



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2767546 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 14/775 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.03.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.10.17
(86)	European Application Nr.	14150349.0
(86)	European Filing Date	2012.02.06
(87)	The European Application's Publication Date	2014.08.20
(30)	Priority	2011.02.07, US, 201161440371 P 2011.03.14, US, 201161452630 P 2011.05.17, US, 201161487263 P
(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
(73)	Proprietor	Cerenis Therapeutics Holding SA, 33-43 avenue Georges Pompidou Bâtiment D, 31130 Balma, Frankrike
(72)	Inventor	Dasseux, Jean-Louis, Bât. B, 7 allées Charles Malpel, 31300 Toulouse, Frankrike Oniciu, Daniela Carmen, Appt. 302, 18 rue Sainte Anne, 31000 Toulouse, Frankrike Ackermann, Rose, 9600 Oak Pointe Lane, Northville, 48167, USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Title **Lipoprotein complexes and manufacturing and uses thereof**

(56) References
Cited: WO-A1-2006/100567, WO-A2-2008/104890, WO-A1-2010/093918, US-A1- 2009 136 937

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 lipoproteinkomplekser, som omfatter:

(a) avkjøling av en utgangssuspensjon som omfatter en lipidkomponent og en

5 proteinkomponent fra en temperatur i et første temperaturområde til en temperatur i et andre temperaturområde, hvori:

(i) lipidkomponenten i det vesentlige består av lipidpartikler dannet ved homogenisering;

(ii) proteinkomponenten i det vesentlige består av lipidbindende peptider og/eller lipidbindende proteiner og eventuelt et lipid i en mengde som er 10 eller mindre i vekt-%
10 av den totale mengden av lipid i utgangssuspensjonen;

(iii) utgangssuspensjonen er produktet av en prosess som omfatter kombinerings av lipidkomponenten og proteinkomponenten;

(iv) lipid:protein-molforholdet i utgangssuspensjonen er fra ca. 2:1 til ca. 200:1; og

(v) det første temperaturområdet inkluderer temperaturer ikke mindre enn 10 grader
15 under og ikke mer enn 15 grader over overgangstemperaturen til proteinkomponenten og det andre temperaturområdet inkluderer temperaturer ikke mindre enn 10 grader under og ikke mer enn 5 grader over overgangstemperaturen av lipidkomponenten;

(b) oppvarming av den avkjølte suspensjonen av (a) fra en temperatur i det andre temperaturområdet til en temperatur i det første temperaturområdet;

20 (c) avkjøling av den oppvarmede suspensjonen av (b) fra en temperatur i det første temperaturområdet til en temperatur i det andre temperaturområdet; og

(d) gjenta trinn (b) og (c) inntil minst 80 % av proteinkomponenten innlemmes i lipoproteinkomplekser, for derved å danne lipoproteinkomplekser.

25 **2.** Fremgangsmåten ifølge krav 1, der trinnene (b) og (c) gjentas inntil minst 85 %, minst 90 %, eller minst 95 % av proteinkomponenten innlemmes i lipoproteinkomplekser.

3. Fremgangsmåten ifølge krav 1 eller 2, der trinnene (b) og (c) gjentas inntil minst tre
30 ganger.

4. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, der trinnene (b) og (c) gjentas inntil lipoproteinkomplekser med en diameter på 4 nm til 15 nm oppnås, målt ved gelfiltreringskromatografi.

35 **5.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, der trinnene (b) og (c) gjentas inntil lipoproteinkompleksene er minst 85 %, 90 %, 95 % eller 97 % homogene,

som reflektert av en enkelt topp i gelpermeasjonskromatografi.

6. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori proteinkomponenten omfatter lipidbindende proteiner, eventuelt hvori proteinkomponenten i det vesentlige består av apolipoprotein A-I (ApoA-I).

7. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori lipidkomponenten omfatter nøytrale lipider, eventuelt hvori nøytrale lipider i det vesentlige består av sfingomyelin.

8. Fremgangsmåten ifølge krav 7, hvori utgangssuspensjonen videre omfatter negativt ladede lipider, eventuelt hvori (i) vekt:vekt-forholdet (wt:wt) mellom nøytrale og negativt ladede lipider er fra ca. 99:1 til 95:5 eller 97:3 og/eller (ii) de negativt ladede lipidene i det vesentlige består av 1,2-dipalmitoyl-sn-glysero-3-[fosfo-rac-(1-glycerol)] ("DPPG").

9. Fremgangsmåten ifølge krav 8, hvori molforholdet mellom komponentene i det negativt ladede lipidet og det nøytrale lipidet og de lipidbindende peptidene og/eller de lipidbindende proteinene i utgangssuspensjonen er 2-6:90-120:1, molene av lipidbindende peptider og/eller lipidbindende proteiner er definert i ApoA-I-ekvivalenter.

10. Fremgangsmåten ifølge krav 8 eller krav 9, hvori de negativt ladede lipidene er forhåndskomplektert med de lipidbindende peptidene og/eller de lipidbindende proteinene.

11. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, som videre omfatter, før trinn (a), trinnet å danne utgangssuspensjonen med en fremgangsmåte som omfatter å kombinere lipidkomponenten og proteinkomponenten.

12. Fremgangsmåten ifølge krav 11, hvori lipidkomponenten og proteinkomponenten hver forvarmes ved en temperatur i det første området.

13. Fremgangsmåten ifølge krav 11 eller krav 12, som videre omfatter, før trinnet med dannelse av utgangssuspensjonen, trinnet med å danne lipidpartiklene ved anvendelse av høytrykkshomogenisering, eventuelt hvori høytrykkshomogeniseringen omfatter mikrofluidisering.

14. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, som ikke omfatter et størrelsesfraksjoneringstrinn etter trinn (d).

15. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, som videre omfatter
5 trinnet med lyofilisering av de resulterende lipoproteinkompleksene.

16. Fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning som omfatter:

(a) å fremstille en populasjon av lipoproteinkomplekser ifølge fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15; og

10 (b) å kombinere populasjonen av lipoproteinkomplekser med en eller flere farmasøytisk akseptable eksipienser.