



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2691155 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 47/68 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.04.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.11.14
(86)	European Application Nr.	12714160.4
(86)	European Filing Date	2012.03.29
(87)	The European Application's Publication Date	2014.02.05
(30)	Priority	2011.03.29, US, 201161468997 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
	Designated Extension States:	BA ; ME
(73)	Proprietor	Immunogen, Inc., 830 Winter Street, Waltham, MA 02451-1477, USA
(72)	Inventor	LI, Xinfang, 34 Hammond Pond Parkway, Chestnut Hill, Massachusetts 02467, USA WORFUL, Jared M., 127 Elm Street 1, Somerville, Massachusetts 02144, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	PREPARATION OF MAYTANSINOID ANTIBODY CONJUGATES BY A ONE-STEP PROCESS
(56)	References Cited:	US-A- 5 208 020, US-A1- 2011 166 319, WO-A2-2007/024536

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:

5

1. Fremgangsmåte for å preparere antistoff-maytansinoidkonjugat omfattende trinnet;

(a) sette et antistoff i kontakt med et maytansinoid for å danne en første blanding omfattende antistoffet og maytansinoidet, deretter sette den første blandingen i kontakt med en bifunksjonell tverrkoplingsreagens omfattende et kopplingsledd, en løsning med en pH på 4 til 9 for å tilveiebringe en andre løsning omfattende (i) antistoff-maytansinoidkonjugat, hvori antistoffet er kjemisk koplet gjennom kopplingsleddet til maytansinoidet, (ii) fritt maytansinoid og (iii) reaksjon-etter-produkter.

15

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori fremgangsmåten videre omfatter trinnet:

(b) rense den andre blandingen omfattende antistoff-maytansinoidkonjugat for å tilveiebringe renset antistoff-maytansinoidkonjugat.

20

3. Fremgangsmåten ifølge krav 2, hvori den andre blandingen renses ved å utsette blandingen for tangential strømningsfiltrering, selektiv utfelling, adsorptiv filtrering, adsorptiv kromatografi, ikke-adsorptiv kromatografi eller en kombinasjon derav, for å rense antistoff-maytansinoidkonjugatet fra det frie maytansinoidet og reaksjon-etter-produkter, fortrinnsvis renses den andre blandingen ved at blandingen utsettes for tangential strømningsfiltrering.

25

4. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 1–3, hvori å sette i kontakt i trinn (a) foretas ved å tilveiebringe et antistoff i et reaksjonskar, tilføre maytansinoidet til reaksjonskaret for å danne den første blandingen omfattende antistoffet og maytansinoidet, og deretter tilføre den bifunksjonelle tverrkopplingsreagensen til den første blandingen.

30

5. Fremgangsmåten måten ifølge hvilket som helst av kravene 2–4, videre omfattende å holde den andre blandingen mellom trinn (a) -(b) for å utløse de ustabile bundne kopplingsleddene fra antistoffet og/eller bråkjøle den andre blandingen mellom trinn (a) -(b) for eventuelt å bråkjøle maytansinoid og/eller bifunksjonell tverrkopplingsreagens som ikke har reagert.

6. Fremgangsmåten ifølge krav 5, hvori den andre blandingen holdes i omtrent 20 timer ved en temperatur på 2 °C til 80 °C.

5 7. Fremgangsmåten ifølge krav 5, hvori blandingen bråkjøles ved å sette den andre blandingen i kontakt med en bråkjølingsreagens som reagerer med det frie maytansinoidet.

8. Fremgangsmåten ifølge krav 7, hvori bråkjølingsreagensen velges fra gruppen bestående av 4-maleimidobutyrtsyre, 3-maleimidopropionsyre, N-etylmaleimid, iodoacetamid og
10 iodoacetamidopropionsyre.

9. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 1–8, hvori å sette i kontakt i trinn (a) skjer i en løsning med en pH på 7 til 9.

15 10. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1–9, hvori å sette i kontakte i trinn (a) skjer ved en temperatur på 16 °C til 24 °C eller 0 °C til 15 °C.

11. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 1–10, hvori antistoffet er et monoklonalt antistoff, fortrinnsvis et humanisert monoklonalt antistoff.

20

12. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 1–11, hvori antistoffet velges fra gruppen bestående av huN901, huMy9-6, huB4, huC242, trastuzumab, bivatuzumab, sibrotuzumab, CNT095, huDS6, rituximab, anti-Her2, anti-EGFR, anti-CD27L, anti-EGFRvIII, Cripto, anti-CD138, anti-CD38, anti-EphA2, integrinrettet antistoff anti-CD37, anti-folat, anti-Her3 og anti-
25 IGFIR.

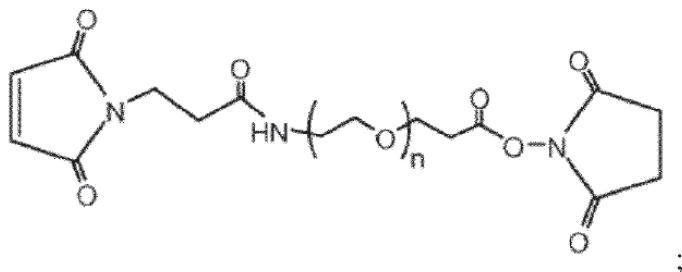
13. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 1–12, hvori maytansinoidet er N^{2'}-deacetyl-N^{2'}-(3-merkapt-1-oksopropyl)-maytansin (DM1) eller N^{2'}-deacetyl-N^{2'}-(4-metyl-4-merkapt-1-oksopentyl)-maytansin (DM4).

30

14. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 1–13, hvori antistoffet er kjemisk koplet til maytansinoidet via kjemiske bånd valgt fra gruppen bestående av disulfidbånd, syrelabile bånd, bildelabile bånd, peptidaselabile bånd, tioeterbånd og esteraselabile bånd.

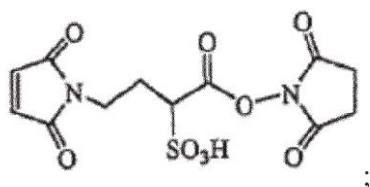
15. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 1–14, hvori den bifunksjonelle tverrkopplingsreagensen omfatter en N-suksinimidyl estermoiyetet, en N-sulfosuksinimidyl estermoiyetet, en maleimido-basert moiety eller en halo acetylbasert moiety, den bifunksjonelle tverrkopplingsreagens velges fortrinnsvis fra gruppen bestående av SPDP, SPP, SPDB, sulfo-SPDB, SMCC, PEG-Mal, sulfo-Mal og CX1-1; hvori

PEG-Mal er:

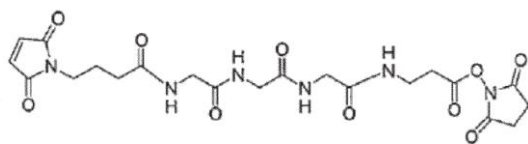


N= 2 til 20 (f.eks. 2, 4, 6, 8)

sulfo-Mal er:



og CXI-1 er:



16. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 1–15, hvori løsningen i trinn (a) omfatter sakkarose og/eller et bufringsmiddel valgt fra gruppen bestående av citratbuffer, acetatbuffer, a suksinatbuffer, fosfatbuffer, HEPPSO (N-(2-hydroksyetyl)piperazin-N'-(2-hydroksypropanesulfonsyre)), POPSO (piperazin-1,4-bis-(2-hydroksy-propan-sulfonsyre) dehydrat), HEPES (4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-etanesulfonsyre), HEPPS (EPPS) (4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-propanesulfonsyre), TES (N-[tris(hydroksymetyl)metyl]-2-aminoetanesulfonsyre) og en kombinasjon derav.