



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3215133 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/51 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.04.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.10.28
(86)	European Application Nr.	15798601.9
(86)	European Filing Date	2015.11.05
(87)	The European Application's Publication Date	2017.09.13
(30)	Priority	2014.11.05, US, 201462075864 P 2014.11.05, US, 201462075866 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	Selecta Biosciences, Inc., 480 Arsenal Street Building One, Watertown, MA 02472, USA
(72)	Inventor	O'NEIL, Conlin, 18 Sherbourne Street, Andover, MA 01810, USA GRISET, Aaron, P., 328 Highland Avenue, Unit 1, Somerville, MA 02144, USA ALTREUTER, David, H., 24 Morrill Drive, Wayland, MA 01778, USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	METHODS AND COMPOSITIONS RELATED TO THE USE OF LOW HLB SURFACTANTS IN THE PRODUCTION OF SYNTHETIC NANOCARRIERS COMPRISING A RAPALOG
(56)	References Cited:	US-A1- 2012 276 109 WO-A2-2010/075072

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.** En sammensetning som omfatter syntetiske nanobærere som omfatter:

- 5 et hydrofobt bærermateriale,
- en rapalog, og
- et ikke-ionisk overflateaktivt middel med en hydrofil-lipofil balanse- (HLB) verdi som er mindre enn eller lik 10;
- 10 hvor mengden av det ikke-ioniske overflateaktive midlet med en HLB-verdi som er mindre enn eller lik 10 er $\geq 0,01$, men ≤ 20 vekt% av det ikke-ioniske overflateaktive midlet med en HLB-verdi som er mindre enn eller lik 10/vekt av det hydrofobe bærer materialet,
- 15 fortrinnsvis hvor blandingen i utgangspunktet kan steril filtreres gjennom et 0,22 μm filter.

2. En fremgangsmåte for fremstilling av syntetiske nanobærere som omfatter et ikke-ionisk overflateaktivt middel med en HLB-verdi som er mindre enn eller lik 10 og en rapalog, som omfatter:

- 20 å skaffe eller å tilveiebringe et hydrofobt bærermateriale,
- å skaffe eller å tilveiebringe et ikke-ionisk overflateaktivt middel med en HLB-verdi som er mindre enn eller lik 10,
- å skaffe eller å tilveiebringe en rapalog, og
- 25 å kombinere det hydrofobe bærer materialet, det ikke-ioniske overflateaktive midlet med en HLB-verdi som er mindre enn eller lik 10 og nevnte rapalog for å danne syntetiske nanobærere,
- hvor mengden av det ikke-ioniske overflateaktive midlet med en HLB-verdi som er mindre enn eller lik 10 i de syntetiske nanobærerne er $\geq 0,01$, men ≤ 20 vekt% av det ikke-ioniske overflateaktive midlet med en HLB-verdi som er mindre enn eller lik 10/vekt av det hydrofobe bærer materialet.
- 30

3. Fremgangsmåten ifølge krav 2, som videre omfatter:

å løse det hydrofobe bærermaterialet, det ikke-ioniske overflateaktive midlet med en HLB-verdi som er mindre enn eller lik 10 og nevnte rapalog i et løsemiddel;

5 å skaffe eller å tilveiebringe et annet overflateaktivt middel;

å danne en første og deretter en andre O/W-emulsjon med det løste hydrofobe bærermaterialet, det ikke-ioniske overflateaktive midlet med en HLB-verdi som er mindre enn eller lik 10 og nevnte rapalog, og det andre overflateaktive midlet;

blanding av de første og andre O/W-emulsjonene; og

10 å la løsemidlet fordampe, fortrinnsvis hvor løsemidlet er diklormetan, etylacetat, kloroform eller propylenkarbonat.

4. Sammensetningen ifølge krav 1 eller fremgangsmåten ifølge krav 2 eller 3, hvor:

15 (i) det ikke-ioniske overflateaktive midlet med en HLB-verdi som er mindre enn eller lik 10 er et ikke-ionisk overflateaktivt middel med en HLB-verdi som er mindre enn 10;

(ii) det ikke-ioniske overflateaktive midlet med en HLB-verdi som er mindre enn eller lik 10 er et ikke-ionisk overflateaktivt middel med en HLB-verdi som er mindre enn 9;

20 (iii) det ikke-ioniske overflateaktive midlet med en HLB-verdi som er mindre enn eller lik 10 er et ikke-ionisk overflateaktivt middel med en HLB-verdi som er mindre enn 8;

(iv) det ikke-ioniske overflateaktive midlet med en HLB-verdi som er mindre enn eller lik 10 er et ikke-ionisk overflateaktivt middel med en HLB-verdi som er
25 mindre enn 7;

(v) det ikke-ioniske overflateaktive midlet med en HLB-verdi som er mindre enn eller lik 10 er et ikke-ionisk overflateaktivt middel med en HLB-verdi som er mindre enn 6; eller

(vi) det ikke-ioniske overflateaktive midlet med en HLB-verdi som er mindre enn eller lik 10 er et ikke-ionisk overflateaktivt middel med en HLB-verdi som er mindre enn 5.

5 **5.** Sammensetningen ifølge krav 1 eller 4, eller fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 4, hvor:

(i) det ikke-ioniske overflateaktive midlet med en HLB-verdi som er mindre enn eller lik 10 omfatter en sorbitanester, fettalkohol, fettsyreester, etoksylert fettalkohol, poloksamer eller en fettsyre;

10 (ii) det ikke-ioniske overflateaktive midlet med en HLB-verdi som er mindre enn eller lik 10 omfatter en sorbitanester, fettalkohol, fettsyreester, etoksylert fettalkohol, poloksamer eller en fettsyre, og

hvor det ikke-ioniske overflateaktive midlet med en HLB-verdi som er mindre enn eller lik 10 omfatter SPAN 40, SPAN 20, oleylalkohol, stearylalkohol, isopropylpalmitat, glyserolmonostearat, BRIJ 52, BRIJ 93, Pluronic P-123, Pluronic L-31, palmitinsyre, dodekansyre, glyseryltripalmitat eller glyseryltrilinoleat; eller

(iii) det ikke-ioniske overflateaktive midlet med en HLB-verdi som er mindre enn eller lik 10 er SPAN 40.

20 **6.** Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 4 eller 5, eller fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 5, hvor det ikke-ioniske overflateaktive midlet med en HLB-verdi som er mindre enn eller lik 10 er innkapslet i de syntetiske nanobærerne, er tilstede på overflaten av de syntetiske nanobærerne, eller begge deler.

25

7. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 4 til 6, eller fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 6, hvor:

(i) mengden av det ikke-ioniske overflateaktive midlet med en HLB-verdi som er mindre enn eller lik 10 er $\geq 0,1$, men ≤ 15 vekt% av det ikke-ioniske overflateaktive midlet med en HLB-verdi som er mindre enn eller lik 10/vekt av det hydrofobe bærer materialet;

30

(ii) mengden av det ikke-ioniske overflateaktive midlet med en HLB-verdi som er mindre enn eller lik 10 er ≥ 1 , men ≤ 13 vekt% av det ikke-ioniske overflateaktive

midlet med en HLB-verdi som er mindre enn eller lik 10/vekt av det hydrofobe bærer materialet; eller

(iii) mengden av det ikke-ioniske overflateaktive midlet med en HLB-verdi som er mindre enn eller lik 10 er ≥ 1 , men ≤ 9 vekt% av det ikke-ioniske overflateaktive midlet med en HLB-verdi som er mindre enn eller lik 10/vekt av det hydrofobe bærer materialet.

8. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 4 til 7, eller fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 7, hvor:

(i) det hydrofobe bærer materialet omfatter en eller flere hydrofobe polymerer eller lipider;

(ii) det hydrofobe bærer materialet omfatter en eller flere hydrofobe polymerer, og hvor den ene eller de flere hydrofobe polymerne omfatter en polyester, fortrinnsvis hvor polyestern omfatter PLA, PLG, PLGA eller polykaprolakton;

(iii) det hydrofobe bærer materialet omfatter en eller flere hydrofobe polymerer, og hvor den ene eller de flere hydrofobe polymerne omfatter en polyester, fortrinnsvis hvor polyestern omfatter PLA, PLG, PLGA eller polykaprolakton, og hvor det hydrofobe bærer materialet omfatter eller videre omfatter PLA-PEG, PLGA-PEG eller PCL-PEG.

9. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 4 til 8, eller fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 8, hvor:

(i) mengden av det hydrofobe bærer materialet i de syntetiske nanobærer er 5-95 vekt% av det hydrofobe bærer materiale / totale faste stoffer; eller

(ii) mengden av det hydrofobe bærer materialet i de syntetiske nanobærer er 60-95 vekt% av det hydrofobe bærer materialet / totale faste stoffer.

10. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 4 til 9, eller fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 9, hvor:

(i) mengden av nevnte rapalog er ≥ 6 , men ≤ 50 vekt% av nevnte rapalog/vekt av det hydrofobe bærer materialet;

(ii) mengden av nevnte rapalog er ≥ 7 , men ≤ 30 vekt% av nevnte rapalog/vekt av det hydrofobe bærer materialet; eller

(iii) mengden av nevnte rapalog er ≥ 8 men ≤ 24 vekt% av nevnte rapalog/vekt av det hydrofobe bærer materialet.

5

11. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 4 til 10, eller fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 10, hvor nevnte rapalog er innkapslet i de syntetiske nanobærer og/eller hvor nevnte rapalog er rapamycin.

10 **12.** Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 4 til 11, hvor:

(i) sammensetningen videre omfatter et antigen; eller

(ii) sammensetningen videre omfatter et antigen, hvor antigenet blandes med de syntetiske nanobærer i sammensetningen.

15 **13.** Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 4 til 12, hvor gjennomsnittet av en partikkelstørrelsesfordeling som er oppnådd ved bruk av dynamisk lysspredning av de syntetiske nanobærer er en diameter som er større enn 120 nm, fortrinnsvis hvor diameteren er større enn 150 nm.

20 **14.** Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 4 til 13, hvor sammensetningen videre omfatter en farmasøytisk akseptabel bærer.

15. Et sett som omfatter: sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 4 til 14.

25

16. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 11, hvor:

(i) fremgangsmåten videre omfatter filtrering av den resulterende blandingen; eller

(ii) fremgangsmåten videre omfatter filtrering av den resulterende blandingen,

30

hvor filtreringen omfatter filtrering gjennom et 0,22 μm filter.

17. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 4 til 14, for bruk ved modulering av en immunrespons.