



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 4023755 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/67 (2006.01)
A61K 31/7105 (2006.01)
A61K 31/711 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
C12N 15/85 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.09.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.04.26
(86)	European Application Nr.	21209125.0
(86)	European Filing Date	2015.12.11
(87)	The European Application's Publication Date	2022.07.06
(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
(62)	Divided application	EP3708668, 2015.12.11
(73)	Proprietor	CureVac SE, Friedrich-Miescher-Straße 15, 72076 Tübingen, Tyskland
(72)	Inventor	Theß, Andreas, 72076 Tübingen, Tyskland Schlake, Thomas, 72076 Tübingen, Tyskland Grund, Stefanie, 72076 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-A1-2007/068265, WO-A1-2013/120629, WO-A1-2013/143698 WO-A1-2013/143699, WO-A1-2015/101415, WO-A2-01/07590 WO-A2-02/098443, WO-A2-2013/143700, WO-A2-2008/112127 WO-A2-2005/075644, WO-A2-2007/036366 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] 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, XP055044965, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2006-04-015024 "Homo sapiens RPL36AL mRNA for ribosomal protein L36a-like, complete cds", EMBL, 2 October 2002 (2002-10-02), XP002699423,
------	----------------------	--

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
to separate poly(A)-sekvenser, der en poly(A)-sekvens er en sekvens på 20 til 400 adenin-nukleotider og der den første og/eller den andre poly(A)-sekvensen 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 valgt fra et patogent antigen, et tumorantigen, et allergent antigen og et autoimmun-antigen,
der det kunstige nukleinsyremolekylet er assosiert med eller i kompleks med en kationisk eller polykationisk forbindelse eller med en polymerbærer, og
der G/C-innholdet i den åpne leserammen er økt sammenlignet med den åpne
15 villtype-leserammen.
2. Kunstig nukleinsyremolekyl ifølge krav 1,
der antigenet er et patogent antigen som er utledet fra et patogen som er assosiert med en smittsom sykdom.
20
3. Kunstig nukleinsyremolekyl ifølge krav 2,
der patogenet er valgt fra gruppen som består av et bakterie-, virus-, sopp- og protozo-patogen.
- 25 4. Kunstig nukleinsyremolekyl ifølge krav 2 eller 3,
der det patogene antigenet er et overflateantigen.

5. Kunstig nukleinsyremolekyl ifølge krav 1,
der antigenet er et tumorantigen, som fortrinnsvis er valgt fra gruppen som består av
NY-ESO-1, 5T4, MAGE-C1, MAGE-C2, Survivin, Muc-1, PSA, PSMA, PSCA,
STEAP og PAP.
- 5
6. Kunstig nukleinsyremolekyl ifølge ethvert av kravene 1 til 5,
der den første poly(A)-sekvensen omfatter 20 til 90 adenin-nukleotider.
7. Kunstig nukleinsyremolekyl ifølge ethvert av kravene 1 til 6,
10 der det totale antallet adenin-nukleotider som er omfattet i de to separate poly(A)-
sekvensene er minst 90.
8. Kunstig nukleinsyremolekyl ifølge ethvert av kravene 1 til 7,
der minst én poly(A)-sekvens er lokalisert på 3'-terminalen til det kunstige
15 nukleinsyremolekylet.
9. Kunstig nukleinsyremolekyl ifølge ethvert av kravene 1 til 8,
som videre omfatter en 5'-cap-struktur, en poly(C)-sekvens, en histon-stamme-
sløyfe og/eller et IRES-motiv.
- 20
10. Kunstig nukleinsyremolekyl ifølge ethvert av kravene 1 til 9,
som videre omfatter en 5'-UTR.
11. Kunstig nukleinsyremolekyl ifølge krav 10,
25 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, fortrinnsvis fra
en tilsvarende RNA-sekvens, en homolog, et fragment, eller en variant derav, som
fortrinnsvis mangler 5'-TOP-motivet.

12. Kunstig nukleinsyremolekyl ifølge ethvert av kravene 1 til 11,
der den åpne leserammen omfatter en kodon-optimalisert region.
- 5 13. Kunstig nukleinsyremolekyl ifølge ethvert av kravene 1 til 12,
der den åpne leserammen er kodon-optimalisert.
14. Kunstig nukleinsyremolekyl ifølge ethvert av kravene 1 til 13,
der det kunstige nukleinsyremolekylet omfatter minst én nukleotidanalogue.
- 10 15. Kunstig nukleinsyremolekyl ifølge krav 14,
der nukleotidanalogen er en uridin-analog.
16. Kunstig nukleinsyremolekyl ifølge krav 15,
15 der uridin-analogen er en kjemisk endret form av et nativt eller ikke-nativt
forekommende uridin.
17. Kunstig nukleinsyremolekyl ifølge krav 16,
der uridin-analogen er en metylert form av et nativt eller ikke-nativt forekommende
20 uridin.
18. Kunstig nukleinsyremolekyl ifølge ethvert av kravene 1 til 17,
der de to poly(A)-sekvensenelementene er separert med en nukleinsyresekvens som
omfatter et poly(C)-element og/eller et histon-stamme-sløyfe-element.
- 25 19. Kunstig nukleinsyremolekyl ifølge ethvert av kravene 1 til 18,

der RNA-molekyler er assosiert med eller i kompleks med en kationisk eller polykationisk forbindelse 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 fra omtrent 4:1 (vekt/vekt) til omtrent 1:1 vekt/vekt), eller omtrent 3:1 (vekt/vekt) til omtrent 1:1 (vekt/vekt), og mest foretrukket et forhold på omtrent 3:1 (vekt) til omtrent 2:1 (vekt/vekt) mellom RNA og kationisk eller polykationisk forbindelse og/eller med en polymer bærer, eventuelt i et nitrogen/fosfat-forhold mellom RNA og kationisk eller polykationisk forbindelse og/eller polymer bærer i området på omtrent 0,1-10, fortrinnsvis i et området 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.

20. En celle som omfatter det kunstig nukleinsyremolekylet ifølge ethvert av kravene 1 til 19.

21. Cellen ifølge krav 20, som er en pattedyr-celle, fortrinnsvis en isolert celle fra et humant individ.

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

23. Kunstig nukleinsyremolekyl ifølge ethvert av kravene 1 til 19, cellen ifølge krav 20 eller 21, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 22, for anvendelse som et medikament.

24. Kunstig nukleinsyremolekyl ifølge ethvert av kravene 1 til 19, cellen ifølge krav 20 eller 21, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 22, for anvendelse som en vaksine eller for anvendelse i genterapi.

25. Kunstig nukleinsyremolekyl, celle eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 23 eller 24, der det kunstige nukleinsyremolekylet, cellen eller den farmasøytiske sammensetningen blir administrert parenteralt.

5

26. Kunstig nukleinsyremolekyl, celle eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge ethvert av kravene 23 til 25, der det kunstige nukleinsyremolekylet, cellen eller den farmasøytiske sammensetningen blir administrert ved subkutan, intravenøs, intramuskulær, intra-artikulær, intra-synovial, intrasternal, intratekal, intrahepatisk, intralesional, intrakranial, transdermal, intrapulmonal, intraperitoneal, intrakardial, intraarterial, sublingual injeksjon eller via infusjonsteknikker.

10

27. Kunstig nukleinsyremolekyl, celle eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge ethvert av kravene 23 til 25, der det kunstige nukleinsyremolekylet, cellen eller den farmasøytiske sammensetningen blir administrert ved intramuskulær injeksjon.

15

28. Kunstig nukleinsyremolekyl ifølge ethvert av kravene 1 til 19 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller forebygging av en lidelse som omfatter transfeksjon av en celle med et kunstig nukleinsyremolekyl, der transfeksjonen 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, som skal bli transfektert *in vitro*, er en isolert celle fra individet, fortrinnsvis den humane pasienten.

20

25

29. Et sett eller sett av deler som omfatter det kunstige nukleinsyremolekylet ifølge ethvert av kravene 1 til 19, cellen ifølge krav 20 eller 21, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 22.

30. Settet ifølge krav 29 videre omfattende instruksjoner for anvendelse, celler for transfeksjon, en adjuvans, et middel for administrering av den farmasøytiske sammensetningen, en farmasøytisk akseptabel bærer og/eller en farmasøytisk akseptabel løsning for oppløsning eller fortynning av det kunstige nukleinsyremolekylet, cellene eller den farmasøytiske sammensetningen.
- 5