



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3607068 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.02.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.11.02
(86)	European Application Nr.	18715705.2
(86)	European Filing Date	2018.04.05
(87)	The European Application's Publication Date	2020.02.12
(30)	Priority	2017.04.05, EP, 17165007 2017.11.13, EP, 17201405
(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
(73)	Proprietor	Silence Therapeutics GmbH, Robert-Rössle-Strasse 10, 13125 Berlin, Tyskland
(72)	Inventor	DAMES, Sibylle, c/o Silence Therapeutics GmbH Robert-Rössle-Strasse 10, 13125 Berlin, Tyskland SCHAEPER, Ute, c/o Silence Therapeutics GmbH Robert-Rössle-Strasse 10, 13125 Berlin, Tyskland HAUPTMANN, Judith, Wiltbergstr. 50, Haus 14A, 13125 Berlin, Tyskland FRAUENDORF, Christian, Zimbelstr. 67, 13127 Berlin, Tyskland BETHGE, Lucas, Wiesenstr. 1, 14473 Potsdam, Tyskland WEINGÄRTNER, Adrien, c/o Silence Therapeutics GmbH Robert-Rössle-Strasse 10, 13125 Berlin, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	RNA INTERFERENCE MEDIATED INHIBITION OF TMPRSS6
(56)	References Cited:	WO-A1-2014/190157

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/>

EP3607068

1

Patentkrav

1. Nukleinsyre for inhibering av ekspresjon av TMPRSS6, omfattende en
 dupleksregion som omfatter en første tråd og en andre tråd som er minst delvis
 komplementær til den første tråden, hvori den første tråden er minst delvis
 komplementær til en del av RNA transkribert fra TMPRSS6-genet, hvori
 nukleinsyren omfatter den følgende første tråden:

5' - 3': aaccagaagaagcagguga;

eventuelt hvori nukleinsyren videre omfatter den følgende andre tråden:

5' - 3' : ucaccugcuucuucugguu.

2. Nukleinsyre ifølge krav 1, hvori ett eller flere nukleotider på den første
 og/eller den andre tråden er modifisert, for å danne modifiserte nukleotider.

3. Nukleinsyre ifølge krav 2, hvori den første tråden omfatter
 nukleotidsekvensen ifølge SEQ ID NO:17, og hvori den andre tråden omfatter
 nukleotidsekvensen ifølge SEQ ID NO:18.

SEQ ID NO: 17	5'aaccagaagaagcagguga 3'	6273646282647284546
SEQ ID NO: 18	5'ucaccugcuucuucugguu 3'	1727354715351718451

hvori de spesifikke modifikasjonene er avbildet av de følgende tallene

1=2'F-dU,

2=2'F-dA,

3=2'F-dC,

4=2'F-dG,

5=2'-OMe-rU;

6=2'-OMe-rA;

7=2'-OMe-rC;

8=2'-OMe-rG.

EP3607068

2

4. Nukleinsyre ifølge krav 1, hvori den første tråden består av sekvensen:
5' - 3': aaccagaagaagcagguga.

5 **5.** Nukleinsyre ifølge krav 4, hvori ett eller flere nukleotider på den første
og/eller den andre tråden er modifisert, for å danne modifiserte nukleotider.

6. Nukleinsyre ifølge krav 5, hvori den første tråden består av en
nukleotidsekvens ifølge SEQ ID NO:17, og hvori den andre tråden omfatter
nukleotidsekvensen ifølge SEQ ID NO:18.

SEQ ID NO: 17	5'aaccagaagaagcagguga 3'	6273646282647284546
SEQ ID NO: 18	5'ucaccugcuucucugguu 3'	1727354715351718451

10 hvori de spesifikke modifikasjonene er avbildet av de følgende tallene

1=2'-dU,

2=2'-dA,

3=2'-dC,

4=2'-dG,

15 5=2'-OMe-rU;

6=2'-OMe-rA;

7=2'-OMe-rC;

8=2'-OMe-rG.

20 **7.** Nukleinsyre ifølge et hvilket som helst foregående krav konjugert til en ligand,
eventuelt ved 5'-enden av den andre tråden.

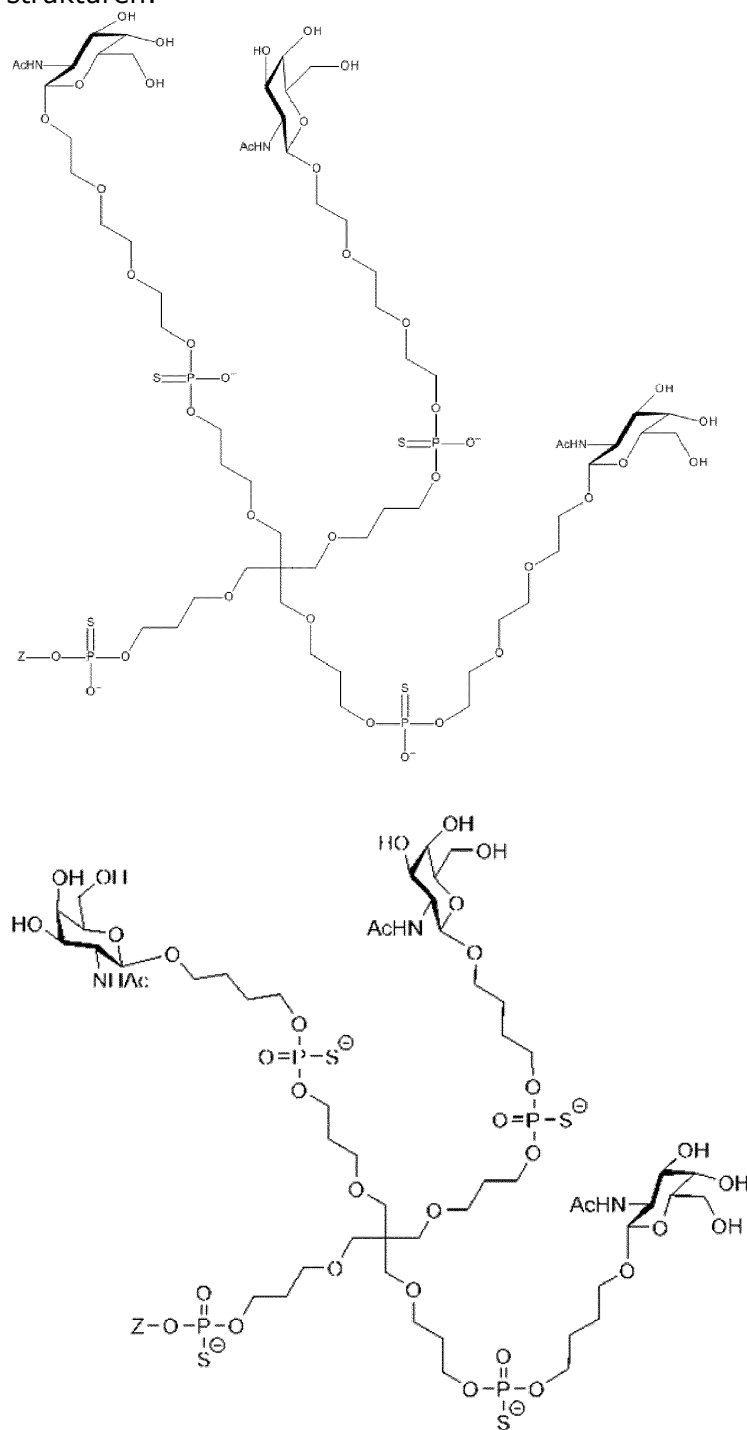
8. Konjugert nukleinsyre ifølge krav 7, hvori liganden omfatter (i) én eller flere
N-acetylgalaktosamin-(GalNAc)-enheter og derivater derav, og (ii) et bindeledd,
25 hvori bindeleddet konjugerer GalNAc-delene til nukleinsyren.

9. Konjugert nukleinsyre ifølge krav 7 eller krav 8, hvori bindeleddet er en
bivalent eller trivalent eller tetravalent forgrenet struktur.

EP3607068

3

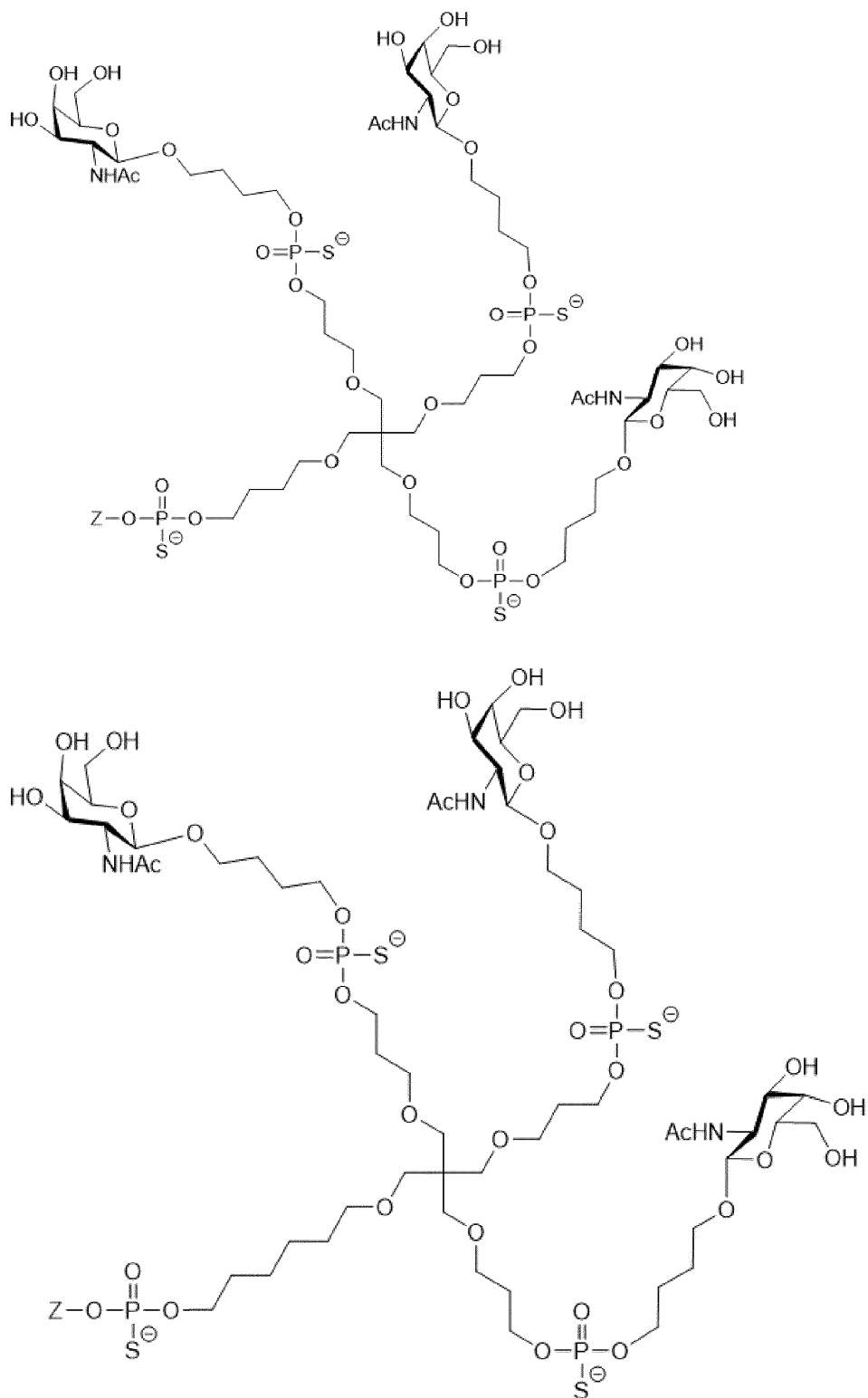
10. Konjugert nukleinsyre ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 9, som har strukturen:



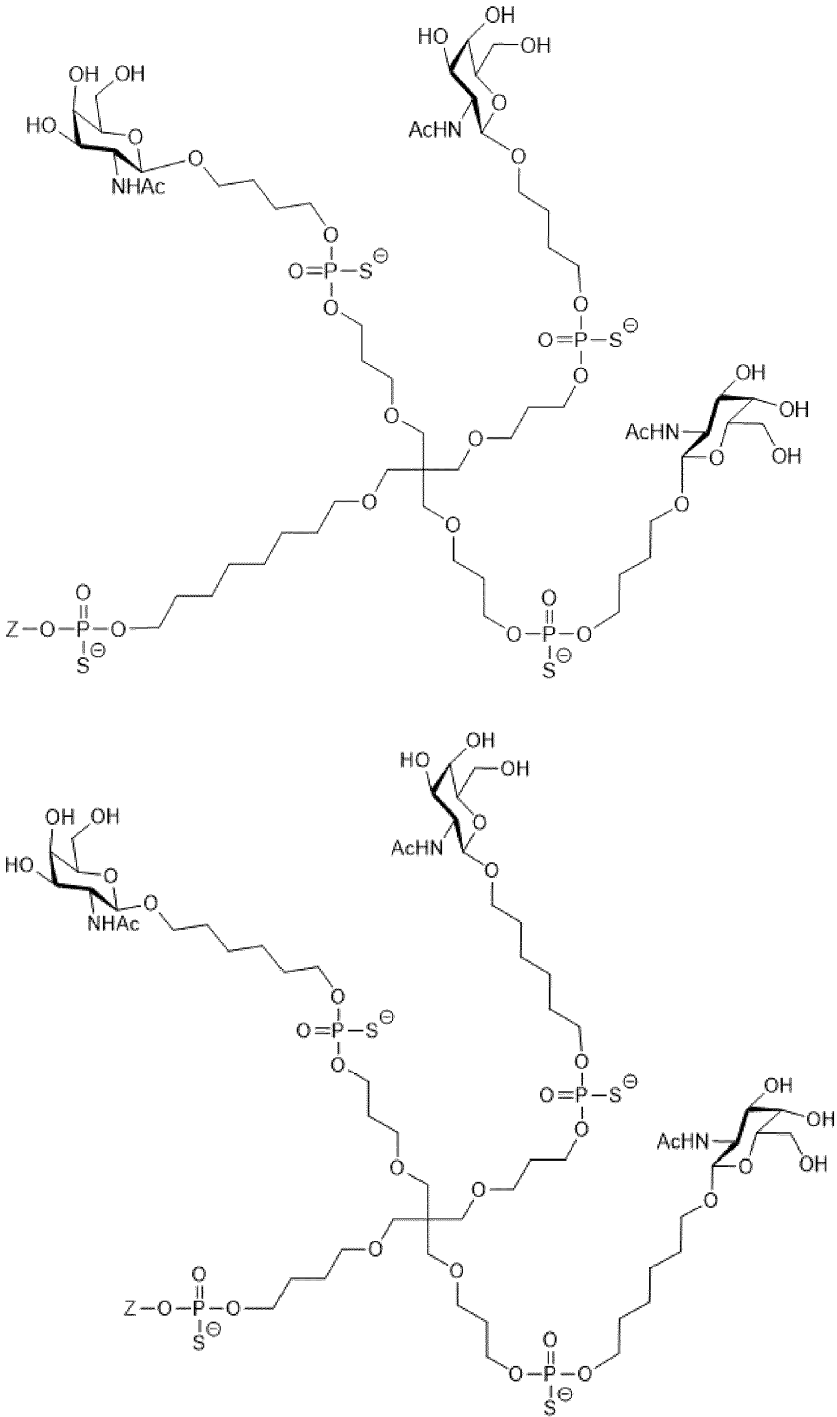
5

EP3607068

4

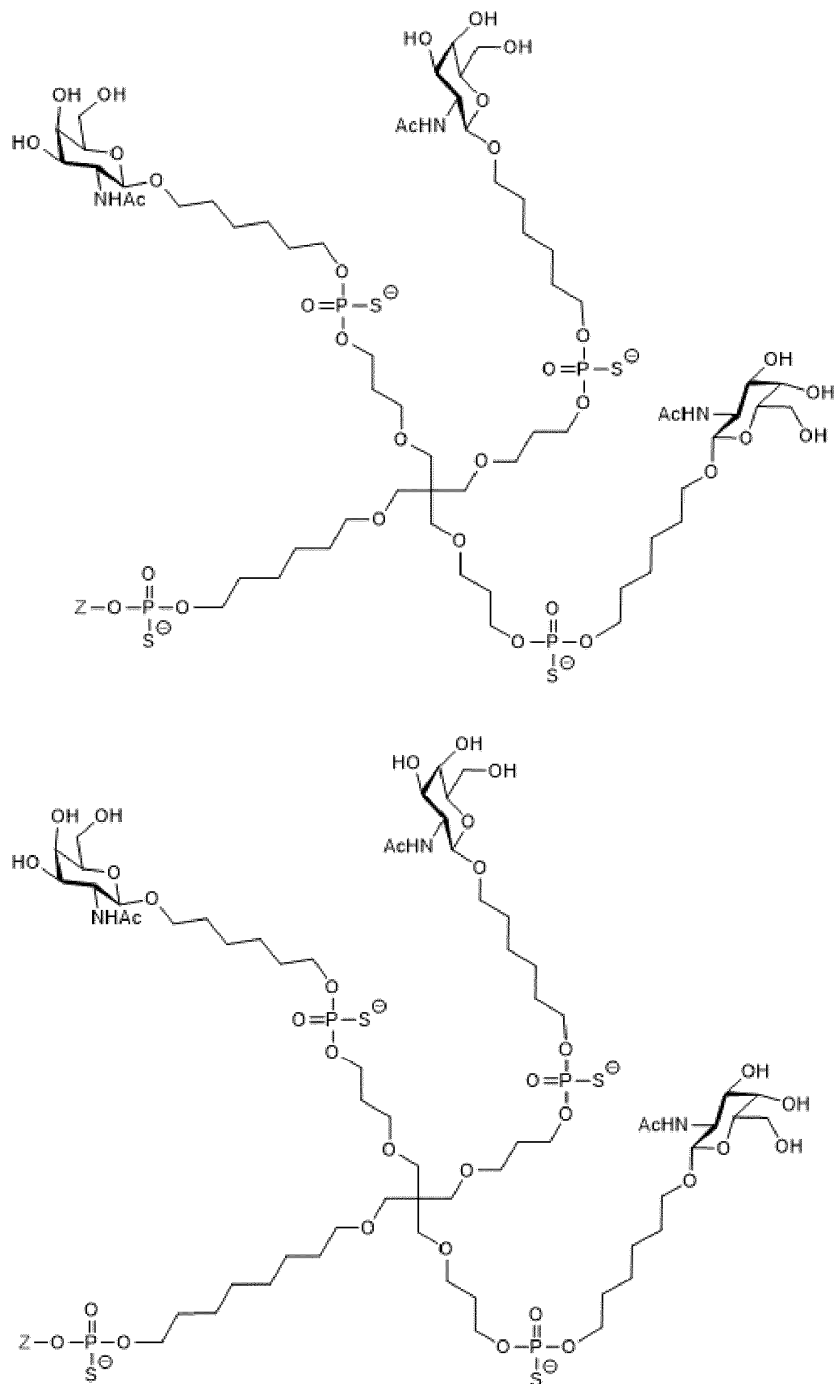


EP3607068



EP3607068

6



hvor Z er en nukleinsyre ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6.

5

11. Nukleinsyre ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, eller en konjugert nukleinsyre ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 10, hvori nukleinsyren er

EP3607068

7

stabilisert ved 5'- og/eller 3'-enden av én av eller begge trådene.

5 **12.** Nukleinsyre eller en konjugert nukleinsyre ifølge krav 11, omfattende en fosfortioatbinding mellom de terminale ene, to eller tre 3'-nukleotidene og/eller 5'-nukleotidene til den første og/eller den andre tråden, eller omfattende en fosforditioatbinding.

10 **13.** Nukleinsyre eller en konjugert nukleinsyre ifølge krav 12, omfattende en fosfortioatbinding mellom hver av de tre terminale 3' og mellom hver av de tre terminale 5' nukleotidene på den første tråden, og en fosfortioatbinding mellom de tre terminale nukleotidene til 3'-enden av den andre tråden, som har strukturen

5'-3'	TMPRSS6-hcm-9A SEQ ID NO:17	6 (ps) 2 (ps) 736462826472845 (ps) 4 (ps) 6
5'-3'	TMPRSS6-hcm-9B SEQ ID NO:18	17273547153517184 (ps) 5 (ps) 1

15 **14.** Sammensetning omfattende en nukleinsyre eller konjugert nukleinsyre ifølge et hvilket som helst foregående krav og en fysiologisk akseptabel eksipiens.

15. Nukleinsyre eller konjugert nukleinsyre eller sammensetning ifølge et hvilket som helst foregående krav for anvendelse i terapi.

20 **16.** Nukleinsyre eller konjugert nukleinsyre eller sammensetning ifølge et hvilket som helst foregående krav for anvendelse i behandlingen av en sykdom eller lidelse, hvori sykdommen eller lidelsen er valgt fra gruppen omfattende hemokromatose, erytropoetisk porfyri, porphyria cutanea tarda og blodsykdommer, som f.eks. β -talassemi eller sigdcellesykdom, medfødt dyserytropoietisk anemi, margsviktsyndromer, myelodysplasi og transfusjonsjernoverbelastning.

25

EP3607068

8

17. Nukleinsyren eller den konjugerte nukleinsyren eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 16, hvori sykdommen eller lidelsen er valgt fra gruppen omfattende hemokromatose, erytropoetisk porfyri, transfusjonal jernoverbelastning og blodsykdommer.

5

18. Nukleinsyre eller konjugert nukleinsyre for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 15 til 17, hvori nukleinsyren er for én eller flere eller alle av:

(i) å behandle anemi, eventuelt hensiktsmessig bestemt ved en økning i hemoglobin; og/eller

10

(ii) å bedre splenomegali, eventuelt bestemt av en reduksjon av milten størrelse eller vekt; og/eller

(iii) å redusere stresset erytropoese i milten, eventuelt bestemt av andelen erytroblastar og enukleerte erytroide celler bestemt ved FACS-analyse; og/eller

15

(iv) å forbedre røde blodlegemers modning/erytropoese i benmargen, eventuelt bestemt av andelen erytroblastar og enukleerte erytroide celler bestemt ved FACS-analyse.