

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10)

FI/EP3661562 T3

(12)

**EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45)

Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning -
Translation available to the public

09.12.2024

(97)

Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för
det europeiska patentet - Date of grant of European patent

02.10.2024

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification
C07K 16/28 (2006 . 01)
C07K 16/00 (2006 . 01)
A61K 47/68 (2017 . 01)
C07K 14/605 (2006 . 01)

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -
European patent application

EP18759787.7

(22)

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

03.08.2018

(97)

Patenttihakemuksen julkiseksitulosopäivä - Patentansökans
publiceringsdag - Patent application available to the public

10.06.2020

(86)

Kansainvälinen hakemus - Internationell
ansökan - International application

03.08.2018 PCT/US2018045212

(30)

Etuoikeus - Prioritet - Priority

04.08.2017 US US201762541522 P

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

1• Amgen Inc. , One Amgen Center Drive , Thousand Oaks, California 91320-1799 , (US)

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1• ACHMATOWICZ, Michal , 1655 Woodscents Lane , Simi Valley California 93065 , (US)

2• ROMANINI, Dante , 5921 Tobias Avenue , Sherman Oaks California 91411 , (US)

3• FALSEY, James R. , 13209 Peach Hill Road , Moorpark California 93021 , (US)

4• HERBERICH, Bradley J. , 1746 Hays Drive , Newbury Park California 91320 , (US)

5• THIEL, Oliver R. , 5174 Via Pisa , Thousand Oaks California 91320 , (US)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

Papula Oy , P.O.Box 981 , 00101 Helsinki , (FI)

(54)

Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**CYS-MAB: IEN KONJUGOINTIMENETELMÄ
METHOD OF CONJUGATION OF CYS-MABS**

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Menetelmä vasta-ainekonjugaatin tai vasta-ainefragmenttikonjugaatin valmistamiseksi, menetelmän käsittäessä vaiheet, joissa:

- 5 a) saadaan koostumus, joka käsittää vasta-aineen tai vasta-ainefragmentin;
- b) altistetaan vasta-aine tai vasta-ainefragmentti kysteiiniä estävälle aineelle, jossa kysteiiniä estävä aine on kysteamiini, ja kys-
- 10 teiiniä estävä aine muodostaa stabiilin sekadisulfidin vasta-aineen tai vasta-ainefragmentin ainakin yhden kysteiinitähteen kanssa;
- c) lisätään koostumukseen pelkistävää ainetta pelkistysseoksen muodostamiseksi ja annetaan
- 15 pelkistysreaktion tapahtua niin, että pelkistysseos käsittää pelkistetyn vasta-aineen tai pelkistetyn vasta-ainefragmentin, jossa pelkistävä aine on trifenyylifosfiini-3,3',3"-trisulfonaatti ("TPPTS");
- 20 d) lisätään pelkistysseokseen hapettavaa ainetta hapetusseoksen muodostamiseksi ja annetaan hapetusreaktion tapahtua niin, että hapetusseos käsittää hapetetun vasta-aineen tai hapetetun vasta-ainefragmentin; ja
- 25 e) lisätään hapetusseokseen aktivoitua kemiallista osaa konjugaatioseoksen muodostamiseksi ja annetaan konjugaatioreaktion tapahtua niin, että muodostuu vasta-ainekonjugaatti tai vasta-ainefragmenttikonjugaatti.

30 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, jossa sekadisulfidi on vasta-aine tai vasta-ainefragmentti, jossa on suojattu vapaa kysteiini.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, jossa vaiheen b) jälkeen ja ennen vaihetta c) suoritetaan kationinvaihtokromatografia ylimääräisen kysteiiniä estävän aineen poistamiseksi.

35

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, jossa pelkistävän aineen suhde vasta-aineeseen tai vasta-ainefragmenttiin on 2 - 4:1 (mooli/mooli).

5 5. Jonkin edellä olevista patenttivaatimuksista mukainen menetelmä, jossa vaiheen c) jälkeen ja ennen vaihetta d) suoritetaan puskurinvaihtovaihe pelkistävän aineen poistamiseksi.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, jossa puskurinvaihtovaihe on ultrasuodatus/diasuodatus.

10 7. Jonkin edellä olevista patenttivaatimuksista mukainen menetelmä, jossa hapettava aine on dehydroaskorbiinihappo ("DHAA").

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, jossa hapettavan aineen suhde vasta-aineeseen tai vasta-ainefragmenttiin on 3 - 6:1 (mooli/mooli).

9. Jonkin edellä olevista patenttivaatimuksista mukainen menetelmä, jossa aktivoitu kemiallinen osa on halogeenia käsittävä peptidi, jossa halogeeni valitaan ryhmästä, joka koostuu Br:stä, I:stä ja Cl:stä.

20 10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, jossa aktivoituneen kemiallisen osan suhde vasta-aineeseen tai vasta-ainefragmenttiin on 2 - 3:1 (mooli/mooli).

11. Jonkin edellä olevista patenttivaatimuksista mukainen menetelmä, jossa vaiheen e) jälkeen suoritetaan puhdistusvaihe aktivoituneen kemiallisen osan poistamiseksi.

12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä, jossa puhdistusvaihe sisältää hydrofobisen interaktiokromatografian ("HIC"), ultrasuodatuksen/diasuodatuksen tai hydrofobisen interaktiokromatografian ("HIC"), jota seuraa ultrasuodatus/diasuodatus.

13. Menetelmä vasta-ainekonjugaatin tai vasta-ainefragmenttikonjugaatin valmistamiseksi, menetelmän käsittäessä vaiheet, joissa:

35 a) saadaan koostumus, joka käsittää sekadisulfidin, joka käsittää vasta-aineen tai vasta-

- ainefragmentin, jossa on kysteamiinisuojausryhmän käsittävä suojattu vapaa kysteiini;
- b) lisätään koostumukseen pelkistävää ainetta pelkistysseoksen muodostamiseksi ja annetaan pelkistysreaktion tapahtua niin, että pelkistysseos käsittää pelkistetyn vasta-aineen tai pelkistetyn vasta-ainefragmentin, jossa pelkistävä aine on trifenyylifosfiini-3,3',3"-trisulfonaatti ("TPPTS");
- c) lisätään pelkistysseokseen hapettavaa ainetta hapetusseoksen muodostamiseksi ja annetaan hapetusreaktion tapahtua niin, että hapetusseos käsittää hapetetun vasta-aineen tai hapetetun vasta-ainefragmentin; ja
- d) lisätään hapetusseokseen aktivoitua kemiallista osaa konjugaatioseoksen muodostamiseksi ja annetaan konjugaatioreaktion tapahtua niin, että muodostuu vasta-ainekonjugaatti tai vasta-ainefragmenttikonjugaatti.
14. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä, jossa vaiheen a) jälkeen ja ennen vaihetta b) suoritetaan kationinvaihtokromatografia ylimääräisen kysteiiniä estävän aineen poistamiseksi.
15. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä, jossa pelkistävän aineen suhde vasta-aineeseen tai vasta-ainefragmenttiin on 2 - 4:1 (mooli/mooli).
16. Jonkin patenttivaatimuksista 13 - 15 mukainen menetelmä, jossa vaiheen b) jälkeen ja ennen vaihetta c) suoritetaan puskurinvaihtovaihe pelkistävän aineen poistamiseksi.
17. Patenttivaatimuksen 16 mukainen menetelmä, jossa puskurinvaihtovaihe on ultrasuodatus/diasuodatus.
18. Jonkin patenttivaatimuksista 13 - 17 mukainen menetelmä, jossa hapettava aine on dehydroaskorbiinihappo ("DHAA").

19. Patenttivaatimuksen 18 mukainen menetelmä, jossa hapettavan aineen suhde vasta-aineeseen tai vasta-ainefragmenttiin on 3 - 6:1 (mooli/mooli).

20. Jonkin patenttivaatimuksista 13 - 19 mukainen menetelmä, jossa aktivoitu kemiallinen osa on halogeenia käsittävä peptidi, jossa halogeeni valitaan ryhmästä, joka koostuu Br:stä, I:stä ja Cl:stä.

21. Patenttivaatimuksen 20 mukainen menetelmä, jossa aktivoidun kemiallisen osan suhde vasta-aineeseen tai vasta-ainefragmenttiin on 2 - 3:1 (mooli/mooli).

22. Jonkin patenttivaatimuksista 13 - 21 mukainen menetelmä, jossa vaiheen d) jälkeen suoritetaan puhdistusvaihe aktivoidun kemiallisen osan poistamiseksi.

23. Patenttivaatimuksen 22 mukainen menetelmä, jossa puhdistusvaihe sisältää hydrofobisen interaktiokromatografian ("HIC"), ultrasuodatuksen/diasuodatuksen tai hydrofobisen interaktiokromatografian ("HIC"), jota seuraa ultrasuodatus/diasuodatus.

24. Jonkin edellä olevista patenttivaatimuksista mukainen menetelmä, jossa vasta-aine tai vasta-ainefragmentti käsittää kysteiinitähteen kohdassa, joka valitaan ryhmästä, joka koostuu vasta-aineen kevytketjun kohdasta D70 viitesekvenssin SEQ ID nro 7 suhteen; vasta-aineen raskasketjun kohdasta E276 viitesekvenssin SEQ ID nro 8 suhteen; ja vasta-aineen raskasketjun kohdasta T363 viitesekvenssin SEQ ID nro 8 suhteen.