



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3607069 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C12N 15/113 (2010.01)

A61K 31/713 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.01.09
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.11.02
(86)	European Application Nr.	18715706.0
(86)	European Filing Date	2018.04.05
(87)	The European Application's Publication Date	2020.02.12
(30)	Priority	2017.04.05, EP, 17165129 2017.11.13, EP, 17201352 2017.05.05, GB, 201707203 2017.05.25, GB, 201708397
(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	HAUPTMANN, Judith, c/o Silence Therapeutics GmbH Robert-Rössle-Strasse 10, 13125 Berlin, Tyskland SAMARSKY, Dmitry, c/o Silence Therapeutics GmbH Robert-Rössle-Strasse 10, 13125 Berlin, Tyskland FRAUENDORF, Christian, Zimbelstr. 67, 13127 Berlin, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **PRODUCTS AND COMPOSITIONS**

(56) References

Cited:

WO-A1-2009/002944, WO-A1-2010/078536, WO-A1-2013/075035, WO-A1-2016/085852,
WO-A1-2016/161388, WO-A1-2017/030973, US-A1- 2005 080 246, WO-A2-2013/074974,
WO-A2-2007/112414
ALLERSON C R ET AL: "Fully 2'-modified oligonucleotide duplexes with improved in vitro
potency and stability compared to unmodified small interfering RNA", JOURNAL OF MEDICINAL
CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 48, no. 4, 20 January 2005 (2005-01-20),
pages 901-904, XP002404763, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM049167J
J. B. BRAMSEN ET AL: "A large-scale chemical modification screen identifies design rules to
generate siRNAs with high activity, high stability and low toxicity", NUCLEIC ACIDS
RESEARCH, vol. 37, no. 9, 12 March 2009 (2009-03-12) , pages 2867-2881, XP055000747,
ISSN: 0305-1048, DOI: 10.1093/nar/gkp106
SHEN WEN ET AL: "2'-Fluoro-modified phosphorothioate oligonucleotide can cause rapid
degradation of P54nrb and PSF", NUCLEIC ACIDS RESEARCH, vol. 43, no. 9, 19 May 2015
(2015-05-19), pages 4569-4578, XP55863433, GB ISSN: 0305-1048, DOI: 10.1093/nar/gkv298
Retrieved from the Internet: URL:https://academic.oup.com/nar/article-p
df/43/9/4569/5153015/gkv298.pdf>

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/>

3607069

1

Patentkrav

- 5 **1.** Nukleinsyre for å inhibere ekspresjon av et målgen i en celle, omfattende minst én dupleksregion som omfatter minst en del av en første tråd og minst en del av en andre tråd som er minst delvis komplementær til den første tråden, hvor den første tråden er minst delvis komplementær til minst en del av RNA transkribert fra målgenet,
- 10 hvor alle nukleotider til nukleinsyren er modifisert ved sukkerets 2'-posisjon, hvor posisjonene 2 og 14 på den første tråden som starter fra 5'-enden, er modifisert med 2'-fluor,
- 15 hvor nukleinsyren er modifisert på den første tråden med alternerende 2'-O-metyl-modifikasjoner og 2'-fluor-modifikasjoner, og hvor den andre tråden er modifisert med 2'-fluor-modifikasjon ved posisjonene 11-13 tellende fra 3'-enden begynnende ved den første posisjonen til dobbelttrådsregionen, og de resterende modifikasjonene er 2'-O-metyl-modifikasjoner.
- 20 **2.** Nukleinsyre ifølge krav 1, hvor det terminale nukleotidet ved 3'-enden til minst én av den første tråden og den andre tråden er et invertert nukleotid og er festet til det tilgrensende nukleotidet via 3'-karbonet til det terminale nukleotidet og 3'-karbonet til det tilgrensende nukleotidet, og/eller det terminale nukleotidet ved 5'-enden av minst én av den første tråden og den andre tråden er et invertert nukleotid og er festet til det tilgrensende nukleotidet via 5'-karbonet til det terminale nukleotidet og 5'-karbonet til det tilgrensende nukleotidet, eller hvor
- 25 nukleinsyren omfatter en fosforditioatbinding.
- 30 **3.** Nukleinsyre ifølge hvilke som helst av foregående krav, hvor nukleinsyren har butte ender på begge endene.
- 4.** Nukleinsyre ifølge hvilke som helst av foregående krav, hvor den første tråden og den andre tråden hver har en lengde på 19 nukleotider.

3607069

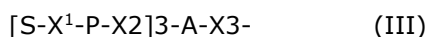
2

5. Nukleinsyre ifølge hvilke som helst av foregående krav, hvor nukleinsyren har butte ender på begge endene, og den første og den andre tråden hver har en lengde på 19 nukleotider.

5 **6.** Konjugert nukleinsyre omfattende en nukleinsyre ifølge hvilke som helst av foregående krav, konjugert med en ligand.

7. Konjugert nukleinsyre ifølge krav 6, hvor nukleinsyren er konjugert til en ligand med formelen (III):

10



hvor:

S representerer et sakkarid;

15 X^1 representerer C_3 - C_6 -alkylen eller $(-CH_2-CH_2-O)_m(-CH_2)_2-$ hvor m er 1, 2 eller 3;

P er et fosfat eller et modifisert fosfat;

X^2 er en alkyleneater med formelen $-C_3H_6-O-CH_2-$;

A er en forgreningsenhet;

20 X^3 er en alkyleneater med formelen valgt fra gruppen som består av $-CH_2-O-C_4H_8-$, $-CH_2-O-C_5H_{10}-$, $-CH_2-O-C_6H_{12}-$, $-CH_2-O-C_7H_{14}-$, og $-CH_2-O-C_8H_{16}-$, hvor i hvert tilfelle $-CH_2$ -gruppen er bundet til A,

hvor en nukleinsyre ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 5 er konjugert til X^3 via et fosfat eller modifisert fosfat.

25 **8.** Konjugert nukleinsyre ifølge krav 7, hvor P med formelen (III) er et tiofosfat.

9. Konjugert nukleinsyre ifølge krav 7 eller 8, hvor nukleinsyren ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 5 er konjugert til X^3 via et tiofosfat.

30 **10.** Sammensetning omfattende en nukleinsyre ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 5, eller konjugert nukleinsyre ifølge hvilke som helst av kravene 6 til 9 og en fysiologisk akseptabel eksipient.

3607069

3

11. Nukleinsyre ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 5 eller konjugert nukleinsyre ifølge hvilke som helst av kravene 6 til 9 eller sammensetning ifølge krav 10 for anvendelse i behandlingen av en sykdom eller lidelse.