



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2683408 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 47/48 (2006.01)
A61K 39/02 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2015.07.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.04.15
(86)	European Application Nr.	12707745.1
(86)	European Filing Date	2012.03.05
(87)	The European Application's Publication Date	2014.01.15
(30)	Priority	2011.03.07, GB, 201103836
(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	GlaxoSmithKline Biologicals S.A., rue de l'Institut, 89, 1330 Rixensart, BE-Belgia
(72)	Inventor	BIEMANS, Ralph Leon, GlaxoSmithKline Biologicals s.a.Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, BE-Belgia DUVIVIER, Pierre, GlaxoSmithKline Biologicals s.a.Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, BE-Belgia GAVARD, Ollivier Francis Nicolas, GlaxoSmithKline Biologicals s.a.Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, BE-Belgia
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	PROCESS FOR CONJUGATION OF BACTERIAL ANTIGEN TO A CARRIER PROTEIN
(56)	References Cited:	WO-A2-2007/071707 WO-A2-2011/110531 US-A- 4 673 574 DILUSHA S DALPATHADO ET AL: "Reductive amination of carbohydrates using NaBH(OAc) ₃ ", ANALYTICAL AND BIOANALYTICAL CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 381, no. 6, 1 March 2005 (2005-03-01) , pages 1130-1137, XP019327213, ISSN: 1618-2650, DOI: 10.1007/S00216-004-3028-9 ABDEL-MAGID AF ET AL: "A Review on the Use of Sodium Triacetoxymethylborohydride in the Reductive Amination of Ketones and Aldehydes", ORGANIC PROCESS RESEARCH & DEVELOPMENT, vol. 10, no. 5, 15 September 2006 (2006-09-15), - 15 September 2006 (2006- 09-15), pages 971-1031, XP8154879, DOI: 10.1021/op0601013

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 konjugering av et antigen som omfatter trinnene med
 - a) aktivering av antigenet for å danne et aktivert antigen;
 - b) reaksjon av det aktiverte antigen og et bærerprotein for å danne en imin-gruppe som kobler det aktiverte antigen til bærerproteinets; og
 - c) reduksjon av imingruppen ved anvendelse av et reduksjonsmiddel som omfatter en triacetoksyborhydrid-del for dannelse av et konjugert antigen;eller
 - a) aktivering av antigenet for å danne et aktivert antigen;
 - b ') reaksjon av det aktiverte antigen og en linker for å danne en imingruppe som kobler det aktiverte antigen til linkerens;
 - c ') reduksjon av imingruppen ved anvendelse av et reduksjonsmiddel som omfatter en triacetoksyborhydrid-del for å danne en antigen-linker; og
 - d) reaksjon av antigen-linkeren med et bærerprotein for å danne et konjugert antigen;

hvor antigenet stammer fra *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Salmonella* Vi eller *Staphylococcus epidermidis* hvor antigenet er et bakterielt kapselsakkarid, og hvor at trinn a) omfatter reaksjon av antigenet med perjodat.

2. Fremgangsmåte for konjugering av et antigen som omfatter trinnene med
 - a) aktivering av antigenet for å danne et aktivert antigen;
 - a ') frysetørking av det aktiverte antigen og et bærerprotein etterfulgt av rekonstituering i DMSO eller DMF;
 - b) reaksjon av det aktiverte antigen og bærerproteinets for å danne en imin-gruppe som kobler det aktiverte antigen til bærerproteinets; og

c) reduksjon av imingruppen ved anvendelse av et reduksjonsmiddel som omfatter en triacetoksyborhydrid-del for å danne et konjugert antigen; eller

a) aktivering av antigenet for å danne et aktivert antigen;

a ') frysetørking av det aktiverte antigen og en linker etterfulgt av rekonstituering i DMSO eller DMF;

b ') reaksjon av det aktiverte antigen og linkeren for å danne en imingruppe som kobler det aktiverte antigen til bærerproteinet; og

c ') reduksjon av imingruppen ved anvendelse av et reduksjonsmiddel som omfatter en triacetoksyborhydrid-del for å danne en antigen-linker;

d) reaksjon av antigen-linkeren med et bærerprotein for å danne et konjugert antigen, hvor antigenet er et bakterielt kapselsakkarid, og hvor trinn a) omfatter reaksjon av antigenet med perjodat.

3. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor reduksjonsmidlet ikke inneholder en cyanoborhydrid-del.

4. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-3, hvor antigenet er et bakterielt sakkarid som stammer fra *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *N. meningitidis*, *S. aureus*, *E.faecalis*, *E.faecium*, *Salmonella Vi*, eller *S.epidermidis*.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvor antigenet er et bakterielt kapsulært sakkarid fra en *S.pneumoniae* serotype valgt fra gruppen bestående av 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F og 33F.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvor det bakterielle kapselsakkarid er *S.pneumoniae* kapselsakkaridet 23F.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvor det bakterielle kapselsakkarid er *S.pneumoniae* kapselsakkaridet 6B.

8. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvor det bakterielle sakkarid er *Haemophilus influenzae b* (Hib) polysakkarid eller oligosakkarid.

9. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor bærerproteinet er et protein valgt fra gruppen bestående av tetanustoksoid (TT), fragment C av TT, difteritoksoid, CRM197, Pneumolysin, protein D, PhtD, PhtDE og N19.
10. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor antigenet og bærerproteinet frysetørkes etter trinn a).
11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvor antigenet og bærerproteinet frysetørkes i nærvær av et ikke-reduserende sukker.
12. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor trinn a) omfatter reaksjon av antigenet med 0,0001 til 0,7 molarekvivalenter av perjodat.
13. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av de foregående krav, som omfatter et ytterligere trinn e) for å rense det konjugerte antigen og/eller omfatter et ytterligere trinn f), hvor det konjugerte antigen sterilfiltreres og/eller et ytterligere trinn med blanding av det konjugerte antigen med ytterligere antigener.
14. Fremgangsmåte ifølge krav 13, hvor de ytterligere antigenene omfatter minst 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 eller 20 *S.pneumoniae* sakkarider valgt fra gruppen bestående av 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F og 33F.
15. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor det konjugerte antigenet blandes med et adjuvans, eventuelt hvor adjuvanset er et aluminiumsalt.