



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 4190355 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.12.09
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.09.25
(86)	European Application Nr.	22206709.2
(86)	European Filing Date	2018.04.27
(87)	The European Application's Publication Date	2023.06.07
(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
(62)	Divided application	EP3615066, 2018.04.27
(73)	Proprietor	Amgen Inc., One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320-1799, USA
(72)	Inventor	BRYCH, Stephen Robert, Thousand Oaks 91362, USA WONG, Lyanne M., Valencia 91354, USA FALLON, Jaymille, Agoura Hills 91301, USA GOSS, Monica Michelle, Newbury Park 91320, USA GU, Jian, Hua, Thousand Oaks 91320, USA GHATTYVENKATAKRISHNA, Pavan K., Cambridge 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:	US-A1- 2011 060 290, WO-A2-2012/141978 AMGEN: "HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: Xgeva™ (denosumab)", June 2013 (2013-06-01), XP002783538, Retrieved from the Internet <URL:https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125320s094lbl.pdf> [retrieved on 20180731] GHOSH INDRAJIT ET AL: "A systematic review of commercial high concentration antibody drug products approved in the US: formulation composition, dosage form design and primary packaging considerations", MABS, vol. 15, no. 1, 1 January 2023 (2023-01-01), US, XP093088244, ISSN: 1942-0862, DOI: 10.1080/19420862.2023.2205540

EUROPEAN MEDICINES AGENCY: "ICH Topic Q 5 C Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products", 1 January 1996 (1996-01-01), XP055066826, Retrieved from the Internet
<URL:https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-topic-q-5-c-quality-biotechnological-products-stability-testing-biotechnological/biological-products_en.pdf> [retrieved on 20130614]
AMGEN: "Xgeva 120 mg solution for injection Summary of Product Characteristics Updated 03-Mar-2023 | Amgen Ltd", 3 March 2023 (2023-03-03), XP093034687, Retrieved from the Internet
<URL:<http://citenpl.internal.epo.org/wf/web/citenpl/citenpl.html>> [retrieved on 20230324]
AMGEN: "HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: Prolia™ (denosumab)", September 2011 (2011-09-01), XP002783537, Retrieved from the Internet
<URL:https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125320s5s6lbl.pdf> [retrieved on 20180731]

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 i en konsentrasjon i et område på 100 til 140 mg/ml; og
 - 5 - 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 omfatter en tungkjede omfattende SEQ ID NO: 14 og en lett kjede omfattende SEQ ID NO: 13.
- 10 2. Den vandige farmasøytiske formuleringen ifølge krav 1, hvor anti-RANKL-antistoffet er denosumab.
3. Den vandige farmasøytiske formuleringen ifølge krav 1 eller 2, hvor konsentrasjonen av anti-RANKL-antistoffet er 120 mg/ml $\pm$ 12 mg/ml.
- 15 4. Den vandige farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, omfattende:
 - (i) L-fenylalanin; eller
 - (ii) 20 mM til 50 mM L-fenylalanin eller L-tryptofan, eventuelt 40 mM L-fenylalanin.
- 20 5. Den vandige farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, videre omfattende en tonisitetsmodifikator, eventuelt valgt fra gruppen som består av: sorbitol, mannitol, sukrose, trehalose, glyserol og kombinasjoner derav, videre eventuelt omfattende 1,0 (vekt/vekt) % til 5,0 (vekt/vekt) %
- 25 tonisitetsmodifikator.
6. Den vandige farmasøytiske formuleringen ifølge krav 5, hvor tonisitetsmodifikatoren omfatter sorbitol, eventuelt omfattende 2,0 (vekt/vekt) % til 5,0 (vekt/vekt) % sorbitol, eller 3,5 (vekt/vekt) % til 5,0 (vekt/vekt) % sorbitol, eller 4,0 %
- 30 (vekt/vekt) til 5,0 (vekt/vekt) % sorbitol.
7. Den vandige farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, som er fri for sorbitol og/eller fri for noen tonisitetsmodifikator.
- 35 8. Den vandige farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, videre omfattende et overflateaktivt middel, eventuelt hvor det overflateaktive midlet velges fra gruppen som består av:

polyoksyetylensorbitanfettsyreestere, alkylarylpolyetere, poloksamerer og kombinasjoner derav, videre eventuelt hvori det overflateaktive midlet er polysorbat 20.

9. Den vandige farmasøytiske formuleringen ifølge krav 8, omfattende minst ca. 0,004
5 (vekt/volum) % overflateaktivt middel, eventuelt omfattende mindre enn 0,15
(vekt/volum) % overflateaktivt middel, videre eventuelt omfattende 0,005 (vekt/volum)
% til 0,015 (vekt/volum) % overflateaktivt middel.

10. Den vandige farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1
10 til 9, omfattende 5 mM til 60 mM buffer, eventuelt
(i) omfattende 5 mM til 50 mM buffer, eventuelt 9 mM til 45 mM buffer; og/eller
(ii) hvori bufferen er acetat, citrat, suksinat, fosfat eller hydroksymetylaminometan (Tris).

11. Den vandige farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1
15 til 9, som selvbufres.

12. Den vandige farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av de
foregående kravene, som har en pH på 5,0 til 5,2, eventuelt 5,1.

20 13. Den vandige farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av de
foregående kravene:

(a) 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
25 mOsm/kg, (iv) mindre enn 2 % høymolekylvektsarter (HMWS) og/eller mer enn 98 % av
antistoffhovedtoppen, som målt ved SE-UHPLC, etter lagring ved 2 °C til 8 °C i minst 12
måneder; og/eller

(b) omfattende mindre enn 2 % høymolekylvektsarter (HMWS) og/eller mer enn 98 % av
antistoffhovedtoppen, som målt ved SE-UHPLC, etter lagring ved 2 °C til 8 °C i minst 36
måneder; og/eller

30 (c) omfattende mindre enn 2 % høymolekylvektsarter (HMWS) og/eller mer enn 98 % av
antistoffhovedtoppen, 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.

14. Den vandige farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av de
35 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 ungdom
med fullt utviklet skjelett med kjempecellesvulst i bein som er ikke-resekerbar eller hvor

kirurgisk reseksjon sannsynligvis vil resultere i alvorlig sykkelighet, (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 høy risiko for brudd som mottar adjuvant aromataseinhibitorterapi for brystkreft, (g) behandling for å øke beinmassen hos menn med høy risiko for brudd som mottar androgen deprivasjonsterapi for ikke-metastatisk prostatakreft, (h) behandling for å øke beinmassen hos menn med osteoporose med høy risiko for brudd, (i) terapi med kalsium eller vitamin D, (j) behandling av kjempecellesvulst i bein hos en pasient med behov derav, (k) behandling av malignitetshyperkalsemi hos en pasient med behov derav, (1) behandling av osteoporose hos en pasient med behov derav, eller (m) å øke beinmassen hos en pasient med behov derav.