



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3794122 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C12N 15/113 (2010.01)

A61K 31/713 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.12.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.08.09
(86)	European Application Nr.	19728800.4
(86)	European Filing Date	2019.05.14
(87)	The European Application's Publication Date	2021.03.24
(30)	Priority	2018.05.14, US, 201862671094 P 2018.09.05, US, 201862727141 P 2019.03.12, US, 201962816996 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 validation states	MA; TN
(73)	Proprietor	Alnylam Pharmaceuticals, Inc., 675 West Kendall Street Henri A. Termeer Square, Cambridge, MA 02142, USA
(72)	Inventor	FOSTER, Donald, 300 Third Street, 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, USA HINKLE, Gregory, 300 Third Street, 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, USA SCHLEGEL, Mark, K., 300 Third Street, 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	ANGIOTENSINOGEN (AGT) IRNA COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A2-2017/062816 WO-A1-2015/179724 Z-W YE ET AL: "Knockdown of angiotensinogen by shRNA-mediated RNA interference inhibits human visceral preadipocytes differentiation", INTERNATIONAL JOURNAL OF OBESITY., vol. 34, no. 1, 29 September 2009 (2009-09-29), pages 157-164, XP055221384, GB ISSN: 0307-0565, DOI: 10.1038/ijo.2009.197 HONG LU ET AL: "Structure and functions of angiotensinogen", HYPERTENSION RESEARCH. CLINICAL AND EXPERIMENTAL., vol. 39, no. 7, 18 February 2016 (2016-02-18), pages 492-500, XP055602339, JP ISSN: 0916-9636, DOI: 10.1038/hr.2016.17 MARK K. SCHLEGEL ET AL: "Chirality Dependent Potency Enhancement and Structural Impact of Glycol Nucleic Acid Modification on siRNA", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 139, no. 25, 1 June 2017 (2017-06-01) , pages 8537-8546, XP055602525, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/jacs.7b02694 JEFFREY OLEARCZYK ET AL: "Targeting of hepatic angiotensinogen using chemically modified siRNAs results in significant and sustained blood pressure lowering in a rat model of hypertension", HYPERTENSION RESEARCH, vol. 37, no. 5, 12 December 2013 (2013-12-12), pages 405-412, XP055206991, ISSN: 0916-9636, DOI: 10.1038/hr.2013.155 -& Jeffrey

Olearczyk ET AL: "Suppl. Table 1; Targeting of hepatic angiotensinogen using chemically modified siRNAs results in significant and sustained blood pressure lowering in a rat model of hypertension", Hypertension Research, 12 December 2013 (2013-12-12), XP055206994, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.nature.com/hr/journal/v37/n5/extref/hr2013155x3.doc> [retrieved on 2015-08-10]

NOZOMI IMAI ET AL: "Roles for host and tumor angiotensin II type 1 receptor in tumor growth and tumor-associated angiogenesis", LABORATORY INVESTIGATION, vol. 87, no. 2, 18 December 2006 (2006-12-18), pages 189-198, XP055206987, ISSN: 0023-6837, DOI: 10.1038/labinvest.3700504

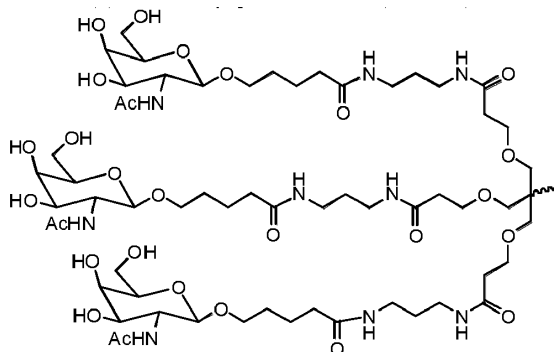
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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

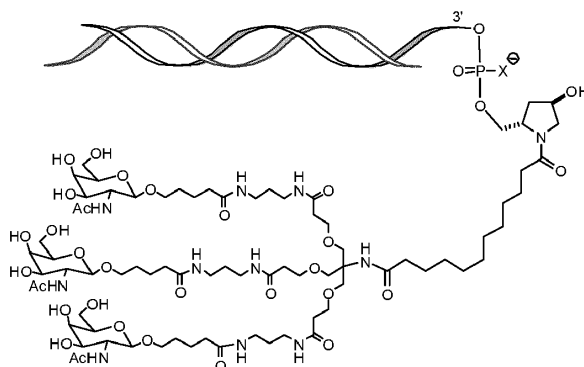
1. Dobbeltstrengt ribonukleinsyre (dsRNA)-virkestoff, eller salt derav, for inhibering av uttrykk av angiotensinogen (AGT), hvori dsRNA-virkestoffet, eller saltet derav, omfatter en sense-streng og en antisense-streng som danner en dobbeltstrengt region, hvori sense-strengen omfatter nukleotidsekvensen 5'-gsuscaucCfaCfAfAfugagaguaca-3' (SEQ ID NO:482), og antisense-strengen omfatter nukleotidsekvensen 5'-usGfsuac(Tgn)cucauugUfgGfaugacsgsa-3' (SEQ ID NO:666), hvori a, g, c og u er henholdsvis 2'-O-metyl (2'-OMe) A, G, C og U; Af, Gf, Cf og Uf er henholdsvis 2'-fluoro A, G, C og U; s er en fosfortioatbinding; og (Tgn) er en tymidin-glykol-nukleinsyre (GNA) S-Isomer, og som ytterligere omfatter en ligand som er et N-acetylgalaktosamin (GalNAc)-derivat.

2. dsRNA-virkestoffet, eller saltet derav, ifølge krav 1, hvori liganden er:

- (i) konjugert til 3'-enden av sense-strengen av dsRNA-virkestoffet eller saltet derav;
og/eller
(ii) et N-acetylgalaktosamin (GalNAc)-derivat som er



hvori dsRNA-virkestoffet, eller saltet derav, ytterligere eventuelt er konjugert til liganden som vist i følgende skjematisk fremstilling



og hvori X er O eller S; eller

(iv) ett eller flere GalNAc-derivater festet gjennom en monovalent, bivalent eller trivalent forgrenet linker.

5

3. Isolert celle som inneholder dsRNA-virkestoffet, eller saltet derav, ifølge krav 1 eller 2.

10 **4.** Farmasøytisk sammensetning for inhibering av uttrykk av et gen som koder for AGT, som omfatter dsRNA-virkestoffet, eller saltet derav, ifølge krav 1 eller 2.

5. Farmasøytisk sammensetning som omfatter dsRNA-virkestoffet, eller saltet derav, ifølge krav 1 eller 2, og en lipidformulering.

15

6. *In vitro*-fremgangsmåte for inhibering av uttrykk av et AGT-gen i en celle, der fremgangsmåten omfatter bringing av cellen i kontakt med dsRNA-virkestoffet, eller saltet derav, ifølge krav 1 eller 2 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 4 eller 5, og derved inhibering av uttrykk av AGT-genet i cellen.

20

7. dsRNA-virkestoffet, eller saltet derav, ifølge krav 1 eller 2 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 4 eller 5 for anvendelse innen behandling av et individ som har en AGT-assosiert lidelse.

25 **8.** dsRNA-virkestoffet, eller saltet derav, eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 7, hvori individet har blitt diagnostisert med en AGT-assosiert lidelse,

eventuelt hvori den AGT-assosierte lidelsen er valgt fra gruppen bestående av høyt blodtrykk, hypertensjon, borderline-hypertensjon, primær hypertensjon, sekundær hypertensjon, isolert systolisk eller diastolisk hypertensjon, svangerskapsassosiert hypertensjon, diabetisk hypertensjon, resistent hypertensjon, refraktær hypertensjon, paroksysmal hypertensjon, renovaskulær hypertensjon, Goldblatt-hypertensjon, hypertensjon assosiert med lav plasmareninaktivitet eller plasmareninkonsentrasjon, okulær hypertensjon, glaukom, pulmonal hypertensjon, portal hypertensjon, systemisk venøs hypertensjon, systolisk hypertensjon, labil hypertensjon; hypertensiv hjertesykdom, hypertensiv nefropati, aterosklerose, arteriosklerose, vaskulopati, diabetisk nefropati, diabetisk retinopati, kronisk hjertesvikt, kardiomyopati, diabetisk kardiomyopati, glomerulosklerose, koarktasjon av aorta, aortaaneurisme, ventrikulær fibrose, hjertesvikt, myokardinfarkt, angina, slag, nyresykdom, nyresvikt, systemisk sklerose, intrauterin veksthemming (IUGR), fostervektshemming, fedme, leversteatose/fettlever, ikke-alkoholisk steatohepatitt (NASH), ikke-alkoholisk fettlever sykdom (NAFLD); glukoseintoleranse, type 2-diabetes (ikke-insulinavhengig diabetes) og metabolsk syndrom.

9. dsRNA-virkestoffet, eller saltet derav, eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 7 eller 8, hvori bringing av cellen i kontakt med dsRNA-virkestoffet, eller saltet derav, eller den farmasøytiske sammensetningen inhiberer uttrykket av AGT med minst 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %.

10. dsRNA-virkestoffet, eller saltet derav, eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 7–9, hvori individet:

- (i) har et systolisk blodtrykk på minst 130 mmHg eller et diastolisk blodtrykk på minst 80 mmHg;
- (ii) har et systolisk blodtrykk på minst 140 mmHg og et diastolisk blodtrykk på minst 80 mmHg;
- (iii) er humant; og/eller
- (iv) tilhører en gruppe som er susceptibel for saltsensitivitet, er overvektig, har fedme eller er gravid.

11. dsRNA-virkestoffet, eller saltet derav, eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 7–10, hvori dsRNA-virkestoffet administreres til individet i en dose på ca. 0,01 mg/kg til ca. 50 mg/kg, og/eller hvori dsRNA-virkestoffet, eller saltet derav, eller den farmasøytiske sammensetningen

5 administreres subkutan; og/eller

hvori et addisjonelt terapeutisk virkestoff for behandling av hypertensjon

administreres til individet, eventuelt hvori det addisjonelle terapeutiske virkestoffet:

(a) er valgt fra gruppen bestående av et diuretikum, en angiotensin-konverterende enzym (ACE)-inhibitor, en angiotensin II-reseptorantagonist, en betablokker, en vasodilator, en kalsiumkanalblokker, en aldosteronantagonist, en alfa2-agonist, en renininhibitor, en alfablokker, et perifert virkende adrenerg virkestoff, en selektiv partiell D1-reseptor-agonist, en ikke-selektiv alfa-adrenerg antagonist, et syntetisk stoff, et steroidalt antimineralkortikoid-virkestoff, en angiotensinreseptor-neprilysin-inhibitor (ARNi), Entresto®, sakubitril/valsartan; eller en endotelinreseptorantagonist (ERA), sitaksentan, ambrisentan, atrasentan, BQ-123, zibotentan, bosentan, macitentan og tezosentan; en kombinasjon av et hvilket som helst av de foregående virkestoffene; og et terapeutisk virkestoff mot hypertensjon formulert som en kombinasjon av virkestoffer; eller

(b) omfatter en angiotensin II-reseptorantagonist, hvori angiotensin li-reseptorantagonisten ytterligere eventuelt er valgt fra gruppen bestående av losartan, valsartan, olmesartan, eprosartan og azilsartan.

25 **12.** Kitt som omfatter dsRNA-virkestoffet, eller saltet derav, ifølge krav 1 eller 2 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 4 eller 5.