



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3212667 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/24 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/18 (2017.01)
A61K 47/26 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.11.26
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.09.19
(86)	European Application Nr.	15808356.8
(86)	European Filing Date	2015.10.28
(87)	The European Application's Publication Date	2017.09.06
(30)	Priority	2014.10.28, HU, P1400510
(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	Richter Gedeon Nyrt., Gyömrői út 19-21, 1103 Budapest, Ungarn
(72)	Inventor	LÁZÁR, József, Pacsirtamező utca 7. 1em. 8 ajtó., 1036 Budapest, Ungarn OLAJOS, Marcell, Csontváry u. 9. I./3., 1181 Budapest, Ungarn JÁNOS, Varga-Kugler, Tátra tér B/3, 1202 Budapest, Ungarn
(74)	Agent or Attorney	PROTECTOR IP AS, Oscars gate 20, 0352 OSLO, Norge

(54)	Title	PHARMACEUTICAL ANTI-TNF-ALPHA ANTIBODY FORMULATION
(56)	References Cited:	WO-A1-2013/186230, WO-A1-2013/164837, WO-A1-2014/114651, WO-A2-2004/016286, "Alternative buffers for pharmaceutical anti-TNFalpha monoclonal antibody formulations [Elektronische Ressource]", PAPDEOTT00,, 6 February 2013 (2013-02-06), page 10pp, XP009188701,, WO-A2-2013/011076, WO-A2-2014/039903, 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, WO-A2-2011/104381

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 farmasøytisk formulering som er uten fosfatbuffer og valgt fra gruppen bestående av:
 - 5 (a) en flytende vandig farmasøytisk formulering innbefattende en terapeutisk effektiv mengde av Adalimumab i en bufret løsning innbefattende L-Histidin og et sitrat, hvilken formulering har en pH på 5 til 5,5 og har et innhold av aggregerte forbindelser av Adalimumab etter lagring ved 5 °C i 3 til 6 måneder på mindre enn 5%;
 - 10 (b) en flytende vandig farmasøytisk formulering innbefattende en terapeutisk effektiv mengde av Adalimumab i en bufret løsning inneholdende L-Histidin og sitrat, hvilken formulering har en pH på 5 til 5,5 og har et innhold av aggregerte forbindelser av Adalimumab etter lagring ved 25 °C i 3 til 6 måneder på mindre enn 5%;
 - 15 (c) en flytende vandig farmasøytisk formulering innbefattende en terapeutisk effektiv mengde av Adalimumab i en bufret løsning inneholdende L-Histidin og sitrat, hvilken formulering har en pH på 5 til 5,5 og har et innhold av sure forbindelser av Adalimumab etter lagring ved 25 °C i 3 til 6 måneder på mindre enn 40%;
 - 20 (d) en flytende vandig farmasøytisk formulering innbefattende en terapeutisk effektiv mengde av Adalimumab i en bufret løsning inneholdende L-Histidin og sitrat, hvilken formulering har en pH på 5 til 5,5 og har et innhold av aggregerte forbindelser av Adalimumab etter varmepåkjenningsbetingelser i 10 minutter ved 55 °C på mindre enn 5%;
 - 25 (e) en flytende vandig farmasøytisk formulering innbefattende en terapeutisk effektiv mengde av Adalimumab i en bufret løsning inneholdende L-Histidin og sitrat, hvilken formulering har en pH på 5 til 5,5 og har et innhold av sure forbindelser av Adalimumab etter varmepåkjenningsbetingelser i 10 minutter ved 55 °C på mindre enn 40%;
 - 30 (f) en flytende vandig farmasøytisk formulering innbefattende en terapeutisk effektiv mengde av Adalimumab i en bufret løsning

- 5 inneholdende L-Histidin og sitrat, hvilken formulering har en pH på 5 til 5,5 og bibeholder TNF α nøytraliseringsaktivitet på minst 80% etter lagring i 6 måneder ved en temperatur på 5°C eller 25 °C, og/eller etter å ha blitt utsatt for varmepåkjønning i 10 minutter ved 55 °C, fryse-tine betingelser ved -20 °C til 5 °C og/eller mekanisk påkjønning;
- 10 hvor konsentrasjonen av Adalimumab i den farmasøytiske formuleringen til en av (a) til (f) er 50 mg/ml og formuleringen innbefatter videre en polyol og en surfaktant som er et polysorbat, og hvor de aggregerte forbindelsene blir målt ved størrelsesseksklusjons, høytytelses væskekromatografi (HP-SEC) (Size Exclusion High Performance Liquid Chromatography) og de sure forbindelsene blir målt med sterk kation utbytting (SCX Strong Cation Exchange) høytytelses-væskekromatografi (SCX-HPLC High Performance Liquid Chromatography).
- 15
2. Formulering i henhold til krav 1, som videre er egnet for engangs subkutan injeksjon og er oppbevart i en farmasøytisk beholder.
 3. Farmasøytisk beholder innbefattende formuleringen i krav 1 eller 2, hvor beholderen er en prefylt sprøyte, injeksjonspenn, ampulle, 20 flaske, autoinjektor eller en infusjonspose, og er fortrinnsvis lukket under beskyttende nitrogenatmosfære.
 4. Beholder i henhold til krav 3, hvor dosestyrken til Adalimumab er 40 mg.
 5. Formulering i henhold til krav 1 eller 2 eller beholderen i henhold til 25 krav 3 eller 4 for bruk som et medikament for bruk ved behandlingen av en lidelse hvor TNF α aktiviteten er ugunstig, fortrinnsvis hvor lidelsen hvor TNF α aktiviteten er ugunstig er valgt fra gruppen bestående av an autoimmun eller inflammatorisk lidelse.
 6. Formulering eller beholder for bruk i henhold til krav 5, hvor 30 formuleringen er utformet til å bli administrert subkutant til et menneskelig subjekt med behov for en annenhver ukes

doseringsregime hver på 13-15 dager.

7. Formulering eller beholder for bruk i henhold til krav 5 eller 6, hvor formuleringen skal administreres i kombinasjon med en ytterligere terapeutisk forbindelse som inhiberer TNF α produksjon eller aktivitet, fortrinnsvis metotreksat.