



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3463308 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 38/50 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61K 47/60 (2017.01)
A61K 47/69 (2017.01)
A61P 35/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2022.03.14

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2021.12.01

(86) European Application Nr. 17831465.4

(86) European Filing Date 2017.06.01

(87) The European Application's Publication Date 2019.04.10

(30) Priority 2016.06.01, US, 201662344249 P
2016.06.01, US, 201662344252 P
2016.06.01, US, 201662344256 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 Servier IP UK Limited, Sefton House, Sefton Park, Bells Hill, Stoke Poges, Slough SL2 4JS, Storbritannia

(72) Inventor FORNASINI, Gianfranco, 8501 Old Seven Locks Road, Bethesda, MD 20817, USA
SOUKHAREVA, Nadejda, 7421 Mahaska Drive, Derwood, MD 20855, USA
PHILLIPS, Christopher, 5823 Ridgeview Drive, Doylestown, PA 18902, USA

(74) Agent or Attorney OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvveien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54) Title **FORMULATIONS OF POLYALKYLENE OXIDE-ASPARAGINASE AND METHODS OF MAKING AND USING THE SAME**

(56) References Cited: EP-B1- 0 893 439, CN-B- 102 138 909, US-A- 4 179 337, US-A1- 2010 143 324, US-A1- 2016 060 613, US-A1- 2015 224 207
Dushyant Varshney ET AL: "Part II Lyophilized Biologics and Vaccines - Modality Considerations" In: "Lyophilized Biologics and Vaccines", 1 January 2015 (2015-01-01), XP55640506, ISBN: 978-1-4939-2382-3 pages 92-100, * pages 95,100 *
NEMA SANDEEO ET AL: "Excipients: Their Role in Parenteral Dosage Forms", 1 January 2000 (2000-01-01), ENCYCLOPEDIA OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY,, PAGE(S) 137 - 172, XP009105976, ISBN: 978-0-8247-2818-2 * the whole document *

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. Rekonstituert lyofilisert sammensetning omfattende:

et polyalkylenoksid-asparaginase i en konsentrasjon fra 100 til 5.000 IU per ml sammensetning;
- 5 dibasisk natriumfosfat i en konsentrasjon fra 0,1 til 0,8 vekt%;

et salt i en konsentrasjon fra 0,05 til 1 vekt%; og

et sukker i en konsentrasjon fra 0,1 til 25 vekt%,

hvor polyalkylenoksid-asparaginaset omfatter et asparaginase som er kovalent koblet til en polyalkylenoksidgruppe.
- 10 2. Sammensetning ifølge krav 1, hvor:
 - a. konsentrasjonen av dibasisk natriumfosfat er fra 0,1 til 0,5 vekt%, eller 0,2 til 0,3 vekt%; og
 - b. konsentrasjonen av monobasisk natriumfosfat er fra 0,01 til 0,1 vekt%, eller 0,05 til 0,07 vekt%.
- 15 3. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, hvor konsentrasjonen av sukker er fra 0,5 til 20 vekt%, 1 til 10 vekt%, eller 4 til 5 vekt%.
- 20 4. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, hvor saltet er natriumklorid, kaliumklorid, kalsiumklorid, magnesiumklorid eller en kombinasjon derav, valgfritt hvor saltet er natriumklorid.
- 25 5. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, hvor sukkeret er et monosakkarid, et disakkarid eller et polysakkarid; valgfritt hvor sukkeret er sukrose, mannitol, maltose, trehalose, 2-hydroksypropyl-beta-cyklodekstrin (β -HPCD), laktose, glukose, fruktose, galaktose, glukosamin eller kombinasjoner derav, ytterligere valgfritt hvor sukkeret er sukrose.

6. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, hvor konsentrasjonen av polyalkylenoksid-asparaginase er:
- 500 til 1.000 IU per ml sammensetning;
 - 700 til 800 IU per ml sammensetning; eller
 - 5 750 IU per ml sammensetning.
7. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, hvor polyalkylenoksidgruppen omfatter en polyetylen glykolgruppe, valgfritt hvor
- 10 polyetylen glykolgruppen har en molekylvekt i området fra 2.000 til 10.000 dalton; eller
 - polyetylen glykolgruppen har en molekylvekt som er 5.000 dalton.
8. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, hvor koblingsmidlet er et uretan- eller suksinat-koblingsmiddel.
- 15
9. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, hvor sammensetningen ytterligere omfatter natriumhydroksid eller saltsyre.
10. Lyofilisert lagringsstabil sammensetning omfattende:
- 20 et polyalkylenoksid-asparaginase;
- en buffer omfattende dibasisk natriumfosfat og monobasisk natriumfosfat;
- et salt; og
- et sukker,
- hvor den lyofiliserte lagringsstabile sammensetningen har evnen til å danne en
- 25 sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9 ved rekonstituering av den lyofiliserte lagringsstabile sammensetning med vann for injeksjon (WFI).
11. Fremgangsmåte ved fremstilling av en lyofilisert polyalkylenoksid-asparaginasesammensetning, hvilken fremgangsmåte omfatter å lyofilisere en vandig konsentratsammensetning omfattende:
- 30 (i) et polyalkylenoksid-asparaginase omfattende en polyalkylenoksid-gruppe som er kovalent koblet til et asparaginase ved hjelp av et koblingsmiddel;

(ii) en buffer som omfatter dibasisk natriumfosfat og monobasisk natriumfosfat;

(iii) et salt; og

(iv) et sukker,

5 på en måte som er tilstrekkelig for å danne en lyofilisert lagringsstabil polyalkylenoksid-asparaginasesammensetning ifølge krav 10,

valgfritt hvor fremgangsmåten ytterligere omfatter å tilføre en vandig konsentratsammensetning i en enhetsdosebeholder og lyofilisere den vandige konsentratsammensetning i enhetsdosebeholderen, valgfritt hvor

10 enhetsdosebeholderen er en ampulle, så som en forseglet glassampulle.

12. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 for anvendelse i en fremgangsmåte ved behandling av et individ mot en neoplastisk tilstand.

13. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 12, hvor den neoplastiske tilstand er en kreftart, valgfritt hvor kreftarten er leukemi, valgfritt hvor leukemien er:

(i) akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) eller

(ii) akutt myeloid leukemi (AML).

14. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 12 eller krav 13, hvor individet har fått foreskrevet en behandlingskur som omfatter en induksjonsfase, en konsolideringsfase og en vedlikeholdsphase,

valgfritt hvor fremgangsmåten omfatter å administrere en enkelt doseenheter til individet i induksjonsfasen og flere doseenheter under vedlikeholdsfasen,

ytterligere valgfritt hvor de flere doseenheter administreres til individet ved å administrere en doseenheter til individet hver 3. uke eller hver 2. uke.

15. Sammensetning for anvendelse ifølge et av kravene 12-14, hvor:

a. individet er en ungdom; eller

b. individet er en voksen.

30 16. Sett omfattende én eller flere enhetsdosebeholdere som hver inneholder en lyofilisert lagringsstabil sammensetning ifølge krav 10.