



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2563920 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/113 (2010.01)
A61K 31/712 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.06.26
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.03.15
(86)	European Application Nr.	11778071.8
(86)	European Filing Date	2011.04.29
(87)	The European Application's Publication Date	2013.03.06
(30)	Priority	2010.04.29, US, 329538 P 2010.10.20, US, 405163 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, US-USA
(72)	Inventor	MONIA, Brett, P., 1896 Rutherford Rd., Carlsbad, CA 92008, US-USA FREIER, Susan, M., 1896 Rutherford Rd., Carlsbad, CA 92008, US-USA SIWKOWSKI, Andrew, M., 7317-B Alicante Rd., Carlsbad, CA 92009, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge

(54) Title **MODULATION OF TRANSTHYRETIN EXPRESSION**

(56) References
Cited:

KUROSAWA T ET AL: "Selective silencing of a mutant transthyretin allele by small interfering RNAs", BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS INC. ORLANDO, FL, US, vol. 337, no. 3, 3 October 2005 (2005-10-03), pages 1012-1018, XP027218514, ISSN: 0006-291X, DOI: 10.1016/J.BBRC.2005.09.142 [retrieved on 2005-10-18]

TASAKI M ET AL: "siRNA therapy for TTR-related ocular amyloidosis", AMYLOID: THE INTERNATIONAL JOURNAL OF EXPERIMENTAL AND CLINICAL INVESTIGATION, PARTHENON PUBLISHING GROUP, LANCS, GB, vol. 17, no. suppl. 1, 21 April 2010 (2010-04-21), pages 52-53, XP009172275, ISSN: 1350-6129

BENSON MERRILL D ET AL: "The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy", MUSCLE & NERVE, WILEY, US, vol. 36, no. 4, 6 June 2007 (2007-06-06), pages 411-423, XP009160091, ISSN: 0148-639X, DOI: 10.1002/MUS.20821 [retrieved on 2007-06-06]

WO-A1-2010/017509 B1
WO-A2-2010/048228 B1
US-A1- 2005 244 869 B1

BENSON MERRILL D ET AL: "Targeted suppression of an amyloidogenic transthyretin with antisense oligonucleotides", MUSCLE & NERVE, JOHN WILEY & SONS INC, US, vol. 33, no. 5, 18 January 2006 (2006-01-18), pages 609-618, XP009160090, ISSN: 0148-639X

SEKIJIMA Y ET AL: "Pathogenesis of and Therapeutic Strategies to Ameliorate the Transthyretin Amyloidoses", CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS LTD, NL, vol. 14, no. 30, 2008, pages 3219-3230, XP008121491, ISSN: 1873-4286

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.** Forbindelse omfattende et modifisert oligonukleotid som har en kjernebase-sekvens bestående av 20 bundne nukleosider angitt i SEQ ID NO: 80.
- 2.** Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen består av et modifisert oligonukleotid som har en kjernebasesekvens bestående av de 20 bundne nukleosider som er angitt i SEQ ID NO: 80.
- 3.** Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2, hvor det modifiserte oligonukleotid er et enkeltkjedet oligonukleotid.
- 4.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 3, hvor minst én internukleosidbinding er en modifisert internukleosidbinding.
- 5.** Forbindelse ifølge krav 4, hvor hver internukleosidbinding er en fosfortioat internukleosidbinding.
- 6.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 5, hvor minst ett nukleosid av det modifiserte oligonukleosid omfatter et modifisert sukker.
- 7.** Forbindelse ifølge krav 6, hvor det minst ene modifiserte sukker er et bicyklisk sukker.
- 8.** Forbindelse ifølge krav 7, hvor hvert av de minst ene bicykliske sukkere omfatter en 4'-(CH₂)-O-2', 4'-(CH₂)₂-O-2' eller en 4'-CH(CH₃)-O-2'-bro.
- 9.** Forbindelse ifølge krav 6, hvor minst ett modifisert sukker omfatter en 2'-O-metoksyetyl-gruppe.
- 10.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 9, hvor minst ett nukleosid omfatter en modifisert kjernebase.
- 11.** Forbindelse ifølge krav 10, hvor den modifiserte kjernebase er et 5-metylcytosin.

12. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 11, hvor det modifiserte oligonukleotid omfatter:

et avstandssegment bestående av bundne deoksynukleosider;

et 5' vingeselement bestående av bundne nukleosider; og

5 et 3' vingeselement bestående av bundne nukleosider;

hvor avstandssegmentet er plassert mellom det 5' vingeselementet og det 3' vingeselementet og hvor hver nukleosid av hvert vingeselement omfatter et modifisert sukker.

13. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 12, hvor det modifiserte oligonukleosid omfatter:

et avstandssegment bestående av ti bundne deoksynukleosider;

et 5' vingeselement bestående av fem bundne nukleosider; og

et 3' vingeselement bestående av fem bundne nukleosider;

15 hvor avstandssegmentet er plassert mellom det 5' vingeselementet og det 3' vingeselementet, hvor hver nukleosid av hvert vingeselement omfatter et 2'-O-metoksyetyl-sukker; hvor hver cytosin av det modifiserte oligonukleotid er et 5-metylcytosin og hvor hver internukleosidbinding av det modifiserte oligonukleotid er en fosfortioatbinding.

14. Sammensetning omfattende forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 13 eller et salt derav samt minst ett farmasøytisk akseptabelt bæremiddel eller fortynningsmiddel.

15. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 13 eller sammensetning ifølge krav 14 for anvendelse ved behandling av transtyretin-amyloidose hos et menneske.

25 **16.** Forbindelse eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 15, hvor anvendelsen av forbindelsen eller sammensetningen reduserer minst én av rastløshet, mangel på koordinering, nystagmus, spastisk paraparese, mangel på muskelkoordinering, nedsatt syn, søvnløshet, uvanlige følelser, mycolonus, blindhet, tap av tale, Carpal tunnelsyndrom, kramper, subarachnoide blødninger, slag og blødning i hjernen, hydrocephalus, ataxia, og spastisk paralyse, koma, 30 sensorisk nevropati, parathesia, hypesthesia, motorisk nevropati, autonom nevropati, ortostatisk hypotensjon, cyklisk forstoppelse, cyklisk diaré, kvalme, oppkast, redusert svetting, impotens, forsinket magetømming, urin-retensjon, urin-inkontinens, progressiv kardiopati, tretthet, kortpustethet, vektapp, mangel på

appetitt, nummenhet, prikking, svakhet, forstørret tunge, nefrotisk syndrom, kongestiv hjertesvikt, dyspnea ved anstrengelse, perifert ødem, arrytmier, hjerteklapp, svimmelhet, synkope, postural hypotensjon, perifere nerveproblemer, sensorisk motorisk svikt, nevropati i de nedre ekstremiteter, nevropati i de øvre
5 ekstremiteter, hyperalgesia, endret temperaturfølelse, svakhet i de nedre ekstremiteter, kakeksi, perifert ødem, hepatomegali, purpura, diastolisk dysfunksjon, premature ventrikulære sammentrekninger, kranial nevropati, minskede dyptliggende senereflekser, amyloide avleiringer i corpus vitreum, vitreøs
10 ugjennomsiktighet, tørre øyne, glaukoma, skjellet utseende av pupillene eller hevelse i føttene grunnet vannansamling hos mennesker.

17. Forbindelse eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 15, hvor transtyretin amyloidosen er familial amyloid polyneuropati (FAP).

18. Forbindelse eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 15, hvor transtyretin amyloidosen er familial amyloid kardiomyopati (FAC).