



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3431076 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/127 (2006.01)
A61K 31/20 (2006.01)
A61K 47/50 (2017.01)
A61K 48/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
C07C 211/00 (2006.01)
C12N 5/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2022.02.21

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2021.10.06

(86) European Application Nr. 18174274.3

(86) European Filing Date 2010.06.10

(87) The European Application's Publication Date 2019.01.23

(30) Priority 2009.06.10, US, 18580009 P
2009.09.22, US, 24483409 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 ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR

(62) Divided application EP2440183, 2010.06.10

(73) Proprietor Arbutus Biopharma Corporation, 100- 8900 Glenlyon Parkway, Burnaby, BC V5J 5J8, Canada

(72) Inventor AKINC, Akin, Alnylam Pharmaceuticals Inc.300 Third Street, Cambridge, MA Massachusetts 02142, USA
DORKIN, Joseph, R., Alnylam Pharmaceuticals Inc.300 Third Street, Cambridge, MA Massachusetts 02142, USA
QIN, Xiaojun, Alnylam Pharmaceuticals Inc.300 Third Street, Cambridge, MA Massachusetts 02142, USA
CANTLEY, William, Alnylam Pharmaceuticals Inc.300 Third Street, Cambridge, MA Massachusetts 02142, USA
MANOHARAN, Muthiah, Alnylam Pharmaceuticals Inc.300 Third Street, Cambridge, MA Massachusetts 02142, USA
RAJEEV, Kallanthottathil, G., Alnylam Pharmaceuticals Inc.300 Third Street, Cambridge, MA Massachusetts 02142, USA
NARAYANANNAIR, Jayaprakash, K., Alnylam Pharmaceuticals Inc.300 Third Street, Cambridge, MA Massachusetts 02142, USA
JAYARAMAN, Muthusamy, Alnylam Pharmaceuticals Inc.300 Third Street, Cambridge, MA Massachusetts 02142, USA
CHEN, Jianxin, Alnylam Pharmaceuticals Inc.300 Third Street, Cambridge, MA Massachusetts 02142, USA

ANSELL, Steven, Alnylam Pharmaceuticals Inc.300 Third Street, Cambridge, MA
Massachusetts 02142, USA

(74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **IMPROVED LIPID FORMULATION**

(56) References

Cited:

US-A1- 2005 170 508

WO-A1-2011/141704

WO-A2-2010/048228

US-A1- 2004 009 216

WO-A1-2010/054401

WO-A1-2010/129687

WO-A2-2008/042973

US-A1- 2003 229 037

MUTHUSAMY JAYARAMAN ET AL: "Maximizing the Potency of siRNA Lipid Nanoparticles for Hepatic Gene Silencing In Vivo", ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION, vol. 51, no. 34, 20 August 2012 (2012-08-20), pages 8529-8533, XP055063645, ISSN: 1433-7851, DOI: 10.1002/anie.201203263

HAYES M E ET AL: "Genospheres: self-assembling nucleic acid-lipid nanoparticles suitable for targeted gene delivery", GENE THE, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 13, no. 7, 1 April 2006 (2006-04-01), pages 646-651, XP008148697, ISSN: 0969-7128, DOI: 10.1038/SJ.GT.3302699 [retrieved on 2005-12-08]

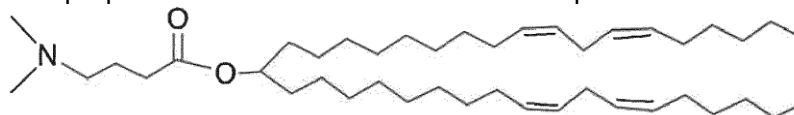
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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/>

[EP3431076]

1

Patentkrav

1. Lipidpartikkel omfattende et kationisk lipid med formel I:



Formula I,

5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Lipidpartikkelen ifølge krav 1, hvori lipidpartikkelen ytterligere omfatter et nøytralt lipid og et lipid som er i stand til å redusere partikkelaggregering.

10 **3.** Lipidpartikkelen ifølge krav 1 eller krav 2, ytterligere omfattende et terapeutisk middel.

15 **4.** Lipidpartikkelen ifølge krav 3, hvori det terapeutiske middelet er en nukleinsyre valgt fra gruppen bestående av et plasmid, et immunstimulerende oligonukleotid, et enkeltrådet oligonukleotid, et dobbeltrådet oligonukleotid, en aptamer eller et ribozym.

20 **5.** Lipidpartikkelen ifølge krav 4, hvori det terapeutiske middelet er et siRNA, eller hvori det terapeutiske middelet er en mRNA-sekvens som koder for et terapeutisk nyttig polypeptid.

25 **6.** Farmasøytisk sammensetning omfattende lipidpartikkelen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 og en farmasøytisk akseptabel eksipient, bærer eller tynner.

7. *In vitro*-fremgangsmåte for å modulere ekspresjonen av et målgen i en celle, der fremgangsmåten omfatter å tilveiebringe til en celle en lipidpartikkel ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 6.

30

[EP3431076]

2

8. Lipidpartikkel ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 6 for anvendelse i en *in vivo*-fremgangsmåte for å modulere ekspresjonen av et målgen i en celle.

5 **9.** Fremgangsmåten ifølge krav 7 eller lipidpartikkelen eller den farmasøytisk sammensetningen for anvendelse ifølge krav 8, hvori målgenet er valgt fra gruppen bestående 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-katenin-gen, c-MET-gen, PKC-gen, NFkB-gen, STAT3-gen, survivin-gen, Her2/Neu-gen, topoisomerase I-gen, topoisomerase II alfagen, p73-gen, p21(WAF1/CIP1)-gen, p27(KIP1)-gen, PPM1D-gen, caveolin I-gen, MIB I-gen, MTAI-gen, M68-gen, mutasjoner i tumorsuppressorgener, p53-tumorsuppressorgen og kombinasjoner derav.

10

15

10. Lipidpartikkelen ifølge krav 3 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 6 for anvendelse i behandling av en sykdom eller lidelse **karakterisert ved** overekspressjon av et polypeptid hos et individ, omfattende å tilveiebringe til

20 individet en lipidpartikkel ifølge krav 3 eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 6, hvori det terapeutiske middelet er valgt fra et siRNA, et mikroRNA, et antisensoligonukleotid og et plasmid som er i stand til å uttrykke et siRNA, et mikroRNA eller et antisensoligonukleotid, og hvori siRNA-et, mikroRNA-et eller antisens-RNA-et omfatter et polynukleotid som spesifikt binder til et polynukleotid som koder for polypeptidet, eller et komplement av dette.

25

11. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 6 for anvendelse i behandling av en sykdom eller lidelse **karakterisert ved** underekspressjon av et polypeptid hos et individ, omfattende å tilveiebringe den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 6 til individet, hvori det terapeutiske middelet er et plasmid som koder for polypeptidet eller en funksjonell variant eller fragment derav.

30

[EP3431076]

3

- 5 **12.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 6 for anvendelse i en fremgangsmåte for å indusere en immunrespons hos et individ, der fremgangsmåten omfatter å tilveiebringe til individet en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 6, hvori det terapeutiske middelet er et immunstimulerende oligonukleotid.
- 13.** Vaksine omfattende lipidpartikkelen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 og et antigen assosiert med en sykdom eller et patogen.
- 10 **14.** Fremgangsmåte for å fremstille en lipidpartikkel ifølge krav 4 eller 5 omfattende trinnene:
- 15 (i) å kombinere en blanding av lipider med en bufret vandig oppløsning av nukleinsyre for å fremstille en intermediatblanding inneholdende nukleinsyre innkapslet i lipidpartikler, hvori de innkapslede nukleinsyrene er til stede i et nukleinsyre/lipid-forhold på 3 vekt-% til 25 vekt-%; og
- (ii) å øke pH-en for å nøytralisere minst en del av overflateladingene på lipid-nukleinsyrepartiklene.