



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3204015 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.01.24
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.12.08
(86)	European Application Nr.	15848512.8
(86)	European Filing Date	2015.10.09
(87)	The European Application's Publication Date	2017.08.16
(30)	Priority	2014.10.10, US, 201462062751 P 2015.04.15, US, 201562147976 P 2015.09.04, US, 201562214602 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
	Designated Extension States:	BA ; ME
	Designated validation states	MA
(73)	Proprietor	Alnylam Pharmaceuticals, Inc., 675 West Kendall Street, Henri. A. Termeer Square, Cambridge, MA 02142, USA
(72)	Inventor	QUERBES, William, 675 West Kendall StreetHenri A. Termeer Square, Cambridge, MA 02142, USA FITZGERALD, Kevin, 675 West Kendall StreetHenri A. Termeer Square, Cambridge, MA 02142, USA BETTENCOURT, Brian, 675 West Kendall StreetHenri A. Termeer Square, Cambridge, MA 02142, USA LIEBOW, Abigail, 675 West Kendall StreetHenri A. Termeer Square, Cambridge, MA 02142, USA ERBE, David V., 675 West Kendall StreetHenri A. Termeer Square, Cambridge, MA 02142, USA

(74) Agent or Attorney RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54) Title **COMPOSITIONS AND METHODS FOR INHIBITION OF HAO1 (HYDROXYACID OXIDASE 1 (GLYCOLATE OXIDASE)) GENE EXPRESSION**

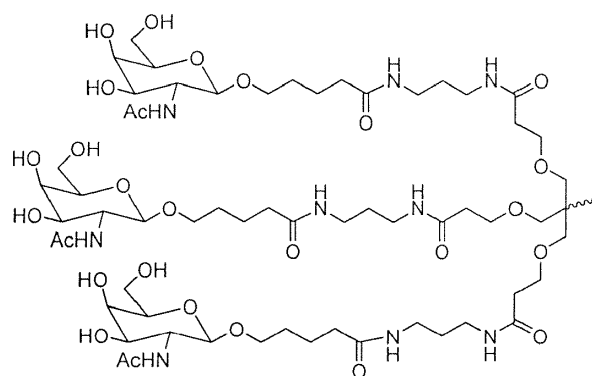
(56) References
Cited:

WO-A1-2015/100436
WO-A2-2012/023960
WO-A2-2014/160129
US-A1- 2011 301 229
US-A1- 2014 288 158
WO-A1-2013/075035
WO-A1-2016/205323
WO-A2-2013/074974
US-A1- 2011 287 974
US-A1- 2014 221 465
EDUARDO SALIDO ET AL: "Primary hyperoxalurias: Disorders of glyoxylate detoxification", BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA. MOLECULAR BASIS OF DISEASE, vol. 1822, no. 9, 6 March 2012 (2012-03-06), pages 1453-1464, XP028432536, ISSN: 0925-4439, DOI: 10.1016/J.BBADIS.2012.03.004

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. Dobbelttrådet RNAi-agens som er i stand til å hemme uttrykk av HAO1 i en celle, der det dobbelttrådede RNAi-agenset omfatter en sense-tråd og en antisense-tråd som
5 danner et dobbelttrådet område, der sense-tråden og antisense-tråden omfatter et komplementært område som omfatter minst 15 påfølgende nukleotider som ikke avviker med mer enn 3 nukleotider fra antisense-sekvensen i SEKV ID NR: 706;
der vesentlig alle nukleotidene i sense-tråden og vesentlig alle nukleotidene i antisense-tråden er modifiserte nukleotider, og
10 der sense-tråden er konjugert til en ligand som er festet i 3'-enden.
2. Dobbelttrådet RNAi-agens ifølge krav 1, der alle nukleotidene i sense-tråden og alle nukleotidene i antisense-tråden er modifiserte nukleotider.
- 15 3. Dobbelttrådet RNAi-agens ifølge krav 1 eller 2, der minst ett av de modifiserte nukleotidene er valgt fra gruppen som består av et 3'-terminalt deoksytymidin (dT)-nukleotid, et 2'-O-metyl-modifisert nukleotid, et 2'-fluor-modifisert nukleotid, et 2'-deoksy-modifisert nukleotid, et sperret nukleotid, et abasisk nukleotid, et 2'-amino-modifisert nukleotid, et 2'-alkyl-modifisert nukleotid, et morfolin-nukleotid, et
20 fosforamidat, et nukleotid som omfatter en ikke-naturlig base, et nukleotid som omfatter en 5'-fosfortioatgruppe, et nukleotid som omfatter et 5'-fosfat eller et 5'-fosfatmimetikum, og et endenukleotid som er forbundet med et kolesteryl-derivat eller en dodekansyre-bisdecylamid-gruppe.
- 25 4. Dobbelttrådet RNAi-agens ifølge krav 1, der minst én tråd omfatter et 3'-overheng på minst 1 nukleotid.
5. Dobbelttrådet RNAi-agens ifølge krav 1, der minst én tråd omfatter et 3'-overheng på minst 2 nukleotider.
30
6. Dobbelttrådet RNAi-agens ifølge krav 1, der liganden er



7. Dobbeltrådet RNAi-agens ifølge krav 1, der RNAi-agenset omfatter fra 6 til 8 fosfortioat-internukleotid-bindinger.

5

8. Dobbeltrådet RNAi-agens ifølge krav 7, der antisense-tråden omfatter to fosfortioat-internukleotid-bindinger ved 5'-enden og to fosfortioat-internukleotid-bindinger ved 3'-enden, og sense-tråden omfatter minst to fosfortioat-internukleotid-bindinger ved enten 5'-enden eller 3'-enden.

10

9. Dobbeltrådet RNAi-agens ifølge krav 1, der baseparet ved 1-posisjonen i 5'-enden av antisense-tråden i duplekseen er et AU-basepar.

10. Dobbeltrådet RNAi-agens ifølge krav 1, der RNAi-agenset er agenset som omfatter sense-trådsekvensen gsascuuuCfaUfCfCfuggaaauaual96 (SEKV ID NR: 213) og antisense-trådsekvensen usAfsuauUfuCfCfaggaUfgAfaagucscsa (SEKV ID NR: 330) (AD-65585), der L96 er N-[tris(GalNAc-alkyl)-amidodekanoyl]-4-hydroksyprolinol (Hyp-(GalNAc-alkyl)₃), Af er 2'-fluoradenosin-3'-fosfat, Cf er 2'-fluorcytidin-3'-fosfat, Uf er 2'-fluoruridin-3'-fosfat, a er 2'-O-metyladenosin-3'-fosfat, c er 2'-O-metylcytidin-3'-fosfat, g er 2'-O-metylguanosen-3'-fosfat, u er 2'-O-metyluridin-3'-fosfat og s er en fosfortioat-binding.

15

20

11. Dobbeltrådet RNAi-agens ifølge et av kravene 1 til 9, der vesentlig alle nukleotidene i sense-tråden omfatter en modifikasjon valgt fra gruppen som består av en 2'-O-metyl-modifikasjon og en 2'-fluor-modifikasjon, der sense-tråden omfatter to fosfortioat-internukleotid-bindinger i 5'-enden, der vesentlig alle nukleotidene i antisense-tråden omfatter en modifikasjon valgt fra gruppen som består av en 2'-O-metyl-modifikasjon og en 2'-fluor-modifikasjon, der antisense-tråden omfatter to fosfortioat-internukleotid-bindinger i 5'-enden og to fosfortioat-internukleotid-bindinger i 3'-enden, og der sense-tråden er konjugert til ett eller flere GalNAc-derivater som er festet gjennom en forgrenet toverdig eller treverdig linker i 3'-enden.

25

30

12. Dobbeltrådet RNAi-agens ifølge krav 11 til bruk i en framgangsmåte for å behandle en HAO1-assosiert lidelse, der RNAi-agenset skal administreres subkutant til et individ.
- 5 13. RNAi-agens til bruk ifølge krav 12, der alle nukleotidene i sense-tråden og alle nukleotidene i antisense-tråden omfatter en modifikasjon.
14. RNAi-agens til bruk ifølge krav 12, der individet er et menneske.
- 10 15. RNAi-agens til bruk ifølge krav 14, der mennesket har primær hyperoksaluri type 1 (PH1).
16. RNAi-agens til bruk ifølge krav 12, der den dobbelttrådede RNAi-agensen skal administreres i en dose på fra omkring 0,01 mg/kg til omkring 10 mg/kg eller fra omkring
15 1 mg/kg til omkring 10 mg/kg.
17. RNAi-agens til bruk ifølge krav 16, der den dobbelttrådede RNAi-agensen skal administreres i en dose på omkring 0,1 mg/kg, omkring 1,0 mg/kg, eller omkring 3,0 mg/kg.
- 20 18. RNAi-agens til bruk ifølge krav 16, der RNAi-agensen skal administreres i to eller flere doser.
19. RNAi-agens til bruk ifølge krav 18, der RNAi-agensen skal administreres i intervaller
25 valgt fra gruppen som består av én gang omkring hver 12. time, én gang omkring hver 24. time, én gang omkring hver 48. time, én gang omkring hver 72. time, og én gang omkring hver 96. time.
20. RNAi-agens til bruk ifølge krav 18, der RNAi-agensen skal administreres én gang i
30 uken i opp til 2 uker, opp til 3 uker, opp til 4 uker, opp til 5 uker, eller lenger.