



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2991656 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/113 (2010.01)
A61K 31/7088 (2006.01)
A61K 31/713 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.05.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.12.18
(86)	European Application Nr.	14791557.3
(86)	European Filing Date	2014.05.01
(87)	The European Application's Publication Date	2016.03.09
(30)	Priority	2013.05.01, US, 201361818442 P 2013.05.15, US, 201361823826 P 2013.07.08, US, 201361843887 P 2013.08.29, US, 201361871673 P 2013.09.20, US, 201361880790 P 2014.04.08, US, 201461976991 P 2014.04.30, US, 201461986867 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
	Designated Extension States:	BA ; ME
(73)	Proprietor	Ionis Pharmaceuticals, Inc., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA
(72)	Inventor	PRAKASH, Thazha, P., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA SETH, Punit, P., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA SWAYZE, Eric, E., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA GRAHAM, Mark, J., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	COMPOSITIONS AND METHODS FOR MODULATING APOLIPOPROTEIN C-III EXPRESSION
------	-------	--

(56)	References Cited:	WO-A1-2012/149495 US-A1- 2011 207 799 WO-A1-2012/037254 WO-A2-2012/177947
------	----------------------	--

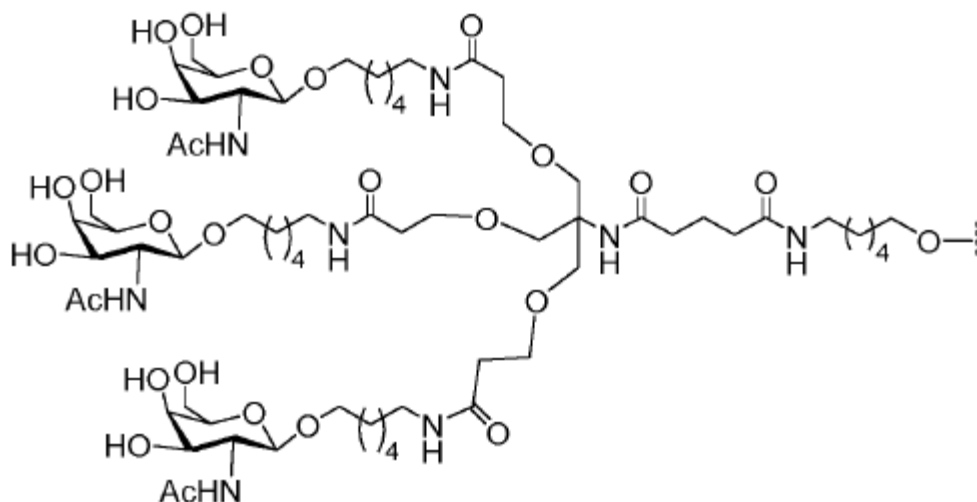
US-B2- 7 598 227

LEE ET AL.: 'Antisense Technology: An Emerging Platform for Cardiovascular Disease Therapeutics' J OF CARDIOVASC TRANS RES vol. 6, 16 July 2013, pages 969 - 980., XP055290797

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

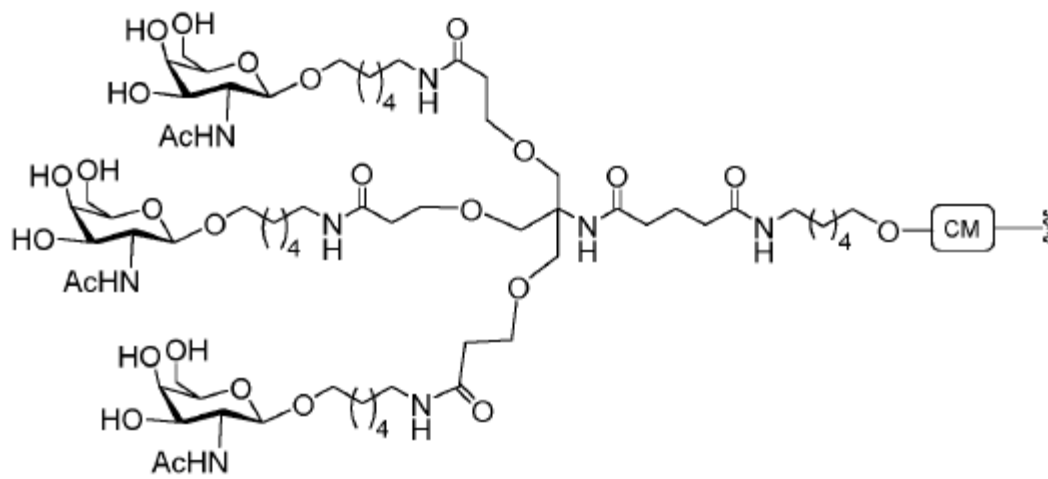
1. Forbindelse omfattende et modifisert oligonukleotid og en konjugatgruppe, hvor det modifiserte oligonukleotidet består av 20 koblede nukleosider og har en nukleobasesekvens omfattende 20 sammenhengende nukleobaser komplementære til en like lang lengde av nukleobaser 3533 til 3552 i SEQ ID NO: 3, hvor
- 5 til en like lang lengde av nukleobaser 3533 til 3552 i SEQ ID NO: 3, hvor nukleobasesekvensen til det modifiserte oligonukleotidet er 100% komplementær til SEQ ID NO: 3; og hvor konjugatgruppen omfatter:



2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor:
- 10 (i) det modifiserte oligonukleotidet omfatter minst ett modifisert sukker, hvor eventuelt: (a) minst ett modifisert sukker er et bicyklisk sukker, eller (b) minst ett modifisert sukker omfatter en 2'-O-metoksyetyl, en begrenset etyl, en 3'-fluor-HNA eller en 4'-(CH₂)_n-O-2' bro, hvor n er 1 eller 2,
- 15 (ii) minst ett nukleosid omfatter en modifisert nukleobase, eventuelt hvor den modifiserte nukleobase er et 5-metylcytosin, og/eller
- (iii) det modifiserte oligonukleotidet omfatter minst en modifisert internukleosidbinding, hvor den modifiserte internukleosidbindingen eventuelt er en fosforotioatinternukleosidbinding.
- 20
3. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2, hvor det modifiserte oligonukleotidet er enkeltstrenget.
4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor
- 25 konjugatgruppen er bundet til det modifiserte oligonukleotidet ved 5'-enden av det modifiserte oligonukleotid.

5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor konjugatgruppen er bundet til det modifiserte oligonukleotid ved 3'-enden av det modifiserte oligonukleotid.

5 6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor konjugatgruppen omfatter:

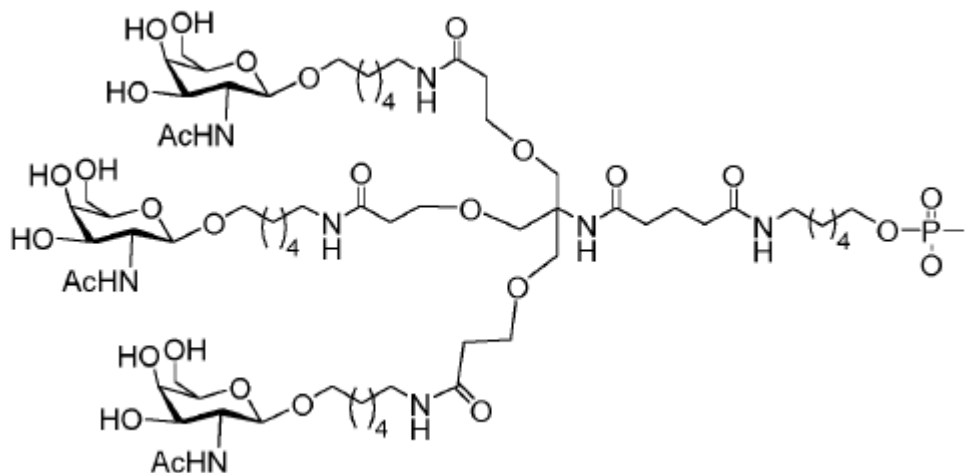


hvor den spaltbare delen (CM) er en binding eller gruppe som er i stand til å bli splittet under fysiologiske forhold.

10

7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor konjugatgruppen omfatter:

8.



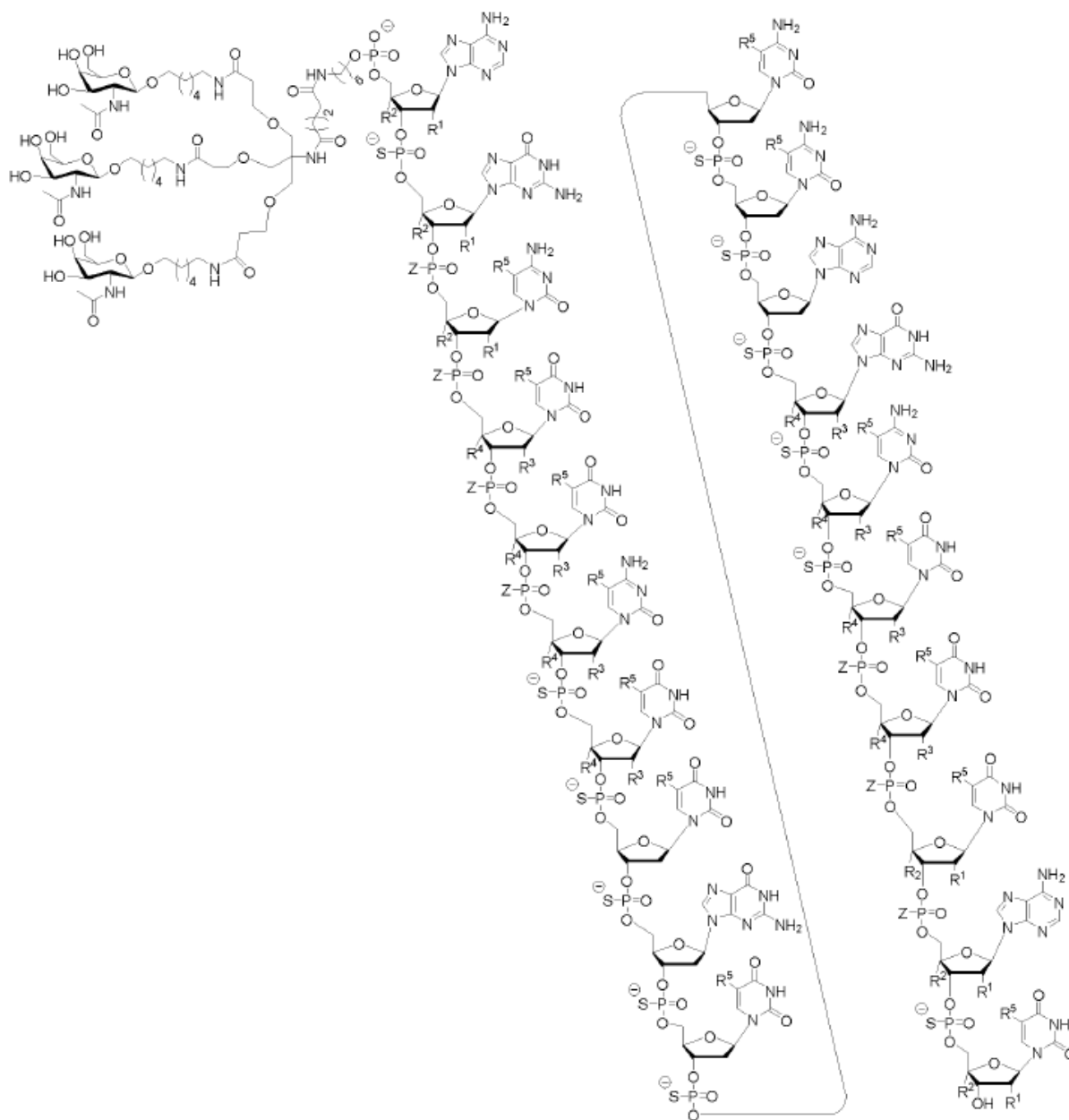
15

9. Forbindelse ifølge krav 1, hvor det modifiserte oligonukleotid omfatter:
 et gapssegment bestående av koblete deoksynukleosider;
 et 5'-endeselement bestående av koblete nukleosider;
 et 3'-endeselement bestående av koblete nukleosider;

hvor gapssegmentet er plassert mellom 5'-endeselementet og 3'-endeselementet og hvor hvert nukleosid i hvert endeselement omfatter et modifisert sukker.

- 5 10. Forbindelse ifølge krav 1, hvor det modifiserte oligonukleotidet omfatter:
et gapssegment bestående av ti koblede deoksynukleosider;
et 5'-endeselement bestående av fem koblede nukleosider;
et 3'-endeselement bestående av fem koblede nukleosider;
hvor gapssegmentet er plassert mellom 5'-endeselementet og 3'-endeselementet,
10 hvor hvert nukleosid i hvert endeselement omfatter et 2'-O-metoksyetyl-sukker, og
hvor hvert cytosinresidu er et 5-metylcytosin.
11. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor hver
internukleosidbinding av det modifiserte oligonukleotid er en fosforotioat-binding.
15
12. Forbindelse ifølge krav 1, hvor det modifiserte oligonukleotidet består av 20
koblede nukleosider med nukleobasesekvensen av SEQ ID NO: 87, hvor det
modifiserte oligonukleotidet omfatter: :
et gapssegment bestående av ti koblede deoksynukleosider;
20 et 5'-endeselement bestående av fem koblede nukleosider;
et 3'-endeselement bestående av fem koblede nukleosider;
hvor gapssegmentet er plassert mellom 5'-endeselementet og 3'-
endeselementet, hvor hvert nukleosid i hvert endeselement omfatter et 2'-O-
metoksyetyl-sukker, hvor hver internukleosidbinding er en fosforotioatbinding og
25 hvor hvert cytosinresidu er et 5-metylcytosin.

13. Forbindelse ifølge krav I, med formel:



hvor enten R^1 er $-OCH_2CH_2OCH_3$ (MOE) og R^2 er H; eller R^1 og R^2 sammen danner en bro,

- 5 hvor R^1 er $-O-$ og R^2 er $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, eller $-CH_2CH_2-$, og R^1 og R^2 er direkte koblet slik at den resulterende bro er valgt fra: $-O-CH_2-$, $-O-CH(CH_3)-$, og $-OCH_2CH_2-$;

og for hvert par av R^3 og R^4 på den samme ringen, uavhengig for hver ring: enten er R^3 valgt fra H og $-OCH_2CH_2OCH_3$ og R^4 er H; eller R^3 og R^4 sammen danner

- 10 en bro, hvor R^3 er $-O-$,

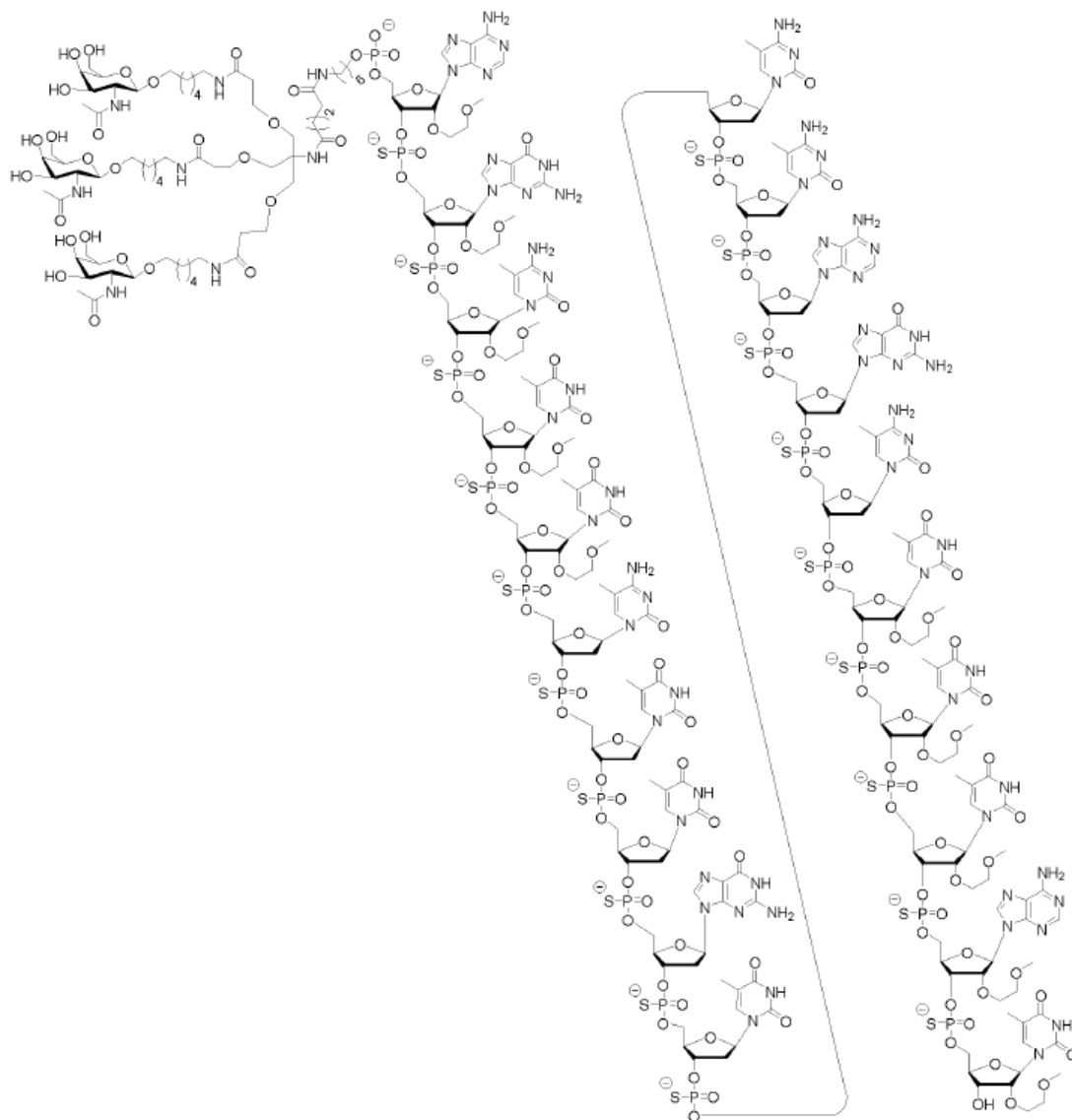
og R^4 er $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, eller $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ og R^3 og R^4 er direkte koblet slik at den resulterende bro er valgt fra: $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, og $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$;

og R^5 er valgt fra H og $-\text{CH}_3$;

og Z er valgt fra S^- og O^- .

5

14. Forbindelse ifølge krav I, med formel:



15. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor forbindelsen er i form av en salt, hvor forbindelsen eventuelt er i form av et natrium- og / eller kaliumsalt.

10

16. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-14, og et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærer.
- 5 17. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-14 eller en sammensetning ifølge krav 15, for anvendelse i terapi.
18. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-14 eller en sammensetning ifølge krav 15, for anvendelse i:
- 10 a) forhindre, behandle, forbedre eller bremse progresjonen av en hjerte, metabolsk og/eller inflammatorisk sykdom, lidelse eller tilstand; eller
- b) behandling, forhindring eller bremsing av progresjonen av hypertriglyseridemi, FCS, pankreatitt, diabetes eller dyslipidemi.