



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2666854 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 9/66 (2006.01)
A61K 38/46 (2006.01)
C12N 15/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.06.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.03.15
(86)	European Application Nr.	13181046.7
(86)	European Filing Date	2008.12.04
(87)	The European Application's Publication Date	2013.11.27
(30)	Priority	2007.12.04, US, 992319 P 2008.12.03, US, 327809
(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
	Designated Extension States:	AL BA MK RS
(62)	Divided application	EP2229440, filed on 2008.12.04
(73)	Proprietor	Proteon Therapeutics, Inc., 200 West Street, Waltham, MA 02451, US-USA
(72)	Inventor	Franano, F. Nicholas, 1010 West 69th Terrace, Kansas City, MO 64113, US-USA Bland, Kimberly, 6032 McGee Street, Kansas City, MO 64113, US-USA Wong, Marco D., 15501 Howe StreetOverland Park, Kansas, MO 66224, US-USA Ding, Bee C., 15501 Howe StreetOverland Park, Kansas, MO 66224, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge

(54)	Title	Recombinant elastase proteins and methods of manufacturing and use thereof
(56)	References Cited:	EP-A- 0 244 189 WO-A-00/61728 WO-A-00/68363 US-A1- 2006 193 824 DALL'ACQUA W ET AL: "Elastase substrate specificity tailored through substrate-assisted catalysis and phage display.", PROTEIN ENGINEERING NOV 1999, vol. 12, no. 11, November 1999 (1999-11), pages 981-987, XP002515920, ISSN: 0269-2139 CHANG BYEONG S ET AL: "Stabilization of lyophilized porcine pancreatic elastase", PHARMACEUTICAL RESEARCH (NEW YORK), vol. 10, no. 10, 1993, pages 1478-1483, XP008106743, ISSN: 0724-8741 MCIVER K ET AL: "Substitution of active-site His-223 in Pseudomonas aeruginosa elastase and expression of the mutated lasB alleles in Escherichia coli show evidence for autoproteolytic processing of proelastase.", JOURNAL OF BACTERIOLOGY DEC 1991, vol. 173, no. 24, December 1991 (1991-12), pages 7781-7789, XP002530011, ISSN: 0021-9193

DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US August 2011 BEAUFORT NATHALIE ET AL: 'The thermolysin-like metalloproteinase and virulence factor LasB from pathogenic *Pseudomonas aeruginosa* induces anoikis of human vascular cells.' Database accession no. NLM21501369

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. Autoaktiverende proelastase-protein omfattende (i) en propeptid-sekvens omfattende en elastase-aktiverings peptidsekvensomfattende aminosyrer betegnet P10-P9-P8-P7-P6-P5-P4-P3-P2-P1 hvorav aminosyrer P3-P2-P1 er manipulert til å
 - 5 danne en elastase gjenkjennelsessekvens, operativt forbundet med (ii) en aminosyresekvens av ferdigutviklet type I elastase hvis tre N-terminale aminosyrer er betegnet P1'-P2'-P3'm, hvor
 - (a) propeptidsekvensen ikke er nativ til den ferdigutviklede type I elastase, og
 - 10 (b) når utsatt for aktiverende betingelser, blir en ferdigutviklet type I elastase dannet.

2. Autoaktiverende proelastase-protein ifølge krav 1, hvor:
 - (a) elastase gjenkjennelsessekvensen har et prolin-residuum ved posisjon P2;
 - 15 (b) aminosyrer P3 til P1 består av aminosyresekvensen av SE ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21 eller ESQ ID NO: 93;
 - (c) aminosyrer P5 til P3' består av aminosyrer av SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, eller SEQ ID NO. 60; eller
 - 20 (d) aminosyrer P10 til P1 består av aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73, eller SEQ ID NO: 80.

3. Autoaktiverende proelastase-protein ifølge krav 1 eller krav 2, hvor:
 - (a) det autoaktiverende proelastase-protein omfatter
 - 25 aminosyresekvensen av SEQ ID NO 66 eller SEQ ID NO: 68;
 - (b) den ferdigutviklede type I elastase er en ferdigutviklet human type I elastase som eventuelt omfatter en aminosyresekvens som har:
 - (i) minst 85% sekvensidentitet, minst 95% sekvensidentitet, minst 98% sekvensidentitet, minst 99% sekvensidentitet eller 100% sekvensidentitet med aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 78 eller SEQ ID NO: 84; eller
 - 30 (ii) ikke mer enn 15, 12, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 eller 1 konservative aminosyresubstitusjon(er) i forhold til aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 1 eller SEQ ID NO: 84 og/eller ikke mer enn 5, 4, 3, 2 eller 1

ikke-konservative aminosyresubstitusjon(er) i forhold til aminosyre-sekvensen av SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 78 eller SEQ ID NO: 84; eller

(c) den ferdigutviklede type I elastase er en ferdigutviklet type I svine-elastase som eventuelt omfatter en aminosyresekvens som har:

- 5 (i) minst 85% sekvensidentitet, minst 95% sekvensidentitet, minst 98% sekvensidentitet, minst 99% sekvensidentitet eller 100% sekvensidentitet med aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 39; eller
- (ii) ikke mer enn 15, 12, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 eller 1 konservativ(e) aminosyresubstitusjon(er) i forhold til aminosyresekvensen
- 10 av SEQ ID NO: 39 og/eller ikke mer enn 5, 4, 3, 2 eller 1 ikke-konservativ(e) aminosyresubstitusjon(er) i forhold til aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 39.

4. Autoaktiverende proelastase-protein ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, som:

- 15 (a) mangler en signalsekvens;
- (b) omfatter en signalsekvens som eventuelt er:
 - (i) en signalsekvens som er operabel i *Pichia pastoris* som eventuelt er en gjær α -faktor signalsekvens og/eller omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 34; eller
 - 20 (ii) en pattedyr sekresjonssignal sekvens som eventuelt er en human type I elastase signalsekvens eller en type I svine-elastase signalsekvens;
- (c) omfatter et gjær alfa-faktor propeptid;
- (d) omfatter én eller flere spacer-sekvenser, eventuelt hvor minst én
- 25 spacer-sekvens er en Kex2-sekvens og/eller en STE13-sekvens;
- (e) mangler et N-terminalt metionin-residuum; eller
- (f) omfatter et N-terminalt metionin-residuum.

5. Cellekultur-supernatant omfattende det autoaktiverende type I bukspyttkjertel proelastase-protein ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4.

30 **6.** Nukleinsyremolekyl som koder for det autoaktiverende proelastase-protein ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4.

7. Vektor omfattende nukleinsyremolekylet ifølge krav 6, eventuelt hvor:

(a) sekvensen som koder for det autoaktiverende proelastase-protein er multimerisert;

(b) sekvensen som koder for det autoaktiverende proelastase-protein benytter kodoner som fortrinnsvis benyttes i *Pichia pastoris*; eller

(c) vektoren omfatter et selekterbart markørgen for Zeocin-resistens.

8. Vertscelle som:

(a) er genetisk manipulert til å uttrykke nukleinsyremolekylet ifølge krav 6, eventuelt hvor:

(i) én kopi av nevnte nukleinsyre er integrert i vtrtscelle-genomet; eller

(ii) mer enn én kopi av nevnte nukleinsyre er integrert i vertscellegenomet, eventuelt hvor 2-5 kopier, 2 kopier eller 3 kopier av nukleinsyren er integrert i vertscellegenomet;

eller

(b) omfatter vektoren ifølge krav 7, eventuelt hvor:

(i) én kopi av nevnte vektor er integrert i vertscellegenomet; eller

(ii) mer enn én kopi av nevnte vektor er integrert i vertscellegenomet, eventuelt hvor 2-5 kopier, 2 kopier eller 3 kopier av vektoren er integrert i vertscellegenomet.

9. Vertscelle ifølge krav 8, hvor ekspresjon av det autoaktiverende proelastase-protein står under kontroll av en metanol-induserbar promoter og/eller hvor vertscellen er en *Pichia pastoris* vertscelle.

10. Fremgangsmåte for fremstilling av et autoaktiverende proelastase-protein omfattende å dyrke vertscellen ifølge krav 8 eller krav 9 under betingelser som resulterer i produksjonen av det autoaktiverende proelastase-protein og gjenvinne det autoaktiverende proelastase-protein, eventuelt hvor:

(a) vertscellen dyrkes i komplekst medium hvilket eventuelt er bufret metanol komplekst medium eller bufret glyserol komplekst medium; og/eller

(b) ekspresjon av det autoaktiverende proelastase-protein står under kontroll av en metanol-induserbar promoter og hvor dyrkningsbetingelsene innbefatter en periode av metanol-induksjon; og/eller

(c) vertscellen dyrkes ved nærvær av en citrat-, succinat- eller acetat-forbindelse, eventuelt hvor:

(i) citrat-, succinat- eller acetat-forbindelsen er henholdsvis natriumcitrat, natriumsuccinat eller natriumacetat; og/eller

5 (ii) minst en citrat-, succinat- eller acetat-forbindelse er til stede i nevnte kultur ved en konsentrasjon på 5-50 mM, 7,5-100 mM, 10-150 mM, 50-200 mM, 100-150 mM, 75-125 mM eller 90-110 mM; og/eller

(d) vertscellen er en *Pichia pastoris* vertscelle og hvor dyrkningsbetingelsene omfatter en periode med vekst eller induksjon:

10 (i) ved en temperatur på 22 - 28°C; eller

(ii) ved en pH på 2 - 8; og/eller

(e) vertscellen dyrkes i komplekst medium og gjenvinningstrinnet for det autoaktiverende proelastaseprotein omfatter gjenvinning av supernatanten fra vertscellekulturen og omfatter eventuelt ytterligere gjenvinning av det
15 autoaktiverende proelastaseprotein fra supernatanten.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 10 som ytterligere omfatter å utsette det gjenvundne autoaktiverende proelastaseprotein for aktiveringsbetingelser slik at det ferdigutviklede type I elastaseprotein blir dannet, eventuelt hvor:

(a) aktiveringsbetingelsene omfatter justere pH av en oppløsning
20 inneholdende det autoaktiverende proelastaseprotein til en basisk pH, en pH på 7-9 eller en pH på 8 inntil et ferdigutviklet type I elastaseprotein er dannet og eventuelt:

(i) opprettholde pH over en periode på 0,5-8 timer, 2-7 timer eller 6 timer;

25 (ii) eksponeringen til en basisk pH utføres ved en temperatur på 22°C-28°C eller en temperatur på 26°C; og/eller

(iii) konsentrasjonen av det gjenvundne autoaktiverende proelastaseprotein i oppløsningen er mindre enn 10 mg/ml, mindre enn 5 mg/ml, mindre enn 2 mg/ml, mindre enn 1 mg/ml, mindre enn 0,5 mg/ml,
30 mindre enn 0,25 mg/ml og/eller ved minst 0,1 mg/ml eller minst 0,2 mg/ml; og/eller

(b) aktiveringsbetingelsene omfatter tilsetning av en katalytisk mengde av elastase til oppløsningen som inneholder det autoaktiverende proelastaseprotein; og/eller

35 (c) autoaktiveringen utføres ved nærvær av Tris-base ved en konsentrasjon på 50-200 mM, 75-175 mM, 100-150 mM, 75-125 mM; og/eller

(d) å opprettholde aktiveringsbetingelser inntil N-terminale varianter er redusert til et område av 0-2%.

12. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvor:

- (a) autoaktiveringstrinnet utføres etter opprensning av det
5 autoaktiverende proelastaseprotein; eller
- (b) autoaktiveringstrinnet utføres i supernatanten.

13. Fremgangsmåte ifølge krav 11 eller krav 12, som ytterligere omfatter trinnet å isolere det ferdigutviklede type I elastase-protein, eventuelt hvor:

- (a) det ferdigutviklede elastaseprotein isoleres med kolonnekromatografi,
10 eventuelt hvor kromatograferingen innbefatter kationebytter-kromatografi; og/eller
- (b) glykosylerte former av det ferdigutviklede elastaseprotein fjernes.

14. Fremgangsmåte for fremstilling av en formulering av ferdigutviklet proelastase-protein, hvor nevnte fremgangsmåte omfatter:

- (a) å usette det autoaktiverende proelastase-protein ifølge et hvilket som
15 helst av kravene 1 til 4, for autoaktiverende betingelser slik at et ferdigutviklet type I elastase-protein blir dannet;
- (b) eventuelt rense den ferdigutviklede type I elastase; og
- (c) formulere det ferdigutviklede type I elastase-protein,
for derved å danne en farmasøytisk formulering omfattende nevnte ferdigutviklede
20 type I elastase-protein.

15. Fremgangsmåte ifølge krav 14, hvilken omfatter å rense den ferdigutviklede elastasen via kolonnekromatografi, eventuelt kationebytterkromatografi.

16. Fremgangsmåte ifølge krav 14 eller krav 15, hvor formulering av det ferdigutviklede type I elastase-protein omfatter frysetørking av nevnte
25 ferdigutviklede type I elastase, eventuelt ytterligere omfattende å blande det ferdigutviklede type I elastase-protein med en eller flere buffer-ingredienser før eller etter frysetørking.

17. Farmasøytisk sammensetning som:

- (a) omfatter et ferdigutviklet type I elastase-protein som har en aktivitet
30 på 20 til 50 U/mg av protein som bestemt ved å bruke et kolorimetrisk N-succinyl-Ala-Ala-Ala-pNitroanilid (SLAP) hydrolyse-assay hvor den øvre grense av trypsin i

nevnte farmasøytiske sammensetning er mindre enn 25 ng av trypsin per 1 mg ferdigutviklet type I elastase-protein og hvor:

- (i) den ferdigutviklede type I elastase omfatter en aminosyresekvens med minst 85% sekvensidentitet, minst 95% sekvensidentitet, minst 98% sekvensidentitet eller minst 99% sekvensidentitet eller omfatter 100% sekvensidentitet med aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 1; SEQ ID NO: 78 eller SEQ ID NO: 84; eller
- (ii) det ferdigutviklede type I elastase-protein omfatter en aminosyresekvens som ikke har mer enn 15, 12, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 eller 1 konservative aminosyresubstitusjoner og/eller ikke mer enn 5, 4, 3, 2 eller 1 ikke-konservative aminosyresubstitusjoner i forhold til aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 78 eller SEQ ID NO: 84; eller
- (b) omfatter et ferdigutviklet type I elastase-protein som har en aktivitet på 20 til 100 U/mg av protein som bestemt ved å bruke kolorimetrisk N-succinyl-Ala-Ala-Ala-pNitroanilid (SLAP) hydrolyse-assay, hvor den øvre grense av trypsin i nevnte farmasøytiske sammensetning er mindre enn 25 ng av trypsin per 1 ng av ferdigutviklet type I elastase-protein og eventuelt hvor:
 - (i) den ferdigutviklede type I elastase omfatter en aminosyresekvens med minst 85% sekvensidentitet, minst 95% sekvensidentitet, minst 98% sekvensidentitet eller minst 99% sekvensidentitet eller omfatter 100% sekvensidentitet med aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 38; eller
 - (ii) det ferdigutviklede type I elastase-protein omfatter en aminosyresekvens som ikke har mer enn 15, 12, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 eller 1 konservative aminosyresubstitusjoner og/eller ikke mer enn 5, 4, 3, 2, eller 1 ikke-konservative aminosyresubstitusjoner i forhold til aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 39.

18. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 17, hvor:

- (a) den øvre grense for trypsin-aktivitet i nevnte sammensetning er mindre enn 4, 3, 2 eller 1,56 ng per 1 mg av ferdigutviklet type I elastase-protein, eventuelt hvor den øvre grense av trypsin-aktivitet i nevnte sammensetning er bestemt ved å bruke et N-benzoyl-Phe-Val-Arg-pNitroanilid (BENZ) kolorimetrisk trypsinaktivitets-assay;
- (b) den farmasøytiske sammensetning er fri for trypsin og/eller
- (c) den farmasøytiske sammensetning er særpreget ved et eller flere av de følgende:

- (i) den farmasøytiske sammensetning er fri for bakterieproteiner;
- (ii) den farmasøytiske sammensetning er fri for pattedyrproteiner andre enn nevnte ferdigutviklede elastase-protein;
- 5 (iii) mengden av endotoksin i nevnte farmasøytiske sammensetning overskrider ikke en farmasøytisk akseptabel mengde, overskrider ikke 10 EU per gram av type I elastase eller overskrider ikke 5 EU per gram av type I elastase;
- (iv) den farmasøytiske sammensetning er i form av en
10 enhetsdosering omfattende 0,0033 mg – 200 mg av nevnte ferdigutviklede elastase-protein;
- (v) den farmasøytiske sammensetning omfatter polysorbat-80;
- (vi) den farmasøytiske sammensetning omfatter dekstran;
- (vii) den farmasøytiske sammensetning omfatter natriumioner,
15 kaliumioner, fosfationer, kloridioner og polysorbat 80;
- (viii) den farmasøytiske sammensetning omfatter natriumioner, kaliumioner, fosfationer, kloridioner og dekstran;
- (ix) den farmasøytiske sammensetning omfatter natriumioner, kaliumioner, fosfationer, kloridioner, polysorbat-80 og dekstran;
- 20 (x) den farmasøytiske sammensetning omfatter trehalose;
- (xi) den farmasøytiske sammensetning omfatter mannitol;
- (xii) det ferdigutviklede elastaseprotein i den farmasøytiske sammensetningen har 60% til 100% av sin spesifikke aktivitet etter minst en måned med lagring ved 4°C, etter minst tre måneder med lagring ved
25 4°C eller etter minst seks måneder med lagring ved 4°C.

19. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 17(a) som:

- (a) inneholder mindre enn 0,5 vekt% av et protein bestående av SEQ ID NO: 2 og/eller mindre enn 0,5 vekt% av et protein bestående av SEQ ID NO: 3 og er eventuelt fri eller i hovedsak fri for et protein av SEQ ID NO: 2 og av et protein
30 bestående av SEQ ID NO: 3; og/eller
- (b) er fri eller i hovedsak fri for ethvert protein bestående av SEQ ID NO: 70 og 71; samt eventuelt
- (c) er fri eller i hovedsak fri for et eller flere proteiner bestående av enhver av SEQ ID NO: 37, 38, 85, 86, 94, 95, 104, 105, 106, 107 og 108,
35 fortrinnsvis fri for eller i hovedsak fri for ethvert protein bestående av SEQ ID NO: 37, 38, 85, 86, 94, 95, 104, 105, 106, 107 eller 108.

20. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 19, som er en frysetørket farmasøytisk sammensetning.

21. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 19 som er en flytende farmasøytisk sammensetning og eventuelt:

- 5 (a) omfatter natriumklorid;
- (b) omfatter fosfatbufret saline;
- (c) omfatter en fosfatbuffer;
- (d) omfatter mannitol ved en konsentrasjon på 2 – 10 vekt per volum % eller 2,5 – 4 vekt per volum %;
- 10 (e) omfatter polysorbat-80 ved en konsentrasjon på 0,001-5 vekt per volum % eller 0,01 vekt per volum %;
- (f) har en osmolalitet på 125 – 500 mOsm/kg eller 275 – 325 mOsm/kg; eller
- (g) har en konsentrasjon av ferdigutviklet type I elastase på 0,1 mg/ml –
- 15 50 mg/ml.

22. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 21, som:

- (a) omfatter 137 mM natriumklorid, 2,7 mM kaliumfosfat, 10 mM natriumfosfat, har en pH på 7,4, eventuelt hvor:
 - (i) den farmasøytiske sammensetning omfatter 0,01% polysorbat-80 og eventuelt hvor konsentrasjonen av ferdigutviklet type I elastase-protein i nevnte farmasøytiske sammensetning er 0,001 – 50 mg/ml;
 - (ii) konsentrasjonen av ferdigutviklet type I elastase-protein i nevnte farmasøytiske sammensetning er 0,001 – 50 mg/ml og den farmasøytiske sammensetningen omfatter 5 – 10 % eller 6-9% av en eksipient valgt fra dekstrose, laktose, mannitol, sukrose, trehalose, dekstran-70, glyserin, arginin, glysin, dekstran-44 eller dekstran-18; eller
 - (iii) konsentrasjonen av ferdigutviklet type I elastase-protein i nevnte farmasøytiske sammensetning er 0,001 – 50 mg/ml og sammensetningen omfatter ytterligere 8% dekstran-18 og eventuelt 0,1% polysorbat-80; eller
- (b) omfatter en eller flere av dekstrose, laktose, mannitol, sukrose, trehalose, dekstran-70, glyserin, arginin, glysin, dekstran-44 og dekstran-18 i en aggregatkonsentrasjon på 2-10 % w/v, 2,5-8% w/v eller 4-6% w/v.

23. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 22 for anvendelse i en fremgangsmåte av:

(a) behandling eller forebygging av en sykdom av biologiske føringer ved å administrere den farmasøytiske sammensetningen til en pasient som har behov for dette, eventuelt hvor:

(i) den farmasøytiske sammensetningen administreres parenteralt;

(ii) den farmasøytiske sammensetningen administreres direkte til en blodkarvegg;

(iii) den farmasøytiske sammensetningen administreres direkte den utvendige adventitiale overflate av et kirurgisk eksponert kar; eller

(iv) den farmasøytiske sammensetningen administreres direkte til en karvegg ved å bruke ert medikamentavleveringskateter;

(b) terapeutisk øke diameteren av en arterie eller vene hos et menneske som har behov for dette ved å administrere lokalt den farmasøytiske sammensetningen til veggen av arterien eller venen hos mennesket;

(c) forebygge vasospasmer hos en arterie eller vene i et menneske som har behov for dette ved lokalt å administrere den farmasøytiske sammensetningen til veggen av arterien eller venen hos mennesket;

(d) behandle en blokkert arterie eller vene hos et menneske som har behov for slik behandling ved å administrere lokalt den farmasøytiske sammensetningen til veggen av arterien eller venen hos mennesket, hvor nevnte administrering resulterer i proteolyse av elastin i veggen av arterien eller venen, noe som fører til en forstørrelse av diameteren av arterien eller venen;

(e) behandle en arterie eller vene tilkoblet et arteriovenøst hemodialyse-transplantat eller arteriovenøs fistel hos et menneske som har behov for slik behandling, ved lokalt å administrere den farmasøytiske sammensetningen til veggen av arterien eller venen hos mennesket, hvor nevnte administrasjon resulterer i proteolyse av elastin i veggen av arterien eller venen, noe som fører til forstørrelse av diameteren av arterien eller venen; eller

(f) behandle en blodåre hos et menneske for anvendelse i hemodialyse ved lokalt å administrere den farmasøytiske sammensetningen til veggen av åren hos mennesket, hvor nevnte administrasjon resulterer i proteolyse av elastin i veggen av åren, noe som fører til forstørrelse av diameteren av åren.