



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3606504 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

A61K 47/18 (2017.01)

A61K 47/26 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.10.16
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.07.19
(86)	European Application Nr.	18719338.8
(86)	European Filing Date	2018.03.23
(87)	The European Application's Publication Date	2020.02.12
(30)	Priority	2017.04.06, US, 201762482270 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 validation states	MA
(73)	Proprietor	Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591-6707, USA
(72)	Inventor	HU, Qingyan, 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10591, USA LIU, Dingjiang, 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10591, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **STABLE ANTIBODY FORMULATION**

(56) References
Cited: WO-A1-2016/168716
 US-A1- 2015 203 579
 WO-A1-2012/135408

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/>

EP3606504

Patentkrav**1. Stabil flytende farmasøytisk formulering, som omfatter:**

- 5 (a) et antistoff som binder spesifikt til human programmert død-1 (PD-1), hvor antistoffet omfatter tre komplementaritetsbestemmende regioner (Complementarity Determining Regions, CDR) av den tunge kjede (HCDR1, HCDR2 og HCDR3), som er inneholdt i en variabel region av den tunge kjede (HCVR), og tre CDR-er av den lette kjede (LCDR1, LCDR2 og LCDR3), som er inneholdt i en variabel region av den lette kjede (LCVR), hvor HCDR1 omfatter SEQ ID NO: 3, HCDR2 omfatter SEQ ID NO: 4, HCDR3 omfatter
- 10 SEQ ID NO: 5, LCDR1 omfatter SEQ ID NO: 6, LCDR2 omfatter SEQ ID NO: 7 og LCDR3 omfatter SEQ ID NO: 8;
- (b) en buffer som omfatter histidin;
- (c) et organisk løsemiddel som omfatter polysorbat;
- (d) sakkarose som stabilisator; og
- 15 (e) prolin som viskositetsmodifikator;
- hvor den stabile flytende farmasøytiske formulering har en pH på $6,0 \pm 0,3$.

2. Farmasøytisk formulering ifølge krav 1, hvor antistoffkonsentrasjonen er:

- 20 (a) fra $5 \text{ mg/mL} \pm 0,75 \text{ mg/mL}$ til $250 \text{ mg/mL} \pm 37,5 \text{ mg/mL}$;
- (b) $25 \text{ mg/mL} \pm 3,75 \text{ mg/mL}$;
- (c) $50 \text{ mg/mL} \pm 7,5 \text{ mg/mL}$;
- (d) $150 \text{ mg/mL} \pm 22,5 \text{ mg/mL}$; eller
- (e) $175 \text{ mg/mL} \pm 26,25 \text{ mg/mL}$.

25 **3. Farmasøytisk formulering ifølge krav 1 eller 2, hvor histidinbufferkonsentrasjonen er fra $5 \text{ mM} \pm 1 \text{ mM}$ til $20 \text{ mM} \pm 4 \text{ mM}$, valgfritt hvor:**

- (a) histidinbufferkonsentrasjonen er $10 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$; og/eller
- (b) histidinbufferen fremstilles fra L-histidin og L-histidin-monohydroklorid-monohydrat, videre valgfritt hvor histidinbufferen fremstilles fra $4,8 \text{ mM} \pm 0,96$
- 30 mM L-histidin og $5,2 \text{ mM} \pm 1,04 \text{ mM}$ L-histidin-monohydroklorid-monohydrat.

EP3606504

4. Farmasøytisk formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor polysorbatkonsentrasjonen er fra $0,01\% \pm 0,005\%$ til $0,5\% \pm 0,25\%$ w/v, valgfritt hvor:

- 5 (a) polysorbatkonsentrasjonen er $0,1\% \pm 0,05\%$ w/v eller $0,2\% \pm 0,1\%$ w/v;
og/eller
(b) polysorbatet er polysorbat 80.

5. Farmasøytisk formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor sakkarosekonsentrasjonen er fra $1\% \pm 0,2\%$ til $20\% \pm 4\%$ w/v, valgfritt hvor
10 sakkarosekonsentrasjonen er fra $1\% \pm 0,2\%$ til $10\% \pm 2\%$ w/v, slik som $5\% \pm 1\%$ w/v.

6. Farmasøytisk formulering ifølge krav 5, hvor sakkarosekonsentrasjonen er $5\% \pm 1\%$ w/v og prolinkonsentrasjonen er fra $1\% \pm 0,2\%$ til $5\% \pm 1\%$ w/v, slik som $1,5\%$
15 $\pm 0,3\%$ w/v.

7. Farmasøytisk formulering ifølge krav 1, omfattende:

- 20 (a) $5 \text{ mg/mL} \pm 0,75 \text{ mg/mL}$ til $250 \text{ mg/mL} \pm 37,5 \text{ mg/mL}$ antistoff,
(b) $10 \text{ mM} \pm 2 \text{ mM}$ histidinbuffer,
(c) $0,2\% \pm 0,1\%$ w/v polysorbat,
(d) $5\% \pm 1\%$ w/v sakkarose, og
(e) $1,5\% \pm 0,3\%$ w/v prolin;
ved pH $6,0 \pm 0,3$;
valgfritt hvor antistoffkonsentrasjonen er: (i) $175 \text{ mg/mL} \pm 26,25 \text{ mg/mL}$
25 antistoff; (ii) $150 \text{ mg/mL} \pm 22,5 \text{ mg/mL}$ antistoff; (iii) $50 \text{ mg/mL} \pm 7,5 \text{ mg/mL}$
antistoff; eller (iv) $25 \text{ mg/mL} \pm 3,75 \text{ mg/mL}$ antistoff.

8. Farmasøytisk formulering ifølge krav 1, omfattende:

- 30 (a) $5 \text{ mg/mL} \pm 0,75 \text{ mg/mL}$ til $250 \text{ mg/mL} \pm 37,5 \text{ mg/mL}$ antistoff,
(b) $0,74 \text{ mg/mL}$ L-histidin,
(c) $1,1 \text{ mg/mL}$ L-histidin-monohydroklorid-monohydrat,
(d) 2 mg/mL polysorbat,
(e) 50 mg/mL sakkarose, og

EP3606504

- (f) 15 mg/mL prolin;
ved pH $6,0 \pm 0,3$;
valgfritt hvor antistoffkonsentrasjonen er: (i) 175 mg/mL $\pm$ 26,25 mg/mL antistoff; (ii) 150 mg/mL $\pm$ 22,5 mg/mL antistoff; (iii) 50 mg/mL $\pm$ 7,5 mg/mL antistoff; eller (iv) 25 mg/mL $\pm$ 3,75 mg/mL antistoff.

9. Farmasøytisk formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, hvor:

- (a) i det minste 90% av antistoffet har nativ konformasjon etter 28 dager ved 45°C; og/eller
- (b) i det minste 35% av antistoffet er hovedladningsvarianten av antistoffet etter 28 dager ved 45°C; og/eller
- (c) i det minste 94% av antistoffet har nativ konformasjon etter tre måneder ved 25°C; og/eller
- (d) i det minste 44% av antistoffet er hovedladningsvarianten av antistoffet etter tre måneder ved 25°C; og/eller
- (e) i det minste 96% av antistoffet har nativ konformasjon etter 12 måneder ved 5°C; og/eller
- (f) i det minste 45% av antistoffet er hovedladningsvarianten av antistoffet etter 12 måneder ved 5°C; og/eller
- (g) i det minste 96% av antistoffet har nativ konformasjon etter 12 måneder ved -20°C, -30°C og/eller -80°C; og/eller
- (h) i det minste 40% av antistoffet er hovedladningsvarianten av antistoffet etter 12 måneder ved -20°C, -30°C og/eller -80°C.

- 10. Farmasøytisk formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, hvor antistoffet omfatter en HCVR av SEQ ID NO: 1 og en LCVR av SEQ ID NO: 2.**

- 11. Farmasøytisk formulering ifølge krav 10, hvor antistoffkonsentrasjonen er:** (i) 175 mg/mL $\pm$ 26,25 mg/mL antistoff; (ii) 150 mg/mL $\pm$ 22,5 mg/mL antistoff; (iii) 50 mg/mL $\pm$ 7,5 mg/mL antistoff; eller (iv) 25 mg/mL $\pm$ 3,75 mg/mL antistoff.

12. Farmasøytisk formulering ifølge krav 11, hvor:

- (a) $\geq 90\%$ av antistoffene har en molekylvekt på 143 kDa $\pm$ 1 kDa; og/eller

EP3606504

(b) den farmasøytiske formulering har en viskositet på mindre enn 20 mPa-s ved 25°C, valgfritt mindre enn 15 mPa-s ved 25°C.

- 5 **13.** Farmasøytisk formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12, hvor antistoffer omfatter en tung kjede og en lett kjede, hvor:
- (a) den tunge kjede omfatter en aminosyresekvens av SEQ ID NO: 9;
 - (b) den tunge kjede omfatter en aminosyresekvens av SEQ ID NO: 11;
 - (c) den lette kjede omfatter en aminosyresekvens av SEQ ID NO: 10;
 - (d) antistoffet omfatter en tung kjede / lett kjede som omfatter
 - 10 aminosyresekvensene av SEQ ID NOS: 9/10; eller
 - (e) antistoffet omfatter en tung kjede / lett kjede som omfatter
 - aminosyresekvensene av SEQ ID NOS: 11/10.

- 15 **14.** Farmasøytisk formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, hvor formuleringen egner seg for subkutan eller intravenøs administrasjon.

- 15.** Farmasøytisk formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1-14, hvor nevnte formulering er inneholdt i en beholder, valgfritt hvor:
- (a) beholderen er et hetteglass;
 - 20 (b) beholderen er et hetteglass, og hetteglasset er 10 mL Type 1 klarglass-hetteglass;
 - (c) beholderen er en sprøyte;
 - (d) beholderen er en sprøyte, og sprøyten er av glass med lavt wolframinnhold;
 - 25 (e) beholderen er en forfylt sprøyte; eller
 - (f) beholderen er en autoinjektor.

- 16.** Kit omfattende en farmasøytisk formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1-14, en beholder og instruksjoner, valgfritt hvor:
- 30 (a) beholderen er et glass-hetteglass;
 - (b) beholderen er en forfylt sprøyte; eller
 - (c) beholderen er en autoinjektor.

EP3606504

17. Farmasøytisk formulering ifølge krav 1, omfattende:

- (a) 50 mg/mL $\pm$ 7,5 mg/mL antistoff,
- (b) 0,74 mg/mL L-histidin,
- (c) 1,1 mg/mL L-histidin-monohydroklorid-monohydrat,
- 5 (d) 2 mg/mL polysorbat 80,
- (e) 50 mg/mL sakkarose, og
- (f) 15 mg/mL prolin;

i vann ved pH $6,0 \pm 0,3$.