



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2968477 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/37 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.04.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.12.04
(86)	European Application Nr.	14725816.4
(86)	European Filing Date	2014.03.14
(87)	The European Application's Publication Date	2016.01.20
(30)	Priority	2013.03.15, US, 201361800293 P 2013.04.29, US, 201361817085 P 2013.05.31, US, 201361829884 P 2013.06.26, US, 201361839477 P 2013.08.08, US, 201361863860 P 2013.09.12, US, 201361876927 P 2013.09.19, US, 201361879955 P 2013.10.30, US, 201361897742 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	Bioerativ Therapeutics Inc., 225 Second Avenue, Waltham, MA 02451, USA
(72)	Inventor	MALONEY, Kevin, 14 Cambridge Center, Cambridge, Massachusetts 02142, USA ABDUL-FATTAH, Ahmad, 14 Cambridge Center, Cambridge, Massachusetts 02142, USA GAGE, Daniel, 14 Cambridge Center, Cambridge, Massachusetts 02142, USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	FACTOR VIII POLYPEPTIDE FORMULATIONS
(56)	References Cited:	WO-A1-2014/026954, WO-A1-2010/115866, WO-A1-94/07510, WO-A1-00/48635, WO-A1-95/26750, WO-A1-2013/057219, WO-A2-2005/058283, WO-A2-2013/009627 POWELL JERRY S ET AL: "Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients.", 29 March 2012 (2012-03-29), BLOOD 29 MAR 2012, VOL. 119, NR. 13, PAGE(S) 3031 - 3037, XP002727554, ISSN: 1528-0020 page 3032, column 2, paragraph 2 MAHLANGU JOHNNY ET AL: "Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A.", BLOOD 16 JAN 2014, vol. 123, no. 3, 16 January 2014 (2014-01-16), pages 317-325, XP002727555, ISSN: 1528-0020

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.** Farmasøytisk sammensetning, omfattende:

- (a) 50 IU/ml til 2500 IU/ml av et rFVIIIFc-polypeptid;
- (b) 10 mg/ml til 25 mg/ml sukrose;
- (c) 8,8 mg/ml til 14,6 mg/ml natriumklorid (NaCl);
- (d) 0,75 mg/ml til 2,25 mg/ml L-histidin;
- (e) 0,75 mg/ml til 1,5 mg/ml kalsiumkloriddihydrat; og
- (f) 0,08 mg/ml til 0,25 mg/ml polysorbat 20 eller polysorbat 80.

2. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 1, omfattende:

- (a) 13 mg/ml til ca. 20 mg/ml sukrose, eller
- (b) 13,3 mg/ml sukrose eller ca. 20,0 mg/ml sukrose.

3. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 1 eller 2, omfattende:

- (a) 10 mg/ml til 13 mg/ml NaCl, eller
- (b) 12,0 mg/ml NaCl.

4. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, omfattende:

- (a) 1,03 mg/ml L-histidin, eller
- (b) 1,55 mg/ml L-histidin.

5. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, omfattende:

- (a) 0,8 mg/ml kalsiumkloriddihydrat, eller
- (b) 1,18 mg/ml kalsiumkloriddihydrat.

6. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, omfattende:

- (a) 0,13 mg/ml polysorbat 20 eller polysorbat 80, eller
- (b) 0,20 mg/ml polysorbat 20 eller polysorbat 80.

7. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, omfattende 83 IU/ml, 167 IU/ml, 250 IU/ml, 333 IU/ml, 500 IU/ml, 667 IU/ml, 1000 IU/ml, 1333 IU/ml, 1667 IU/ml eller 2000 IU/ml av rFVIIIFc-polypeptidet.

8. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, omfattende:

- (a) ca. 83 IU/ml, ca. 167 IU/ml, ca. 250 IU/ml, ca. 333 IU/ml, ca. 500 IU/ml, ca. 667 IU/ml, ca. 1000 IU/ml, ca. 1333 IU/ml, ca. 1667 IU/ml eller ca. 2000 IU/ml av rFVIIIFc-polyeptidet;
- (b) ca. 13,3 mg/ml sukrose;
- (c) ca. 12,0 mg/ml NaCl;
- (d) ca. 1,03 mg/ml L-histidin;
- (e) ca. 0,8 mg/ml kalsiumkloriddihydrat; og
- (f) ca. 0,13 mg/ml polysorbat 20 eller polysorbat 80.

9. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 8, omfattende ca. 83 IU/ml, ca. 167 IU/ml, ca. 250 IU/ml, ca. 333 IU/ml, ca. 500 IU/ml, ca. 667 IU/ml, ca. 1000 IU/ml eller ca. 2000 IU/ml av rFVIIIFc-polyeptidet.

10. Farmasøytisk sett, omfattende:

- (a) første beholder omfattende et lyofilisert pulver, hvori pulveret omfatter (i) 250 IU, 500 IU, 750 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU, 4000 IU, 5000 IU eller 6000 IU av et rFVIIIFc-polyeptid;

- (ii) 40 mg sukrose;
- (iii) 36 mg natriumklorid;
- (iv) 3,1 mg L-histidin;
- (v) 2,40 mg kalsiumkloriddihydrat; og
- (vi) 0,40 mg polysorbat 20 eller polysorbat 80; og

(b) andre beholder omfattende sterilisert vann for injeksjoner i et volum som er tilstrekkelig til å fremstille, når det kombineres med det lyofiliserte pulveret fra den første beholderen, en løsning omfattende:

- (i) henholdsvis 83 IU/ml, 167 IU/ml, 250 IU/ml, 333 IU/ml, 500 IU/ml, 667 IU/ml, 1000 IU/ml, 1333 IU/ml, 1667 IU/ml eller 2000 IU/ml av rFVIIIFc-polyeptidet;

- (ii) 13,3 mg/ml sukrose;
- (iii) 12,0 mg/ml NaCl;
- (iv) 1,03 mg/ml L-histidin;
- (v) 0,80 mg/ml kalsiumkloriddihydrat; og
- (vi) 0,13 mg/ml polysorbat 20 eller polysorbat 80.

11. Det farmasøytiske settet ifølge krav 10, hvori det lyofiliserte pulveret omfatter 250 IU, 500 IU, 750 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU eller 3000 IU av et rFVIIIFc-

polypeptid, og hvori løsningen omfatter henholdsvis 83 IU/ml, 167 IU/ml, 250 IU/ml, 333 IU/ml, 500 IU/ml, 667 IU/ml eller 1000 IU/ml av rFVIIIFc-polypeptidet.

5 **12.** Det farmasøytiske settet ifølge krav 10 eller 11, hvori den første beholderen er et hetteglass omfattende en gummipropp.

10 **13.** Det farmasøytiske settet ifølge et hvilket som helst av kravene 10 til 12, hvori den andre beholderen er et sprøytelegeme, og hvori sprøytelegemet er forbundet med et stempel.

14. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse som et medikament.

15 **15.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse for å redusere eller minke én eller flere blødningsepisoder eller blødningsepisodefrekvens, eller for anvendelse i behandling eller forhindring av en blødningstilstand, hos et individ med behov derav.

20 **16.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 15, hvori reduksjon eller minking av blødningsepisodefrekvens reduserer en årlig blødningsrate hos et individ med behov derav.

17. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 15 eller krav 16, hvori individet har blødningstilstanden hemofili.

25 **18.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 15 til 17, hvori den farmasøytiske sammensetningen er egnet for intravenøs eller subkutan anvendelse.

30 **19.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, det farmasøytiske settet ifølge et hvilket som helst av kravene 10 til 13, eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 15 til 18, hvori rFVIIIFc-polypeptidet omfatter en første delenhhet omfattende en aminosyresekvens som er minst 90 % eller 95 % identisk med aminosyrene 20 til 1684
35 ifølge SEQ ID NO:2, og en andre delenhhet omfattende en aminosyresekvens minst 90 % til 95 % identisk med aminosyrene 21 til 247 ifølge SEQ ID NO:4.

20. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, det farmasøytiske settet ifølge et hvilket som helst av kravene 10 til 13, eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 15 til 18, hvori rFVIIIFc-polypeptidet omfatter en første delenhhet omfattende aminosyrene 20 til 1684 ifølge SEQ ID NO:2, og en andre delenhhet omfattende aminosyrene 21 til 247 ifølge SEQ ID NO:4.