



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2701713 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/7088 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.06.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.02.07
(86)	European Application Nr.	12776385.2
(86)	European Filing Date	2012.04.27
(87)	The European Application's Publication Date	2014.03.05
(30)	Priority	2011.04.27, US, 201161479817 P 2012.02.03, US, 201261595009 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	MULLICK, Adam, 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, US-USA CROOKE, Rosanne, M., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, US-USA GRAHAM, Mark, J., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, US-USA DOBIE, Kenneth, W., 703 Stratford Ct. 4, Del Mar, CA 92014, US-USA BELL, Thomas, A., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, US-USA LEE, Richard, 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, US-USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge

(54) Title **MODULATION OF APOLIPOPROTEIN CIII (APOCIII) EXPRESSION**

(56) References Cited: WO-A1-2010/107838, US-A1- 2004 224 304, M. J. GRAHAM ET AL: "Antisense Oligonucleotide Inhibition of Apolipoprotein C-III Reduces Plasma Triglycerides in Rodents, Nonhuman Primates, and Humans", CIRCULATION RESEARCH, vol. 112, no. 11, 29 March 2013 (2013-03-29), pages 1479-1490, XP055146075, ISSN: 0009-7330, DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300367, POLLIN TONI I ET AL: "A null mutation in human APOC3 confers a favorable plasma lipid profile and apparent cardioprotection.", 12 December 2008 (2008-12-12), SCIENCE (NEW YORK, N.Y.) 12 DEC 2008, VOL. 322, NR. 5908, PAGE(S) 1702 - 1705, XP002731095, ISSN: 1095-9203 * abstract*, MAEDA NOBUYO ET AL: "Targeted disruption of the apolipoprotein C-III gene in mice results in hypotriglyceridemia and protection from postprandial hypertriglyceridemia", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY FOR BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, US, vol. 269, no. 38, 23 September 1994 (1994-09-23), pages 23610-23616, XP002508088, ISSN: 0021-9258, MULLICK ADAM E ET AL: "Antisense oligonucleotide

reduction of apoB-ameliorated atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice.", May 2011 (2011-05), JOURNAL OF LIPID RESEARCH MAY 2011, VOL. 52, NR. 5, PAGE(S) 885 - 896, XP002731099, ISSN: 0022-2275 * abstract*, YUAN ET AL.: 'Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment.' CMAJ. vol. 176, no. 8, 10 April 2007, pages 1113 - 1120, XP055135946, HERNANDEZ ET AL.: 'Regulation of hepatic ApoC3 expression by PGC-1 beta mediates hypolipidemic effect of nicotinic acid.' CELL. METAB. vol. 12, no. 4, 06 October 2010, pages 411 - 419, XP055135947, FAHIE-WILSON M ET AL: "HDL cholesterol and the acute phase reaction following myocardial infarction and acute pancreatitis", CLINICA CHIMICA ACTA, ELSEVIER BV, AMSTERDAM, NL, vol. 167, no. 2, 14 August 1987 (1987-08-14), pages 197-209, XP023397692, ISSN: 0009-8981, DOI: 10.1016/0009-8981(87)90372-X [retrieved on 1987-08-14], US-A1- 2006 264 395, CROOKE R M: "Antisense oligonucleotides as therapeutics for hyperlipidaemias", EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY,, vol. 5, no. 7, 1 July 2005 (2005-07-01), pages 907-917, XP009075941, ISSN: 1471-2598, DOI: 10.1517/14712598.5.7.907, SUBRAMANIAM AMUTHAKANNAN ET AL: "ApoC-III antisense Oligonucleotides reduce liver mRNA and serum triglyceride levels in hypertriglyceridemic rats", DIABETES; 65TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-DIABETES-ASSOCIATION, AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, US; SAN DIEGO, CA, USA, vol. 54, no. Suppl. 1 1 January 2005 (2005-01-01), page 1, XP008161449, ISSN: 0012-1797 Retrieved from the Internet: URL: <http://diabetes.diabetesjournals.org/> [retrieved on 2014-10-14], DE GROOTH ET AL.: 'A review of CETP and its relation to atherosclerosis.' J. LIPID RES. vol. 45, no. 11, November 2004, pages 1967 - 1974, XP055135945, GRAHAM MARK J ET AL: "Antisense Inhibition of ApoC-III in Rhesus Monkeys Reduces Plasma Triglycerides and Raises HDL-C Without Increasing Hepatic Fat", CIRCULATION RESEARCH, vol. 109, no. 12, December 2011 (2011-12), page E60, XP009180729, & AMERICAN-HEART-ASSOCIATION SCIENTIFIC SESSIONS ON RESUSCITATION SCIENCE SYMPOSIUM; ORLANDO, FL, USA; NOVEMBER 12 -16, 2011

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.** Antisens-forbindelse som retter seg mot ApoCIII omfattende et modifisert nukleotid for anvendelse ved forebygging, behandling, forsinkelse eller lettelse av pankreatitt hos et individ, hvor antisens-forbindelsen hemmer ekspresjon av ApoCIII hos individet og hvor det modifiserte oligonukleotid omfatter minst én modifisert sukkerenhet, modifisert internukleosidbinding og/eller modifisert nukleobase.
- 2.** Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1, hvor
- a) CETP-nivåer er senket;
 - b) ApoA1, PON1, fettfjerning, chylomikron-triglyseridfjerning er øket.
- 3.** Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1 eller krav 2, hvor
- a) nukleobase-sekvensen av det modifiserte oligonukleotid er 80%, 90% eller 100% komplementær til en nukleobasesekvens av SEQ ID NO: 1 eller SEQ ID NO: 2;
 - b) det modifiserte oligonukleotid består av enkeltkjedet modifisert oligonukleotid; og/eller
 - c) det modifiserte oligonukleotid består av 12 til 30 bundne nukleosider.
- 4.** Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor:
- a) minst én av hver modifiserte internukleosidbinding av det modifiserte oligonukleotid er en fosfortioat internukleosidbinding;
 - b) minst ett modifisert sukker er et bicyklisk sukker; og/eller
 - c) minst én modifisert nukleobase er et 5-metylcytosin.
- 5.** Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 -3, hvor minst ett modifisert sukker omfatter et 2'-O-metoksyetyl.
- 6.** Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor det modifiserte oligonukleotid omfatter:
- a) et avstandssegment bestående av bundne deoksynukleosider;
 - b) et 5' vingeselement bestående av bundne nukleosider;
 - c) et 3' vingeselement bestående av bundne nukleosider;

hvor avstandssegmentet ligger umiddelbart tilstøtende til og mellom 5' vingesegmentet og 3' vingesegmentet og hvor hvert nukleosid av hvert vingesegment omfatter et modifisert sukker.

7. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav

5 hvor det modifiserte oligonukleotid omfatter:

- a) et avstandssegment bestående av 10 bundne deoksynukleosider;
- b) et 5' vingesegment bestående av 5 bundne nukleosider;
- c) et 3' vingesegment bestående av 5 bundne nukleosider;

10 hvor avstandssegmentet ligger umiddelbart tilstøtende og mellom 5' vingesegmentet og 3' vingesegmentet, hvor hvert nukleosid av hvert vingesegment omfatter et 2'-O-metoksyetyl-sukker, hvor hvert cytosin er et 5'-metylsytosin og hvor hver internukleosidbinding er en fosfortioatbinding.

8. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor forbindelsen blir administrert parenteralt, hvor eventuell parenteral

15 administrasjon er subkutan administrasjon.

9. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav for anvendelse i kombinasjon med et andre middel.

10. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor forbindelsen er en saltform.