



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3356529 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/113 (2010.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.11.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.08.25
(86)	European Application Nr.	16852695.2
(86)	European Filing Date	2016.09.30
(87)	The European Application's Publication Date	2018.08.08
(30)	Priority	2015.10.01, US, 201562235816 P 2016.06.06, US, 201662346304 P 2016.09.02, US, 201662383221 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 ; MD
(73)	Proprietor	Arrowhead Pharmaceuticals, Inc., 177 E. Colorado Boulevard, Suite 700, Pasadena, CA 91105, USA
(72)	Inventor	MELQUIST, Stacey, Arrowhead Pharmaceuticals, Inc. 177 East Colorado Blvd. Suite 700, Pasadena, CA 91105, USA KANNER, Steven, Caribou Biosciences, Inc. 2929 7th Street, Suite 105, Berkeley, CA 94710, USA ROZEMA, David, B., 4361 Gills Way, Cross Plains, WI 53528, USA LEWIS, David, L., 2930 Lakeland Avenue, Madison, WI 53704, USA ALMEIDA, Lauren, J., 490 Togstad Glenn, Madison, WI 53711, USA WAKEFIELD, Darren, H., 5236 Stoneman Drive, Fitchburg, WI 53711, USA TRUBETSKOY, Vladimir, S., 7435 Hunters Court, Middleton, WI 53562, USA PEI, Tao, 502 S. Rosa Road, Madison, WI 53719, USA LI, Zhen, 5871 Oberlin Drive, San Diego, CA 92121, USA ALMEIDA, Aaron, 490 Togstad Glenn, Madison, WI 53711, USA
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54)	Title	COMPOSITIONS AND METHODS FOR INHIBITING GENE EXPRESSION OF LPA
(56)	References Cited:	WO-A2-2005/000201, WO-A1-2016/149020, WO-A1-2011/141703, DATABASE NUCLEOTIDE [Online] 15 March 2015 'Homo sapiens lipoprotein, Lp(a) (LPA), mRNA', XP055519969 Retrieved from NCBI Database accession no. NM_005577 REBECCA R. MILES ET AL: "Genome-wide Screen for Modulation of Hepatic Apolipoprotein A-I (ApoA-I) Secretion", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 288, no. 9, 15 January 2013

(2013-01-15), pages 6386-6396, XP055574614, US ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/jbc.M112.410092

DICER SUBSTRATE RNAI DESIGN, [Online] 2005, XP055406643 Retrieved from the Internet: <URL:https://www.idtdna.com/Scitools/Documents/Dicer_Substrate_RNAi.pdf> [retrieved on 2017-01-11]

MARIJA TADIN-STRAPPS ET AL: "siRNA-induced liver ApoB knockdown lowers serum LDL-cholesterol in a mouse model with human-like serum lipids", JOURNAL OF LIPID RESEARCH, vol. 52, no. 6, 11 March 2011 (2011-03-11), pages 1084-1097, XP055574609, US ISSN: 0022-2275, DOI: 10.1194/jlr.M012872

TADIN-STRAPPS MARIJA ET AL: "Development of Lipoprotein(a) siRNAs for Mechanism of Action Studies in Non-Human Primate Models of Atherosclerosis", JOURNAL OF CARDIOVASCULAR TRANSLATIONAL RESEARCH, SPRINGER US, BOSTON, vol. 8, no. 1, 21 January 2015 (2015-01-21), pages 44-53, XP035461835, ISSN: 1937-5387, DOI: 10.1007/S12265-014-9605-1 [retrieved on 2015-01-21]

KURT B ET AL: "Lipoprotein(a) clinical aspects and future challenges", CLINICAL RESEARCH IN CARDIOLOGY SUPPLEMENTS 2015 SPRINGER VERLAG DEU., vol. 10, no. 1, 3 March 2015 (2015-03-03), pages 26-32, XP009506615, ISSN: 1861-0706, DOI: 10.1007/S11789-015-0075-Z [retrieved on 2015-03-03]

NARUYA TOMITA ET AL: "631. Novel Therapeutic Approach Using siRNA to Reduce Plasma High Concentration of Lp(a)", MOLECULAR THERAPY : THE JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF GENE THERAPY, ACADEMIC PRESS ; NATURE PUBLISHING GROUP, US, vol. 11, 15 August 2005 (2005-08-15), page 245, XP005015970, ISSN: 1525-0016

MERKI ET AL.: 'Antisense oligonucleotide lowers plasma levels of apolipoprotein (a) and lipoprotein (a) in transgenic mice' J AM COLL CARDIOL . vol. 57, no. 15, 2011, pages 1611 - 21, XP028407468

D. HAUSSECKER: "Current issues of RNAi therapeutics delivery and development", JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, vol. 195, 9 August 2014 (2014-08-09), pages 49-54, XP055574824, NL ISSN: 0168-3659, DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.07.056

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. RNA-interferens(RNAi)-middel mot LPA (lipoprotein(a)) som omfatter en sense-tråd og en antisense-tråd, idet antisense-tråden omfatter sekvensen i én av SEQ ID NO:
5 1280, SEQ ID NO: 1281, SEQ ID NO: 1246, SEQ ID NO: 1242, SEQ ID NO: 1244 eller SEQ ID NO: 1254, og idet sense-tråden omfatter en sekvens som er komplementær til sekvensen til antisense-tråden.
2. RNAi-midlet mot LPA ifølge krav 1, der sense-tråden og antisense-tråden begge
10 er 19 til 26 nukleotider lange.
3. RNAi-midlet mot LPA ifølge krav 2, der sense-tråden og antisense-tråden begge er 21 nukleotider lange.
- 15 4. RNAi-midlet mot LPA ifølge ett av kravene 1 til 3, der RNAi-midlet mot LPA omfatter ett eller to overheng.
5. RNAi-midlet mot LPA ifølge krav 4, der RNAi-midlet mot LPA omfatter et overheng i 3'-enden av antisense-tråden og et overheng i 3'-enden av sense-tråden.
20
6. RNAi-midlet mot LPA ifølge ett av kravene 1 til 3, der RNAi-midlet mot LPA omfatter én eller to butte ender.
7. RNAi-midlet mot LPA ifølge ett av kravene 1 til 3, der RNAi-midlet mot LPA
25 omfatter to butte ender.
8. RNAi-midlet mot LPA ifølge ett av kravene 1 til 7, der sense-tråden, antisense-tråden eller både sense- og antisense-tråden omfatter ett eller flere modifiserte nukleotider.
30
9. RNAi-midlet mot LPA ifølge krav 8, der den ene eller de flere nukleotidene er valgt hver for seg blant et 2'-modifisert nukleotid, et låst nukleotid, et abasisk nukleotid, et invertert deoksynukleotid, et morfolinonukleotid, en 2',3'-sekonukleotidhermer eller et nukleotid som inneholder en unaturlig base.
35
10. RNAi-midlet mot LPA ifølge krav 9, der det 2'-modifiserte nukleotidet er et 2'-O-metylnukleotid, et 2'-deoksy-2'-fluornukleotid, et 2'-deoksynukleotid, et 2'-metoksyetylnukleotid, et 2'-aminonukleotid eller et 2'-alkylnukleotid.

11. RNAi-midlet mot LPA ifølge ett av kravene 1 til 10, idet RNAi-midlet mot LPA omfatter én eller flere fosforotioatbindinger mellom nukleosider.
- 5 12. RNAi-midlet mot LPA ifølge ett av kravene 1 til 11, idet RNAi-midlet mot LPA også omfatter en målgruppe, idet målgruppen omfatter en ligand for asialoglykoproteinreseptoren.
- 10 13. RNAi-midlet mot LPA ifølge krav 12, der liganden for asialoglykoproteinreseptoren omfatter et galaktosekluster valgt blant (C11-PEG3-NAG3), (C6-PEG4-NAG3), (NAG3), (NAG4), (NAG3-AA2), (NAG3-Palm), (NAG13), (NAG18), (NAG24), (NAG25), (NAG25)s, (NAG26), (NAG27), (NAG28), (NAG29), (NAG30), (NAG30)s, (NAG31), (NAG31s), (NAG32), (NAG33), (NAG34), (NAG35), (NAG36) og (NAG37).
- 15 14. RNAi-midlet mot LPA ifølge krav 12 eller 13, der målgruppen er bundet til 5'-enden av sense-tråden eller 3'-enden av sense-tråden.
15. RNAi-midlet mot LPA ifølge ett av kravene 1 til 14, der:
- a) antisense-tråden omfatter sekvensen SEQ ID NO: 1280 og sense-tråden omfatter
- 20 sekvensen SEQ ID NO: 1284,
- b) antisense-tråden omfatter sekvensen SEQ ID NO: 1246 og sense-tråden omfatter sekvensen SEQ ID NO: 1247,
- c) antisense-tråden omfatter sekvensen SEQ ID NO: 1242 og sense-tråden omfatter sekvensen SEQ ID NO: 1243,
- 25 d) antisense-tråden omfatter sekvensen SEQ ID NO: 1244 og sense-tråden omfatter sekvensen SEQ ID NO: 1245,
- e) antisense-tråden omfatter sekvensen SEQ ID NO: 1254 og sense-tråden omfatter sekvensen SEQ ID NO: 1255,
- f) antisense-tråden omfatter sekvensen SEQ ID NO: 1280 og sense-tråden omfatter
- 30 sekvensen SEQ ID NO: 1260, eller
- g) antisense-tråden omfatter sekvensen SEQ ID NO: 1282 og sense-tråden omfatter sekvensen SEQ ID NO: 1259,
16. RNAi-midlet mot LPA ifølge ett av kravene 1 til 15, der:
- 35 a) antisense-tråden omfatter sekvensen SEQ ID NO: 188 og sense-tråden omfatter sekvensen SEQ ID NO: 384,
- b) antisense-tråden omfatter sekvensen SEQ ID NO: 156 og sense-tråden omfatter sekvensen SEQ ID NO: 310,

- c) antisense-tråden omfatter sekvensen SEQ ID NO: 164 og sense-tråden omfatter sekvensen SEQ ID NO: 357,
- d) antisense-tråden omfatter sekvensen SEQ ID NO: 164 og sense-tråden omfatter sekvensen SEQ ID NO: 376, eller
- 5 e) antisense-tråden omfatter sekvensen SEQ ID NO: 164 og sense-tråden omfatter sekvensen SEQ ID NO: 384,
17. RNAi-midlet mot LPA ifølge ett av kravene 1 til 16, der:
- a) antisense-tråden omfatter sekvensen av modifiserte nukleotider ifølge SEQ ID NO:
- 10 790 og sense-tråden omfatter sekvensen av modifiserte nukleotider ifølge SEQ ID NO: 1189,
- b) antisense-tråden omfatter sekvensen av modifiserte nukleotider ifølge SEQ ID NO: 637 og sense-tråden omfatter sekvensen av modifiserte nukleotider ifølge SEQ ID NO: 1132,
- 15 c) antisense-tråden omfatter sekvensen av modifiserte nukleotider ifølge SEQ ID NO: 709 og sense-tråden omfatter sekvensen av modifiserte nukleotider ifølge SEQ ID NO: 1135,
- d) antisense-tråden omfatter sekvensen av modifiserte nukleotider ifølge SEQ ID NO: 787 og sense-tråden omfatter sekvensen av modifiserte nukleotider ifølge SEQ ID NO:
- 20 1191, eller
- e) antisense-tråden omfatter sekvensen av modifiserte nukleotider ifølge SEQ ID NO: 788 og sense-tråden omfatter sekvensen av modifiserte nukleotider ifølge SEQ ID NO: 1189.
- 25 18. RNAi-midlet mot LPA ifølge krav 17, der antisense-tråden omfatter sekvensen av modifiserte nukleotider ifølge SEQ ID NO: 790 og sense-tråden omfatter sekvensen av modifiserte nukleotider ifølge SEQ ID NO: 1189.
19. Farmasøytisk sammensetning som omfatter RNAi-midlet mot LPA ifølge ett av
- 30 kravene 1 til 18 og et farmasøytisk aksepterbart hjelpestoff.
20. RNAi-midlet mot LPA ifølge ett av kravene 1 til 18 til bruk ved behandling av kardiovaskulær sykdom hos en pasient som trenger det.
- 35 21. RNAi-midlet ifølge ett av kravene 1 til 18 til bruk ved behandling av Bergers sykdom, sykdom i perifere kar, koronar hjertesykdom, metabolsk syndrom, akutt koronarsyndrom, aortastenose, aortainsuffisiens, aortadisseksjon, arterieokklusjon i netthinnen, hjernekar sykdom, mesenterieell iskemi, okklusjon i øvre krøsvener,

nyrearteriestenose, stabil/ustabil angina, akutt koronarsyndrom, heterozygot eller homozygot familiær hyperkolesterolemi, hyperapobetalipoproteinemi, aterosklerose i hjernekar eller venetrombose hos en pasient som trenger det.