



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2691112 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.08.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.05.23
(86)	European Application Nr.	12763896.3
(86)	European Filing Date	2012.03.29
(87)	The European Application's Publication Date	2014.02.05
(30)	Priority	2011.03.31, US, 201161470121 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	Merck Sharp & Dohme Corp., 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, US-USA
(72)	Inventor	SHARMA, Manoj K., 556 Morris Avenue, Summit, NJ 07901-1330, US-USA NARASIMHAN, Chakravarthy Nachu, 556 Morris Avenue, Summit, NJ 07901-1330, US-USA GERGICH, Kevin James, 351 N. Sumneytown Pike, North Wales, PA 19454, US-USA KANG, Soonmo Peter, 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, US-USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	STABLE FORMULATIONS OF ANTIBODIES TO HUMAN PROGRAMMED DEATH RECEPTOR PD-1 AND RELATED TREATMENTS
(56)	References Cited:	WO-A1-2008/157409, US-A1- 2010 266 617, 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], 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, US-A1- 2006 029 599, WANG WEI ED - BARRATT GILLIAN ET AL: "Instability, stabilization, and formulation of liquid protein pharmaceuticals", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER BV, NL, vol. 185, no. 2, 20 August 1999 (1999-08-20), pages 129-188, XP002616539, ISSN: 0378-5173, DOI: 10.1016/S0378-5173(99)00152-0, WO-A1-2008/156712

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/>

5 Patentkrav

1. Stabil lyofilisert formulering av et anti-humant PD-1-antistoff, fremstilt ved lyofilisering av en vandig løsning som omfatter:

- a) 25-100 mg/ml av det anti-humane PD-1 antistoffet;
 - 10 b) 70 mg/ml sukrose;
 - c) 0,2 mg/ml polysorbat 80; og
 - d) 10 mM histidinbuffer ved pH 5,0 - pH 6,0, og
- hvor antistoffet omfatter:
- lettkjede som omfatter aminosyrerestene 20 til 237 ifølge SEQ ID NO: 36 og en
- 15 tungkjede som omfatter aminosyrerestene 20 til 466 ifølge SEQ ID NO:31

2. Stabil flytende farmasøytisk formulering av et anti-humant PD-1-antistoff, som omfatter:

- a) 25-100 mg/ml av det anti-humane PD-1 antistoffet;
 - 20 b) 70 mg/ml sukrose;
 - c) 0,2 mg/ml polysorbat 80; og
 - d) 10 mM histidinbuffer ved pH 5,0 - pH 6,0,
- hvor antistoffet omfatter:
- lettkjede som omfatter aminosyrerestene 20 til 237 ifølge SEQ ID NO: 36 og en
- 25 tungkjede som omfatter aminosyrerestene 20 til 466 ifølge SEQ ID NO:31.

3. Formuleringen ifølge krav 1 eller 2, hvor det anti-humane PD-1-antistoffet er til stede ved 25 mg/ml i den vandige løsningen.

30 **4.** Formuleringen ifølge krav 1, 2 eller 3, hvor den vandige løsningen har en pH på 5,5.

5. Formuleringen ifølge ett foregående krav, hvor antistoffet er h409A11.

35 **6.** Den stabile lyofiliserte farmasøytiske formuleringen ifølge krav 1, hvor den vandige løsningen omfatter 25,0 mg/ml av det anti-humane PD-1-antistoffet, 1,55 mg/ml histidin, 0,2 mg/ml polysorbat 80, 70 mg/ml sukrose og har en pH på 5,5; hvor det anti-humane PD-1 antistoffet er h409A11.

7. Flytende farmasøytisk formulering ifølge ett av kravene 2 til 6, for anvendelse i en behandlingsmetode ved terapi.

8. Den flytende farmasøytiske formuleringen for anvendelse ifølge krav 7, hvori terapien er kreftbehandling.

9. Den flytende farmasøytiske formuleringen for anvendelse ifølge krav 8, hvori en dose valgt fra 1,0, 3,0 og 10 mg/kg administreres i intervaller på 14 dager eller 21 dager gjennom behandlingsforløpet.

10. Den flytende farmasøytiske formuleringen for anvendelse ifølge krav 8, hvori det anti-humane PD-1-antistoffet eller antigenbindende fragmentet derav administreres i en dose på 5,0 mg/kg eller 10 mg/kg administrert ved intervaller hver 2. uke eller hver 3. uke gjennom behandlingsforløpet.

11. Den flytende farmasøytiske formuleringen for anvendelse ifølge krav 8, hvori behandlingen er behandling av melanom, hvori det anti-humane PD-1-antistoffet eller antigenbindende fragmentet derav administreres i en dose på 3,0 mg/kg, administrert ved intervaller hver 3. uke gjennom behandlingsforløpet.

12. Den flytende farmasøytiske formuleringen for anvendelse ifølge krav 8, som administreres i en 30 minutters IV-infusjon.

13. Den flytende farmasøytiske formuleringen for anvendelse ifølge ett av kravene 8-12, hvori behandlingen er av et opprinnelig individ.

14. Den flytende farmasøytiske formuleringen for anvendelse ifølge ett av kravene 8-12, hvori behandlingen er av et individ som er blitt behandlet tidligere med kjemoterapeutika.