



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3708668 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/00 (2006.01)
C12N 15/67 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.11.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.07.27
(86)	European Application Nr.	20157801.0
(86)	European Filing Date	2015.12.11
(87)	The European Application's Publication Date	2020.09.16
(30)	Priority	2014.12.12, WO, PCT/EP14/003334
(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	CureVac AG, Friedrich-Miescher-Straße 15, 72076 Tübingen, Tyskland
(72)	Inventor	THEß, Andreas, c/o IP Department CureVac AG Friedrich-Miescher-Str. 15, 72706 Tübingen, Tyskland SCHLAKE, Thomas, c/o IP Department CureVac AG Friedrich-Miescher-Str. 15, 72706 Tübingen, Tyskland GRUND, Stefanie, c/o IP Department CureVac AG Friedrich-Miescher-Str. 15, 72706 Tübingen, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	ONSAGERS AS, Postboks 1813, Vika, 0123 OSLO, Norge

(54)	Title	ARTIFICIAL NUCLEIC ACID MOLECULES FOR IMPROVED PROTEIN EXPRESSION
------	-------	--

(56)	References Cited:	WO-A2-2013/143700, WO-A2-2008/112127, WO-A1-2013/143698, WO-A2-02/098443, EP-A1- 3 594 337, WO-A2-2005/075644, WO-A1-2013/143699, WO-A2-01/07590, WO-A1-2013/120629, WO-A1-2016/005324, WO-A1-2007/068265, WO-A2-2007/036366, WO-A1-2015/101415 "Homo sapiens RPL36AL mRNA for ribosomal protein L36a-like, complete cds", EMBL, 2 October 2002 (2002-10-02), XP002699423, S. HOLTKAMP ET AL: "Modification of antigen-encoding RNA increases stability, translational efficacy, and T-cell stimulatory capacity of dendritic cells", BLOOD, vol. 108, no. 13, 15 December 2006 (2006-12-15), pages 4009-4017, XP55044965, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2006-04-015024 LEDDA M ET AL: "Effect of 3'UTR length on the translational regulation of 5'-terminal oligopyrimidine mRNAs", GENE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 344, 3 January 2005 (2005-01-03), pages 213-220, XP027872598, ISSN: 0378-1119 [retrieved on 2005-01-03]
------	----------------------	---

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. Kunstig nukleinsyremolekyl,
som omfatter
 - a) minst én åpen leseramme (ORF), og
 - 5 b) en 3'-ikke-translatert region (3'-UTR) som omfatter
minst to separate poly(A)-sekvenser, der en poly(A)-sekvens er en
sekvens av 20 til 400 adenin-nukleotider og der en første og/eller en
andre poly(A)-sekvens omfatter minst 60 adenin-nukleotider,
der det kunstige nukleinsyremolekylet er et mRNA-molekyl som har minst én åpen
10 leseramme som koder for et antigen som er utledet fra et viralt patogen som er
assosiert med en smittsom sykdom,
for anvendelse som et medikament, for anvendelse som en vaksine eller for
anvendelse i genterapi,
der det kunstige nukleinsyremolekylet er assosiert med eller i kompleks med en
15 kationisk eller polykationisk forbindelse, og
der det kunstige nukleinsyremolekylet, medikamentet eller vaksinen blir
administrert intramuskulært.
2. Kunstig nukleinsyremolekyl for anvendelse ifølge krav 1,
20 der 3'UTR omfatter en første og en andre poly(A)-sekvens, der den første poly(A)-
sekvensen omfatter 20 til 90 adenin-nukleotider.
3. Kunstig nukleinsyremolekyl for anvendelse ifølge krav 1 eller 2,
der det totale antallet adenin-nukleotider som er omfattet i de minst to separate
25 poly(A)-sekvensene er minst 90.
4. Kunstig nukleinsyremolekyl for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1 til 3,

der minst én poly(A)-sekvens er lokalisert på 3'-terminalen av det kunstige nukleinsyremolekylet.

5. Kunstig nukleinsyremolekyl for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1 til 4,
5 der 3'-UTR omfatter minst ett ytterligere 3'-UTR-element, som er en
nukleinsyresekvens som er avledet fra 3'-UTR i et gen som er valgt fra gruppen
som består av et α -globingen, et albumingen, et β -globingen, et ribosomalt
proteingen, et tyrosinhydroksylasegen, et lipoksygenasegen, og et kollagen-alfa-
gen, slik som et kollagen-alfa-1(I)-gen, eller fra en variant av en 3'-UTR fra et gen
10 som er valgt fra gruppen som består av et albumingen, et α -globingen, et β -
globingen, et ribosomalt proteingen, et tyrosinhydroksylasegen, et
lipoksygenasegen, og et kollagen-alfa-gen, slik som et kollagen-alfa-1(I)-gen.
6. Kunstig nukleinsyremolekyl for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1 til 5,
15 som videre omfatter en 5'-cap-struktur, en poly(C)-sekvens, en histon-stamme-
sløyfe, fortrinnsvis en histon-stamme-sløyfe som omfatter en sekvens ifølge SEQ ID
nr. 13, og/eller et IRES-motiv.
7. Kunstig nukleinsyremolekyl for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1 til 6,
20 der nukleinsyren omfatter et ytterligere 5'-element, fortrinnsvis en 5'-UTR.
8. Kunstig nukleinsyremolekyl for anvendelse ifølge krav 7,
der 5'-UTR omfatter eller består av et 5'-UTR-element som omfatter en
nukleinsyresekvens som er utledet fra en 5'-UTR fra et TOP-gen, som fortrinnsvis
25 koder for et ribosomalt protein, fortrinnsvis fra en tilsvarende RNA-sekvens, en
homolog, et fragment, eller en variant derav, som mer foretrukket mangler 5'-TOP-
motivet.
9. Kunstig nukleinsyremolekyl for anvendelse ifølge krav 8,

- der 5'-UTR-elementet omfatter eller består av en nukleinsyresekvens som er avledet fra en 5'-UTR fra et TOP-gen som koder for et ribosomalt Large-protein (RPL) eller fra en homolog, et fragment eller en variant derav, som fortrinnsvis mangler 5'-TOP-motivet, og mer foretrukket, som omfatter eller som består av en tilsvarende RNA-sekvens for nukleinsyresekvensen ifølge SEQ ID nr. 12.
10. Kunstig nukleinsyremolekyl for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1 til 9, der det kunstige nukleinsyremolekylet, fortrinnsvis den åpne leserammen, i det minste delvis er G/C-modifisert, fortrinnsvis der G/C-innholdet i den åpne leserammen er økt sammenlignet med villtype åpne leserammen og/eller der den åpne leserammen omfatter en kodon-optimalisert region, fortrinnsvis, der den åpne leserammen er kodon-optimalisert.
11. Kunstig nukleinsyremolekyl for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1 til 10, der det kunstige nukleinsyremolekylet omfatter minst én nukleotidanalogs.
12. Kunstig nukleinsyremolekyl for anvendelse ifølge krav 11, der nukleotidanalogen er en uridin-analog.
13. Kunstig nukleinsyremolekyl for anvendelse ifølge krav 12, der uridin-analogen er en kjemisk endret form av et nativt eller ikke-nativt forekommende uridin.
14. Kunstig nukleinsyremolekyl for anvendelse ifølge krav 13, der uridin-analogen er en metylert form av et nativt eller ikke-nativt forekommende uridin.

15. Kunstig nukleinsyremolekyl for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1 til 14,

der de minst to poly(A)-sekvenselementene er separert med en nukleinsyresekvens som omfatter et poly(C)-element og/eller et histon-stamme-sløyfe-element.

5

16. Kunstig nukleinsyremolekyl for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1 til 15,

der det kunstige nukleinsyremolekylet i retningen 5' til 3' i det minste omfatter de følgende elementene:

10

a) en ORF,

b) et 3'-UTR-element som definert i kravene 1 eller 5,

c) en poly(A)-sekvens, som fortrinnsvis omfatter eller består av 64 adenosinrester,

15

d) en poly(C)-sekvens, som fortrinnsvis omfatter eller består av 30 cytosinrester,

e) en histon-stamme-sløyfe-sekvens, som fortrinnsvis omfatter eller består av nukleinsyresekvensen ifølge SEQ ID nr. 13, og

f) en poly(A)-sekvens, som fortrinnsvis omfatter minst 160 adenosinrester.

20

17. Kunstig nukleinsyremolekyl for anvendelse ifølge krav 16, som videre omfatter en 5'-cap-struktur.

18. Kunstig nukleinsyremolekyl for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1 til 17,

25

der RNA-molekylet er assosiert med eller i kompleks med et kationisk protein eller peptid, mer foretrukket protamin, eventuelt i et vektforhold som er valgt fra et område på omtrent 6:1 (vekt/vekt) til omtrent 0.25:1 (vekt/vekt), mer foretrukket fra omtrent 5:1 (vekt/vekt) til omtrent 0.5:1 (vekt/vekt), enda mer foretrukket på omtrent 4:1 (vekt/vekt) til omtrent 1:1 (vekt/vekt) eller på omtrent 3:1 (vekt/vekt)

til omtrent 1:1 (vekt/vekt), og mest foretrukket et område på omtrent 3:1 (vekt/vekt) til omtrent 2:1 (vekt/vekt) med RNA i forhold til kationisk eller polykationisk forbindelse og/eller med en polymerisk bærer, eller eventuelt i et nitrogen/fosfat-forhold av RNA i forhold til kationisk eller polykationisk forbindelse og/eller polymerisk bærer i området på omtrent 0.1-10, fortrinnsvis i et område på omtrent 0.3-4 eller 0.3-1, og mest foretrukket i et område på omtrent 0.5-1 eller 0.7-1, og enda mer foretrukket i et område på omtrent 0.3-0.9 eller 0.5-0.9.

19. Celle som omfatter det kunstige nukleinsyremolekylet som definert ifølge ethvert av kravene 1 til 18.

20. Celle ifølge krav 19, som er en pattedyr-celle, fortrinnsvis en isolert celle fra et menneskeindivid.

21. Farmasøytisk sammensetning som omfatter det kunstige nukleinsyremolekylet ifølge ethvert av kravene 1 til 18, eller cellen ifølge krav 19 eller 20, som fortrinnsvis videre omfatter én eller flere farmasøytisk akseptable vehikler, fortynningsmidler og/eller eksipienser og/eller én eller flere adjuvanter.

22. Celle ifølge krav 19 eller 20, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 21 for anvendelse som et medikament, for anvendelse som en vaksine eller for anvendelse i genterapi.

23. Kunstig nukleinsyremolekyl som definert ifølge ethvert av kravene 1 til 18 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller forebygging av en lidelse som omfatter transfeksjon av en celle, der transfeksjon av en celle blir utført *in vitro/ex vivo*, og den transfekterte cellen blir administrert til et individ med behov derav, fortrinnsvis til en human pasient, der cellen, som skal bli transfektert *in vitro*, fortrinnsvis er en isolert celle fra individet, fortrinnsvis fra menneskepasienten.

24. Sett eller sett av deler som omfatter det kunstige nukleinsyremolekylet som definert i ethvert av kravene 1 til 18, cellen ifølge krav 19 eller 20, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 21.