



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2355851 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 47/00 (2006.01)
A61K 31/01 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.07.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.04.04
(86)	European Application Nr.	09825609.2
(86)	European Filing Date	2009.11.10
(87)	The European Application's Publication Date	2011.08.17
(30)	Priority	2008.11.10, US, 113179 P 2009.02.20, US, 154350 P 2009.04.21, US, 171439 P 2009.06.09, US, 185438 P 2009.07.15, US, 225898 P 2009.08.14, US, 234098 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 ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Arbutus Biopharma Corporation, 100- 8900 Glenlyon Parkway, Burnaby, BC V5J 5J8, CA-Canada
(72)	Inventor	MANOHARAN, Muthiah, Alnylam Pharmaceuticals Inc.300 Third Street, Cambridge, MA 02142, US-USA JAYARAMAN, Muthusamy, Alnylam Pharmaceuticals Inc.300 Third Street, Cambridge, MA 02142, US-USA RAJEEV, Kallanthottathil, G., Alnylam Pharmaceuticals Inc.300 Third Street, Cambridge, MA 02142, US-USA ELTEPU, Laxman, Alnylam Pharmaceuticals Inc.300 Third Street, Cambridge, MA 02142, US-USA ANSELL, Steven, Alnylam Pharmaceuticals Inc.300 Third Street, Cambridge, MA 02142, US-USA CHEN, Jianxin, Alnylam Pharmaceuticals Inc.300 Third Street, Cambridge, MA 02142, US-USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vik, 0118 OSLO, Norge

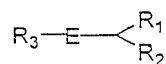
(54)	Title	NOVEL LIPIDS AND COMPOSITIONS FOR THE DELIVERY OF THERAPEUTICS
------	-------	---

(56)	References Cited:	WO-A1-2010/042877, WO-A1-2010/068816, DE-A1- 3 402 146, US-A- 5 744 625, US-B2- 7 145 039, US-A1- 2003 153 081, US-A1- 2005 008 617, US-A1- 2007 260 055, US-A1- 2008 020 058, US-A1- 2002 169 138
------	----------------------	--

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. Forbindelse som har strukturen



(XXXIII)

5 eller salter derav,
hvor:

R₁ og R₂ er hver uavhengig for hver forekomst eventuelt substituert C₁₀-C₃₀-alkyl, eventuelt substituert C₁₀-C₃₀-alkenyl, eller eventuelt substituert C₁₀-C₃₀-alkynyl, hvori uttrykket "substituert" refererer til erstatning av ett eller flere hydrogenradikaler i
10 en gitt struktur med radikalet av en spesifisert substituent valgt fra gruppen som består av halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heterosykl, tiol, alkyltio, okso, tioksy, aryltio, alkyltioalkyl, aryltioalkyl, alkylsulfonyl, alkylsulfonylalkyl, arylsulfonylalkyl, alkoksy, aryloksy, aralkoksy, aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, alkoksykarbonyl, aryloksykarbonyl, halogenalkyl, amino, trifluormetyl, cyano, nitro,
15 alkylamino, arylamino, alkylaminoalkyl, arylaminoalkyl, aminoalkylamino, hydroksy, alkoksyalkyl, karboksyalkyl, alkoksykarbonylalkyl, aminokarbonylalkyl, acyl, aralkoksykarbonyl, karboksylsyre, sulfonsyre, sulfonyl, fosfonsyre, aryl, heteroaryl, heterosyklisk forbindelse, og alifatisk forbindelse, hvori substituenten kan være substituert med amino-, alkylamino-, dialkylamino- eller sykliske aminoforbindelser;
20 R₃ er ω-amino-*n*-butyl, eller ω-(substituert)amino-*n*-butyl, hvori et ω-(substituert)amino-*n*-butyl er et ω-amino-*n*-butyl hvori minst én av H på N er blitt erstattet med alkyl; og E er C(O)O.

2. Lipidpartikkel som omfatter en forbindelse ifølge krav 1.

25

3. Lipidpartikkelen ifølge krav 2, hvori partikkelen videre omfatter et nøytralt lipid og et lipid som er i stand til å redusere aggregering.

4. Lipidpartikkelen ifølge krav 3, hvori lipidpartikkelen i det vesentlige består av

30

- a. en forbindelse ifølge krav 1;
- b. et nøytralt lipid valgt fra DSPC, DPPC, POPC, 1,2-dioleoyl-*sn*-3-fosfoetanolamin (DOPE) og sfingomyelin;
- c. sterol; og
- d. PEG-DMG eller PEG-DMA;

i et molforhold på ca. 20-60 % lipid: 5-25 % nøytralt lipid: 25-55 % sterol: 0,5-15 % PEG-DMG eller PEG-DMA.

5. Lipidpartikkelen ifølge krav 2, som videre omfatter et terapeutisk middel.

5

6. Lipidpartikkelen ifølge krav 5, hvori det terapeutiske midlet er en nukleinsyre valgt fra gruppen som består av et plasmid, et immunstimulerende oligonukleotid, et siRNA, et antisenseoligonukleotid, et mikroRNA, et antagomir, en aptamer og et ribozym.

10 **7.** Lipidpartikkelen ifølge krav 5 eller 6 for anvendelse ved modulering av ekspresjonen til et målgen i en celle.

8. Lipidpartikkelen for anvendelse ifølge krav 7, hvori det terapeutiske midlet er valgt fra et siRNA, en antagomir, et antisenseoligonukleotid, et plasmid som er i stand til å
15 uttrykke et siRNA, et ribozym, en aptamer eller et antisenseoligonukleotid og et plasmid som koder for polypeptidet eller en funksjonell variant eller fragment derav, slik at ekspresjon av polypeptidet eller den funksjonelle varianten eller fragmentet derav økes.

9. Lipidpartikkelen for anvendelse ifølge krav 8, hvori målgenet er valgt fra gruppen som
20 består av faktor VII, Eg5, PCSK9, TPX2, apoB, SAA, TTR, RSV, PDGF-beta-gen, Erb-B-gen, Src-gen, CRK-gen, GRB2-gen, RAS-gen, MEKK-gen, JNK-gen, RAF-gen, Erk1/2-gen, PCNA(p21)-gen, MYB-gen, JUN-gen, FOS-gen, BCL-2-gen, syklin-D-gen, VEGF-gen, EGFR-gen, syklin-A-gen, syklin-E-gen, WNT-1-gen, beta-kateningen, c-MET-gen, PKC-gen, NFkB-gen, STAT3-gen, survivingen, Her2/Neu-gen, SORT1-gen, XBP1-gen,
25 topoisomerase-I-gen, topoisomerase-II-alfagen, p73-gen, p21(WAF1/CIP1)-gen, p27(KIP1)-gen, PPM1D-gen, kaveolin-I-gen, MIB-I-gen, MTAI-gen, M68-gen, tumorsuppressorgener og p53-tumorsuppressorgen.

10. Farmasøytisk sammensetning som omfatter en lipidpartikkel ifølge krav 6 og en
30 farmasøytisk akseptabel eksipiens, bærer eller fortynningsmiddel.

11. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 10 for anvendelse ved behandling av en sykdom eller forstyrrelse **karakterisert av** overekspresjon av et polypeptid i et individ, hvori det terapeutiske midlet er valgt fra et siRNA, et mikroRNA, et
35 antisenseoligonukleotid og et plasmid i stand til å uttrykke et siRNA, et mikroRNA, eller et antisenseoligonukleotid og hvori siRNA-et, mikroRNA-et eller antisense-RNA-et omfatter et polynukleotid som spesifikt bindes til et polynukleotid som koder for

polypeptidet, eller et komplement derav.

5 **12.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 10 for anvendelse ved behandling av en sykdom eller forstyrrelse **karakterisert av** underekspressjon av et polypeptid i et individ, hvori det terapeutiske midlet er et plasmid som koder for polypeptidet eller en funksjonell variant eller fragment derav.

10 **13.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 10 for anvendelse ved å indusere en immunrespons hos et individ, hvori det terapeutiske midlet er et immunstimulerende oligonukleotid.

14. Vaksine som omfatter lipidpartikkelen ifølge krav 6 og et antigen assosiert med en sykdom eller patogen, hvori nukleinsyren er et plasmid, og antigenet er et tumorantigen, et virusantigen, et bakterielt antigen eller et parasittantigen.