(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator dokumenta:

HR P20241036 T1

HR P20241036 T1

# (12) PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTJEVA EUROPSKOG PATENTA

(51) MKP:
***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)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 08.11.2024.

(21) Broj predmeta: P20241036T

(22) Datum podnošenja : 21.11.2014.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2014075326
Datum podnošenja međunarodne prijave: 21.11.2014.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 14802428.4
Datum podnošenja europske prijave patenta: 21.11.2014.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2015075201
Datum međunarodne objave: 28.05.2015.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3071237 A1
Datum objave europske prijave patenta: 28.09.2016.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3071237 B1
Datum objave europskog patenta: 26.06.2024.

(31) Broj prve prijave: 201361907001 P
(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(32) Datum podnošenja prve prijave: 21.11.2013.

(73) Nositelj patenta: **Genmab A/S, Carl Jacobsens Vej 30, 2500 Valby, DK**

(72) Izumitelji:
**Jesper Valbjørn, c/o Genmab A/S, 2500 Valby, DK**
**Xiaona Jing, 162B, 4125 Reihen, CH**
**Kelly Ann Roby, 4356 W McHaffey Woods Drive, Bloomington, IN 47403, US**
**Timothy Warren Paul, 4102 W. Portage Trial, Bloomington, IN 47404, US**
**Gregory Allan Sacha, 4271 Whitetail Woods Drive, Bargersville, IN 46106, US**
**Nathan Alan Pease, 701 S Greenleaf Court Apt. D, Bloomington, IN 47403, US**
**Bodil Willumsen, Erlenmattweg 9, Wohnung 5.4, 4058 Basel, CH**

(74) Zastupnik: CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: LIOFILIZIRANA FORMULACIJA KONJUGATA PROTUTIJELO-LIJEK

HR P20241036 T1

## PATENTNI ZAHTJEVI

1. Liofilizirana formulacija anti-tkivni faktor (TF) konjugata protutijelo-lijek (ADC), **naznačena time, da** se može dobiti ili se dobiva putem liofiliziranja vodene formulacije koja sadrži od oko 9 do oko 11 g/L od spomenutog konjugata anti-TF ADC i farmaceutski prihvatljivih pomoćnih tvari koje sadrže oko 29 do oko 31 mM histidinskog pufera koji ima pH od oko 5,5 do oko 6,5; oko 84 do oko 92 mM saharoze i oko 158 do oko 172 mM manitola, te time, da:
   a. formulacija je oslobođena od surfaktanta,
   b. anti-TF dio protutijela od ADC sadrži varijabilnu tešku regiju (VH) koja sadrži CDR1 regiju koja ima aminokiselinski slijed prikazan u SEQ ID NO: 6, CDR2 regiju koja ima aminokiselinski slijed prikazan u SEQ ID NO: 7, i CDR3 regiju koja ima aminokiselinski slijed prikazan u SEQ ID NO: 8, i varijabilnu laku regiju (VL) koja sadrži CDR1 regiju koja ima aminokiselinski slijed prikazan u SEQ ID NO: 46, CDR2 regiju koja ima aminokiselinski slijed prikazan u SEQ ID NO: 47, i CDR3 regiju koja ima aminokiselinski slijed prikazan u SEQ ID NO: 48, ili varijantu koja ima najviše 1, 2, ili 3 aminokiselinske modifikacije, još poželjnije aminokiselinske supstitucije kao što su konzervativne aminokiselinske supstitucije u navedenim sljedovima,
   c. dio lijeka od ADC je vcMMAE.
2. Liofilizirana formulacija prema patentnom zahtjevu 1, **naznačena time, da** vodena formulacija sadrži histidinski pufer s koncentracijom od oko 30 mM pufera.
3. Liofilizirana formulacija prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 ili 2, **naznačena time, da** vodena formulacija sadrži saharozu s koncentracijom od oko 88 mM.
4. Liofilizirana formulacija prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 3, **naznačena time, da** vodena formulacija sadrži manitol s koncentracijom od oko 165 mM.
5. Liofilizirana formulacija prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačena time, da** vodena formulacija sadrži oko 10 g/L anti-TF ADC.
6. Liofilizirana formulacija prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačena time, da** vodena formulacija sadrži od oko 9 do oko 11 g/L anti-TF ADC, kao primjerice oko 10 mg/ml konjugata anti-TF ADC, oko 30 mM histidina, oko 88 mM saharoze i oko 165 mM manitola.
7. Liofilizirana formulacija prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačena time, da** protutijelo sadrži VH regiju koja ima aminokiselinski slijed od SEQ ID NO: 5, i VL regiju koja ima aminokiselinski slijed od SEQ ID NO: 45.
8. Liofilizirana formulacija prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačena time, da** prosječni apsolutni broj ostataka lijeka po molekuli protutijela iznosi 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, ili 8, primjerice 3, 4, ili 5, poželjno 4.
9. Liofilizirana formulacija prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačena time, da** anti-TF protutijelo je protutijelo pune duljine.
10. Liofilizirana formulacija prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačena time, da** je anti-TF ADC stabilan na 2-8°C, kao što je primjerice na 5°C, za farmaceutsku uporabu u trajanju od najmanje 6 mjeseci, kao primjerice najmanje 9 mjeseci, kao primjerice najmanje 15 mjeseci ili poželjno u trajanju od najmanje 18 mjeseci, ili čak još više prednosno najmanje 24 mjeseca, ili najviše prednosno najmanje 36 mjeseci.
11. Liofilizirana formulacija prema patentnom zahtjevu 10, **naznačena time, da** je formulacija stabilna kada ima manje od 3,0% agregata, kao što je primjerice manje od 2,0% agregata kada je pohranjena na 5°C u trajanju od najmanje 6 mjeseci, kao primjerice najmanje 9 mjeseci, kao primjerice najmanje 15 mjeseci ili poželjno u trajanju od najmanje 18 mjeseci, ili čak još više prednosno najmanje 24 mjeseca, ili najviše prednosno najmanje 36 mjeseci.
12. Liofilizirana formulacija prema patentnom zahtjevu 10 ili 11, **naznačena time, da** se stabilnost određuje putem SEC analize u skladu s Primjerom 10.
13. Liofilizirana formulacija prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačena time, da** je formulacija oslobođena od bilo kojih anorganskih soli.
14. Farmaceutski prihvatljiva tekuća formulacija, **naznačena time, da** se dobiva putem rekonstituiranja liofilizirane formulacije prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 13 u sterilnom vodenom razrjeđivaču.
15. Tekuća formulacija prema patentnom zahtjevu 14, **naznačena time, da** sadrži oko 9 do oko 11 mg/mL konjugata anti-TF ADC, oko 28 do oko 34 mM histidina, oko 84 do oko 92 mM saharoze i oko 158 do oko 172 mM manitola.
16. Postupak za proizvodnju liofilizirane formulacije prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 13, **naznačen time, da** obuhvaća sljedeće korake:
   a. hlađenje vodene otopine brzinom od 0,5°C/min do 1°C/min na temperaturu od -40°C ili nižu;
   b. izotermno zadržavanje u trajanju od najmanje 120 minuta;
   c. zagrijavanje do između -20°C i -15°C brzinom od 0,5°C/min do 3°C/min;
   d. izotermno zadržavanje u trajanju od najmanje 180 minuta;
   e. primjenjivanje vakuuma uporabom tlaka između 50 mTorr i 200 mTorr na temperaturi između -30°C i -10°C;
   f. povisivanje temperature do između 35°C i 50°C brzinom od 0,5°C/min do 1°C/min; i
   g. izotermno zadržavanje u trajanju od najmanje 10 sati;

17. Postupak za proizvodnju injektibilne otopine od anti-TF ADC, **naznačen time, da** obuhvaća korak rekonstituiranja liofilizirane formulacije prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 13 u sterilnom vodenom razrjeđivaču.