



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3269386 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/12 (2006.01) A61K 39/39 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.12.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.09.14
(86)	European Application Nr.	17185526.5
(86)	European Filing Date	2012.12.06
(87)	The European Application's Publication Date	2018.01.17
(30)	Priority	2011.12.06, EP, 11192230 2012.03.13, WO, PCT/EP12/054387
(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
(62)	Divided application	EP3106176, 2012.12.06
(73)	Proprietor	Valneva Austria GmbH, Campus Vienna Biocenter 3, 1030 Vienna, Østerrike
(72)	Inventor	Möhlen, Michael, Beatrixgasse 4A, 1030 Vienna, Østerrike Weber, Michael, Rechte Wienzeile 249/15, 1120 Vienna, Østerrike Wruss, Jürgen, Dampfgasse 25/27-29, 1100 Vienna, Østerrike Schlegl, Robert, Rosental 63, 2500 Siegenfeld, Østerrike
(74)	Agent or Attorney	Novagraaf Brevets, Bâtiment O2, 2 rue Sarah Bernhardt CS90017, 92665 ASNIÈRES-SUR-SEINE CEDEX, Frankrike

(54)	Title	ALUMINIUM COMPOUNDS FOR USE IN THERAPEUTICS AND VACCINES
(56)	References Cited:	US-A1- 2005 158 334 LINDBLAD, EB: "Special feature. Aluminium compounds for use in vaccines", IMMUNOL. AND CELL BIOL., vol. 82, 2004, pages 497-505, XP008151421, ANONYMOUS: "Rehydrigel Adjuvants. Product profile", General Chemical , 2008, pages 1-2, XP002684848, Retrieved from the Internet: URL: http://www.generalchemical.com/assets/pdf/Rehydrigel_Adjuvants_Product_Profile.p df [retrieved on 2012-10-08] LI S; SCHONEICH C; BORCHARDT RT: "Chemical instability of protein pharmaceuticals: Mechanisms of oxidation and strategies for stabilization.", BIOTECHNOL BIOENG., vol. 48, no. 5, 5 December 1995 (1995-12-05), pages 490-500, XP055040145, ROBERT SCHLEGL ET AL: "Influence of elemental impurities in aluminum hydroxide adjuvant on the stability of inactivated Japanese Encephalitis vaccine, IXIARO", VACCINE, vol. 33, no. 44, 1 November 2015 (2015-11-01), pages 5989-5996, XP055315021, GB ISSN: 0264-410X, DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.05.103

ITO K ET AL: "Site-specific fragmentation and modification of albumin by sulfite in the presence of metal ions or peroxidase/H²O₂: Role of sulfate radical", BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 176, no. 3, 15 May 1991 (1991-05-15), pages 1306-1312, XP024835944, ISSN: 0006-291X, DOI: 10.1016/0006-291X(91)90428-A [retrieved on 1991-05-15]
ICP-MS Agilent Series 7500 product description (20.03.2007)
Williamson Research Centre Wiki , 9 July 2018 (2018-07-09), Retrieved from the Internet: URL:[http://wiki.manchester.ac.uk/wrc/index .php/ICP-MS](http://wiki.manchester.ac.uk/wrc/index.php/ICP-MS)
Shihong Li ET AL: "Chemical instability of protein pharmaceuticals: Mechanisms of oxidation and strategies for stabilization", Biotechnology and Bioengineering, vol. 48, no. 5, 5 December 1995 (1995-12-05), pages 490-500, XP055040145, ISSN: 0006-3592, DOI: 10.1002/bit.260480511
MAYO J C ET AL: "Protection against oxidative protein damage induced by metal-catalyzed reaction or alkylperoxyl radicals: comparative effects of melatonin and other antioxidants", BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA (BBA) - GENERAL SUBJ, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 1620, no. 1-3, 17 March 2003 (2003-03-17), pages 139-150, XP004410890, ISSN: 0304-4165, DOI: 10.1016/S0304-4165(02)00527-5
STADTMAN ET AL: "Metal ion-catalyzed oxidation of proteins: Biochemical mechanism and biological consequences", FREE RADICAL BIOLOGY AND MEDICINE, ELSEVIER INC, US, vol. 9, no. 4, 1 January 1990 (1990-01-01) , pages 315-325, XP023548593, ISSN: 0891-5849, DOI: 10.1016/0891-5849(90)90006-5 [retrieved on 1990-01-01]
TIA ESTEY ET AL: "Evaluation of chemical degradation of a trivalent recombinant protein vaccine against botulinum neurotoxin by LysC peptide mapping and MALDI-TOF mass spectrometry", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 98, no. 9, 1 September 2009 (2009-09-01), pages 2994-3012, XP055040203, ISSN: 0022-3549, DOI: 10.1002/jps.21543
Anonymous: "Octoxinol" , Retrieved from the Internet: URL:<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5590> [retrieved on 2020-03-04]

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 en vandig sammensetning omfattende aluminium, en reaktiv forbindelse og et protein, hvori fremgangsmåten omfatter:
 - 5 - å velge et aluminiumsalt som er i stand til å tilveiebringe en vandig sammensetning som har mindre enn 350 ppb totalt tungmetall og mindre enn 2,5 ppb Cu basert på vekten av den vandige sammensetningen og
 - å kombinere aluminiumsaltet, den reaktive forbindelsen, proteinet i formaldehydinaktiverte viruspartikler og vann for å fremstille den vandige sammensetningen som har mindre enn 350 ppb totalt tungmetall og mindre enn 10 2,5 ppb Cu basert på vekten av den vandige sammensetningen; og

hvori den reaktive forbindelsen er en redoksaktiv forbindelse, en radikalbyggende forbindelse og/eller en stabiliserende forbindelse.
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, videre omfattende å bufre den vandige sammensetningen ved en pH på mellom 6,5 og 8,5. 15
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller krav 2, hvori den vandige sammensetningen ikke omfatter mer enn 5 ppm Cu sammenlignet med aluminiuminnholdet.
4. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori den vandige sammensetningen omfatter mindre enn 1,25 ppb Cu basert på vekten 20 av den vandige sammensetningen.
5. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, videre omfattende å lagre den vandige sammensetningen i minst tre måneder ved en temperatur på mellom 2 °C og 8 °C.
- 25 6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvori nedbrytning av proteinet under lagringstrinnet motvirkes slik at:

- (i) den vandige sammensetningen er stabil i minst tre måneder ved en temperatur på mellom 2 °C og 8 °C;
 - (ii) den vandige sammensetningen har en lagringsbestandighet på 20 eller 24 måneder;
 - 5 (iii) den vandige sammensetningen kan lagres i 20 eller 24 måneder uten å bli uegnet for anvendelse som følge av nedbrytning av proteinet;
 - (iv) en vaksine omfattende den vandige sammensetningen forblir innenfor potensspesifikasjon etter 20 eller 24 måneders lagring; eller
 - (v) ikke mer enn 30 % av proteinet i sammensetningen brytes ned etter 20
10 eller 24 måneders lagring.
7. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori aluminiumsaltet som velges omfatter mindre enn 700 ppm tungmetall, på vektbasis med hensyn til aluminiuminnhold.
8. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori
15 aluminiumsaltet er aluminiumhydroksid (Al(OH)₃) eller aluminiumfosfat (AlPO₄), fortrinnsvis hvori aluminiumsaltet er aluminiumhydroksid (Al(OH)₃).
9. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, omfattende mellom 5 µg/ml og 50 mg/ml aluminium, fortrinnsvis omfattende mellom 50 µg/ml og 5 mg/ml aluminium.
- 20 10. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori den reaktive forbindelsen velges fra gruppen som består av formaldehyd, etanol, kloroform, trikloretylen, acetone, 2-[4-(2,4,4-trimetylpentan-2-yl)fenoksy]etanol, deosycholat, dietylpyrokarbonat, sulfitt, Na₂S₂O₅, beta-proprio-lakton, polysorbat eventuelt Polysorbate 20 eller Polysorbate 80, O₂, fenol,
25 kopolymerer av pluronic type, og en kombinasjon av hvilke som helst derav, fortrinnsvis hvori den reaktive forbindelsen omfatter sulfitt.

11. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori proteinet er et viralt protein fra et virus fra Flaviviridae-familien, fortrinnsvis hvori viruset fra Flaviviridae-familien er et japansk encefalittvirus.

12. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, videre
5 omfattende å bestemme tungmetallinnholdet i den vandige sammensetningen og/eller aluminiumsaltet.

13. Anvendelse av et aluminiumsalt omfattende mindre enn 700 ppm tungmetall på vektbasis med hensyn til aluminiuminnhold, for fremstilling av en vandig sammensetning eller vaksine, hvori den vandige sammensetningen eller
10 vaksinen omfatter et protein, en reaktiv forbindelse og et aluminiumsalt, sammensetningen omfattende mindre enn 350 ppb tungmetall og mindre enn 2,5 ppb Cu basert på vekten av den vandige sammensetningen, hvori den reaktive forbindelsen er en redoksaktiv forbindelse, en radikalbyggende forbindelse og/eller en stabiliserende forbindelse, og hvori proteinet er et protein i
15 formaldehydinaktiverte viruspartikler.

14. Anvendelse av et aluminiumsalt omfattende mindre enn 700 ppm tungmetall på vektbasis med hensyn til aluminiuminnhold, for (i) å motvirke nedbrytning av et protein i en vandig sammensetning eller vaksine; og/eller (ii) å forlenge lagringstiden til en vandig sammensetning eller vaksine; hvori den
20 vandige sammensetningen eller vaksinen er oppnådd ved fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 12 eller omfatter et protein, en reaktiv forbindelse og et aluminiumsalt, sammensetningen omfattende mindre enn 350 ppb tungmetall og mindre enn 2,5 ppb Cu basert på vekten av den vandige sammensetningen, hvori den reaktive forbindelsen er en redoksaktiv
25 forbindelse, en radikalbyggende forbindelse og/eller en stabiliserende forbindelse, og hvori proteinet er et protein i formaldehydinaktiverte viruspartikler.

15. Anvendelse ifølge krav 13 eller krav 14, hvori den vandige sammensetningen ikke omfatter mer enn 5 ppm Cu sammenlignet med
30 aluminiuminnholdet.

16. Anvendelse ifølge krav 15, hvori den vandige sammensetningen ikke omfatter mer enn 2,5 ppm Cu sammenlignet med aluminiuminnholdet.
17. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 13 til 16, hvori aluminiumsaltet er aluminiumhydroksid ($\text{Al}(\text{OH})_3$).
- 5 18. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 13 til 17, hvori den vandige sammensetningen eller vaksinen omfatter mellom 0,1 og 2,5 mg/ml aluminium, fortrinnsvis hvori den vandige sammensetningen eller vaksinen har et aluminiuminnhold på 0,5 mg/ml.