



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2195035 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 48/00 (2006.01)
A61K 31/7088 (2006.01)
C07H 21/00 (2006.01)
C12N 15/10 (2006.01)
C12N 15/87 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.06.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.12.06
(86)	European Application Nr.	08833604.5
(86)	European Filing Date	2008.09.26
(87)	The European Application's Publication Date	2010.06.16
(30)	Priority	2007.09.28, US, 976316 P
(84)	Designated Contracting States:	AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; SE ; SI ; SK ; TR
(73)	Proprietor	enGene, Inc., 7171 Frederick-Banting, Montreal, QC H4S 1Z9, CA-Canada
(72)	Inventor	HSU, Eric, C., 5870 Fremlin Street, Vancouver, British Columbia V5Z 3W7, CA-Canada FLEET, Carlos, 1114 Wellington Drive, North Vancouver, British Columbia V7K 1L2, CA-Canada CHEUNG, Anthony, 688 Citadel Parade, Vancouver, British Columbia V6B 1W8, CA-Canada GAO, Jun, 607 Langside Avenue, Coquitlam, British Columbia V3J 2Y7, CA-Canada
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	HIGH CONCENTRATION CHITOSAN-NUCLEIC ACID POLYPLEX COMPOSITIONS
(56)	References Cited:	WO-A1-03/035244, WO-A1-03/092739, KÖPING-HÖGGARD, M. ET AL.: 'Chitosan as a nonviral gene delivery system. Structure-property relationships and characteristics compared with polyethylenimine in vitro and after lung administration in vivo.' GENE THERAPY. vol. 8, no. 14, July 2001, pages 1108 - 21, XP002967348, WO-A1-2006/028323, WO-A2-97/42975, WO-A1-03/092740

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. Sammensetning som omfatter hydratiserte og stabile kitosan-nukleinsyrepolyflekser og en aggregeringshemmer, hvori sammensetningen har en nukleinsyrekonsentrasjon større enn eller lik 0,5 mg/ml, og sammensetningen er fri for polypleksutfelling og videre hvori
5 aggregeringshemmeren er et sukker.
2. Sammensetningen ifølge krav 1, som omfatter:
en nukleinsyrekonsentrasjon større enn 0,75 mg/ml eller
en nukleinsyrekonsentrasjon større enn 1,0 mg/ml eller
en nukleinsyrekonsentrasjon større enn 1,2 mg/ml eller
10 en nukleinsyrekonsentrasjon større enn 1,5 mg/ml.
3. Sammensetningen ifølge krav 1, hvori aggregeringshemmeren er valgt fra gruppen som består av sukrose, trehalose, glyserol, fruktose og glukose.
4. Sammensetningen ifølge krav 1, som omfatter en motanionkonsentrasjon mindre enn ca. 80 mM.
- 15 5. Sammensetningen ifølge krav 1, hvori polypleksene omfatter kitosanmolekyler med en gjennomsnittlig molekylvekt mindre enn 500 kDa.
6. Sammensetningen ifølge krav 1, hvori polypleksene har et N:P-forhold som er større enn eller lik 2:1.
7. Sammensetningen ifølge krav 1, hvori sammensetningen er isotonisk.
- 20 8. Fremgangsmåte for å konsentrere kitosan-nukleinsyrepolyplekser, som omfatter å tilveiebringe en ikke-konsentrert dispersjon av kitosan-nukleinsyrepolyflekser og en aggregeringshemmer, og konsentrere den ikke-konsentrerte dispersjonen av kitosan-nukleinsyre-polyflekser ved bruk av tangentiell strømningsfiltrering for å danne en konsentrert dispersjon av stabile kitosan-nukleinsyre-polyflekser, hvori den konsentrerte dispersjonen har
25 en nukleinsyrekonsentrasjon større enn eller lik 0,5 mg/ml og er fri for polypleksutfelling, og hvori konsentreringstrinnet opprettholder den opprinnelige konsentrasjonen av aggregeringshemmeren i den konsentrerte dispersjonen, hvori aggregeringshemmeren er et sukker.
9. Fremgangsmåten ifølge krav 8, hvori aggregeringshemmeren er valgt fra gruppen som
30 består av sukrose, trehalose, glyserol, fruktose og glukose.
10. Fremgangsmåten ifølge krav 8, hvori inlineblandingen anvendes for å fremstille den ikke-konsentrerte dispersjonen av kitosan-nukleinsyre-polyplekser.
11. Konsentrert dispersjon av kitosan-nukleinsyre-polyflekser som kan fremstilles av fremgangsmåten ifølge krav 8.

12. Farmasøytisk sammensetning som omfatter hydratiserte og stabile kitosan-nukleinsyre-polyflekser og en aggregeringshemmer, hvori sammensetningen har en nukleinsyrekonsentrasjon større enn eller lik 0,5 mg/ml, hvori kitosan-nukleinsyre-polyfleksene omfatter et terapeutisk nukleinsyrekonstrukt, hvori sammensetningen er fri for polypeksutfelling, og hvori aggregeringshemmeren er et sukker.
13. Fremgangsmåte for å endre diameteren av kitosan-nukleinsyrepolyplekser dannet i en blandingsdispersjon som omfatter en aggregeringshemmer hvori aggregeringshemmeren er et sukker, og videre hvori blandingsdispersjonen kan fremstilles ved in-line blanding av en kitosanoppløsning og en nukleinsyreoppløsning, hvori strømningshastighetene til kitosanoppløsningen og nukleinsyreoppløsningen justeres for å opprettholde blandingsgjennomstrømningsraten og for å opprettholder blandingskonsentrasjonene av kitosan og nukleinsyre, og fremgangsmåten omfatter å endre volumet av kitosan og nukleinsyre blandingsdispersjonen uten vesentlig å endre blandingsforholdet mellom kitosan og nukleinsyre og uten å endre konsentrasjonen av enten kitosan eller nukleinsyre i blandingsdispersjonen.
14. Sammensetningen ifølge krav 1, hvori polypleksene har en gjennomsnittlig diameter mindre enn ca. 500 nm.
15. Sammensetningene ifølge krav 1, hvori polypleksene har en gjennomsnittlig diameter mindre enn ca. 250 nm.
16. Sammensetningen ifølge krav 1, hvori polypleksene har en gjennomsnittlig diameter mindre enn ca. 200 nm.
17. Sammensetningen ifølge krav 1, hvori polypleksene har en gjennomsnittlig diameter mindre enn ca. 150 nm.
18. Sammensetningen ifølge krav 1, hvori polypleksene har en gjennomsnittlig polydispersitetsindeks på mindre enn ca. 0,4.
19. Sammensetningen ifølge krav 1, hvori polypleksene har en gjennomsnittlig polydispersitetsindeks på mindre enn ca. 0,3.
20. Sammensetningen ifølge krav 1, hvori polypleksene har en gjennomsnittlig polydispersitetsindeks på mindre enn 0,2.
21. Sammensetningen ifølge krav 1, hvori polypleksene har en gjennomsnittlig diameter mindre enn ca. 750 nm.
22. Sammensetningen ifølge krav 1, hvor polypleksene øker i gjennomsnittlig diameter med mindre enn 50 % ved romtemperatur i 24 timer.
23. Sammensetningen ifølge krav 1, hvori polypleksene omfatter kitosanmolekyler som har

mindre enn 3000 glukosaminmonomerenheter.