



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2723323 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/19 (2006.01)
C07K 14/785 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.02.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.09.23
(86)	European Application Nr.	13716655.9
(86)	European Filing Date	2013.03.28
(87)	The European Application's Publication Date	2014.04.30
(30)	Priority	2012.03.28, US, 201261616827 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 RS SE SI SK SM TR
(73)	Proprietor	Discovery Laboratories, Inc., 2600 Kelly Road, Suite 100, Warrington, PA 18976-3622, US-USA
(72)	Inventor	CESCO-CANCIAN, Sergio, 4108 Shannon Avenue, Bethlehem, PA 18020, US-USA HOY, Thomas, 5505 Potters Lane, Pipersville, PA 18947, US-USA TRAPPLER, Edward, H., 79 Flint Road, Langhorne, PA 19047, US-USA THOMAS, Michael, S., 89 Buckshire Place, Holland, PA 18966, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	LYOPHILIZATION OF SYNTHETIC LIPOSOMAL PULMONARY SURFACTANT
(56)	References Cited:	WO-A1-92/22315 US-A- 5 952 303 US-B2- 7 582 312

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/>

P A T E N T K R A V

1. Fremgangsmåte for fremstilling av en frysetørket syntetisk pulmonal surfaktant med en redusert eller eliminert kakelevitasjon under prosessen, hvor fremgangsmåten
5 omfatter:

innføring, i et frysetørkingskammer, av en pre-frysetørkingsblanding omfattende dipalmitoylfosfatidylkolin (DPPC), palmitoyloleoylfosfatidylglyserol (POPG), palmitinsyre og et syntetisk peptid med SEKV ID NR: 1 (KL4 polypeptid) dispergert i et løsningsmiddel som har et organisk løsningsmiddel i et område mellom 3%
10 (volum/volum) og under 20% (volum/volum) av det totale volum av pre-frysetørkingsblandingen hvori resten er vann og/eller buffer, hvori pre-frysetørkingsblandingen er fylt i en beholder;

nedsettelse av en temperatur inne i frysetørkingskammeret for å starte avkjøling og størkning av pre-frysetørkingsblandingen i en frysefase, hvori frysefasen
15 omfatter avkjøling av pre-frysetørkingsblandingen til en første temperatur på -45 °C eller lavere enn -45 °C med en hastighet mellom 0,1 og 1,0 °C per minutt, og hvori pre-frysetørkingsblandingen holdes ved den første temperaturen i et første tidsrom som er tilstrekkelig til å størkne i det minste 76% av løsningsmidlet for å danne en første størknet blanding;

gjennomføring av en herdefase før en primær tørkefase og derved redusere eller eliminere kakelevitasjon av den første størknede blanding og i den frysetørkede syntetiske pulmonale surfaktant, hvori herdefasen omfatter (i) oppvarming av den første størknede blandingen til en andre temperatur som er valgt for å redusere eller eliminere levitasjon av den første størknede blandingen, (ii) holde den første
25 størknede blandingen ved den andre temperaturen i en andre tidsperiode som er tilstrekkelig til å redusere eller eliminere levitasjon av den første størknede blandingen, og (iii) avkjøling av den første størknede blandingen til en tredje temperatur på -45 °C eller lavere enn -45 °C ved en hastighet mellom 0,1 til 1,0 °C per minutt for å danne en andre størknet blanding, hvori den andre størknede
30 blandingen holdes ved den tredje temperaturen i en tredje tidsperiode som er tilstrekkelig til å fremme separasjon av ikke-frosset organisk løsningsmiddel fra den andre størknede blandingen og derved oppnå en vandring av ikke-frosset organisk løsningsmiddel til en grenseflate mellom beholderen og den andre størknede blandingen;

35 gjennomføring av en primær tørkefase ved et redusert trykk på 30 mT eller høyere, hvori den andre størknede blandingen holdes ved den fjerde temperaturen i et fjerde tidsrom som er tilstrekkelig til å fjerne minst 5% av det organiske

- løsningsmiddel, etterfulgt av oppvarming til en fjerde temperatur som er tilstrekkelig til å hindre at den andre størknede blandingen leviterer i beholderen og opprettholder en struktur som er etablert under herdefasen, og videre holde ved den fjerde temperaturen i en femte tidsperiode som er tilstrekkelig til å fjerne minst 70% av løsningsmiddelet og derved danne en tredje størknet blanding; og
- gjennomføring av en sekundær tørkefase ved det reduserte trykk i en sjette tidsperiode som er tilstrekkelig til å danne den frysetørkede syntetiske pulmonale surfaktant med et restinnhold av løsningsmiddel på høyst 2%; hvori den frysetørkede syntetiske pulmonale surfaktant har et spesifikt overflateareal på minst 2,2 m²/ g.
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori et forhold mellom pre-frysetørkingsblandingens volum i beholderen og beholderens volum er fra 28% til 68%.
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori et forhold mellom pre-frysetørkingsblandingens høyde i beholderen og beholderens diameter er i området 0,3 til 0,8.
4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori fremgangsmåten omfatter å tilveiebringe pre-frysetørkingsblandingens hvori det organiske løsningsmiddel er i området fra 3% til 15%.
5. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori fremgangsmåten omfatter å tilveiebringe pre-frysetørkingsblandingens hvori det organiske løsningsmiddel er i området fra 5% til 10%.
6. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor fremgangsmåten omfatter å tilveiebringe pre-frysetørkingsblandingens hvori det organiske løsningsmiddel er i området fra 7% til 10%.
7. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-6, hvori fremgangsmåten omfatter:
- gjennomføring av frysefasen, hvori pre-frysetørkingsblandingens avkjøles til den første temperaturen på - 50 °C ± 5 °C med en hastighet på mellom 0,1 og 1,0 °C/min;
- gjennomføring av herdefasen, hvori den første størknede blandingen (i) oppvarmes til den andre temperaturen på - 22 °C ± 5 °C med en hastighet på 0,1 til 1,0 °C/min, (ii) holde ved den andre temperaturen i en andre tidsperiode på mellom 3

og 8 timer, (iii) avkjøling til den tredje temperaturen på $-50\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$ ved en hastighet på mellom 0,1 og 1,0 °C/min ; og (iv) holde ved den tredje temperaturen i en tredje tidsperiode på 3 til 8 timer;

gjennomføring av den primære tørkefasen ved et trykk som er valgt i området
5 fra 30mT til 200MT og en primær tørketemperatur valgt fra området -25 °C til 0 °C
økt fra $-50\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$, og videre holde ved den primære tørking i minst 10 timer.

8. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, hvori fremgangsmåten
omfatter å gjennomføre den sekundære tørkefasen ved et trykk valgt i området fra
10 30mT til 200MT og en temperatur på høyst $46\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$.

9. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori det spesifikke
overflateareal er i området fra $3,7\text{ m}^2/\text{g}$ til $2,2\text{ m}^2/\text{g}$.

15 10. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori den
frysetørkede syntetiske pulmonale surfaktant har porøsitet over 40 volum% av et
samlet areal av den frysetørkede syntetiske pulmonale surfaktant.

11. Frysetørket syntetisk pulmonal surfaktant-preparat som omfatter:
20 et syntetisk polypeptid med SEKV ID NR: 1 (KL4 polypeptid), dipalmitoylfosfatidylkolin
(DPPC), palmitoyloleoylfosfatidylglyserol (POPG) og
palmitinsyre, hvori det frysetørkede syntetiske pulmonal surfaktant-preparatet har et
spesifikt overflateareal på minst $2,2\text{ m}^2/\text{g}$.

25 12. Frysetørket syntetisk pulmonal surfaktant ifølge krav 11, hvori det spesifikke
overflateareal er i området fra $3,7\text{ m}^2/\text{g}$ til $2,2\text{ m}^2/\text{g}$.

13. Frysetørket syntetisk pulmonal surfaktant ifølge krav 11, hvori den
frysetørkede syntetiske pulmonale surfaktant har porøsitet over 40 volum% av et
30 totalareal av den frysetørkede syntetiske pulmonale surfaktant.