

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10)

FI/EP3071237 T3

(12)

**EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45)

Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning -
Translation available to the public

23.09.2024

(97)

Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för
det europeiska patentet - Date of grant of European patent

26.06.2024

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification
A61K 47/68 (2017 . 01)
A61K 9/19 (2006 . 01)
A61P 35/00 (2006 . 01)
A61K 47/18 (2017 . 01)
A61K 47/26 (2006 . 01)

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -
European patent application

EP14802428.4

(22)

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

21.11.2014

(97)

Patenttihakemuksen julkiseksitulosopäivä - Patentansökans
publiceringsdag - Patent application available to the public

28.09.2016

(86)

Kansainvälinen hakemus - Internationell
ansökan - International application

21.11.2014 PCT/EP2014075326

(30)

Etuoikeus - Prioritet - Priority

21.11.2013 US US201361907001 P

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

1• Genmab A/S, Carl Jacobsens Vej 30, 2500 Valby, (DK)

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1• VALBJØRN, Jesper, c/o Genmab A/S, DK-2500 Valby, (DK)
2• JING, Xiaona, 162B, CH-4125 Reihén, (CH)
3• ROBY, Kelly Ann, 4356 W McHaffey Woods Drive, Bloomington, Indiana 47403, (US)
4• PAUL, Timothy Warren, 4102 W. Portage Trail, Bloomington, Indiana 47404, (US)
5• SACHA, Gregory Allan, 4271 Whitetail Woods Drive, Bargersville, Indiana 46106, (US)
6• PEASE, Nathan Alan, 701 S Greenleaf Court Apt. D, Bloomington, Indiana 47403, (US)
7• WILLUMSEN, Bodil, Erlenmattweg 9 Wohnung 5.4, CH-4058 Basel, (CH)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki, (FI)

(54)

Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Vasta-aine-lääkekonjugaatin lyofilisoitu formulaatio
ANTIBODY-DRUG CONJUGATE LYOPHILISED FORMULATION

Patenttivaatimukset

1. Anti-kudostekijä-vasta-aine(TF)-lääkekonjugaatin (ADC) lyofilisoitu formulaatio, jossa lyofilisoitu formulaatio on saatavissa tai saatu lyofilisoimalla vesipitoinen formulaatio, joka käsittää noin 9 - noin 11 g/l mainittua anti-TF-ADC:tä ja farmaseuttisesti hyväksyttäviä apuaineita, jotka käsittävät noin 29 - noin 31 mM histidiinipuskuria, jonka pH on noin 5,5 - noin 6,5; noin 84 - noin 92 mM sakkaroosia ja noin 158 - noin 172 mM mannitolia, ja jossa:
- a. formulaatio on vapaa pinta-aktiivisesta aineesta,
 - b. ADC:n anti-TF-vasta-aineosa käsittää variaabelin raskasalueen (VH), joka käsittää CDR1-alueen, jolla on sekvenssissä SEQ ID nro 6 kuvattu aminohapposekvenssi, CDR2-alueen, jolla on sekvenssissä SEQ ID nro 7 kuvattu aminohapposekvenssi, ja CDR3-alueen, jolla on sekvenssissä SEQ ID nro 8 kuvattu aminohapposekvenssi, ja variaabelin kevytalueen (VL), joka käsittää CDR1-alueen, jolla on sekvenssissä SEQ ID nro 46 kuvattu aminohapposekvenssi, CDR2-alueen, jolla on sekvenssissä SEQ ID nro 47 kuvattu aminohapposekvenssi, ja CDR3-alueen, jolla on sekvenssissä SEQ ID nro 48 kuvattu aminohapposekvenssi, tai variantin, jolla on mainituissa sekvensseissä enintään 1, 2 tai 3 aminohappomodifikaatiota, edullisemmin aminohapposubstituutiota, kuten konservatiivista aminohapposubstituutiota,
 - c. ADC:n lääkeosa on vcMMAE.
2. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 mukainen lyofilisoitu formulaatio, jossa vesipitoinen formulaatio käsittää histidiinipuskuria konsentraationa, joka on noin 30 mM puskuria.
3. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen lyofilisoitu formulaatio, jossa vesipitoinen formulaatio käsittää sakkaroosia konsentraationa, joka on noin 88 mM.
4. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-3 mukainen lyofilisoitu formulaatio, jossa vesipitoinen formulaatio käsittää mannitolia konsentraationa, joka on noin 165 mM.
5. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen lyofilisoitu formulaatio, jossa vesipitoinen formulaatio käsittää noin 10 g/l anti-TF-ADC:tä.
6. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen lyofilisoitu formulaatio, jossa vesipitoinen formulaatio käsittää noin 9 - noin 11 g/l anti-TF-ADC:tä, kuten noin 10 mg/ml anti-TF-ADC:tä, noin 30 mM histidiiniä, noin 88 mM sakkaroosia ja noin 165 mM mannitolia.

7. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen lyofilisoitu formulaatio, jossa vasta-aine käsittää VH-alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID nro 5 aminohapposekvenssin, ja VL-alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID nro 45 aminohapposekvenssin.

5 8. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen lyofilisoitu formulaatio, jossa lääkeosien keskimääräinen absoluuttinen määrä vasta-ainemolekyyliä kohti on 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 tai 8, kuten 3, 4 tai 5, edullisesti 4.

9. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen lyofilisoitu formulaatio, jossa anti-TF-vasta-aine on täyspitkä vasta-aine.

10 10. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen lyofilisoitu formulaatio, jossa anti-TF-ADC on stabiili 2 - 8 °C:ssa, kuten 5 °C:ssa, farmaseuttista käyttöä varten ainakin kuuden kuukauden ajan, kuten ainakin yhdeksän kuukauden ajan, kuten ainakin 15 kuukauden ajan tai edullisesti ainakin 18 kuukauden ajan tai vielä edullisemmin ainakin 24 kuukauden ajan tai edullisimmin ainakin 36 kuukauden ajan.

15 11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen lyofilisoitu formulaatio, jossa formulaatio on stabiili, kun siinä on alle 3,0 % aggregaatteja, kuten alle 2,0 % aggregaatteja, kun sitä säilytetään 5 °C:ssa ainakin kuuden kuukauden ajan, kuten ainakin yhdeksän kuukauden ajan, kuten ainakin 15 kuukauden ajan tai edullisesti
20 ainakin 18 kuukauden ajan tai vielä edullisemmin ainakin 24 kuukauden ajan tai edullisimmin ainakin 36 kuukauden ajan.

12. Patenttivaatimuksen 10 tai 11 mukainen lyofilisoitu formulaatio, jossa stabiilisuus määritetään SEC-analyysillä esimerkin 10 mukaisesti.

25 13. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen lyofilisoitu formulaatio, jossa formulaatio on vapaa kaikista epäorgaanisista suoloista.

14. Farmaseuttisesti hyväksyttävä nestemäinen formulaatio, joka on saatu liuottamalla minkä tahansa patenttivaatimuksen 1–13 mukainen lyofilisoitu formulaatio uudestaan steriiliin vesipitoiseen laimentimeen.

30 15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen nestemäinen formulaatio, joka käsittää noin 9 - noin 11 mg/ml anti-TF-ADC:tä, noin 28 - noin 34 mM histidiiniä, noin 84 - noin 92 mM sakkaroosia ja noin 158 - noin 172 mM mannitolia.

16. Menetelmä minkä tahansa patenttivaatimuksen 1–13 mukaisen lyofilisoidun formulaation valmistamiseksi, menetelmän käsittäessä vaiheet, joissa:

35 a. jäähdytetään vesipitoinen liuos nopeudella, joka on 0,5 °C/min - 1 °C/min, lämpötilaan, joka on -40 °C tai matalampi;

b. pidetään isotermisesti ainakin 120 minuutin ajan;

- c. lämmitetään välille -20 °C ja -15 °C nopeudella, joka on 0,5 °C/min - 3 °C/min;
 - d. pidetään isotermisesti ainakin 180 minuutin ajan;
 - e. lisätään tyhjiö käyttämällä painetta, joka on välillä 50 mTorr ja 200 mTorr, lämpötilassa, joka on välillä -30 °C ja -10 °C;
 - f. kohotetaan lämpötila välille 35 °C ja 50 °C nopeudella, joka on 0,5 °C/min ja 1 °C/min; ja
 - g. pidetään isotermisesti ainakin 10 tunnin ajan.
17. Menetelmä anti-TF-ADC:n injektoitavan liuoksen valmistamiseksi,
- 10 joka käsittää vaiheen, jossa liuotetaan minkä tahansa patenttivaatimuksen 1–13 mukainen lyofilisoitu formulaatio uudestaan steriiliin vesipitoiseen laimentimeen.