



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3354280 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01)
A61M 5/315 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.11.23
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.07.29
(86)	European Application Nr.	18161288.8
(86)	European Filing Date	2011.10.05
(87)	The European Application's Publication Date	2018.08.01
(30)	Priority	2010.10.06, US, 390283 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
(62)	Divided application	EP2624865, 2011.10.05
(73)	Proprietor	Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591-6707, USA
(72)	Inventor	DIX, Daniel B., 55 Memory Trail, Lagrangeville, New York 12540, USA TANG, Xiaolin, 5 Eckerson Court, Old Tappan, New Jersey 07675, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	STABILIZED FORMULATIONS CONTAINING ANTI-INTERLEUKIN-4 RECEPTOR (IL-4R) ANTIBODIES
(56)	References Cited:	US-A1- 2009 074 793 WO-A1-2010/102241 WANG W ET AL: "ANTIBODY STRUCTURE, INSTABILITY, AND FORMULATION", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY AND AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, US, vol. 96, no. 1, 1 January 2007 (2007-01-01), pages 1-26, XP009084505, ISSN: 0022-3549, DOI: 10.1002/JPS.20727 YATIN R GOKARN ET AL: "Self-buffering antibody formulations", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, WASHINGTON, US, vol. 97, no. 8, 1 August 2008 (2008-08-01) , pages 3051-3066,

XP002638374, ISSN: 0022-3549, DOI: 10.1002/JPS.21232 [retrieved on 2007-11-19]

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/>

3354280

Patentkrav

1. Forfylt sprøyte som inneholder en stabil, flytende farmasøytisk formulering, hvor den flytende farmasøytiske formulering omfatter:

- 5 (i) et humant antistoff som spesifikt binder til human interleukin-4-reseptor alfa (hIL-4R α) ved en konsentrasjon på opptil 200 mg/ml, hvor nevnte humane antistoff som spesifikt binder til hIL-4R, består av to tungkjeder og to lettkjeder, idet hver tungkjede omfatter en variabel tungkjederegion (HCVR) omfattende aminosyresekvensen med SEQ ID NO: 1 og en konstant tungkjederegion omfattende domener CH1, CH2 og CH3, og idet
- 10 hver lettkjede omfatter en variabel lettkjederegion (LCVR) omfattende aminosyresekvensen SEQ ID NO:5 og en konstant lettkjederegion;
- (ii) acetat i en konsentrasjon på 12,5 mM $\pm$ 2 mM;
- (iii) histidin i en konsentrasjon på 20 mM $\pm$ 3 mM;
- (iv) sukrose i en konsentrasjon på 5% vekt/volum $\pm$ 0,75% vekt/volum;
- 15 (v) polysorbat 20 eller polysorbat 80 i en konsentrasjon på 0,2% vekt/volum $\pm$ 0,03% vekt/volum; og
- (vi) arginin i en konsentrasjon på 25 mM $\pm$ 3,75 mM eller i en konsentrasjon på 50 mM $\pm$ 7,5 mM;

hvor formuleringen har en pH på 5,6 til 6,2, og

- 20 hvor i det minste 90% av den native form av antistoffet gjenvinnes etter seks måneders lagring ved 5°C, som bestemt ved størrelseseksklusionskromatografi.

2. Forfylt sprøyte ifølge krav 1, hvor:

- 25 (a) antistoffet er i en konsentrasjon på 150 mg/ml $\pm$ 50 mg/ml;
- (b) antistoffet er i en konsentrasjon på 100 mg/ml;
- (c) antistoffet er i en konsentrasjon på 150 mg/ml $\pm$ 15 mg/ml; eller
- (d) antistoffet er i en konsentrasjon på 175 mg/ml.

3. Forfylt sprøyte ifølge krav 1 eller 2, hvor den flytende farmasøytiske formulering

- 30 omfatter polysorbat 20 i en konsentrasjon på 0,2% $\pm$ 0,03% vekt/volum.

3354280

4. Forfylt sprøyte ifølge krav 1 eller 2, hvor den flytende farmasøytiske formulering omfatter polysorbat 80 i en konsentrasjon på $0,2\% \pm 0,03\%$ vekt/volum.
5. Forfylt sprøyte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor den flytende farmasøytiske formulering omfatter arginin i en konsentrasjon på $25 \text{ mM} \pm 3,75 \text{ mM}$.
6. Forfylt sprøyte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor den flytende farmasøytiske formulering omfatter arginin i en konsentrasjon på $50 \text{ mM} \pm 7,5 \text{ mM}$.
7. Forfylt sprøyte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor:
- (a) væskens viskositet er mindre enn eller lik med $35 \pm 3,5 \text{ cPoise}$;
 - (b) væskens viskositet er $21,5 \pm 13,5 \text{ cPoise}$;
 - (c) væskens viskositet er $11 \pm 1,1 \text{ cPoise}$ eller $8,5 \pm 0,85 \text{ cPoise}$; og/eller
 - (d) væskens osmolalitet er $290 \pm 20 \text{ mOsm/kg}$.
8. Forfylt sprøyte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor:
- (a) i det minste 95% av den native form av antistoffet gjenvinnes etter seks måneders lagring ved 5°C , som bestemt ved størrelseseksklusjonskromatografi;
 - (b) i det minste 98% av den native form av nevnte antistoff gjenvinnes etter seks måneders lagring ved 5°C , som bestemt ved størrelseseksklusjonskromatografi;
 - (c) i det minste 90% av den native form av antistoffet gjenvinnes etter åtte ukers lagring ved 45°C , som bestemt ved størrelseseksklusjonskromatografi;
 - (d) mindre enn 45% av antistoffet som gjenvinnes etter åtte ukers lagring ved 45°C , er en sur form, som bestemt ved kationbytterkromatografi; eller
 - (e) mindre enn 4% av antistoffet som gjenvinnes etter seks måneders lagring ved 25°C , er aggregert, som bestemt ved størrelseseksklusjonsbytterkromatografi.

3354280

9. Forfylt sprøyte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor sprøyten omfatter et med fluorkarbon belagt stempel.

10. Forfylt sprøyte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvor sprøyten er en sprøyte med lite wolfram.

11. Forfylt sprøyte som inneholder en stabil, flytende farmasøytisk formulering, hvor den flytende farmasøytiske formulering omfatter:

- (i) 150 mg/ml $\pm$ 50 mg/ml av et humant antistoff som spesifikt binder til hIL-4R α , hvor nevnte antistoff består av to tungkjeder og to lettkjeder, idet hver tungkjede omfatter en variabel tungkjederegion (HCVR) omfattende aminosyresekvensen med SEQ ID NO: 1 og en konstant tungkjederegion omfattende domener CH1, CH2 og CH3, og idet hver lettkjede omfatter en variabel lettkjederegion (LCVR) omfattende aminosyresekvensen SEQ ID NO:5 og en konstant lettkjederegion;
- (ii) 12,5 mM $\pm$ 2 mM acetat;
- (iii) 20 mM $\pm$ 3 mM histidin;
- (iv) 5% $\pm$ 0,75% sukrose;
- (v) 0,2% $\pm$ 0,03% polysorbat 20; og
- (vi) 25 mM $\pm$ 3,75 mM arginin, ved en pH på 5,9 $\pm$ 0,5, og

hvor i det minste 98% av den native form av nevnte antistoff gjenvinnes etter seks måneders lagring ved 5°C, som bestemt ved størrelseseksklusionskromatografi.

12. Forfylt sprøyte som inneholder en stabil, flytende farmasøytisk formulering, hvor den flytende farmasøytiske formulering omfatter:

- (i) 150 mg/ml $\pm$ 50 mg/ml av et humant antistoff som spesifikt binder til hIL-4R α , hvor nevnte antistoff består av to tungkjeder og to lettkjeder, idet hver tungkjede omfatter en variabel tungkjederegion (HCVR) omfattende aminosyresekvensen med SEQ ID NO: 1 og en konstant tungkjederegion omfattende domener CH1, CH2 og CH3, og idet hver lettkjede omfatter en variabel lettkjederegion (LCVR) omfattende aminosyresekvensen SEQ ID NO:5 og en konstant lettkjederegion;

3354280

- (ii) 12,5 mM $\pm$ 2 mM acetat;
 - (iii) 20 mM $\pm$ 3 mM histidin;
 - (iv) 5% $\pm$ 0,75% sukrose;
 - (v) 0,2% $\pm$ 0,03% polysorbat 80; og
- 5 (vi) 25 mM $\pm$ 3,75 mM arginin, ved en pH på 5,9 $\pm$ 0,5, og
- hvor i det minste 98% av den native form av nevnte antistoff gjenvinnes etter seks måneders lagring ved 5°C, som bestemt ved størrelseseksklusionskromatografi.

13. Forfylt sprøyte som inneholder en stabil, flytende farmasøytisk formulering, hvor den flytende farmasøytiske formulering omfatter:

- (i) 175 mg/ml av et humant antistoff som spesifikt binder til hIL-4R α , hvor nevnte antistoff består av to tungkjeder og to lettkjeder, idet hver tungkjede omfatter en variabel tungkjederegion (HCVR) omfattende aminosyresekvensen med SEQ ID NO: 1 og en konstant tungkjederegion omfattende domener CH1, CH2 og CH3, og idet hver lettkjede omfatter en variabel lettkjederegion (LCVR) omfattende aminosyresekvensen SEQ ID NO:5 og en konstant lettkjederegion;
- (ii) 12,5 mM $\pm$ 2 mM acetat;
- (iii) 20 mM $\pm$ 3 mM histidin;
- (iv) 5% $\pm$ 0,75% sukrose;
- (v) 0,2% $\pm$ 0,03% polysorbat 20; og
- (vi) 50 mM $\pm$ 3,75 mM arginin, ved en pH på 5,9 $\pm$ 0,5, og

hvor i det minste 98% av den native form av nevnte antistoff gjenvinnes etter seks måneders lagring ved 5°C, som bestemt ved størrelseseksklusionskromatografi.

25

14. Forfylt sprøyte som inneholder en stabil, flytende farmasøytisk formulering, hvor den flytende farmasøytiske formulering omfatter:

- (i) 175 mg/ml av et humant antistoff som spesifikt binder til hIL-4R α , hvor nevnte antistoff består av to tungkjeder og to lettkjeder, idet hver tungkjede omfatter en variabel tungkjederegion (HCVR) omfattende aminosyresekvensen med SEQ ID NO: 1 og en konstant tungkjederegion omfattende domener CH1, CH2 og CH3, og idet hver lettkjede omfatter en

30

3354280

variabel lettkjederegion (LCVR) omfattende aminosyresekvensen SEQ ID NO:5 og en konstant lettkjederegion;

(ii) $12,5 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ acetat;

(iii) $20 \text{ mM} \pm 3 \text{ mM}$ histidin;

5 (iv) $5\% \pm 0,75\%$ sukrose; (v) $0,2\% \pm 0,03\%$ polysorbat 80; og

(vi) $50 \text{ mM} \pm 3,75 \text{ mM}$ arginin, ved en pH på $5,9 \pm 0,5$, og

hvor i det minste 98% av den native form av nevnte antistoff gjenvinnes etter seks måneders lagring ved 5°C , som bestemt ved størrelseseksklusionskromatografi.