



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2437790 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01)
A61K 51/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.07.01
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.02.20
(86)	European Application Nr.	10783998.7
(86)	European Filing Date	2010.06.02
(87)	The European Application's Publication Date	2012.04.11
(30)	Priority	2009.06.03, US, 183774 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
	Designated Extension States:	BA ME RS
(73)	Proprietor	Immunogen, Inc., 830 Winter Street, Waltham, MA 02451, USA
(72)	Inventor	KELLOGG, Brenda A., 54 Greenleaf Avenue, MedfordMassachusetts 02155, USA SINGH, Rajeeva, 40 Lanewood Avenue, FraminghamMassachusetts 01701, USA CHARI, Ravi V.J., 174 Winchester Street, NewtonMassachusetts 02461, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	CONJUGATION METHODS
(56)	References Cited:	US-A1- 2004 192 900 WO-A2-2009/134952 US-A1- 2007 264 257 WO-A2-2007/024536 US-A1- 2004 235 840 US-A- 5 714 149 ERICKSON ET AL.: 'Antibody-Maytansinoid Conjugates Are Activated in Targeted Cancer Cells by Lysosomal Degradation and Linker-Dependent Intracellular Processing.' CANCER RESEARCH vol. 66, no. 8, 2006, pages 4426 - 4433, XP008074767

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 å fremstille et rensset konjugat i en løsning, hvori konjugatet omfatter et maytansinoid omfattende en tiolgruppe koplet til et antistoff, fremgangsmåten omfattende trinnene: (a) sette maytansinoidet i kontakt med en bifunksjonell koplingsreagens for å feste kopplingsleddet til maytansinoidet kovalent og dermed fremstille en første urensset første blanding omfattende maytansinoidet med kopplingsledd bundet dertil, (b) konjugere et antistoff til maytansinoidet med kopplingsledd bundet dertil ved å reagere den urensede første blandingen med antistoffet for å fremstille en andre blanding, og (c) utsette den andre blandingen for en tangentiell strømningsfiltrering, dialyse, gelfiltrering, adsorptiv kromatografi, selektiv presipitasjon eller en kombinasjon derav for dermed fremstille det rensede konjugatet.
2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, der trinn (b) utføres i en løsning med en pH-verdi på omtrent 4 til omtrent 9.
3. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori den andre blandingen i trinn (b) er hovedsakelig fri for uønsket tverrkoplede, hydrolyserte arter dannet pga. intramolekylære eller intermolekylære reaksjoner.
4. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 1–3, hvori maytansinoidet er DM1.
5. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 1–3, hvori maytansinoidet er DM4.
6. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 1–5, hvori antistoffet er et monoklonalt antistoff.

7. Fremgangsmåten ifølge krav 6, hvori antistoffet er et humant eller et humanisert monoklonalt antistoff.
8. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori antistoffet er MY9, anti-B4, C242 eller et antistoff som bindes til et antigen valgt fra gruppen bestående av EpCAM, CD2, CD3, CD4, CD5, CD6, CD11, CD19, CD20, CD22, CD26, CD30, CD33, CD37, CD38, CD40, CD44, CD56, CD79, CD105, CD138, EphA-reseptorer, EphB-reseptorer, EGFR, EGFRVIII, HER2, HER3, mesotelin, krypton, $\alpha\beta_3$, $\alpha\beta_5$ og $\alpha\beta_6$ integrin.
9. Fremgangsmåten ifølge krav 7, hvori det humane eller humaniserte antistoffet er huMy9-6, huB4, huC242, huN901, DS6, CNTO 95, B-B4, trastuzumab, pertuzumab, bivatuzumab, sibrotuzumab, rituksimab eller et humant eller humanisert antistoff som bindes til et antigen valgt fra gruppen bestående av EphA2-reseptor, CD38 og IGF-IR.
10. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 1–9, hvori koplingsleddet er et spaltbart koplingsledd.
11. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 1–9, hvori koplingsleddet er et ikke-spaltbart koplingsledd.
12. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 1–11, hvori pH-verdien til løsningen i trinn (b) er fra 5 til 8,7.
13. Fremgangsmåten ifølge krav 12, hvori pH-verdien til løsningen i trinn (b) er fra 6,5 til 8,5.
14. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 1–13, hvori fremgangsmåten videre omfatter trinnet for å bråkjøle maytansinoidet i den

urensede første blandingen med en bråkjølingsreagens mellom trinn (a) og (b).

15. Fremgangsmåten ifølge krav 14, hvori bråkjølingsreagensen velges fra gruppen bestående av 4-maleimidobutansyre, 3-maleimidopropionsyre, N-etylmaleimid, iodoacetamid og iodoacetamidopropionsyre.
16. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori den bifunksjonelle koplingsreagensen velges fra gruppen bestående av N-suksinimidyl 4-(maleimidometyl)sykloheksankarboksylat (SMCC), N-suksinimidyl-4-(N-maleimidometyl)sykloheksan-1-karboksy-(6-amidocaproat) (LC-SMCC), K-maleimidoundekansyre N-suksinimidylester (KMUA), γ -maleimidobutansyre N-suksinimidylester (GMBS), ϵ -maleimidokapronsyre N-hydroksysuksinimidester (EMCS), m-maleimidobenzoyl-N-hydroksysuksinimidester (MBS), N-(α -maleimidoacetoksy)-suksinimidester (AMAS), suksinimidyl-6-(β -maleimidopropionamido)heksanoat (SMPH), N-suksinimidyl 4-(p-maleimidofenyl)-butyrat (SMPB), N-(p-maleimidofenyl)isocyanat (PMPI), N-suksinimidyl-4-(iodoacetyl)-aminobenzoat (SIAB), N-suksinimidyl iodoacetat (SIA), N-suksinimidylbromoacetat (SBA), N-suksinimidyl 3-(bromoacetamido)propionat (SBAP), N-suksinimidyl 3-(2-pyridylditio)propionat (SPDP), N-suksinimidyl 4-(2-pyridylditio)butanoat (SPDB) og N-suksinimidyl 4-(2-pyridylditio)pentanoat (SPP).