



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2244814 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 38/36 (2006.01)
A61P 7/04 (2006.01)
B01D 61/22 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.11.08
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.06.02
(86)	European Application Nr.	08866246.5
(86)	European Filing Date	2008.12.23
(87)	The European Application's Publication Date	2010.11.03
(30)	Priority	2007.12.28, US, 1741807 P 2007.12.31, US, 1788107 P
(84)	Designated Contracting States:	AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; SE ; SI ; SK ; TR
(73)	Proprietor	Takeda Pharmaceutical Company Limited, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japan
(72)	Inventor	MATTHIESSEN, Peter, Vorgartenstrasse 129-143/1/5, 1020 Vienna, Østerrike TURECEK, Peter, Weidling Hauptstrasse 59g, 3400 Klosterneuburg, Østerrike SCHWARZ, Hans-Peter, Weimarer Strasse 76, 1180 Vienna, Østerrike SCHNECKER, Kurt, Promenadeweg 6, 1170 Vienna, Østerrike
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **RECOMBINANT VWF FORMULATIONS**

(56) References
Cited: WO-A-93/00107
 US-A- 5 900 476
 US-A- 6 005 077

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 flytende farmasøytisk formulering av en rekombinant von Willebrand-faktor (rVWF) omfattende: (a) en rVWF; (b) et buffermiddel; 5 (c) ett eller flere salter; (d) et stabiliseringsmiddel; og (e) eventuelt et overflateaktivt middel; hvor rVWF er i stand til å forårsake agglutineringsmiddel av stabiliserte blodplater i nærvær av ristocetin; hvor rVWF omfatter et polypeptid valgt fra gruppen bestående av: 10 a) aminosyresekvensen angitt i SEKV ID NR: 3; b) en biologisk aktiv analog, fragment eller variant av a); c) et polypeptid kodet av polynukleotidet angitt i SEKV ID NR: 1; d) en biologisk aktiv analog, fragment eller variant av c); og e) et polypeptid kodet av et polynukleotid som hybridiserer til 15 polynukleotidet angitt i SEKV ID NR: 1 under moderat strenge hybridiseringsbetingelser; hvor bufferen består av et pH-buffermiddel i området 0,1 mM til 500 mM og hvor pH er i området 2,0 til 12,0; hvor saltet har en konsentrasjon på 1 til 500 mM; 20 hvor stabiliseringsmiddelet har en konsentrasjon på 0,1 til 1000 mM og er valgt fra gruppen bestående av mannitol, laktose, sorbitol, xylitol, sukrose, trehalose, mannose, maltose, laktose, glukose, raffinose, cellobiose, gentiobiose, isomaltose, arabinose, glukosamin, fruktose og kombinasjoner av disse stabiliseringsmidlene; og 25 hvor det overflateaktive middel har en konsentrasjon på 0,01 g/L til 0,5 g/L.

2. Formulering ifølge krav 1, hvor buffermidlet er valgt fra gruppen bestående av natriumcitrat, glycin, histidin, Tris og kombinasjoner av 30 disse midlene.

3. Formulering ifølge krav 2, hvor buffermidlet er natriumcitrat ved en konsentrasjon på 15 mM.
4. Formulering ifølge krav 3, hvor pH er i området 6,0-8,0, og
5 fortrinnsvis er pH i området 6,5-7,3.
5. Formulering ifølge krav 2 eller 3, hvor pH er 7,0.
6. Formulering ifølge krav 1, hvor buffermidlet er citrat og pH er 7,0.
10
7. Formulering ifølge krav 1, hvor saltet er valgt fra gruppen bestående av kalsiumklorid, natriumklorid og magnesiumklorid.
8. Formulering ifølge krav 1, hvor rVWF omfatter aminosyresekvensen
15 angitt i SEKV ID NR: 3; hvor buffermidlet er citrat og pH er 7,0; og hvor saltet er kalsiumklorid i en konsentrasjon på 10 mM.
9. Formulering ifølge krav 1, hvor rVWF omfatter aminosyresekvensen
20 angitt i SEKV ID NR: 3; hvor buffermidlet er natriumcitrat ved en konsentrasjon på 15 mM og pH er 7,0; og hvor saltet er kalsiumklorid i en konsentrasjon på 10 mM og natriumklorid på 100 mM.
10. Formulering ifølge krav 2, hvor ett eller flere buffermidler er histidin og Tris hver i en konsentrasjon på 3,3 mM.
25
11. Formulering ifølge krav 7, hvor det ene eller flere saltet er natriumklorid i en konsentrasjon på 30 mM og kalsiumklorid i en konsentrasjon på 0,56 mM.
12. Formulering ifølge krav 1, hvor stabiliseringsmidlene er trehalose
30 med en konsentrasjon på 7,8 mM og mannitol i en konsentrasjon på

58,6 mM.

13. Formulering ifølge krav 1, hvor det overflateaktive stoffet er valgt fra gruppen bestående av digitonin, Triton X-100
5 (polyoksyetylenoktylfenyleter), Triton X-114 (polyetylenglykol-tert-oktylfenyleter), TWEEN-20, TWEEN-80 (polysorbater) og kombinasjoner av disse overflateaktive midler, og fortrinnsvis er overflateaktivt middel TWEEN-80 ved 0,03 g/L.
- 10 14. Formulering ifølge krav 1, hvor rVWF omfatter aminosyresekvensen angitt i SEKV ID NR: 3; hvor buffermidlene er histidin med en konsentrasjon på 3,3 mM og Tris med en konsentrasjon på 3,3 mM ved pH 7,0; hvor saltet er natriumklorid i en konsentrasjon på 30 mM og kalsiumklorid i en konsentrasjon på 0,56 mM; hvor
15 stabiliseringsmidlene er trehalose med en konsentrasjon på 7,8 mM og mannitol i en konsentrasjon på 58,6 mM; hvor det overflateaktive midlet er TWEEN-80 ved 0,03 g/L.
15. Stabil flytende farmasøytisk formulering av en rekombinant von
20 Willebrand-faktor (rVWF) omfattende: (a) en rVWF; (b) et buffermiddel; (c) ett eller flere salter; (d) et stabiliseringsmiddel; og (e) et eventuelt et overflateaktivt middel;
hvor rVWF er i stand til å forårsake agglutinerings av stabiliserte blodplater i nærvær av ristocetin;
25 hvor rVWF omfatter et polypeptid valgt fra gruppen bestående av:
a) aminosyresekvensen angitt i SEKV ID NR: 3;
b) en biologisk aktiv analog, fragment eller variant av a);
c) et polypeptid kodet av polynukleotidet angitt i SEKV ID NR: 1;
d) en biologisk aktiv analog, fragment eller variant av c); og

e) et polypeptid kodet av et polynukleotid som hybridiserer til polynukleotidet angitt i SEKV ID NR: 1 under moderat strenge hybridiseringsbetingelser;
hvor bufferen består av et pH-buffermiddel i området 0,1 mM til 500 mM og hvor pH er i området 2,0 til 12,0;
hvor bufferen omfatter natriumcitrat ved en konsentrasjon på 15 mM;
hvor saltet er CaCl_2 ved en konsentrasjon på 10 mM;
hvor stabiliseringsmidlet har en konsentrasjon på 0,1 til 1000 mM; og
hvor det overflateaktive midlet har en konsentrasjon på 0,01 g/L til 0,5 g/L.

16. Formulering ifølge krav 15, hvor buffermidlet videre omfatter glycin, histidin, Tris eller kombinasjoner av disse midlene.

17. Formulering ifølge krav 15 eller krav 16, hvor pH er i området 6,0-8,0, og fortrinnsvis er pH i området 6,5-7,3.

18. Formulering ifølge krav 17, hvor pH er 7,0.

19. Formulering ifølge krav 15, hvor stabiliseringsmidlet er valgt fra gruppen bestående av mannitol, laktose, sorbitol, xylitol, sukrose, trehalose, mannose, maltose, laktose, glukose, raffinose, cellobiose, gentiobiose, isomaltose, arabinose, glukosamin, fruktose og kombinasjoner av disse stabiliseringsmidlene.

20. Formulering ifølge krav 15, hvor det overflateaktive stoffet er valgt fra gruppen bestående av digitonin, Triton X-100 (polyoksyetylenoktylfenyleter), Triton X-114 (polyetylglykol-tert-oktylfenyleter), TWEEN-20, TWEEN-80 (polysorbater) og kombinasjoner av disse overflateaktive midler, og fortrinnsvis er det overflateaktive

middel TWEEN-80 ved 0,03 g/L.

21. Formulering ifølge krav 19, hvor stabiliseringsmidlene er trehalose med en konsentrasjon på 7,8 mM og mannitol i en konsentrasjon på 58,6 mM.