



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3544637 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 47/69 (2017.01)
A61K 39/015 (2006.01)
A61K 39/095 (2006.01)
A61K 39/112 (2006.01)
A61K 47/64 (2017.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 33/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.03.01
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.11.11
(86)	European Application Nr.	17816489.3
(86)	European Filing Date	2017.11.23
(87)	The European Application's Publication Date	2019.10.02
(30)	Priority	2016.11.25, GB, 201619949 2017.07.27, GB, 201712101
(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	GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Rue de l'Institut, 89, 1330 Rixensart, Belgium
(72)	Inventor	DI BENEDETTO, Roberta, GSK Vaccines Institute for Global Health S.r.l.Via Fiorentina 1, 53100 Siena, Italia MICOLI, Francesca, GSK Vaccines Institute for Global Health S.r.l.Via Fiorentina 1, 53100 Siena, Italia SAUL, Allan James, GSK Vaccines Institute for Global Health S.r.l.Via Fiorentina 1, 53100 Siena, Italia
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	NATIVE OMV-ANTIGEN CONJUGATES AND USE THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A1-2016/184860 WO-A1-2016/083583 EP-A1- 0 467 714 SARVAMANGALA J.N. DEVI ET AL., 1991: PNAS, 1991, DEVI S J N ET AL: "PRECLINICAL EVALUATION OF GROUP B NEISSERIA MENINGITIDIS AND ESCHERICHIA COLI K92 CAPSULAR POLYSACCHARIDE-PROTEIN CONJUGATE

VACCINES IN JUVENILE RHESUS MONKEYS", INFECTION AND IMMUNITY,, vol. 65, no. 3, 1 March 1997 (1997-03-01), pages 1045-1052, XP000872520, ISSN: 0019-9567

FUKASAWA L O ET AL: "Neisseria meningitidis serogroup C polysaccharide and serogroup B outer membrane vesicle conjugate as a bivalent meningococcus vaccine candidate", VACCINE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 17, no. 23-24, 6 August 1999 (1999-08-06), pages 2951-2958, XP004173605, ISSN: 0264-410X, DOI: 10.1016/S0264-410X(99)00177-2

SHARIFAT SALMANI ET AL., 2008: J., 2008,

FRASCH ET AL., 1978: JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, 1978,

ZOLLINGER ET AL., 1997: INFECTION AND IMMUNITY, 1997,

ROLANDO PAJON ET AL: "Mutant Native Outer Membrane Vesicles Combined with a Serogroup A Polysaccharide Conjugate Vaccine for Prevention of Meningococcal Epidemics in Africa", PLOS ONE, vol. 8, no. 6, 21 June 2013 (2013-06-21), page e66536, XP055163430, DOI: 10.1371/journal.pone.0066536

GERRITZEN MATTHIAS J H ET AL: "Bioengineering bacterial outer membrane vesicles as vaccine platform", BIOTECHNOLOGY ADVANCES, ELSEVIER PUBLISHING, BARKING, GB, vol. 35, no. 5, 15 May 2017 (2017-05-15), pages 565-574, XP085118072, ISSN: 0734-9750, DOI: 10.1016/J.BIOTECHADV.2017.05.003

SEYED DAVAR SIADAT ET AL: "Preparation and Evaluation of a New Lipopolysaccharide-based Conjugate as a Vaccine Candidate for Brucellosis", OSONG PUBLIC HEALTH AND RESEARCH PERSPECTIVES,, vol. 6, no. 1, 1 February 2015 (2015-02-01), pages 9-13, XP009503435, ISSN: 2210-9099, DOI: 10.1016/J.PHRP.2014.10.012 [retrieved on 2014-12-18]

DEVI S J N ET AL: "Binding diversity of monoclonal antibodies to alpha(2-->8) polysialic acid conjugated to outer membrane vesicle via adipic acid dihydrazide", FEMS IMMUNOLOGY AND MEDICAL MICROBIOLOGY, ELSEVIER SCIENCE B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 14, no. 4, 1 July 1996 (1996-07-01), pages 211-220, XP002315243, ISSN: 0928-8244

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. Immunogent konjugat omfattende en nativ ytre membranvesikkel (nOMV) med minst en overflateproteindel koblet til minst et antigen med en divalent linker hvor nevnte divalente linker er en homobifunksjonell linker.

5

2. Immunogent konjugat ifølge krav 1, omfattende en nOMV med minst en overflateproteindel koblet til et første antigen med en divalent linker, hvor nevnte første antigen videre er koblet til et andre, forskjellig antigen.

10

3. Immunogent konjugat ifølge krav 1, omfattende en nOMV med minst en overflateproteindel koblet til et første antigen med en divalent linker, og minst en annen overflateproteindel koblet til et andre, forskjellig antigen med en divalent linker.

15

4. Immunogent konjugat ifølge de foregående krav, hvor nevnte divalente linker har den generelle formelen (I):



hvor:

20

X og X' er de samme, og er en funksjonell gruppe som er i stand til selektivt å reagere med nOMV-proteinresten på den ene siden og med antigenet på den andre siden;

25

-L- er en divalent lineær eller forgrenet C₁-C₁₅ alkyl- eller alkenylgruppe, eventuelt substituert, og eventuelt avbrutt av ett eller flere heteroatom valgt fra: oksygen (-O-), svovel (-S-), nitrogen (-NH- eller eventuelt substituert -N-gruppe).

30

5. Immunogent konjugat ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor nevnte divalente linker er valgt fra minst én av: disuksinimidylglutarat (DSG), disuksinimidylsuberat (DSS), N-hydroksysuksinimid, N-oksyesuksinimid og adipinsyre N-hydroksyesuksinimiddiester (SIDEA) og Bis(sulfosuksinimidyl)-suberat (BS3), etylenglykol-bis[suksinimidylsuksinat], bis(sulfosuksinimidyl)tri(etylenglykol) (BS(PEG)3), bis(sulfosuksinimidyl)tetra(etylenglykol) (BS(PEG)4), bis(sulfosuksinimidyl)penta(etylenglykol) (BS(PEG)5) og

35

bis(sulfosuksinimidyl)eksa(etylenglykol) (BS(PEG)6), adipinsyredihydrazid (ADH),.

- 5 6. Immunogent konjugat ifølge de foregående krav, hvor nevnte nOMV blir tilveiebragt ved en rensemiddelfri prosess, som frigjøres ut i fermenteringskraften og renses ved anvendelse av en sentrifugering og påfølgende filtrering; eller frifjøres ut i fermenteringskraften og renses ved anvendelse av to påfølgende trinn for Tangential Flow Filtration (TFF).
7. Immunogent konjugat ifølge krav 1-6, hvor nevnte nOMV er en GMMA-vesikkel.
- 10 8. Fremgangsmåte for fremstilling av det immunogene konjugatet ifølge krav 1-7, omfattende trinnene:
- i) å reagere minst en nOMV-overflateproteinrest med den første terminale delen av en divalent linker for å tilveiebringe et nOMV-linkermellomprodukt; og
 - ii) å reagere nevnte nOMV-linkermellomprodukt med minst ett antigen via den andre terminale delen av den toverdige linker, og derved tilveiebringe nOMV-linkerantigenkonjugatet.
- 15
9. nOMV-linkermellomprodukt tilveiebragt (eller tilveiebringbar) med trinn i) i krav 8.
- 20 10. Anvendelse av nOMV-linkermellomproduktet ifølge krav 9 for fremstilling av nOMV-linkerantigen ifølge krav 1-7.
11. Immunogen sammensetning omfattende et konjugat ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7 og minst en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipiens.
- 25 12. Immunogent konjugat eller immunogen sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7 eller 11, for anvendelse som medikament.
13. Immunogent konjugat eller immunogen sammensetning for anvendelse ifølge krav 12 for å indusere en immunrespons i et virveldyr.
- 30 14. Vaksine omfattende de immunogene konjugatene definert ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7 eller den immunogene sammensetningen definert i krav 11.