



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3444349 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2021.06.21

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2021.01.06

(86) European Application Nr. 18183735.2

(86) European Filing Date 2015.05.27

(87) The European Application's Publication Date 2019.02.20

(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

(62) Divided application EP3149172, 2015.05.27

(73) Proprietor Quark Pharmaceuticals, Inc., 7999 Gateway Boulevard, Suite 310, Newark, CA 94560, USA

(72) Inventor Squiers, Elizabeth C., 229 Myrtle Street, Half Moon Bay, CA 94019, USA
Erllich, Shai, 3045 Barrymore Drive, Concord, CA 94518, USA
Rothenstein, Daniel, 13 Hahagana Street, 4720359 Ramat Hasharon, Israel
Sharon, Nir, 12/15 Nissan Harpaz Street, 9371651 Jerusalem, Israel
Odenheimer, Daniel J., 11517 Dalyn Terrace, Potomac, MD 20854, USA
Feinstein, Elena, 13/55 HaCarmel Street, 7630513 Rehovot, Israel

(74) Agent or Attorney BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **METHODS AND COMPOSITIONS FOR PREVENTING ISCHEMIA REPERFUSION INJURY IN ORGANS**

(56) References Cited: US-A1- 2009 105 173
US-A1- 2010 222 409
WO-A2-2010/144336
WO-A1-2014/043292

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

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 inhibitor av et p53-gen for anvendelse i profylakse av iskemisk reperfusjonsskade (IRI) i en nyre ved risiko for IRI, profylaksen av IRI tilveiebringer profylakse av akutt nyreskade (AKI), hvori den midlertidige inhibatoren er for administrering
 5 til et individ som er 35 år eller eldre som har nyren som er i fare for IRI, hvori nyren i risiko er et naturlig organ til individet og aldri har blitt fjernet fra kroppen til individet, hvori inhibatoren er en syntetisk liten forstyrrende ribonukleinsyre (siRNA) som har strukturen:

5' UGAAGGGUGAAAUAUUCUC 3' (antisense-streng) (SEQ ID NO: 37)

3' ACUUCCCACUUUAUAAGAG 5' (sense-streng) (SEQ ID NO: 36)

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

hvori alternerende ribonukleotider i både antisense-strengen og sense-strengen er 2'-O-metylsukkermodifiserte ribonukleotider og et 2'-O-metylsukkermodifisert ribonukleotid er til stede i både 5'-enden og 3'-enden til antisense-strengen og et umodifisert ribonukleotid er til
 15 stede i både 5'-enden og 3' -enden til sense-strengen; eller

hvori inhibatoren er en dobbeltstrenget ribonukleinsyre (siRNA) valgt fra:

dsRNA	Sense (N')y	Antisense (N)x
Forbind	5->3	5->3
else		
TP53_13_S2275	C3-CAGACCUAUGGAAAC <u>UACU</u> -C3-pi	5' phos-AG <u>UAGU</u> uUCC <u>AUA</u> GGUC <u>UG</u> -C3;C3-pi
TP53_13_S2276	C3-CAGACCUAUGGAAAC <u>UACU</u> -C3-pi	5' phos-AG <u>UAGU</u> uUCC <u>AUA</u> GGUC <u>UG</u> -C3;C3-pi
TP53_13_S2277	C3-CAGACCUAUGGAAA <u>Acuacu</u> -C3-pi	5' phos-AG <u>UAGU</u> uUCC <u>AUA</u> GGUC <u>UG</u> -C3;C3-pi
TP53_13_S2278	C3-CAGACCUAUGGAAA <u>Acuacu</u> -C3-pi	5' phos-AG <u>UAGU</u> uUCC <u>AUA</u> GGUC <u>UG</u> -C3;C3-pi
TP53_41_S709	GACUCAGACUGACA <u>UUCUU</u> -dTdT\$	AAGAAUGUCAGUCUGAGUC-dTdT\$
TP53_41_S2279	C3-GACUCAGACUGAC <u>CAUUCUU</u> -C3-pi	5' phos-AAGAA <u>UgUC</u> AGUC <u>GAGUC</u> -C3;C3-pi
TP53_41_S2298	C3-GACUCAGACUGACA <u>uucuu</u> -C3-pi	5' phos-AAGAA <u>UgUC</u> AGUC <u>GAGUC</u> -C3;C3-pi
TP53_41_S2299	C3-GACUCAGACUGACA <u>uucuu</u> -C3-pi	5' phos-AAGAA <u>UgUC</u> AGUCUGAGUC-C3; C3-pi
TP53_41_S2300	C3-GACUCAGACUGAC <u>CAUUCUU</u> -C3-pi	5' phos-AAGAA <u>UgUC</u> AGUCUGAGUC-C3;C3-pi
TP53_44_S2301	C3-GGGCCUGACUCAGAC <u>uugau</u> -C3-pi	5' phos-AUC <u>CAGUcUG</u> AGUC <u>CAGGCC</u> -C3;C3-pi
TP53_44_S2302	C3-GGGCCUGACUCAGAC <u>uugau</u> -C3-pi	5' phos-AUC <u>CAGUcUG</u> AGUCAGGCC-C3;C3-pi
TP53_44_S2303	C3-GGGCCUGACUCAGAC <u>UGAU</u> -C3-pi	5' phos-AUC <u>CAGUcUG</u> AGUC <u>CAGGCC</u> -C3;C3-pi
TP53_44_S2304	C3-GGGCCUGACUCAGAC <u>UGAU</u> -C3-pi	5' phos-AUC <u>CAGUcUG</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;

- 5 C3 - betegner 1,3-propandiol, mono(dihydrogenfosfat) også identifisert som 3-hydroksypropan-1-fosfatkappedel [CAS RN: 13507-42-1];
C3C3 - betegner en kappedel som består av to etterfølgende C3-molekyler;
dT - betegner tymidin;
dT\$ - betegner tymidin uten endefosfat;
- 10 pi - betegner 3'-fosfat;
5'-fos - betegner 5'-fosfat.
2. Inhibitoren for anvendelse ifølge krav 1, hvori individet som har nyren som er i fare for IRI er 45 år eller eldre.
- 15 3. Inhibitoren for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori individet har hatt kardiovaskulær kirurgi, kardiopulmonal kirurgi, nyrekirurgi, akutt urinveisobstruksjon, sjokk, global hypoksi og/eller eksponering for et nefrotoksin.
- 20 4. Inhibitoren for anvendelse ifølge krav 3, hvori individet har hatt kardiovaskulær kirurgi, kardiopulmonal kirurgi og/eller nyrekirurgi.
5. Inhibitoren for anvendelse ifølge krav 4, hvori individet har hatt kardiovaskulær kirurgi.
- 25 6. Inhibitoren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori inhibitoren er den syntetiske lille forstyrrende ribonukleinsyren (siRNA) som har antisense-strengen ifølge SEQ ID NO: 37 og sense-strengen ifølge SEQ ID NO: 36, hvori 5'-enden og 3'-enden er ikke-fosforylert.
- 30 7. Inhibitoren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori siRNA- eller dsRNA-forbindelsen er i form av et farmasøytisk akseptabelt salt, særlig hvori det farmasøytisk akseptable saltet er et natriumsalt.
8. Inhibitoren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori
35 den midlertidige inhibitoren av et p53-gen administreres i en dose på ca. 1 til ca. 50 mg/kg, så

som i en dose på ca. 10 mg/kg.

9. Inhibitoren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den midlertidige inhibitoren av et p53-gen skal administreres som en flytende sammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer, særlig hvori den midlertidige inhibitoren administreres som en injiserbar sammensetning omfattende en farmakologisk akseptabel vandig eksipiens, eventuelt hvori administrering av inhibitoren omfatter én eller flere av det følgende:
- den midlertidige inhibitoren administreres ved intravenøs injeksjon (IV)-injeksjon;
 - 10 - 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 et enkelt intravenøs dytt (IVP);
 - den intravenøse (IV) injeksjonen administreres direkte inn i en proksimal port til en
 - 15 midtre venøs ledning eller gjennom en perifer ledning;
 - den injiserbare sammensetningen administreres systemisk, subkuttant, topisk, ved inhalering, ved installasjon (lunger).
10. Inhibitoren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den midlertidige inhibitoren konjugeres eller formuleres i liposomer eller nanopartikler.
- 20
11. Inhibitoren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori inhibitoren er til stede i et sett omfattende inhibitoren og instruksjoner for anvendelse.