



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3324932 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01)
A61K 9/51 (2006.01)
A61K 31/713 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.06.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.03.10
(86)	European Application Nr.	16828602.9
(86)	European Filing Date	2016.07.22
(87)	The European Application's Publication Date	2018.05.30
(30)	Priority	2015.07.22, US, 201562195356 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, 1-2 Shimohozumi 1-chome, Ibaraki-shi, Osaka 567-8680, Japan
(72)	Inventor	YING, Wenbin, 10628 Science Center Drive Suite 100, San Diego, California 92121, USA ADAMI, Roger, 7100 Sitio Frontera, Carlsbad, California 92009, USA WANG, Yuwei, 9323 N. Saybrook Dr. No. 225, Fresno, CA 93720, USA YIN, Haiqing, 2440 Sentinel Lane, San Marcos, California 92078, USA WANG, Liping, 2355 Terraza Guitara, Carlsbad, California 92009, USA LIU, Dong, 14811 Groveview Lane, Irvine, California 92604, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	COMPOSITIONS AND METHODS FOR NANOPARTICLE LYOPHILE FORMS
(56)	References Cited:	US-A- 4 537 883, US-A1- 2004 121 983, US-A1- 2005 002 998, US-A1- 2010 278 885 US-A1- 2014 288 160, US-A1- 2013 022 665, US-A1- 2013 115 274 US-A1- 2014 288 023, US-A1- 2011 237 686

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 for fremstilling av en fast lyofil av lipidnanopartikler omfattende en eller flere nukleinsyreaktive midler, sammensetningen
5 omfattende:
en vandig suspensjon av lipidnanopartiklene i en farmasøytisk
akseptabel løsning, hvor lipidnanopartiklene innkapsler det ene eller
flere nukleinsyreaktive midler;
en dekstrinforbindelse; og
10 en sakkaridsukkerforbindelse,
hvor den totale mengden av dekstrin og sukkerforbindelser utgjør fra
2% til 20% (vekt/volum) av sammensetningen og
hvor dekstrinforbindelsen utgjør fra 40 % til 70% (vekt/volum) av den
totale mengden av dekstrin og sukkerforbindelser.
15
2. Sammensetning ifølge krav 1, hvor den gjennomsnittlige størrelsen
på nanopartiklene etter lyofilisering og rekonstituering av
sammensetningen er innenfor 10% av deres størrelse i den opprinnelige
sammensetningen.
- 20
3. Sammensetning ifølge krav 1, hvor nanopartiklene har en
gjennomsnittlig diameter på fra 45 nm til 110 nm.
4. Sammensetning ifølge krav 1, hvor konsentrasjonen av de
25 nukleinsyreaktive midlene er fra 1 mg/ml til 10 mg/ml.
5. Sammensetning ifølge krav 1, hvor lipidnanopartiklene omfatter en
forbindelse valgt fra forbindelse A6, forbindelse A9, forbindelse AA,
forbindelse AB, forbindelse C2, forbindelse F5, forbindelse F7,
30 forbindelse C24 og HEDC (2-(bis(2-(tetradekanoyloksy)etyl)amino)-N-
(2-hydroksyetyl)-N,N-dimetyl-2-oksoetan-amoniumbromid).

6. Sammensetning ifølge krav 1, hvor det ene eller flere nukleinsyreaktive midler er RNAi molekyler som er i stand til å formidle RNA interferens, fortrinnsvis siRNAer, shRNAer, ddRNAer, piRNAer eller rasiRNAer; eller hvor de ene eller flere nukleinsyreaktive midlene er
5 miRNAer, antisens RNAer, plasmider, hybridoligonukleotider eller aptamerer.

7. Sammensetning ifølge krav 1, hvor den farmasøytisk akseptable løsningen er en HEPES-buffer, en fosfatbuffer, en citratbuffer eller en
10 buffer inneholdende Tris(hydroksymetyl)aminometan.

8. Sammensetning ifølge krav 1, hvor dekstrinforbindelsen er et cyclodekstrin, fortrinnsvis en cyclodekstrinforbindelse som har en eller flere av 2, 3 og 6 hydroksylposisjoner substituert med sulfoalkyl, benzensulfoalkyl, acetoalkyl, hydroksyalkyl, hydroksyalkylsuccinat,
15 hydroksyalkylmalonat, hydroksyalkylglutarat, hydroksyalkyladipat, hydroksyalkyl, hydroksyalkylmaleat, hydroksyalkyloksalat, hydroksyalkylfumarat, hydroksyalkylcitrat, hydroksyalkyltartrat, hydroksyalkylmalat eller hydroksyalkylcitrakonater; eller hvor
20 cyclodekstrinforbindelsen er (2-hydroksypropyl)- β -cyclodekstrin, 2-hydroksypropyl- β -cyclodekstrinsuccinat, (2-hydroksypropyl)- γ -cyclodekstrin, 2-hydroksypropyl- γ -cyclodekstrinsuccinat, sulfobutyleter β -cyclodekstrin, sulfobutyleter γ -cyclodekstrin, metyl- β -cyclodekstrin eller metyl- γ -cyclodekstrin; eller hvor cyclodekstrinforbindelsen er
25 bundet til en polymerkjede eller et nettverk; eller hvor cyclodekstrinforbindelsen inkluderer en adsorbatforbindelse, fortrinnsvis valgt fra kolesterol, lanosterol, zymosterol, zymostenol, desmosterol, stigmastanol, dihydrolanosterol, 7-dehydrokolesterol, pegylert kolesterol, kolesterylacetat, kolesterylarakidonat, kolesterylbutyrat,
30 kolesterylheksanoat, kolesterylmyristat, kolesterylpalmitat, kolesterylbehenat, kolesterylstearat, kolesterylkaprylat, kolesteryl-n-

dekanoat, kolesteryl-dodekanoat, kolesteryl-nervonat,
kolesteryl-pelargonat, kolesteryl-n-valerat, kolesteryl-oleat,
kolesteryl-elaidat, kolesteryl-erucat, kolesteryl-heptanoat,
kolesteryl-linoleidat, kolesteryl-linoleat, beta-sitosterol, campesterol,
5 ergosterol, brassicasterol, delta-7-stigmasterol og delta-7-avenasterol.

9. Sammensetning ifølge krav 1, hvor sakkaridsukkerforbindelsen er et monosakkarid eller en disakkaridsukkerforbindelse, fortrinnsvis valgt fra sukrose, laktose, lactulose, maltose, trehalose, cellobiose, kojibiose,
10 sakebiose, isomaltose, sophorose, laminaribiose, gentiobiose, turanose, maltulose, isomaltulose, gentiobiulose, mannobiose, melibiose, melibiulose og xylobiose.

10. Fremgangsmåte for fremstilling av en fast lyofil av ett eller flere nukleinsyreaktive midler, hvor fremgangsmåten omfatter lyofilisering av
15 en sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1-9.

11. En fast lyofil fremstilt ved fremgangsmåte ifølge krav 10.

20 12. Fremgangsmåte for fremstilling av et medikamentprodukt omfattende rekonstituering av en fast lyofil ifølge krav 11.

13. Medikamentprodukt fremstilt ved fremgangsmåte ifølge krav 12.

25 14. Fremgangsmåte for fremstilling av et nukleinsyremedikamentprodukt, hvor fremgangsmåten omfatter: syntetisering av lipid-nanopartikler, hvor lipid-nanopartiklene innkapsler ett eller flere nukleinsyre-aktive midler; tilveiebringe en vandig suspensjon av lipidnanopartiklene i en
30 farmasøytisk akseptabel løsning;

tilsetning av en dekstrinforbindelse til løsningen inneholdende lipidnanopartiklene;

tilsetning av en sakkaridsukkerforbindelse til løsningen inneholdende lipidnanopartiklene;

- 5 lyofilisering av løsningen som inneholder lipidnanopartiklene, og derved danne en fast lyofil;
- derved danne et nukleinsyremedikamentprodukt, hvor den totale mengden av dekstrin og sakkaridsukkerforbindelsene er fra 2% til 20% (vekt/volum) av løsningen inneholdende
- 10 lipidnanopartiklene, og hvor dekstrinforbindelsen utgjør fra 40% til 70% (vekt/volum) av den totale mengden dekstrin og sakkaridsukkerforbindelser.

- 15 15. Fremgangsmåte ifølge krav 14, hvor nanopartiklene etter rekonstituering er innenfor 10% av deres gjennomsnittlige størrelse når de syntetiseres.

16. Fremgangsmåte ifølge krav 14, hvor nanopartiklene har en gjennomsnittlig diameter på fra 45 nm til 110 nm.

20

17. Fremgangsmåte ifølge krav 14, hvor konsentrasjonen av nukleinsyreaktive midler er fra 1 mg/ml til 10 mg/ml.

18. Fremgangsmåte ifølge krav 14, hvor det ene eller flere
- 25 nukleinsyreaktive midler er RNAi-molekyler som er i stand til å formidle RNA-interferens.

19. Fremgangsmåte ifølge krav 14, hvor den farmasøytisk akseptable løsningen er en HEPES-buffer, en fosfatbuffer, en citratbuffer eller en
- 30 buffer inneholdende Tris(hydroksymetyl)aminometan.

20. Fremgangsmåte ifølge krav 14, hvor dekstrinforbindelsen er et
cyklodekstrin, fortrinnsvis en cyklodekstrinforbindelse hvor én eller flere
av 2, 3 og 6 hydroksylposisjonene er substituert med sulfoalkyl,
benzensulfoalkyl, acetoalkyl, hydroksyalkyl, hydroksyalkylsuccinat,
5 hydroksyalkylmalonat, hydroksyalkylglutarat, hydroksyalkyladipat,
hydroksyalkyl, hydroksyalkylmaleat, hydroksyalkyloksalat,
hydroksyalkylfumarat, hydroksyalkylcitrat, hydroksyalkyltartrat,
hydroksyalkylmalat eller hydroksyalkylcitrakonatgrupper; eller hvor
cyklodekstrinforbindelsen er (2-hydroksypropyl)- β -cyklodekstrin, 2-
10 hydroksypropyl- β -cyklodekstrinsuccinat, (2-hydroksypropyl)- γ -
cyklodekstrin, 2-hydroksypropyl- γ -cyklodekstrinsuccinat, sulfobutyleter
 β -cyklodekstrin, sulfobutyleter γ -cyklodekstrin, metyl- β -cyklodekstrin
eller metyl- γ -cyklodekstrin; eller hvor cyklodekstrinforbindelsen er
bundet til en polymerkjede eller et nettverk; eller hvor
15 cyklodekstrinforbindelsen omfatter en adsorbatforbindelse, fortrinnsvis
valgt fra kolesterol, lanosterol, zymosterol, zymostenol, desmosterol,
stigmastanol, dihydrolanosterol, 7-dehydrokolesterol, pegylert
kolesterol, kolesterylacetat, kolesterylarakidonat, kolesterylbutyrat,
kolesterylheksanoat, kolesterylmyristat, kolesterylpalmitat,
20 kolesterylbehenat, kolesterylstearat, kolesterylcaprylat, kolesteryl-n-
dekanoat, kolesteryldodekanoat, kolesterylnervonat,
kolesterylpelargonat, kolesteryl-n-valerat, kolesteryloleat,
kolesterylleaidat, kolesterylerucat, kolesterylheptanoat,
kolesteryllinoleaidat, kolesteryllinoleat, beta-sitosterol, campesterol,
25 ergosterol, brassicasterol, delta-7-stigmasterol og delta-7-avenasterol.

21. Fremgangsmåte ifølge krav 14, hvor sakkaridsukkerforbindelsen er
et monosakkarid eller en disakkaridsukkerforbindelse.