tilveiebringer en pH på $5,5 \pm 0,6$.

8. Den flytende, høykonsentrerte, stabile farmasøytiske anti-HER2-antistoffformuleringen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori buffermidlet gir en pH på omtrent 5,3 til omtrent 5,8, hvori uttrykket "omtrent" betyr variasjoner på ± 10 % av den spesifikke verdien.

9. Den flytende, høykonsentrerte, stabile farmasøytiske anti-HER2 antistoffformuleringen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori anti-HER2 antistoffkonsentrasjonen er 100 til 150 mg/ml, 120 ± 18 mg/ml, omtrent 110 mg/ml 120 mg/ml, eller omtrent 130 mg/ml, henholdsvis.

10. Den flytende, høykonsentrerte, stabile farmasøytiske anti-HER2-antistoffformuleringen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori buffermidlet er i en konsentrasjon på 1 til 50 mM.

11. Den flytende, høykonsentrerte, stabile farmasøytiske anti-HER2-antistoffformuleringen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori buffermidlet er en histidinbuffer, fortrinnsvis 20 mM histidin/HCl.

12. Den flytende, høykonsentrerte, stabile farmasøytiske anti-HER2-antistoffformuleringen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori stabilisatoren er

et sakkarid.

13. Den flytende, høykonsentrerte, stabile farmasøytiske anti-HER2-antistoffformuleringen ifølge krav 12, hvori sakkaridet er α,α -trehalosedihydrat eller sukrose.

14. Den flytende, høykonsentrerte, stabile farmasøytiske anti-HER2 antistoffformuleringen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvori stabilisatoren er i en konsentrasjon på 15 til 250 mM eller omtrent 210 mM, henholdsvis.

15. Den flytende, høykonsentrerte, stabile farmasøytiske anti-HER2 antistoffformuleringen ifølge hvilket som helst 1 til 14, hvor metionin brukes som en andre stabilisator, fortrinnsvis i en konsentrasjon på 5 til 15 mM.

16. Den flytende, høykonsentrerte, stabile farmasøytiske anti-HER2-antistoffformuleringen ifølge krav 15, hvori metioninkonsentrasjonen er 10 mM.

17. Den flytende, høykonsentrerte, stabile farmasøytiske anti-HER2-antistoffformuleringen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 16, hvori det ikke-ioniske overflateaktive midlet er et polysorbat valgt fra gruppen bestående av polysorbat 20, polysorbat 80 og polyetylen-polypropylen-kopolymer.

18. Den flytende, høykonsentrerte, stabile farmasøytiske anti-HER2-antistoffformuleringen ifølge krav 17, hvori det ikke-ioniske overflateaktive midlet er polysorbat 20.

19. Den flytende, høykonsentrerte, stabile farmasøytiske anti-HER2 antistoffformuleringen ifølge krav 17 eller krav 18, hvori konsentrasjonen av polysorbatet er 0,02 % (vekt/vol), 0,04 % (vekt/vol) eller 0,06 % (vekt/vol), henholdsvis.

20. Den flytende, høykonsentrerte, stabile farmasøytiske anti-HER2-antistoffformuleringen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 19, hvori anti-HER2-antistoffet er valgt fra gruppen bestående av Trastuzumab, Pertuzumab, T-DM1 eller en kombinasjon av slike antistoffer.

21. Den flytende, høykonsentrerte, stabile farmasøytiske anti-HER2-antistoffformuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 20 for bruk i behandlingen av en kreft eller en ikke-malign sykdom som kan behandles med et anti-HER2-antistoff.

22. En injeksjonsanordning omfattende en høykonsentrert, stabil farmasøytisk anti-HER2-antistoffformulering ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 20.

23. Injeksjonsanordningen ifølge krav 22, hvori formuleringen administreres samtidig eller sekvensielt med et kjemoterapeutisk middel.

24. Den flytende, høykonsentrerte, stabile farmasøytiske anti-HER2 antistoffformuleringen ifølge krav 21 for bruk ifølge krav 21, hvori formuleringen administreres subkutan med et injeksjonsvolum på 1 til 15 ml.

25. Den flytende, høykonsentrerte, stabile farmasøytiske anti-HER2 antistoffformuleringen ifølge krav 24 for bruk ifølge krav 24, hvori formuleringen administreres subkutan med et injeksjonsvolum på 5 ml.

26. Den flytende, høykonsentrerte, stabile farmasøytiske anti-HER2 antistoffformuleringen ifølge krav 24 eller krav 25 for bruk ifølge krav 24 eller krav 25, hvori hele volumet av injeksjonsvæsken administreres innen en tidsperiode på 1 til 10

minutter, fortrinnsvis 2 til 6 minutter, mest foretrukket 3 +/- 1 minutter.

27. Den flytende, høykonsentrerte, stabile farmasøytiske anti-HER2-antistoffformuleringen ifølge krav 21, 24, 25 eller 26 for bruk ifølge krav 21, 24, 25 eller 26, hvori formuleringen administreres som subkutan injeksjon, hvorved administreringen gjentas flere ganger med tidsintervaller på 3 uker.