



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3615066 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/395 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.03.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.12.27
(86)	European Application Nr.	18724690.5
(86)	European Filing Date	2018.04.27
(87)	The European Application's Publication Date	2020.03.04
(30)	Priority	2017.04.28, US, 201762492056 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
	Designated Validation States:	KH ; MA ; MD ; TN
(73)	Proprietor	Amgen Inc., One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799, USA
(72)	Inventor	BRYCH, Stephen, Robert, 2488 Gillingham Circle, Thousand Oaks, CA 91362, USA WONG, Lyanne, M., 28861 Silversmith Drive, Valencia, CA 91354, USA FALLON, Jaymille, 28915 Thousand Oaks Blvd, 187, Agoura Hills, CA 91301, USA GOSS, Monica, Michelle, 3050 Lodgewood Street, Newbury Park, CA 91320, USA GU, Jian, Hua, 1525 Silver Shadow Drive, Thousand Oaks, CA 91320, USA GHATTYVENKATAKRISHNA, Pavan, K., 285 Third Street N121, Cambridge, MA 02142, USA
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54)	Title	FORMULATIONS OF HUMAN ANTI-RANKL ANTIBODIES, AND METHODS OF USING THE SAME
(56)	References Cited:	WO-A1-2015/134406, WO-A2-2012/141978, CA-A1- 2 790 018, US-A1- 2011 060 290, US-A1- 2014 178 383 AMGEN: "HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: Prolia™ (denosumab)", FDA , September 2011 (2011-09), XP002783537, Retrieved from the Internet: URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125320s5s6lbl.pdf [retrieved on 2018-07-31] AMGEN: "HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: Xgeva™ (denosumab)", FDA , June 2013 (2013-06), XP002783538, Retrieved from the Internet: URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125320s094lbl.pdf [retrieved on 2018-07-31]

NAOTO INOUE ET AL: "Specific Decrease in Solution Viscosity of Antibodies by Arginine for Therapeutic Formulations", MOLECULAR PHARMACEUTICS, vol. 11, no. 6, 2 June 2014 (2014-06-02), pages 1889-1896, XP055134481, ISSN: 1543-8384, DOI: 10.1021/mp5000218

SHUJING WANG ET AL: "Viscosity-Lowering Effect of Amino Acids and Salts on Highly Concentrated Solutions of Two IgG1 Monoclonal Antibodies", MOLECULAR PHARMACEUTICS, vol. 12, no. 12, 7 December 2015 (2015-12-07), pages 4478-4487, XP055385371, US ISSN: 1543-8384, DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00643

ROBERT J FALCONER ET AL: "Stabilization of a monoclonal antibody during purification and formulation by addition of basic amino acid excipients", JOURNAL OF CHEMICAL TECHNOLOGY & BIOTECHNOLOGY, vol. 86, no. 7, 7 July 2011 (2011-07-07), pages 942-948, XP055076799, ISSN: 0268-2575, DOI: 10.1002/jctb.2657

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. Vandig farmasøytisk formulering omfattende:

- et anti-RANKL-antistoff, eller antigenbindende del derav, i en konsentrasjon i et område på 100 til 140 mg/ml;

- 1,0 (vekt/vekt) % til 5,0 (vekt/vekt) % sorbitol;

- minst 0,004 (vekt/volum) % og mindre enn 0,15 (vekt/volum) % polysorbat 20 eller polysorbat 80;

- 5 mM til 60 mM acetat- eller glutamatbuffer; og

- 5 mM til 180 mM L-fenylalanin eller L-tryptofan;

hvor den vandige farmasøytiske formuleringen har en pH i et område på 5,0 til 5,4; og

hvor anti-RANKL-antistoffet, eller den antigenbindende delen derav, omfatter (A) et

lettkjedevariabelt domene omfattende en lettkjede-CDR1 omfattende

aminoesyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 5, en lettkjede-CDR2 omfattende

aminoesyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 6, og en lettkjede-CDR3 omfattende

aminoesyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 7; og (B) et tungkjedevariabelt domene

omfattende en tungkjede-CDR1 omfattende aminoesyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 8, en

tungkjede-CDR2 omfattende aminoesyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 9, og en tungkjede-

CDR3 omfattende aminoesyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 10.

2. Den vandige farmasøytiske formuleringen ifølge krav 1, hvor anti-RANKL-antistoffet, eller den antigenbindende delen derav, omfatter en tungkjedevariabel region omfattende SEQ ID NO: 2 og en lettkjedevariabel region omfattende SEQ ID NO: 1.

3. Den vandige farmasøytiske formuleringen ifølge krav 1 eller 2, hvor anti-RANKL-antistoffet, eller den antigenbindende delen derav, omfatter en tungkjede omfattende SEQ ID NO: 4 eller 14 og en lettkjede omfattende SEQ ID NO: 3 eller 13.

4. Den vandige farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvor anti-RANKL-antistoffet er denosumab.

5. Den vandige farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor konsentrasjonen av anti-RANKL-antistoffet er 120 mg/ml $\pm$ 12 mg/ml.

6. Den vandige farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, omfattende L-fenylalanin.

7. Den vandige farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, omfattende 20 mM til 50 mM L-fenylalanin eller L-tryptofan, eventuelt L-fenylalanin.
- 5 8. Den vandige farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori bufferen er acetat.
9. Den vandige farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6, omfattende L-fenylalanin, og omfattende acetatbuffer i et område på 2 mM til 30 mM,
10 eller 16 mM til 41 mM, eller 25 mM til 39 mM, eller 30 mM til 34 mM.
10. Den vandige farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, omfattende 2,0 (vekt/vekt) % til 5,0 (vekt/vekt) % sorbitol.
- 15 11. Den vandige farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori surfaktanten er polysorbat 20.
12. Den vandige farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, som er en vandig formulering som har en pH på 5,0 til 5,2.
- 20 13. Den vandige farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, som har (i) en viskositet som ikke er mer enn 6 cP ved 5 °C, (ii) en ledningsevne i et område på 500 µS/cm til 2000 µS/cm, (iii) en osmolalitet på 200 mOsm/kg til 500 mOsm/kg, (iv) mindre enn 2 % høymolekylære arter (HMWS) og/eller
25 mer enn 98 % av antistoffets hovedtopp, som målt ved SE-UHPLC, etter lagring ved 2 °C til 8 °C i minst 12 måneder.
14. Den vandige farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, omfattende mindre enn 2 % høymolekylære arter (HMWS) og/eller
30 mer enn 98 % av antistoffets hovedtopp, som målt ved SE-UHPLC, etter lagring ved 2 °C til 8 °C i minst 36 måneder.
15. Den vandige farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, omfattende mindre enn 2 % høymolekylære arter (HMWS) og/eller
35 mer enn 98 % av antistoffets hovedtopp, som målt ved SE-UHPLC, etter en første lagring ved 2 °C til 8 °C i minst 36 måneder etterfulgt av en andre lagring ved 20 °C til 30 °C i 1 måned.

16. Den vandige farmasøytiske formuleringen ifølge krav 1, hvori formuleringen omfatter denosumab i en konsentrasjon på 108 mg/ml til 132 mg/ml, 28,8 mM til 35,2 mM acetat, 33,3 mM til 40,7 mM fenylalanin, 3,51 % (vekt/volum) til 4,29 % (vekt/volum) sorbitol, og 0,009 % (vekt/volum) til 0,011 % (vekt/volum) polysorbat 20, ved pH 5,1.

5

17. Den vandige farmasøytiske formuleringen ifølge krav 17, omfattende denosumab i en konsentrasjon på 120 mg/ml, 32 mM acetat, 37 mM fenylalanin, 3,9 % (vekt/volum) sorbitol og 0,01 % (vekt/volum) polysorbat 20, ved pH 5,1.

- 10 18. Den vandige farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, for anvendelse i (a) behandling eller forebygging av en skjelettrelatert hendelse (SRE) hos et individ med beinmetastaser fra solide svulster, (b) behandling eller forebygging av en SRE hos et individ som er en voksen eller en skjelettmoden ungdom med kjempecellesvulst i bein som er ikke-resektbar eller hvor
- 15 kirurgisk reseksjon sannsynligvis vil resultere i alvorlig sykelighet, (c) behandling av hyperkalsemi av malignitet motstandsdyktig mot bisfosfonatterapi hos et individ, (d) behandling eller forebygging av en SRE hos et individ med multippelt myelom eller med beinmetastaser fra en solid svulst, (e) behandling av osteoporose hos postmenopausale kvinner med høy risiko for brudd, (f) behandling for å øke beinmassen hos kvinner med
- 20 høy risiko for brudd som mottar adjuvant aromataseinhibitorbehandling for brystkreft, (g) behandling for å øke beinmassen hos menn med høy risiko for brudd som mottar androgen deprivasjonsbehandling for ikke-metastatisk prostatakraft, (h) behandling for å øke beinmassen hos menn med osteoporose med høy risiko for brudd, (i) behandling med kalsium eller vitamin D, (j) behandling av kjempecellesvulst i bein hos en pasient med
- 25 behov derav, (k) behandling av malignitetshyperkalsemi hos en pasient med behov derav, (l) behandling av osteoporose hos en pasient med behov derav, eller (m) å øke beinmassen hos en pasient med behov derav.