



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3237436 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 7/08 (2006.01)
A61K 38/04 (2006.01)
C12N 9/99 (2006.01)
C12N 15/113 (2010.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.10.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.05.01
(86)	European Application Nr.	15825938.2
(86)	European Filing Date	2015.12.23
(87)	The European Application's Publication Date	2017.11.01
(30)	Priority	2014.12.24, FR, 1403004
(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	AADIGEN, LLC, 1343 Luna Vista Drive, Pacific Palisades, CA 90272, USA
(72)	Inventor	DIVITA, Gilles, 26bis Rue sous Les Aires, 34725 St André de Sangonis, Frankrike DESAI, Neil, 1343 Luna Vista Drive, Pacific Palisades, California 90272, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	PEPTIDES AND NANOPARTICLES FOR INTRACELLULAR DELIVERY OF MOLECULES
------	-------	---

(56)	References Cited:	WO-A1-2014/053622 WO-A1-2014/053629 WO-A1-2014/053624
------	----------------------	---

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. Ikke naturlig forekommende peptid som omfatter en aminosyresekvens $X_1KWRSX_2X_3X_4RWRLWRX_5X_6X_7X_8SR$ (SEQ ID NO: 1), hvor

5 a) X_1 er en hvilken som helst aminosyre eller ingen, og hvor X_2-X_8 er en hvilken som helst aminosyre; eller

b) X_1 er βA , S eller ingen, X_2 er A eller V, X_3 er G eller L, X_4 er W eller Y, X_5 er V eller S, X_6 er R, V eller A, X_7 er S eller L, og X_8 er W eller Y, valgfritt hvor peptidet er 19 eller 20 aminosyrer langt.

10 **2.** Peptid ifølge krav 1, hvor peptidet omfatter aminosyresekvensen av:

a) $KWRSAGWRWRLWRVRSWSR$ (SEQ ID NO: 2),

b) $KWRSALYRWRLWRSRSWSR$ (SEQ ID NO: 3), eller

c) $KWRSALYRWRLWRSALYSR$ (SEQ ID NO: 4).

15 **3.** Peptid ifølge krav 1 eller 2, som videre omfatter

a) én eller flere deler som er kovalent bundet til peptidets N-terminal, hvor den ene eller de flere deler velges fra gruppen bestående av en acetylgruppe, en stearylgruppe, en fettsyre, et kolesterol, et polyetylenglykol, et kjernelokaliseringssignal, et kjerneeksportsignal, et antistoff eller antistoffragment derav, et peptid, et polysakkarid og et målmolekyl; og/eller

20 b) én eller flere deler som er kovalent bundet til peptidets C-terminal, hvor den ene eller de flere deler velges fra gruppen bestående av en cysteamidgruppe, et cystein, et tiol, et amid, en nitrilotrieddiksyre, en karboksylgruppe, en lineær eller forgrenet C_1-C_6 -alkylgruppe, et primært eller sekundært amin, et osidisk derivat, et lipid, et fosfolipid, en fettsyre, et kolesterol, et polyetylenglykol, et kjernelokaliseringssignal, et kjerneeksportsignal, et antistoff eller antistoffragment derav, et peptid, et polysakkarid og et målmolekyl, valgfritt hvor peptidet omfatter en acetylgruppe som er kovalent bundet til sin N-terminal og/eller en

25

30 cysteamidgruppe som er kovalent bundet til sin C-terminal.

4. Peptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor peptidet omfatter to rester som er atskilt av tre eller seks rester som er forbundet med en hydrokarbonbinding, valgfritt hvor peptidet omfatter aminosyresekvensen av:

- 5 aa) KWR_SSAGWR_SWRLWRVRSWSR (SEQ ID NO: 7),
- ab) KWR_SSAGWRWR_SLWRVRSWSR (SEQ ID NO: 8),
- ac) KWR_SSAGWR_SWRLWRVRSWSR (SEQ ID NO: 9),
- ba) KWR_SSALYR_SWRLWRSR_SWSR (SEQ ID NO: 10),
- bb) KWR_SSALYRWR_SLWRSR_SWSR (SEQ ID NO: 11),
- bc) KWR_SSALYR_SWRLWRSR_SWSR (SEQ ID NO: 12),
- 10 bd) KWR_SSALYRWR_SLWRS_SRSWSR (SEQ ID NO: 13),
- be) KWR_SSALYRWRLWRS_SRSWS_SR (SEQ ID NO: 14),
- ca) KWR_SSALYRWR_SLWRSALYSR (SEQ ID NO: 15),
- cb) KWR_SSALYR_SWRLWRSALYSR (SEQ ID NO: 16),
- cc) KWR_SSALYRWR_SLWRS_SALYSR (SEQ ID NO: 17), eller
- 15 cd) KWR_SSALYRWRLWRS_SALYS_SR (SEQ ID NO: 18),

hvor de rester som er markert med en «S» i senket skrift, er de to rester som er forbundet med hydrokarbonbindingen.

5. Kompleks som omfatter peptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4 og et
20 fraktmolekyl.

6. Nanopartikkel som omfatter peptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4 og et fraktmolekyl.

7. Kompleks ifølge krav 5 eller nanopartikkel ifølge krav 6, hvor fraktmolekylet er
25 a) en nukleinsyre;
b) et siRNA, et miRNA, et DNA-plasmid eller en analog derav;
c) et oligonukleotid;
d) et enkelttrådet RNA, et enkelttrådet DNA, et dobbeltrådet RNA, et
30 dobbeltrådet DNA eller et derivat derav, valgfritt hvor frakten er
i) fra cirka 2 til cirka 40 nukleotider lang;
ii) opptil cirka 100 nukleotider lang; eller
iii) lengre enn cirka 100 nukleotider.

8. Nanopartikkel ifølge krav 6 eller 7, hvor

- 5 a) molforholdet mellom fraktmolekylet og peptidet i nanopartikkelen er fra cirka 1:1 til cirka 1:80, valgfritt hvor molforholdet mellom fraktmolekylet og peptidet i nanopartikkelen er fra cirka 1:5 til cirka 1:40;
- 10 b) fraktmolekylet er kompleksert med et assembly-molekyl for å danne en kjerne av nanopartikkelen, valgfritt hvor assembly-molekylet velges fra gruppen bestående av et peptid, et protein, et antistoff, et lipid, et fosfolipid, en polymer, en aptamer, en nanopartikkel, et liposom, en dendrimer, et polymerosom, en viral vektor og en micelle;
- c) nanopartikkelen videre omfatter et overflatesjikt valgfritt hvor overflatesjiktet omfatter peptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4;
- d) nanopartikkelen omfatter en måddel på overflaten, valgfritt hvor peptidet er kovalent bundet til måddelen;
- 15 e) nanopartikkelens midlere diameter er fra cirka 10 nm til cirka 300 nm, valgfritt hvor nanopartikkelens midlere diameter er fra cirka 50 nm til cirka 200 nm eller fra cirka 80 nm til cirka 140 nm; og/eller
- f) zeta-potensialets absolutte verdi er mindre enn cirka 30 mV, valgfritt hvor zeta-potensialets absolutte verdi er mindre enn cirka 10 mV.

20

9. Nanopartikkel ifølge krav 8, hvor nanopartikkelen videre omfatter et overflatesjikt og et mellomsjikt, valgfritt hvor mellomsjiktet omfatter peptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4.

25 **10. Farmasøytisk sammensetning som omfatter komplekset ifølge krav 5 eller 7, eller nanopartikkelen ifølge et hvilket som helst av kravene 6-9, og en farmasøytisk akseptabel bærer.**

11. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 10, hvor

- 30 a) den farmasøytiske sammensetning er formulert for intravenøs, intratumoral, intraarteriell, topisk, intraokulær, oftalmisk, intrakraniell, intratekal, intravesikulær, intradermal, subkutan, intramuskulær, intranasal, intratrakeal, pulmonal, intrakavitær eller oral administrasjon;

- 5 b) den farmasøytisk akseptable bærer er et sukker eller et protein, valgfritt hvor sukkeret velges fra gruppen bestående av sukrose, glukose, mannitol og en kombinasjon derav, og er til stede i den farmasøytiske sammensetning ved en konsentrasjon på fra cirka 5% til cirka 20%; og/eller proteinet er albumin; og/eller
- c) den farmasøytiske sammensetningen er lyofilisert.

12. Fremgangsmåte for fremstilling av nanopartikkelen ifølge et hvilket som helst av kravene 6-9, som omfatter:

- 10 a) å kombinere en sammensetning som omfatter peptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, med en sammensetning som omfatter fraktmolekylet, for å danne en blanding; og
- b) å inkubere blandingen for å danne nanopartikkelen.

15 **13.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 10 eller 11 for anvendelse som et medikament.

14. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 10 eller 11 for anvendelse i behandling av en sykdom valgt fra gruppen bestående av kreft, diabetes, 20 betennelsessykdommer, fibrose, virale infeksjonssykdommer, arvelige sykdommer, alderssykdommer og degenerative sykdommer.

15. Fremgangsmåte for levering av et molekyl til en celle, hvilken fremgangsmåte omfatter å bringe cellen i kontakt med komplekset ifølge krav 5 eller 7 eller 25 nanopartikkelen ifølge et hvilket som helst av kravene 6-9, hvor komplekset eller nanopartikkelen omfatter molekylet og hvor å bringe cellen i kontakt med komplekset eller nanopartikkelen utføres *ex vivo* eller *in vitro*.

30 **16.** Fremgangsmåte ifølge krav 15, hvor cellen er en granulocyt, en mastcelle, en monocyt, en dendrittisk celle, en B-celle, en T-celle eller en naturlig drepercelle.

17. Fremgangsmåte ifølge krav 16, hvor

- a) molekylet er et plasmid som koder for en kimær antigenreseptor omfattende et ekstracellulært antigenbindende domene som spesifikt binder til et målantigen, et transmembrandomene og et intracellulært signaldomene, valgfritt hvor målantigenet er et kreftassosiert antigen og/eller i) komplekset eller nanopartikkelen videre omfatter en siRNA; eller ii) fremgangsmåten omfatter videre å bringe cellen i kontakt med et kompleks ifølge krav 5 eller 7 eller en nanopartikkel ifølge et hvilket som helst av kravene 6-9, hvor komplekset eller nanopartikkelen omfatter en siRNA; eller
- b) molekylet er en siRNA.

10

- 18.** Modifisert celle som omfatter komplekset ifølge krav 5 eller 7, eller nanopartikkelen ifølge krav 6-9 som fremstilt ifølge fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 15-17 for anvendelse som et medikament, valgfritt hvor den modifiserte celle skal administreres ad en intravenøs, intraarteriell, intraperitoneal, intravesikulær, subkutan, intratekal, intrapulmonal, intramuskulær, intratrakeal, intraokulær, transdermal, oral eller inhalerende vei.

- 19.** Modifisert celle som omfatter komplekset ifølge krav 5 eller 7, eller nanopartikkelen ifølge krav 6-9 som fremstilt ifølge fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 15-17 for anvendelse i behandling av kreft, valgfritt hvor den modifiserte celle skal administreres ad en intravenøs, intraarteriell, intraperitoneal, intravesikulær, subkutan, intratekal, intrapulmonal, intramuskulær, intratrakeal, intraokulær, transdermal, oral eller inhalerende vei.

- 20.** Fremgangsmåte for stabilisering av en nukleinsyre, som omfatter:
- a) å kombinere en sammensetning som omfatter peptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, med en sammensetning som omfatter nukleinsyren, for å danne en blanding; og
 - b) å inkubere blandingen for å danne et kompleks som omfatter nukleinsyren.

30

- 21.** Kit som omfatter en sammensetning som omfatter peptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4 og instruksjoner for fremstilling av komplekset ifølge krav 5 eller 7 og/eller nanopartikkelen ifølge et hvilket som helst av kravene 6-9, valgfritt hvor kit-

et videre omfatter en sammensetning som omfatter et assembly-molekyl valgt fra gruppen bestående av et peptid, et protein, et antistoff, et lipid, et fosfolipid, en polymer, en aptamer, en nanopartikkel, et liposom, en dendrimer, et polymerosom, en viral vektor og en micelle.