



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3401335 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/32 (2006.01)
C07K 1/18 (2006.01)
C07K 16/06 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.10.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.06.30
(86)	European Application Nr.	18157419.5
(86)	European Filing Date	2009.01.28
(87)	The European Application's Publication Date	2018.11.14
(30)	Priority	2008.01.30, US, 24825 P
(84)	Designated Contracting States:	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 ; TR
	Designated Extension States:	AL ; BA ; RS
(62)	Divided application	EP2238172, 2009.01.28
(73)	Proprietor	Genentech, Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, USA
(72)	Inventor	HARRIS, Reed J., 1587 Forge Road, San Mateo, CA 94402, USA MOTCHNIK, Paul A., 1020 Lassen Drive, Belmont, CA 94002, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	COMPOSITION COMPRISING ANTIBODY THAT BINDS TO DOMAIN II OF HER2 AND ACIDIC VARIANTS THEREOF
(56)	References Cited:	EP-A- 1 308 455 WO-A-2006/033700 H. LIU ET AL.: "Heterogeneity of monoclonal antibodies.", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 97, no. 7, July 2008 (2008-07), pages 2426-2447, XP002530921, USA D. AGUS ET AL.: "Phase I clinical study of pertuzumab, a novel HER dimerization inhibitor, in patients with advanced cancer.", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 23, no. 11, 10 April 2005 (2005-04-10), pages 2534-2543, XP008058275, USA HARRIS R J: "Heterogeneity of recombinant antibodies: linking structure to function", DEVELOPMENTS IN BIOLOGI, KARGER, BASEL, CH, vol. 122, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 117-127, XP008090894, ISSN: 1424-6074 M. PERKINS ET AL.: "Determination of the origin of charge heterogeneity in a murine

monoclonal antibody.", PHARMACEUTICAL RESEARCH, vol. 17, no. 9, September 2000 (2000-09), pages 1110-1117, XP002479461, USA

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

ZHANG WEI ET AL: "Free sulfhydryl in recombinant monoclonal antibodies", BIOTECHNOLOGY PROGRESS, AMERICAN INSTITUTE OF CHEMICAL ENGINEERS, US, vol. 18, no. 3, 1 May 2002 (2002-05-01), pages 509-513, XP002500112, ISSN: 8756-7938, DOI: 10.1021/BP025511Z

GUILLERMO I. TOUS ET AL: "Characterization of a Novel Modification to Monoclonal Antibodies: Thioether Cross-link of Heavy and Light Chains", ANALYTICAL CHEMISTRY, vol. 77, no. 9, 1 May 2005 (2005-05-01), pages 2675-2682, XP055189954, ISSN: 0003-2700, DOI: 10.1021/ac0500582

R. HARRIS ET AL.: "Identification of multiple sources of charge heterogeneity in a recombinant antibody.", JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY. B, BIOMEDICAL SCIENCES AND APPLICATIONS, vol. 752, no. 2, 10 March 2001 (2001-03-10), pages 233-245, XP004317158, The Netherlands

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/>

EP3401335

1

Patentkrav

- 5 **1.** Sammensetning omfattende et hovedart-HER2-antistoff som omfatter
lettjede- og tungjede-aminosyresekvenser i henholdsvis SEQ ID NO. 15 og 16,
og som binder til domene II av HER2, og sure varianter av dette hovedart-
antistoffet, hvori hovedart-HER2-antistoffet er den
antistoffaminosyresekvensstrukturen i sammensetningen som er det kvantitativt
dominerende antistoffmolekylet i sammensetningen, hvori de sure variantene
inkluderer en disulfidredusert variant.
- 10 **2.** Sammensetningen ifølge krav 1, hvori de sure variantene også inkluderer
glykert variant, deamidert variant, sialylert variant og ikke-reduserbar variant.
- 15 **3.** Sammensetningen ifølge krav 1 eller krav 2, hvori mengden av de sure
variantene er mindre enn 25 %.
- 20 **4.** Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori
hovedart-HER2-antistoffet og de sure variantene er alle intakte antistoffer.
- 25 **5.** Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene,
omfattende en aminoterminal leader-ekstensjonsvariant av hovedart-antistoffet.
- 6.** Sammensetningen ifølge krav 5, hvori den aminoterminal leader-
ekstensjonen omfatter eller består av VHS-.
- 7.** Farmasøytisk formulering omfattende sammensetningen ifølge et hvilket som
helst av de foregående kravene i en farmasøytisk akseptabel bærer.
- 30 **8.** Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 7, for anvendelse i en
fremgangsmåte for å behandle HER2-positiv kreft hos en pasient, hvori den
farmasøytiske formuleringen ifølge krav 7 i fremgangsmåten administreres til
pasienten i en mengde som er effektiv til å behandle kreften.

9. Den farmasøytiske formuleringen for anvendelse ifølge krav 8, hvori den farmasøytiske sammensetningen i fremgangsmåten administreres i kombinasjon med trastuzumab.

5 **10.** Den farmasøytiske formuleringen for anvendelse ifølge krav 8, hvori kreften er valgt fra gruppen bestående av brystkreft, eggstokkreft, lungekreft og kolorektal kreft.

10 **11.** Den farmasøytiske formuleringen for anvendelse ifølge krav 8 eller 9, hvori hovedartsantistoffet og de sure variantene har hovedsakelig de samme farmakokinetikkene.

15 **12.** Fremgangsmåte for å danne en farmasøytisk sammensetning omfattende: (1) å fremstille en sammensetning omfattende et hovedart-HER2-antistoff som omfatter lettkjede- og tungkjede-aminosyresekvenser i henholdsvis SEQ ID NO. 15 og 16, og som binder til domene II av HER2, og sure varianter av dette hovedart-HER2-antistoffet som inkluderer en disulfidredusert variant, hvori hovedart-HER2-antistoffet er den antistoffaminosyresekvensstrukturen i sammensetningen som er det kvantitativt dominerende antistoffmolekylet i
20 sammensetningen, og (2) å evaluere de sure variantene i sammensetningen, og å bekrefte at mengden derav er mindre enn ca. 25 %.

25 **13.** Fremgangsmåten ifølge krav 12, hvori hovedart-HER2-antistoffet og de sure variantene i sammensetningen alle er intakte antistoffer.

14. Fremgangsmåten ifølge krav 12 eller krav 13, hvori trinn (2) omfatter å evaluere de sure variantene ved ikke-redusert kapillær elektroforese med natriumdodecylsulfat (CE-SDS) og å detektere den disulfidreduserte varianten.

30 **15.** Sammensetningen ifølge krav 12 eller krav 13, hvori de sure variantene av dette hovedart-HER2-antistoffet inkluderer glykert variant, deamidert variant, disulfidredusert variant, sialylert variant og ikke-reduserbar variant.

EP3401335

3

5 **16.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 12 til 15, hvori trinn (2) omfatter å evaluere de sure variantene ved hjelp av en fremgangsmåte valgt fra gruppen bestående av ionebyttekromatografi, hvori sammensetningen behandles med siladase, redusert kapillær elektroforese med natriumdodecylsulfat (CE-SDS), ikke-reduert CE-SDS, boronatkromatografi og peptidmapping.

10 **17.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 12 til 16, omfattende å kombinere sammensetningen etter trinn (2) med en farmasøytisk akseptabel bærer.

18. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 12 til 16, hvori sammensetningen som ble evaluert i trinn (2), er i en farmasøytisk akseptabel bærer.