(12) **Translation of European patent specification**

(11) **NO/EP 2972360 B1**

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
G01N 33/543 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.08.06
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.03.07
(86)	European Application Nr.	14721647.7
(86)	European Filing Date	2014.03.14
(87)	The European Application's Publication Date	2016.01.20
(30)	Priority	2013.03.15, US, 201361789375 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., 200 Sidney Street, Suite 310, Cambridge, MA 02139, US-USA
(72)	Inventor	DEROSA, Frank, c/o Shire Human Genetic Therapies Inc.300 Shire Way, LexingtonMassachusetts 02421, US-USA SMITH, Lianne, c/o Shire Human Genetic Therapies Inc.300 Shire Way, LexingtonMassachusetts 02421, US-USA HEARTLEIN, Michael, c/o Shire Human Genetic Therapies Inc.300 Shire Way, LexingtonMassachusetts 02421, US-USA GUILD, Braydon Charles, 109 Riverdale Road, ConcordMassachusetts 01742, US-USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge

(54) Title **SYNERGISTIC ENHANCEMENT OF THE DELIVERY OF NUCLEIC ACIDS VIA BLENDED FORMULATIONS**

(56) References Cited: WO-A1-2012/170930, US-A1- 2006 216 343, WANG YUHUA ET AL: "Systemic delivery of modified mRNA encoding herpes simplex virus 1 thymidine kinase for targeted cancer gene therapy", MOLECULAR THERAPY, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 21, no. 2, 1 February 2013 (2013-02-01), pages 358-367, XP009170717, ISSN: 1525-0024, DOI: 10.1038/MT.2012.250, XINGFANG SU ET AL: "CYTOSOLIC DELIVERY MEDIATED VIA ELECTROSTATIC SURFACE BINDING OF mRNA TO DEGRADABLE LIPID-COATED POLYMERIC NANOPARTICLES", 240TH NATIONAL MEETING OF THE AMERICAN-CHEMICAL-SOCIETY;, 22 August 2010 (2010-08-22), XP55129233,, US-A1- 2011 244 026

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 avlevering av et meddeler RNA (mRNA) polynukleotid til én eller flere målceller, hvor nevnte sammensetning omfatter et mRNA eller en blanding av minst en første lipid-nanopartikkel og en andre lipid-nanopartikkel, hvor første lipid-nanopartikkel omfatter mRNA-materialet; og hvor den første lipid-nanopartikkel omfatter minst ett lipid som er forskjellig fra andre lipid-nanopartikkel.

2. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvor den andre lipid-nanopartikkel omfatter et mRNA som er (i) identisk med mRNA-materialet i første lipid-nanopartikkel eller (ii) ikke identisk med mRNA-materialet i første lipid-nanopartikkel.

3. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvor det minst ene distinkte lipid er et kationisk lipid, eventuelt hvor det kationiske lipid er valgt fra gruppen bestående av C12-200, DOTAP (1,2-dioleyl-3-trimetylammonium propan), DODAP (1,2-dioleyl-3-dimetylammonium propan), DOTMA (1,2-di-O-oktadecenyl-3-trimetylammonium propan), DLinDMA, DLin-KC2-DMA, HGT4003 (2-((2,3-Bis((9Z,12Z)-oktadeka-9, 12-dien-1-yloksy)propyl)disulfanyl)-N,N-dimetyletanamin) og ICE (imidazol-kolesterol-ester).

4. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvor den første lipid-nanopartikkel og den andre lipid-nanopartikkel omfatter:

(i) én eller flere hjelper-lipider, eventuelt hvor det ene eller flere hjelper-lipider er valgt fra gruppen bestående av DSPC (1,2-distearoyl-sn-glysero-3-fosfocholin), DPPC (1,2-dipalmitoyl-sn-glysero-3-fofocholin), DOPE (1,2-dioleyl-sn-glysero-3-fosfoetanolamin), DPPE (2,1-dipalmitoyl-sn-glysero-3-fosfoetanolamin), DMPE (1,2-dimyristoyl-sn-glysero-3-fosfoetanolamin), DOPG (,2-dioleoyl-sn-glysero-3-fosfo-(1'-rac-glyserol)) og kolesterol, eller

(ii) ett eller flere PEG-modifiserte lipider, eventuelt hvor det ene eller flere PEG-modifiserte lipid(er) omfatter en poly(etylen)glykol-kjede på opp til 5kDa i lengde kovalent bundet til et lipid omfattende én eller flere alkylkjeder på C_6-C_{20} i lengde.

5. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvor den første lipid-nanopartikkelen eller den andre lipid-nanopartikkelen omfatter (i) DLinDMA, CHOL, DOPE og DMG-PEG-2000, (ii) C12-200, CHOL, DOPE og DMG-PEG-2000, (iii)

DLinKC2, CHOL, DOPE og DMG-PEG-2000, (iv) ett eller flere lipider valgt fra gruppen bestående av ICE, DSPC, CHOL, DODAP, DOTAP og C8-PEG-2000, (v) DSPC, CHOL, DODAP og C8-PEG-2000, (vi) ICE, DOPE og DMG-PEG-2000, eller (vii) HGT4003, DOPE, CHOL og DMG-PEG-2000.

6. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor mRNA koder for:

(i) et enzym, eventuelt enzymet utskilles fra den ene eller flere målceller;

(ii) et protein som utskilles fra målcellen; eller

(iii) et polypeptid som uttrykkes avvikende av individet, eventuelt hvor polypeptidet er valgt fra gruppen bestående av agalsidase alfa, alfa-L-iduronidase, iduronat-2-sulfatase, N-acetylglukosamin-1-fosfat-transferase, beta-glukosidase, galaktose-6-sulfat-sulfatase, beta-galaktosidase, glukocerebrosidase, heparan-sulfamidase, hyaluronidase, galaktocerebrosidase, ornitin-transkarbamylase (OTC), karbamoyl-fosfat-syntetase 1 (CPS1), argininosuccinat-syntetase (ASS1), argininosuccinat-lyase (ASL), og arginase 1 (ARG1);

eventuelt hvor mRNA-materialet er valgt fra SEQ ID NO: 2 eller SEQ ID NO: 3.

7. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor mRNA-materialet omfatter en kjemisk modifikasjon, eventuelt hvor

(i) den kjemiske modifikasjonen gjør mRNA-materialet mer stabilt;

(ii) den kjemiske modifikasjonen omfatter en ende-blokkeringsmodifikasjon av et 5’ utranslatert område av mRNA-materialet;

(iii) den kjemiske modifikasjonen omfatter en endeblokkerings-modifikasjon av et 3’ utranslatert område av mRNA-materialet;

(iv) den kjemiske modifikasjonen omfatter inkluderingen av en delsekvens av et CMV umiddelbar-tidlig 1 (IE1)-gen til det 5’ utranslaterte område mRNA-materialet;

(v) den kjemiske modifikasjonen omfatter inkluderingen av en poly A-hale til det 3’ utranslaterte område av mRNA-materialet;

(vi) den kjemiske modifikasjonen omfatter inkluderingen av en Cap1-struktur til det 5’ utranslaterte område av mRNA-materialet; eller

(vii) den kjemiske modifikasjonen omfatter inkluderingen av en sekvens som koder for humant veksthormon (hGH) til det 3’ utranslaterte område av mRNA-materialet.

8. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor forholdet mellom første lipid-nanopartikkel og andre lipid-nanopartikkel i den farmasøytiske sammensetningen er omkring 1:1, omkring 2:1, omkring 3:1, eller omkring 4:1.

9. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 8 for anvendelse som et medikament.

10. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 9, hvor mRNA-materialet avleveres til målceller valgt fra gruppen bestående av hepatocytter, epitelialceller, hematopoietiske celler, epitelialceller, endotelialceller, lungeceller, benceller, stamceller, mesenchymalceller, nevralceller, hjerteceller, adipocytter, vaskulare glatte muskelceller, kardiomyocytter, skjelettmuskelceller, betaceller, hypofyseceller, synovialhinneceller, ovarieceller, testikkelceller, fibroblaster, B-celler, T-celler, retikulocytter, leukocytter, granulocytter og tumorceller, eventuelt hvor administrasjonen av sammensetningen resulterer i ekspresjon av mRNA-materielt i målcellene.

11. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 9 eller 10, hvor ekspresjon av mRNA-materialet etter administrasjonen av den farmasøytiske sammensetningen til individet, overskrider ekspresjonen av mRNA-materialet administrert med første lipid-nanopartikkel, men uten andre lipid-nanopartikkel, eventuelt hvor ekspresjonen av mRNA-materialet som følger administrasjonen av den farmasøytiske sammensetningen til individet overskrider ekspresjonen av mRNA-materialet administrert med første lipid-nanopartikkel, men uten andre lipid-nanopartikkel med minst omkring to ganger, minst omkring fem ganger eller minst omkring ti ganger.

12. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 9 – 11, hvor den farmasøytiske sammensetningen administreres til et individ med én eller flere av de følgende administrasjonsruter: intravenøst, oralt, rektalt, vaginalt, transmukosalt, sublingvalt, subduralt, nasalt, intramuskulært, subkutant, intramedullær injeksjon, intratekalt, intraventrikulært, intraperitonealt, intranasalt, intracerebroventrikulært (ICV), oftalmisk og intraokulært.

13. Sammensetning omfattende et meddeler RNA (mRNA) formulert i minst to distinkte lipidformuleringer, hvor de minst to distinkte lipidformuleringer er forskjellig fra hverandre med minst et kationisk lipid.

14. Sammensetning ifølge krav 13, hvor de minst to distinkte lipidformuleringer ytterligere er forskjellig i prosentandelen av PEGylert lipid.

15. Sammensetning ifølge krav 13 eller 14, hvor de minst to distinkte lipidformuleringer er til stede i et forhold som strekker seg mellom omkring 10:1 og 1:10, eventuelt i et forhold som strekker seg mellom omkring 3:1 og 1:3, eventuelt i et forhold på omkring 1:1.

16. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 13 – 15, hvor mRNA-materialet koder for et enzym.

17. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 13 – 16 for anvendelse som et medikament.