



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2970456 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/22 (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01)
C12N 15/88 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.10.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.05.19
(86)	European Application Nr.	14717945.1
(86)	European Filing Date	2014.03.14
(87)	The European Application's Publication Date	2016.01.20
(30)	Priority	2013.03.14, US, 201361784903 P 2013.12.23, US, 201361920165 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	HEARTLEIN, Michael, c/o Shire Human Genetic Therapies, Inc.300 Shire Way, Lexington, Massachusetts 02421, USA DEROSA, Frank, c/o Shire Human Genetic Therapies, Inc.300 Shire Way, Lexington, Massachusetts 02421, USA GUILD, Braydon Charles, 109 Riverdale Road, Concord, Massachusetts 01742, USA DIAS, Anusha, c/o Shire Human Genetic Therapies, Inc.300 Shire Way, Lexington, Massachusetts 02421, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	METHODS AND COMPOSITIONS FOR DELIVERING MRNA CODED ANTIBODIES
(56)	References Cited:	WO-A1-2012/170930 US-A1- 2012 237 975 WO-A2-2008/083949 WO-A1-2011/068810 Michela Pisani, Giovanna Mobbili and Paolo Bruni: "Neutral Liposomes and DNA Transfection, Non-Viral Gene Therapy" In: Prof. Xubo Yuan: "Non-Viral Gene Therapy", 7 November 2011 (2011-11-07) ISBN: 978-953-307-538-9 DOI: http://www.intechopen.com/books/non-viral-gene-therapy/neutral-liposomes-and-dna-transfection ,

ANDREW J GEALL ET AL: "Nonviral delivery of self-amplifying RNA vaccines", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, US, vol. 109, no. 36, 4 September 2012 (2012-09-04), pages 14604-14609, XP002683929, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/PNAS.1209367109 [retrieved on 2012-08-20]

K. T. Love ET AL: "Lipid-like materials for low-dose, in vivo gene silencing", Proceedings of the National Academy of Sciences, vol. 107, no. 5, 2 February 2010 (2010-02-02), pages 1864-1869, XP055077922, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.0910603106

MARTINON F ET AL: "INDUCTION OF VIRUS-SPECIFIC CYTOTOXIC T LYMPHOCYTES IN VIVO BY LIPOSOME-ENTRAPPED MRNA", EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY, WILEY VCH, WEINHEIM, vol. 23, 1 January 1993 (1993-01-01), pages 1719-1722, XP000618955, ISSN: 0014-2980, DOI: 10.1002/EJL.1830230749

PHILIPPOT J ET AL: "A very mild method allowing the encapsulation of very high amounts of macromolecules into very large (1000 nm) unilamellar liposomes", BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA (BBA) - BIOMEMBRANES, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 734, no. 2, 12 October 1983 (1983-10-12), pages 137-143, XP023509291, ISSN: 0005-2736, DOI: 10.1016/0005-2736(83)90111-6 [retrieved on 1983-10-12]

Michela Pisani ET AL: "Neutral Liposomes and DNA Transfection" In: "NonViral Gene Therapy", 7 November 2011 (2011-11-07), InTech, XP055771046, ISBN: 978-953-30-7538-9 DOI: 10.5772/21283,

Mamoru Nakanishi ET AL: "New Transfection Agents Based on Liposomes Containing Biosurfactant MEL-A", Pharmaceutics, vol. 5, no. 3, 16 August 2013 (2013-08-16), pages 411-420, XP055435942, DOI: 10.3390/pharmaceutics5030411

Ian MacLachlan: "Liposomal Formulations for Nucleic Acid Delivery" In: Stanley T. Crooke: "Antisense Drug Technology", 1 January 2008 (2008-01-01), Taylor and Francis Group, Boca Raton ISBN: 0-8493-8796-5 pages 237-270,

MORITZ THRAN ET AL: "mRNA mediates passive vaccination against infectious agents, toxins, and tumors", EMBO MOLECULAR MEDICINE (ONLINE), vol. 9, no. 10, 9 August 2017 (2017-08-09), pages 1434-1447, XP055505303, DE ISSN: 1757-4684, DOI: 10.15252/emmm.201707678

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

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

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 et første mRNA som koder for den tunge kjeden av et antistoff og et andre mRNA som koder for den lette kjeden av antistoffet ved et molart forhold som strekker seg fra 2:1 til 1:2 for anvendelse i terapi i en
5 pasient, hvor det første mRNA og det andre mRNA

(i) hvert omfatter en 5' cap-struktur, en 3' poly-A-hale, en 5' ikke-translatert region og en 3' ikke-translatert region og (ii) er innkapslet i liposomer omfattende et kationisk lipid, et nøytralt lipid, et kolesterol-basert lipid og et PEG-modifisert lipid og som har en størrelse som ikke er større enn 150 nm, hvor det første mRNA som
10 koder for den tunge kjeden og det andre mRNA som koder for den lette kjeden er innkapslet i samme liposom, hvor antistoffet er en tetramer og hver tetramer består av to identiske par av polypeptidkjeder, idet hvert par har en lett kjede på omkring 25 kD og en tung kjede på omkring 50-70 kD og hvor sammensetningen administreres intravenøst til en pasient og antistoffet distribueres systemisk i
15 pasienten.
2. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 1, hvor det første mRNA og det andre mRNA er ved molart forhold på 1:1.
3. Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående
20 krav, hvor liposomene har en størrelse som ikke er større enn omkring 100 nm eller 75 nm.
4. Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor liposomene har en størrelse som strekker seg fra 10 nm – 100 nm.
25
5. Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor det aktuelle mRNA er (i) modifisert for å øke stabilitet, hvorved de aktuelle mRNA er modifisert til å innbefatte nukleosid-analoger, kjemisk eller biologisk modifiserte baser, interkalerte baser, modifiserte fosfatgrupper og/eller
30 modifiserte sukkere eller (ii) kjemisk umodifiserte.
6. Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor det aktuelle mRNA er syntetisert fra (i) naturlig forekommende nukleotider adenin (A), guanin (G), tymin (T), cytosin (C) og uracil (U) eller
35 modifiserte nukleotidanaloger valgt fra gruppen bestående av 1-metyladenin, 2-

metyladenin, 2-metyltio-N-6-isopentyl-adenin, N-6-metyladenin, N-6-isopentyl-adenin, 2-tio-cytosin, 3-metyl-cytosin, 4-acetyl-cytosin, 5-metyl-cytosin, 2,6-diaminopurin, 1-metyl-guanin, 2-metyl-guanin, 2,2-dimetyl-guanin, 7-metylguanin, inosin, 1-metyl-inosin, pseudouracil (5-uracil), dihydro-uracil, 2-tio-uracil, 4-tiourqacil, 5-karboksymetylaminometyl-2-tio-uracil, 5-(karboksyhydroksymetyl)-uracil, 5-fluoruracil, 5-brom-uracil, 5-karboksymetylaminometyl-uracil, 5-metyl-2-tio-uracil, 5-metyluracil, N-uracil-5-oksyeddiksyre metylester, 5-metylaminometyl-uracil, 5-metoksy-uracil, uracil-5-oksyeddiksyre metylester, uracil-5-ksyeddiksyre (v), 1-metyl-psudouracil, queosin, β -D-mannosyl-queosin, wybutoksosin og fosforamidater, fosforotioater, peptid-nukleotider, metylfosfonater, 7-deazaguanosin, 5-metylcytosin og inosin.

7. Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor antistoffet er et IgG.

15

8. Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor antistoffet er valgt fra gruppen bestående av anti-CCL2, anti-lysyl oksidase-likende-2 (LOXL2), anti-Flt-1, anti-TNF- α , anti-interleukin-2R α reseptor (CD25), anti-TGF β , anti-B-celle-aktiverende faktor, anti-alfa-4 integrin, anti-BAGE, anti- β -catenin/m, anti-Bcr-ab1, anti-C5, anti-CA125, anti-CAMEL, anti-CAP-1, anti-CASP-8, anti-CD4, anti-CD19, anti-CD20, anti-CD22, anti-CD25, anti-CDC27/m, anti-CD30, anti-CD33, anti-CD25, anti-CD56, anti-CD80, anti-CDK4/m, anti-CEA, anti-CT, anti-CTL4, anti-Cyp-B, anti-DAM, anti-EGFR, anti-ErbB3, anti-ELF2M, anti-EMMPRIN, anti-EpCam, anti-ETV6-AML1, anti-HER2, anti-G250, anti-GAGE, anti-GnT-V, anti-Gp100, anti-HAGE, anti-HER-2/neu, anti-HLA-A*0201-R170I, anti-IGF-1R, anti-IL-2R, anti-IL-5, anti-MC1R, anti-myosin/m, anti-MUC1, anti-MUM-1, -2, -3, anti-proteinase-3, anti-p190 minor bcr-ab1, anti-Pm1/RAR α , anti-PRAMS, anti-PSA, anti-PSM, anti-PSMA, anti-RAGE, anti-RANKL, anti-RU1 eller RU2, anti-SAGE, anti-SART-1 eller anti-SART-3, anti-survivin, anti-TEL/AML1, anti-TPI/m, anti-TRP-1, anti-TRP-2/INT2, anti-VEGF og anti-VEGF reseptor.

30