



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3071235 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/702 (2006.01)
A61K 31/7016 (2006.01)
A61K 31/716 (2006.01)
A61K 31/733 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.04.09
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.12.13
(86)	European Application Nr.	16704085.6
(86)	European Filing Date	2016.01.13
(87)	The European Application's Publication Date	2016.09.28
(30)	Priority	2015.01.26, US, 201562108039 P 2015.04.23, US, 201562152005 P 2015.04.23, US, 201562152007 P 2015.04.23, US, 201562152011 P 2015.04.23, US, 201562152016 P 2015.04.23, US, 201562152017 P 2015.09.10, US, 201562216993 P 2015.09.10, US, 201562216995 P 2015.09.10, US, 201562216997 P 2015.09.10, US, 201562217002 P 2015.10.06, US, 201562238110 P 2015.10.06, US, 201562238112 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	Kaleido Biosciences, Inc., 18 Crosby Street, Bedford, MA 01730, US-USA
(72)	Inventor	VON MALTZAHN, Geoffrey A., 42 Myrtle St Apt. B1, Somerville, Massachusetts 02145, US-USA SILVERMAN, Jared, 26 Loveland Road, Brookline MA 02445, US-USA YAMANAKA, Yvonne J., 162 Charles Marx Way, Palo Alto, CA 94304-2446, US- USA MILWID, Jack, 23 Allen Road, Winchester, MA 01890, US-USA GEREMIA, John M., 22 Sunnybank Road, Watertown MA 02138, US-USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	GLYCAN THERAPEUTICS AND RELATED METHODS THEREOF
(56)	References	
	Cited:	WO-A1-2004/052121, US-A1- 2005 004 070, US-A1- 2004 235 789, WO-A1-2009/082214

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. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse for å forhindre et tilbakefall av en *Clostridium difficile* infeksjon i et menneske som tidligere har fått administrert et legemiddel til behandling av en *C. difficile* infeksjon, hvor sammensetningen omfatter et glykan-terapeutisk preparat i en mengde som er effektiv for å forhindre tilbakefallet, hvor
 - i) det glykan-terapeutiske preparatet omfatter en blanding av forgrenede glykaner, hvor den gjennomsnittlige graden av forgrening (DB) for glykanene i preparatet er minst 0,01;
 - ii) minst 50% av glykanene i preparatet har en polymeriseringsgrad (DP) på minst 3 og mindre enn 30 glykanenheter; og
 - iii) forholdet mellom alfa- og beta-glykosidbindinger tilstede i glykanene er mellom omtrent 1:1 og omtrent 5:1.
2. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 1, hvor: (i) tilbakefallet omfatter tilbakevending av ett eller flere symptomer assosiert med en *C. difficile* infeksjon; og/eller (ii) tilbakefallet forekommer under eller etter en første-linje eller standard legemiddelbehandlingskur.
3. Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-2, hvor legemidlet for behandling av en *C. difficile* infeksjon er et antibiotikum, hvor antibiotikumet eventuelt er valgt fra gruppen av vancomycin, metronidazol og fidaxomicin.
4. Sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor sammensetningen administreres samtidig med eller etter administrering av legemidlet for behandling av en *C. difficile* infeksjon.
5. Fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning, hvor fremgangsmåten omfatter:
 - (a) tilveiebringelse av et preparat omfattende en blanding av syntetiske glykaner,
 - (b) oppnåelse av en verdi for følgende egenskaper for preparatet:
 - (i) polymerisasjonsgraden (DP),
 - (ii) gjennomsnittlig grad av forgrening (DB),
 - (iii) forholdet mellom alfa-glykosidiske og beta-glykosidiske bindinger, og

(c) formulering av preparatet som en farmasøytisk sammensetning dersom følgende kriterier oppfylles:

(i) minst 50% av glykanene i preparatet har en DP på minst 3 og mindre enn 30 glykanenheter,

5 (ii) den gjennomsnittlige graden av forgrening (DB) for glykanene i preparatet er minst 0,01,

(iii) forholdet mellom alfa- og beta-glykosidbindinger tilstede i glykanene i preparatet er mellom omtrent 1:1 og omtrent 5:1.

10 6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, som videre omfatter:

b) oppnåelse av en verdi for en eller begge av følgende ytterligere egenskaper for preparatet:

(iv) identiteten av glykanenhetene,

(v) forholdet mellom glykanenheter og

15 c) formulering av preparatet som en farmasøytisk sammensetning dersom:

(vi) glykanenhetsforholdet i preparatet er omtrent det samme som forholdet mellom glykanenhetene som tilføres.

20 7. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 5-6, som videre omfatter:

b) oppnåelse av en verdi for en eller begge ytterligere egenskaper for preparatet:

(iv) nivået av bakteriell vekst i medier tilsatt preparatet, av kommensal-stammer, valgt fra gruppen bestående av *Bacteroides caccae* ATCC 43185, *Prevotella copri* DSM 18205, *Bacteroides thetaiotamicron* ATCC 29741, *Bacteroides cellulosilyticus* DSM 14838, *Clostridium scindens* ATCC 35704, *Ruminococcus obeum* ATCC 29714, *Clostridium nexile* ATCC 27757, og *Parabacteroides distasonis* ATCC 8503,

25 (v) nivået av bakteriell vekst, i medier supplert med preparatet, av patogene stammer valgt fra gruppen bestående av *Clostridium difficile* ATCC BAA-1382, *Clostridium difficile* ATCC 43255, *Enterococcus faecium* ATCC 700221, og *Salmonella enterica* ATCC 27869, og

30 c) formulering av preparatet som en farmasøytisk sammensetning dersom ett eller begge av følgende kriterier er oppfylt:

(vi) fremming av medier supplert med preparatet for vekst på minst 5 kommensalstammer,

35 (v) fremming av medier supplert med preparatet for vekst på ikke mer enn 2 patogene stammer.

8. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 6-7, hvor trinn (b) utføres før, samtidig med eller etter trinn (b) i krav 5, men før trinn (c) i krav 5.

9. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 5-8, hvor trinnet med å formulere preparatet som en farmasøytisk sammensetning omfatter en eller flere av:
- i) fjerning av uønskede bestanddeler fra preparatet,
 - ii) redusere volumet av preparatet,
 - iii) sterilisere preparatet,
 - iv) blanding av preparatet med et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff eller bærer,
 - v) blanding av preparatet med et andre legemiddel eller farmasøytisk middel,
 - vi) formulering av preparatet til en vandig oppløsning eller sirup,
 - vii) formulering av preparatet til en tablett eller pille
 - viii) formulering av preparatet til en kapsel,
 - ix) emballering av preparatet,
 - x) merking av det emballerte preparatet i ix), og
 - xi) selge eller tilby for salg det emballerte og merkede preparatet i x).

10. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvor fremgangsmåten omfatter:
- (i) tilveiebringelse av et terapeutisk glykanpreparat omfattende minst en glykanenhet valgt fra gruppen bestående av glukose, galaktose, fukose, xylose, arabinose, rhamnose og mannose,
 - (ii) bestemme om en forvalgt NMR-topp eller gruppe av NMR-topper er assosiert med glykanpreparatet og
 - (iii) hvis den forvalgte toppen eller gruppen av topper er til stede, formulering av preparatet som en farmasøytisk sammensetning.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvor toppen er en ^1H - ^{13}C HSQC NMR-topp, og hvor bestemmelse eventuelt omfatter: oppnåelse av en verdi for identiteten til en ^1H - ^{13}C HSQC-topp eller gruppe av topper assosiert med preparatet, og hvis en forvalgt topp er tilstede, formulering av preparatet som en farmasøytisk sammensetning.

12. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 10-11, hvor
- (i) for glykaner som omfatter glukose, omfatter toppene minst en eller minst to ^1H - ^{13}C HSQC topper valgt fra 5,42, 92,5; 5,21, 92,8; 5,18, 93,9; 5,08, 97,0; 5,36, 98,4; 5,34, 99,8; 5,38, 100,3; 4,95, 98,6; 4,62, 96,6; 4,70, 103,6; 4,49, 103,4 ^1H skift (ppm) og ^{13}C skift (ppm) eller en tilsvarende topp;

(ii) for glykaner som omfatter galaktose, omfatter toppene minst en ^1H - ^{13}C HSQC-topp valgt fra 5,37, 92,9; 5,24, 93,1; 5,14, 96,0; 4,96, 99,3; 5,31, 98,7; 5,39, 101,4; 5,00, 101,8; 4,80, 101,3; 4,63, 97,0; 4,56, 97,2; 4,53, 103,1; 4,43, 104,1 ^1H skift (ppm) og ^{13}C skift (ppm) eller en tilsvarende topp;

5 (iii) for glykaner som omfatter fukose, omfatter toppene minst en eller minst to ^1H - ^{13}C HSQC topper valgt fra 5,18, 92,9; 5,33, 92,4; 5,04, 96,3; 4,90, 99,7; 4,52, 97,0; 4,39, 103,6 ^1H skift (ppm) og ^{13}C skift (ppm) eller en tilsvarende topp;

(iv) for glykaner som omfatter xylose, omfatter toppene minst en eller minst to ^1H - ^{13}C HSQC topper valgt fra 5,18, 93,0; 5,10, 94,3; 5,34, 98,2; 5,31, 99,6; 5,11, 100,8; 4,91, 99,4; 4,56, 97,3; 4,64, 104,2; 4,54, 103,4; 4,44, 102,6; 4,44, 104,1 ^1H skift (ppm) og ^{13}C skift (ppm) eller en tilsvarende topp;

(v) for glykaner som omfatter arabinose, omfatter toppene minst en eller minst to ^1H - ^{13}C HSQC topper valgt fra 5,22, 93,2; 5,13, 93,2; 5,29, 96,0; 5,26, 97,2; 5,12, 96,6; 5,18, 99,6; 5,06, 99,2; 4,99, 100,0; 5,26, 101,9; 5,06, 102,1; 4,55, 97,4; 4,54, 105,2; 4,50, 105,5; 4,38, 103,9 ^1H skift (ppm) og ^{13}C skift (ppm) eller en tilsvarende topp;

(vi) for glykaner som omfatter rhamnose, omfatter toppene minst en eller minst to ^1H - ^{13}C HSQC topper valgt fra 5,21, 93,2; 5,10, 94,5; 4,85, 94,1; 5,01, 95,8; 5,35, 100,5; 5,15, 102,2; 5,04, 102,9; 4,78, 97,9; 4,71, 99,0; 4,72, 101,0 ^1H skift (ppm) og ^{13}C skift (ppm) eller en tilsvarende topp;

(vii) for glykaner som omfatter mannose, omfatter toppene minst en eller minst to ^1H - ^{13}C HSQC topper valgt fra 5,37, 93,0; 5,16, 94,6; 4,88, 94,2; 5,39, 101,7; 5,24, 101,9; 5,13, 102,8; 5,03, 102,7; 5,24, 105,6; 5,09, 108,0; 4,88, 94,2; 4,89, 100,0; 4,70, 101,1 ^1H skift (ppm) og ^{13}C skift (ppm) eller en tilsvarende topp.

13. Farmasøytisk sammensetning omfattende et terapeutisk glykanpreparat omfattende en blanding av forgrenede glykaner, hvor den gjennomsnittlige graden av forgrening (DB) av glykanene i preparatet er minst 0,01, hvor

i) minst 50% av glykanene i preparatet har en polymerisasjonsgrad (DP) på minst 3 og mindre enn 30 glykanenheter,

ii) glykanpreparatet omfatter både alfa- og beta-glykosidbindinger,

iii) minst en av glykosidbindingene som er tilstede i glykanene i preparatet omfatter en 1- $\rightarrow$ 2 glykosidbinding, en 1- $\rightarrow$ 3 glykosidbinding, en 1- $\rightarrow$ 4 glykosidbinding eller en 1- $\rightarrow$ 6 glykosidbinding, og

iv) forholdet mellom alfa- og beta-glykosidbindinger tilstede i glykanene i preparatet ligger mellom omtrent 1:1 og omtrent 5:1.

14. Sammensetning ifølge krav 13, hvor minst to eller minst tre av de glykosidiske bindingene uavhengig omfatter en 1->2 glykosidbinding, en 1->3 glykosidbinding, en 1->4 glykosidbinding eller en 1->6 glykosidbinding.

5 15. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 13-14, hvor glykanenhetene omfatter minst ett av et monosakkarid valgt fra gruppen glukose, galaktose, arabinose, mannose, fruktose, xylose, fukose og rhamnose.

10 16. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 13-15, hvor det glykanterapeutiske preparatet er syntetisk og ikke isolert fra en naturlig oligosakkarid- eller polysakkarid-kilde.

15 17. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 13-16, som videre omfatter ett eller flere av (i) et polyfenolpreparat; (ii) et preparat av probiotiske bakterier; (iii) et legemiddel eller terapeutisk middel; og (iv) en farmasøytisk akseptabelt eksipiens.

20 18. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 13-17, hvor sammensetningen er formulert som en enhetsdoseform, og hvor valgfritt: (i) enhetsdoseformen er formulert for oral avlevering; eller (ii) enhetsdoseformen formuleres for å oppløses i en vandig oppløsning og administreres oralt som en drikk, sirup, oppløsning eller suspensjon.

25 19. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 13, omfattende minst en glykanenhet valgt fra gruppen av: glukose, galaktose, fukose, xylose, arabinose, rhamnose og mannose, hvor preparatet omfatter en glykanenhet assosiert med en, to eller flere av de følgende ¹H-¹³C HSQC topper:

30 (i) for glykaner som omfatter glukose, omfatter toppene minst en eller minst to ¹H-¹³C HSQC topper valgt fra 5,42, 92,5; 5,21, 92,8; 5,18, 93,9; 5,08, 97,0; 5,36, 98,4; 5,34, 99,8; 5,38, 100,3; 4,95, 98,6; 4,62, 96,6; 4,70, 103,6; 4,49, 103,4 ¹H skift (ppm) og ¹³C skift (ppm) eller en tilsvarende topp;

35 (ii) for glykaner som omfatter galaktose, omfatter toppene minst en eller minst to ¹H-¹³C HSQC topper valgt fra 5,37, 92,9; 5,24, 93,1; 5,14, 96,0; 4,96, 99,3; 5,31, 98,7; 5,39, 101,4; 5,00, 101,8; 4,80, 101,3; 4,63, 97,0; 4,56, 97,2; 4,53, 103,1; 4,43, 104,1 ¹H skift (ppm) og ¹³C skift (ppm) eller en tilsvarende topp;

(iii) for glykaner som omfatter fukose, omfatter toppene minst en eller minst to 1H-13C HSQC topper valgt fra 5,18, 92,9; 5,33, 92,4; 5,04, 96,3; 4,90, 99,7; 4,52, 97,0; 4,39, 103,6 1H skift (ppm) og 13C skift (ppm) eller en tilsvarende topp;

5 (iv) for glykaner som omfatter xylose, omfatter toppene minst en eller minst to 1H-13C HSQC topper valgt fra 5,18, 93,0; 5,10, 94,3; 5,34, 98,2; 5,31, 99,6; 5,11, 100,8; 4,91, 99,4; 4,56, 97,3; 4,64, 104,2; 4,54, 103,4; 4,44, 102,6; 4,44, 104,1 1H skift (ppm) og 13C skift (ppm) eller en tilsvarende topp;

10 (v) for glykaner omfattende arabinose, omfatter toppene minst en eller minst to 1H-13C HSQC topper valgt fra 5,22, 93,2; 5,13, 93,2; 5,29, 96,0; 5,26, 97,2; 5,12, 96,6; 5,18, 99,6; 5,06, 99,2; 4,99, 100,0; 5,26, 101,9; 5,06, 102,1; 4,55, 97,4; 4,54, 105,2; 4,50, 105,5; 4,38, 103,9 1H skift (ppm) og 13C skift (ppm) eller en tilsvarende topp;

15 (vi) for glykaner som omfatter rhamnose, omfatter toppene minst en eller minst to 1H-13C HSQC topper valgt fra 5,21, 93,2; 5,10, 94,5; 4,85, 94,1; 5,01, 95,8; 5,35, 100,5; 5,15, 102,2; 5,04, 102,9; 4,78, 97,9; 4,71, 99,0; 4,72, 101,0 1H skift (ppm) og 13C skift (ppm) eller en tilsvarende topp;

20 (vii) for glykaner som omfatter mannose, omfatter toppene minst en eller minst to 1H-13C HSQC topper valgt fra 5,37, 93,0; 5,16, 94,6; 4,88, 94,2; 5,39, 101,7; 5,24, 101,9; 5,13, 102,8; 5,03, 102,7; 5,24, 105,6; 5,09, 108,0; 4,88, 94,2; 4,89, 100,0; 4,70, 101,1 1H skift (ppm) og 13C skift (ppm) eller en tilsvarende topp.

20. Farmasøytisk kit omfattende:

i) den farmasøytiske sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 13-19,
ii) minst en andre bestanddel valgt fra gruppen av et preparat av polyfenoler, et
25 preparat av probiotiske bakterier, et legemiddel eller terapeutisk middel og en diettkomponent,

i) instruksjonsmateriale, og

ii) emballasje.