



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3811979 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 47/68 (2017.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01)
A61K 47/65 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.02.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.11.29
(86)	European Application Nr.	20776430.9
(86)	European Filing Date	2020.03.25
(87)	The European Application's Publication Date	2021.04.28
(30)	Priority	2019.03.26, CN, 201910231203
(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	RemeGen Co., Ltd., China (Shandong) Pilot Free Trade Zone Yantai District, Yantai Development Zone No.58 Beijing Middle Road, Shandong 264006, Kina
(72)	Inventor	LI, Zhuanglin, No. 58, Beijing Middle Road Economic and Technological Development Zone Yantai, Shandong 264006, Kina XU, Qiaoyu, No. 58, Beijing Middle Road Economic and Technological Development Zone Yantai, Shandong 264006, Kina YAO, Xuejing, No. 58, Beijing Middle Road Economic and Technological Development Zone Yantai, Shandong 264006, Kina BAO, Qianjing, No. 58, Beijing Middle Road Economic and Technological Development Zone Yantai, Shandong 264006, Kina FANG, Jianmin, No. 58, Beijing Middle Road Economic and Technological Development Zone Yantai, Shandong 264006, Kina
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	ANTI-HER2 ANTIBODY DRUG CONJUGATE PHARMACEUTICAL PREPARATION
------	-------	---

(56)	References Cited:	CN-A- 107 847 449, CN-A- 102 892 430, WO-A1-2004/060343 CN-A- 105 163 763, WO-A1-2019/039483, WO-A1-2015/074528 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 MANUFACTURING, SPRINGER, US, PAGE(S) 103 - 129, XP009180430, ISBN: 978-0-387-76642-3 * the whole document *
------	-------------------	--

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/>

EP3811979

1

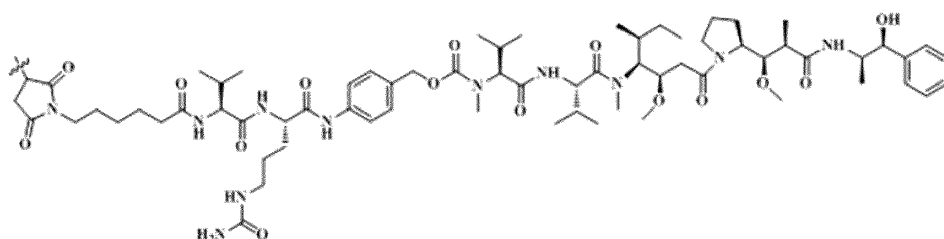
PATENTKRAV

1. Vandig flytende farmasøytisk formulering av et antistoff-legemiddelkonjugat, hvor formuleringen omfatter antistoff-legemiddelkonjugatet, et ikke-reduserende sukker, en aminosyre og en løselighetsformidler,

5 det ikke-reduserende sukker velges blant mannitol, sukrose og en kombinasjon derav,

aminosyren velges blant histidin og et hydroklorid derav, og løselighetsformidleren er polysorbat 80;

10 hvor antistoff-legemiddelkonjugatet er et monoklonalt anti-HER2-antistoff-vc-MMAE, hvor det monoklonale anti-HER2-antistoff er forbundet med MMAE via en linker vc, og strukturen av linkeren og MMAE-et etter forbindelse er:



: og

15 hvor antistoffet av antistoff-legemiddelkonjugatet omfatter en tung kjede og en lett kjede, idet den tunge kjede omfatter CDR-er 1-3, som har aminosyresekvenser som vist i henholdsvis SEQ ID NO: 1, 2 og 3, og hvor den lette kjede omfatter CDR-er 1-3, som har aminosyresekvenser som vist i henholdsvis SEQ ID NO: 4, 5 og 6.

20 2. Vandig flytende farmasøytisk formulering ifølge krav 1, hvor konsentrasjonen av mannitolen er 100-300 mmol/L, fortrinnsvis 190-300 mmol/L, mer foretrukket 200-260 mmol/L og mest foretrukket 240-260 mmol/L; konsentrasjonen av sukrose er 0-100 mmol/L, fortrinnsvis 40-100 mmol/L, mer foretrukket 60-100 mmol/L og mest foretrukket 40-60 mmol/L.

25 3. Vandig flytende farmasøytisk formulering ifølge krav 1 eller 2, hvor histidinet er histidinhydroklorid i en konsentrasjon på 0-100 mmol/L, fortrinnsvis 5-50 mmol/L, mer foretrukket 5-20 mmol/L og mest foretrukket 10 mmol/L.

EP3811979

2

4. Vandig flytende farmasøytisk formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor masseprosenten av polysorbat 80 er 0,02% (w/v).

5. Vandig flytende farmasøytisk formulering ifølge krav 1, hvor det monoklonale antistoff er et kimært antistoff eller et humanisert antistoff.

6. Vandig flytende farmasøytisk formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor konsentrasjonen av det monoklonale anti-HER2-antistoff-vc-MMAE er 5-30 mg/ml.

10

7. Vandig flytende farmasøytisk formulering ifølge krav 6, hvor det ikke-reduserende sukker er 240-260 mmol/L mannitol og/eller 40-60 mmol/L sukrose, aminosyren er 8-12 mmol/L histidinhydroklorid, og løselighetsformidleren er 0,02% (w/v) polysorbat 80;

fortrinnsvis er det ikke-reduserende sukker cirka 260 mmol/L mannitol og cirka 40 mmol/L sukrose, aminosyren er cirka 10 mmol/L histidinhydroklorid, konsentrasjonen av antistoff-legemiddelkonjugatet er cirka 10 mg/ml, og løselighetsformidleren er 0,02% (w/v) polysorbat 80; eller
fortrinnsvis er det ikke-reduserende sukker cirka 240 mmol/L mannitol og cirka 60 mmol/L sukrose, aminosyren er cirka 10 mmol/L histidinhydroklorid, konsentrasjonen av antistoff-legemiddelkonjugatet er cirka 10 mg/ml, og løselighetsformidleren er cirka 0,02% (w/v) polysorbat 80.

8. Vandig flytende farmasøytisk formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvor formuleringen har en pH på 4,5-7, fortrinnsvis 5,6-6,8, mer foretrukket 5,6-6,5, 5,6-6,4, 5,6-6,3, 6,1-6,4 eller 6,1-6,3.

9. Lyofilisert farmasøytisk formulering av et antistoff-legemiddelkonjugat, hvor den lyofiliserte farmasøytiske formulering oppnås ved lyofilisering av den vandige flytende farmasøytiske formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8; fortrinnsvis omfatter den vandige flytende farmasøytiske formulering cirka 260 mmol/L mannitol, cirka 40 mmol/L sukrose, cirka 10 mmol/L histidinhydroklorid, cirka

EP3811979

3

0,02% (w/v) polysorbat 80 og cirka 10 mg/ml monoklonalt anti-HER2-antistoff-vc-MMAE, og den vandige flytende farmasøytiske formulering har en pH på 5,6-6,8; eller

fortrinnsvis omfatter den vandige flytende farmasøytiske formulering cirka 240 mmol/L mannitol, cirka 60 mmol/L sukrose, cirka 10 mmol/L histidinhydroklorid, cirka 0,02% polysorbat 80 og cirka 10 mg/ml monoklonalt anti-HER2-antistoff-vc-MMAE, og den vandige flytende farmasøytiske formulering har en pH på 5,6-6,8.

10. Lyofilisert farmasøytisk formulering ifølge krav 9, hvor de ikke-reduserende sukkerer i den vandige flytende farmasøytiske formulering er mannitol og sukrose ved konsentrasjoner på henholdsvis cirka 47,36 mg/ml og cirka 13,69 mg/ml, og aminosyren er histidinhydroklorid ved en konsentrasjon på cirka 2,10 mg/ml, og løselighetsformidleren er polysorbat 80 med et innhold på cirka 0,02% (w/v).

11. Lyofilisert farmasøytisk formulering ifølge krav 9, hvor de ikke-reduserende sukkerer i den vandige flytende farmasøytiske formulering er mannitol og sukrose ved konsentrasjoner på henholdsvis cirka 43,72 mg/ml og cirka 20,54 mg/ml, og aminosyren er histidinhydroklorid ved en konsentrasjon på cirka 2,10 mg/ml, og løselighetsformidleren er polysorbat 80 med et innhold på cirka 0,02% (w/v).

20

12. Farmasøytisk formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11 for anvendelse i behandling av en lidelse som forårsakes av abnorm ekspresjon av Her2, fortrinnsvis kreft, mer foretrukket Her2-positiv kreft, og mest foretrukket brystkreft, eggstokkreft, magekreft, urotelialkreft, gastroøsofageal kreft, spiserørskreft, endometriekreft, lungekreft eller blærekreft.

25

13. Fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk formulering av et antistoff-legemiddelkonjugat, omfattende:

- (1) å fremstille formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11; og
- (2) å vurdere antistoff-legemiddelkonjugatets stabilitet i formuleringen.

30