



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3785730 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.

A61K 39/12 (2006.01)

A61K 39/39 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

---

(45)	Translation Published	2024.06.03
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.04.24
(86)	European Application Nr.	20184308.3
(86)	European Filing Date	2012.12.06
(87)	The European Application's Publication Date	2021.03.03
(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	EP3269386, 2012.12.06
(73)	Proprietor	Valneva Austria GmbH, Campus Vienna Biocenter 3, 1030 Vienna, Østerrike
(72)	Inventor	Möhlen, Michael, Margaretenplatz 7/12, 1050 Vienna, Østerrike Weber, Michael, Gundholling 10, 4962 Mining, Østerrike Wruss, Jürgen, Dampfgasse 25/27-29, 1100 Vienna, Østerrike Schlegl, Robert, Rosental 63, 2500 Siegenfeld, Østerrike
(74)	Agent or Attorney	CURO AS, Vestre Rosten 81, 7075 TILLER, Norge

---

(54) Title **ALUMINIUM COMPOUNDS FOR USE IN THERAPEUTICS AND VACCINES**

(56) References  
Cited:

US-A1- 2005 158 334  
ERIK B LINDBLAD: "Aluminium compounds for use in vaccines", IMMUNOLOGY AND CELL BIOLOGY, CARLTON, AU, vol. 82, no. 5, 1 October 2004 (2004-10-01), pages 497-505, XP008151421, ISSN: 0818-9641, DOI: 10.1111/J.0818-9641.2004.01286.X  
"General Chemical. Rehydragel Adjuvants. Product profile", INTERNET CITATION, 9 October 2012 (2012-10-09), pages 1-2, XP002684848, Retrieved from the Internet:  
URL:[http://www.generalchemical.com/assets/pdf/Rehydragel\\_Adjuvants\\_Product\\_Profile.p df](http://www.generalchemical.com/assets/pdf/Rehydragel_Adjuvants_Product_Profile.pdf) [retrieved on 2012-10-08]  
European Pharmacopeia 7.0 Pages 114-117  
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  
Anonymous: "Aluminium hydroxide, hydrated, for adsorption" In: "European Pharmacopoeia", 1 January 2011 (2011-01-01), XP55765255, pages 3395-3396, \* the whole document \*  
Ema: "Assesment report for IXIARO", , 1 January 2009 (2009-01-01), XP055765267, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ixiaro> [retrieved on 2021-01-14]

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  
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, AMSTERDAM, NL ISSN: 0264-410X, DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.05.103

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. Vannbasert blanding som omfatter et protein, en reaktiv forbindelse og et aluminiumsalt, hvori blandingen omfatter mindre enn 350 ppb tungmetall og mindre enn 2,5 ppb Cu basert på vekten av den vannbaserte blandingen, hvori aluminiumsaltet er aluminiumhydroksid ( $\text{Al}(\text{OH})_3$ ) eller aluminiumfosfat ( $\text{AlPO}_4$ ), hvori den reaktive forbindelsen er en redoks-aktiv forbindelse, og hvori proteinet er et immunogent viralt eller bakterielt protein eller en immunogen del av slikt protein.  
5
2. Vannbasert blanding ifølge krav 1, hvori proteinet er en immunogen del av et viralt eller bakterielt protein.
3. Vannbasert blanding ifølge krav 1, hvori proteinet opptatt i den vannbaserte blandingen er ett enkelt protein.  
10
4. Vannbasert blanding ifølge krav 1, hvori proteinet opptatt i den vannbaserte blandingen er et multimert protein.
5. Vannbasert blanding ifølge ett av kravene foran, hvori proteinet er et protein av *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, Haemophilus influenzae type B-bakterier (Hib), poliovirus, Hepatitis A-virus, Hepatitis B-virus, humant Papillomavirus, influensavirus, Japansk enkefalittvirus, Rotavirus, *Rickettsiae*-bakterier, gulfebervirus, Varicella Zoster-virus eller Meningococcus.  
15
6. Vannbasert blanding ifølge ett av kravene foran, som omfatter mellom 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  og 50  $\text{mg}/\text{ml}$  aluminium, fortrinnsvis omfattende mellom 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  og 5  $\text{mg}/\text{ml}$  aluminium.
7. Vannbasert blanding ifølge ett av kravene foran, hvori den vannbaserte blandingen omfatter mindre enn 1,25 ppb Cu basert på vekten av den vannbaserte blandingen.  
20
8. Vannbasert blanding ifølge ett av kravene foran, hvori den reaktive forbindelsen er valgt fra gruppen bestående av formaldehyd, etanol, kloroform, trikloretylen, acetone, 2-[4-(2,4,4-trimetyl)pentan-2-yl]fenoksy]etanol, deoksykholat, dietylpyrokarbonat, sulfitt,  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ , beta-proprio-lakton, polysorbat,  $\text{O}_2$ , fenol, og en kombinasjon av enhver av samme, fortrinnsvis hvori den reaktive forbindelsen omfatter sulfitt.  
25
9. Vaksine som omfatter en vannbasert blanding ifølge ett av kravene foran.
10. Framgangsmåte for framstilling en vannbasert blanding som omfatter aluminium, en reaktiv forbindelse og et protein, hvori framgangsmåten omfatter:

- velge et aluminiumsalt som er i stand til å framskaffe en vannbasert blanding som oppviser mindre enn 350 ppb tungmetall og som oppviser mindre enn 2,5 ppb Cu basert på vekten av den vannbaserte blandingen og
- kombinere aluminiumsaltet, den reaktive forbindelsen, proteinet og vann for å framstille den vannbaserte blandingen som oppviser mindre enn 350 ppb tungmetall og som oppviser mindre enn 2,5 ppb Cu basert på vekten av den vannbaserte blandingen;
- hvor aluminiumsaltet er aluminiumhydroksid ( $\text{Al}(\text{OH})_3$ ) eller aluminiumfosfat ( $\text{AlPO}_4$ ), og
- hvor den reaktive forbindelsen er en redoks-aktiv forbindelse; og
- hvor proteinet er et immunogent viralt eller bakterielt protein eller en immunogen del av slikt protein.
11. Framgangsmåte ifølge krav 10, som videre omfatter å bufre den vannbaserte blandingen ved en pH mellom 6,5 og 8,5.
12. Framgangsmåte ifølge krav 10 eller krav 11, som videre omfatter å lagre den vannbaserte blandingen i minst tre måneder ved en temperatur mellom 2 °C og 8 °C i en lufttett lagerbeholder.
13. Framgangsmåte ifølge krav 12, hvori degradering av proteinet i løpet av lagringstrinnet motvirkes slik at:
- (i) den vannbaserte blandingen er stabil i minst tre måneder ved en temperatur mellom 2 °C og 8 °C;
  - (ii) den vannbaserte blandingen har en holdbarhet på 20 eller 24 måneder ved en temperatur mellom 2 °C og 8 °C;
  - (iii) den vannbaserte blandingen kan lagres i 20 eller 24 måneder ved en temperatur mellom 2 °C og 8 °C uten å bli ustabil for anvendelse grunnet degradering av proteinet;
  - (iv) en vaksine som omfatter den vannbaserte blandingen forblir innenfor potensspesifikasjon etter 20 eller 24 måneders lagring ved en temperatur mellom 2 °C og 8 °C; eller
  - (v) ikke mer enn 30 % av proteinet i blandingen er degradert etter 20 eller 24 måneders lagring ved en temperatur mellom 2 °C og 8 °C.
14. Framgangsmåte ifølge ett av kravene 10 til 13, hvori aluminiumsaltet som velges omfatter mindre enn 700 ppm tungmetall, på vektbasis med hensyn til aluminiuminnhold.
15. Framgangsmåte ifølge ett av kravene 10 til 14, som videre omfatter å bestemme tungmetallinnhold i den vannbaserte blandingen og/eller aluminiumsaltet.

16. Framgangsmåte for å forbedre holdbarhet-reproduserbarhet av preparater av vannbaserte blandinger, hvilken framgangsmåte omfatter å:

- (a) framskaffe minst to forskjellige aluminiumsaltpreparater;
- (b) bestemme tungmetallinnhold i aluminiumsaltpreparatene;
- 5 (c) fra aluminiumsaltpreparatene, velge et aluminiumsaltpreparat som omfatter ikke mer enn 700 ppm tungmetall når sammenliknet med aluminiuminnhold;
- (d) framstille vannbasert(e) blanding(er) i henhold til framgangsmåten ifølge ett av kravene 10 til 15.

17. Anvendelse av et aluminiumsaltkonsentrat som omfatter mindre enn 700 ppm tungmetall på vektbasis med hensyn til aluminiuminnhold, for framstilling av en vannbasert blanding eller vaksine  
10 som definert ifølge ett av kravene 1 til 9.

18. Anvendelse av et aluminiumsaltkonsentrat som omfatter mindre enn 700 ppm tungmetall på vektbasis med hensyn til aluminiuminnhold, for (i) å motvirke degradering av et protein i en vannbasert blanding eller vaksine; og/eller (ii) å forlenge holdbarhet av en vannbasert blanding eller  
15 vaksine; hvori den vannbaserte blandingen eller vaksinen omfatter proteinet, en reaktiv forbindelse og aluminiumsaltet, hvori den vannbaserte blandingen eller vaksinen omfatter mindre enn 350 ppb tungmetall og mindre enn 2,5 ppb Cu basert på vekten av den vannbaserte blandingen eller vaksinen, hvori den reaktive forbindelsen er en redoks-aktiv forbindelse, og hvori proteinet er et immunogent viralt eller bakterielt protein eller en immunogen del av slikt protein, og hvori  
20 aluminiumsaltet er aluminiumhydroksid ( $\text{Al}(\text{OH})_3$ ) eller aluminiumfosfat ( $\text{AlPO}_4$ ).

19. Anvendelse ifølge krav 17 eller krav 18, hvori (i) degradering av proteinet i den vannbaserte blandingen eller vaksinen er redusert sammenliknet med degradering av proteinet i en sammenlignbar vannbasert blanding eller vaksine; og/eller (ii) holdbarhet av den vannbaserte blandingen eller vaksinen er forlenget sammenliknet med holdbarheten av en sammenlignbar  
25 vannbasert blanding eller vaksine; hvori den sammenlignbare vannbaserte blandingen eller vaksinen omfatter mer enn 350 ppb tungmetall og mer enn 2,5 ppb Cu basert på vekten av den vannbaserte blandingen.

20. Vannbasert blanding, vaksine, framgangsmåte eller anvendelse ifølge ett av kravene foran, hvori den reaktive forbindelsen omfatter formaldehyd og/eller sulfitt.