(12) **Translation of European patent specification**

(11) **NO/EP 3178490 B1**

(19) NO

NORWAY

(51) Int Cl.

A61K 39/155 (2006.01) ***C07K 14/135 (2006.01)*** ***C07K 16/10 (2006.01)***

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.08.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.04.20
(86)	European Application Nr.	16190004.8
(86)	European Filing Date	2010.07.15
(87)	The European Application's Publication Date	2017.06.14
(30)	Priority	2009.07.15, US, 225805 P 2010.01.12, US, 294426 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; SE; SI; SK; SM; TR
(73)	Proprietor	GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Rue de l'Institut, 89, 1330 Rixensart, Belgia
(72)	Inventor	SWANSON, Kurt, c/o Novartis Vaccines and Diagnostics, Inc. IP Services M/S X-100BP.O. Box 8097, Emeryville, CA 94662-8097, USA DORMITZER, Philip, R., c/o Novartis Vaccines and Diagnostics, Inc. IP Services M/S X-100BP.O. Box 8097, Emeryville, CA 94662-8097, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **RSV F PROTEIN COMPOSITIONS AND METHODS FOR MAKING SAME**

(56) References Cited:

WO-A1-2009/079796, WO-A2-2010/009277, WO-A1-2010/077717, WO-A1-03/083095

J. S. MCLELLAN ET AL: "Structure-Based Design of a Fusion Glycoprotein Vaccine for Respiratory Syncytial Virus", SCIENCE, vol. 342, no. 6158, 1 November 2013 (2013-11-01), pages 592-598, XP055391357, ISSN: 0036-8075, DOI: 10.1126/science.1243283 & J. S. MCLELLAN ET AL: "Supplementary Materials for Structure-Based Design of a Fusion Glycoprotein Vaccine for Respiratory Syncytial Virus", SCIENCE, 31 October 2013 (2013-10-31), pages 1-30, XP055364874, ISSN: 0036-8075, DOI: 10.1126/science.1243283

DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; June 2006 (2006-06), VALARCHER J -F ET AL: "Bovine respiratory syncytial virus lacking the virokinin or with a mutation in furin cleavage site RA(R/K)R-109 induces less pulmonary inflammation without impeding the induction of protective immunity in calves", Database accession no. PREV200600472306 & JOURNAL OF GENERAL VIROLOGY, vol. 87, no. Part 6, June 2006 (2006-06), pages 1659-1667, ISSN: 0022-1317(print), DOI: 10.1099/VIR.0.81755-0

BEGONA RUIZ-ARGUELLO M ET AL: "Thermostability of the human respiratory syncytial virus fusion protein before and after activation: implications for the membrane-fusion mechanism", JOURNAL OF GENERAL VIROLOGY, SOCIETY FOR GENERAL MICROBIOLOGY, SPENCERS WOOD, GB, vol. 85, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 3677-3687, XP007917291, ISSN: 0022-1317, DOI: DOI:10.1099/VIR.0.80318-0

ZIMMER GERT ET AL: "Cleavage at the furin consensus sequence RAR/KR109 and presence of the intervening peptide of the respiratory syncytial virus fusion protein are dispensable for virus replication in cell culture", 20020901, vol. 76, no. 18, 1 September 2002 (2002-09-01), pages 9218-9224, XP009002025,
KRARUP A ET AL: "A highly stable prefusion RSV F vaccine derived from structural analysis of the fusion mechanism", NATURE COMMUNICATIONS, NATURE PUBLISHING GROUP, UNITED KINGDOM, vol. 6, 3 September 2015 (2015-09-03), pages 8143-1, XP002755858, ISSN: 2041-1723, DOI: 10.1038/NCOMMS9143 [retrieved on 2015-09-03]
SISSOËFF LUDMILLA ET AL: "Stable trimerization of recombinant rabies virus glycoprotein ectodomain is required for interaction with the p75NTR receptor", JOURNAL OF GENERAL VIROLOGY, SOCIETY FOR GENERAL MICROBIOLOGY, SPENCERS WOOD, GB, vol. 86, no. Pt 9, 1 September 2005 (2005-09-01), pages 2543-2552, XP002426506, ISSN: 0022-1317, DOI: 10.1099/VIR.0.81063-0
LAMB ET AL: "Structural basis of viral invasion: lessons from paramyxovirus F", CURRENT OPINION IN STRUCTURAL BIOLOGY, ELSEVIER LTD, GB, vol. 17, no. 4, 1 August 2007 (2007-08-01) , pages 427-436, XP022273654, ISSN: 0959-440X, DOI: 10.1016/J.SBI.2007.08.016
MCLELLAN JASON S ET AL: "Structural basis of respiratory syncytial virus neutralization by motavizumab", NATURE STRUCTURAL BIOL, NATURE PUBLISHING GROUP, NEW YORK, NY, US, vol. 17, no. 2, 1 February 2010 (2010-02-01), page 248, XP009133396, ISSN: 1072-8368, DOI: 10.1038/NSMB.1723 [retrieved on 2010-01-24]
ALAN RIGTER ET AL: "A Protective and Safe Intranasal RSV Vaccine Based on a Recombinant Prefusion-Like Form of the F Protein Bound to Bacterium-Like Particles", PLOS ONE, PUBLIC LIBRARY OF SCIENCE , vol. 8, no. 8 1 August 2013 (2013-08-01), pages e41072.1-e41072.14, XP002718926, ISSN: 1932-6203, DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0071072 Retrieved from the Internet: URL:http://www.plosone.org/article/fetchOb ject.action?uri=info%3Adoi%2F10.1371%2Fjou rnal.pone.0071072&representation=PDF [retrieved on 2013-08-12]
VALARCHER J -F ET AL: "Bovine respiratory syncytial virus lacking the virokinin or with a mutation in furin cleavage site RA(R/K)R-109 induces less pulmonary inflammation without impeding the induction of protective immunity in calves", JOURNAL OF GENERAL VIROLOGY, vol. 87, no. Part 6, June 2006 (2006-06), pages 1659-1667, XP008136764, ISSN: 0022-1317 None
DIANA MART N ET AL: "Sequence elements of the fusion peptide of human respiratory syncytial virus fusion protein required for activity", JOURNAL OF GENERAL VIROLOGY, SOCIETY FOR GENERAL MICROBIOLOGY, SPENCERS WOOD, GB, vol. 87, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 1649-1658, XP002600413, ISSN: 0022-1317, DOI: DOI:10.1099/VIR.0.81715-0

Patentkrav

1. Oppløselig rekombinant respiratorisk syncytialvirus F-polypeptid (RSV F) i form av en trimer som omfatter et første domene og et andre domene, hvori (i) det første domenet helt eller delvis omfatter RSV F-protein-ektodomenet, og (ii) det andre domenet omfatter et heterologt oligomeriseringsdomene som er trimeriseringssekvensen fra bakteriofag T4-fibritin ("foldon"),
hvori RSV F-ekto-domenet helt eller delvis omfatter:
a) aminosyrene 22-525 med SEQ ID NO: 1;
b) aminosyrene 23-525 med SEQ ID NO: 2; eller
c) en aminosyresekvens med minst 80 %, minst 85 %, minst 90 %, minst 95 %, minst 97 %, minst 98 % eller minst 99 % identitet med (a) eller (b).

2. Oppløselig rekombinant RSV F ifølge krav 1, hvori aminosyrene 110-136 med SEQ ID NO: 1 eller SEQ ID NO: 2 er fraværende fra RSV F-ektodomenet.

3. Oppløselig rekombinant RSV F ifølge krav 1 eller krav 2, i hvilken det heterologe oligomeriseringsdomenet er trimeriseringssekvensen fra bakteriofag T4-fibritin ("foldon") representert ved SEQ ID NO:19.

4. Oppløselig rekombinant RSV F ifølge krav 1-3, omfattende sekvensen med SEQ ID NO:17; eller sekvensen med SEQ ID NO:18.

5. Oppløselige rekombinant RSV F ifølge hvilket som helst foregående krav, valgt fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54 og hvilken som helst av de foregående sekvensene i hvilken signalpeptidet og/eller HIS-tagen er utelatt.

6. Isolert nukleinsyre som koder for oppløselige rekombinant RSV F ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5.

7. Immunogen sammensetning omfattende oppløselig rekombinant RSV F ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5.

8. Den immunogene sammensetningen ifølge krav 7, ytterligere omfattende en adjuvans.

9. Den immunogene sammensetningen ifølge krav 8, hvori adjuvansen er valgt fra gruppen bestående av: et aluminiumsalt, en squalen-i-vann-emulsjon, en benzoylpyridinforbindelse, en fosfolipidforbindelse, en immunpotensiator med små molekyler og kombinasjoner av hvilke som helst av de foregående.

10. Immunogen sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 7-9 for anvendelse til immunisering av en pasient mot RSV-infeksjon.