



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3688162 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/113 (2010.01)
A61K 9/127 (2006.01)
A61K 31/7088 (2006.01)
C12N 9/22 (2006.01)
C12N 15/88 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.05.13
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.03.06
(86)	European Application Nr.	18800355.2
(86)	European Filing Date	2018.09.28
(87)	The European Application's Publication Date	2020.08.05
(30)	Priority	2017.09.29, US, 201762566240 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	Intellia Therapeutics, Inc., 40 Erie Street, Cambridge, MA 02139, USA
(72)	Inventor	WOOD, Kristy, M., 34 Earle Road, Wellesley, MA 02481, USA GARDNER, Noah, Paul, 18 Patriot Way, Holden, MA 01520, USA SHAH, Ruchi, Rudraprasad, 90 Riverpath Drive Apartment 19, Framingham, MA 01701, USA SCULLY, Stephen, S., 91 Slade Street, Belmont, MA 02478, USA MAJZOUB, Ramsey, 1 Longfellow Place ,716, Boston, MA 02114, USA
(74)	Agent or Attorney	Budde Schou A/S, Dronningens Tværgade 30, 1302 KØBENHAVN K, Danmark

(54) Title **FORMULATIONS**

(56) References
Cited:

WO-A1-2015/095340, WO-A1-2017/049074, WO-A1-2017/127750, WO-A1-2017/173054,
WO-A1-2018/119182, WO-A2-2015/006747, US-A1- 2014 162 962, WO-A2-2015/089419
YU XIN ET AL: "Improved delivery of Cas9 protein/gRNA complexes using lipofectamine
CRISPRMAX", BIOTECHNOLOGY LETTERS, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS,
DORDRECHT, vol. 38, no. 6, 18 February 2016 (2016-02-18), pages 919-929, XP035901439,
ISSN: 0141-5492, DOI: 10.1007/S10529-016-2064-9 [retrieved on 2016-02-18]
JINGTAO ZHANG ET AL: "Assessing the Heterogeneity Level in Lipid Nanoparticles for siRNA
Delivery: Size-Based Separation, Compositional Heterogeneity, and Impact on Bioperformance",
MOLECULAR PHARMACEUTICS, vol. 10, no. 1, 4 December 2012 (2012-12-04), pages 397-
405, XP055106526, ISSN: 1543-8384, DOI: 10.1021/mp3005337
CHENG XINWEI ET AL: "The role of helper lipids in lipid nanoparticles (LNPs) designed for
oligonucleotide delivery", ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER, AMSTERDAM,
NL, vol. 99, 18 February 2016 (2016-02-18), pages 129-137, XP029445785, ISSN: 0169-409X,
DOI: 10.1016/J.ADDR.2016.01.022

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 av lipidnanopartikkel ("LNP"), omfattende:

RNA-komponent, hvori RNA-komponenten omfatter (i) et mRNA som koder for et RNA-styrt DNA-bindende middel og (ii) en gRNA-nukleinsyre; og

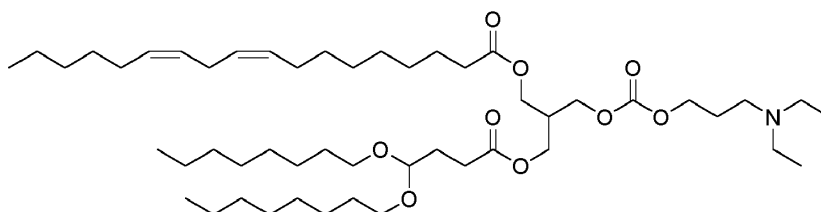
lipidkomponent, hvori lipidkomponenten omfatter:

50–60 mol-% aminlipid;

8–10 mol-% nøytralt lipid; og

2,5–4 mol-% PEG-lipid,

hvori resten av lipidkomponenten er hjelpelipid, N/P-forholdet til LNP-sammensetningen er 6, og hvori aminlipidet er lipid A eller en acetalanalog av lipid A, hvori lipid A er representert av den følgende strukturformelen



2. Sammensetningen ifølge krav 1, hvori det RNA-styrte DNA-bindende midlet er en Cas-nuklease.

3. Sammensetningen ifølge krav 1 eller 2, hvori det RNA-styrte DNA-bindende midlet er en Cas-nuklease av klasse 2, fortrinnsvis en Cas9-nuklease.

4. Sammensetningen ifølge krav 2 eller 3, hvori mRNA-et er et modifisert mRNA.

5. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, hvori mRNA-et omfatter:

RNA omfattende en åpen leseramme som koder for det RNA-styrte DNA-bindende midlet, hvori den åpne leserammen har et uridininnhold i området fra dets minste uridininnhold til 150 % av det minste uridininnholdet, eller mRNA omfattende en åpen leseramme som koder for det RNA-styrte DNA-bindende midlet, hvori den åpne leserammen har et uridindinukleotidinnhold i

området fra dets minste uridindinukleotidinnhold til 150 % av det minste uridindinukleotidinnholdet.

6. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–5, hvori mRNA-et omfatter en sekvens med minst 90 % identitet med et hvilket som helst av SEQ ID NO: 1, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 29, 30, 50, 52, 54, 65 eller 66, hvori mRNA-et omfatter en åpen leseramme som koder for det RNA-styrte DNA-bindende midlet.

7. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6, hvori gRNA-nukleinsyren er et gRNA.

8. Sammensetningen ifølge krav 7, hvori gRNA-et er modifisert, slik som hvori gRNA-et omfatter en modifikasjon valgt fra 2'-O-metyl (2'-O-Me)-modifisert nukleotid, en fosfortioat-(PS)-binding mellom nukleotider; og et 2'-fluor (2'-F)-modifisert nukleotid.

9. Sammensetningen ifølge krav 8, hvori gRNA-et omfatter en 5'-ende og en 3'-ende, og hvori gRNA-et omfatter minst én modifikasjon valgt fra:

- (a) modifikasjon ved ett eller flere av de første fem nukleotidene i 5'-enden;
- (b) modifikasjon ved ett eller flere av de siste fem nukleotidene i 3'-enden;
- (c) PS-bindinger mellom de første fire nukleotidene i 5'-enden;
- (d) PS-bindinger mellom de siste fire nukleotidene i 3'-enden;
- (e) 2'-O-Me-modifiserte nukleotider ved de første tre nukleotidene i 5'-enden;
- og
- (f) 2'-O-Me-modifiserte nukleotider ved de tre siste nukleotidene i 3'-enden.

10. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 7–9, hvori det RNA-styrte DNA-bindende midlet er en Cas-nuklease av klasse 2, og gRNA-et og Cas-nuklease mRNA av klasse 2 er til stede i et forhold i området fra 10:1 til 1:10 på vektbasis, slik som i et forhold fra 5:1 til 1:5, fra 3:1 til 1:1, eller fra 2:1 til 1:1, fortrinnsvis i et forhold på 2:1, 1:1, eller 1:2.

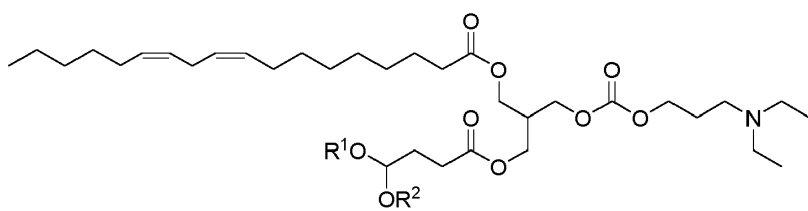
11. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–10, videre omfattende minst én malnukleinsyre.

12. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–11, hvori mol-% PEG-lipid er 3.

13. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–12, hvori mol-% aminlipidet er 50 mol-% eller 55 mol-%, eller hvori mol-% aminlipidet er fra 53 til 57 mol-%.

14. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–13, hvori aminlipidet er lipid A.

15. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–13, hvori aminlipidet er representert av den følgende strukturformelen



hvor R^1 og R^2 er hver et C4-C12-alkyl.

16. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–15, hvori hjelpelipidet er kolesterol.

17. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–16, hvori det nøytrale lipidet er et fosfolipid, slik som DSPC eller DPPC.

18. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–17, hvori PEG-lipidet omfatter dimyristoylglycerol (DMG), en PEG-2k eller PEG-DMG, fortrinnsvis hvori PEG-lipidet er en PEG-DMG, slik som en PEG2k-DMG.

19. Anvendelse av en LNP-sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1–18 for:

- (a) genredigering in vitro; eller
- (b) fremstilling av en genetisk konstruert celle in vitro.

20. LNP-sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1–18 for anvendelse i terapi.

21. LNP-sammensetning for anvendelse ifølge krav 20, hvori terapien omfatter:

- (a) genredigering hos et individ; eller
- (b) fremstilling av en genetisk konstruert celle i et individ.

22. Anvendelsen ifølge krav 19 del (b) eller en LNP-sammensetning for anvendelse ifølge krav 21 del (b), hvori fremstilling av en genetisk konstruert celle omfatter innføring av minst én malnukleinsyre i cellen.