



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2750707 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/39 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.03.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.10.24
(86)	European Application Nr.	12769787.8
(86)	European Filing Date	2012.08.31
(87)	The European Application's Publication Date	2014.07.09
(30)	Priority	2011.08.31, US, 201161529878 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	GlaxoSmithKline Biologicals SA, Rue de l'Institut 89, 1330 Rixensart, Belgium
(72)	Inventor	GEALL, Andrew, Novartis Vaccines and Diagnostics, IncIP Services M/s X-100b4560 Horton Street, Emeryville, CA 94608-2916, USA VERMA, Ayush, Novartis Vaccines and Diagnostics, IncIP Services M/s X-100b4560 Horton Street, Emeryville, CA 94608-2916, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **PEGYLATED LIPOSOMES FOR DELIVERY OF IMMUNOGEN-ENCODING RNA**

(56) References
Cited: EP-A1- 1 083 232, WO-A2-2010/088537, WO-A2-2012/006376, HIROSHI KITA ET AL: "Replication of Genetic Information with Self-Encoded Replicase in Liposomes", CHEMBIOCHEM, vol. 9, no. 15, 13 October 2008 (2008-10-13), pages 2403-2410, XP055007329, ISSN: 1439-4227, DOI: 10.1002/cbic.200800360, MARYAM AMIDI ET AL: "Induction of humoral and cellular immune responses by antigen-expressing immunostimulatory liposomes", JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, 1 August 2012 (2012-08-01), XP055044026, ISSN: 0168-3659, DOI: 10.1016/j.jconrel.2012.08.016, WO-A1-2012/030901, WO-A2-2011/008974, MARYAM AMIDI ET AL: "Antigen-expressing immunostimulatory liposomes as a genetically programmable synthetic vaccine", SYSTEMS AND SYNTHETIC BIOLOGY, SPRINGER NETHERLANDS, DORDRECHT, vol. 5, no. 1 - 2, 26 October 2010 (2010-10-26), pages 21-31, XP019943076, ISSN: 1872-5333, DOI: 10.1007/S11693-010-9066-Z, KLIBANOV A L ET AL: "Amphipathic polyethyleneglycols effectively prolong the circulation time of liposomes", FEBS LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 268, no. 1, 30 July 1990 (1990-07-30) , pages 235-237, XP025890437, ISSN: 0014-5793, DOI: 10.1016/0014-5793(90)81016-H [retrieved on 1990-07-30], ABDERRAHIM AISSAOUI ET AL: "Efficient topical delivery of plasmid DNA to lung in vivo mediated by putative triggered, PEGylated pDNA nanoparticles", JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 154, no. 3, 4 June 2011 (2011-06-04), pages 275-284, XP028285878, ISSN: 0168-3659, DOI: 10.1016/J.JCONREL.2011.06.017 [retrieved on 2011-06-15]

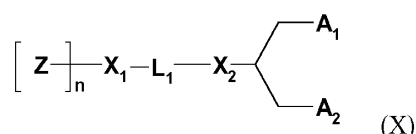
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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. Liposom hvori RNA som koder for et immunogen av interesse er innkapslet, hvor liposomet omfatter minst ett lipid som er modifisert ved kovalent binding av en polyetylenglykolgruppe slik at polyetylenglykol er tilstede på liposomets ytterside, hvor den gjennomsnittlige molekylmassen til polyetylenglykolen er over 3 kDa men mindre enn 11 kDa, og hvor liposomet ikke inneholder ribosomer.

2. Liposom ifølge krav 1, omfattende PEG-DMG og/eller

(i) et lipid med formel (X):



hvor:

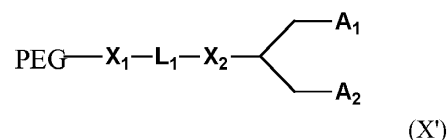
[Z]_n er en hydrofil PEG-hodegruppekomponent polymerisert av n underenheter, hvor n er en antallsmidlere polymeriseringsgrad mellom 10 og 200 enheter av Z, og hvor PEG kan være lineær eller forgrenet, og eventuelt kan være substituert;

L₁ er en eventuelt substituert C₁₋₁₀-alkylen- eller C₁₋₁₀-heteroalkylenlinker innbefattende null, en eller to av en eter (f.eks. -O-), ester (f.eks. -C(O)O-), suksinat (f.eks. -O(O)C-CH₂-CH₂-C(O)O-), karbamat (f.eks. -OC(O)-NR'-), karbonat (f.eks. -OC(O)O-), urea (f.eks. -NRC(O)NR'-), amin (f.eks. -NR'-), amid (f.eks. -C(O)NR'-), imin (f.eks. -C(NR')-), tioeter (f.eks. -S-), xantat (f.eks. -OC(S)S-) og fosfodiester (f.eks. -OP(O)₂O-), hvor R' er uavhengig valgt fra -H, -NH-, -NH₂, -O-, -S-, et fosfat eller en eventuelt substituert C₁₋₁₀-alkylen;

X₁ og X₂ uavhengig er valgt fra et karbon eller et heteroatom valgt fra -NH-, -O-, -S- eller et fosfat;

A₁ og A₂ enten er uavhengig valgt fra en C₆₋₃₀-alkyl, C₆₋₃₀-alkenyl og C₆₋₃₀-alkynyl, hvor A₁ og A₂ kan være like eller forskjellige, eller A₁ og A₂ sammen med karbonatomet som de er bundet til danner et eventuelt substituert steroid; og/eller

(ii) et lipid med formel (X'):



hvor:

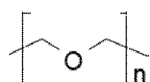
PEG er en poly(etylenglykol) polymerisert av n underenheter, hvor n er en antallsmidlere polymeriseringsgrad mellom 70 og 240 enheter etylenoksid, hvor PEG kan være lineær eller forgrenet, og eventuelt kan være substituert;

L₁ er en eventuelt substituert C₁₋₁₀-heteroalkylenlinker inneholdende en eller to av en eter, ester, suksinat, karbamat, karbonat, urea, amin, amid, imin, tioeter, xantat og fosfodiester;

X₁ og X₂ er oksygen;

- 5 A₁ og A₂ er uavhengig valgt fra en C₆₋₃₀-alkyl, C₆₋₃₀-alkenyl og C₆₋₃₀-alkynyl, hvor A₁ og A₂ kan være like eller forskjellige, eller hvor A₁ og A₂ sammen med karbonatomet som de er bundet til danner et eventuelt substituert steroid.

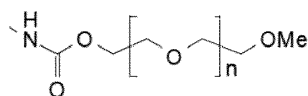
- 10 3. Liposom ifølge krav 1, hvor lipidet som er modifisert ved kovalent binding av en polyetylenglykolgruppe omfatter PEG-strukturen:



hvor n er mellom 70 og 240, for eksempel hvor n er ca. 113, og eventuelt hvor PEG-gruppen terminerer med en -O-metylgruppe.

15

4. Liposom ifølge krav 3, hvor lipidet omfatter strukturen:



- 20 5. Liposom ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor liposomet har en diameter i området 80-160 nm.

6. Liposom ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor liposomet omfatter et lipid med en kationisk hodegruppe.

25

7. Liposom ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor liposomet omfatter et lipid med en zwitterionisk hodegruppe.

8. Liposom ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor RNA er et selvreplikerende RNA-molekyl.

30

9. Liposom ifølge krav 8, hvor det selvreplikerende RNA-molekylet koder for (i) en RNA-avhengig RNA-polymerase som kan transkribere RNA fra det selvreplikerende RNA-molekylet og (ii) et immunogen.

35

10. Liposom ifølge krav 9, hvor det selvreplikerende RNA-molekylet har to åpne leserammer, hvorav den første koder for en alfavirusreplikase, og den andre koder for immunogenet.

5 11. Liposom ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor RNA-molekylet er 9000-12000 nukleotider langt.

12. Liposom ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor immunogenet kan fremkalle en immunrespons *in vivo* mot en bakterie, et virus, en sopp eller en parasitt.

10

13. Farmasøytisk sammensetning omfattende et liposom ifølge hvilket som helst av de foregående krav.

15

14. Liposom ifølge hvilket som helst av kravene 1-12, eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 13, for anvendelse for å øke en beskyttende immunrespons i en vertebrat.