



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3240612 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 5/079 (2010.01)
A61K 35/36 (2015.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2021.03.01

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2020.12.23

(86) European Application Nr. 15875361.6

(86) European Filing Date 2015.04.30

(87) The European Application's Publication Date 2017.11.08

(30) Priority 2014.12.30, US, 201462097753 P
2015.02.17, US, 201562116972 P
2015.02.17, US, 201562116980 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

(73) Proprietor Cell Cure Neurosciences Ltd., P.O. Box 12247, 9112102 Jerusalem, Israel

(72) Inventor BANIN, Eyal, 13/3 HaNamer StreetMalcha, 96954 Jerusalem, Israel
REUBINOFF, Benjamin Eithan, 6 Moshav Bar-Giora, 9988000 Doar-Na HaEla, Israel
BOHANA-KASHTAN, Osnat, 47 Ha'Argaman St. POB 7290, 4060000 Tel-Mond, Israel
NETZER, Nir, 28/3 Eshel Street, 76804 Mazkeret Batia, Israel
IRVING, Charles Sherard, 7 HaShezif Street, 3088900 Caesarea, Israel

(74) Agent or Attorney BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **METHODS OF TREATING RETINAL DISEASES**

(56) References Cited: WO-A1-2013/074681
WO-A1-2015/087231
US-A1- 2013 196 369
LUND, RAYMOND D. ET AL.: 'Human embryonic stem cell -derived cells rescue visual function in dystrophic RCS rats.' CLONING AND STEM CELLS vol. 8, no. 3, 29 September 2006, pages 189 - 199, XP002528361 Retrieved from the Internet:
<URL:http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/clo.2006.8.189> [retrieved on 2015-07-06]
SHELLY E. TANNENBAUM ET AL: "Derivation of Xeno-Free and GMP-Grade Human Embryonic Stem Cells - Platforms for Future Clinical Applications", PLOS ONE, vol. 7, no. 6, 20 June 2012 (2012-06-20), page e35325, XP055471292, DOI: 10.1371/journal.pone.0035325

VUGLER, ANTHONY ET AL.: 'Elucidating the phenomenon of HESC-derived RPE: anatomy of cell genesis, expansion and retinal transplantation.' EXPERIMENTAL NEUROLOGY vol. 214, no. 2, 2008, pages 347 - 361, XP025695837 Retrieved from the Internet: <URL:http://www.researchgate.net/publication/23389123_Elucidating_the_phenomenon_of_HESC-derived_RPE_anatomy_of_cell_genesis_expansion_and_retinal_transplantation_Exp_Neuro> [retrieved on 2015-07-06]

HANNA VAAJASAARI ET AL: "Toward the defined and xeno-free differentiation of functional human pluripotent stem cell-derived retinal pigment epithelial cells.", MOLECULAR VISION, vol. 17, 1 January 2011 (2011-01-01), pages 558-575, XP055108414, ISSN: 1090-0535

CLEGG, DENNIS O. ET AL.: 'Derivation of retinal pigmented epithelial cells for the treatment of ocular disease.' STEM CELLS HANDBOOK. 03 July 2013, NEW YORK, pages 411 - 418, XP055392476 Retrieved from the Internet: <URL:http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4614-7696-2_29> [retrieved on 2015-07-06]

IDELSON, MARIA ET AL.: 'Directed differentiation of human embryonic stem cells into functional retinal pigment epithelium cells.' CELL STEM CELL vol. 5, no. 4, pages 396 - 408, XP055046648 Retrieved from the Internet: <URL:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1934590909003361>> [retrieved on 2015-07-06]

KAMAO, HIROYUKI ET AL.: 'Characterization of human induced pluripotent stem cell -derived retinal pigment epithelium cell sheets aiming for clinical application.' STEM CELL REPORTS vol. 2, no. 2, 2014, pages 205 - 218, XP055144196 Retrieved from the Internet: <URL:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213671113001756>> [retrieved on 2015-07-06]

BUZHORELLA ET AL: "Cell-based therapy approaches: the hope for incurable diseases", REGENERATIVE MEDICINE, FUTURE MEDICINE, UK, vol. 9, no. 5, 1 January 2014 (2014-01-01) , pages 649-672, XP009188959, ISSN: 1746-076X, DOI: 10.2217/RME.14.35

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 anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av et individ med tørr aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD), omfattende:

5 å administrere en terapeutisk effektiv mengde av den farmasøytiske sammensetningen inn i subretina hos individet, omfattende humane retinale pigmentepitelceller (RPE),
hvor minst 95% av cellene derav samuttrykker premelanosomprotein (PMEL17) og cellulært retinaldehydbindende protein (CRALBP), hvor den transepiteliale elektriske motstanden til cellene i et monolag er større enn 100 ohm for
10 individet, og derved behandler individet.

2. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av et individ med en retinal sykdom eller tilstand, omfattende:

15 å administrering en terapeutisk effektiv mengde av den farmasøytiske sammensetningen omfattende humane polygonale retinale pigmentepitelceller (RPE) inn i retinaen til individet,
hvor minst 95% av cellene derav samuttrykker premelanosomprotein (PMEL17) og cellulært retinaldehydbindende protein (CRALBP), hvor den transepiteliale elektriske motstanden til cellene i et monolag er større enn 100 ohm for
20 individet, hvor den terapeutisk effektive mengden er på mellom 50.000 - 5.000.000 celler per administrering, og derved behandler individet.

3. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av et individ med en retinal sykdom eller tilstand, omfattende:

25 å administrere en terapeutisk effektiv mengde av en farmasøytisk sammensetning inn i retinaen til individet, omfattende humant retinal pigmentepitel (RPE-celler) ved anvendelse av en anordning, hvor den ytre diameteren til anordningen gjennom hvor cellene administreres er på mellom 90-100 µm, og derved behandler individet,
30 hvor minst 95% av cellene derav samuttrykker premelanosomprotein (PMEL17) og cellulært retinaldehydbindende protein (CRALBP), hvor den transepiteliale elektriske motstanden til cellene i et monolag er større enn 100 ohm for individet.

35 4. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 1, hvor den terapeutisk effektive mengden er på mellom 50.000-1.000.000 celler

per administrering.

5 5. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 2 for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 2, hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter 500 celler per μl - 10.000 celler per μl .

10 6. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 2 for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 2, hvor nevnte retinale sykdom eller tilstand er valgt fra gruppen bestående av retinitis pigmentosa, retinal løsrivelse, retinal dysplasi, retinal atrofi, retinopati, makulær dystrofi, tappdystrofi, tapp-stavdystrofi, Malattia Leventinese, Doynes bikakedystrofi, Sorsbys dystrofi, mønster-/sommerfugledystrofi, Best vitelliformdystrofi, North Carolinadystrofi, sentral areolar koroidal dystrofi, angioide striper, toksisk makulopati, Stargardts sykdom, patologisk myopi, retinitis pigmentosa, og makuladegenerasjon.

15 7. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 6 for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 6, hvor sykdommen er aldersrelatert makuladegenerasjon.

20 8. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 1, hvor individet oppfyller minst ett av kriteriene valgt fra gruppen bestående av:
(i) er 55 år eller eldre;
(ii) har funduskopiske funn av tørr AMD med geografisk atrofi i makula, over 0,5 skiveområde i minst ett øye;
(iii) er i stand til å gjennomgå en vitreoretinal kirurgisk prosedyre under
25 overvåket anestesibehandling; og
(iv) ikke har en immunsviktsykdom.

30 9. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 1, hvor antallet Oct4⁺TRA-1-60⁺-celler i populasjonen er under 1:250.000.

35 10. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 1, hvor minst 80% av cellene uttrykker Bestrophin 1, målt ved immunfarging og/eller hvor minst 80% av cellene uttrykker mikroftalmiassosiert transkripsjonsfaktor (MITF), målt ved immunfarging og/eller hvor mer enn 80% av cellene uttrykker paret boksgen 6 (PAX-6), målt ved FACS.

11. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 1, hvor cellene skiller ut mer enn 500 ng av pigmentepitelavledet faktor (PEDF) per ml per dag og/eller hvor cellene skiller ut PEDF og vaskulær endotelvekstfaktor (VEGF) på en polarisert måte.
- 5
12. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 11 for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 11, hvor forholdet apikal sekresjon av PEDF: basal sekresjon av PEDF er større enn 1.
- 10
13. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12 for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 12, hvor nevnte forhold forblir større enn 1 etter inkubasjon i 8 timer ved 2-8°C.
14. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 1, hvor den transepiteliale elektriske motstanden til cellene forblir større enn 100 ohm etter inkubering i 8 timer ved 2-8°C.
- 15
15. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 11 for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 11, hvor forholdet mellom basal sekresjon av VEGF: apikal sekresjon av VEGF er større enn 1.
- 20
16. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 1, hvor cellene er i stand til å redde synsskarpheten i RCS-rotten etter subretinal administrering.
- 25
17. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 1, hvor cellene genereres ved ex-vivodifferensiering av humane embryonale stamceller.
- 30
18. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 1, hvor cellene genereres av:
- (a) å dyrke humane embryonale stamceller eller induserte pluripotente stamceller i et medium omfattende nikotinamid for å generere differensierende celler, hvor nevnte medium er fri for aktivin A;
- 35
- (b) å dyrke nevnte differensierende celler i et medium omfattende nikotinamid og aktivin A for å generere celler som er ytterligere differensiert mot RPE-linjen; og

(c) å dyrke nevnte celler som er ytterligere differensiert mot RPE-linjen i et medium omfattende nikotinamid, hvor nevnte medium er fri for aktivin A.

19. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 18 for anvendelse i fremgangsmåten
5 ifølge krav 18, hvor nevnte embryonale stamceller eller induserte pluripotente stamceller utbrer seg i et medium omfattende bFGF og TGF β .