



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2841950 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
G01N 33/68 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.02.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.09.19
(86)	European Application Nr.	13719509.5
(86)	European Filing Date	2013.04.25
(87)	The European Application's Publication Date	2015.03.04
(30)	Priority	2012.04.27, WO, PCT/EP12/057771
(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	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Brüningsstraße 50, 65929 Frankfurt am Main, Tyskland
(72)	Inventor	VOGEL, Martin, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt am Main, Tyskland MUELLER, Werner, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt am Main, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	QUANTIFICATION OF IMPURITIES FOR RELEASE TESTING OF PEPTIDE PRODUCTS
(56)	References Cited:	RYAN D. LEIB ET AL: "Direct Quantitation of Peptide Mixtures without Standards Using Clusters Formed by Electrospray Ionization Mass Spectrometry", ANALYTICAL CHEMISTRY, vol. 81, no. 10, 15 May 2009 (2009-05-15), pages 3965-3972, XP055048311, ISSN: 0003-2700, DOI: 10.1021/ac900294r, GYGI STEVEN P ET AL: "Quantitative analysis of complex protein mixtures using isotope-coded affinity tags", NATURE BIOTECHNOLOGY, vol. 17, no. 10, 1 October 1999 (1999-10-01), pages 994-999, XP002173335, DOI: 10.1038/13690, WO-A2-2012/012352, HONGWEI XIE ET AL: "Characterization of Protein Impurities and Site-Specific Modifications Using Peptide Mapping with Liquid Chromatography and Data Independent Acquisition Mass Spectrometry", ANALYTICAL CHEMISTRY, vol. 81, no. 14, 15 July 2009 (2009-07-15) , pages 5699-5708, XP055048315, ISSN: 0003-2700, DOI: 10.1021/ac900468j

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 kvantitativ bestemmelse av en urenhet til stede i en

peptidproduktsammensetning, som omfatter trinnene:

- (a) å tilveiebringe en peptidproduktsammensetning som omfatter et peptidprodukt, som er et eksendinpeptidprodukt som omfatter aminosyresekvensen S-S-G-A og en ukjent mengde av minst én urenhet som er et Di-Ser(33)-eksendinpeptid og/eller et Di-Ala(35)-eksendinpeptid, og som avviker fra det ønskede peptidproduktet med en dimerisk aminosyrebyggeblokk av Di-serin og/eller Di-alanin, hvori urenheten ikke kan skilles fra peptidproduktet eller en annen bestanddel i sammensetningen ved en kromatografisk prosedyre, og hvori urenheten ko-eluerer eller i det vesentlige ko-eluerer med det ønskede peptidproduktet etter den kromatografiske separasjonsprosedyren,
- (b) å tilveiebringe minst én prøve av peptidproduktsammensetningen uten urenheten tilsatt og minst én ytterligere prøve av peptidproduktsammensetningen med en kjent mengde av urenheten tilsatt,
- (c) kvantitativt å bestemme urenheten i prøven fra trinn (b) ved massespektrometri, og
- (d) å beregne mengden av urenheten i peptidproduktsammensetningen basert på resultatene i (c).

2. Fremgangsmåte for kvantitativ bestemmelse av en urenhet til stede i en

peptidproduktsammensetning, som omfatter trinnene:

- (a) å tilveiebringe en peptidproduktsammensetning som omfatter et peptidprodukt, som er et eksendinpeptidprodukt som omfatter aminosyresekvensen S-S-G-A og en ukjent mengde av minst én urenhet som er et Di-Ser(33)-eksendinpeptid og/eller et Di-Ala(35)-eksendinpeptid, og som avviker fra det ønskede peptidproduktet med en dimerisk aminosyrebyggeblokk av Di-serin og/eller Di-alanin, hvori urenheten ikke kan skilles fra peptidproduktet eller en annen bestanddel i sammensetningen ved en kromatografisk prosedyre,
- (b) å tilveiebringe minst tre prøver av peptidproduktsammensetningen, hvori en første prøve omfatter peptidproduktsammensetningen uten urenheten tilsatt, og hvori minst to ytterligere prøver omfatter peptidproduktsammensetningen hver med en ulik kjent mengde av urenheten tilsatt,
- (c) kvantitativt å bestemme urenheten i prøvene fra trinn (b) ved massespektrometri, og
- (d) å beregne mengden av urenheten i peptidproduktsammensetningen basert på resultatene i (c).

3. Fremgangsmåten ifølge krav 1 eller 2, hvori peptidproduktet er syntetisert kjemisk, særlig ved en fastfasesynteseprosedyre, eller fremstilt ved rekombinante DNA-prosesser.

4. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvori

5 peptidproduktsammensetningen er en farmasøytisk formulering eller en sammensetning beregnet for fremstilling av en farmasøytisk formulering.

5. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvori eksendinpeptidproduktet er Liksisenatid (AVE0010).

10

6. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvori peptidproduktet omfatter ukjente mengder av minst 2 urenheter som ikke kan kvantifiseres fra peptidproduktet eller fra en annen bestanddel av sammensetningen med en kromatografisk prosedyre.

15

7. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvori urenheten tilsettes til minst én peptidproduktsammensetningsprøve fra et lagerpreparat, fortrinnsvis fra minst to lagerpreparater som omfatter forskjellige konsentrasjoner av urenheten.

20

8. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvori minst 3 eller 4 ytterligere prøver med forskjellige kjente mengder tilsatt urenheter tilveiebringes og utsettes for massespektrometribestemmelse.

9. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, hvori

25 massespektrometrien er massespektrometri med høy oppløsning, som f.eks. omfatter Fourier Transform-massespektrometri.

10. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, hvori beregningen omfatter en lineær regresjonsanalyse.

30

11. Fremgangsmåten ifølge krav 10, hvori beregningen utføres i henhold til ligningen:

$$y = ax + b$$

hvor

a = helling

35 y = bestemt toppareal av urenheten i en prøve

x = tilsatt mengde av urenheten i en prøve

b = avskjæring

og den ukjente mengden av urenheten x_t oppnås som følger:

$$x_t = b \cdot a^{-1}$$

12. Reagenssett for bestemmelse av mengden av urenheter i en Liksisenatid (AVE 0010)

5 produktsammensetning, som omfatter:

(i) minst ett lagerpreparat av Di-Ser(33)-AVE0010 (SEQ ID NO:2)

H-G-E-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-S-G-A-P-
P-S-K-K-K-K-K-NH₂

og/eller

(ii) minst ett lagerpreparat av Di-Ala(35)-AVE0010 (SEQ ID NO:3)

H-G-E-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-A-P-
10 P-S-K-K-K-K-K-NH₂.

13. Fremgangsmåte for kvalitetskontroll av en sammensetning som omfatter et
eksendinpeptidprodukt som omfatter aminosyresekvensen S-S-G-A, som omfatter
kvantitativ bestemmelse i henhold til fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av
15 kravene 1-11, mengden av minst én urenheter som er et Di-Ser(33)-eksendinpeptid
og/eller et Di-Ala (35)-eksendinpeptid og som avviker fra det ønskede peptidproduktet
med en dimerisk aminosyrebyggeblokk av Di-serin og/eller Di-alanin i sammensetningen.

14. Fremgangsmåte for kvalitetskontroll av en sammensetning som omfatter et
20 Liksisenatid (AVE0010) produkt, som omfatter kvantitativ bestemmelse i henhold til
fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, mengden av minst én
urenheter som er et Di-Ser(33)-AVE0010 og/eller et Di-Ala(35)-AVE0010 og som avviker
fra det ønskede peptidproduktet med en dimerisk aminosyrebyggeblokk av Di-serin
og/eller Di-alanin i sammensetningen.