



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2841443 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C12N 15/113 (2010.01)

C07H 21/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.01.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.09.28
(86)	European Application Nr.	13782531.1
(86)	European Filing Date	2013.04.25
(87)	The European Application's Publication Date	2015.03.04
(30)	Priority	2012.04.26, US, 201261638952 P 2012.07.09, US, 201261669249 P 2012.12.07, US, 201261734573 P 2013.03.15, US, 201313837129
(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
	Designated Extension States:	BA; ME
(73)	Proprietor	Genzyme Corporation, 50 Binney Street, Cambridge, MA 02142, USA
(72)	Inventor	AKINC, Akin, 300 Third Street 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, USA SEHGAL, Alfica, 300 Third Street 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, USA TOUDJARSKA, Ivanka, 300 Third Street 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, USA FOSTER, Donald, 300 Third Street, Cambridge, MA 02142, USA MILSTEIN, Stuart, 300 Third Street 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, USA BETTENCOURT, Brian, 300 Third Street 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, USA MAIER, Martin, 300 Third Street 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, USA CHARISSE, Klaus, 300 Third Street 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, USA KUCHIMANCHI, Satyanarayana, 300 Third Street 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, USA RAJEEV, Kallanthottathil, G., 300 Third Street 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, USA MANOHARAN, Muthiah, 300 Third Street 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, USA
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54) Title **SERPINC1 IRNA COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF**

(56) References

Cited: US-B2- 8 106 022, US-A1- 2008 152 661, WO-A2-2010/130825, US-B2- 8 071 291
WO-A1-2010/081878,
L. A. PARUNOV ET AL.: "Improvement of spatial fibrin formation by the anti-TFPI aptamer
BAX499: changing clot size by targeting extrinsic pathway initiation", JOURNAL OF
THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS, vol. 9, no. 9, 1 September 2011 (2011-09-01), pages
1825-1834, XP055028947, ISSN: 1538-7933, DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04412.x

E. K. WATERS ET AL.: "Aptamer ARC19499 mediates a procoagulant hemostatic effect by inhibiting tissue factor pathway inhibitor", BLOOD, vol. 117, no. 20, 19 May 2011 (2011-05-19) , pages 5514-5522, XP055028948, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2010-10-311936
PROCHOWNIK E.V. ET AL.: "Isolation of a cDNA clone for human antithrombin III", THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 258, no. 13, 10 July 1983 (1983-07-10), pages 8389-8394, XP55213904, ISSN: 0021-9258

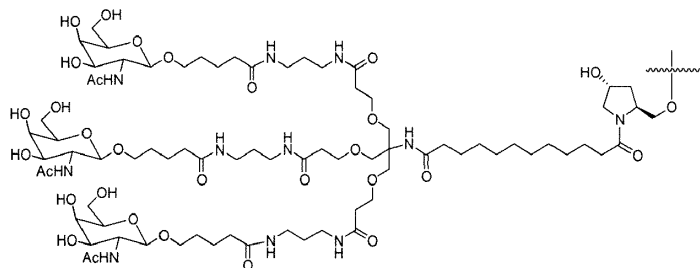
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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. Dobbeltrådet ribonukleinsyre (dsRNA) for å inhibere ekspresjon av Serpinc1, hvori dsRNA-et omfatter en sense-tråd og en antisense-tråd, hvori sense-tråden omfatter minst 15 sammenhengende nukleotider som ikke avviker med mer enn 3 nukleotider fra nukleotidsekvensen til SEQ ID NO: 1 og antisense-tråden omfatter minst 15 sammenhengende nukleotider som ikke avviker med mer enn 3 nukleotider fra nukleotidsekvensen til SEQ ID NO: 5, hvori

(a) antisense-tråden omfatter sekvensen til SEQ ID NO: 960 og sense-tråden omfatter sekvensen til SEQ ID NO: 941;

(b) antisense-tråden omfatter minst 15 sammenhengende nukleobaser av sekvensen til SEQ ID NO: 960, sense-tråden omfatter minst 15 sammenhengende nukleobaser av sekvensen til SEQ ID NO: 941, en ligand og bindeledd med en struktur



hvori liganden og bindeleddet er festet til 3'-enden av sense-tråden til dsRNA'-et og hvori dsRNA'-et omfatter minst ett modifisert nukleotid; eller

(c) sense-tråden omfatter sekvensen til SEQ ID NO: 987 og antisense-tråden omfatter sekvensen til SEQ ID NO: 1150.

2. Dobbeltrådet ribonukleinsyre (dsRNA) for å inhibere ekspresjon av Serpinc1, hvori sense- og antisense-trådene omfatter sekvenser valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 141 og 198 (AD-50487.1), SEQ ID NO: 131 og 188 (AD-50477.1), SEQ ID NO: 137 og 194 (AD-50483.1), SEQ ID NO: 129 og 186 (AD-50475.1), SEQ ID NO: 149 og 206 (AD-50495.1), SEQ ID NO: 130 og 187 (AD-50476.1), SEQ ID NO: 153 og 210 (AD-50499.1), SEQ ID NO: 132 og 189 (AD-50478.1), SEQ ID NO: 143 og 200 (AD-50489.1), SEQ ID NO: 155 og 212 (AD-50501.1), SEQ ID NO: 160 og 217 (AD-50507.1), SEQ ID NO: 138 og 195 (AD-50484.1), SEQ ID NO: 165 og 222 (AD-50515.1), SEQ ID NO: 171 og 228 (AD-50540.1), SEQ ID NO: 170 og 227 (AD-50528.1), SEQ ID NO: 174 og 231 (AD-50549.1), SEQ ID NO: 172 og 229 (AD-50539.1), SEQ ID NO: 179 og 236 (AD-50534.1), SEQ ID NO: 177 og 234 (AD-50527.1), SEQ ID NO: 175 og 232 (AD-50514.1), SEQ ID NO: 184 og 241 (AD-50509.1), SEQ ID NO: 185 og 242 (AD-50529.1), og SEQ ID NO: 294 og 562 (AD-54944).

3. dsRNA-et ifølge krav 1 eller 2, hvori dsRNA-et omfatter minst ett modifisert nukleotid.

4. dsRNA-et ifølge krav 3, hvori minst ett av de modifiserte nukleotidene er valgt fra gruppen som består av et 2'-O-metylmodifisert nukleotid, et nukleotid omfattende en 5'-fosfortioatgruppe, et terminalt nukleotid koblet til et kolesterylderivat eller en dodekansyrebisdecylamidgruppe, et 2'-deoksy-2'-fluormodifisert nukleotid, et 2'-deoksymodifisert nukleotid, et låst nukleotid, et abasisk nukleotid, et 2'-aminomodifisert nukleotid, et 2'-alkylmodifisert nukleotid, et morfolinonukleotid, et fosforamidat og en ikke-naturlig base omfattende nukleotid.

5. dsRNA-et ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori hver tråd ikke er mer enn 30 nukleotider lang.

6. dsRNA-et ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori dsRNA-et er 18–30, 19–30, 19–25 eller 19–23 basepar langt.

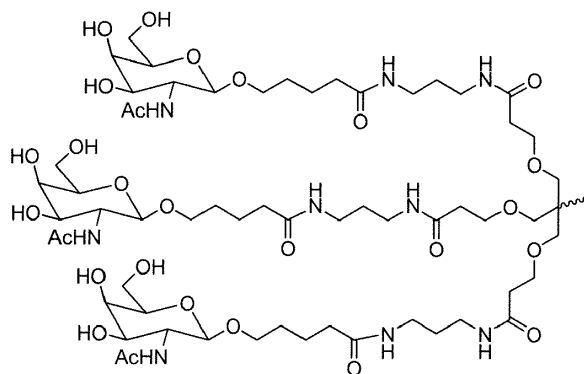
7. dsRNA-et ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori minst én tråd omfatter et 3'-overheng på minst 1 nukleotid eller minst 2 nukleotider.

8. dsRNA-et ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, også omfattende en ligand.

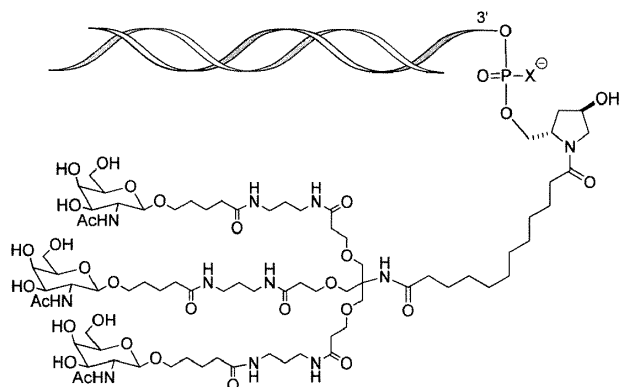
9. dsRNA-et ifølge krav 8, hvori liganden er konjugert til 3'-enden av sense-tråden til dsRNA-et.

10. dsRNA-et ifølge krav 8 eller 9, hvori liganden er et derivat av N-acetylgalaktosamin (GaINAc).

11. dsRNA-et ifølge krav 9, hvori liganden er



12. dsRNA-et ifølge krav 9, hvori dsRNA-et er konjugert til liganden som vist i det følgende skjemaet.



og hvori X er O eller S.

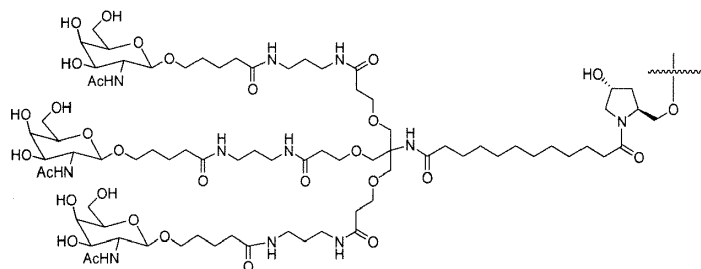
5

13. dsRNA-et ifølge krav 12, hvori X er O.

14. dsRNA-et ifølge krav 1, hvori sekvensen til sense-tråden består av nukleotidsekvensen til GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf og sekvensen til antisense-tråden består av nukleotidsekvensen til usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg, hvori a, c, g og u betegner 2'-O-metylmodifiserte nukleotider; Af, Cf, Gf og Uf betegner 2'-fluormodifiserte nukleotider; s betegner en fosfortioatbinding, hvori en ligand er konjugert til 3'-enden av sense-tråden, og hvori liganden er N-[tris(GaINAc-alkyl)-amidodekanoyl]-4-hydroksyprolinol.

15

15. dsRNA-et ifølge krav 1, hvori sekvensen til sense-tråden består av nukleotidsekvensen til GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf og sekvensen til antisense-tråden består av nukleotidsekvensen til usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg, hvori a, c, g og u betegner 2'-O-metylmodifiserte nukleotider; Af, Cf, Gf og Uf betegner 2'-fluormodifiserte nukleotider; s betegner en fosfortioatbinding, hvori en ligand og bindeledd er konjugert til 3'-enden av sense-tråden, og hvori liganden og bindeleddet har den følgende strukturen:



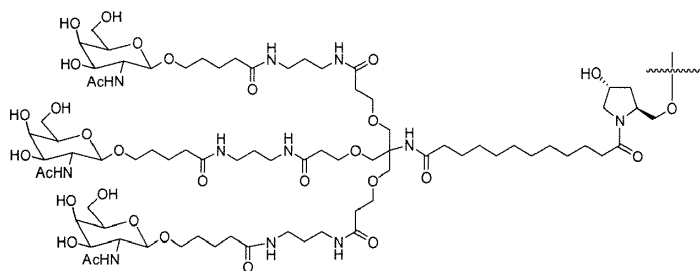
16. In vitro-celle som inneholder dsRNA-et ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15.

17. Farmasøytisk sammensetning for å inhibere ekspresjon av et Serpinc1-gen omfattende dsRNA-et ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15.
- 5 18. In vitro-fremgangsmåte for å inhibere Serpinc1-ekspresjon i en celle, fremgangsmåten omfattende:
- (a) å bringe cellen i kontakt med dsRNA-et ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15; og
- (b) å opprettholde cellen fremstilt i trinn (a) i en tid tilstrekkelig til å oppnå nedbrytning
- 10 av mRNA-transkriptet av et Serpinc1-gen, og herved inhibere ekspresjon av Serpinc1-genet i cellen.
19. dsRNA-et ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 17, for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle et
- 15 individ som har en forstyrrelse som vil ha fordel av reduksjon i Serpinc1-ekspresjon.
20. dsRNA-et eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 19, hvori forstyrrelsen er en blødningsforstyrrelse.
- 20 21. dsRNA-et eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 20, hvori blødningsforstyrrelsen er en hemofili.
22. dsRNA-et eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 21, hvori hemofilien er hemofili A, B eller C.
- 25 23. dsRNA-et eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 20 til 22, hvori individet er et inhibitorindivid.
24. dsRNA-et eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket
- 30 som helst av kravene 19 til 23, hvori administrering av dsRNA-et til individet forårsaker en økning i blodkoagulering og/eller en reduksjon i Serpinc1-proteinakkumulering.
25. dsRNA-et eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 19 til 24, hvori dsRNA-et skal administreres i en dose på 0,01 mg/kg
- 35 til ca. 10 mg/kg eller ca. 0,5 mg/kg til ca. 50 mg/kg.

26. dsRNA-et eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 19 til 25, hvori administrering av dsRNA-et til individet forårsaker en reduksjon i serum-Serpinc1-protein på minst 50 %.
- 5 27. dsRNA-et eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 21 eller 23, hvori hemofilien er hemofili A eller B.
28. Dobbeltrådet ribonukleinsyre (dsRNA) for å inhibere ekspresjon av Serpinc1, hvori dsRNA-et omfatter en sense-tråd og en antisense-tråd, hvori sense-tråden omfatter
 10 nukleotidsekvensen til 5'-GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96-3' og antisense-tråden omfatter nukleotidsekvensen til 5'-usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg-3', hvori a, g, c og u er 2'-O-metyl (2'-OMe) A, G, C og U; Af, Gf, Cf og Uf er 2'-fluor A, G, C og U; s er en fosfortioatbinding, og L96 er N-[tris(GaINAc-alkyl)-amidodekanoyl]]-4-hydroksyprolinol.
- 15 29. Farmasøytisk sammensetning omfattende dsRNA-et ifølge krav 28.
30. Dobbeltrådet ribonukleinsyre (dsRNA) for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle et individ som har en forstyrrelse som vil ha fordel av reduksjon i Serpinc1-
 20 ekspresjon, hvori dsRNA-et omfatter en sense-tråd og en antisense-tråd, hvori sense-tråden omfatter nukleotidsekvensen til 5'-GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96-3' og antisense-tråden omfatter nukleotidsekvensen til 5'-
 usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg-3', hvori a, g, c og u er 2'-O-metyl (2'-OMe) A, G, C og U; Af, Gf, Cf og Uf er 2'-fluor A, G, C og U; s er en fosfortioatbinding, og L96 er
 25 N-[tris(GaINAc-alkyl)-amidodekanoyl]]-4-hydroksyprolinol.
31. dsRNA-et for anvendelse i krav 30, hvori forstyrrelsen er en blødningsforstyrrelse.
32. dsRNA-et for anvendelse i krav 31, hvori blødningsforstyrrelsen er en hemofili.
- 30 33. dsRNA-et for anvendelse i krav 32, hvori hemofilien er hemofili A, B eller C.
34. dsRNA-et for anvendelse i krav 32, hvori hemofilien er hemofili A eller B.
- 35 35. dsRNA-et for anvendelse i kravene 32 til 34, hvori individet er et inhibitorindivid.
36. dsRNA-et for anvendelse i krav 30, hvori dsRNA-et skal administreres én gang i uken eller to ganger i måneden.

37. dsRNA-et for anvendelse i krav 30, hvori dsRNA-et skal administreres subkutant ved en kumulativ ukentlig dose på ca. 0,5 mg/kg til ca. 5 mg/kg.
- 5 38. dsRNA-et for anvendelse i krav 30, hvori administrering av dsRNA-et til individet forårsaker en økning i blodkoagulering og/eller en reduksjon i Serpinc1-proteinakkumulering.
- 10 39. Dobbeltrådet ribonukleinsyre (dsRNA) for anvendelse i en fremgangsmåte for å forhindre minst ett symptom hos et individ som har hemofili, hvori dsRNA-et omfatter en sense-tråd og en antisense-tråd, hvori sense-tråden omfatter nukleotidsekvensen til 5'-GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96-3' og antisense-tråden omfatter nukleotidsekvensen til 5'-usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg-3', hvori a, g, c og u er 2'-O-metyl (2'-OMe) A, G, C og U; Af, Gf, Cf og Uf er 2'-fluor A, G, C og U; s er en fosfortioatbinding, og L96 er N-[tris(GaINAc-alkyl)-amidodekanoyl]-4-hydroksyprolinol.
- 15 40. dsRNA-et for anvendelse i krav 39, hvori hemofilien er hemofili A, B eller C.
41. dsRNA-et for anvendelse i krav 39, hvori hemofilien er hemofili A eller B.
- 20 42. dsRNA-et for anvendelse i et hvilket som helst av kravene 39 til 41, hvori individet er et inhibitorindivid.
43. dsRNA-et for anvendelse i krav 39, hvori dsRNA-et skal administreres én gang i uken eller to ganger i måneden.
- 25 44. dsRNA-et for anvendelse i krav 39, hvori dsRNA-et skal administreres subkutant ved en kumulativ ukentlig dose på ca. 0,5 mg/kg til ca. 5 mg/kg.
- 30 45. dsRNA-et for anvendelse i krav 39, hvori administrering av dsRNA-et til individet forårsaker en økning i blodkoagulering og/eller en reduksjon i Serpinc1-proteinakkumulering.
- 35 46. Dobbeltrådet ribonukleinsyre (dsRNA) for å inhibere ekspresjon av Serpinc1, hvori dsRNA-et omfatter en sense-tråd og en antisense-tråd, hvori sense-tråden omfatter nukleotidsekvensen til 5'-GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf - 3' og antisense-tråden omfatter nukleotidsekvensen til 5'-usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg - 3', hvori a, g, c og u er 2'-O-metyl (2'-OMe) A, G, C og U; Af, Gf, Cf og Uf er 2'-fluor A, G, C og U; og

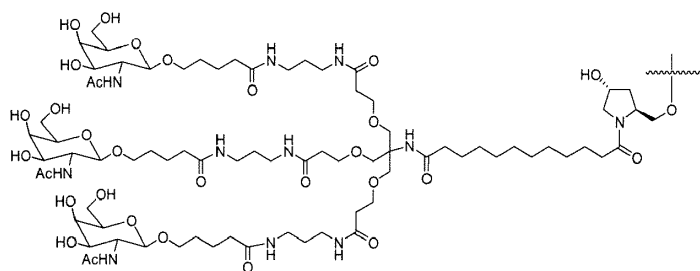
s er en fosfortioatbinding, og hvori en ligand er konjugert til 3'-enden av sense-tråden gjennom et bindeledd, og hvori liganden og bindeleddet har den følgende strukturen:



- 5 47. dsRNA-et ifølge krav 46, hvori sekvensen til sense-tråden består av nukleotidsekvensen til 5'- GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf - 3' og sekvensen til antisense-tråden består av nukleotidsekvensen til 5'- usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg - 3'.

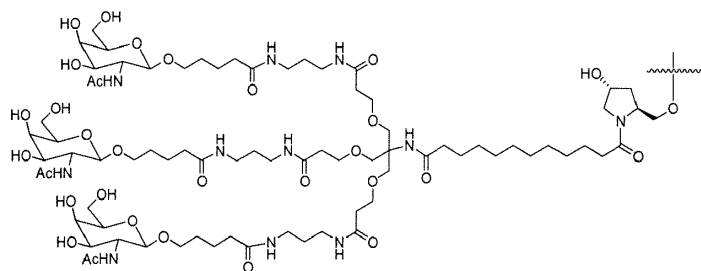
- 10 48. Farmasøytisk sammensetning omfattende dsRNA-et ifølge krav 46 eller 47.

49. Farmasøytisk sammensetning omfattende en dobbelttrådet ribonukleinsyre (dsRNA) for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle et individ som har hemofili A eller hemofili B, hvori dsRNA-et omfatter en sense-tråd og en antisense-tråd, hvori
15 sekvensen til sense-tråden består av nukleotidsekvensen til 5'- GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf - 3' og sekvensen til antisense-tråden består av nukleotidsekvensen til 5'- usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg - 3', hvori a, g, c, og u er 2'-O-metyl (2'-OMe) A, G, C, og U; Af, Gf, Cf og Uf er 2'-fluor A, G, C og U; og s er en fosfortioatbinding, og hvori en ligand er konjugert til 3'-enden av sense-tråden gjennom
20 et bindeledd, og hvori liganden og bindeleddet har den følgende strukturen:

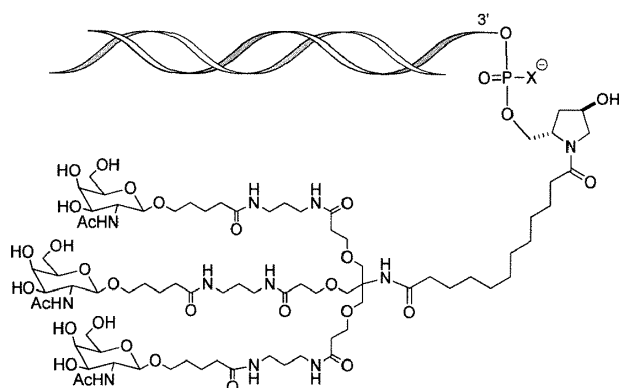


50. Farmasøytisk sammensetning omfattende en dobbelttrådet ribonukleinsyre (dsRNA) for anvendelse i en fremgangsmåte for å forhindre minst ett symptom hos et
25 individ som har hemofili A eller hemofili B, hvori dsRNA-et omfatter en sense-tråd og en antisense-tråd, hvori sekvensen til sense-tråden består av nukleotidsekvensen til 5'- GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf - 3' og sekvensen til antisense-tråden består av nukleotidsekvensen til 5'- usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg - 3', hvori a, g, c og u er 2'-O-metyl (2'-OMe) A, G, C og U; Af, Gf, Cf og Uf er 2'-fluor A, G, C og U; og s er en

fosfortioatbinding, og hvori en ligand er konjugert til 3'-enden av sense-tråden gjennom et bindeledd, og hvori liganden og bindeleddet har den følgende strukturen:

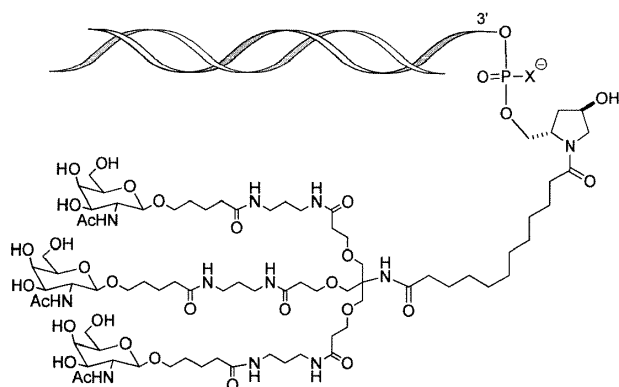


- 5 51. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 48 til 50, hvori dsRNA-et er konjugert til liganden som vist i det følgende skjemaet



, og hvori X er O.

- 10 52. Dobbeltrådet ribonukleinsyre (dsRNA) for å inhibere ekspresjon av Serpinc1, hvori dsRNA-et omfatter en sense-tråd, en antisense-tråd og en ligand, hvori sekvensen til sense-tråden består av 5'-GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf-3' (SEQ ID NO:941) og sekvensen til antisense-tråden består av 5'-usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg-3' (SEQ ID NO:960), hvori a, g, c og u er henholdsvis 2'-O-metyl (2'-OMe) A, G, C og U; Af, Gf, Cf og Uf er henholdsvis 2'-fluor A, G, C og U; og s er en fosfortioatbinding, hvori
- 15 liganden er konjugert til 3'-enden av sense-tråden som vist i skjemaet



, og hvori X er O.