



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2895188 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 14/705 (2006.01)
C07K 1/16 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.05.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.11.15
(86)	European Application Nr.	13838016.7
(86)	European Filing Date	2013.09.10
(87)	The European Application's Publication Date	2015.07.22
(30)	Priority	2012.09.11, US, 201261699552 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	Coherus Biosciences, Inc., 201 Redwood Shores Parkway Suite 200, Redwood City, CA 94065, US-USA
(72)	Inventor	ARAKAWA, Tsutomu, 3957 Corte Cancion, Thousand Oaks, CA 91360, US-USA FARRAR, Douglas, 4601 Oxford Rd., Longmont, CO 80503, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Novagraaf Brevets, Bâtiment O2, 2, rue Sarah Bernhardt CS90017, FR-92665 ASNIÈRES-SUR-SEINE CEDEX, Frankrike

(54)	Title	CORRECTLY FOLDED ETANERCEPT IN HIGH PURITY AND EXCELLENT YIELD
(56)	References Cited:	WO-A1-2004/017955, WO-A1-2011/015926, WO-A2-2011/141926, MAAS ET AL.: 'A Role for Protein Misfolding in Immunogenicity of Biopharmaceuticals' JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY vol. 282, no. 4, 29 November 2006, pages 2229 - 2236, XP002430064, US-A1- 2012 208 986, US-A1- 2013 101 584, US-A1- 2011 129 468

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/>

RIKTIG FOLDET ETANERCEPT MED HØY RENHET OG UTMERKET AVKASTNING

Krav

1. En kromatografimetode med blandet modus for å skille et riktig foldet etanercept fra
5 et feil foldet
etanercept, som består av trinnene:

(a) binding av en første etanerceptholdig proteinblanding som består av både
riktig foldede og feil foldede former av etanercept til et blandet
10 kromatografiresin som har både ioneutvekslingsdeler og hydrofobe deler.

(b) eluere riktig foldet etanercept fra blandet resin ved å bringe en saltløsning i
kontakt med det blandede resinet for å oppnå en andre proteinblanding med
større andel riktig foldet etanercept enn den første etanerceptblandingen.

2. Metoden i krav 1, der det blandede kromatografiresinet er et Capto™ MMC blandet
kromatografiresin eller Capto™ Adhere blandet kromatografiresin.

3. Metoden i krav 1, der feil foldet etanercept utgjør under omtrent 10 wt.% av eluatet
20 oppnådd i trinn (b); det riktig foldede etanerceptet utgjør over 90 wt.% av eluatet
oppnådd i trinn (b); og en kombinert mengde riktig foldet og feil foldet etanercept
utgjør minst omtrent 95 wt.% av eluatet oppnådd i trinn (b).

4. Metoden i krav 3, der det blandede resinet er Capto™ Adhere, og trinn (a) og (b)
25 utføres ved en pH på omtrent 4,5 til omtrent 8,5 og nevnte saltløsning valgfritt i tillegg
kan bestå av arginin.

5. Metoden i krav 3, der saltløsningen anvendes i trinn (b) gjennom en gradient der
saltkonsentrasjonen økes gradvis.

6. Metoden i krav 1, der pH-verdien i saltløsningen som kommer i kontakt med resinet i trinn (b), gradvis byttes ut i løpet av trinn (b).

5 7. Metoden i krav 1, der mengden riktig foldet protein er minst omtrent 70 wt.% av mengden protein som er til stede i proteinblandingen som føres inn i resinet i trinn (a).

8. Metoden i krav 1, der en proteinblanding som består av minst 90 wt.% riktig foldet etanercept oppnås uten å utføre, eller uten at det er nødvendig å utføre, noen kromatografiske separasjons- eller rensetrinn for å skille riktig foldet fra feil foldet etanercept, bortsett fra følgende:

10

(1) ett eller flere rensetrinn, der slikt/slike trinn anvendes utelukkende for å fjerne ikke-etanercepholdige urenheter;

(2) trinn (a) og (b) i krav 1 for blandet kromatografi; og

15 (3) SEC, HIC eller andre analytiske kromatografitrinn som utføres utelukkende for analyse.

9. Metoden i krav 1, der metoden praktiseres to eller flere ganger på følgende måte:

20 utføre første bladet separasjon (separasjon nr. 1) ved å utføre trinn (a) og (b); etterfulgt av å utføre en andre blandet separasjon (separasjon nr. 2) ved å utføre trinn (a) og (b) igjen;

25 der eluatet oppnådd i trinn (b) fra separasjon nr. 1 brukes som oppløsningen som inneholder en proteinblanding i trinn (a) av separasjon nr. 2.

10. Metoden i krav 9, der separasjon nr. 1 og separasjon nr. 2 utføres med en metode som er valgt fra følgende kombinasjoner:

30

Separasjon nr. 1 bruker CAPTO MMC som blandet kromatografiresin og separasjon nr. 2 bruker CAPTO ADHERE som blandet kromatografiresin;

Separasjon nr. 1 bruker CAPTO ADHERE som blandet kromatografiresin og separasjon nr. 2 bruker

CAPTO MMC som blandet kromatografiresin;

5 Separasjon nr. 1 bruker CAPTO MMC som blandet kromatografiresin og separasjon nr. 2 bruker CAPTO MMC som blandet kromatografiresin; eller Separasjon nr. 1 bruker CAPTO ADHERE som blandet kromatografiresin og separasjon nr. 2 bruker CAPTO ADHERE som blandet kromatografiresin;

11. En metode for å produsere en etanerceptholdig proteinblanding, med høy renhet
10 med tanke på mengde riktig foldet kontra feil foldet etanercept som er til stede i blandingen, der nevnte metode består av disse trinnene:

(1) eksprimere etanercept i et pattedyrespresjonssystem for å oppnå en høstet
cellekulturvæske som inneholder en etanerceptholdig proteinblanding, som
15 består av både riktig foldet og feil foldet etanercept;

(2) utsette den høstede cellekulturvæsken fra trinn 1 for en renseprosess, der en etanerceptholdig proteinblanding oppnås med en redusert mengde, eller en mengde som er hovedsakelig fri for, uønskede urenheter i den høstede
20 cellekulturvæsken som ble produsert i trinn (1);

(3) bringe den etanerceptholdige proteinblanding som ble oppnådd i trinn (2) en eller flere ganger i kontakt med et blandet kromatografiresin som har både ioneutvekslingsdeler og hydrofobe interaksjonsdeler, slik at proteinene i
25 blandingen kan festes til resinet; og

(4) bringe resinet med bundet protein fra trinn 3 i kontakt med en oppløsning for å eluere riktig foldet etanercept fra det blandede resinet for å oppnå et eluat som består av en etanerceptholdig proteinblanding med en høyere andel riktig foldet etanercept kontra feil foldet etanercept enn i den etanerceptholdige blandingen
30 som ble innført i resinet i trinn 3;

der:

(i) mengden protein som er til stede i den etanerceptholdige proteinblandingen oppnådd ved rensingen i trinn 2, er på minst 80 wt.% av mengden etanerceptholdig proteinblanding som er til stede i den høstede cellekulturvæsken oppnådd i trinn 1.

(ii) den kombinerte mengden av riktig og feil foldet etanerceptprotein som er til stede i proteinblandingen som ble elueret i trinn 4, er minst omtrent 60 wt.% av mengden av denne som er til stede i proteinblandingen oppnådd i trinn 2:

(iii) mengden riktig foldet etanercept som er til stede i eluatet fra trinn 4, er på minst 30 wt.% av mengden etanerceptholdig proteinblanding som er til stede i den høstede cellekulturvæsken oppnådd i trinn 1; og

(iv) nevnte riktig foldede etanercept utgjør minst omtrent 90 wt.% av eluatet oppnådd i trinn 4.

12. Metoden i krav 11, der det blandede resinet er valgt fra gruppen som består av CAPTO MMC og CAPTO ADHERE.

13. Metoden i krav 12 som består av følgende tilleggstrinn:

Trinn (5): bringe proteinblandingen oppnådd i eluatet i trinn 4 i kontakt med et blandet kromatografi resin som har både ioneutvekslingsdeler og hydrofobe interaksjonsdeler, slik at proteinene i blandingen kan festes til resinet; og så

trinn (6) bringe resinet i kontakt med en oppløsning for å eluere riktig foldet etanercept fra denne for å oppnå et eluat som består av en høyere andel riktig foldet kontra feil foldet etanercept;

der nevnte blandede resin brukt i nevnte tilleggstrinn 5 og 6 er den samme som, eller annerledes enn, det blandede resinet brukt i trinn 3 og 4.

14. Metoden i krav 1, som utelukker bruk av hydrofob enkeltmodus-
- 5 interaksjonskromatografi som metode for å skille riktig foldet etanercept fra feil foldet etanercept, bortsett fra når det utføres utelukkende for analyseformål.