



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3218489 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.02.03
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.10.09
(86)	European Application Nr.	15797762.0
(86)	European Filing Date	2015.11.10
(87)	The European Application's Publication Date	2017.09.20
(30)	Priority	2014.11.10, US, 201462077672 P 2014.11.10, US, 201462077799 P 2015.03.24, US, 201562137464 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., 300 Third Street, 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, USA
(72)	Inventor	HINKLE, Gregory, 300 Third Street3rd Floor, Cambridge, MA 02142, USA SEPP-LORENZINO, Laura, 300 Third Street3rd Floor, Cambridge, MA 02142, USA JADHAV, Vasant, 300 Third Street3rd Floor, Cambridge, MA 02142, USA MAIER, Martin, 300 Third Street3rd Floor, Cambridge, MA 02142, USA MILSTEIN, Stuart, 300 Third Street3rd Floor, Cambridge, MA 02142, USA MANOHARAN, Muthiah, 300 Third Street3rd Floor, Cambridge, MA 02142, USA RAJEEV, Kallanthottathil, G., 300 Third Street3rd Floor, Cambridge, MA 02142, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	HEPATITIS B VIRUS (HBV) IRNA COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF
(56)	References Cited:	CN-A- 103 275 971 US-A1- 2004 235 775 CN-A- 103 014 045 US-A1- 2007 027 099

WO-A1-2012/145697

CN-A- 101 314 047

WO-A2-2012/024170

"RNAi Roundtable: ALN-HBV in Development for the Treatment of Hepatitis B Virus (HBV) Infection", , 29 July 2014 (2014-07-29), XP055246909, Retrieved from the Internet: URL:http://www.alnylam.com/web/assets/Roundtable_ALN-HBV_072914.pdf [retrieved on 2016-02-02]

Muthiah Manoharan: "GalNAc-siRNA with Enhanced stabilization Chemistry: ESC-GalNAc-siRNA", TIDES: Oligonucleotide and Peptide Research, Technology and Product Development , 14 May 2014 (2014-05-14), XP055247536, Retrieved from the Internet:

URL:<http://www.alnylam.com/web/assets/ALNY-ESC-GalNAc-siRNA-TIDES-May2014-Capella.pdf> [retrieved on 2016-02-02]

"Poster Session 4: Hepatitis B Therapy", HEPATOLOGY, vol. 60, 1 October 2014 (2014-10-01), pages 1088A-1128A, XP055246922, USA ISSN: 0270-9139, DOI: 10.1002/hep.27532

"RNAi Roundtable: Advances in Delivery of RNAi Therapeutics with Enhanced Stabilization Chemistry (ESC)-GalNAc-siRNA Conjugates", , 22 July 2014 (2014-07-22), XP055246887, Retrieved from the Internet: URL:http://www.alnylam.com/web/assets/Roundtable_ESC-GalNAc-Conjugates_072214.pdf [retrieved on 2016-02-02]

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 RNAi-middel for å inhibere ekspresjon av hepatitt B-virus (HBV) i en celle, hvori dobbeltrådet RNAi-middelet omfatter en senstråd og en antisenstråd som danner en dobbeltrådet region, hvori senstråden omfatter 5'-GUGUGCACUUCGCUUCACA -3' (SEQ IDNO:39), og antisenstråden omfatter 5'-UGUGAAGCGAAGUGCACACUU -3' (SEQ ID NO:40), hvori i det vesentlige alle nukleotidene til senstråden og i det vesentlige alle nukleotidene til antisenstråden er modifiserte nukleotider, hvori senstråden er konjugert til en ligand festet ved 3'-terminalen, og hvori liganden er ett eller flere GalNAc-derivater festet gjennom en bivalent eller trivalent forgrenet linker.

2. Dobbeltrådet RNAi-middelet ifølge krav 1, hvori alle nukleotidene til senstråden og alle nukleotidene til antisenstråden omfatter en modifikasjon.

3. Dobbeltrådet RNAi-middelet ifølge krav 1 eller 2, hvori minst ett av de modifiserte nukleotidene er valgt fra gruppen bestående av et deoksy-nukleotid, et 3'-terminalt deoksy-tymin (dT) -nukleotid, et 2'-O-metylmodifisert nukleotid, et 2'-fluormodifisert nukleotid, et 2'-deoksy-modifisert nukleotid, et låst nukleotid, et ulåst nukleotid, et konformasjonelt begrenset nukleotid, et begrenset etylnukleotid, et abasisk nukleotid, et 2'-amino-modifisert nukleotid, et 2'-O-allyl-modifisert nukleotid, 2'-C-alkyl-modifisert nukleotid, et 2'-metoksyetyl-modifisert nukleotid, et 2'-O-alkyl-modifisert nukleotid, et morfolinnukleotid, et fosforamidat, en ikke-naturlig base omfattende nukleotid, et tetrahydropyran-modifisert nukleotid, et 1,5-anhydroheksitol-modifisert nukleotid, et sykloheksenyl-modifisert nukleotid, et nukleotid omfattende en fosfortioatgruppe, et nukleotid omfattende en metylfosfonatgruppe, et nukleotid omfattende et 5'-fosfat og et nukleotid omfattende en 5'-fosfatetterligning.

4. Dobbeltrådet RNAi-middelet ifølge krav 3, hvori 5'-fosfatetterligningen er et 5'-vinylfosfat (5'-VP).

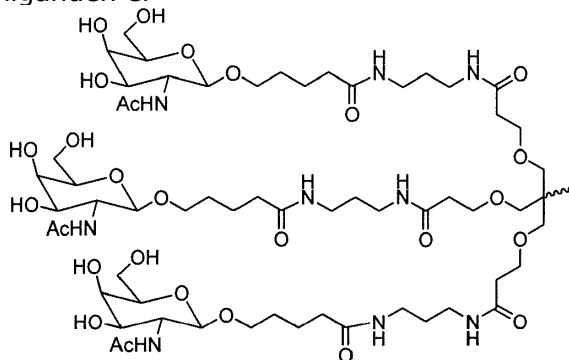
5. Dobbeltrådet RNAi-middelet ifølge krav 1, hvori senstråden omfatter 5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucaca-3' (SEQ ID NO:41), og antisenstråden omfatter 5'-usGfsugaAfgCfGfaaguGfcAfcacsusu-3' (SEQ ID NO:42), hvori a, g, c og u er henholdsvis 2'-O-metyl (2'-OMe) A, 2'-OMe G, 2'-OMe C og 2'-OMe U; Af, Cf, Gf

og Uf er henholdsvis 2'-fluor A, 2'-fluor C, 2'-fluor G og 2'-fluor U; og s er en fosfortioatbinding.

6. Dobbelttrådet RNAi-middelet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori

5

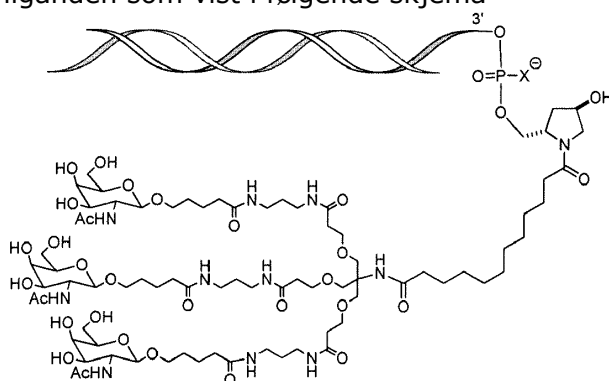
liganden er



7. Dobbelttrådet RNAi-middelet ifølge krav 6, hvori RNAi-middelet er konjugert til

10

liganden som vist i følgende skjema



hvor X er O eller S.

8. Dobbelttrådet RNAi-middelet ifølge krav 1, hvori senstråden omfatter 5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3' (SEQ ID NO:1275), og antisenstråden omfatter 5'-usGfsugaAfgCfGfaaguGfcAfcacsusu-3' (SEQ ID NO:1285), hvori a, g, c og u er henholdsvis 2'-O-metyl (2'-OMe) A, 2'-OMe G, 2'-OMe C og 2'-OMe U; Af, Cf, Gf og Uf er henholdsvis 2'-fluor A, 2'-fluor C, 2'-fluor G og 2'-fluor U; s er en fosfortioatbinding; og L96 er N-[tris(GalNAc-alkyl)-amidodekanoyl]-4-hydroksyprolinol.

15

20

9. Celle inneholdende dobbelttrådet RNAi-middelet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8.

10. Farmasøytisk sammensetning omfattende (a) dobbelttrådet RNAi-middelet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 og (b) en ikke-buffered løsning eller en bufferløsning.

5 **11.** In vitro-fremgangsmåte for å inhibere hepatitt B-virus (HBV) -genekspresjon eller inhibere replikasjon av et HBV i en celle, der fremgangsmåten omfatter:
(a) å bringe cellen i kontakt med dobbelttrådet RNAi-middelet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 10; og

10 (b) å opprettholde cellen frembrakt i trinn (a) over et tidsrom som er tilstrekkelig til å oppnå nedbryting av mRNA-transkriptet til et HBV-gen og derved inhibere ekspresjon eller inhibere replikasjon av HBV-genet i cellen.

15 **12.** Fremgangsmåten ifølge krav 11, hvori HBV-genekspresjonen eller replikasjonen av HBV inhiberes med minst ca. 30 %, ca. 40 %, ca. 50 %, ca. 60 %, ca. 70 %, ca. 80 %, ca. 90 %, ca. 95 %, ca. 98 % eller ca. 100 %.

20 **13.** Dobbelttrådet RNAi-middel ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 10 for anvendelse i en fremgangsmåte for å redusere virusbelastningen til hepatitt B-virus (HBV) hos et individ som er infisert med HBV.

25 **14.** Dobbelttrådet RNAi-middel ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 10 for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle et individ som har en hepatitt B-virus (HBV) -infeksjon.

15. Dobbelttrådet RNAi-middelet for anvendelse ifølge krav 13 eller 14, hvori individet er et menneske.

30 **16.** Dobbelttrådet RNAi-middelet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 13 til 15, hvori dobbelttrådet RNAi-middelet skal administreres til individet i en vektbasert dose på ca. 0,01 mg/kg til ca. 10 mg/kg eller ca. 0,5 mg/kg til ca. 50 mg/kg; en vektbasert dose på ca. 10 mg/kg til ca. 30 mg/kg; en vektbasert dose på ca. 3 mg/kg; en vektbasert dose på
35 ca. 10 mg/kg; eller i en fast dose på ca. 50 mg til 200 mg.

17. Dobbeltrådet RNAi-middelet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 13 til 16, hvori dobbeltrådet RNAi-middelet skal administreres subkutan eller intravenøst.

5 **18.** Dobbeltrådet RNAi-middelet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 13 til 17, hvori dobbeltrådet RNAi-middelet skal administreres sammen med et ytterligere terapeutisk middel.

10 **19.** Dobbeltrådet RNAi-middelet for anvendelse ifølge krav 18, hvori det ytterligere terapeutiske middelet er valgt fra gruppen bestående av et antivirumiddel, en omvendt transkriptase-inhibitor, en immunstimulator, en terapeutisk vaksine, en virusinntrengingsinhibitor, et oligonukleotid som inhiberer sekresjon eller frigjøring av HbsAg, en kapsidinhibitor, en kovalent lukket sirkulær (ccc) HBV DNA-inhibitor og en kombinasjon av hvilke som helst av de foregående.