



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2885007 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 47/64 (2017.01)
A61P 31/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.01.28
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.10.10
(86)	European Application Nr.	13779365.9
(86)	European Filing Date	2013.08.12
(87)	The European Application's Publication Date	2015.06.24
(30)	Priority	2012.08.16, US, 201261684043 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	Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, USA
(72)	Inventor	GU, Jianxin, 267 Voorhis Avenue, River Edge, New Jersey 07661, USA KIM, Jin-hwan, 44 Somerset Drive, Suffern, New York 10901, USA PRASAD, A. Krishna, 105 Worsham Drive, Chapel Hill, North Carolina 27516, USA YANG, Yu-ying, 154 Pepper Ridge RoadUnit 11, Stamford, Connecticut 06905, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	GLYCOCONJUGATION PROCESSES AND COMPOSITIONS
(56)	References Cited:	WO-A1-2008/157590, WO-A2-2007/071707, US-A1- 2007 141 077

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 fremstilling av et glykokonjugat som omfatter et sakkarid konjugert til et bærerprotein gjennom en (2-((2-oksoetyl)tio)etyl)karbamat (eTEC)-spacer, som omfatter trinnene med:

a) reagering av et sakkarid med 1,1'-karbonyl-di-(1,2,4-triazol) (CDT) eller 1,1'-karbonyldiimidazol (CDI) i et organisk løsningsmiddel for å fremstille et aktivert sakkarid;

b) reagering av det aktiverte sakkaridet med cystamin eller cysteamin eller et salt derav for å fremstille et tiolert sakkarid;

c) reagering av det tiolerte sakkaridet med et reduksjonsmiddel for å fremstille et aktivert tiolert sakkarid som omfatter én eller flere frie sulfhydrylrester;

d) reagering av det aktiverte tiolerte sakkaridet med et aktivert bærerprotein som omfatter én eller flere α -haloacetamidgrupper, for å fremstille et tiolert sakkarid-bærerprotein-konjugat; og

e) reagering av det tiolerte sakkarid-bærerprotein-konjugatet med (i) en første capping-reagens som kan cappe ukonjugerte α -haloacetamidgrupper av det aktiverte bærerproteinet; og/eller (ii) en andre capping-reagens som kan cappe ukonjugerte frie sulfhydrylrester;

hvorved et eTEC-bundet glykokonjugat fremstilles.

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori capping-trinnet e) omfatter reagering av det tiolerte sakkarid-bærerprotein-konjugatet med (i) N-acetyl-L-cystein som første capping-reagens, og/eller (ii) jodacetamid som andre capping-reagens.

3. Fremgangsmåten ifølge krav 1 eller 2, som ytterligere omfatter et trinn med sammensetting av sakkaridet ved reaksjon med triazol eller imidazol for å tilveiebringe et sammensatt sakkarid, hvori det sammensatte sakkaridet skallfryses, lyofiliseres og rekonstitueres i et organisk løsningsmiddel før trinn a).

4. Fremgangsmåten ifølge krav 1, 2 eller 3, som ytterligere omfatter rensing av det tiolerte polysakkaridet fremstilt i trinn c), hvori rensingstrinnet omfatter diafiltrering.

5. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori reduksjonsmiddelet i trinn c) er tris(-2-karboksyetyl)fosfin (TCEP), ditiotreitol (DTT) eller merkaptoetanol.

- 6.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori bærerproteinet aktiveres med et aktivert bromeddiksyrederivat.
- 5 **7.** Fremgangsmåten ifølge krav 6, hvori bromeddiksyrederivatet er N-hydroksysuccinimidesteren av bromeddiksyre (BAANS).
- 10 **8.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori fremgangsmåten ytterligere omfatter rensing av det eTEC-bundne glykokonjugatet ved diafiltrering.
- 15 **9.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori det organiske løsningsmiddelet i trinn a) er et polart aprotisk løsningsmiddel valgt fra gruppen bestående av dimetylsulfoksid (DMSO), dimetylformamid (DMF), dimetylacetamid (DMA) N-metyl-2-pyrrolidon (NMP), acetonitril, 1,3-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (DMPU) og heksametylfosforamid (HMPA), eller en blanding derav.
- 20 **10.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori forholdet sakkarid : bærerprotein (v/v) er mellom 0,2 og 4 eller mellom 0,4 og 1,7.
- 25 **11.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori sakkaridet er et kapsulært polysakkarid avledet fra *S. pneumoniae* valgt fra gruppen bestående av kapsulære polysakkarider av pneumokokk (Pn)-serotype 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F og 33F.
- 30 **12.** Fremgangsmåten ifølge krav 11, hvori det kapsulære polysakkaridet er et kapsulært polysakkarid av Pn-serotype 11A, 10A, 22F eller 33F.
- 35 **13.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori sakkaridet er et kapsulært polysakkarid avledet fra *N. meningitidis*.
- 35 **14.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1–13, hvori bærerproteinet er CRM₁₉₇.

- 15.** Glykokonjugat fremstilt etter fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1–14.
- 5 **16.** Immunogen sammensetning som omfatter glykokonjugatet ifølge krav 15 og en farmasøytisk akseptabel tilsetning, bærer eller et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel.
- 10 **17.** Glykokonjugat som omfatter et bakterielt kapsulært polysakkarid konjugert til et bærerprotein gjennom en eTEC-spacer, hvori polysakkaridet er kovalent bundet til eTEC-spaceren gjennom en karbamatbinding, og hvori bærerproteinet er kovalent bundet til eTEC-spaceren gjennom en amidbinding.
- 15 **18.** Glykokonjugatet ifølge krav 17, hvori det kapsulære polysakkaridet er avledet fra *S. pneumoniae* valgt fra gruppen bestående av kapsulære polysakkarider av Pn-serotype 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F og 33F.
- 20 **19.** Glykokonjugatet ifølge krav 18, hvori det kapsulære polysakkaridet er et kapsulært polysakkarid av Pn-serotype 10A, 11A, 22F eller 33F.
- 25 **20.** Glykokonjugatet ifølge krav 17, hvori det kapsulære polysakkaridet er avledet fra *N. meningitidis*.
- 30 **21.** Glykokonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 20, hvori polysakkaridet har en molekylvekt på mellom 10 kDa og 2000 kDa, mellom 50 kDa og 2000 kDa, mellom 50 kDa og 20 000 kDa eller mellom 500 kDa og 10 000 kDa.
- 35 **22.** Glykokonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 21, hvori polysakkaridet har en grad av O-acetylering mellom 75 og 100 %.
- 23.** Glykokonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 22, hvori bærerproteinet er CRM₁₉₇.
- 24.** Glykokonjugatet ifølge krav 23, hvori CRM₁₉₇ omfatter 2 til 20 eller 4 til 16 lysinrester kovalent bundet til polysakkaridet gjennom en eTEC-spacer.

25. Glykokonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 24, hvori forholdet sakkarid : bærerprotein (v/v) er mellom 0,2 og 4 eller mellom 0,4 og 1,7.

5 **26.** Glykokonjugatet ifølge krav 23, hvori minst én binding mellom CRM₁₉₇ og sakkarid forekommer ved hver 25., 15., 10. eller 4. repeterende sakkaridenhet av sakkaridet.

10 **27.** Glykokonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 26, som har en molekylær størrelsesfordeling (K_d) på $\geq 35\%$ ved $\leq 0,3$.

15 **28.** Immunogen sammensetning som omfatter glykokonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 27 og en farmasøytisk akseptabel tilsetning, bærer eller et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel.

29. Den immunogene sammensetningen ifølge krav 28, som ytterligere omfatter et tilleggsantigen.

20 **30.** Den immunogene sammensetningen ifølge krav 29, hvori tilleggsantigenet omfatter et glykokonjugat av et kapsulært polysakkarid avledet fra *S. pneumoniae* valgt fra gruppen bestående av kapsulære polysakkarider av Pn-serotype 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F og 33F.

25 **31.** Den immunogene sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 28 til 30, som ytterligere omfatter et adjuvans.

30 **32.** Den immunogene sammensetningen ifølge krav 31, hvori adjuvanset er et aluminiumbasert adjuvans valgt fra gruppen bestående av aluminiumfosfat, aluminiumsulfat og aluminiumhydroksid.