



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3167897 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/48 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/18 (2017.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.06.28
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.01.27
(86)	European Application Nr.	15203085.4
(86)	European Filing Date	2010.09.21
(87)	The European Application's Publication Date	2017.05.17
(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
(62)	Divided application	EP2480198, 2010.09.21
(73)	Proprietor	Takeda Pharmaceutical Company Limited, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku,, Osaka-shi, Osaka, Japan
(72)	Inventor	MATTHIESSEN, H., Peter, Vorgartenstr. 129-145/1/5, 1020 Vienna, Østerrike TURECEK, Peter, L., Hauptstrasse 59g, 3400 Klosterneuburg, Østerrike SCHWARZ, Hans-Peter, Weimarer Strasse 76, 1180 Vienna, Østerrike
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	STABILIZED LIQUID AND LYOPHILIZED ADAMTS13 FORMULATIONS
(56)	References Cited:	US-A1- 2007 280 924 WO-A2-03/016492 JP-A- 2007 174 978 ANDERSON P.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 M.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. Stabilisert formulering av ADAMTS13 for anvendelse i en metode for
behandling eller forebygging av en sykdom eller tilstand assosiert med
5 ADAMTS13 eller VWF dysfunksjon, eller
for anvendelse i en metode for behandling eller forebygging av en
sykdom eller tilstand assosiert med dannelsen og/eller tilstedeværelsen
av en trombe, eller
for anvendelse i en metode for behandling eller forebygging av et
10 infarkt, hvilken fremgangsmåte omfatter administrering til en individ
stabilisert formulering av ADAMTS13, hvor formuleringen omfatter:
(a) 0,05 mg/ml til 10,0 mg/ml ADAMTS13;
(b) mindre enn 100 mM av et farmasøytisk akseptabelt salt
(c) 0,5 mM til 20 mM kalsium;
15 (d) sukker og/eller sukkeralkohol;
(e) et ikke-ionisk overflateaktivt middel; og
(f) et buffermiddel for å opprettholde en pH mellom 6,0 og 8,0.
2. Stabilisert formulering av ADAMTS13 for anvendelse i en metode for
20 behandling eller forebygging av en sykdom eller tilstand assosiert med
ADAMTS13 eller VWF dysfunksjon, eller
for anvendelse i en metode for behandling eller forebygging av en
sykdom eller tilstand assosiert med dannelsen og/eller tilstedeværelsen
av en trombe, eller
25 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller forebygging av
et infarkt, hvilken fremgangsmåte omfatter administrering til en individ
stabilisert formulering av ADAMTS13, hvor formuleringen omfatter:
(g) minst 100 enheter ADAMTS13-aktivitet per mg ADAMTS13;
(h) mindre enn 100 mM av et farmasøytisk akseptabelt salt
30 (i) 0,5 mM til 20 mM kalsium;
(j) sukker og/eller sukkeralkohol;
(k) et ikke-ionisk overflateaktivt middel; og

et buffermiddel for å opprettholde en pH mellom 6,0 og 8,0.

5 3. Formulering for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, omfattende mellom omtrent 50 enheter og omtrent 1000 enheter ADAMTS13-aktivitet per ml.

4. Formulering for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor saltet er natriumklorid eller kaliumklorid.

10 5. Formulering for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, omfattende mellom 1,0 og 10,0 mM kalsium.

6. Formulering for anvendelse ifølge krav 5, omfattende mellom 2,0 og 4,0 mM kalsium.

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

20 8. Formulering for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor sukkeret og/eller sukkeralkoholen er valgt fra gruppen bestående av sukrose, trehalose, mannitol og en kombinasjon derav.

25 9. Formulering for anvendelse ifølge krav 8, hvor sukkeret og/eller sukkeralkoholen omfatter sukrose og mannitol.

10. Formulering for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, omfattende mellom 0,01% og 0,1% av et ikke-ionisk overflateaktivt middel.

11. Formulering for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvor det overflateaktive middel er valgt fra gruppen bestående av Polysorbate 20, Polysorbate 80, Pluronic F-68 og BRIJ 35.

5 12. Formulering for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, omfattende mellom 5 mM og 100 mM av et buffermiddel.

13. Formulering for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor buffermidlet er histidin eller HEPES.

10

14. Formulering for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvor pH i formuleringen er $7,0 \pm 0,2$.

15

15. Formulering for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, omfattende

(a) 0,05 mg/ml til 10,0 mg/ml ADAMTS13;

(b) 0 til 60 mM NaCl;

(c) 2 mM til 4 mM kalsium;

(d) 2% til 4% mannitol;

20

(e) 0,5% til 2% sukrose;

(f) 0,025 til 0,1% Polysorbate 80; og

(g) 10 mM til 50 mM histidin ($\text{pH } 7,0 \pm 0,2$).

25

16. Formulering for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, omfattende

(a) minst 100 enheter ADAMTS13-aktivitet per mg ADAMTS13;

(b) 0 til 60 mM NaCl;

(c) 2 mM til 4 mM kalsium;

(d) 2% til 4% mannitol;

30

(e) 0,5% til 2% sukrose;

(f) 0,025 til 0,1% Polysorbate 80; og

(g) 10 mM til 50 mM histidin (pH 7,0 $\pm$ 0,2).

17. Formulering for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16, videre omfattende mellom 0,5 μ M og 20 μ M sink.

5 18. Formulering av ADAMTS13 for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 17, hvor formuleringen er lyofilisert fra en flytende formulering.

10 19. Formulering for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 18, hvor ADAMTS13-proteinet er humant ADAMTS13.

20. Formulering for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 19, hvor det humane ADAMTS13-proteinet er rekombinant ADAMTS13.