



(12) Translation of new
European patent specification
After opposition procedure

(11) NO/EP 2780022 B2

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 35/44 (2015.01)
A61K 35/12 (2015.01)

A61K 35/50 (2015.01)
A61P 27/02 (2006.01)

C12N 5/095 (2010.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2019.09.16
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.06.05
(45)	Decision of the opposition in EPO	2022.09.07
	Decision of the opposition in NIPO	2023.07.31
(86)	European Application Nr.	12848968.9
(86)	European Filing Date	2012.11.14
(87)	The European Application's Publication Date	2014.09.24
(30)	Priority	2011.11.14, US, 201161559521 P 2012.01.23, US, 201261589741 P 2012.11.08, US, 201261724047 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	Astellas Institute for Regenerative Medicine, 33 Locke Drive, Marlborough, MA 01752, USA
(72)	Inventor	GAY, Roger, 18 Wiley Road, Belmont, Massachusetts 02478, USA KLIMANSKAYA, Irina, 75 Mechanic Street, Upton, Massachusetts 01568, USA LANZA, Robert, 35 South Meadow Road, Clinton, Massachusetts 01510, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	PHARMACEUTICAL PREPARATIONS OF HUMAN RPE CELLS AND USES THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A1-2009/051671, WO-A2-2011/063005, US-A1- 2007 031 386, US-B2- 7 794 704, LU FAN ET AL: "Expression of melanin-related genes in cultured adult humanretinal pigment epithelium and uveal melanoma cells", MOLECULAR VISION, vol. 13, 2007, pages 2066-2072, XP002741203, VUGLER A ET AL: "Elucidating the phenomenon of HESC-derived RPE: Anatomy of cell genesis, expansion and retinal transplantation", EXPERIMENTAL NEUROLOGY, ACADEMIC PRESS, NEW YORK, NY, US, vol. 214, no. 2, 1 December 2008 (2008-12-01), pages 347-361, XP025695837, ISSN: 0014-4886, DOI: 10.1016/J.EXPNEUROL.2008.09.007 [retrieved on 2008- 09-27]

MICHAEL E. BOULTON: "Studying melanin and lipofuscin in RPE cell culture models",
EXPERIMENTAL EYE RESEARCH, vol. 126, 1 September 2014 (2014-09-01), pages 61-67,
XP055197430, ISSN: 0014-4835, DOI: 10.1016/j.exer.2014.01.016
HARUTA ET AL.: 'In Vitro and In Vivo Characterization of Pigment Epithelial Cells Differentiated
from Primate Embryonic Stem Cells' INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY & VISUAL SCIENCE
vol. 45, no. 3, March 2004, pages 1020 - 1025, XP002487262

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 omfattende:
en flerhet av retinale pigment-epitel (RPE) celler; og
5 en farmasøytisk akseptabel bærer;
hvor det gjennomsnittlige melanininnhold i nevnte flerhet av RPE celler er mellom 1-5
pg/celle; og hvor den farmasøytiske sammensetning omfatter mellom 1000 og
1x10⁹ levedyktige RPE celler.
- 10 2. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvor minst 50%, minst 60%, minst
70% eller minst 80% av RPE cellene i nevnte farmasøytiske sammensetning er
bestrofin+.
- 15 3. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 eller krav 2, hvor minst 80%, minst
85%, minst 90%, minst 95% eller minst 99% av RPE cellene i nevnte farmasøytiske
sammensetning er PAX6+ og/eller MITF+.
- 20 4. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav,
hvor ikke mer enn omtrent én celle per million celler og eventuelt ikke mer enn to
celler per ni millioner celler i nevnte farmasøytiske sammensetning er positive for
både OCT-4 og alkalisk fosfatase (AP) ekspresjon.
- 25 5. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav,
hvor nevnte RPE celler er humane.
6. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav,
hvor nevnte RPE celler er genetisk manipulert, for eksempel for å produsere én eller
flere faktorer som hemmer angiogenese.
- 30 7. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav,
hvor nevnte RPE celler produseres in vitro fra en pluripotent stamcelle.
- 35 8. Kit omfattende en farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av
de foregående krav og en separat beholder omfattende et farmasøytisk akseptabelt
fortynningsmiddel i et volum som er tilstrekkelig for å fortynne nevnte flerhet av RPE
celler til en ønsket målkonsentrasjon.

9. Kryopreservert blanding omfattende:
en flerhet av kryopreserverte retinale pigment-epitel (RPE) celler inneholdt i et
kryopreserveringsmedium;
hvor gjennomsnittlig melanininnhold i nevnte flerhet av kryopreserverte RPE
celler er mellom 1-5 pg/celle og RPE cellene har et gjennomsnittlig
modenhetsnivå ved frysningstidspunktet slik at RPE cellene utvinnes etter
opptining med en seeding effektivitet på minst omtrent 60%, og hvor nevnte
kryopreserverte blanding omfatter mellom 5000 og 1×10^8 levedyktige RPE
celler ved frysningstidspunktet.
10. Fremgangsmåte for fremstilling av retinale pigment-epitel (RPE) celler for
anvendelse i et farmasøytisk preparat, omfattende:
(a) dyrking av RPE celler under adherente betingelser for å danne en
hovedsakelig monolagkultur av pigmenterte RPE celler som har en
brosteinsmorfologi;
(b) passering av RPE cellene minst én om gangen før RPE cellene når et
gjennomsnittlig melanininnhold som er større enn 8 pg/celle; og
(c) etter den ene eller de flere passeringer, høsting av RPE celler for
kryopreservering eller farmasøytisk formulering, hvor RPE cellene på
tidspunktet for høsting har et gjennomsnittlig melanininnhold som er mellom 1-
5 pg/celle.
11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvor de nevnte RPE celler fremstilles fra
pluripotente stamceller.
12. Farmasøytisk preparat omfattende RPE celler som er egnet for behandling av
retinal nedbrytning, hvor nevnte RPE celler (a) er differensiert fra pluripotente
stamceller, (b) inneholder et gjennomsnittlig melanininnhold på mellom 1-5 pg/celle
og (c) har minst én av de følgende egenskaper:
binder til Bruchs membran etter transplantasjon,
absorberer strølys etter transplantasjon,
har større gjennomsnittlig telomerlengde enn RPE celler som er avledet fra
donert humant vev,
har større replikativ levetid i kultur enn RPE celler avledet fra donert humant
vev,
har lavere A2E innhold enn RPE celler avledet fra donert humant vev,
har lavere lipofuscin-innhold enn RPE celler avledet fra donert humant vev,

utviser mindre akkumulert ultrafiolett skade enn RPE celler avledet fra donert humant vev, eller inneholder et større antall fagosomer enn RPE celler avledet fra donert humant vev.

5

13. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7 eller preparat ifølge krav 12, for anvendelse ved behandling av retinal degenerasjon, inkludert makuladegenerasjon, slik som aldersrelatert makuladegenerasjon, Stargardts sykdom, angioide streker og myopisk makuladegenerasjon.

10

14. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7 eller preparat ifølge krav 12, hvor sammensetningen eller preparatet er formulert for transplantasjon med en matriks, substrat, skaffold eller transplantat.

15

15. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7 eller preparat ifølge krav 12, hvor de nevnte RPE celler har én eller flere av de følgende egenskaper:

en replikativ levetid som er større enn den replikative levetid for RPE celler oppnådd fra voksne øyne eller føtalt vev;

20

en gjennomsnittlig telomerlengde som er minst 30 prosent av telomerlengden av en hESC og/eller en human iPS-celle (eller gjennomsnittet av en populasjon av hESC og/eller humane iPS celler) eller minst 40, 50, 60, 70, 80 eller 90 prosent av telomerlengden av en hESC og/eller en human iPS-celle;

25

en gjennomsnittlig terminal restriksjonsfragmentlengde (TRF) som er lengre enn 4 kb eller lengre enn 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 eller til og med 13 kb eller 10 kb eller lenger;

30

et gjennomsnittlig lipofuscininnhold som er mindre enn 50 prosent av det gjennomsnittlige lipofuscininnholdet i det ekvivalente antall RPE celler isolert fra voksne øyne eller mindre enn 40, 30, 20 eller 10 prosent av det gjennomsnittlige lipofuscininnholdet i det ekvivalente antall RPE celler isolert fra voksne øyne;

35

et gjennomsnittlig N-retinyliden-N-retinyletanolamin (A2E) innhold som er mindre enn 50 prosent av det gjennomsnittlige A2E innholdet av ekvivalent antall RPE celler isolert fra voksne øyne eller mindre enn 40, 30, 20 eller 10 prosent av gjennomsnittlig A2E innhold av det ekvivalente antall RPE celler isolert fra voksne øyne;

et gjennomsnittlig N-retinyliden-N-retinyletanolamin (A2E) innhold som er mindre enn 50 ng pr. 10^5 (100.000) celler;

en grad av fagocytose for ytre segmenter av fotoreseptor (POS) som er minst 50 prosent større enn graden av fagocytose av POS for et ekvivalent antall RPE celler isolert fra voksne øyne, eller minst 75, 100, 150 eller 200 prosent større enn graden av fagocytose av POS for et ekvivalent antall RPE celler isolert fra voksne øyne;

grad av fagocytose for ytre segmenter av fotoreseptor (POS) som er minst 20 prosent av total konsentrasjon av POS etter 24 timer, eller minst 25, 30, 25, 40 eller 50 prosent av den totale konsentrasjonen av POS etter 24 timer;

et redusert nivå av akkumulert oksidativt stress og/eller DNA-skade sammenlignet med RPE celler isolert fra en voksen vert;

en gjennomsnittlig proteosomaktivitet som er minst 50 prosent større enn den gjennomsnittlige proteosomaktiviteten til det ekvivalente antall RPE celler isolert fra voksne øyne, eller minst 60, 70, 80, 90 eller 100 prosent større enn den gjennomsnittlige proteosomaktiviteten til det ekvivalente antall RPE celler isolert fra voksne øyne;

en gjennomsnittlig akkumulering av ubiquitinkonjugater som er mindre enn 50 prosent av den gjennomsnittlige akkumulering av ubiquitinkonjugater for et ekvivalent antall RPE celler isolert fra voksne øyne eller mindre enn 40, 30, 20 eller til og med 10 prosent av den gjennomsnittlige akkumulering av ubiquitinkonjugater for det ekvivalente antall RPE celler isolert fra voksne øyne.

16. Sammensetning ifølge krav 1, hvor sammensetningen videre omfatter en ROCK-inhibitor, slik som Y-27632.