US011969506B2

(12) **United States Patent**
Patel et al.

(10) **Patent No.: US 11,969,506 B2**
(45) **Date of Patent: Apr. 30, 2024**

(54) **LIPID NANOPARTICLE FORMULATION**

(71) Applicants: **ModernaTX, Inc.**, Cambridge, MA (US); **Oregon State University**, Corvallis, OR (US)

(72) Inventors: **Siddharth Patel**, Corvallis, OR (US); **Emily Robinson**, Corvallis, OR (US); **Anna Brown**, Corvallis, OR (US); **Orn Almarsson**, Cambridge, MA (US); **Kerry E. Benenato**, Sudbury, MA (US); **Staci Sabnis**, Cambridge, MA (US); **Gaurav Sahay**, Portland, OR (US); **Ashwani Kumar Narayana**, Portland, OR (US)

(73) Assignees: **ModernaTX, Inc.**, Cambridge, MA (US); **Oregon State University**, Corvallis, OR (US)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 377 days.

(21) Appl. No.: **16/493,814**

(22) PCT Filed: **Mar. 15, 2018**

(86) PCT No.: **PCT/US2018/022756**

§ 371 (c)(1),
(2) Date: **Sep. 13, 2019**

(87) PCT Pub. No.: **WO2018/170336**

PCT Pub. Date: **Sep. 20, 2018**

(65) **Prior Publication Data**

US 2020/0129445 A1 Apr. 30, 2020

Related U.S. Application Data

(60) Provisional application No. 62/475,166, filed on Mar. 22, 2017, provisional application No. 62/471,949, filed on Mar. 15, 2017.

(51) **Int. Cl.**

A61K 9/51	(2006.01)
A61K 31/7088	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)
A61K 48/00	(2006.01)
C12N 15/113	(2010.01)

(52) **U.S. Cl.**

CPC ***A61K 9/5123*** (2013.01); ***A61K 9/5146*** (2013.01); ***A61K 31/7088*** (2013.01); ***A61K 45/06*** (2013.01); ***A61K 48/0033*** (2013.01); ***C12N 15/113*** (2013.01); *C12N 2320/32* (2013.01)

(58) **Field of Classification Search**

CPC A61K 9/5123; A61K 9/5146; A61K 31/7088; A61K 45/06; A61K 48/0033; C12N 15/113; C12N 2320/32

See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,324,182	A	6/1967	De et al.
3,872,171	A	3/1975	Cronin et al.
4,125,544	A	11/1978	Dygos
4,957,735	A	9/1990	Huang
5,807,861	A	9/1998	Klein et al.
6,143,276	A	11/2000	Unger
6,303,378	B1	10/2001	Bridenbaugh et al.
6,395,253	B2	5/2002	Levy et al.
6,652,886	B2	11/2003	Ahn et al.
6,696,038	B1	2/2004	Mahato et al.
7,268,120	B1	9/2007	Horton et al.
7,371,404	B2	5/2008	Panzner et al.
7,943,168	B2	5/2011	Schlesinger et al.
8,058,069	B2	11/2011	Yaworski et al.
8,158,601	B2	4/2012	Chen et al.
8,420,123	B2	4/2013	Troiano et al.
8,440,614	B2	5/2013	Castor
8,449,916	B1	5/2013	Bellaire et al.
8,450,298	B2	5/2013	Mahon et al.
8,460,696	B2	6/2013	Slobodkin et al.
8,460,709	B2	6/2013	Ausborn et al.
8,563,041	B2	10/2013	Grayson et al.
8,568,784	B2	10/2013	Lillard et al.

(Continued)

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

AU	652831	B2	9/1994
CN	102068701	A	5/2011

(Continued)

OTHER PUBLICATIONS

Abdelwahed et al., "Freeze-drying of nanoparticles: Formulation, process and storage considerations," Advanced Drug Delivery Reviews 58 (2006) 1688-1713.

Akinc et al., Development of Lipidoid-siRNA Formulations for Systemic Delivery to the Liver, Molecular Therapy, May 2009, vol. 17, No. 5, pp. 872-879.

Akinc et al., Targeted Delivery of RNAi Therapeutics With Endogenous and Exogenous Ligand-Based Mechanisms, Mol Ther. 2010 18(7):1357-1364.

Anderson, D.M. et al., Stability of mRNA/cationic lipid lipoplexes in human and rat cerebrospinal fluid: methods and evidence for nonviral mRNA gene delivery to the central nervous system. Hum Gene Ther. Feb. 10, 2003;14(3):191-202.

(Continued)

Primary Examiner — Robert S Cabral

(74) *Attorney, Agent, or Firm* — COOLEY LLP; Heidi A. Erlacher; Xixi Sun

(57) **ABSTRACT**

The disclosure features novel lipids and compositions involving the same. Nanoparticle compositions include an ionizable lipid, a phospholipid, a first sterol or a tocopherol, and optionally a second sterol different from the first sterol. Nanoparticle compositions further including therapeutic and/or prophylactics such as RNA are useful in the delivery of therapeutic and/or prophylactics to mammalian cells or organs to, for example, regulate polypeptide, protein, or gene expression.

13 Claims, 18 Drawing Sheets

Specification includes a Sequence Listing.

മലയാള മനോരമ
ESTABLISHED 1888

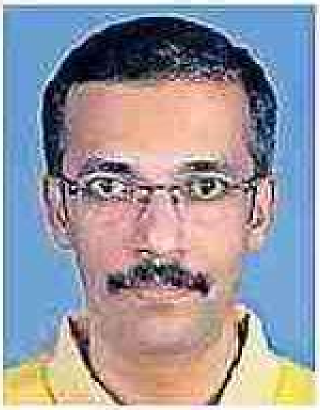
കോവിഡ് വാക്സീനിലെ ഗവേഷണം; മലയാളിക്ക് യുഎസ് പേറ്റന്റ്

തളിപ്പറമ്പ്● ലിപ്പിഡ് നാനോ കണികകൾ ഉപയോഗിച്ചുള്ള ന്യൂക്ലിക് ആസിഡ് (എംആർഎൻഎ) ഡെലിവറി മേഖലയിലെ ഗവേഷണത്തിന് സർ സയ്യിദ് കോളജ് രസതന്ത്ര വിഭാഗം അധ്യാപകൻ ഡോ.അശ്വനികുമാറിന് അമേരിക്കൻ പേറ്റന്റ്.

2016-18ൽ യുഎസിലെ ഓറിഗൺ സ്റ്റേറ്റ് യൂണിവേഴ്സിറ്റിയിലെ ഗൗരവ് സഹായിയുടെ കീഴിൽ നടത്തിയ പോസ്റ്റ് ഡോക്ടറൽ ഗവേഷണത്തിന്റെ ഭാഗമായുള്ള പ്രോജക്ടിലാണ് ഈ കണ്ടെത്തൽ നടത്തിയത്.

കോവിഡ് കാലഘട്ടത്തിലാണ് ലോകം എംആർഎൻഎ വാക്സീനുകളുടെ പ്രാധാന്യം തിരിച്ചറിഞ്ഞത്. എംആർഎൻഎകളെ ശരീരകോശങ്ങളിലേക്ക് ആവശ്യമായ അളവിൽ എത്തിക്കുക എന്നത് ഏറ്റവും പ്രധാനപ്പെട്ട കാര്യമാണ്. ലിപ്പിഡ് നാനോ കണികളെ ഉപയോഗപ്പെടുത്തലാണ് ഇതിന് ഏറ്റവും അനുയോജ്യമായ മാർഗം.

ഇത്തരം നാനോ കണികകളുടെ ഉൽപാദനത്തിന് ഉപയോഗിക്കുന്ന നാലുതരം ലിപ്പിഡുകളിൽ ഒന്ന്



അശ്വനികുമാർ

കൊളസ്ട്രോൾ സംയുക്തമാണ്.

ബദാം, അവക്കാഡോ, മറ്റു പഴ വർഗങ്ങൾ എന്നിവയിലുള്ള ബീറ്റ സൈറ്റോസ്റ്റിറോൾ എന്നറിയപ്പെടുന്ന (കൊളസ്ട്രോളുമായി സാമ്യമുള്ള) ഒരു സ്ട്രക്ചറൽ അനലോഗ് ഏറ്റവും മികച്ച രീതിയിൽ കോശങ്ങളിലേക്ക് ജീൻ ഡെലിവറി ചെയ്യുന്നതായി അശ്വിനികുമാർ പഠനത്തിൽ കണ്ടെത്തി.

പ്രസ്തുത ഗവേഷണ ഫലത്തിനുള്ള പേറ്റന്റ് ആണ് ഇപ്പോൾ ലഭിച്ചത്. ഗവേഷണ സംഘം വികസിപ്പിച്ചെടുത്ത ടെക്നോളജി ഉപയോഗിച്ച് ഔഷധ നിർമാണത്തിന് എംആർഎൻഎ കോവിഡ് വാക്സീനുകളുടെ നിർമിതാക്കളായ ബോസ്റ്റൺലെ മോഡേണാ തെറാപ്യൂട്ടിക്സ് എന്ന കമ്പനി ലൈസൻസ് നേടിയിട്ടുണ്ട്. ഗവേഷണ ഫലങ്ങൾ നേച്ചർ കമ്മ്യൂണിക്കേഷൻസ് എന്ന ശാസ്ത്ര മാസികയിൽ 2020ൽ പ്രസിദ്ധീകരിച്ചു.