



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2817334 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07K 16/06 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 35/16 (2015.01)

C07K 1/30 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.11.21
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.09.21
(86)	European Application Nr.	13708051.1
(86)	European Filing Date	2013.02.25
(87)	The European Application's Publication Date	2014.12.31
(30)	Priority	2012.02.23, US, 201261602488 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	Takeda Pharmaceutical Company Limited, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku,, Osaka-shi, Osaka, Japan
(72)	Inventor	BRUCKSCHWAIGER, Leopold, Herminengasse 5/14, 1020 Vienna, Østerrike GUNDINGER, Thomas, Barawitzkagasse 4/11, 1190 Vienna, Østerrike NUERNBERGER, Julia, Donaufelderstr. 52/45, 1210 Vienna, Østerrike TESCHNER, Wolfgang, Gestettengasse 19/14, 1030 Vienna, Østerrike SCHWARZ, Hans-Peter, Weimarer Strasse 76, 1180 Vienna, Østerrike
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **FRACTION I-IV-1 PRECIPITATION OF IMMUNOGLOBINS FROM PLASMA**

(56) References
Cited:

US-A- 4 476 109

WO-A1-2011/149472

WO-A2-2010/138736

WO-A2-03/034982

"Conductivity Theory and Practice", , 1 January 2004 (2004-01-01), XP055174251, Retrieved from the Internet: URL:[http://www.tau.ac.il/~chemlaba/Files/T theoryconductivity.pdf](http://www.tau.ac.il/~chemlaba/Files/T%20theoryconductivity.pdf) [retrieved on 2015-03-05]

BUCHACHER ANDREA ET AL: "Purification of intravenous immunoglobulin G from human plasma - aspects of yield and virus safety", BIOTECHNOLOGY JOURNAL, WILEY-VCH VERLAG, WEINHEIM, DE, vol. 1, no. 2, 1 February 2006 (2006-02-01), pages 148-163, XP009141576, ISSN: 1860-6768

RADOSEVICH M ET AL: "Intravenous immunoglobulin G: Trends in production methods, quality control and quality assurance", VOX SANGUINIS, S. KARGER AG, BASEL, CH, vol. 98, no. 1, 1 January 2010 (2010-01-01), pages 12-28, XP009141581, ISSN: 0042-9007

KISTLER P ET AL: "LARGE SCALE PRODUCTION OF HUMAN PLASMA FRACTIONS", VOX SANGUINIS, S. KARGER AG, BASEL, CH, vol. 7, 1 January 1962 (1962-01-01), pages 414-424, XP001048178, ISSN: 0042-9007

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. Fremgangsmåte for fremstilling av en anriket immunoglobulinsammensetning fra helplasma eller kryofattig plasma, fremgangsmåten omfatter trinnene:

- (a) samtidig utfelling av immunglobuliner og alfa-1-antitrypsin (A1PI) fra helplasma eller kryofattig plasma, i et første utfellingstrinn ved tilsetning av etanol til helplasmaet eller kryofattig plasma ved en sluttkonsentrasjon på fra 20 % til 30 % (v/v) ved en pH på fra 5,0 til 6,0, for å danne et første bunnfall og en første supernatant;
- (b) oppløseliggjøring av immunglobuliner i det første bunnfallet ved bruk av en løsning som har en pH mellom 4,0 og 4,9, for å danne en første suspensjon som har en løselig del som omfatter immunglobuliner og en uoppløselig del som omfatter A1PI;
- (c) separering av den løselige delen av den første suspensjonen fra den uløselige delen av den første suspensjonen; og
- (d) gjenvinne den løselige fraksjonen av den første suspensjonen, og derved danne en anriket immunglobulinsammensetning,

hvori immunoglobulinene utfelt i trinn (a) er IgG-immunoglobuliner.

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori fremgangsmåten omfatter trinnene:

- (a) samtidig utfelling av immunglobuliner og A1PI fra helplasma eller kryofattig plasma, i et første utfellingstrinn, med mellom 24 % og 26 % (v/v) etanol ved en pH på mellom 5,3 og 5,7 og en temperatur på mellom - 6°C og -8°C for å danne et første presipitat og en første supernatant;
- (b) oppløseliggjøring av immunglobuliner i det første bunnfallet ved bruk av en løsning som har en pH mellom 4,0 og 4,9, for å danne en første suspensjon som har en løselig del som omfatter immunglobuliner og en uoppløselig del som omfatter A1PI;
- (b1) behandle den første suspensjonen med finfordelt silisiumdioksid (SiO₂);
- (c) separering av den løselige fraksjonen av den første suspensjonen fra den uløselige fraksjonen av den første suspensjonen; og
- (d) gjenvinne den løselige fraksjonen av den første suspensjonen, for derved å danne en anriket immunglobulinsammensetning.

3. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori:

- (a) sluttkonsentrasjonen av etanol er 25±4 %;
- (b) sluttkonsentrasjonen av etanol er 25±3%;
- (c) sluttkonsentrasjonen av etanol er 25±2%; eller
- (d) sluttkonsentrasjonen av etanol er 25±1%.

4. Fremgangsmåten ifølge krav 2 eller 3, hvori sluttkonsentrasjonen av etanol er 25%.

5. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 1 eller 3 til 4, hvori i trinn (a):

- (a) pH er 5,5±0,4;
- (b) pH er 5,5±0,3;
- (c) pH er 5,5±0,2; eller
- (d) pH er 5,5±0,1.

- 6.** Fremgangsmåten ifølge krav 2 eller 5, hvori pH er 5,5.
- 7.** Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori pH opprettholdes under varigheten av det første utfellingstrinnet.
- 8.** Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 1 eller 3 til 7, hvori det første utfellingstrinnet utføres ved en temperatur på fra -5°C til -9°C .
- 9.** Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori løsningen brukt i trinn (b) har en pH på 4,7, 4,8 eller 4,9.
- 10.** Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori den første suspensjonen har en konduktivitet på fra $0,5\text{ mS/cm}$ til 2 mS/cm , og hvori trinn (b) utføres ved en temperatur mellom 0°C og 10°C .
- 11.** Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori det første bunnfallet er suspendert i en buffer omfattende acetat og/eller fosfat.
- 12.** Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori trinnet med å separere den løselige delen av den første suspensjonen fra den uløselige delen av den første suspensjonen omfatter:
- (i) blanding av findelt silisiumdioksid (SiO_2) med den første suspensjonen; og
 - (ii) separering av SiO_2 fra suspensjonen.
- 13.** Fremgangsmåten ifølge krav 12, hvori det finfordelte silisiumdioksydet (SiO_2) har et gjennomsnittlig overflateareal på fra $350\text{ m}^2/\text{g}$ til $410\text{ m}^2/\text{g}$.
- 14.** Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 2 eller 12 til 13, hvori det finfordelte silisiumdioksydet (SiO_2) tilsettes den første suspensjonen ved en sluttkonsentrasjon på fra 15 g/kg første bunnfall til 80 g/kg første bunnfall.
- 15.** Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvori den anrikede immunoglobulinsammensetningen inneholder minst 95 % av IgG-innholdet tilstede i helplasmaet eller kryofattig plasma brukt i trinn (a).
- 16.** Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 15, hvori fremgangsmåten videre omfatter trinnene med
- utfelling av immunoglobuliner fra den løselige fraksjonen av den første suspensjonen, i et andre utfellingstrinn, for å oppnå et andre presipitat og en andre supernatant;
 - suspendering av det andre bunnfallet for å danne en andre suspensjon; og
 - gjenvinne den løselige fraksjonen av den andre suspensjonen, og derved danne en ytterligere anriket immunoglobulinsammensetning.
- 17.** Fremgangsmåten ifølge krav 16, hvori det andre utfellingstrinnet er et alkoholutfellingstrinn som omfatter tilsetning av etanol til den løselige fraksjonen av den første suspensjonen for å oppnå en sluttkonsentrasjon på mellom 22 % og 28 % etanol ved en pH mellom 6,5 og 7,5.

18. Fremgangsmåten ifølge krav 16 eller 17, hvori det andre utfellingstrinnet utføres ved en temperatur mellom -3°C og -10°C .

19. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 16 til 18, hvori den anrikede immunoglobulinsammensetningen inneholder minst 95 % av immunoglobulin G-innholdet tilstede i helplasmaet eller kryofattig plasma brukt i trinn (a).

20. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 19, hvori fremgangsmåten videre omfatter et kationbyttekromatografi-anrikningstrinn.

21. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 20, hvori fremgangsmåten videre omfatter et anionbyttekromatografi-anrikningstrinn.

22. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 21, hvori fremgangsmåten videre omfatter et viralt inaktiverings- og/eller fjerningstrinn.

23. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 22, hvori:

- (a) fremgangsmåten gir minst 4 g IgG per L helplasma eller kryofattig plasma brukt i trinn (a);
- (b) fremgangsmåten gir minst 4,25 g IgG per L helplasma eller kryofattig plasma brukt i trinn (a); eller
- (c) fremgangsmåten gir minst 4,5 g IgG per L helplasma eller kryofattig plasma brukt i trinn (a).

24. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 23, hvori helplasmaet eller kryofattig plasma er kryofattig plasma hvorfra en eller flere blodfaktorer er blitt fjernet i et forbehandlingstrinn ved adsorpsjon på en fast fase.

25. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 24, hvori den separerte uløselige delen av den første suspensjonen inneholder minst 80 % av A1PI-innholdet i utgangsplasmaprøven.