



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3197433 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/127 (2006.01)

A61K 31/713 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.09.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.08.07
(86)	European Application Nr.	15763367.8
(86)	European Filing Date	2015.09.17
(87)	The European Application's Publication Date	2017.08.02
(30)	Priority	2014.09.25, WO, PCT/EP14/070503
(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
	Designated Extension States:	BA; ME
	Designated Validation States:	MA
(73)	Proprietor	BioNTech SE, An der Goldgrube 12, 55131 Mainz, Tyskland
(72)	Inventor	HAAS, Heinrich, Schaftriebweg 68, 55131 Mainz, Tyskland ESPARZA BORQUEZ, Isaac Hernan, Eichelsheimer Straße 40, 68163 Mannheim, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, 1260 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	STABLE FORMULATIONS OF LIPIDS AND LIPOSOMES
(56)	References Cited:	WO-A1-2004/002453, WO-A1-2010/105209, WO-A1-95/35094, US-A1- 2006 159 737, US-A1- 2012 021 042, HUI SW ET AL: "The role of helper lipids in cationic liposome-mediated gene transfer", BIOPHYSICAL JOURNAL, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 71, no. 2, 1 August 1996 (1996- 08-01), pages 590 - 599, XP002106119, ISSN: 0006-3495 OZPOLAT BULENT ET AL: "Liposomal siRNA nanocarriers for cancer therapy", ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER, AMSTERDAM , NL, vol. 66, 30 December 2013 (2013-12-30), pages 110 - 116, XP028624299, ISSN: 0169-409X, DOI: 10.1016/J.ADDR.2013.12.008 GRIT M ET AL: "Hydrolysis of phosphatidylcholine in aqueous liposome dispersions", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER, NL, vol. 50, no. 1, 15 February 1989 (1989-02-15), pages 1 - 6, XP025544179, ISSN: 0378-5173, [retrieved on 19890215], DOI: 10.1016/0378-5173(89)90173-7 FENSKE D B ET AL: "ENTRAPMENT OF SMALL MOLECULES AND NUCLEIC ACID-BASED DRUGS IN LIPOSOMES", METHODS IN ENZYMOLOGY, ACADEMIC PRESS, US, vol. 391, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 7 - 40, XP009065685, ISSN: 0076-6879, DOI: 10.1016/S0076-6879(05)91001-X

MAYER L D ET AL: "CHARACTERIZATION OF LIPOSOMAL SYSTEMS CONTAINING DOXORUBICIN ENTRAPPED IN RESPONSE TO PH GRADIENTS", BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA, ELSEVIER, NL, vol. 1025, 1 January 1990 (1990-01-01), pages 143 - 151, XP008006697, ISSN: 0006-3002, DOI: 10.1016/0005-2736(90)90091-2

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. Sett omfattende
 - (i) en vandig liposomdispersjon omfattende
 - 5 - liposomer omfattende 1,2-di-(9Z-oktadecenoyl)-sn-glysero-3-fosfoetanolamin (DOPE) og minst ett kationisk lipid valgt fra gruppen som består av 1,2-di-O-oktadecenyl-3-trimetylammoniumpropan (DOTMA) og 1,2-dioleoyl-3-trimetylammoniumpropan (DOTAP), liposomene er kationiske ved fysiologisk pH, hvori den fysiologiske pH-en har en pH på mellom 6 og 8, og
 - 10 - minst ett pH-justerende middel, hvori den vandige liposomdispersjonen har en pH på mellom 2 og 4,5, og
 - (ii) i en separat beholder, en farmasøytisk aktiv nukleinsyre, hvori den farmasøytisk aktive nukleinsyren er tilveiebrakt i en bufret løsning som har en pH på mellom 6 og 8.
- 15 2. Settet ifølge krav 1, hvori molforholdet mellom det minst ene kationiske lipidet og DOPE er fra 1:4 til 4:1, mer foretrukket fra 1:2 til 4:1.
3. Settet ifølge krav 1 eller 2, hvori det minst ene pH-justerende midlet omfatter en syre og/eller en sur buffer.
- 20 4. Settet ifølge krav 3, hvori syren er eddiksyre.
5. Settet ifølge krav 3, hvori den sure bufferen er acetatbuffer.
- 25 6. Settet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori hydrolyseratene til DOPE og/eller DOTAP reduseres sammenlignet med deres hydrolyserater ved en pH på mellom 6 og 7.
7. Settet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori det minst ene pH-justerende midlet er assosiert med liposomene.
- 30 8. Fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning, fremgangsmåten omfattende

- å tilveiebringe en vandig liposomdispersjon som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 7; og

- å blande den vandige liposomdispersjonen med en farmasøytisk aktiv nukleinsyre, hvori den farmasøytisk aktive nukleinsyren er tilveiebrakt i en bufret løsning som har en pH på mellom 6 og 8.

5

9. Fremgangsmåte for kjemisk stabilisering av en vandig liposomdispersjon omfattende liposomer omfattende 1,2-di-(9Z-oktadecenoyl)-sn-glysero-3-fosfoetanolamin (DOPE) og minst ett kationisk lipid valgt fra gruppen som består av 1,2-di-O-oktadecenyl-3-

10 trimetylammoniumpropan (DOTMA) og 1,2-dioleoyl-3-trimetylammoniumpropan (DOTAP), liposomene er kationiske ved fysiologisk pH, fremgangsmåten omfattende

- å justere pH-en i den vandige liposomdispersjonen til en pH på mellom 2 og 4,5, hvori den kjemiske stabiliseringen fortrinnsvis forekommer ved inhibering av esterbindingshydrolyse.