

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 46661 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 39/108**
- (43) Date de publication : **29.02.2024**
- 
- (21) N° Dépôt : **46661**
- (22) Date de Dépôt : **24.10.2017**
- (30) Données de Priorité : **24.10.2016 EP 20160195256**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2017/077123 24.10.2017**
- (71) Demandeur(s) : **Janssen Pharmaceuticals, Inc., 1125 Trenton-Harbourton Road Titusville, NJ 08560 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **LABOVITIADI, Olga ; TONNIS, Wouter, Frank ; DORO, Francesco ; ADRIAANSEN, Janik**
- (74) Mandataire : **CABINET DIANI**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP17794931.0
- 
- (54) Titre : **FORMULATIONS DE VACCIN GLYCOCONJUGUÉ DIRIGÉ CONTRE EXPEC**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des compositions et des méthodes pour induire une réponse immunitaire contre Escherichia coli pathogène extra-intestinal (ExPEC). En particulier, l'invention concerne des vaccins multivalents contenant un polysaccharide d'antigène E coli lié de manière covalente à une exotoxine A de protéine porteuse Pseudomonas aeruginosa (EPA) pouvant résister à de multiples contraintes environnementales.

## Revendications

1. Composition immunogène comprenant :
  - a. au moins un polysaccharide d'antigène O d'*E. coli*, l'au moins un polysaccharide d'antigène O étant lié par covalence à une protéine porteuse d'exotoxine A de *Pseudomonas aeruginosa* (EPA) ;
  - b. 3 % à 8 % (poids/volume) de sorbitol ;
  - c. 5 à 15 mM de méthionine ;
  - d. 5 à 20 mM tampon phosphate de potassium/sodium à un pH de 6,5 à 7,5 ; et
  - e. 0,01 % à 0,2 % (poids/volume) d'agent tensioactif.
  
2. Composition immunogène selon la revendication 1, comprenant un polysaccharide d'antigène O25B d'*E. coli*, un polysaccharide d'antigène O1A d'*E. coli*, d'un polysaccharide d'antigène O2 d'*E. coli*, et un polysaccharide d'antigène O6A d'*E. coli*, chaque polysaccharide d'antigène étant lié par covalence à une protéine porteuse d'exotoxine A de *Pseudomonas aeruginosa* (EPA).
  
3. Composition immunogène selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle la concentration de sorbitol est de 5 % (poids/volume).
  
4. Composition immunogène selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle la concentration de méthionine est de 10 mM.
  
5. Composition immunogène selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle la concentration du tampon phosphate de potassium/sodium est de 10 mM, et le pH du tampon phosphate de potassium/sodium est de 7,0.
  
6. Composition immunogène selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle l'agent tensioactif est un agent tensioactif non ionique, de préférence dans laquelle l'agent tensioactif est choisi dans le groupe constitué par F-68, PS20 et PS80.
  
7. Composition immunogène selon la revendication 6, dans laquelle l'agent tensioactif est PS80, de préférence dans laquelle la concentration de PS80 est de 0,02 % (poids/volume).
  
8. Composition immunogène selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant :
  - a. un polysaccharide d'antigène O25B d'*E. coli*, un polysaccharide d'antigène O1A d'*E. coli*, un polysaccharide d'antigène O2 d'*E. coli*, et un polysaccharide d'antigène O6A d'*E. coli*,

dans laquelle chaque polysaccharide d'antigène est lié par covalence à une protéine porteuse d'exotoxine A de *Pseudomonas aeruginosa* (EPA) ;

- b. 5 % (poids/volume) de sorbitol ;
- c. 10 mM de méthionine ;
- d. 10 mM de tampon  $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$  à un pH de 7,0 ;
- e. 0,02 % (poids/volume) de PS80 ; et
- f. de l'eau.

**9.** Composition immunogène comprenant :

- a. au moins un polysaccharide d'antigène O d'*E. coli*, l'au moins un polysaccharide d'antigène O étant lié par covalence à une protéine porteuse d'exotoxine A de *Pseudomonas aeruginosa* (EPA) ;
- b. 3 % à 12 % (poids/volume) de saccharose ;
- c. 0,1 à 1,5 mM d'EDTA ;
- d. 5 à 20 mM tampon phosphate de potassium/sodium à un pH de 6,5 à 7,5 ; et
- e. 0,01 % à 0,2 % (poids/volume) d'agent tensioactif.

**10.** Composition immunogène selon la revendication 9, comprenant un polysaccharide d'antigène O25B d'*E. coli*, un polysaccharide d'antigène O1A d'*E. coli*, un polysaccharide d'antigène O2 d'*E. coli*, et un polysaccharide d'antigène O6A d'*E. coli*, chaque polysaccharide d'antigène étant lié par covalence à une protéine porteuse d'exotoxine A de *Pseudomonas aeruginosa* (EPA).

**11.** Composition immunogène selon la revendication 9 ou 10, dans laquelle la concentration de saccharose est de 8 % (poids/volume).

**12.** Composition immunogène selon l'une quelconque des revendications 9 à 11, dans laquelle la concentration d'EDTA est de 1 mM.

**13.** Composition immunogène selon l'une quelconque des revendications 9 à 12, dans laquelle la concentration du tampon phosphate de potassium/sodium est de 10 mM, et le pH du tampon phosphate de potassium/sodium est de 7,0.

**14.** Composition immunogène selon l'une quelconque des revendications 9 à - 13, dans laquelle l'agent tensioactif est un agent tensioactif non ionique, de préférence dans laquelle l'agent tensioactif est choisi dans le groupe constitué par F-68, PS20 et PS80.

**15.** Composition immunogène selon la revendication 14, dans laquelle l'agent tensioactif est PS80, de préférence dans laquelle la concentration de PS80 est 0,02 % (poids/volume).

**16.** Composition immunogène selon l'une quelconque des revendications 9 à 15, comprenant :

- a. un polysaccharide d'antigène O25B d'*E. coli*, un polysaccharide d'antigène O1A d'*E. coli*, un polysaccharide d'antigène O2 d'*E. coli*, un polysaccharide d'antigène O6A d'*E. coli*, chaque polysaccharide d'antigène étant lié par covalence à une protéine porteuse d'exotoxine A de *Pseudomonas aeruginosa* (EPA) ;
- b. 8 % (poids/volume) de saccharose ;
- c. 1 mM d'EDTA ;
- d. 10 mM de tampon  $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$  à un pH de 7,0 ;
- e. 0,02 % (poids/volume) de PS80 ; et
- f. de l'eau.

**17.** Composition immunogène selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, qui est stable pendant au moins 6 mois, de préférence pendant au moins 12 mois, plus préférablement pendant au moins 18 mois, lors d'un stockage à une température de 2 à 8 °C.

**18.** Composition immunogène selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, dans laquelle la concentration pour chaque polysaccharide d'antigène O va de 1 à 200 µg/mL, par exemple 2 à 100 µg/mL, par exemple 8 à 48 µg/mL, et de préférence dans laquelle le rapport polysaccharide:protéine porteuse est compris entre 1:10 et 1:2, de préférence entre 1:5 et 1:2 pour chaque polysaccharide d'antigène O.

**19.** Composition immunogène selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, comprenant une concentration de polysaccharide d'antigène O total de 4 à 1000 µg/mL, par exemple 10 à 500 µg/mL, par exemple 20 à 250 µg/mL, par exemple 24 à 120 µg/mL, et une concentration totale de protéine porteuse d'EPA entre 40 et 2000 µg/mL, par exemple 100 à 1500 µg/mL, par exemple 200 à 1200 µg/mL, par exemple 250 à 600 µg/mL.

**20.** Composition immunogène selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, dans laquelle le polysaccharide d'antigène O d'*E. coli* comprend des antigènes O provenant d'un ou plusieurs (sous)sérotypes d'*E. coli* O1, O2, O4, O6, O7, O8, O15, O16, O18, O21, O25, O73, O75 et O153.

**21.** Procédé permettant de conserver de façon stable une composition immunogène liquide comprenant un antigène O d'*E. coli* couplé par covalence à une protéine porteuse d'EPA, le procédé comprenant le stockage d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 20 à une température de 2 à 8 °C pendant au moins 6 mois.