



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2864346 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 1/36 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.02.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.10.17
(86)	European Application Nr.	12728608.6
(86)	European Filing Date	2012.06.21
(87)	The European Application's Publication Date	2015.04.29
(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	Synthon Biopharmaceuticals B.V., Microweg 22, 6545 CM Nijmegen, Nederland
(72)	Inventor	KOKKE, Bastiaan Pieter Arian, c/o Synthon Biopharmaceuticals B.V.Microweg 22, NL-6545 CM Nijmegen, Nederland VAN WIJK-BASTEN, Everdina Josephina Wilhelmina, c/o Synthon Biopharmaceuticals B.V.Microweg 22, NL-6545 CM Nijmegen, Nederland DE BEIJER, Thomas Antonius Bernardus, c/o Synthon Biopharmaceuticals B.V.Microweg 22, NL-6545 CM Nijmegen, Nederland EPPINK, Michel Hendrikus Maria, c/o Synthon Biopharmaceuticals B.V.Microweg 22, NL-6545 CM Nijmegen, Nederland MARZÁ PÉREZ, Maria, c/o Synthon Biopharmaceuticals B.V.Microweg 22, NL-6545 CM Nijmegen, Nederland
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge

(54)	Title	METHOD OF PURIFYING AN ANTIBODY
(56)	References Cited:	LIU H F ET AL: "Recovery and purification process development for monoclonal antibody production", MABS, LANDES BIOSCIENCE, US, vol. 2, no. 5, 1 September 2010 (2010-09-01), pages 480-499, XP055027612, ISSN: 1942-0862, DOI: 10.4161/MABS.2.5.12645 [retrieved on 2010-09-01], WO-A2-2011/015920, IYER H ET AL: "CONSIDERATIONS DURING DEVELOPMENT OF A PROTEIN A-BASED ANTIBODY PURIFICATION PROCESS", BIOP, CLEVELAND,OH, US, vol. 15, no. 1, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 14-16, 18, 2, XP008043499,, PETE GAGNON: "Technology trends in antibody purification", JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY, vol. 1221, 20 October 2011 (2011-10-20), pages 57-70, XP028436036, ISSN: 0021-9673, DOI: 10.1016/J.CHROMA.2011.10.034 [retrieved on 2011-10-20], WO-A2-2011/012637, J. BASELGA ET AL: "Phase II Trial of Pertuzumab and Trastuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer That Progressed During Prior Trastuzumab Therapy", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 28, no. 7, 1 February 2010 (2010-02-01), pages 1138-1144, XP055029441, ISSN: 0732-183X, DOI: 10.1200/JCO.2009.24.2024, WO-A2-2012/013682

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. Fremgangsmåte for rensing av en antistoffblanding, som omfatter at en ultrafiltrerings-diafiltrering (UF / DF)-renset antistoffblanding, hvori nevnte UF/DF-rensete antistoffblanding har en antistoffkonsentrasjon på 5 til 250 mg/ml, slik som 10 til 150 mg/ml og 15 til 100 mg/ml, og antistoffet fremstilles i eukaryotiske celler og gjennomgår anionbytterkromatografi (AEX) for å danne en farmasøytisk-ren antistoffblanding, hvori nevnte AEX er det siste kromatografiske rensingstrinn og utføres i en gjennomstrømningsmodus etter det endelige UF/DF-trinnet, og hvori nevnte farmasøytisk rene antistoffblanding har en vertscelleprotein-konsentrasjon på 10 ppm eller mindre og en DNA-konsentrasjon på 20 ppb eller mindre.
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, som videre omfatter å fylle ampuller med den nevnte farmasøytisk-rene antistoffblanding.
3. Fremgangsmåte ifølge krav 2, som videre omfatter aseptisk filtrering av nevnte farmasøytisk-rene antistoffblanding før fyllingstrinnet.
4. Fremgangsmåte ifølge krav 3, som videre omfatter minst ett av følgende trinn før fyllingstrinnet: (a) tilsette et hjelpestoff til nevnte farmasøytisk-rene antistoffblanding; (b) konsentrere nevnte farmasøytisk-rene antistoffblanding; (c) fortynne nevnte farmasøytisk-rene antistoffblanding; og / eller (d) justere pH-en av nevnte farmasøytisk-rene antistoffblanding.
5. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, som videre omfatter at en delvis-renset antistoffblanding gjennomgår UF/DF for å danne nevnte UF/DF-rensete antistoffblanding.
6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, som videre omfatter at en antistoff cellekultur-høsting gjennomgår et antistoff-fangsttrinn og eventuelt minst ett poleringstrinn for å danne nevnte delvis-rensete antistoffblanding.
7. Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvori nevnte fangsttrinn benytter affinitetskromatografi, så som Protein A-kromatografi.

8. Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvori nevnte fangsttrinn benytter kationbytterkromatografi (CEX), hydrofob ladningsinduksjonskromatografi (HCIC) eller blandet-moduskromatografi.
- 5 9. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 6 til 8, hvori minst ett poleringstrinn utføres etter nevnte fangsttrinn.
- 10 10. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvori i det minste ett poleringstrinn er valgt fra gruppen bestående av ionbytterkromatografi (IEX), hydrofob interaksjonskromatografi (HIC) og hydroksyapatittkromatografi.
- 15 11. Fremgangsmåte for rensing av en antistoffblanding, som omfatter:
at en antistoff eukaryotisk cellekultur-høsting gjennomgår
affinitetskromatografi, slik som protein A-kromatografi, for å danne en
ubearbeidet antistoffblanding;
at den ubearbeidet antistoffblandingen gjennomgår i det minste ett
poleringstrinn for å danne en delvis-renset antistoffblanding;
at den delvis-renset antistoffblandingen gjennomgår et UF/DF-trinn for å
danne en UF/DF-renset antistoffblanding; og
20 at den UF/DF-rensete antistoffblandingen, hvori nevnte UF/DF-rensete antistoffblanding har en antistoffkonsentrasjon på 5 til 250 mg/ml, slik som 10 til 150 mg/ml og 15 til 100 mg/ml, gjennomgår anionbytterkromatografi (AEX) for å danne en farmasøytisk-ren antistoffblanding, hvor nevnte AEX er det siste kromatografiske rensingstrinn og utføres i en
25 gjennomstrømningsmodus etter endelig UF/DF-trinn, og hvor nevnte farmasøytisk-rene antistoffblanding har en vertscelleprotein-konsentrasjon på 10 ppm eller mindre og en DNA-konsentrasjon på 20 ppb eller mindre.
- 30 12. Fremgangsmåte ifølge krav 11, som videre omfatter at nevnte farmasøytisk-rene antistoffblanding gjennomgår et virusfjerningstrinn, slik som nanofiltrering.
- 35 13. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvori i det minste ett poleringstrinn omfatter at ubearbeidet-antistoffblanding gjennomgår minst ett ionbytterkromatografi (IEX)-trinn.
14. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvori antistoffet er trastuzumab eller pertuzumab.