



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2344639 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/113 (2010.01)
A61K 31/713 (2006.01)
C07H 21/02 (2006.01)
C12N 15/11 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2015.09.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.04.22
(86)	European Application Nr.	09810834.3
(86)	European Filing Date	2009.10.20
(87)	The European Application's Publication Date	2011.07.20
(30)	Priority	2008.10.20, US, 106956 P 2008.11.18, US, 115738 P 2009.03.02, US, 156670 P 2009.06.09, US, 185545 P 2009.09.15, US, 242783 P 2009.09.22, US, 244794 P
(84)	Designated Contracting States:	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 SE SI SK SM TR
(73)	Proprietor	Alnylam Pharmaceuticals, Inc., 300 Third Street, 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, US-USA
(72)	Inventor	SAH, Dinah, Wen-yee, C/o Alnylam Pharmaceuticals Inc.300 Third StreetThird Floor, Cambridge, MA 02142, US-USA HINKLE, Gregory, C/o Alnylam Pharmaceuticals Inc.300 Third StreetThird Floor, Cambridge, MA 02142, US-USA ALVAREZ, Rene, C/o Alnylam Pharmaceuticals Inc.300 Third StreetThird Floor, Cambridge, MA 02142, US-USA MILSTEIN, Stuart, C/o Alnylam Pharmaceuticals Inc.300 Third StreetThird Floor, Cambridge, MA 02142, US-USA CHEN, Qingmin, C/o Alnylam Pharmaceuticals Inc.300 Third StreetThird Floor, Cambridge, MA 02142, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	COMPOSITIONS AND METHODS FOR INHIBITING EXPRESSION OF TRANSTHYRETIN
(56)	References Cited:	WO-A2-2004/045543 STEIN THOR D ET AL: "Neutralization of transthyretin reverses the neuroprotective effects of secreted amyloid precursor protein (APP) in APPSW mice resulting in tau phosphorylation and loss of hippocampal neurons: support for the amyloid hypothesis." THE JOURNAL OF NEUROSCIENCE : THE OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY FOR NEUROSCIENCE 1 SEP 2004 LNKD- PUBMED:15342738, vol. 24, no. 35, 1 September 2004 (2004-09-01), pages 7707-7717, XP002577897 ISSN: 1529-2401 KUROSAWA ET AL: "Selective silencing of a mutant transthyretin allele by small interfering RNAs" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC

PRESS INC. ORLANDO, FL, US LNKD- DOI:10.1016/J.BBRC.2005.09.142, vol. 337, no. 3, 25 November 2005 (2005-11-25), pages 1012-1018, XP005165808 ISSN: 0006-291X
ZIMMERMANN TRACY S ET AL: "RNAi-mediated gene silencing in non-human primates."
NATURE 4 MAY 2006 LNKD- PUBMED:16565705, vol. 441, no. 7089, 4 May 2006 (2006-05-04), pages 111-114, XP002577898 ISSN: 1476-4687
AKINC AKIN ET AL: "A combinatorial library of lipid-like materials for delivery of RNAi therapeutics." NATURE BIOTECHNOLOGY MAY 2008 LNKD- PUBMED:18438401, vol. 26, no. 5, May 2008 (2008-05), pages 561-569, XP002577899 ISSN: 1546-1696

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. En dobbelt-trådet ribonukleinsyre (dsRNA) for å inhibere av ekspresjon av transthyretin (TTR), karakterisert ved at nevnte dsRNA omfatter en sens-tråd og en antisense-tråd, der antisens-tråden omfatter en region som er komplementær til en del av et mRNA som koder for transthyretin (TTR), hvori nevnte område av komplementaritet er 19 nukleotider i lengde, antisense-tråden omfatter SEQ ID NO: 170, og hver tråd av dsRNA er 19, 20, 21, 22, 23 eller 24 nukleotider i lengde.

2. dsRNA ifølge krav 1, hvori

- (a) senstråden består av SEQ ID NO: 449, og antisens-tråden består av SEQ ID NO: 450;
- (b) senstråden består av SEQ ID NO: 729, og antisens-tråden består av SEQ ID NO: 730; eller
- (c) senstråden består av SEQ ID NO: 1009 og antisens-tråden består av SEQ ID NO: 1010.

3. dsRNA ifølge krav 1, hvor sens-tråden består av SEQ ID NO:169.

4. dsRNA ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 3, hvori dsRNA omfatter minst ett modifisert nukleotid.

5. dsRNA ifølge krav 4, karakterisert ved at minst én av nevnte modifiserte nukleotider er valgt fra gruppen bestående av: et 2'-O-metyl-modifisert nukleotid, en nukleotidsekvens som omfatter en 5'-fosfortioat-gruppe, et terminalt nukleotid bundet til et kolesterylesterderivat eller dodekansyre-bisdecylamidgruppe, et 2'-deoksy-2'-fluor-modifisert nukleotid, et 2'-deoksy-modifisert nukleotid, et låst nukleotid, et abasisk nukleotid, 2'-amino-modifisert nukleotid, 2'-alkyl-modifisert nukleotid, morfolino-nukleotid, et fosforamidat, og en ikke-naturlig base omfattende nukleotid.

6. dsRNA ifølge ethvert av kravene 1 til 3, hvori dsRNA er konjugert til en ligand.

7. dsRNA ifølge ethvert av kravene 1 til 3, hvori dsRNA er formulert i en lipid formulering.

8. Dobbelt-trådet ribonukleinsyre (dsRNA) for å inhibere ekspresjon av transthyretin (TTR), karakterisert ved at nevnte dsRNA omfatter en antisens-tråd omfattende en region som er komplementær til 19 nukleotider av nukleotidene 618 til 648 av SEQ ID NO: 1331 og hvor nevnte antisens-trådbase slår seg sammen med guanin i posisjon 628 av SEQ ID NO: 1331.

9. Vektor som omfatter en nukleotid-sekvens som koder for begge tråder av dsRNA ifølge kravene 1 til 8.

10. Celle

- (a) som inneholder dsRNA ifølge ethvert av kravene 1 til 8; eller
- (b) som omfatter vektoren ifølge krav 9.

11. Farmasøytisk preparat for å inhibere ekspresjon av et TTR-gen som omfatter dsRNA ifølge kravene 1 til 8, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

12. Fremgangsmåte for inhibering av TTR-ekspresjon i en celle, karakterisert ved:

- (a) å kontakte cellen med dsRNA ifølge kravene 1 til 8; og
- (b) å opprettholde cellen fremstilt i trinn (a) for en tid tilstrekkelig for å oppnå nedbrytning av mRNA-transkript av et TTR-gen, for derved å inhibere ekspresjon av TTR-genet i cellen;

forutsatt at en hvilken som helst fremgangsmåte for å behandle menneske- eller dyrekroppen ved terapi er utelukket.

13. dsRNA ifølge kravene 1 til 8, for anvendelse ved behandling i et menneske med en lidelse mediert av TTR-ekspresjon, hvori

- (a) mennesket har transthyretin amyloidose; og/eller
- (b) mennesket har en leversykdom.

14. dsRNA for anvendelse ifølge krav 13, hvori nevnte dsRNA skal administreres til mennesket i ca. 0,01, 0,1, 0,3, 0,5, 1,0, 2,5 eller 5,0 mg/kg.

15. dsRNA for anvendelse ifølge krav 13 eller 14, hvori mennesket i tillegg mottar en terapeutisk metode for behandling av en TTR-amyloidose, den terapeutiske metoden

er valgt fra gruppen bestående av vanndrivende midler, ACE-inhibitorer, angiotensin reseptorblokkere, dialyse, eller en lever transplantasjon.

16. dsRNA for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 13 til 15, hvori nevnte transthyretin amyloidose er valgt fra familiær amyloid polynevropati (FAP), familiær amyloid kardiomyopati (FAC), leptomeningeal/CNS-amyloidose, senil systemisk amyloidose (SSA) og senil kardial amyloidose (SCA).

17. dsRNA for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 13 til 16, hvori dsRNA administreres til mennesket ved ikke mer enn 1, 2, 3 eller 4 ukers intervaller.

18. dsRNA for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 13 til 17, hvori nevnte dsRNA skal administreres intravenøst eller ved intravenøs infusjon i løpet av 15 minutters tid.