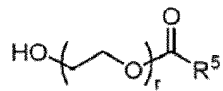


## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 43426 B1**
- (43) Date de publication : **30.06.2022**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/7088; A61K 47/14; C12N 15/88; A61K 9/127; A61K 9/133; A61K 47/18**
- 
- (21) N° Dépôt : **43426**
- (22) Date de Dépôt : **10.12.2016**
- (30) Données de Priorité : **10.12.2015 US 201562265973 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2016/000129 10.12.2016**
- (71) Demandeur(s) : **ModernaTX, Inc., 200 Technology Square Cambridge, MA 02139 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **BESIN, Gilles ; HOGE, Stephen ; SENN, Joseph ; BENENATO, Kerry ; SABNIS, Staci**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP16873489.5**
- 
- (54) Titre : **COMPOSITIONS ET PROCÉDÉS PERMETTANT D'ADMINISTRER DES AGENTS THÉRAPEUTIQUES**
- (57) Abrégé : Cette invention concerne des compositions à base de lipides, comprenant des compositions de nanoparticules lipidiques, et des procédés d'utilisation de ces compositions pour administrer in vivo des agents comprenant des acides nucléiques et des protéines. Ces compositions ne subissent pas de clairance sanguine accélérée et présentent un meilleur profil de toxicité in vivo.

REVENDICATIONS

1. Nanoparticule lipidique (LNP) encapsulant un ARNm codant pour une protéine thérapeutique, dans laquelle la LNP comprennent un lipide cationique, un lipide auxiliaire, un lipide structurel et un stabilisant, dans laquelle le lipide cationique est un lipide ionisable, dans laquelle le stabilisant est un lipide PEG, et dans laquelle le lipide PEG est un composé de formule (V-OH) :

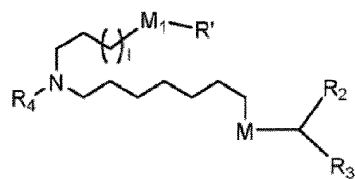


(V-OH),

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans laquelle :

r représente un nombre entier compris entre 1 et 100 inclus ; et R<sup>5</sup> est un alkyle en C<sub>10-40</sub> éventuellement substitué ; éventuellement un alcényle en C<sub>10-40</sub> substitué, ou éventuellement un alcynyle en C<sub>10-40</sub> substitué ; et dans laquelle la LNP ne déclenche pas la clairance sanguine accélérée.

2. LNP selon la revendication 1, dans laquelle le lipide ionisable est de formule (XI) :



(XI)

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans laquelle :

l est choisi parmi 1, 2, 3, 4 et 5 ;

M et M' sont choisis indépendamment parmi -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -P(O)(OR')O-, -S-S-, un groupe aryle et un groupe hétéroaryle ;

$M_1$  représente une liaison ou  $M'$  ;

$R_2$  et  $R_3$  sont choisis indépendamment dans le groupe constitué de H, d'un alkyle en  $C_{1-14}$  et d'un alcényle en  $C_{2-14}$  ;

$R_4$  représente un alkyle en  $C_{1-3}$  non substitué, ou  $-(CH_2)_nQ$ , dans lequel n est choisi parmi 2, 3 ou 4 et Q représente OH,  $-NHC(S)N(R)_2$ ,  $-NHC(O)N(R)_2$ ,  $-N(R)C(O)R$ ,  $-N(R)S(O)_2R$ ,  $-N(R)R_8$ ,  $-NHC(=NR_9)N(R)_2$ ,  $-NHC(=CHR_9)N(R)_2$ ,  $-OC(O)N(R)_2$ ,  $-N(R)C(O)OR$ , un hétéroaryle ou un hétérocycloalkyle ;

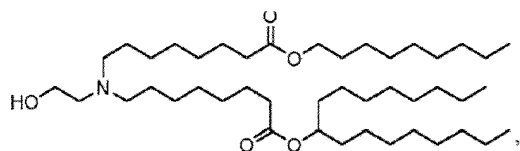
$R'$  est choisi indépendamment dans le groupe constitué d'un alkyle en  $C_{1-18}$ , d'un alcényle en  $C_{2-18}$ , de  $-R^*YR''$ , de  $-YR''$ , et de H ;

$R''$  est choisi indépendamment dans le groupe constitué d'un alkyle en  $C_{3-14}$  et d'un alcényle en  $C_{3-14}$  ;

$R^*$  est choisi indépendamment dans le groupe constitué d'un alkyle en  $C_{1-12}$  et d'un alcényle en  $C_{2-12}$  ; et

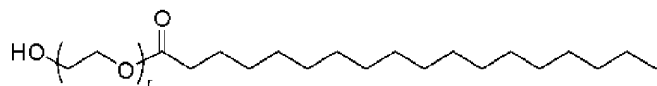
Y représente indépendamment un carbocycle en  $C_{3-6}$ .

3. LNP selon la revendication 2, dans laquelle le composé de formule (XI) a la structure du composé 18 :



ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

4. LNP selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle le composé de formule (V-OH) est :



(Composé 452)

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

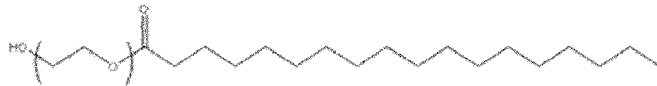
5. LNP selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle le lipide PEG comprend une molécule PEG d'un poids moléculaire moyen :

(i) de 2 000 Da ; ou

(ii) de moins de 2 000 Da, éventuellement d'environ 1 500 Da, d'environ 1 000 Da, ou d'environ 500 Da.

6. LNP selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, dans laquelle le composé de formule (V-OH) est HO-PEG<sub>2000</sub>-ester-C18.

7. LNP selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans laquelle le composé de formule (V-OH) est :



(Composé 403)

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

8. LNP selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans laquelle le lipide auxiliaire est un lipide auxiliaire non cationique et le lipide structural est du cholestérol, et dans laquelle la LNP a un rapport molaire d'environ 45 à 65 % de lipides cationiques, d'environ 0,15 à 15 % de lipides PEG, d'environ 15 à 45 % de cholestérol et d'environ 5 à 25 % de lipides auxiliaires non cationiques.

9. LNP selon la revendication 8, dans laquelle la LNP comprend moins de 0,5 % (p/p) de lipides PEG.

10. LNP selon la revendication 8, dans laquelle la LNP comprend moins de 0,25 % (p/p) de lipides PEG.

11. LNP selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans laquelle le lipide auxiliaire est :

(i) un lipide auxiliaire non cationique comprenant au moins une chaîne d'acide gras d'au moins 8C et au moins une fraction de groupe de tête polaire ;

(ii) un lipide auxiliaire non cationique zwitterionique ;

(iii) un lipide qui n'est pas une phosphatidylcholine (PC) ; ou

(iv) 1,2-distéaroyl-*sn*-glycéro-3-phosphocholine (DSPC).

**12.** LNP selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 ou 11, dans laquelle le lipide auxiliaire :

(i) empêche de manière compétitive la phosphatidylcholine de se lier au CD36 ; ou

(ii) ne se lie pas ou a une faible activité de liaison au CD36.

**13.** LNP selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans laquelle le lipide structurel est un stérol, par exemple le cholestérol.

**14.** LNP selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'ARNm comprend (a) des bases ou des sucres chimiquement modifiés, et des modifications du squelette ; et/ou (b) un site de liaison miR, éventuellement dans laquelle le site de liaison miR :

(i) est choisi parmi miR 126, miR 155 et miR 142 3p ; ou

(ii) comprend un site de liaison miR-122 et comprend également un ou plusieurs sites de liaison miR choisis dans le groupe constitué de miR-142, miR-146, miR-155, miR-126, miR-16, miR-21, miR-223, miR-24, miR-27.

**15.** LNP selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la LNP est **caractérisée** comme ayant une liaison

réduite aux cellules Bla et/ou une activité d'activation de cellules Bla réduite.

**16.** Nanoparticule lipidique (LNP) destinée à être utilisée dans un procédé d'administration d'un niveau thérapeutique d'une protéine d'intérêt à un sujet,

dans laquelle la LNP est la LNP selon l'une quelconque des revendications précédentes,

dans laquelle le procédé comprend l'administration d'une première dose et d'une seconde dose de LNP au sujet ; et

dans laquelle la première dose de LNP n'induit pas de réponse immunitaire qui favorise la clairance sanguine accélérée (ABC) lors de l'administration d'une seconde dose de LNP.

**17.** LNP destinée à être utilisée selon la revendication 16, dans laquelle la réponse immunitaire est une réponse anti-PEG IgM ou anti-PEG IgG.

**18.** LNP destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 16 et 17, dans laquelle la première dose de LNP n'active pas une voie de signalisation dépendante de CD36 dans une cellule immunitaire lors de l'administration d'une seconde dose de LNP.

**19.** LNP destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 16 à 18, dans laquelle l'intervalle entre la première dose et la seconde dose est d'environ 21 jours ou moins, et/ou dans laquelle le procédé comprend en outre l'administration au sujet d'un agent supplémentaire qui inhibe les réponses immunitaires.