



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2968588 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 47/68 (2017.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.06.24
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.01.09
(86)	European Application Nr.	14722450.5
(86)	European Filing Date	2014.03.14
(87)	The European Application's Publication Date	2016.01.20
(30)	Priority	2013.03.15, US, 201361790490 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
	Designated Extension States:	BA; ME
(73)	Proprietor	Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG, Max-Planck-Ring 2a, 65205 Wiesbaden, Tyskland AbbVie Inc., 1 North Waukegan Road, North Chicago, IL 60064, USA
(72)	Inventor	TSCHOEPE, Markus, Lindenweg 4, 67258 Hessheim, Tyskland KALETA, Katharina, Adolf-Diesterweg-Strasse 107, 67071 Ludwigshafen, Tyskland KUMAR, Vineet, 126 Courtyard Lane, Storrs, CT 06268, USA
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Title **ANTI-EGFR ANTIBODY DRUG CONJUGATE FORMULATIONS**

(56) References
Cited:

US-A1- 2005 232 929
US-A1- 2011 070 243
WO-A2-2012/151248
WO-A1-2011/116090

Anonymous: "Tissue distribution, metabolism, and excretion of the antibody-drug conjugate Herceptin-monomethyl auristatin E in rats -- Pastuskovas et al. 2005 (1): 1195 -- AACR Meeting Abstracts", , 16 April 2005 (2005-04-16), XP055128821, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.aacrmeetingabstracts.org/cgi/content/abstract/2005/1/1195-d> [retrieved on 2014-07-14]

SUMIT GOSWAMI ET AL: "Developments and Challenges for mAb-Based Therapeutics", ANTIBODIES, vol. 2, no. 3, 16 August 2013 (2013-08-16) , pages 452-500, XP055128980, DOI: 10.3390/antib2030452

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 lyofilisert formulering som omfatter et anti-epidermal vekstfaktor reseptor (EGFR)-antistoff-legemiddel-konjugat (ADC), et sukker, histidin, og et overflateaktivt middel, hvor nevnte anti-EGFR ADC omfatter et anti-EGFR antistoff konjugert til et auristatin, hvor anti-EGFR antistoffet omfatter en tung kjede variabel region som omfatter komplementaritetsdomene regioner (CDRer) som omfatter aminosyre sekvensene angitt i SEKV. Id Nr.: 15, 16, og 17, og omfatter en lett kjede variabel region som omfatter CDRer som omfatter aminosyre sekvensene angitt i SEKV. Id Nr.: 20, 21, og 22.
- 2.** Formuleringen ifølge krav 1, hvor auristatinet er monometylauristatin F (MMAF).
- 3.** Formuleringen ifølge krav 2, hvor MMAFet er konjugert til antistoffet med en maleimidokaproyl-linker.
- 4.** Formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor det overflateaktive midlet er et polysorbat.
- 5.** Formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor formuleringen omfatter omtrent 1-120 mg av anti-EGFR ADCet.
- 6.** Formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor sukkeret er valgt fra gruppen bestående av mannitol, sorbitol, sukrose, og trehalose.
- 7.** Formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor sukkeret er sukrose og det overflateaktive midlet er et polysorbat.
- 8.** Formuleringen ifølge krav 4 eller krav 7, hvor polysorbatet er polysorbat 80.
- 9.** Formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor nevnte formulering er rekonstituert og omfatter omtrent 1 - 100 mg/ml av anti-EGFR

ADCet, omtrent 1 - 10 mg/ml histidin, omtrent 50 -90 mg/ml av sukkeret, og omtrent 0,01 – 0,2 mg/ml av det overflateaktive midlet.

10. Formuleringen ifølge krav 9, hvor sukkeret er sukrose, eventuelt hvor det overflateaktive midlet er polysorbat 80, og/eller formuleringen har en pH på omtrent 5,5 til 6,5.

11. Formuleringen ifølge krav 9 eller krav 10, som omfatter 10-100 mg/ml av anti-EGFR ADCet.

12. Formuleringen ifølge krav 9 eller krav 10, som omfatter 1-40 mg/ml av anti-EGFR ADCet.

13. Formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12, hvor antistoffet omfatter en tung kjede variabel region som omfatter aminosyre sekvensen angitt i SEKV. Id Nr.: 13, og en lett kjede variabel region som omfatter aminosyre sekvensen angitt i SEKV. Id Nr.: 18.

14. Formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, hvor formuleringen omfatter en ADC blanding som har en gjennomsnittlig DAR på omtrent 3 eller en ADC blanding som har en DAR på omtrent 2-4.

15. En lyofilisert formulering som omfatter et anti-EGFR ADC som omfatter et anti-EGFR antistoff konjugert til monometylauristatin F (MMAF), hvor nevnte ADC omfatter en tung kjede variabel region som omfatter komplementaritetsdomene regioner (CDRer) som omfatter aminosyre sekvensene angitt i SEKV. Id Nr.: 15, 16, og 17, og omfatter en lett kjede variabel region som omfatter CDRer som omfatter aminosyre sekvensene angitt i SEKV. Id Nr.: 20, 21, og 22, sukrose, histidin, og polysorbat 80, hvor formuleringen omfatter en ADC blanding som har en gjennomsnittlig DAR på omtrent 3 eller en ADC blanding som har en DAR på omtrent 2-4.

16. Formuleringen ifølge krav 15, hvor anti-EGFR antistoffet omfatter en tung kjede variabel region som omfatter aminosyre sekvensen angitt i SEKV. Id Nr.: 13, og en lett kjede variabel region som omfatter aminosyre sekvensen angitt i SEKV. Id Nr.: 18.

17. Formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-16, som er en farmasøytisk formulering.

18. En fremgangsmåte for å fremstille formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3 eller 15, nevnte fremgangsmåte som omfatter lyofilisering av en vandig formulering som har en pH i området fra omtrent 5 to 7 og som omfatter 1-20 mg av histidin, omtrent 320-410 mg av sukkeret, omtrent 0,1 to 0,9 mg av det overflateaktive midlet, og omtrent 1-150 mg av anti-EGFR ADCet.

19. Formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-17 for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle en lidelse som behøver behandling med anti-EGFR ADCet.

20. Formuleringen for anvendelse i henhold til krav 19, hvor lidelsen som behøver behandling med anti-EGFR ADCet er kreft.

21. Formuleringen for anvendelse i henhold til krav 20, hvor kreften er valgt fra gruppen bestående av glioblastom, ikke-småcellet lungekreft, lungekreft, tykktarmskreft, hode- og nakkekreft, brystkreft, plateepitelcelle tumorer, analkreft, hudkreft, vulvarkreft, plateepiteltumorer og gliom.

22. Formuleringen for anvendelse i henhold til krav 21, hvor plateepitel tumoren er valgt fra gruppen bestående av plateepitel lungetumor, en plateepitel tumor i hodet eller nakken, og en plateepitel livmorhalstumor.

23. Formuleringen for anvendelse i henhold til krav 21, hvor kreften er glioblastom eller glioblastom multiforme.

24. Formuleringen for anvendelse i henhold til krav 20, hvor kreften er en fast tumor som har overekspresjon av EGFR.

25. Formuleringen for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 19-24, hvor formuleringen blir administrert intravenøst.

26. Et sett som omfatter formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-17.