



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2717893 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 31/131 (2006.01)
A61K 31/132 (2006.01)
A61K 31/215 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01)
A61K 38/43 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.09.23
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.05.08
(86)	European Application Nr.	12728007.1
(86)	European Filing Date	2012.06.08
(87)	The European Application's Publication Date	2014.04.16
(30)	Priority	2011.06.08, US, 201161494881 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
	Designated Extension States:	BA ; ME
(73)	Proprietor	Translate Bio, Inc., 29 Hartwell Avenue, Lexington, MA 02421, USA
(72)	Inventor	GUILD, Braydon, Charles, 109 Riverdale Road, Concord, MA 01742, USA DEROSA, Frank, 26 Mount Auburn Street, Chelmsford, MA 01824, USA HEARTLEIN, Michael, 167 Reed Farm Road, Boxborough, MA 01719, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54) Title **LIPID NANOPARTICLE COMPOSITIONS AND METHODS FOR MRNA DELIVERY**

(56) References Cited:
WO-A2-2007/024708
Geertrui Tavernier ET AL: "mRNA as gene therapeutic: How to control protein expression", Journal of Controlled Release, vol. 150, no. 3, 1 March 2011 (2011-03-01) , pages 238-247, XP055068617, ISSN: 0168-3659, DOI: 10.1016/j.jconrel.2010.10.020
MICHAEL S D KORMANN ET AL: "Expression of therapeutic proteins after delivery of chemically modified mRNA in mice", NATURE BIOTECHNOLOGY, vol. 29, no. 2, 1 February 2011 (2011-02-01), pages 154-157, XP055040839, ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/nbt.1733
SEAN C SEMPLE ET AL: "Rational design of cationic lipids for siRNA delivery", NATURE BIOTECHNOLOGY, NATURE PUBLISHING GROUP, NEW YORK, NY, US, vol. 28, no. 2, 1

February 2010 (2010-02-01), pages 172-176, XP002633693, ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/NBT.1602 [retrieved on 2010-01-17]

Xingfang Su ET AL: "In Vitro and in Vivo mRNA Delivery Using Lipid-Enveloped pH-Responsive Polymer Nanoparticles", Molecular Pharmaceutics, vol. 8, no. 3, 6 June 2011 (2011-06-06), pages 774-787, XP055127583, ISSN: 1543-8384, DOI: 10.1021/mp100390w

LIU YANG ET AL: "Designer Lipids Advance Systemic siRNA Delivery", MOLECULAR THERAPY, vol. 18, no. 4, April 2010 (2010-04), pages 669-670, XP002684383, ISSN: 1525-0016

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. Sammensetning omfattende (a) minst ett mRNA-molekyl, hvor i det minste en del derav koder for et funksjonelt utskilt polypeptid; og (b) en liposomal overføringsbærer omfattende en lipid nanopartikkel omfattende en eller flere
5 kationiske lipider, en eller flere ikke-kationiske lipider og en eller flere PEG-modifiserte lipider for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av et individ som har en defekt eller mangel i nevnte utskilte polypeptid, hvor mRNA er innkapslet i overføringsbæreren og hvor sammensetningen administreres ved pulmonal tilførsel via forstøvning.
10
2. Sammensetning ifølge krav 1, hvor defekten eller mangelen er relatert til en sykdom eller lidelse som omfatter en av Huntingtons sykdom; Parkinsons sykdom; muskulære dystrofier (som for eksempel Duchenne og Becker); hemofili sykdommer (som for eksempel hemofili B (FIX), hemofili A (FVIII); SMN1-relatert
15 spinal muskelatrofi (SMA); amyotrofisk lateral sklerose (ALS); GALT-relatert galaktosemi; Cystisk fibrose (CF); SLC3A1-relaterte lidelser inkludert cystinuri; COL4A5-relaterte lidelser inkludert Alports syndrom; galaktocerebrosidase-mangler; X-tilknyttet adrenoleukodystrofi og adrenomyeloneuropati; Friedreichs ataksi; Pelizaeus-Merzbacher-sykdom; TSC1 og TSC2-relatert tuberøs sklerose;
20 Sanfilippo B-syndrom (MPS IIIB); CTNS-relatert cystinose; FMR1-relaterte lidelser som inkluderer Fragile-X-syndrom, Fragile-X-Assosiert Tremor/Ataksi-syndrom og Fragile-X-Prematur ovariesviktssyndrom; Prader-Willi-syndrom; arvelig blødende telangiektasi (AT); Niemann-Pick-sykdom Type C1; Neuronal ceroid lipofuscinoses-relaterte sykdommer inkludert juvenil neuronal ceroid lipofuscinosis (JNCL), juvenil
25 Batten-sykdom, Santavuori-Haltia-sykdom, Jansky-Bielschowsky-sykdom og PTT-1 og TPP1-mangler; EIF2B1-, EIF2B2-, EIF2B3-, EIF2B4- og EIF2B5-relatert barndomsataksi med sentralnervesystemhypomyelinisering, CACNA1A og CACNB4-relatert episodisk ataksi type 2; MECP2-relaterte forstyrrelser inkludert klassisk rettsyndrom, MECP2-relatert alvorlig neonatal encefalopati og PPM-X-syndrom;
30 CDKL5-relatert atypisk rettsyndrom; Kennedy's sykdom (SBMA); Notch-3-relatert cerebral autosomal dominant arteriopati med subkortisk infarkt og leukoencefalopati (CADASIL); SCN1A og SCN1B-relaterte anfallssykdommer; Polymerase G-relaterte lidelser som inkluderer Alpers-Huttenlocher-syndrom, POLG-relatert sensorisk ataksisk neuropati, dysartri og oftalmoparese, og
35 autosomal dominant og recessiv progressiv ekstern oftalmoplegi med mitokondriale DNA-deletjoner; X-tilknyttet adrenal hypoplasia; X-tilknyttet agammaglobulinemi; Wilsons sykdom; og Fabrys sykdom.

3. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor mRNA koder for et enzym som er unormalt mangelfult hos et individ med en lysosomal lagringsforstyrrelse.
- 5
4. Sammensetning ifølge krav 1 eller 2, hvor polypeptidet kodet av mRNA er erythropoietin, α -galaktosidasepeptid, LDL-reseptor, faktor VIII, faktor IX, α -L-iduronidase, iduronat sulfatase, heparin-N-sulfatase, α -N-acetylglukosaminidase, galaktose-6-sulfatase, β -galaktosidase, lysosomalsyre lipase eller arylsulfatase-A
- 10 polypeptid.
5. Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor RNA-molekylet omfatter:
- 15 minst en modifikasjon som gir stabilitet på RNA-molekylet;
en modifikasjon av den 5'-utranslaterte regionen av nevnte RNA-molekyl, eventuelt hvor nevnte modifikasjonen omfatter inklusjon av en Cap1-struktur; eller
en modifikasjon av den 3'-utranslaterte regionen av nevnte RNA-molekyl, eventuelt hvor nevnte modifikasjonen omfatter inklusjon av en poly A-hale.
- 20
6. Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, som videre omfatter et middel for å lette overføring av RNA-molekylet til et intracellulært rom av en målcelle, eventuelt hvor nevnte målcelle er valgt fra gruppen bestående av hepatocytter, epitelceller, hematopoietiske celler,
- 25 epitelceller, endotelceller, lungeceller, beinceller, stamceller, mesenkymceller, neurale celler, hjerteceller, adipocytter, vaskulære glattmuskelceller, kardiomyocytter, skjelettmuskulaturceller, betaceller, hypofysceller, synovialliningceller, eggstokkceller, testikulær celler, fibroblaster, B-celler, T-celler, retikulocytter, leukocytter, granulocytter og tumorceller.
- 30
7. Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor lipid nanopartikkelen omfatter
- C12-200;
DLinkC2DMA, CHOL, DOPE, og DMG-PEG-2000; eller
- 35 C12-200, DOPE, CHOL, og DMGPEG2K.
8. Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvor lipid nanopartikkelen omfatter et spaltbart lipid.

9. Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, hvor sammensetningen lyofiliseres.
- 5 10. Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, hvor sammensetningen er en rekonstituert lyofilisert sammensetning.
11. Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, hvor sammensetningen er for administrasjon til individet to ganger i uken, en gang
10 i uken, hver tiende dag, hver annen uke eller hver tredje uke.
12. Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, hvor overføringsbærerens størrelse er innenfor området fra 25 til 250 nm.
- 15 13. Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, hvor overføringsbærerens størrelse er mindre enn 250 nm, 175 nm, 150 nm, 125 nm, 100 nm, 75 nm, 50 nm, 25 nm eller 10 nm.
14. Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13,
20 hvor polypeptidet uttrykkes i minst et terapeutisk nivå i mer enn en, mer enn fire, mer enn seks, mer enn 12, mer enn 24, mer enn 48 timer , eller mer enn 72 timer etter administrasjon, eventuelt hvor nivået av utskilt protein er detekterbart ved 3 dager, 4 dager, 5 dager eller 1 uke eller mer etter administrasjon.