



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2937418 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.03.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.10.18
(86)	European Application Nr.	15151452.8
(86)	European Filing Date	2009.10.20
(87)	The European Application's Publication Date	2015.10.28
(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
(62)	Divided application	EP2344639, filing date 2009.10.20
(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	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Title **Compositions and methods for inhibiting expression of transthyretin**

(56) References

Cited:

ZIMMERMANN TRACY S ET AL: "RNAi-mediated gene silencing in non-human primates", NATURE, NATURE PUBLISHING GROUP, UNITED KINGDOM, vol. 441, no. 7089, 4 May 2006 (2006-05-04), pages 111-114, XP002577898, ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/NATURE04688 [retrieved on 2006-03-26], KUROSAWA T ET AL: "Selective silencing of a mutant transthyretin allele by small interfering RNAs", BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS INC. ORLANDO, FL, US, vol. 337, no. 3, 25 November 2005 (2005-11-25), pages 1012-1018, XP027218514, ISSN: 0006-291X, DOI: 10.1016/J.BBRC.2005.09.142 [retrieved on 2005-10-18], 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", JOURNAL OF NEUROSCIENCE, THE SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, vol. 24, no. 35, 1 September 2004 (2004-09-01), pages 7707-7717, XP002577897, ISSN: 1529-2401, DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2211-04.2004, AKINC AKIN ET AL: "A combinatorial library of lipid-like materials for delivery of RNAi therapeutics", NATURE BIOTECHNOLOGY, NATURE PUBLISHING GROUP, US, vol. 26, no. 5, 1 May 2008 (2008-05-01), pages 561-569, XP002577899, ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/NBT1402 [retrieved on 2008-04-27]

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. Dobbelstrenget ribonukleinsyre(dsRNA) for å inhibere ekspresjon av transtyretin (TTR), hvor

- (a) nevnte dsRNA omfatter en sensstreng og en antisensstreng, hvor antisensstrengen omfatter en region komplementær til en del av et mRNA koding transtyretin (TTR), hvor nevnte region av komplementaritet er 19 nukleotider i lengde, antisensstrengen omfatter SEQ ID NO:170, og hver streng av dsRNA-en er 19, 20, 21, 22, 23, eller 24 nukleotider i lengde; eller
- (b) nevnte dsRNA omfatter en antisensstreng som omfatter en region komplementær til 19 nukleotider av nukleotider 618-648 av SEQ ID NO: 1331 og hvor nevnte antisensstreng base parer med guanin på posisjon 628 av SEQ ID NO:1331;

og hvor dsRNA-en er formulert i en nukleinsyre-lipidpartikkel som omfatter et kationisk lipid, et ikke-kationisk lipid, og et lipid som forhindrer aggregering av partikkelen.

2. dsRNA ifølge krav 1, hvor nevnte kationisk lipid er (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl 4-(dimetylamino) butanoat (MC3).

3. dsRNA ifølge krav 1, hvor nevnte ikke-kationisk lipid er distearoylfosfatidylcholin (DSPC).

4. dsRNA ifølge krav 1, hvor nevnte lipid som forhindrer aggregering av partikkelen er et polyetylenglycol (PEG)-lipid.

5. dsRNA ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor formuleringen videre omfatter kolesterol.

6. dsRNA ifølge krav 1, hvor formuleringen omfatter MC3, DSPC, kolesterol og PEG₂₀₀₀-C14.

7. dsRNA ifølge krav 1, hvor formuleringen omfatter MC3/DSPC/kolesterol/PEG₂₀₀₀-C14 i et forhold av 50/10/38.5/1.5 mol%.

8. dsRNA av et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor

- (a) sensstrengen består av SEQ ID NO:449 og antisensstrengen består av SEQ ID NO:450;

(b) sensstrengen består av SEQ ID NO:729 og antisensstrengen består av SEQ ID NO:730; eller

(c) sensstreng består av SEQ ID NO:1009 og antisensstrengen består av SEQ ID NO:1010.

5

9. dsRNA av et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor sensstrengen omfatter SEQ ID NO:169.

10. dsRNA av et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor nevnte dsRNA omfatter minst
10 én modifisert nukleotid, hvor fortrinnsvis minst én av nevnte modifiserte nukleotider er
valgt fra gruppen av: en 2'-O-metyl modifisert nukleotid, en nukleotid som omfatter en
5'-fosforotioate gruppe, en terminal nukleotid koblet til en kolesterylderivat eller
dodecanoicsyre-bisdecylamidgruppe, en 2'-deoxy-2'-fluoro modifisert nukleotid, en 2'-
deoxy-modifisert nukleotid, en låst nukleotid, en abasisk nukleotid, 2'-amino-modifisert
15 nukleotid, 2'-alkyl-modifisert nukleotid, morfolin nukleotid, en fosforamidat, og en ikke-
naturlig base som omfatter nukleotid.

11. dsRNA av et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvor dsRNA-en er konjugert til en
ligand.

20

12. Farmasøytisk sammensetning for å inhibere ekspresjon av TTR gen som omfatter
dsRNA-en av et hvilket som helst av kravene 1 til 11 og en farmasøytisk akseptable
bærer.

25 13. Fremgangsmåte for å inhibere TTR ekspresjon i en celle, hvor fremgangsmåten
omfatter:

(a) å kontakte cellen med dsRNA-en av et hvilket som helst av kravene 1 til 11; og

(b) å opprettholde cellen produsert i trinn (a) for en tid tilstrekkelig til å oppnå
degradasjon av mRNA-en transkribert av en TTR-gen, ved å inhibere ekspresjon av TTR-
30 genen i cellen;

forutsatt at hver metode av behandling av den menneskelige eller animalske kroppen ved
terapi er unntatt.

14. dsRNA av et hvilket som helst av kravene 1 til 11 for anvendelse i behandling av en
35 menneskelig sykdom forårsaket av TTR-ekspresjon, hvor

(a) mennesket har transtyretin-amyloidosis; og / eller

(b) mennesket har en leversykdom

hvor nevnte transtyrelin-amyloidosis er fortrinnsvis valgt fra familial amyloidotic-polyneuropathy (FAP), familial-amyloidotic-cardiomyopathy (FAC), leptomeningeal/CNS-amyloidosis, senile-systemic amyloidosis (SSA) og senile-cardiac-amyloidosis (SCA).

5 15. dsRNA-en for anvendelse ifølge krav 14, hvor nevnte dsRNA er administrert til mennesket på omtrent 0.01, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.543, 0.59, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 2.5, eller 5.0 mg/kg.

10 16. dsRNA-en for anvendelse ifølge krav 14 eller 15, hvor mennesket i tillegg mottar en terapimetode for å behandle en TTR-amyloidosis, hvor terapimetoden er valgt fra gruppen bestående av urindrivende, angiotensin-omdannende-enzymhemmere, angiotensin-reseptor-blokker, dialyse, og en levertransplantasjon.

15 17. dsRNA-en for anvendelse av et hvilket som helst av kravene 14 til 16, hvor dsRNA-en er administrert til mennesket for ikke mer enn 1, 2, 3, eller 4 uker intervaller.

18. dsRNA-en for anvendelse i et hvilket som helst av kravene 14 til 17, hvor nevnte dsRNA er administrert intravenøst eller ved intravenøs infusjon over 15 minutter.