



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2307551 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/867 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.05.08
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.12.14
(86)	European Application Nr.	09766124.3
(86)	European Filing Date	2009.06.18
(87)	The European Application's Publication Date	2011.04.13
(30)	Priority	2008.06.18, US, 73685 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 MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Proprietor	Oxford BioMedica (UK) Limited, Windrush Court Transport Way, Oxford, OX4 6LT, GB-Storbritannia
(72)	Inventor	TRURAN, Richard, Oxford BioMedica (UK) LimitedMedawar CenterRobert Robinson AvenueThe Oxford Science Park, Oxford OX4 4GA, GB-Storbritannia BUCKLEY, Robert, Oxford BioMedica (UK) LimitedMedawar CenterRobert Robinson AvenueThe Oxford Science Park, Oxford OX4 4GA, GB-Storbritannia RADCLIFFE, Pippa, Oxford BioMedica (UK) LimitedMedawar CenterRobert Robinson AvenueThe Oxford Science Park, Oxford OX4 4GA, GB-Storbritannia MISKIN, James, Oxford BioMedica (UK) LimitedMedawar CenterRobert Robinson AvenueThe Oxford Science Park, Oxford OX4 4GA, GB-Storbritannia MITROPHANOUS, Kyri, Oxford BioMedica (UK) LimitedMedawar CenterRobert Robinson AvenueThe Oxford Science Park, Oxford OX4 4GA, GB-Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	PURIFICATION OF RETROVIRAL VECTORS
(56)	References Cited:	WO-A-96/21035 WO-A-2004/098531 WO-A-2005/039643 WO-A-2007/123961 WO-A-2008/106644 US-A- 5 661 022 LU X ET AL: "Safe two-plasmid production for the first clinical lentivirus vector that achieves >99% transduction in primary cells using a one-step protocol." THE JOURNAL OF GENE MEDICINE SEP 2004, vol. 6, no. 9, September 2004 (2004-09), pages 963-973, XP002542492 ISSN: 1099-498X ROHLL J B ET AL: "Design, production, safety, evaluation and clinical applications of nonprimate lentiviral vectors" METHODS IN ENZYMOLOGY, ACADEMIC PRESS INC, SAN DIEGO, CA, US, vol. 346, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 466-500, XP009053525 ISSN: 0076-6879 WONG L-F ET AL: "Transduction patterns of pseudotyped lentiviral vectors in the nervous system" MOLECULAR THERAPY, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, CA, US, vol. 9, no. 1, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 101-111, XP008053109 ISSN: 1525-0016 PAUL R W ET AL: "Increased viral titer through concentration of viral harvests from retroviral packaging lines" HUMAN GENE THERAPY, MARY ANN LIEBERT, NEW YORK ,NY, US, vol. 4,

1 January 1993 (1993-01-01), pages 609-615, XP000653180 ISSN: 1043-0342
 GERAERTS M ET AL: "Upscaling of lentiviral vector production by tangential flow filtration" JOURNAL OF GENE MEDICINE, vol. 7, no. 10, October 2005 (2005-10), pages 1299-1310, XP002542493 ISSN: 1099-498X
 KOLDEJ R ET AL: "Optimisation of a multipartite human immunodeficiency virus based vector system; control of virus infectivity and large-scale production" JOURNAL OF GENE MEDICINE, vol. 7, no. 11, November 2005 (2005-11), pages 1390-1399, XP002542494 ISSN: 1099-498X
 SEGURA M ET AL: "A novel purification strategy for retrovirus gene therapy vectors using heparin affinity chromatography" BIOTECHNOLOGY AND BIOENGINEERING, vol. 90, no. 4, May 2005 (2005-05), pages 391-404, XP002542495 ISSN: 0006-3592
 SEGURA M ET AL: "Downstream processing of oncoretroviral and lentiviral gene therapy vectors" BIOTECHNOLOGY ADVANCES, ELSEVIER PUBLISHING, BARKING, GB, vol. 24, no. 3, 1 May 2006 (2006-05-01), pages 321-337, XP005362294 ISSN: 0734-9750
 RODRIGUES T ET AL: "Scaleable purification process for gene therapy retroviral vectors" JOURNAL OF GENE MEDICINE, vol. 9, no. 4, April 2007 (2007-04), pages 233-243, XP002555552 ISSN: 1099-498X(print) 1521-2254(ele
 WHITELAW C B A ET AL: "Efficient generation of transgenic pigs using equine infectious anaemia virus (EIAV) derived vector" FEBS LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 571, no. 1-3, 30 July 2004 (2004-07-30), pages 233-236, XP004523343 ISSN: 0014-5793
 RODRIGUES T ET AL: "Purification of retroviral vectors for clinical application: Biological implications and technological challenges" JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 127, no. 3, 1 December 2006 (2006-12-01), pages 520-541, XP005787045 ISSN: 0168-1656
 SINN P L ET AL: "Gene Therapy Progress and Prospects: Development of improved lentiviral and retroviral vectors - design, biosafety, and production" GENE THERAPY, vol. 12, no. 14, July 2005 (2005-07), pages 1089-1098, XP002555553 ISSN: 0969-7128

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. Fremgangsmåte for fremstilling av et retrovirusvektorformulering egnet for administrering til en pasient, omfattende et filter-steriliseringstrinn og et konsentrasjonstrinn, hvor konsentrasjonstrinnet er det siste trinn i prosessen, og filtersteriliseringstrinnet er det nest siste trinn i prosessen, og hvor konsentrasjonstrinnet utføres under aseptiske betingelser, og videre hvor filtersteriliseringstrinnet utføres ved anvendelse av et steriliseringsfilter med en maksimal porestørrelse på opp til eller lik 0,22 µm.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, omfattende de følgende trinn (i) til (vi) i kronologisk rekkefølge:

- (i) dyrkning av celler som produserer retrovirusvektor;
- (ii) høsting av retrovirusvektoren inneholdende supernatant;
- (iii) eventuelt klaring av supernatanten;
- (iv) rensing av retrovirusvektoren for å gi et retrovirusvektorpreparat;
- (v) filter-sterilisering av den retrovirale vektor fremstilling; og
- (vi) konsentrering av retrovirusvektoren for å fremstille det endelige bulkproduktet.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor trinn (iv) blir utført ved anvendelse av en fremgangsmåte eller kombinasjon av fremgangsmåter valgt fra kromatografi, ultrafiltrering/diafiltrering eller sentrifugering.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 2 eller 3, hvor i det minste ett trinn er inkludert for å nedbryte nukleinsyre for å forbedre rensing.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvor nevnte trinn er nukleasebehandling.

6. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 4 og 5, hvor et nukleinsyre-degraderingstrinn utføres ved hvilket som helst punkt opp til og med trinn (iv).

7. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 4 og 5, hvor rensetrinnet (iv) omfatter ett eller flere buffervekslingstrinn.

8. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 2 til 7, hvor trinn (iii) utføres ved filterklaring.

9. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor konsentrasjonstrinnet utføres ved hjelp av ultrafiltrering.

5 **10.** Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor et retrovirusvektorpreparat fortynnes før filtrersterilisering.

11. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor retrovirusvektoren er avledet fra et lentivirus.

10 **12.** Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvor retrovirusvektoren er avledet fra equine infeksiøs anemivirus (EIAV) og retrovirusvektorkonsentrasjonen før filtrersterilisering er mindre enn eller lik $4,6 \times 10^{11}$ RNA-genomkopier per ml retrovirusvektorpreparat.