



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2773326 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/127 (2006.01)
B01J 13/02 (2006.01)
B01J 13/04 (2006.01)
C12N 15/113 (2010.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.05.13
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.02.20
(86)	European Application Nr.	12829180.4
(86)	European Filing Date	2012.11.02
(87)	The European Application's Publication Date	2014.09.10
(30)	Priority	2011.11.04, US, 201161556124 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	Nitto Denko Corporation, 1-1-2, Shimohozumi, Ibaraki Osaka 567-8680, Japan
(72)	Inventor	KNOPOV, Victor, 2104 Sea Cliff Way, Oceanside, CA 92056, USA WITTE, Richard, P., 3462 Spring Tide Terrace, San Diego, CA 92110, USA KARMALI, Priya, 4353 Nobel Drive Unit 68, San Diego, CA 92122, USA LEE, Robin, 15612 Via Calanova, San Diego, CA 92128, USA WEBB, David, 4147 Baycliff Way, Oceanside, CA 92056, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **METHOD FOR STERILELY PRODUCING LIPID-NUCLEIC ACID PARTICLES**

(56) References
Cited:

WO-A1-2010/021865
WO-A2-2005/090403
WO-A2-2010/045512
US-B2- 6 858 225
US-B2- 7 468 151
WAGNER A ET AL: "Liposomes produced in a pilot scale: production, purification and efficiency aspects", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 54, no. 2, 1 September 2002 (2002-09-01), pages 213-219, XP004377366, ISSN: 0939-6411, DOI: 10.1016/S0939-6411(02)00062-0

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 steril fremstilling av en lipid-nukleinsyre nanopartikkel under aseptiske betingelser, omfattende anvendelse av et system som omfatter
- 5 komponenter for engangsbruk, som omfatter:
- en 1ste oppbevaringsenhet for en organisk lipidløsning omfattende lipider i et vannblandbart organisk løsningsmiddel;
- en 2dre oppbevaringsenhet for en vandig løsning omfattende et terapeutisk legemiddel;
- 10 en blandeenhet med en statisk mikser;
- et injeksjonsmiddel for å tilsette den organiske lipidløsningen fra den 1ste oppbevaringsenhet til blandekammeret på en måte for å danne en gradient av konsentrasjonen av organisk løsningsmiddel i løsningen i blandeenheten slik at økningen er gradvis fra en injeksjonsinnledende verdi til en injeksjons-sluttverdi;
- 15 en 3dje oppbevaringsenhet for en vandig buffer;
- en fortynningsenhet;
- en konsentreringsenhet omfattende et gjennomstrømningsfilter for konsentrering av liposomsuspensjonen og fjerning av det organiske løsningsmiddelet; og
- en seng for engangsbruk for oppsamling av den konsentrerte liposom-suspensjonen
- 20 etter fjerning av det organisk løsningsmiddel;
- og hvor alle komponenter i systemet, som er i kontakt med lipider, legemidler, løsningsmidler og buffere, er sterilisert og kan kastes etter bruk for å tilpasses for engangs-batch anvendelse;
- hvori fremgangsmåten gjennomføres slik at
- 25 det vannblandbare organiske løsningsmiddelet er etanol;
- blandeenheten inneholder den vandige legemiddelopløsning og lipidopløsningen tilsettes jevnt til legemiddelopløsningen i blandeenheten og danner således gradienten slik at tilførselen av den organiske oppløsningen blir fullført i løpet av 1 minutt til 100 minutter, slik at et RNA:lipidforhold på 0,06 til 0,16 (vekt:vekt) oppnås
- 30 og slik at en endelig etanolkonsentrasjon på 25-45% blir oppnådd; og
- hvori lipid-legemiddelblandingen overføres til fortynningsenheten og fortynnes ved tilsetning av den vandige buffer.
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori lipidene omfatter et kationisk lipid, et
- 35 nøytralt lipid, et sterol og et polyetylen(PEG)-lipidkonjugat, hvor lipidene eventuelt omfatter ytterligere et mål-lipid valgt fra gruppen bestående av folsyre, vitamin E, forbindelser med den følgende formel (A) og forbindelser med den følgende formel

(B):

L-X-R (A)

- 5 hvori lipid (L) er valgt fra gruppen bestående av DSPE, DOPE og DC; linker (X) er valgt fra gruppen bestående av null, PEG550, PEG2000, PEG-glutamat (-Glu), Glu, glycine og GluNH og N1,N19-bis(3-(2-(2-(3-aminopropoxy)ethoxy)ethoxy)-propyl)-4,7,10,13,16-pentaoksanonadekan-1,19-diamid; og retinoid (R) er valgt fra gruppen bestående av tretinoin, adapalen, retinol, 4-hydroksy(fenyl)retinamid (4-HPR),
- 10 retinsyre (vitamin A), 9-(2,6,6-trimetylcykloheks-1-en-1-yl)nonansyre, 3,7-dimetyl-9-(2,6,6-trimetylcykloheks-1-en-1-yl)nonansyre, 3,7-dimetyl-9-(2,2,6-trimetylcykloheksyl)nonansyre;

R-X-R (B),

- 15 hvori linker (X) er N1,N19-bis(3-(2-(2-(3-aminopropoxy)ethoxy)ethoxy)propyl)-4,7,10,13,16-pentaoksanonadekan-1,19-diamid ("bisamido-PEG") eller N1,N19-bis-(16,20-diamino-15-okso-4,7,10-trioksa-14-azaikosyl)-4,7,10,13,16-pentaoksanonadekan-1,19-diamid ("lys-bisamido-PEG-lys"); og retinoid (R) er valgt
- 20 fra gruppen bestående av tretinoin, adapalen, retinol, 4-hydroksy(fenyl)-retinamid (4-HPR) og retinsyre (vitamin A), 9-(2,6,6-trimetylcykloheks-1-en-1-yl)-nonansyre, 3,7-dimetyl-9-(2,6,6-trimetylcykloheks-1-en-1-yl)nonansyre, 3,7-dimetyl-9-(2,2,6-trimetylcykloheksyl)nonansyre.

- 25 3. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 2, hvori det terapeutiske legemiddelet er et dsRNA-molekyl.