



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2585596 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/113 (2010.01)
A61K 31/7088 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
C12N 15/63 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.06.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.12.30
(86)	European Application Nr.	11798937.6
(86)	European Filing Date	2011.06.23
(87)	The European Application's Publication Date	2013.05.01
(30)	Priority	2010.06.23, US, 357774 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	CuRNA, Inc., 4400 Biscayne Boulevard, Miami, FL 33137, USA
(72)	Inventor	COLLARD, Joseph, 1004 Brooks Lane, Delray BeachFlorida 33483, USA KHORKOVA SHERMAN, Olga, 18288 SE Heritage Drive, TequestaFlorida 33469, USA DE LEON, Belinda, 2270 North Point StApt 10, San FranciscoCalifornia 94123, USA COITO, Carlos, 4518 Corniche Circle, 26, West Palm BeachFlorida 33417, USA HSIAO, Jane H., Dr., 4400 Biscayne Boulevard, MiamiFlorida 33137, USA
(74)	Agent or Attorney	Budde Schou A/S, Dronningens Tværgade 30, 1302 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	TREATMENT OF SODIUM CHANNEL, VOLTAGE-GATED, ALPHA SUBUNIT (SCNA) RELATED DISEASES BY INHIBITION OF NATURAL ANTISENSE TRANSCRIPT TO SCNA
(56)	References Cited:	US-A1- 2009 118 333 US-A1- 2004 203 024 WO-A1-2006/133508 WO-A1-2006/067056 EP-A1- 1 642 966 US-A1- 2008 027 216 WO-A1-03/066893 JP-A- 2004 275 115 DATABASE EMBL [Online] 31 October 2009 (2009-10-31), "Sequence 145 from Patent EP2112234.", XP055578785, retrieved from EBI accession no. EM_PAT:HC048936 Database accession no. HC048936 & EP 2 112 234 A2 (UNIV MCGILL [CA]) 28 October 2009 (2009-10-

28)

MEGURO K. ET AL.: 'Function and role of voltage-gated sodium channel Nav1.7 expressed in aortic smooth muscle cells' AM. J. PHYSIOL. HEART CIRC. PHYSIOL. vol. 296, 31 October 2008, pages H211 - H219, XP009121180

DATABASE Geneseq [Online] 30 October 2008 (2008-10-30), "Influenza A virus viral replication siRNA target SEQ ID NO 16385.", XP55578763, retrieved from EBI accession no.

GSN:ASQ74198 Database accession no. ASQ74198 & WO 2008/043561 A2 (MAX PLANCK GESELLSCHAFT [DE]; MEYER THOMAS F [DE] ET AL.) 17 April 2008 (2008-04-17)

DATABASE Geneseq [Online] 27 January 2005 (2005-01-27), "Connectron nucleic acid #234.", XP55578760, retrieved from EBI accession no. GSN:ADU59612 Database accession no. ADU59612 & WO 2004/095216 A2 (FELDMAN RICHARD J [US]) 4 November 2004(2004-11-04)

NAKAJIMA T. ET AL.: 'Eicosapentaenoic acid inhibits voltage-gated sodium channels and invasiveness in prostate cancer cells' BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY vol. 156, 19 January 2009, pages 420 - 431, XP002540501

DATABASE Geneseq [Online] 4 September 2001 (2001-09-04), "Human SCN2A PCR-SSCP PCR primer SEQ ID NO:305.", XP55578776, retrieved from EBI accession no. GSN:AAH56061 Database accession no. AAH56061 & WO 01/38564 A2 (UNIV MCGILL [CA]; ROULEAU GUY A [CA] ET AL.) 31 May 2001 (2001-05-31)

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. Oligonukleotid for anvendelse som en terapeutisk forbindelse, hvori oligonukleotidet øker ekspresjonen av natriumkanal, spenningsstyrt, type I, alfa-underenhet (SCN1A), og hvori oligonukleotidet:

- a. sikter på en natriumkanal, spenningsstyrt, type I, alfa-underenhet (SCN1A) naturlig antisens-transkripsjon, hvori den naturlige antisens-transkripsjonen har nukleinsyresekvensen som angitt i et hvilket som helst av SEKV ID NR: 12 til 15 eller 17 til 28, eller en variant derav som beholder funksjonen til den naturlige antisens-transkripsjonen fra et hvilket som helst av SEKV ID NR: 12 til 15 eller 17 til 28; eller
- b. er 10-30 nukleotider i lengde og binder til et omvendt komplement av SEKV ID NR: 16.

2. Oligonukleotid for anvendelse i forebyggingen eller behandlingen av en natriumkanal, spenningsstyrt, type I, alfa-underenhet (SCN1A) forbundet sykdom eller lidelse, hvori oligonukleotidet øker ekspresjonen av natriumkanal, spenningsstyrt, type I, alfa-underenhet (SCN1A), og hvori oligonukleotidet:

- a. sikter på en natriumkanal, spenningsstyrt, type I, alfa-underenhet (SCN1A) naturlig antisens-transkripsjon, hvori den naturlige antisens-transkripsjonen har nukleinsyresekvensen som angitt i et hvilket som helst av SEKV ID NR: 12 til 15 eller 17 til 28, eller en variant derav som beholder funksjonen til den naturlige antisens-transkripsjonen fra et hvilket som helst av SEKV ID NR: 12 til 15 eller 17 til 28; eller
- b. er 10-30 nukleotider i lengde og binder til et omvendt komplement av SEKV ID NR: 16.

3. Bruk av et oligonukleotid for fremstilling av et medikament for forebygging eller behandling av en natriumkanal, spenningsstyrt, type I, alfa-underenhet (SCN1A)

assosiert sykdom eller lidelse, hvor oligonukleotidet øker ekspresjonen av natriumkanal, spenningsstyrt, type I, alfa-underenhet (SCN1A), og hvor nevnte oligonukleotid:

- a. sikter på en natriumkanal, spenningsstyrt, type I, alfa-underenhet (SCN1A) naturlig antisense-transkripsjon, hvori den naturlige antisens-transkripsjonen har nukleinsyresekvensen som angitt i et hvilket som helst av SEKV ID NR: 12 til 15 eller 17 til 28, eller en variant derav som beholder funksjonen til det naturlige antisens-transkripsjonen fra et hvilken som helst av SEKV ID NR: 12 til 15 eller 17 til 28; eller
- b. er 10-30 nukleotider i lengde og binder til et omvendt komplement av SEKV ID NR: 16.

4. Anvendelse ifølge krav 3, eller et oligonukleotid for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori sykdommen eller lidelsen velges fra gruppen bestående av en sykdom eller lidelse forbundet med unormal funksjon og/eller ekspresjon av SCNA, alvorlig myoklonisk epilepsi i spedbarnsalderen (SMEI eller Dravets syndrom), nevrologisk sykdom eller lidelse, kramper, smerter (inkludert kronisk smerte), nedsatt elektrisk eksitabilitet som involverer natriumkanaldysfunksjon, sykdom eller lidelse forbundet med natriumkanaldysfunksjon, sykdom eller lidelse forbundet med feilregulering av spenningsstyrt natriumkanal-alfa-underenhetsaktivitet (f.eks. lammelse, hyperkalemisk periodisk lammelse, paramyotonia congenita, kaliumforverret myotoni, langt QT-syndrom 3, motorisk endeplatesykdom, ataksi osv.), gastrointestinal sykdom på grunn av dysfunksjon i enterisk nervesystem (f.eks. kolitt, ileitt, inflammatorisk tarmsyndrom osv.), kardiovaskulær sykdom eller lidelse (f.eks. hypertensjon, kongestiv hjertesvikt osv.); sykdom eller forstyrrelse i urinveiene som involverer sympatisk og parasympatisk innervering (f.eks. godartet prostatahyperplasi, impotens); sykdom eller lidelse forbundet med nevromuskulært system (f.eks. muskeldystrofi, multippel sklerose, epilepsi, autisme, migrene (f.eks. sporadisk og familiær hemiplegisk migrene osv.), generalisert epilepsi med feberkramper pluss (GEFS +) osv.) og SCNA-relatert anfallsforstyrrelser.

5. *In vitro*- fremgangsmåte for å øke ekspresjonen av natriumkanal, spenningsstyrt, type I, alfa-underenhet (SCN1A) i pasientceller eller vev, omfattende:

sette cellene eller vevene i kontakt med et oligonukleotid som:

- a. sikter på en natriumkanal, spenningsstyrt, type I, alfa-underenhet (SCN1A) naturlig antisens-transkripsjon; og hvori den naturlige antisens-transkripsjonen har nukleinsyresekvensen som angitt i et hvilket som helst av SEKV ID NR: 12 til 15 eller 17 til 28, eller en variant derav som beholder funksjonen til den naturlige antisens-transkripsjonen av et hvilket som helst av SEKV ID NR. 12 til 15 eller 17 til 28; eller
- b. er 10-30 nukleotider i lengde og binder til et omvendt komplement av SEKV ID NR: 16;
derved øke ekspresjonen av natriumkanal, spenningsstyrt, type I, alfa-underenhet (SCN1A),

6. Anvendelse ifølge krav 3 eller 4, eller et oligonukleotid for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2 eller 4, eller en fremgangsmåte ifølge krav 5, hvori oligonukleotidet er enkeltstrengt.

7. Anvendelse ifølge krav 3 eller 4, eller et oligonukleotid for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2 eller 4, eller en fremgangsmåte ifølge krav 5, karakterisert ved at oligonukleotidet er en siRNA-forbindelse.

8. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3, 4, 6 eller 7, eller et oligonukleotid for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2, 4, 6 eller 7, eller en fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 5 til 7, hvori oligonukleotidet omfatter minst én av SEKV ID NO: 70, 93, 45, 57, 52, 40, 51, 47, 49, 48, 90 til 92, 94, 87, 69, 78, 82, 79, 61 til 63, 84, 30, 33, 35, 37, 46, 50, 55, 56, 59, 67, 76, 77 eller 83.

9. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3, 4 eller 6 til 8, eller et oligonukleotid for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2, 4 eller 6 til 8, eller en fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 5 til 8, hvori ekspresjonen av natriumkanal, spenningsstyrt, type I, alfa-underenhet (SCN1A) økes med minst 10 %.

10. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3, 4 eller 6 til 9, eller et oligonukleotid for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2, 4 eller 6 til 9, eller en fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 9, hvori oligonukleotidet videre omfatter en eller flere modifikasjoner omfattende:

- a. minst en modifisert internukleosid-kobling valgt fra: et fosforotioat, alkylfosfonat, fosforditioat, alkylfosfonotioat, fosforamidat, karbamat, karbonat, fosfat triester, acetamidat, karboksymetylester og kombinasjoner derav;
- b. minst ett modifisert nukleotid valgt fra: en peptidnukleinsyre (PNA), en låst nukleinsyre (LNA), en arabino-nukleinsyre, en analog, et derivat og kombinasjoner derav; eller
- c. minst én modifisert sukkerdel valgt fra: en 2'-O-metoksyetylmodifisert sukkerdel, en 2'-metoksymodifisert sukkerdel, en 2'-O-alkylmodifisert sukkerdel, en bisyklisk sukkerdel, en 2'-fluordel og kombinasjoner derav.

11. Oligonukleotid som:

- a. kan hybridiseres til et naturlig antisens-transkripsjon som har nukleinsyresekvensen som angitt i en hvilken som helst av SEKV ID NR: 12 eller 23, eller en variant derav som beholder funksjonen til den naturlige antisens-transkripsjonen av et hvilket som helst av SEKV ID NR: 12 eller 23 hvori eventuelt oligonukleotidet er mellom 10 og 30 nukleotider i lengde; eller
- b. har minst 80 % komplementaritet til en målregion i en naturlig antisens-transkripsjon som har nukleinsyresekvensen som angitt i et hvilket som helst av SEKV ID NR: 14 eller 24, eller en variant derav som beholder funksjonen til den naturlige antisens-transkripsjonen fra et hvilket som helst av SEKV ID NR: 14 eller 24, hvor eventuelt oligonukleotidet er mellom 10 og 30 nukleotider i lengde; eller
- c. kan hybridiseres til en naturlig antisens-transkripsjon som har nukleinsyresekvensen som angitt i et hvilket som helst av SEKV ID NR: 13 og 18, eller en variant derav som beholder funksjonen til den naturlige antisens-transkripsjonen av et hvilket som helst av SEKV ID NR: 13 eller 18, hvori oligonukleotidet er mellom 10 og 30 nukleotider i lengde; eller

d. er 10 til 30 nukleotider i lengde og kan hybridiseres til et omvendt komplement av SEKV ID NR: 16; eller

e. omfatter minst ett av SEKV ID NR: 93, 45, 57, 52, 40, 51, 47, 49, 48, 90 til 92, 94, 87, 69, 78, 82, 79, 61 til 63, 84, 30, 33, 35, 37, 46, 50, 55, 56, 59, 67, 70, 76, 77, 83, hvori eventuelt oligonukleotidet er mellom 10 og 30 nukleotider i lengde; hvori oligonukleotidet øker ekspresjonen av natriumkanal, spenningsstyrt, type I, alfa- underenhet (SCN1A).

12. Oligonukleotid ifølge krav 11, hvori oligonukleotidet er enkeltstrengt eller en siRNA-forbindelse.

13. Oligonukleotid ifølge krav 11 eller krav 12, hvori oligonukleotidet har minst 90 % sekvensidentitet til SEKV ID NR: 16.

14. Oligonukleotid ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til 13, som videre omfatter én eller flere modifikasjoner omfattende:

- a. minst én modifisert internukleosid-kobling valgt fra: et fosforotioat, alkylfosfonat, fosforditioat, alkylfosfonotioat, fosforamidat, karbamat, karbonat, fosfat triester, acetamidat, karboksymetylester og kombinasjoner derav;
- b. minst ett modifisert nukleotid valgt fra: en peptidnukleinsyre (PNA), en låst nukleinsyre (LNA), en arabino-nukleinsyre, en analog, et derivat og kombinasjoner derav; eller
- c. minst én modifisert sukkerdel valgt fra: en 2'-O-metoksyetylmodifisert sukkerdel, en 2'-metoksymodifisert sukkerdel, en 2'-O-alkylmodifisert sukkerdel, en bisyklisk sukkerdel, en 2'-fluor del og kombinasjoner derav.

15. Farmasøytisk forbindelse omfattende minst ett oligonukleotid som er:

hybridiserbar til en naturlig antisens-transkripsjon som har nukleinsyresekvensen som angitt i et hvilket som helst av SEKV ID NR: 12 til 15, 18 til 24 eller en variant derav som beholder funksjonen til den naturlige antisens-transkripsjonen til et

hvilket som helst av SEKV ID NR . 12 til 15, 18 til 24, hvori oligonukleotidet øker ekspresjonen av SCN1A; eller

b. 10 til 30 nukleotider i lengde og kan hybridiseres til et omvendt komplement av SEKV ID NR. 16, hvori oligonukleotidet øker ekspresjonen av SCN1A;

og et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff; hvori det minst ene oligonukleotidet eventuelt er et oligonukleotid ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til 14.