



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2534248 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/113 (2010.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.11.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.08.29
(86)	European Application Nr.	11740542.3
(86)	European Filing Date	2011.02.08
(87)	The European Application's Publication Date	2012.12.19
(30)	Priority	2010.02.08, US, 302469 P 2010.08.06, US, 371635 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
(73)	Proprietor	Ionis Pharmaceuticals, Inc., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA
(72)	Inventor	BENNETT, C., Frank, 1896 Rutherford Road, Carlsbad, CA 92008, USA FREIER, Susan, M., 1896 Rutherford Road, Carlsbad, CA 92008, USA GREENLEE, Sarah, 1896 Rutherford Road, Carlsbad, CA 92008, USA SWAYZE, Eric, E, 1896 Rutherford Road, Carlsbad, CA 92008, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge

(54) Title **SELECTIVE REDUCTION OF ALLELIC VARIANTS**

(56) References
Cited: M. E. OSTERGAARD ET AL: "Rational design of antisense oligonucleotides targeting single nucleotide polymorphisms for potent and allele selective suppression of mutant Huntingtin in the CNS", NUCLEIC ACIDS RESEARCH, vol. 41, no. 21, 1 November 2013 (2013-11-01), pages 9634-9650, XP055270067, ISSN: 0305-1048, DOI: 10.1093/nar/gkt725, SCHWARZ DIANNE S ET AL: "Designing siRNA that distinguish between genes that differ by a single nucleotide", PLOS GENETICS, PUBLIC LIBRARY OF SCIENCE, SAN FRANCISCO, CA, US, vol. 2, no. 9, 8 September 2006 (2006-09-08), page e140, XP002422878, ISSN: 1553-7390, DOI: 10.1371/JOURNAL.PGEN.0020140, LOMBARDI M S ET AL: "A majority of Huntington's disease patients may be treatable by individualized allele-specific RNA interference", EXPERIMENTAL NEUROLOGY, ACADEMIC PRESS, NEW YORK, NY, US, vol. 217, no. 2, 1 June 2009 (2009-06-01), pages 312-319, XP026130920, ISSN: 0014-4886, DOI: 10.1016/J.EXPNEUROL.2009.03.004 [retrieved on 2009-03-13], WO-A1-2009/135322, US-A1-2009 318 536, US-A1- 2006 063 730

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.** Modifisert antisense oligonukleotid for anvendelse i behandling, forebygging eller lindring av en sykdom, hvor sykdommen er forårsaket av ekspresjonen av et mutant-allel inneholdende en enkel nukleotid-polymorfi og hvor det modifiserte antisense oligonukleotid selektivt reduserer ekspresjonen av mutant-allelet,
5 hvor det modifiserte antisense oligonukleotid består av 15 til 20 bundne nukleosider rettet mot et enkelt nukleotid polymorfi-sete på mutant-allelet som er assosiert med sykdommen og som er i stand til selektivt å redusere ekspresjonen av mutant-allelet,
10 hvor det modifiserte oligonukleotid er 100 % komplementært til det enkle nukleotid polymorfi-setet beliggende på mutant-allelet,
hvor det modifiserte oligonukleotidet er enkeltkjedet og omfatter et vinge-gap-vinge-motiv med et 5' vingeområde plassert ved 5' ende av et deoksymukleosid-gap, og et 3' vingeområde plassert ved 3' ende av
15 deoksynukleosid-gapet,
hvor hvert av nukleosidene av hvert vingeområde omfatter et modifisert sukker eller sukker-surrogat,
hvor vinge-gap-vinge-motivet er et hvilket som helst av gruppen bestående av 5-10-5, 2-9-6, 3-9-3, 3-9-4, 3-9-5, 4-7-4, 4-9-3, 4-9-4, 4-9-5, 4-10-5, 4-11-4,
20 4-11-5, 5-7-5, 5-8-6, 5-9-3, 5-9-5, 5-10-4, 6-7-6, 6-8-5 og 6-9-2, og
hvor den enkle nukleotid-polymorfi binder seg til en nukleobase inne i gap-segmentet og hvor posisjon 4, 5 eller 6 av det modifiserte oligonukleotidet, som talt fra 5'-terminalen av gapet, stemmer overens med den enkle nukleotid-polymorfi.
- 2.** Oligonukleotid for anvendelse ifølge krav 1, hvor sykdommen er valgt fra gruppen bestående av Alzheimers sykdom, Creutzfeldt-Jakob-sykdom, dødelig familial søvnløshet, Alexanders sykdom, Parkinsons sykdom, amyloτροφisk lateral sklerose, dentato-rubral og pallido-luysian atrofi DRPA, spino-cerebellar ataksi, Torsions dystonia, kardiomyopati, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), lever-
30 sykdom, hepatocellulært karsinom, systemisk lupus erytematosus, hyperkolesterolemi, brystkreft, astma, type I diabetes, reumatoid artritt, Graves sykdom, SLE, spinal og bulbar muskulær atrofi, Kennedys sykdom, progressiv posteriore subkapsulære katarakter i barndommen, kolesterol-gallestein-sykdom, aterosklerose, kardiovaskulær sykdom, primær hyperkalsiuria, alfa-tallasemi,
35 tvangslidelse, angst, komorbid depresjon, kongenitale synseffekter, hypertensjon, metabolsk syndrom, prostatakreft, kongenitalt myastenisk syndrom, perifer arteriell

sykdom, atrial fibrillering, sporadisk feokromocytoma, kongenitale deformeringer, Machado-Josephs sykdom, Huntingtons sykdom og autosomal dominant retinitis pigmentosa-sykdom.

- 3.** Oligonukleotid for anvendelse ifølge krav 1, hvor sykdommen er Huntingtons sykdom og det enkle nukleotid polymorfi-setet er på et mutant-allel som er assosiert med Huntingtons sykdom.
- 4.** Oligonukleotid for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor det enkle nukleotid polymorfi-setet inneholder en differensierende polymorfi.
- 5.** Oligonukleotid for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor det modifiserte antisense-oligonukleotid består av 15 til 19 bundne nukleosider.
- 6.** Oligonukleotid for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor vinge-gap-vinge-motivet er et hvilket som helst av gruppen bestående av 2-9-6, 4-9-5 og 4-11-4.
- 7.** Oligonukleotid for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor det modifiserte sukkeret eller sukkersurrogatet er et 2'-O-metoksyetyl-modifisert sukker.
- 8.** Oligonukleotid for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 6, hvor minst ett av vingeområdene omfatter et 4' til 2' bicyklisk nukleosid og minst ett av de gjenværende vinge-nukleosider er et ikke-bicyklisk 2'-modifisert nukleosid, for eksempel et 2'-O-metoksyetyl-nukleosid.
- 9.** Oligonukleotid for anvendelse ifølge krav 8, hvor det 4' til 2' bicykliske nukleosid er et 4'-CH(CH₃)-O-2' bicyklisk nukleosid.
- 10.** Oligonukleotid for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor minst én internukleosid-binding er en modifisert internukleosid-binding, eller hver internukleosid-binding er en fosfortioat internukleosid-binding.

11. Oligonukleotid for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor minst ett nukleosid omfatter en modifisert nukleobase, for eksempel 5'-metylcytosin.

12. Oligonukleotid for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor oligonukleotidet anvendes i en farmasøytisk sammensetning ved å
5 kombinere oligonukleotidet og et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bæremiddel.