



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3149172 B1

NORWAY

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

**Norwegian Industrial Property Office**

---

|      |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Translation Published                                                | 2018.10.15                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| (80) | Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent | 2018.07.18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| (86) | European Application Nr.                                             | 15729289.7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| (86) | European Filing Date                                                 | 2015.05.27                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| (87) | The European Application's Publication Date                          | 2017.04.05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| (30) | Priority                                                             | 2014.05.29, US, 201462004239 P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| (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                                                                                                                                                                                                                                                           |
| (73) | Proprietor                                                           | Quark Pharmaceuticals, Inc., 6501 Dumbarton Circle, Fremont, California 94555, USA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| (72) | Inventor                                                             | SQUIERS, Elizabeth C., 229 Myrtle Street, Half Moon Bay, California 94019, USA<br>ERLICH, Shai, 3045 Barrymore Drive, Concord, California 94518, USA<br>ROTHENSTEIN, Daniel, 13 Hahagana Street, 4720359 Ramat Hasharon, Israel<br>SHARON, Nir, 12/15 Nissan Harpaz Street, 9371651 Jerusalem, Israel<br>ODENHEIMER, Daniel J., 11517 Dalyn Terrace, Potomac, Maryland 20854, USA<br>FEINSTEIN, Elena, 13/55 HaCarmel Street, 7630513 Rehovot, Israel |
| (74) | Agent or Attorney                                                    | Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, 1260 KØBENHAVN K, Danmark                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

---

|      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Title             | <b>METHODS AND COMPOSITIONS FOR PREVENTING ISCHEMIA REPERFUSION INJURY IN ORGANS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| (56) | References Cited: | B. A. MOLITORIS ET AL: "siRNA Targeted to p53 Attenuates Ischemic and Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury", JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY, vol. 20, no. 8, 21 May 2009 (2009-05-21), pages 1754-1764, XP055205502, ISSN: 1046-6673, DOI: 10.1681/ASN.2008111204, WO-A2-2010/144336, James D Thompson ET AL: "Toxicological and Pharmacokinetic Properties of Chemically Modified siRNAs Targeting p53 RNA Following Intravenous Administration", Nucleic acid therapeutics, 1 August 2012 (2012-08-01), pages 255-264, XP055205503, United States DOI: 10.1089/nat.2012.0371 Retrieved from the Internet: URL: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22913596">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22913596</a> [retrieved on 2015-07-30], KELLY K J ET AL: "P53 mediates the apoptotic response to GTP depletion after renal ischemia-reperfusion: Protective role of a p53 inhibitor", JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY, WILLIAMS AND WILKINS, BALTIMORE, MD, US, vol. 14, no. 1, 1 January |

2003 (2003-01-01), pages 128-138, XP002632231, ISSN: 1046-6673, DOI: 10.1097/01.ASN.0000040596.23073.01, P. C. DAGHER ET AL: "The p53 inhibitor pifithrin- can stimulate fibrosis in a rat model of ischemic acute kidney injury", AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. RENAL PHYSIOLOGY, vol. 302, no. 2, 15 January 2012 (2012-01-15), pages F284-F291, XP055205500, ISSN: 1931-857X, DOI: 10.1152/ajprenal.00317.2011, WO-A1-2014/043292, JACLYN T. POWELL ET AL: "Managing renal transplant ischemia reperfusion injury: novel therapies in the pipeline", CLINICAL TRANSPLANTATION, vol. 27, no. 4, 25 July 2013 (2013-07-25), pages 484-491, XP055205507, ISSN: 0902-0063, DOI: 10.1111/ctr.12121, US-A1- 2009 105 173, T. FUJINO ET AL: "Silencing of p53 RNA through transarterial delivery ameliorates renal tubular injury and downregulates GSK-3 expression after ischemia-reperfusion injury", AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. RENAL PHYSIOLOGY, vol. 305, no. 11, 1 December 2013 (2013-12-01), pages F1617-F1627, XP055205505, ISSN: 1931-857X, DOI: 10.1152/ajprenal.00279.2013

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. Midlertidig hemmer av et p53-gen for anvendelse i profylakse av iskemisk reperfusjonsskade (IRI) i en nyre ved risiko for IRI fra en donor i alderen 35 år eller eldre, hvori hemmeren skal bringes i kontakt med nyren, hvori det å bringe nyren i kontakt med den midlertidige hemmeren omfatter å administrere den midlertidige hemmeren til et individ hvortil nyren ved risiko for IRI er vært transplantert, eller å bringe nyren i kontakt med den midlertidige hemmeren ex vivo før transplantasjon av nyren til en mottaker,

hvori hemmeren er en syntetisk liten forstyrrende ribonukleinsyre (siRNA) som har strukturen:

5' UGAAGGGUGAAAUAUUCUC 3' (antisensetråd) (SEQ ID NO: 37)

3' ACUUCCCACUUUAUAAGAG 5' (sensetråd) (SEQ ID NO: 36)

hvori hver av A, C, U og G er et ribonukleotid og hvert påfølgende ribonukleotid forenes til det neste ribonukleotidet med en kovalent binding; og

hvori alternerende ribonukleotider i både antisensetråden og sensetråden er 2'-O-metylsukkermodifiserte ribonukleotider og et 2'-O-metylsukkermodifisert ribonukleotid er til stede i både 5'-enden og 3'-enden til antisensetråden og et umodifisert ribonukleotid er til stede i både 5'-enden og 3'-enden til sensetråden; eller

hvori hemmeren er en dobbeltkjedet ribonukleinsyre (dsRNA) valgt fra:

| dsRNA         | Sense (N')y                                             | Antisense (N)x                                                           |
|---------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Forbindelse   | 5->3                                                    | 5->3                                                                     |
| TP53_13_S2275 | C3- <u>C</u> AGACCUAUGGAAAC <u>U</u> ACU-C3-pi          | 5' phos-AG <u>U</u> AGUuUCC <u>A</u> AGGUC <u>U</u> G-C3;C3-pi           |
| TP53_13_S2276 | C3- <u>C</u> AGACCUAUGGAAAC <u>U</u> ACU-C3-pi          | 5' phos-AG <u>U</u> AGUuUCC <u>A</u> AGGUC <u>U</u> G-C3;C3-pi           |
| TP53_13_S2277 | C3- <u>C</u> AGACCUAUGGAAAcuacu-C3-pi                   | 5' phos-AG <u>U</u> AGUuUCC <u>A</u> AGGUC <u>U</u> G-C3;C3-pi           |
| TP53_13_S2278 | C3- <u>C</u> AGACCUAUGGAAAcuacu-C3-pi                   | 5' phos-AG <u>U</u> AGUuUCC <u>A</u> AGGUC <u>U</u> G-C3;C3-pi           |
| TP53_41_S709  | GACUCAGACUGACAUUCUU-dTdT\$                              | AAGAAUGUCAGUCUGAGUC-dTdT\$                                               |
| TP53_41_S2279 | C3-GACUCAGACUGAC <u>A</u> U <u>U</u> C <u>U</u> U-C3-pi | 5' phos-AAGAA <u>U</u> gU <u>C</u> AGUCU <u>G</u> AG <u>U</u> C-C3;C3-pi |
| TP53_41_S2298 | C3-GACUCAGACUGACAnucuu-C3-pi                            | 5' phos-AAGAA <u>U</u> gU <u>C</u> AGUCU <u>G</u> AG <u>U</u> C-C3;C3-pi |
| TP53_41_S2299 | C3-GACUCAGACUGACAnucuu-C3-pi                            | 5' phos-AAGAA <u>U</u> gU <u>C</u> AGUCUGAGUC-C3; C3-pi                  |
| TP53_41_S2300 | C3-GACUCAGACUGAC <u>A</u> U <u>U</u> C <u>U</u> U-C3-pi | 5' phos-AAGAA <u>U</u> gU <u>C</u> AGUCUGAGUC-C3;C3-pi                   |
| TP53_44_S2301 | C3-GGGCCUGACUCAGACuagau-C3-pi                           | 5' phos-AU <u>C</u> AGUc <u>U</u> GAGU <u>C</u> AGGCC-C3;C3-pi           |
| TP53_44_S2302 | C3-GGGCCUGACUCAGACuagau-C3-pi                           | 5' phos-AU <u>C</u> AGUcU <u>G</u> AGUCAGGCC-C3;C3-pi                    |
| TP53_44_S2303 | C3-GGGCCUGACUCAGAC <u>U</u> GAU-C3-pi                   | 5' phos-AU <u>C</u> AGUcU <u>G</u> AGU <u>C</u> AGGCC-C3;C3-pi           |
| TP53_44_S2304 | C3-GGGCCUGACUCAGAC <u>U</u> GAU-C3-pi                   | 5' phos-AU <u>C</u> AGUcU <u>G</u> AGUCAGGCC-C3;C3-pi                    |

hvori:

A, U, G, C - betegner et umodifisert ribonukleotid;

A, U, G, C - betegner et 2'-O-metylsukkermodifisert ribonukleotid;

**a, u, c, g** - betegner et nukleotid forent til et tilstøtende nukleotid (5'>3') med en 2'-5-internukleotidfosfatbinding;

C3 - betegner 1,3-propandiol, mono(dihydrogenfosfat) også identifisert som 3-hydroksypropan-1-fosfatkappeandel [CAS RN: 13507-42-1];

5 C3C3 - betegner en kappeandel som består av to etterfølgende C3-molekyler; dT - betegner tymidin;

dT\$ - betegner tymidin uten endefosfat;

pi - betegner 3'-fosfat;

5'-fos - betegner 5'-fosfat.

10

2. Hemmeren for anvendelse ifølge krav 1, hvori nyren ved risiko for IRI oppfyller ett eller flere av de følgende kriteriene:

- nyren stammer fra en avdød donor;

- nyren er fra en donor i alderen 45 år eller eldre;

15 - nyren er fra en donor som ikke er en avdød donor med utvidet kriterie og er i alderen 50 og 59 år (inklusive) som ikke har minst to av det følgende: en historie med høyt blodtrykk, terminalt serumkreatininnivå større enn 1,5 mg/dl eller kardiovaskulær årsak til hjernedød; og

- nyren er fra en donor som ikke er en avdød donor med utvidet kriterie og ikke er

20 over 60 år.

3. Hemmeren for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori profylakse av IRI resulterer i profylakse av IRI-forbundet forsinket transplantatfunksjon (DGF), eventuelt:

25 hvori profylaksen av DGF resulterer i reduksjon av mengde, intensitet og varighet av dialysestøtte under minst de første 7 dagene etter transplantasjon til en pasient med en dialyseavhengig nyresykdom i sluttstadiet (ESRD) som gjennomgår nyretransplantasjon fra en avdød donor, eller

30 hvori profylakse av DGF resulterer i minst ett av et lengre tidsintervall mellom transplantasjon og den første dialysebehandlingen etter transplantasjon, en kortere gjennomsnittlig varighet av innledende dialyseforløp etter transplantasjon og en høyere målt glomerulær filtreringsrate (mGFR) ved slutten av den første posttransplantasjonsmåneden.

4. Hemmeren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori profylaksen av IRI resulterer i reduksjon av mengde, intensitet og/eller varighet av

dialysestøtte i de første 30 dagene etter transplantasjon til en pasient med en dialyseavhengig nyresykdom i sluttstadiet (ESRD) som gjennomgår nyretransplantasjon fra en avdød donor, eller hvori profylaksen av IRI resulterer i reduksjon av mengde, intensitet og/eller varighet av dialysestøtte under de første 180 dagene etter transplantasjon til en pasient med en  
5 dialyseavhengig nyresykdom i sluttstadiet (ESRD) som gjennomgår nyretransplantasjon fra en avdød donor.

5. Hemmeren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori nyren bevares helt av kuldeoppbevaring etter fjerning fra donoren og før implantering i  
10 mottakeren, eller hvori nyren bevares ved maskinperfusjon i minst en del av tiden etter fjerning fra donoren og før implantering i mottakeren.

6. Hemmeren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, som videre omfatter trinnene i (a) å velge en mottaker som har en nyre fra en avdød donor med  
15 utvidet kriterie, og (b) å administrere til mottakeren en midlertidig hemmer av et p53-gen i en mengde effektiv til å tilveiebringe profylakse av DGF i mottakeren.

7. Hemmeren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori hemmeren er den syntetiske lille forstyrrende ribonukleinsyren (siRNA) som har  
20 antisensetråden ifølge SEQ ID NO: 37 og sensetråden ifølge SEQ ID NO: 36, hvori 5'-enden og 3'-enden er ikke-fosforylert.

8. Hemmeren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori  
25 siRNA- eller dsRNA-forbindelsen er i form av et farmasøytisk akseptabelt salt, særlig hvori det farmasøytisk akseptable saltet er et natriumsalt.

9. Hemmeren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den midlertidige hemmeren av et p53-gen administreres i en dose på ca. 1 til ca. 50 mg/kg, så  
30 som i en dose på ca. 10 mg/kg.

10. Hemmeren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den midlertidige hemmeren av et p53-gen skal administreres som en flytende sammensetning som omfatter en farmasøytisk akseptabel bærer, særlig hvori den midlertidige hemmeren

administreres som en injiserbar sammensetning som omfatter en farmakologisk akseptabel vandig eksipiens, eventuelt hvori administrering av hemmeren omfatter ett eller flere av det følgende:

- den midlertidige hemmeren administreres ved intravenøs injeksjon (IV-injeksjon);
- den intravenøse (IV) injeksjonen administreres i en enkelt behandling, hvori den enkle behandlingen omfatter en enkeltdose eller flere doser;
- den enkle behandlingen er en enkeltdose;
- den enkle behandlingen er en enkelt intravenøs dytt (IVP);
- den intravenøse (IV) injeksjonen administreres intraoperativt etter allograft-/transplantasjonsreperfusjon, eventuelt hvori den intravenøse (IV) injeksjonen administreres direkte inn i en proksimal port til en sentral venøs ledning eller gjennom en perifer ledning;
- den injiserbare sammensetningen administreres systemisk, subkutan, topisk, ved inhalering, ved installasjon (lunger).

11. Hemmeren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den midlertidige hemmeren konjugeres eller formuleres i liposomer eller nanopartikler.

12. Hemmeren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori det videre administreres en medisinerings til mottakeren valgt fra gruppen som består av et antiviralt middel, et antisoppmiddel, et antimikrobielt middel, et immunundertrykkende middel, og hvilken som helst kombinasjon derav, hvori medisineringsen oppfyller ett eller flere av de følgende kriteriene:

- medisineringsen er et immunsuppressivt middel som er en kalsinurinhemmer;
- det immunundertrykkende midlet er valgt fra gruppen som består av takrolimus (TAC), mykofenolatmofetil (MMF), mykofenolsyre (MPA), et kortikosteroid, et syklosporin, et azatioprin, en sirolimus og en hvilken som helst kombinasjon derav;
- det immunundertrykkende midlet er takrolimus (TAC).

13. Hemmeren for anvendelse ifølge krav 12, hvori mottakeren videre administreres et antistoffinduksjonsbehandlingsmiddel, særlig hvori antistoffinduksjonsbehandlingsmidlet administreres perioperativt og før transplantatreperfusjon, eventuelt hvori antistoffinduksjonsbehandlingsmidlet omfatter et polyklont anti-tymocytglobulin (ATG) eller et anti-CD25 (anti-IL-2R) monoklont antistoff.

14. Hemmeren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori hemmeren er til stede i et sett som omfatter hemmeren og instruksjoner for anvendelse.