



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3061445 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 47/10 (2017.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/18 (2017.01)

A61P 37/02 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 47/20 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

A61K 38/47 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.09.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.07.05
(86)	European Application Nr.	16156236.8
(86)	European Filing Date	2010.09.10
(87)	The European Application's Publication Date	2016.08.31
(30)	Priority	2009.09.11, EP, 09170110
(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
(62)	Divided application	EP2475353, 2010.09.10
(73)	Proprietor	F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Sveits
(72)	Inventor	ADLER, Michael, Gaenshaldenweg 10, 4125 Riehen, Sveits MAHLER, Hanns-Christian, Freie Strasse 10, 4001 Basel, Sveits STAUCH, Oliver Boris, Zasius Strasse 49, 79102 Freiburg, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, C. J. Hambros plass 2, 0164 OSLO, Norge

(54) Title **HIGHLY CONCENTRATED PHARMACEUTICAL FORMULATIONS**

(56) References

Cited:

WO-A1-2006/091871

WO-A1-2009/080541

WO-A2-2005/044859

WO-A2-2007/005608

US-A1- 2007 071 675

US-B1- 6 991 790

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

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. Høykonsentrert, stabil farmasøytisk formulering for subkutan administrering av 120 ± 20 mg/ml Rituximab omfattende:
 - a. omtrent 20 mM av et buffermiddel valgt fra gruppen som består av eddiksyre, sitronsyre, histidinbuffer og L-histidin/HCl, hvori buffermidlet gir en pH valgt fra gruppen som består av 5,5, 6,0, 6,1 og 6,5;
 - b. omtrent 15 til 250 mM av en stabilisator, hvori stabilisatoren er et sukker i en mengde på omtrent 210 mM til omtrent 240 mM, og hvori metionin anvendes som en andre stabilisator i en konsentrasjon på 5 til 25 mM;
 - c. omtrent 0,02 til 0,06 % (vekt/volum) av et ikke-ionisk overflateaktivt stoff valgt fra gruppen som består av polysorbat 20, polysorbat 80 og polyetylen-polypropylen-kopolymer; og
 - d. omtrent 2.000 U/ml eller omtrent 12.000 U/ml av hyaluronidase-enzymet rHuPH20, hvori uttrykket «omtrent» anvendt i kravet relaterer seg til +/- 10 % av den gitte verdien.
2. Høykonsentrert, stabil farmasøytisk formulering ifølge krav 1, omfattende 120 mg/ml Rituximab, 20 mM L-histidin, 210 mM trehalosedihydrat, 10 mM metionin, 0,06 % (vekt/volum) polysorbat 80, 2000 U/ml rHuPH20 ved pH 5,5.
3. Høykonsentrert, stabil farmasøytisk formulering ifølge krav 1 omfattende 120 mg/ml Rituximab, 20 mM L-histidin, 210 mM trehalosedihydrat, 10 mM metionin, 0,06 % (vekt/volum) polysorbat 80, 2 000 U/ml rHuPH20 ved pH 6,1.
4. Høykonsentrert, stabil farmasøytisk formulering ifølge krav 1, omfattende 120 mg/ml Rituximab, 20 mM L-histidin 210 mM trehalosedihydrat, 10 mM metionin, 0,06 % (vekt/volum) polysorbat 80, 12 000 U/ml rHuPH20 ved pH 5,5.
5. Høykonsentrert, stabil farmasøytisk formulering ifølge krav 1, omfattende 120 mg/ml Rituximab, 20 mM eddiksyre, 210 mM trehalosedihydrat, 10 mM metionin, 0,06 % (vekt/volum) polysorbat 20, 12 000 U/ml rHuPH20 ved pH 5,5.
6. Høykonsentrert, stabil farmasøytisk formulering ifølge krav 1,

omfattende 120 mg/ml Rituximab, 20 mM L-histidin, 210 mM trehalosedihydrat, 10 mM metionin, 0,06 % (vekt/volum) polysorbat 20, 12 000 U/ml rHuPH20 ved pH 5,5.

7. Høykonsentrert, stabil farmasøytisk formulering ifølge krav 1, omfattende 120 mg/ml Rituximab, 20 mM L-histidin, 120 mM natriumklorid, 10 mM metionin, 0,02 % (vekt/volum) polysorbat 80, 12 000 U/ml rHuPH20 ved pH 5,5.

8. Høykonsentrert, stabil farmasøytisk formulering ifølge krav 1, omfattende 120 mg/ml Rituximab, 20 mM sitronsyre, 120 mM natriumklorid, 10 mM metionin, 0,02 % (vekt/volum) polysorbat 80, 12 000 U/ml rHuPH20 ved pH 6,5.

9. Høykonsentrert, stabil farmasøytisk formulering ifølge krav 1, omfattende 120 mg/ml Rituximab, 20 mM sitronsyre, 210 mM trehalosedihydrat, 10 mM metionin, 0,06 % (vekt/volum) polysorbat 80, 12 000 U/ml rHuPH20 ved pH 6,5.

10. Høykonsentrert, stabil farmasøytisk formulering ifølge krav 1, omfattende 120 mg/ml Rituximab, 20 mM L-histidin, 120 mM natriumklorid, 10 mM metionin, 0,04 % (vekt/volum) polysorbat 80, 12 000 U/ml rHuPH20 ved pH 6,0.

11. Anvendelsen av en formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 for fremstillingen av et medikament nyttig for behandling av en sykdom eller lidelse mottakelig for behandling med et anti-CD20-antistoff, fortrinnsvis kreft eller en ikke-malign sykdom omfattende administrering av formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 til et individ i en mengde effektiv for å behandle sykdommen eller lidelsen.

12. Anvendelsen av en formulering ifølge krav 11, hvori sykdommen er valgt fra gruppen som består av B-celle non-Hodgkins lymfom (NHL), follikulært lymfom, små ikke-spaltede cellelymfomer/Burkitts lymfom (inkludert endemisk Burkitts lymfom, sporadisk Burkitts lymfom og non-Burkitts lymfom), marginalsonelymfomer (inkludert ekstranodalt marginalsone B-cellelymfom (slimhinneassosierte lymfatiske vevslymfomer, MALT), B-cellelymfom av nodal marginalsone og marginalsonelymfom i milten), mantelcellelymfom (MCL), storcellet lymfom (inkludert diffust storcellet

lymfom fra B-celler (DLBCL), lymfom fra diffus blandet celle, immunoblastisk lymfom, primært mediastinalt B-cellelymfom, angiosentrisk lymfom-pulmonært B-cellelymfom), hårcelleleukemi, lymfatisk lymfom, Waldenströms makroglobulinemi, akutt lymfatisk leukemi (ALL), kronisk lymfatisk leukemi (KLL), lite lymfatisk lymfom (SLL), B-celleprolymfocytisk leukemi, plasmacelleneoplasmer, plasmacellemyelom, multippelt myelom, plasmacytom og Hodgkins sykdom.

13. Anvendelsen av en formulering ifølge krav 11, hvori sykdommen er valgt fra gruppen som består av leddgikt (revmatoid artritt, juvenil revmatoid artritt, artrose, psoriasisartritt), psoriasis, dermatitt, polymyositt/dermatomyositt, toksisk epidermal nekrolyse, systemisk sklerodermi og sklerose, responser assosiert med inflammatorisk tarmsykdom, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, lungesviktsyndrom, akutt lungesviktsyndrom (ARDS), meningitt, encefalitt, uveitt, kolitt, glomerulonefritt, allergiske tilstander, eksem, astma, tilstander som involverer infiltrasjon av T-celler og kroniske inflammatoriske responser, aterosklerose, autoimmun myokarditt, leukocyttadhesjonsmangel, systemisk lupus erythematosus (SLE), ungdomsdiabetes, multippel sklerose, allergisk encefalomyelitt, immunresponser assosiert med akutt og forsinket overfølsomhet mediert av cytokiner og T-lymfocytter, tuberkulose, sarkoidose, granulomatose inkludert Wegeners granulomatose, agranulocytose, vaskulitt (inkludert ANCA), aplastisk anemi, Diamond Blackfan-anemi, immun hemolytisk anemi inkludert autoimmun hemolytisk anemi (AIHA), pernisiøs anemi, ren rødcelleaplasti (PRCA), mangel på faktor VIII, hemofili A, autoimmun nøytropeni, pancytopeni, leukopeni, sykdommer som involverer leukocytt diapedese, inflammatoriske lidelser i sentralnervesystemet (CNS), multippel organskadesyndrom, myasthenia gravis, antigen-antistoffkompleksmedierte sykdommer, anti-glomerulær basalmembransykdom, anti-fosfolipid antistoffsyndrom, allergisk nevroitt, Bechets sykdom, Castlemans syndrom, Goodpastures syndrom, Lambert-Eaton myastenisk syndrom, Reynauds syndrom, Sjögrens syndrom, Stevens Johnson-syndrom, bulløs pemfigoid, pemfigus, autoimmune polyendokrinopatier, s nefropati, IgM polyneuropatier eller IgM-medierte

nevropati, idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP), trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP), autoimmun trombocytopeni, autoimmun sykdom i testiklene og eggstokker inkludert autoimmun orkitt og eggstokkbetennelse, primær hypotyreose; autoimmune endokrine sykdommer inkludert autoimmun tyreoiditt, kronisk tyreoiditt (Hashimotos tyreoiditt), subakutt tyreoiditt, idiopatisk hypotyreose, Addisons sykdom, Graves sykdom, autoimmune polyglandulære syndromer (eller polyglandulære I-endokrinopatisyndromer), diabetes type 1 også referert til som insulinavhengig diabetes mellitus (IDDM) og Sheehans syndrom; autoimmun hepatitt, lymfoid interstitiell pneumonitt (HIV), bronchiolitis obliterans (ikke-transplantert) vs NSIP, Guillain-Barré-syndrom, vaskulitt i store kar (inkludert polymyalgia rheumatica og storcelle (Takayasu) arteritt), vaskulitt i middels store kar (inkludert Kawasakis sykdom og polyarteritis nodosa), ankyloserende spondylitt, Bergers sykdom (IgA-nefropati), raskt progredierende glomerulonefritt, primær biliær cirrhose, cøliaki (glutenenteropati), kryoglobulinemi, amyotrofisk lateral sklerose (ALS) og koronar arteriesykdom.

14. Anvendelsen av en formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til 13, hvori formuleringen koadministreres samtidig eller sekvensielt med kjemoterapi.

15. Anvendelsen av en formulering ifølge krav 14, hvori formuleringen koadministreres samtidig eller sekvensielt med kjemoterapi valgt fra gruppen som består av CHOP-kjemoterapi (syklofosamid, doksorubicin, vinkristin og prednisolon), interferon-alfa (CHVP/interferon-alfa), FOLFOX (oksaliplatin (ELOXATIN™) kombinert med 5-FU og leukovovin, CVP (syklofosamid, vinkristin og prednisolon), MCP (mitozantron, klorambucil og prednisolon), FC (fludarabin og syklofosamid), ICE (ifosfamid, karboplatin og etoposid), og deksametason, cytarabin og cisplatin (DHAP), deksametason, doksorubicin liposomal og vinkristin (DVD).

16. Anvendelsen av en formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til 15, hvori Rituximab, hvori uttrykket medikament omfatter en fast dose på 1200 mg til omtrent 2200 mg av Rituximab, hvori uttrykket «omtrent» anvendt i kravet relaterer seg til +/- 10 % av den gitte verdien.

17. Anvendelsen av en formulering ifølge krav 16, hvori medikamentet omfatter en fast dose på omtrent 1200 mg til omtrent 1800 mg Rituximab.

18. Anvendelsen av en formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til 15, medikamentet omfatter en fast dose på 1600 mg til omtrent 2200 mg av Rituximab, hvori uttrykket «omtrent» anvendt i kravet relaterer seg til +/- 10 % av den gitte verdien.

19. Anvendelsen av en formulering ifølge krav 16, hvori medikamentet omfatter en fast dose valgt fra gruppen som består av omtrent 1500 mg, omtrent 1600 mg, omtrent 1700 mg, omtrent 1800 mg, omtrent 1870 mg, omtrent 1900 mg og omtrent 2100 mg Rituximab.