



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3658184 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/395 (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.12.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.09.06
(86)	European Application Nr.	18755604.8
(86)	European Filing Date	2018.07.27
(87)	The European Application's Publication Date	2020.06.03
(30)	Priority	2017.07.27, US, 201762537741 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
(73)	Proprietor	Alexion Pharmaceuticals, Inc., 121 Seaport Boulevard, Boston, MA 02210, USA
(72)	Inventor	ORTIZ, Stephan, 31 Dover Court, Guilford CT 06437, USA GENTILE, Jillian, 29 Wolf Hill Road, Southington CT 06489, USA PHILOMINATHAN, Leena, 130 Copper Beech Drive, Cheshire CT 06410, USA ROUTHIER, Eric, c/o Alexion Pharmaceuticals, Inc. 121 Seaport Boulevard, Boston MA 02210, USA MASON, Bruce, 31 Lenore Drive, Madison CT 06443, USA
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54) Title **HIGH CONCENTRATION ANTI-C5 ANTIBODY FORMULATIONS**

(56) References

Cited:

WO-A1-2015/134894, US-A1- 2012 230 982, WO-A2-2016/160756
DAUGHERTY ANN L ET AL: "CHAPTER 8: Formulation and delivery issues for monoclonal antibody therapeutics", 1 January 2010 (2010-01-01), CURRENT TRENDS IN MONOCLONAL ANTIBODY DEVELOPMENT AND MANUFACTU, SPRINGER, US, PAGE(S) 103 - 129, XP009180430, ISBN: 978-0-387-76642-3 the whole document
Steven J Shire ET AL: "High-concentration antibody formulations" In: "Formulation and process development strategies for manufacturing biopharmaceuticals.", 1 January 2010 (2010-01-01), Wiley, New York, XP055050466, ISBN: 978-0-47-011812-2 pages 349-381, DOI: 10.1002/9780470595886.ch15, the whole document
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
DOUILLARD PATRICE ET AL: "Optimization of an Antibody Light Chain Framework Enhances Expression, Biophysical Properties and Pharmacokinetics", ANTIBODIES, vol. 8, no. 3, 6 September 2019 (2019-09-06), page 46, XP055912620, DOI: 10.3390/antib8030046
SHARMA V K ET AL: "The fomulation and delivery of monoclonal antibodies", 1 January 2009 (2009-01-01), THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES : FROM BENCH TO CL, WILEY, HOBOKEN, NJ, PAGE(S) 675 - 711, XP009143115, ISBN: 978-0-470-11791-0 paragraph [30.2.2.2] paragraph [30.2.2.3] paragraph [30.2.3.1]

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. Stabil vandig løsning omfattende:
 - (a) et anti-C5-antistoff i en konsentrasjon på 100 mg/ml, fra 47,5 mM til 52,5 mM fosfatbuffer, fra 4,75 % til 5,25 % sukrose og fra 23,75 mM til 26,25 mM arginin; eller
 - (b) et anti-C5-antistoff, fra 47,5 mM til 52,5 mM fosfatbuffer, fra 4,75 % til 5,25 % sukrose, fra 0,0475 % til 0,0525 % polysorbat 80, og fra 23,75 mM til 26,25 mM arginin; hvori anti-C5-antistoffet omfatter et tungkjedepolypeptid omfattende aminosyresekvensen avbildet i SEQ ID NO: 14 og et lettkjedepolypeptid omfattende aminosyresekvensen avbildet i SEQ ID NO: 11, og hvori pH-en i løsningen er mellom 7,2 og 7,6.
2. Den stabile vandige løsningen ifølge krav 1(a), videre omfattende et overflateaktivt middel, eventuelt hvori det overflateaktive midlet er fra 0,0475 % til 0,0525 % polysorbat 80.
3. Den stabile vandige løsningen ifølge krav 1(b), hvori anti-C5-antistoffet er i en konsentrasjon på 100 mg/ml.
4. Den stabile vandige løsningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, omfattende 100 mg/ml av anti-C5-antistoffet, 50 mM fosfatbuffer, 5 % sukrose og 25 mM arginin.
5. Den stabile vandige løsningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, omfattende 100 mg/ml av anti-C5-antistoffet, 50 mM fosfatbuffer, 5 % sukrose, 0,05 % polysorbat 80 og 25 mM arginin.
6. Den stabile vandige løsningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori anti-C5-antistoffet er ALXN1210 (ravulizumab).
7. Den stabile vandige løsningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori pH-en til løsningen er 7,4.
8. Den stabile vandige løsningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori:
 - (a) løsningen er steril;
 - (b) anti-C5-antistoffet forblir minst 97 % monomert under lagring ved 2 °C til 8 °C i minst seks måneder eller i minst ett år som bestemt av SEC-HPLC; og/eller

(c) mindre enn 2 % eller mindre enn 1 % av anti-C5-antistoffet i løsningen aggregeres som bestemt ved SEC-HPLC.

9. Den stabile vandige løsningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori anti-C5-antistoffet under lagring ved 2 °C til 8 °C i minst seks måneder beholder:

(a) minst 90 % av dets C5-bindingsaktivitet sammenlignet med anti-C5-antistoffet før lagring; og/eller

(b) minst 95 % av dets evne til å inhibere hemolyse, sammenlignet med anti-C5-antistoffet før lagring.

10. Den stabile vandige løsningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori løsningen er egnet for subkutan administrering eller intravenøs administrering.

11. Den stabile vandige løsningen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori løsningen er en farmasøytisk sammensetning, hvori anti-C5-antistoffet er ALXN1210 (ravulizumab), og hvori løsningen er tilveiebrakt som en steril, konserveringsmiddelfri vandig løsning i et 2 ml enkeltdosehetteglass som inneholder 100 mg ravulizumab i en konsentrasjon på 100 mg/ml med en pH på 7,4.

12. Fremgangsmåte for fremstilling av en stabil konsentrert antistoffløsning omfattende et anti-C5-antistoff omfattende et tungkjedepolypeptid omfattende aminosyresekvensen avbildet i SEQ ID NO: 14 og et lettkjedepolypeptid omfattende aminosyresekvensen avbildet i SEQ ID NO: 11, ved en konsentrasjon på 100 mg/ml, fra 47,5 mM til 52,5 mM fosfatbuffer, fra 4,75 % til 5,25 % sukrose; og 23,75 mM til 26,25 mM arginin, fremgangsmåten omfattende:

i) å tilveiebringe en første vandig løsning omfattende anti-C5-antistoffet, den første vandige løsningen har en første formulering og omfattende ikke mer enn 10 mg/ml av anti-C5-antistoffet;

ii) å utsette den første vandige løsningen for diafiltrering i en formulering omfattende fra 47,5 mM til 52,5 mM fosfatbuffer, fra 4,75 % til 5,25 % sukrose, og fra 23,75 mM til 26,25 mM arginin, ved pH 7,4 for derved å fremstille en andre vandig løsning, hvori den andre vandige løsningen har en andre formulering som et resultat av diafiltreringen; og

iii) å konsentrere den andre vandige løsningen for å fremstille en stabil konsentrert antistoffløsning omfattende 100 mg/ml av anti-C5-antistoffet, fra 47,5 mM til 52,5 mM fosfatbuffer, fra 4,75 % til 5,25 % sukrose og fra 23,75 mM til 26,25 mM arginin.

13. Fremgangsmåte ifølge krav 12, hvori den stabile konsentrerte antistoffløsningen videre omfatter fra 0,0475 % til 0,0525 % Polysorbat 80, og fremgangsmåten omfatter:

- i) å tilveiebringe en første vandig løsning omfattende anti-C5-antistoffet, den første vandige løsningen har en første formulering og omfattende ikke mer enn 10 mg/ml av anti-C5-antistoffet;
- 5 ii) å utsette den første vandige løsningen for diafiltrering i en formulering omfattende fra 47,5 mM til 52,5 mM fosfatbuffer, fra 4,75 % til 5,25 % sukrose, fra 23,75 mM til 26,25 mM arginin og fra 0,0475 % til 0,0525 %, polysorbat 80, ved pH 7,4 for derved å fremstille en andre vandig løsning, hvori den andre vandige løsningen har en andre formulering som et resultat av diafiltreringen; og
- 10 iii) å konsentrere den andre vandige løsningen for å fremstille en stabil konsentrert antistoffløsning omfattende 100 mg/ml av anti-C5-antistoffet, fra 47,5 mM til 52,5 mM fosfatbuffer, fra 4,75 % til 5,25 % sukrose, 23,75 mM til 26,25 mM arginin, og fra 0,0475 % til 0,0525 % polysorbat 80.

14. Den stabile vandige løsningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–11 for
15 anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en menneskelig pasient med en komplementforbundet tilstand og/eller en menneskelig pasient med trombotisk mikroangiopati (TMA).

15. Den stabile vandige løsningen for anvendelse ifølge krav 14, hvori den
20 komplementforbundne tilstanden velges fra gruppen som består av revmatoid artritt, antifosfolipidantistoffsyndrom, lupusnefritt, iskemi-reperfusjonsskade, atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS), typisk hemolytisk uremisk syndrom, paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH), tett avsetningssykdom, neuromyelitis optica, multifokal motorisk nevropati, multippel sklerose, makuladegenerasjon, HELLP-syndrom, spontanabort, trombotisk trombocytopenisk purpura, Pauci-immun vaskulitt, epidermolysis bullosa, tilbakevendende spontanabort, traumatisk hjerneskade, myokarditt, en cerebrovaskulær lidelse, en perifer vaskulær lidelse, en renovaskulær lidelse, en mesenterisk/enterisk vaskulær lidelse, vaskulitt, Henoch-Schönlein purpura nefritt, systemisk lupus erythematosusforbundet vaskulitt, vaskulitt forbundet med revmatoid artritt,
25 immunkompleks vaskulitt, Takayasu sykdom, utvidet kardiomyopati, diabetisk angiopati, Kawasaki sykdom, venøs gassemboli, restenose etter stentplassering, rotasjonsaterektomi, perkutan transluminal koronar angioplastikk, myasthenia gravis, kald agglutinin sykdom, dermatomyositt, paroksysmal kald hemoglobinuri, antifosfolipidsyndrom, Graves sykdom, åreforkalkning, Alzheimers sykdom, systemisk
30 inflammatorisk respons-sepsis, septisk sjokk, ryggmargsskade, glomerulonefritt, transplantasjonsavvisning, Hashimotos tyreoiditt, diabetes type I, psoriasis, pemfigus, autoimmun hemolytisk anemi, idiopatisk trombocytopenisk purpura, Goodpastures syndrom, Degos sykdom og katastrofalt antifosfolipidsyndrom.

16. Den stabile vandige løsningen for anvendelse ifølge krav 15, hvori den komplementforbundne tilstanden er atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS) eller paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH).

5

17. Den stabile vandige løsningen for anvendelse ifølge krav 15, hvori den komplementforbundne tilstanden er katastrofalt antifosfolipidsyndrom, lupusnefritt eller glomerulonefritt.

10 18. Den stabile vandige løsningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 13–17, hvori den stabile vandige løsningen administreres subkuttant eller intravenøst til pasienten.

15 19. Terapeutisk sett omfattende: (i) den stabile vandige løsningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–11 og (ii) innretning for levering av den stabile vandige løsningen til et menneske, eventuelt hvori innretningen er en sprøyte.