



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2480198 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 38/43 (2006.01)
A61K 38/48 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.05.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.03.09
(86)	European Application Nr.	10759786.6
(86)	European Filing Date	2010.09.21
(87)	The European Application's Publication Date	2012.08.01
(30)	Priority	2009.09.21, US, 244353 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 SE SI SK SM TR
(73)	Proprietor	Baxalta GmbH, Thurgauerstrasse 130, 8152 Glattpark, Opfikon, CH-Sveits Baxalta Incorporated, 1200 Lakeside Drive, Bannockburn, IL 60015, US-USA
(72)	Inventor	MATTHIESSEN, H., Peter, Vorgartenstr. 129-143/1/5, A-1020 Vienna, AT-Østerrike TURECEK, Peter, L., Hauptstrasse 59g, A-3400 Klosterneuburg, AT-Østerrike SCHWARZ, Hans-Peter, Weimarer Strasse 76, A-1180 Vienna, AT-Østerrike
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	STABILIZED LIQUID AND LYOPHILIZED ADAMTS13 FORMULATIONS
(56)	References Cited:	WO-A2-03/016492 JP-A- 2007 174 978 US-A1- 2007 280 924 ANDERSON PATRICIA J ET AL: "Zinc and calcium ions cooperatively modulate ADAMTS13 activity", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 281, no. 2, January 2006 (2006-01), pages 850-857, XP002660108, ISSN: 0021-9258 GARDNER MICHELLE D ET AL: "A functional calcium-binding site in the metalloprotease domain of ADAMTS13", BLOOD, vol. 113, no. 5, January 2009 (2009-01), pages 1149-1157, XP002660109, ISSN: 0006-4971

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. En stabilisert formulering av ADAMTS13, omfattende:

- (a) 0,05 mg/ml til 10,0 mg/ml ADAMTS13;
- (b) mindre enn 100 mM av et farmasøytisk akseptabelt salt
- 5 (c) 0,5 mM til 20 mM kalsium;
- (d) et sukker og/eller sukkeralkohol;
- (e) et ikke-ionisk overflateaktivt middel; og
- (f) et bufferingsmiddel for å opprettholde en pH mellom 6,0 og 8,0.

10

2. Formulering ifølge krav 1, omfattende mellom 50 enheter og 1000 enheter av ADAMTS13 aktivitet pr. ml.

3. Formulering ifølge krav 1 eller 2, hvor saltet er natriumklorid eller kaliumklorid.

15

4. Formulering ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, omfattende

- (a) mellom 1,0 mM og 10,0 mM kalsium; eller
- (b) mellom 2,0 mM og 4,0 mM kalsium.

20

5. Formulering ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, omfattende mellom 2% og 6% av et sukker og/eller sukkeralkohol.

6. Formulering ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor sukkeret og/eller sukkeralkoholen er valgt fra gruppen bestående av sukrose, trehalose, mannitol og en
25 kombinasjon derav.

7. Formuleringen ifølge krav 6, hvor sukkeret og/eller sukkeralkohol omfatter sukrose og mannitol.

30

8. Formulering ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, omfattende mellom 0,01% og 0,1% av et ikke-ionisk overflateaktivt middel.

9. Formulering ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor det overflateaktive midlet er valgt fra gruppen bestående av Polysorbat 20, Polysorbat 80, Pluronic F-68
35 og BRIJ 35.

10. Formulering ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9, omfattende mellom 5 mM og 100 mM av et bufferingsmiddel.
- 5 11. Formulering ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvor bufferingsmidlet er histidin eller HEPES.
12. Formulering ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvor pH i formulering er $7,0 \pm 0,2$.
- 10 13. Formulering ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 12, omfattende
- (a) 0,05 mg/ml til 10,0 mg/ml ADAMTS13;
 - (b) 0 mM til 60 mM NaCl;
 - (c) 2 mM til 4 mM kalsium;
 - (d) 2% til 4% mannitol;
 - 15 (e) 0,5% til 2% sukrose;
 - (f) 0,025% til 0,1% Polysorbat 80; og
 - (g) 10 mM til 50 mM histidin ($\text{pH } 7,0 \pm 0,2$).
14. Formulering ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 12, omfattende
- 20 (a) minst 100 enheter av ADAMTS13 aktivitet pr. mg ADAMTS13;
- (b) 0 mM til 60 mM NaCl;
 - (c) 2 mM til 4 mM kalsium;
 - (d) 2% til 4% mannitol;
 - (e) 0,5% til 2% sukrose;
 - 25 (f) 0,025% til 0,1% Polysorbat 80; og
 - (g) 10 mM til 50 mM histidin ($\text{pH } 7,0 \pm 0,2$).
15. Formulering ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 14, som videre omfatter mellom 0,5 μM og 20 μM sink.
- 30 16. Lyofilisert formulering av ADAMTS13, hvor formulering blir lyofilisert fra en væskeformulering ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 15.
17. Formulering ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 16, hvor ADAMTS13 proteinet
- 35 er humant ADAMTS13.

18. Formulering ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 17, hvor ADAMTS13 proteinet er rekombinant ADAMTS13.