



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3199165 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.08.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.06.08
(86)	European Application Nr.	17160821.9
(86)	European Filing Date	2010.04.05
(87)	The European Application's Publication Date	2017.08.02
(30)	Priority	2009.04.03, US, 166559 P, 2009.04.03, US, 166578 P 2009.04.30, US, 174279 P, 2009.04.30, US, 174306 P 2009.06.03, US, 183815 P, 2009.06.03, US, 183818 P 2009.06.05, US, 184735 P, 2009.11.03, US, 257810 P 2009.11.03, US, 257820 P, 2009.12.11, US, 285925 P 2009.12.18, US, 642264, 2009.12.18, US, 642371 2009.12.18, US, 642404, 2010.02.11, US, 704256 2010.03.01, US, 309266 P, 2009.09.17, WO, PCT/US09/005214
(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	EP2756845, 2010.04.05
(73)	Proprietor	Dicerna Pharmaceuticals, Inc., 75 Hayden Avenue, Lexington, Massachusetts 02421, USA
(72)	Inventor	Brown, Bob Dale, 54 Leprechaun Drive, Millington, NJ 07946, USA
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, 1260 KØBENHAVN K, Denmark

(54)	Title	METHODS AND COMPOSITIONS FOR THE SPECIFIC INHIBITION OF KRAS BY ASYMMETRIC DOUBLE-STRANDED RNA
(56)	References Cited:	WO-A2-2007/031091 WO-A1-93/23057 WO-A1-2005/078095 US-A1- 2009 043 083 WO-A2-2005/040379 US-A1- 2002 076 696 DANIEL KIM ET AL: "RNAi mechanisms and applications", BIOTECHNIQUES, vol. 44 Supplement, no. 4, 1 April 2008 (2008-04-01), pages 613-616, XP055063985, ISSN: 0736-6205, DOI: 10.2144/000112792

DATABASE Geneseq [Online] 27 November 2008 (2008-11-27), "Human KRAS mRNA target sequence for mdRNA, SEQ ID:1859.", XP002770705, retrieved from EBI accession no. GSN:ATM34299 Database accession no. ATM34299 & WO 2008/109516 A2 (MDRNA INC [US]; QUAY STEVEN C [US]; MCSWIGGEN JAMES [US]; VAISH NAREND) 12 September 2008 (2008-09-12)

HEFNER ET AL: "Increased potency and longevity of gene silencing using validated Dicer substrates.", JOURNAL OF BIOMOLECULAR TECHNIQUES, vol. 19, no. 4, 1 September 2008 (2008-09-01), pages 231-237, XP055050408, ISSN: 1524-0215

AMARZGUIOUI MOHAMMED ET AL: "Principles of Dicer substrate (D-siRNA) design and function", CHUNG-HUA FU CH'AN K'O TSA CHIH - CHINESE JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, CHINESE MEDICAL JOURNALS PUBL. HOUSE, CN, vol. 43, no. 9, 1 January 2008 (2008-01-01), pages 680-684, XP008159473, ISSN: 0529-567X

SOUKAINA RÉJIBA ET AL: "K-ras oncogene silencing strategy reduces tumor growth and enhances gemcitabine chemotherapy efficacy for pancreatic cancer treatment", CANCER SCIENCE, vol. 98, no. 7, 1 July 2007 (2007-07-01), pages 1128-1136, XP055063526, ISSN: 1347-9032, DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00506.x

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. Isolert dobbelttrådet ribonukleinsyre (dsRNA) omfattende første og andre nukleinsyretråder og en dupleksregion på minst 25 basepar, hvori den andre tråden til dsRNA-
5 et omfatter 1–5 enkelttrådede nukleotider ved sin 3'-ende, hvori den andre oligonukleotidtråden er tilstrekkelig komplementær til SEQ. ID NO: 164 eller 4938 langs minst 19 nukleotider og høyst 35 nukleotider av den andre oligonukleotidtrådlengden for å redusere KRAS-målgenekspresjon når den dobbelttrådede nukleinsyren innføres i en pattedyr-celle.
- 10 2. Isolert dsRNA ifølge krav 1, hvori:
 - a) å starte fra det første nukleotidet (posisjon 1) ved 3'-enden av den første oligonukleotidtråden, posisjon 1, 2 og/eller 3 er substituert med et modifisert nukleotid, og/eller
 - b) 3'-enden av den første tråden og 5'-enden av den andre tråden danner en butt ende
15 og/eller
 - c) den første tråden er 25 nukleotider i lengde og den andre tråden er 27 nukleotider i lengde.
- 20 3. Isolert dsRNA ifølge krav 1 eller 2, hvori den andre tråden omfatter sekvensen til SEQ ID NO: 29 og/eller den første tråden omfatter sekvensen til SEQ ID NO: 108; eller den andre tråden er sekvensen til SEQ. ID. NO: 4452 og den første tråden er sekvensen til SEQ. ID. NO: 6641.
- 25 4. Isolert dsRNA ifølge krav 2a), hvori den modifiserte nukleotidresten til 3'-enden av den første tråden er valgt fra gruppen som består av et deoksyribonukleotid, et asyklonukleotid og et fluorescerende molekyl.
- 30 5. Isolert dsRNA ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori
 - a) nukleotidene til 3'-overhenget omfatter et modifisert nukleotid, og/eller
 - b) det modifiserte nukleotidet til 3'-overhenget er et 2'-O-metylribonukleotid og/eller
 - c) alle nukleotidene til 3'-overhenget er modifiserte nukleotider og/eller
 - d) 3'-overhenget er 1–2 nukleotider i lengde og/eller

e) den andre oligonukleotidtråden, med utgangspunkt i nukleotidresten til den andre tråden som er komplementær med 5'-endenukleotidresten til den første oligonukleotidtråden, omfatter alternerende modifiserte og umodifiserte nukleotidrester.

5 **6.** Isolert dobbelttrådet nukleinsyre ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, omfattende et modifisert nukleotid valgt fra gruppen som består av et deoksyribonukleotid, et dideoksyribonukleotid, et asyklonukleotid, et 3'-deoksyadenosin (kordysepine), et 3'-azido-3'-deoksytymidin (AZT), et 2',3'-dideoksyinosin (ddl), et 2',3'-dideoksy-3'-tiacytidin (3TC), et 2',3'-didehydro-2',3'-dideoksytymidin (d4T), et 4-tiouracil, et 5-bromuracil, et 5-joduracil, et 10 5-(3-aminoallyl)-uracil, et 2'-O-alkylribonukleotid, et 2'-O-metylribonukleotid, et 2'-aminoribonukleotid, et 2'-fluorribonukleotid og en låst nukleinsyre.

7. Fremgangsmåte for å redusere ekspresjon av et mål-KRAS-gen i en pattedyr-celle omfattende å bringe en pattedyr-celle i kontakt *in vitro* med et isolert dsRNA som definert i et 15 hvilket som helst av kravene 1 til 6 i en mengde tilstrekkelig til å redusere ekspresjon av et mål-KRAS-gen i cellen.

8. Isolert dsRNA ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6 for anvendelse som et medikament.

20

9. Isolert dsRNA for anvendelse ifølge krav 8, hvori medikamentet er for å redusere ekspresjon av et mål-KRAS-gen i et pattedyr.

10. Isolert dsRNA for anvendelse ifølge krav 8, hvori medikamentet er for selektiv 25 inhibering av veksten til en celle omfattende å bringe en celle i kontakt med en mengde av det isolerte dsRNA-et tilstrekkelig til å inhibere veksten av cellen, eventuelt hvori cellen er en tumorcelle fra et individ, og/eller cellen er en menneskelig celle.

11. Isolert dsRNA ifølge kravene 1 til 6, hvori pattedyrcellen er en tumorcelle *in vitro*.

30

12. Pattedyr-celle *in vitro* som inneholder det isolerte dsRNA-et som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 6.

13. Farmasøytisk sammensetning omfattende det isolerte dsRNA-et som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 6 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

14. Sett omfattende det isolerte dsRNA-et som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 6 og instruksjoner for dets anvendelse.

15. Sammensetning som har KRAS-inhiberende aktivitet, som i det vesentlige består av en isolert dobbelttrådet ribonukleinsyre (dsRNA) omfattende første og andre nukleinsyretråder og en dupleksregion på minst 25 basepar, hvori den andre tråden til dsRNA-et omfatter 1–5 enkelttrådede nukleotider ved sin 3'-ende, hvori den andre oligonukleotidtråden er tilstrekkelig komplementær til SEQ ID NO: 164 eller 4938 langs minst 19 nukleotider og høyst 35 nukleotider av den andre oligonukleotidtrådlengden for å redusere KRAS-målgenekspresjon når den dobbelttrådede nukleinsyren innføres i en pattedyrceelle.