



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2506857 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/127 (2006.01)
A61K 31/7105 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
C07H 21/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.07.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.02.14
(86)	European Application Nr.	10835016.6
(86)	European Filing Date	2010.11.30
(87)	The European Application's Publication Date	2012.10.10
(30)	Priority	2009.12.01, US, 265653 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	Translate Bio, Inc., 200 Sidney Street, Suite 310, Cambridge, MA 02139, US-USA
(72)	Inventor	GUILD, Braydon, Charles, 109 Riverdale Road, Concord MA 01742, US-USA DEROSA, Frank, 26 Mount Auburn Street, Chelmsford MA 01824, US-USA HEARTLEIN, Michael, 167 Reed Farm Road, Boxborough MA 01719, US-USA CONCINO, Michael, 297 Long Hill Road, Bolton, MA 01740, US-USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge

(54)	Title	DELIVERY OF MRNA FOR THE AUGMENTATION OF PROTEINS AND ENZYMES IN HUMAN GENETIC DISEASES
(56)	References Cited:	WO-A1-90/11092, US-A- 6 147 055, US-A1- 2005 054 026, US-A1- 2006 083 780, US-A1- 2006 172 003, JIAN WU ET AL: "Modification of liposomes for liver targeting", JOURNAL OF HEPATOLOGY, vol. 24, no. 6, 1 June 1996 (1996-06-01), pages 757-763, XP55101270, ISSN: 0168-8278, DOI: 10.1016/S0168-8278(96)80274-1, US-A1- 2007 252 295, US-A1- 2008 260 706, US-B1- 6 670 178, US-B1- 6 743 823, US-A1- 2006 204 566

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. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse i en fremgangsmåte til behandling av en sykdom i et individ som stammer fra en proteinmangel, hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter:
 - 5 en overføringsvehikkel og minst ett mRNA-molekyl som koder for nevnte protein,
 - hvor overføringsvehikkelen omfatter ett eller flere kationiske lipid(er), ett eller flere ikke-kationiske lipid(er), og ett eller flere PEG-modifiserte lipid(er), hvor overføringsvehikkelen er et liposom og størrelsen av overføringsvehikkelen er
 - 10 mindre enn 100 nm,
 - hvor den farmasøytiske sammensetningen fortrinnsvis distribuerer til leverceller etter administrasjon til individet og det kodete protein uttrykkes i levercellene hos individet.
2. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 1, hvor det ene eller flere kationiske lipider er valgt fra ICE, DOTMA, DC-Chol, DOGS, DOSPA, DODAP, DOTAP, DSDMA, DODMA, DLinDMA, DLenDMA, DODAC, DDAB, DMRIE, CLinDMA, CplindDMA, DMOBA, DOcarbDAP, DLindDAP, DLincarbDAP, DLinCDAP, Dlin-K-DMA, og/eller Dlin-K-XTC2-DMA.
3. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor det ene eller flere kationiske lipider er valgt fra DSPC, DOPC, DOPG, DPPC, DOPE, POPC, POPE, DOPE-mal, DPPE, DMPE, DSPE eller SOPE.
4. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor overføringsvehikkelen omfatter ett eller flere kolesterol-baserte kationiske lipid(er).
5. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor det PEG-modifiserte lipid er et PEG-modifisert lipid omfattende en PEG-kjede opp til 5 kDa i lengde kovalent bundet til et lipid med alkylkjede(r) på C₆-C₂₀ i lengde, et PEG-modifisert fosfolipid, eller PZEG-modifisert ceramid.

- 6.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor det ene eller flere PEG-modifiserte lipid(er) er til stede i et molart forhold mellom 0% og 20% av de totale lipider som er til stede i overføringsvehikkelen.
- 5 **7.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor det ene eller flere kationisk(e) lipid(er) er til stede i et molart forhold på 20% til 70% av de totale lipid(er) som er til stede i overføringsvehikkelen.
- 10 **8.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor mRNA-molekylet omfatter én eller flere modifikasjoner som gir øket eller forsterket stabilitet i forhold til sin naturlig forekommende, umodifiserte motpart.
- 15 **9.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 8, hvor den ene eller flere modifikasjoner er valgt fra: inkorporering av ikke-nukleotidbindinger eller modifiserte nukleotider; en endring av det 5' eller 3' utranslaterte område; inkludering av en poly-A-hale en lengere poly-A-hale; inkludering av en Cap1-struktur eller en kjemisk modifikasjon av en nukleotidbase.
- 10.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 8, hvor mRNA er modifisert ved inkorporering av pseudouridiner.
- 20 **11.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor mRNA har en molekylvekt på minst 1 kDa, 1,5 kDa, 2 kDa, 2,5 kDa, 5 kDa, 10 kDa, 12 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa eller mer.
- 12.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor mRNA koder for to eller flere distinkte proteiner.
- 25 **13.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor proteinet er et hormon, et enzym, en reseptor eller et antistoff.
- 14.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 12, hvor sykdommen er forårsaket av defekter i et lever-spesifikt
30 genprodukt.

- 15.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 14, hvor sykdommen er en ureasyklus metabolsk forstyrrelse, eventuelt hvor proteinet er valgt fra ornitin transkarbamylase (OTC), karbamylfosfat syntetase (CPS), argininosuccinat syntetase 1 (ASS 1), argininosuccinat lyase (ASL) og arginase (ARG).
- 5 **16.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 13, hvor proteinet er utskilt eller utsondret av levercellene til den omliggende ekstracellulære væske, eventuelt hvor proteinet er systemisk fordelt ved ekskresjon.
- 10 **17.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 15, hvor proteinet forblir i cytosol av levercellene.
- 18.** Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor den farmasøytiske sammensetningen administreres til individet intravenøst.
- 15 **19.** Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor den farmasøytiske sammensetningen administreres til individet to ganger ukentlig, en gang ukentlig, hver tiende dag, annenhver uke, hver tredje uke, hver fjerde uke eller én gang månedlig.
- 20.** Farmasøytisk sammensetning omfattende:
en overføringsvehikkel, en farmasøytisk akseptabel eksipient og minst ett mRNA-molekyl som koder for et peptid,
20 hvor overføringsvehikkelen omfatter ett eller flere kationisk(e) lipid(er) og ett eller flere PEG-modifisert(e) lipid(er), hvor overføringsvehikkelen er et liposom og størrelsen av overføringsvehikkelen er mindre enn 100 nm.