



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3880818 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	2023.01.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.09.28
(86)	European Application Nr.	19801033.2
(86)	European Filing Date	2019.11.13
(87)	The European Application's Publication Date	2021.09.22
(30)	Priority	2019.05.14, EP, 19174466 2018.11.13, WO, PCT/EP18/081106
(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:	KH; MA; MD; TN
(73)	Proprietor	Silence Therapeutics GmbH, Robert-Rössle-Strasse 10, 13125 Berlin, Tyskland
(72)	Inventor	RIDER, David Anthony, Paul-Robeson-Straße 2, 10439 Berlin, Tyskland BETHGE, Lucas, 14473 Potsdam, Tyskland FRAUENDORF, Christian, Zimbelstr. 67, 13127 Berlin, Tyskland WEINGAERTNER, Adrien, Günter-Riesebrodt-Weg 9, 10318 Berlin, Tyskland HAUPTMANN, Judith, Haus 14A Wiltbergstr. 50, 13125 Berlin, Tyskland DAMES, Sibylle, Galileistr. 58, 12435 Berlin, Tyskland SCHUBERT, Steffen, Breite Str. 20, 14199 Berlin, Tyskland TENBAUM, Stephan, Schlehenhang 12, 88400 Biberach an der Riss, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **NUCLEIC ACIDS FOR INHIBITING EXPRESSION OF LPA IN A CELL**

(56) References
Cited:

WO-A1-2019/092282, WO-A2-2005/000201, WO-A1-2016/149020, WO-A2-2017/059223, WO-A1-2019/092283,
MARK J. GRAHAM ET AL: "Antisense inhibition of apolipoprotein (a) to lower plasma lipoprotein (a) levels in humans", JOURNAL OF LIPID RESEARCH, vol. 57, no. 3, 4 November 2015 (2015-11-04), pages 340-351, XP055502501, US ISSN: 0022-2275, DOI: 10.1194/jlr.R052258
KONRAD SCHMIDT ET AL: "Structure, function, and genetics of lipoprotein (a)", JOURNAL OF LIPID RESEARCH, vol. 57, no. 8, 13 April 2016 (2016-04-13), pages 1339-1359, XP055502476, US ISSN: 0022-2275, DOI: 10.1194/jlr.R067314
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]

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]

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/>

EP3880818

1

Patentkrav

- 5 **1.** Nukleinsyre for å inhibere ekspresjon av *LPA* 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 stranden, hvori den første tråden er minst delvis komplementær til minst en del av RNA transkribert fra *LPA*-genet, hvori den første tråden omfatter en nukleotidsekvens av
5' mA (ps) fU (ps) mA fA mC fU mC fU mG fU mC fC mA fU mU fA mC (ps) fC (ps) mG 3' (SEQ ID NO: 165),
10 og hvori den andre tråden omfatter en nukleotidsekvens av
5' mC mG mG mU mA mA fU fG fG mA mC mA mG mA mG mU mU (ps) mA (ps) mU 3' (SEQ ID NO: 163);
hvori fA, fC, fG og fU betegner 2'-deoksy-2'-fluorribonukleotider;
mA, mC, mG og mU betegner 2'-O-metylribonukleotider; og
15 (ps) betegner en fosfortioatbinding.
- 2.** Nukleinsyren ifølge krav 1, hvori den første tråden består av en nukleotidsekvens av
5' mA (ps) fU (ps) mA fA mC fU mC fU mG fU mC fC mA fU mU fA mC (ps) fC (ps) mG 3' (SEQ ID NO: 165);
20 hvori fA, fC, fG og fU betegner 2'-deoksy-2'-fluorribonukleotider;
mA, mC, mG og mU betegner 2'-O-metylribonukleotider; og
(ps) betegner en fosfortioatbinding.
- 25 **3.** Nukleinsyren ifølge krav 1 eller krav 2, hvori den andre tråden består av en nukleotidsekvens av
5' mC mG mG mU mA mA fU fG fG mA mC mA mG mA mG mU mU (ps) mA (ps) mU 3' (SEQ ID NO: 163);
hvori fA, fC, fG og fU betegner 2'-deoksy-2'-fluorribonukleotider;
30 mA, mC, mG og mU betegner 2'-O-metylribonukleotider; og
(ps) betegner en fosfortioatbinding.

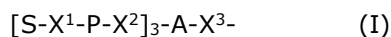
EP3880818

2

4. Nukleinsyren ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvori nukleinsyren er konjugert til en ligand.

5 **5.** Nukleinsyren ifølge krav 4, hvori liganden omfatter (i) én eller flere N-acetylgalaktosamin (GalNAc) -enheter eller derivater derav og (ii) en linker, hvori linkeren konjugerer den minst ene GalNAc-enheten eller derivatet derav til nukleinsyren.

10 **6.** Nukleinsyren ifølge hvilket som helst foregående krav, hvori nukleinsyren er konjugert til en ligand omfattende en forbindelse med formel (I):



hvor:

15 S representerer et sakkarid, foretrukket hvori sakkaridet er N-acetylgalaktosamin; X¹ representerer C₃-C₆-alkylen eller (-CH₂-CH₂-O)_m(-CH₂)₂- hvori m er 1, 2, eller 3;

P er et fosfat eller et modifisert fosfat, foretrukket et tiofosfat;

X² er alkylen eller en alkyleneter med formelen (-CH₂)_n-O-CH₂- der n = 1- 6;

20 A er en forgreningsenhet;

X³ representerer en broenhet;

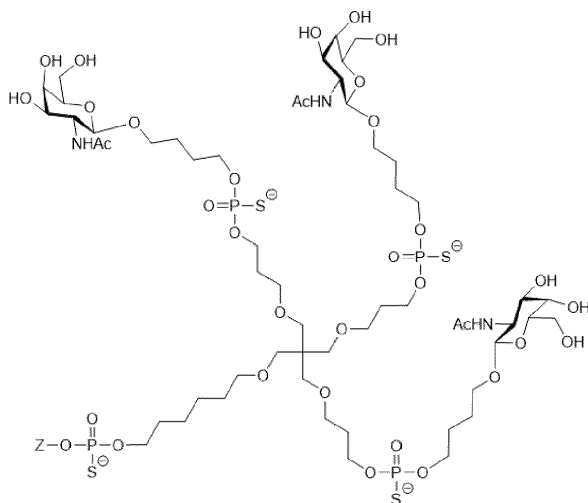
hvor en nukleinsyre som definert i hvilke som helst av kravene 1 til 5 er konjugert til X³ via et fosfat eller et modifisert fosfat, foretrukket et tiofosfat, og nukleinsyren er foretrukket konjugert til X³ via den andre trådens 5'-ende.

25

7. Nukleinsyren ifølge hvilket som helst foregående krav, hvori nukleinsyren er konjugert til en ligand og har følgende struktur

EP3880818

3

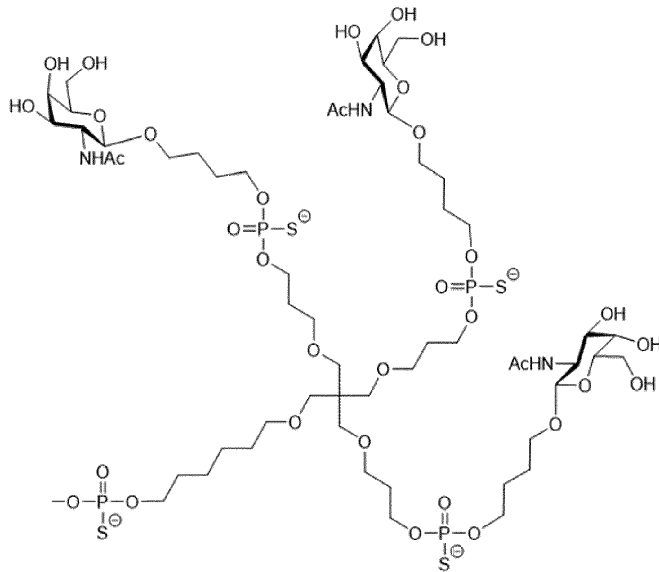


hvor Z er en nukleinsyre ifølge hvilket som helst foregående krav, og liganden er foretrukket konjugert til 5'-enden av den andre tråden.

- 5 **8.** Nukleinsyren ifølge hvilke som helst av kravene 4-7, hvori den andre tråden omfatter en nukleotidsekvens av
 5' [ST23 (ps)]₃ C6XLT (ps) mC mG mG mU mA mA fU fG fG mA mC mA mG mA
 mG mU mU (ps) mA (ps) mU 3' (SEQ ID NO: 164);
 hvori fA, fC, fG og fU betegner 2'-deoksy-2'-fluorribonukleotider;
- 10 mA, mC, mG og mU betegner 2'-O-metylribonukleotider;
 (ps) betegner en fosfortioatbinding; og
 [ST23 (ps)]₃ C6XLT (ps) betegner

EP3880818

4



9. Nukleinsyren ifølge krav 8, hvori den andre tråden består av en nukleotidsekvens av

5 5' [ST23 (ps)]3 C6XLT (ps) mC mG mG mU mA mA fU fG fG mA mC mA mG mA mG mU mU (ps) mA (ps) mU 3' (SEQ ID NO: 164);

hvori fA, fC, fG og fU betegner 2'-deoksy-2'-fluorribonukleotider;

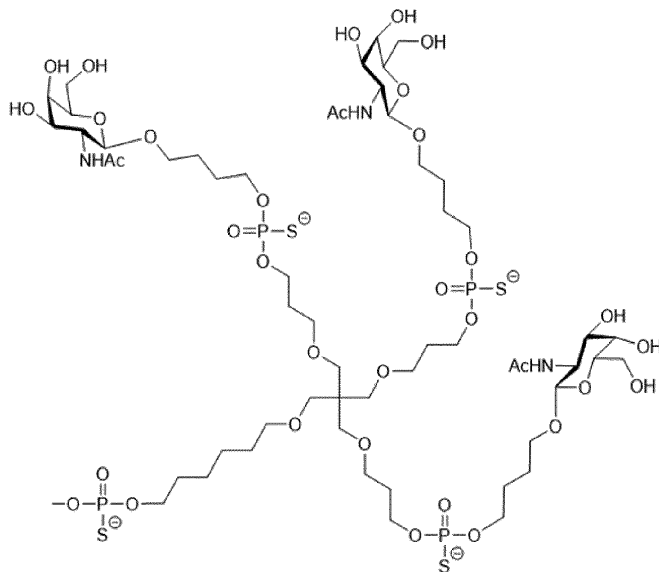
mA, mC, mG og mU betegner 2'-O-metylribonukleotider;

(ps) betegner en fosfortioatbinding; og

10 [ST23 (ps)]3 C6XLT (ps) betegner

EP3880818

5



5 **10.** Sammensetning omfattende en nukleinsyre ifølge hvilke som helst av kravene 1-9 og eventuelt en leveringsvehikkel og/eller en fysiologisk akseptabel eksipient og/eller en bærer og/eller en tynner og/eller en buffer og/eller et konserveringsmiddel, for anvendelse som medikament.

10 **11.** Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 10, hvori sammensetningen er for anvendelse i forebygging eller behandling av eller reduksjon av risiko for en sykdom eller patologi, hvori sykdommen eller patologien er en kardiovaskulær sykdom.

15 **12.** Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 11, hvori den kardiovaskulære sykdommen er slag, aterosklerose, trombose, koronar hjertesykdom eller aortastenose og/eller hvilken som helst annen sykdom eller patologi assosiert med forhøyede nivåer av Lp(a)-partikler.

20 **13.** Farmasøytisk sammensetning omfattende en nukleinsyre ifølge hvilke som helst av kravene 1-9 og ytterligere omfattende en leveringsvehikkel og/eller en fysiologisk akseptabel eksipient og/eller en bærer og/eller en tynner.