



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3706796 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 41/00 (2020.01)
A61K 47/64 (2017.01)
A61K 47/65 (2017.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.12.06
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.09.29
(86)	European Application Nr.	18806990.0
(86)	European Filing Date	2018.11.08
(87)	The European Application's Publication Date	2020.09.16
(30)	Priority	2017.11.08, GB, 201718471
(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	Evox Therapeutics Ltd, Oxford Science Park Medawar Centre 2nd Floor East Building Robert Robinson Avenue, Oxford OX4 4HG, Storbritannia
(72)	Inventor	ERRICHELLI, Lorenzo, 6 Olney Court Marlborough Road, Oxford OX1 4LZ, Storbritannia GUPTA, Dhanu, Björnkullaringen 12, 14151 Huddinge, Sverige HEAN, Justin, 17 Aldrich Road, Oxford OX2 7SS, Storbritannia NORDIN, Joel, Hildebergsvägen 12, 11762 Stockholm, Sverige
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54)	Title	EXOSOMES COMPRISING RNA THERAPEUTICS
(56)	References Cited:	WO-A1-2017/176894 US-A1- 2015 093 433 RICHARD D. SOKOLOWSKI, SHIRLEY GRAHAM AND MALCOLM F. WHITE: "Cas6 specificity and CRISPR RNA loading in a complex CRISPR-Cas system", NUCLEIC ACIDS RESEARCH, vol. 42, no. 10, 20 April 2014 (2014-04-20), pages 6532-6541, XP002788272, DOI: 10.1093/nar/gku308 SAMIR EL ANDALOUSSI ET AL: "Exosomes for targeted siRNA delivery across biological barriers", ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, vol. 65, no. 3, 18 August 2012 (2012-08- 18), pages 391-397, XP055130237, ISSN: 0169-409X, DOI: 10.1016/j.addr.2012.08.008

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. En ekstracellulær vesikkel (EV) omfatter minst ett fusjon polypeptid omfatter minst ett nukleinsyre (NS)-binding domene og minst ett eksosomalt polypeptid, idet det minst ett
5 NS-bindende domene er ett eller flere av PUF, Cas6, Cas13, og/eller et NS-aptamerbindende domene.
2. En EV ifølge krav 1, videre omfattende minst ett NS fraktmolekyl.
- 10 3. En EV ifølge krav 2, idet det minst ett NS fraktmolekyl er:
(a) transportert inn i EVen med hjelp av fusjonspolypeptidet; og/eller
(b) valgt fra gruppen bestående av shRNA, miRNA, mRNA, gRNA, pri-miRNA, pre-miRNA, sirkulær RNA, piRNA, tRNA, rRNA, snRNA, lncRNA, ribozymmer, mini-sirkel DNA, og/eller plasmid DNA.
- 15 4. En EV ifølge krav 2 eller krav 3, idet hvert NS fraktmolekyl omfatter (i) minst ett bindingssete for det NS-bindende domene og (ii) et terapeutiske polynukleotid-domene.
5. En EV ifølge krav 4, idet NS fraktmolekylet omfatter et spaltende sete mellom det minst
20 ett bindingssete og det terapeutiske polynukleotid domene.
6. En EV ifølge ett av kravene 2-5, idet hvert NS fraktmolekyl koder for et terapeutisk polypeptid.
- 25 7. En EV ifølge krav 6, idet det terapeutisk polypeptid er valgt fra gruppen bestående av antistoffer, intralegemer, enkel kjede variabelt fragmenter, affilegemer, enzymer, transportører, tumor undertrykkere, viral- eller bakteriell-inhibitorer, cellekomponent-proteiner, DNA og/eller RNA bindingsproteiner, DNA reparasjonsinhibitorer, nukleaser, proteinaser, integraser, transkripsjonsfaktorer, vekstfaktorer, apoptose inhibitorer og
30 induktorer, toksiner, strukturelle proteiner, nevrotrofiske faktorer, membrantransportører, nukleotide bindingsproteiner, varmesjokk-proteiner, CRISPR-assosierte proteiner, og enhver kombinasjon av samme.
8. En EV ifølge ett av kravene foran, idet fusjonspolypeptidet omfatter minst ett
35 eksosomalt polypeptid flankert N- og/eller C-terminalt ved NS-bindende domener og/eller idet det minst ett NS-bindende domene er innført i den eksosomale polypeptidsekvensen.
9. En EV ifølge ett av kravene foran, idet det eksosomale polypeptidet er valgt fra gruppen

bestående av CD9, CD53, CD63, CD81, CD54, CD50, FLOT1, FLOT2, CD49d, CD71, CD133, CD138, CD235a, ALIX, AARDC1, Syntenin-1, Syntenin-2, Lamp2b, TSPAN8, syndecan-1, syndecan-2, syndecan-3, syndecan-4, TSPAN14, CD37, CD82, CD151, CD231, CD102, NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, NOTCH4, DLL1, DLL4, JAG1, JAG2, 5 CD49d/ITGA4, ITGB5, ITGB6, ITGB7, CD11a, CD11b, CD11c, CD18/ITGB2, CD41, CD49b, CD49c, CD49e, CD51, CD61, CD104, Fc reseptorer, interleukin-reseptorer, immunglobuliner, MHC-I eller MHC-II komponent, CD2, CD3 epsilon, CD3 zeta, CD13, CD18, CD19, CD30, CD34, CD36, CD40, CD40L, CD44, CD45, CD45RA, CD47, CD86, CD110, CD111, CD115, CD117, CD125, CD135, CD184, CD200, CD279, CD273, CD274, 10 CD362, COL6A1, AGRN, EGFR, GAPDH, GLUR2, GLUR3, HLA-DM, HSPG2, L1CAM, LAMB1, LAMC1, LFA-1, LGALS3BP, Mac-1 alfa, Mac-1 beta, MFGE8, SLIT2, STX3, TCRA, TCRB, TCRD, TCRG, VTI1A, VTI1B, og enhver kombinasjoner av samme.

10. En EV ifølge ett av kravene 2-9, idet NS frakt-molekylet:

- 15 (a) er lineært, sirkulært, og/eller har enhver sekundær og/eller tertiær og/eller annen struktur; og/eller
 (b) omfatter én eller flere av de følgende:
 (i) et sete for miRNA binding;
 (ii) minst ett stabiliserende domene valgt fra en polyA-hale eller en stamsløyfe; eller,
 20 (iii) minst én hybrid UTR i 5' og/eller 3' ende.

11. En EV ifølge krav 10, idet setet for miRNA binding er vevs- og/eller celletypespesifikk.

12. En populasjon av EVer ifølge ett av kravene foran.

25

13. En populasjon ifølge krav 12, idet:

- (a) gjennomsnittlig antall NS fraktmolekyler per EV helt gjennom populasjonen av EVer er over én per EV;
 (b) populasjonen omfatter minst to subpopulasjoner,
 30 idet den første EV subpopulasjonen omfatter gjennomsnittlig flere enn ett fusjonspolypeptid per EV, og
 idet den andre EV subpopulasjonen omfatter det aktuelle NS fraktmolekylet kombinert med gjennomsnittlig flere enn ett fusjonspolypeptid per EV; og/eller
 (c) minst 5 %, minst 10 %, minst 20 %, minst 50 %, minst 70 %, minst 75 %, minst 80
 35 %, minst 85 %, minst 90 %, og/eller minst 95 % av alle EVer omfatter minst ett NS-fraktmolekyl.

14. En in vitro framgangsmåte for å produsere EVer ifølge ett av kravene foran,

omfattende:

(i) å innføre i en EV-produserende celle minst ett polynukleotidkonstrukt som koder for et fusjons-polypeptid omfattende minst ett NS-bindende domene og minst ett eksosomalt polypeptid, idet det minst ett NS-bindende domene er ett eller flere av PUF, Cas6, Cas13,

5 og/eller et NS-aptamerbindende domene;

(ii) å uttrykke i den EV-produserende cellen minst ett polypeptidkonstrukt kodet for av det minst ett polynukleotidkonstrukt, for derved å generere nevnte EVer.

15. Farmasøytisk blanding omfattende (i) minst én EV ifølge ett av kravene 1-11, og/eller

10 (ii) minst én populasjon av EVer ifølge krav 12 eller krav 13, og et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff eller bærer.

16. Den (i) minst én EV ifølge ett av kravene 1-11, (ii) minst én populasjon av EVer ifølge krav 12 eller krav 13, og/eller (iii) en farmasøytisk blanding ifølge krav 15, for anvendelse

15 i medisin.