



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2855500 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.11.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.07.01
(86)	European Application Nr.	13793955.9
(86)	European Filing Date	2013.05.23
(87)	The European Application's Publication Date	2015.04.08
(30)	Priority	2012.05.24, US, 201261651539 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	CROOKE, Rosanne, M., 2855 Gazelle Ct., Carlsbad, CA 92010, USA GRAHAM, Mark, J., 2855 Gazelle Ct., Carlsbad, CA 92010, USA FREIER, Susan, M., 2855 Gazelle Ct., Carlsbad, CA 92010, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	METHODS AND COMPOSITIONS FOR MODULATING APOLIPOPROTEIN(A) EXPRESSION
(56)	References Cited:	WO-A1-2010/006215 WO-A2-2013/173789 US-A1- 2011 039 910 WO-A2-2005/000201 WO-A1-2014/179625 MARK GRAHAM ET AL: "Antisense Inhibition of Apolipoprotein(a) in Cynomolgus Monkeys Significantly Reduces Plasma Apolipoprotein(a) Levels Without Affecting Plasminogen or Other Major Lipid Classes", CIRCULATION, vol. 126, no. 21, 3 November 2012 (2012-11-03), page A11050, XP055226156, KOORNNEEF, A ET AL.: 'APOLIPOPROTEIN B KNOCKDOWN BY AAV-DELIVERED SHRNA LOWERS PLASMA CHOLESTEROL IN MICE' MICE. MOL. THER. vol. 19, no. 4, 08 February 2011, pages 731 - 740, XP002732021 ESTHER MERKI ET AL: "Antisense Oligonucleotide Lowers Plasma Levels of Apolipoprotein (a) and Lipoprotein (a) in Transgenic Mice", JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, ELSEVIER, NEW YORK, NY, US, vol. 57, no. 15, 18 October 2010 (2010-10-18), pages 1611-1621, XP028407468, ISSN: 0735-1097, DOI: 10.1016/J.JACC.2010.10.052 [retrieved on 2011-02-26] GIUSEPPE LIPPI ET AL: "Antisense therapy in the treatment of hypercholesterolemia",

EUROPEAN JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 22, no. 6, 29 June 2011 (2011-06-29), pages 541-546, XP028105485, ISSN: 0953-6205, DOI: 10.1016/J.EJIM.2011.06.015 [retrieved on 2011-07-12]

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 for å redusere apo(a)-ekspresjon omfattende et modifisert oligonukleotid som består av 15 til 30 forbundne nukleosider og som har en nukleobasesekvens omfattende en
5 del av minst 15 sammenhengende nukleobaser komplementære med en like lang lengde av nukleobaser 3900 til 3923 ifølge SEQ ID NO: 1, og hvori nukleobasesekvensen til det modifiserte oligonukleotidet er minst 80 % komplementært med SEQ ID NO: 1.
2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori det modifiserte oligonukleotidet består av 18 til 24, 19
10 til 22, 15 til 25, 16 eller 20 forbundne nukleosider.
3. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori det modifiserte oligonukleotidet omfatter en nukleobasesekvens omfattende en del av minst 16, minst 18, minst 19 eller minst 20 sammenhengende nukleobaser som er komplementære med en lik lengdedel av SEQ ID NO:
15 1.
4. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori nukleobasesekvensen til det modifiserte oligonukleotidet er minst 85 %, minst 90 %, minst 95 % eller 100 % komplementær med SEQ ID NO: 1.
20
5. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori nukleobasesekvensen til det modifiserte oligonukleotidet omfatter minst 15, minst 16, minst 17, minst 18, minst 19 eller 20 sammenhengende nukleobaser av nukleobasesekvensen ifølge SEQ ID NO: 58.
- 25 6. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori det modifiserte oligonukleotidet består av 18 til 24 forbundne nukleosider, og hvori nukleobasesekvensen omfatter minst 18 sammenhengende nukleobaser av nukleobasesekvensen ifølge SEQ ID NO: 58.
- 30 7. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori:
(i) det modifiserte oligonukleotidet er enkeltstrengt,
(ii) minst én internukleosidbinding er en modifisert internukleosidbinding, eventuelt hvori minst én internukleosidkobling er en fosfortioatinternukleosidbinding,

- (iii) det modifiserte oligonukleotidet omfatter minst ett modifisert sukker, eventuelt hvori:
- (a) minst ett modifisert sukker er et bisyklisk sukker, eventuelt et begrenset etyl eller et sukker omfattende en 4'-(CH₂)_n-O-2'-bro, hvori n er 1 eller 2, eller (b) minst ett modifisert sukker omfatter et 2'-O-metoksyetyl, eller er en 3'-fluor-HNA, og/eller
- 5 (iv) minst ett nukleosid omfatter en modifisert nukleobase, eventuelt hvori den modifiserte nukleobasen er et 5-metylcytosin.

8. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori det modifiserte oligonukleotidet omfatter:
- 10 et mellomromsegment som består av forbundne deoksynukleosider;
et 5'-vingesegment som består av forbundne nukleosider;
et 3'-vingesegment som består av forbundne nukleosider;
hvori mellomromsegmentet posisjoneres mellom 5'-vingesegmentet og 3'-vingesegmentet
og hvori hvert nukleosid til hvert vingesegment omfatter et modifisert sukker.
- 15
9. Forbindelsen ifølge krav 8, hvori det modifiserte oligonukleotidet består av 20 forbundne nukleosider og omfatter:
- et mellomromsegment som består av ti forbundne deoksynukleosider;
et 5'-vingesegment som består av fem forbundne nukleosider;
- 20 et 3'-vingesegment som består av fem forbundne nukleosider;
hvori mellomromsegmentet posisjoneres mellom 5'-vingesegmentet og 3'-vingesegmentet;
hvori hvert nukleosid til hvert vingesegment omfatter et 2'-O-metoksyetylsukker, hvori hver internukleosidbinding er en fosfortioatbinding og hvori hver cytosinrest er et 5-metylcytosin.
- 25
10. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori det modifiserte oligonukleotidet består av 20 forbundne nukleosider og har en nukleobasesekvens omfattende minst 15 sammenhengende nukleobaser av nukleobasesekvensen ifølge SEQ ID NO: 58, hvori det modifiserte oligonukleotidet omfatter:
- et mellomromsegment som består av ti forbundne deoksynukleosider;
- 30 et 5'-vingesegment som består av fem forbundne nukleosider;
et 3'-vingesegment som består av fem forbundne nukleosider;
hvori mellomromsegmentet posisjoneres mellom 5'-vingesegmentet og 3'-vingesegmentet;
hvori hvert nukleosid til hvert vingesegment omfatter et 2'-O-metoksyetylsukker, hvori hver internukleosidbinding er en fosfortioatbinding og hvori hver cytosinrest er et 5-metylcytosin.

11. Forbindelse omfattende et modifisert oligonukleotid som består av 20 forbundne nukleosider og som har nukleobasesekvensen ifølge SEQ ID NO: 58, hvori det modifiserte oligonukleotidet omfatter:
- 5 et mellomromsegment som består av ti forbundne deoksynukleosider;
et 5'-vingesegment som består av fem forbundne nukleosider;
et 3'-vingesegment som består av fem forbundne nukleosider;
hvori mellomromsegmentet posisjoneres mellom 5'-vingesegmentet og 3'-vingesegmentet;
hvori hvert nukleosid til hvert vingesegment omfatter et 2'-O-metoksyetylsukker, hvori hver
10 internukleosidbinding er en fosfortioatbinding og hvori hver cytosinrest er et 5-metylcytosin.
12. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 8–11, hvori det modifiserte oligonukleotidet er enkeltstrenget.
- 15 13. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori forbindelsen er en konjugert antisense-forbindelse.
14. Sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori forbindelsen eventuelt er et salt og en farmasøytisk akseptabel bærer eller
20 fortynningsmiddel.
15. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–13 eller sammensetningen ifølge krav 14, for anvendelse i behandling.
- 25 16. Forbindelsen eller sammensetningen for anvendelse ifølge krav 15, hvori terapien behandler, forhindrer eller bremser progresjon av en sykdom relatert til forhøyet apo(a) og/eller forhøyet Lp(a), eventuelt hvori sykdommen er en inflammatorisk, kardiovaskulær eller metabolsk sykdom, forstyrrelse eller tilstand.