

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 39900 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/7105; A61K 9/16; A61K 48/00; A61K 39/00**
- (43) Date de publication : **31.01.2022**

-
- (21) N° Dépôt : **39900**
- (22) Date de Dépôt : **23.04.2015**
- (30) Données de Priorité : **23.04.2014 US 201461983250 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2015/027400 23.04.2015**
- (71) Demandeur(s) : **ModernaTX, Inc., 320 Bent Street Cambridge, MA 02141 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **CIARAMELLA, Giuseppe ; BOUCHON, Axel ; HUANG, Eric, Yi-Chun**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP15783606.5**

(54) Titre : **VACCINS À BASE D'ACIDE NUCLÉIQUE**

- (57) Abrégé : L'invention concerne des compositions et des procédés utilisés pour la préparation, la fabrication et l'utilisation thérapeutique de vaccins à base d'acide ribonucléique (NAV en anglais) comprenant des molécules de polynucléotides codant pour un ou plusieurs antigènes.

Revendications

1. Vaccin à acide nucléique, comprenant :

un ou plusieurs polynucléotides ARNm ayant un cadre de
5 lecture ouvert codant un polypeptide antigénique, dans
lequel les un ou plusieurs polynucléotides ARNm comprennent
au moins une modification chimique et sont formulés dans
une nanoparticule lipidique ayant un rapport molaire de 20
à 60 % de lipide cationique : 5 à 25 % de lipide non
10 cationique ; 25 à 55 % de stérol ; et 0,5 à 15 % de lipide
modifié par le PEG,

dans lequel l'au moins une modification chimique est
sélectionnée dans le groupe constitué de la pseudouridine,
la N1-méthylpseudouridine, la 2-thiouridine, la 4-
15 thiouridine, la 5-méthylcytosine, la 2-thio-1-méthyl-1-
déaza-pseudouridine, la 2-thio-1-méthyl-pseudouridine, la
2-thio-5-aza-uridine, la 2-thio-dihydropseudouridine, la 2-
thio-dihydrouridine, la 2-thio-pseudouridine, la 4-méthoxy-
2-thio-pseudouridine, la 4-méthoxypseudouridine, la 4-thio-
20 1-méthyl-pseudouridine, la 4-thio-pseudouridine, la 5-aza-
uridine, la dihydropseudouridine, la 5-méthoxyuridine, la
2'-O-méthyluridine, la 1-carboxyméthyl-pseudouridine, la 1-
propynyl-pseudouridine, la 1-taurinométhyl-pseudouridine,
la 1-taurinométhyl-4-thio-pseudouridine, la 3-méthyl-
25 pseudouridine ($m^3\psi$), la 1-méthyl-1-déaza-pseudouridine, la
2-méthoxyuridine, la 2-méthoxy-4-thio-uridine, la 1-méthyl-
3-(3-amino-3-carboxypropyl)pseudouridine ($acp^3\psi$) et la 2'-O-
méthyl-pseudouridine (ψm),

dans lequel le polypeptide antigénique est dérivé d'un
30 agent infectieux,

dans lequel l'agent infectieux est une souche de
grippe A ou de grippe B ou des combinaisons de celles-ci et

dans lequel le polypeptide antigénique est une protéine hémagglutinine ou un fragment de celle-ci.

2. Vaccin selon la revendication 1, dans lequel le
5 lipide cationique est un lipide cationique ionisable, le lipide non cationique est un lipide neutre et le stérol est un cholestérol.

3. Vaccin selon l'une quelconque des revendications
10 1 ou 2, dans lequel l'au moins une modification chimique est une N1-méthyl pseudouridine.

4. Vaccin selon l'une quelconque des revendications
1 à 3, dans lequel la protéine hémagglutinine comprend
15 a) une partie du domaine de tête (HA1),
b) une partie du domaine cytoplasmique, et/ou
c) une partie du domaine transmembranaire.

5. Vaccin selon la revendication 1, dans lequel
20 l'agent infectieux est un virus sélectionné dans le groupe constitué des virus H1N1, H3N2, H7N9 et H10N8.

6. Vaccin selon l'une quelconque des revendications
1 ou 2, dans lequel la modification chimique est
25 sélectionnée dans le groupe constitué de la pseudouridine, la N1-méthylpseudouridine, la 2-thiouridine, la 4-thiouridine, la 5-méthylcytosine, la 2-thio-1-méthyl-1-déaza-pseudouridine, la 2-thio-1-méthyl-pseudouridine, la 2-thio-5-aza-uridine, la 2-thio-dihydropseudouridine, la 2-thio-dihydrouridine, la 2-thio-pseudouridine, la 4-méthoxy-
30 2-thio-pseudouridine, la 4-méthoxy-pseudouridine, la 4-thio-1-méthyl-pseudouridine, la 4-thio-pseudouridine, la 5-

aza-uridine, la dihydropseudouridine, la 5-méthoxyuridine et la 2'-O-méthyl uridine.

7. Vaccin selon l'une quelconque des revendications
5 1 à 6, dans lequel la nanoparticule lipidique a :
a) un diamètre moyen de 50 à 200 nm, ou
b) une charge nette neutre à un pH neutre.

8. Vaccin selon l'une quelconque des revendications
10 1 à 7, dans lequel le polynucléotide ARNm comprend un polynucléotide ayant une identité de séquence d'au moins 80 % avec les SÉQ. ID n^{os} 2459 à 2621.

9. Vaccin selon l'une quelconque des revendications
15 1 à 7, dans lequel le polynucléotide ARNm comprend un polynucléotide codant une séquence d'acides aminés ayant une identité de séquence d'au moins 90 % avec les SÉQ. ID n^{os} 2254, 2259 ou 2624.

20 10. Vaccin selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel le polynucléotide ARNm comprend un polynucléotide codant la séquence d'acides aminés SÉQ. ID n^o 2254, 2259, ou 2624.

25 11. Vaccin selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 destiné à une utilisation dans une méthode d'induction d'une réponse immunitaire spécifique à l'antigène chez un sujet, la méthode comprenant l'administration du vaccin au sujet dans une quantité
30 efficace pour produire une réponse immunitaire spécifique à l'antigène.

12. Vaccin selon l'une quelconque des revendications
1 à 10 destiné à une utilisation dans une méthode de
prévention ou de traitement d'une infection virale
grippale, la méthode comprenant l'administration du vaccin
5 à un sujet.