



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2279254 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/113 (2010.01)
A61K 9/127 (2006.01)
A61K 31/712 (2006.01)
A61K 31/713 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C12N 15/88 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.11.13
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.07.05
(86)	European Application Nr.	09731866.1
(86)	European Filing Date	2009.04.15
(87)	The European Application's Publication Date	2011.02.02
(30)	Priority	2008.04.15, US, 45228 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
	Designated Extension States:	AL BA RS
(73)	Proprietor	Protiva Biotherapeutics Inc., 100-8900 Glenlyon Parkway, Burnaby, British Columbia V5J 5J8, CA-Canada
(72)	Inventor	MACLACHLAN, Ian, 8040 Aves Terrace, Mission, B.C. V4S 1E5, CA-Canada YAWORSKI, Edward, 23106-123B Avenue, Maple Ridge, B.C. V2X 9Z7, CA- Canada LAM, Kieu, 18871 71 Avenue, Surrey, B.C. V4N 5M7, CA-Canada JEFFS, Lloyd B., 5218 Walnut Place, Delta, B.C. V4K 3B4, CA-Canada PALMER, Lorne R., 8076 Elliott Street, Vancouver, B.C. V5S 2P2, CA-Canada
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **NOVEL LIPID FORMULATIONS FOR NUCLEIC ACID DELIVERY**

(56) References
Cited:

WO-A1-2005/035764
WO-A1-2006/002538
WO-A1-2006/053430
WO-A1-2007/056861
WO-A2-2005/120152
US-A1- 2005 064 595
US-A1- 2006 008 910
US-A1- 2007 042 031

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. Nukleinsyre-lipidpartikkel som omfatter:

(a) en nukleinsyre;

5 (b) et kationisk lipid som omfatter fra 50- til 65 mol.-% av det totale lipidet til stede i partikkelen;

(c) et ikke-kationisk lipid som omfatter opptil 49,5 mol.-% av det totale lipidet til stede i partikkelen og omfatter en blanding av et fosfolipid og kolesterol eller et derivat derav, hvori kolesterolet eller derivatet derav omfatter fra 30- til 40 mol.-% av det totale lipidet til stede i partikkelen; og

10 (d) et konjugert lipid som hemmer aggregering av partikler som omfatter fra 0,5- til 2 mol.-% av det totale lipidet til stede i partikkelen.

2. Nukleinsyre-lipidpartikkelen ifølge krav 1, hvori nukleinsyren omfatter et lite interfererende RNA (siRNA).

15

3. Nukleinsyre-lipidpartikkelen ifølge krav 2, hvori:

(a) siRNA-et omfatter fra ca. 15 til ca. 60 nukleotider; eller

(b) siRNA-et omfatter minst ett modifisert nukleotid; eller

(c) siRNA-et omfatter minst ett 2'-O-metyl (2'OMe) nukleotid; eller

20 (d) siRNA-et er ca. 19 til ca. 25 basepar i lengde; eller

(e) siRNA-et omfatter 3'-overheng.

4. Nukleinsyre-lipidpartikkelen ifølge krav 1, hvori:

25 (a) det kationiske lipidet omfatter 1,2-dilinoleyloksy-N,N-dimetylaminopropan (DLinDMA), 1,2-dilinolenyloksy-N,N-dimetylaminopropan (DLenDMA), eller en blanding derav; eller

(b) det kationiske lipidet omfatter 2,2-dilinoleyl-4-(2-dimetylaminoetyl)-[1,3]-dioksolan (DLin-K-C2-DMA); eller

30 (c) det kationiske lipidet omfatter fra 50- til 60 mol.-% av det totale lipidet til stede i partikkelen; eller

(d) det kationiske lipidet omfatter fra 52- til 62 mol.-% av det totale lipidet til stede i partikkelen.

- 5.** Nukleinsyre-lipidpartikkelen ifølge krav 1, hvori:
- (a) det konjugerte lipidet som hemmer aggregering av partikler omfatter et polyetylglykol (PEG)-lipidkonjugat; eller
 - (b) et konjugert lipid som hemmer aggregering av partikler omfatter fra 1- til 2 mol.-% av det totale lipidet til stede i partikkelen.
- 6.** Nukleinsyre-lipidpartikkelen ifølge krav 1, hvori:
- (a) nukleinsyren i nukleinsyre-lipidpartikkelen blir ikke vesentlig nedbrutt etter inkubering av partikkelen i serum ved 37 °C i 30 minutter; eller
 - (b) nukleinsyren er fullt innkapslet i nukleinsyre-lipidpartikkelen; eller
 - (c) nukleinsyre-lipidpartikkelen har et lipid:nukleinsyremasseforhold på fra ca. 5 til ca. 15; eller
 - (d) nukleinsyre-lipidpartikkelen har en midlere diameter på fra ca. 40 til ca. 150 nm.
- 7.** Nukleinsyre-lipidpartikkelen ifølge krav 1, hvori:
- (a) fosfolipidet omfatter dipalmitoylfosfatidylkolin (DPPC), distearoylfosfatidylkolin (DSPC), eller en blanding derav; eller
 - (b) fosfolipidet omfatter fra 4- til 10 mol.-% av det totale lipidet til stede i partikkelen.
- 8.** Nukleinsyre-lipidpartikkelen ifølge krav 1, hvori:
- (a) kolesterolet eller derivatet derav omfatter fra 30- til 35 mol.-% av det totale lipidet til stede i partikkelen; eller
 - (b) kolesterolet eller derivatet derav omfatter fra 32- til 36 mol.-% av det totale lipidet til stede i partikkelen, og fosfolipidet omfatter fra 3- til 15 mol.-% av det totale lipidet til stede i partikkelen.
- 9.** Nukleinsyre-lipidpartikkelen ifølge krav 5(a), hvori PEG-lipidkonjugatet omfatter et PEG-diacylglyserol (PEG-DAG)-konjugat, et PEG-dialkyloksypropyl (PEG-DAA)-konjugat, eller en blanding derav; eventuelt hvori PEG-DAA-konjugatet omfatter et PEG-dimyristyloksypropyl (PEG-DMA)-konjugat, et PEG-distearyloksypropyl (PEG-DSA)-

konjugat, eller en blanding derav; fortrinnsvis hvori PEG-et i PEG-DAA-konjugatet har en gjennomsnittlig molekylvekt på ca. 2000 dalten.

5 **10.** Nukleinsyre-lipidpartikkelen ifølge krav 5(a), hvor nukleinsyren er et siRNA, og nukleinsyre-lipidpartikkelen omfatter ca. 57,1 mol.-% kationisk lipid, ca. 7,1 mol.-% fosfolipid, ca. 34,3 mol.-% kolesterol eller et derivat derav, og ca. 1,4 mol.-% PEG-lipidkonjugat.

10 **11.** Farmasøytisk sammensetning som omfatter en nukleinsyre-lipidpartikkel ifølge ett av de foregående kravene og en farmasøytisk akseptabel bærer.

15 **12.** Fremgangsmåte for å innføre en nukleinsyre i en celle, idet fremgangsmåten omfatter: å bringe cellen in vitro i kontakt med en nukleinsyre-lipidpartikkel ifølge ett av kravene 1 til 10, eventuelt hvori cellen er en pattedyrcelle.

15 **13.** Nukleinsyre-lipidpartikkel ifølge ett av kravene 1 til 10 for anvendelse i en fremgangsmåte for in vivo-avgivelse av en nukleinsyre, idet fremgangsmåten omfatter administrering av nukleinsyre-lipidpartikkelen til et pattedyrindivid.

20 **14.** Nukleinsyre-lipidpartikkelen for anvendelse ifølge krav 13, hvori administreringen velges fra gruppen som består av oral, intranasal, intravenøs, intraperitoneal, intramuskulær, intraartikulær, intralesjonal, intratrakeal, subkutan og intradermal administrering.

25 **15.** Nukleinsyre-lipidpartikkel ifølge ett av kravene 1 til 10 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en sykdom eller forstyrrelse hos et pattedyrindivid som trenger det, idet fremgangsmåten omfatter administrering av en terapeutisk effektiv mengde av nukleinsyre-lipidpartikkelen til pattedyrindividet, hvori sykdommen eller forstyrrelsen eventuelt velges fra gruppen som består av en virusinfeksjon, en leversykdom
30 eller forstyrrelse, og kreft.