



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2992098 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/113 (2010.01)
A61K 31/7088 (2006.01)
A61K 31/713 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.07.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.03.27
(86)	European Application Nr.	14791344.6
(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
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge

(54)	Title	COMPOSITIONS AND METHODS FOR MODULATING HBV AND TTR EXPRESSION
------	-------	---

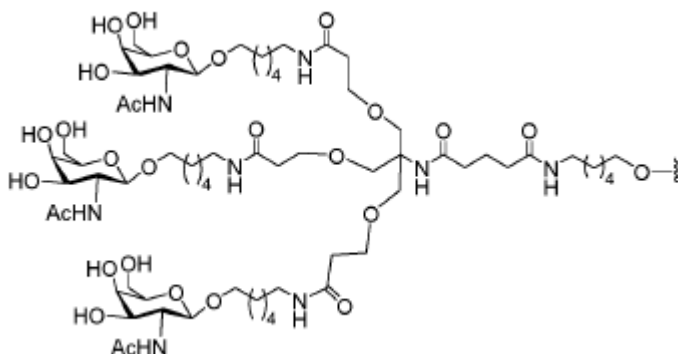
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/139917 WO-A1-2012/037254 WO-A1-2013/033230 US-A1- 2012 225 927 US-A1- 2013 035 366 WO-A2-2009/073809
------	----------------------	--

MACHIDA ET AL.: 'Postmortem findings in a patient with cerebral amyloid angiopathy actively treated with corticosteroid' AMYLOID vol. 19, 21 April 2012, pages 47 - 49, XP008181111
KUROSAWA ET AL.: 'Selective silencing of a mutant transthyretin allele by small interfering RNAs' BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS vol. 337, no. ISS. 3, 25 November 2005, pages 1012 - 1018, XP027218514

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 konjugat-gruppe, hvor det modifiserte oligonukleotidet består av 12 til 30 koblede nukleosider og har en nukleobasesekvens minst 85% komplementær til SEQ ID NO: 1 som koder for hepatitt B-virus (HBV), og hvor konjugat-gruppen består av:



2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor det modifiserte oligonukleotidet omfatter minst ett modifisert sukker, eventuelt hvor
- a. minst ett modifisert sukker:
 - i. er et bisyklisk sukker; og / eller
 - ii. omfatter et 2'-O-metoksyetyl, et begrenset etyl eller en 4'-(CH₂)_n-O-2'-bro, hvor n er 1 eller 2;
 - b. minst ett nukleosid omfatter en modifisert nukleobase, eventuelt hvor den modifiserte nukleobasen er en 5-metylcytosin;
 - c. konjugat-gruppen er koblet til det modifiserte oligonukleotidet ved:
 - i. 5'-enden av det modifiserte oligonukleotidet; eller
 - ii. 3'-enden av det modifiserte oligonukleotidet;
 - d. hver internukleosidbinding av det modifiserte oligonukleotidet er valgt fra en fosfodiester-internukleosidbinding og en fosfortioat-internukleosidbinding, eventuelt hvor det modifiserte oligonukleotid omfatter:
 - i. minst 5 fosfodiester-internukleosidbindinger; eller
 - ii. minst seks fosfortioat-internukleosidbindinger;
 - e. det modifiserte oligonukleotidet er:
 - i. enkelt-kjedet; eller
 - ii. dobbelt-kjedet;
 - f. det modifiserte oligonukleotidet omfatter:
 - et gap-segment bestående av koblede deoksynukleosider;
 - et 5'-vingesegment bestående av koblede nukleosider;
 - et 3'-vingesegment bestående av koblede nukleosider;

hvor gap-segmentet er plassert mellom 5'-vingesegmentet og 3'-vingesegmentet og hvor hvert nukleosid av hvert vingesegmentet omfatter et 2'-O-metoksyetylsukker eller begrenset etylsukker, hvor hver internukleosidbinding er en fosforotioat-binding; og hvor hver cytosin er en 5-metylcytosin;

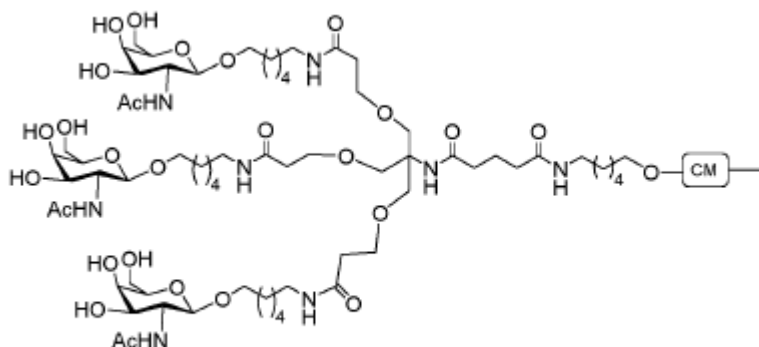
g. nukleobasesekvensen av det modifiserte oligonukleotidet er:

- i. minst 90% komplementær til SEQ ID NO: 1;
- ii. minst 95% komplementær til SEQ ID NO: 1; eller
- iii. 100% komplementær til SEQ ID NO: 1;

h. det modifiserte oligonukleotidet:

- i. omfatter nukleobasesekvensen som er avhengig av SEQ ID NOs: 3-11; eller
- ii. består av koblede nukleosider bestående av nukleobasesekvensen av noen av SEQ ID NOs: 3-11;

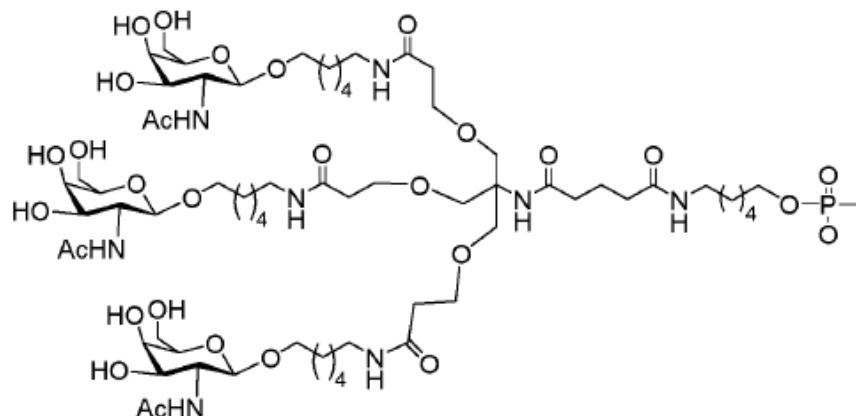
i. konjugat-gruppen omfatter:



;

hvor den spaltbare gruppen (CM) er en binding eller gruppe som er i stand til å bli splittet under fysiologiske forhold; og / eller

j. konjugatgruppen omfatter:



3. Forbindelse ifølge krav 1, hvori det modifiserte oligonukleotidet består av 20 koblede nukleosider som har en nukleobasesekvens bestående av SEQ ID NO: 3, og hvor det modifiserte oligonukleotidet omfatter:

- et gap-segment bestående av ti koblede deoksynukleosider;
- 5 et 5'-vingesegment bestående av fem koblede nukleosider;
- et 3'-vingesegment bestående av fem koblede nukleosider;
- hvor gap-segmentet er plassert mellom 5'-vingesegmentet og 3'-vingesegmentet, hvor hvert nukleosid av hvert vingesegmentet omfatter et 2'-O-metoksyetylsukker og hvor hver cytosinrest er en 5-metylcytosin.

10

4. Forbindelse ifølge krav 1, hvori det modifiserte oligonukleotidet består av 20 koblede nukleosider som har en nukleobasesekvens bestående av SEQ ID NO: 4, og hvor det modifiserte oligonukleotidet omfatter:

- et gap-segment bestående av ti koblede deoksynukleosider;
- 15 et 5'-vingesegment bestående av fem koblede nukleosider;
- et 3'-vingesegment bestående av fem koblede nukleosider;
- hvor gap-segmentet er plassert mellom 5'-vingesegmentet og 3'-vingesegmentet, hvor hvert nukleosid av hvert vingesegmentet omfatter et 2'-O-metoksyetylsukker og hvor hver cytosinrest er en 5-metylcytosin.

20

5. Forbindelse ifølge krav 1, hvori det modifiserte oligonukleotidet består av 20 koblede nukleosider som har en nukleobasesekvens bestående av SEQ ID NO: 7,6 eller 8, og hvor det modifiserte oligonukleotidet omfatter:

- et gap-segment bestående av 10 koblede deoksynukleosider;
- 25 et 5'-vingesegment bestående av 6 koblede nukleosider;
- et 3'-vingesegment bestående av 4 koblede nukleosider;
- hvor gap-segmentet er plassert mellom 5'-vingesegmentet og 3'-vingesegmentet, hvor hvert nukleosid av hvert vingesegmentet omfatter et 2'-O-metoksyetylsukker og hvor hver cytosinrest er en 5-metylcytosin.

30

6. Forbindelse ifølge krav 1, hvori det modifiserte oligonukleotidet består av 17 koblede nukleosider som har en nukleobasesekvens bestående av SEQ ID NO: 5, og hvor det modifiserte oligonukleotidet omfatter:

- et gap-segment bestående av 10 koblede deoksynukleosider;
- 35 et 5'-vingesegment bestående av 3 koblede nukleosider;
- et 3'-vingesegment bestående av 4 koblede nukleosider;

hvor gap-segmentet er plassert mellom 5'-vingesegmentet og 3'-vingesegmentet, hvor hvert nukleosid av hvert vingesegmentet omfatter et 2'-O-metoksyetylsukker og hvor hver cytosinrest er en 5-metylcytosin.

5 7. Forbindelse ifølge krav 1, hvori det modifiserte oligonukleotidet består av 16 koblede nukleosider som har en nukleobasesekvens bestående av SEQ ID NO: 10, og hvor det modifiserte oligonukleotidet omfatter:

et gap-segment bestående av 10 koblede deoksynukleosider;

et 5'-vingesegment bestående av 2 koblede nukleosider;

10 et 3'-vingesegment bestående av 4 koblede nukleosider;

hvor gap-segmentet er plassert mellom 5'-vingesegmentet og 3'-vingesegmentet; hvor de 2 koblede nukleosidene i 5'-vingesegmentet omfatter en 2'-O-metoksyetylsukker og en begrenset etylsukker i 5'- til 3'-retningen; hvor de 4 koblede nukleosidene i 3'-vingesegmentet omfatter et begrenset etylsukker, et 2'-O-metoksyetylsukker, et begrenset etylsukker og et 2'-O-metoksyetylsukker i 5'- til 3'-retningen; og hvor hver cytosinrest er en 5-metylcytosin.

8. Forbindelse ifølge krav 1, hvori det modifiserte oligonukleotidet består av 16 koblede nukleosider som har en nukleobasesekvens bestående av SEQ ID NO: 9, og hvor det modifiserte oligonukleotidet omfatter:

et gap-segment bestående av 10 koblede deoksynukleosider;

et 5'-vingesegment bestående av 3 koblede nukleosider;

et 3'-vingesegment bestående av 3 koblede nukleosider;

hvor gap-segmentet er plassert mellom 5'-vingesegmentet og 3'-vingesegmentet; hvor de 3 koblede nukleosidene i 5'-vingesegmentet omfatter et 2'-O-metoksyetylsukker, et begrenset etylsukker, et begrenset etylsukker i 5'- til 3'-retningen; hvor de 3 koblede nukleosidene i 3'-vingesegmentet omfatter et begrenset etylsukker, et begrenset etylsukker, et 2'-O-metoksyetylsukker i 5'- til 3'-retningen; og hvor hver cytosinrest er en 5-metylcytosin.

30

9. Forbindelse ifølge krav 1, hvori det modifiserte oligonukleotidet består av 18 koblede nukleosider som har en nukleobasesekvens bestående av SEQ ID NO: 11, og hvor det modifiserte oligonukleotidet omfatter:

et gap-segment bestående av 8 koblede deoksynukleosider;

35 et 5'-vingesegment bestående av 5 koblede nukleosider;

et 3'-vingesegment bestående av 5 koblede nukleosider;

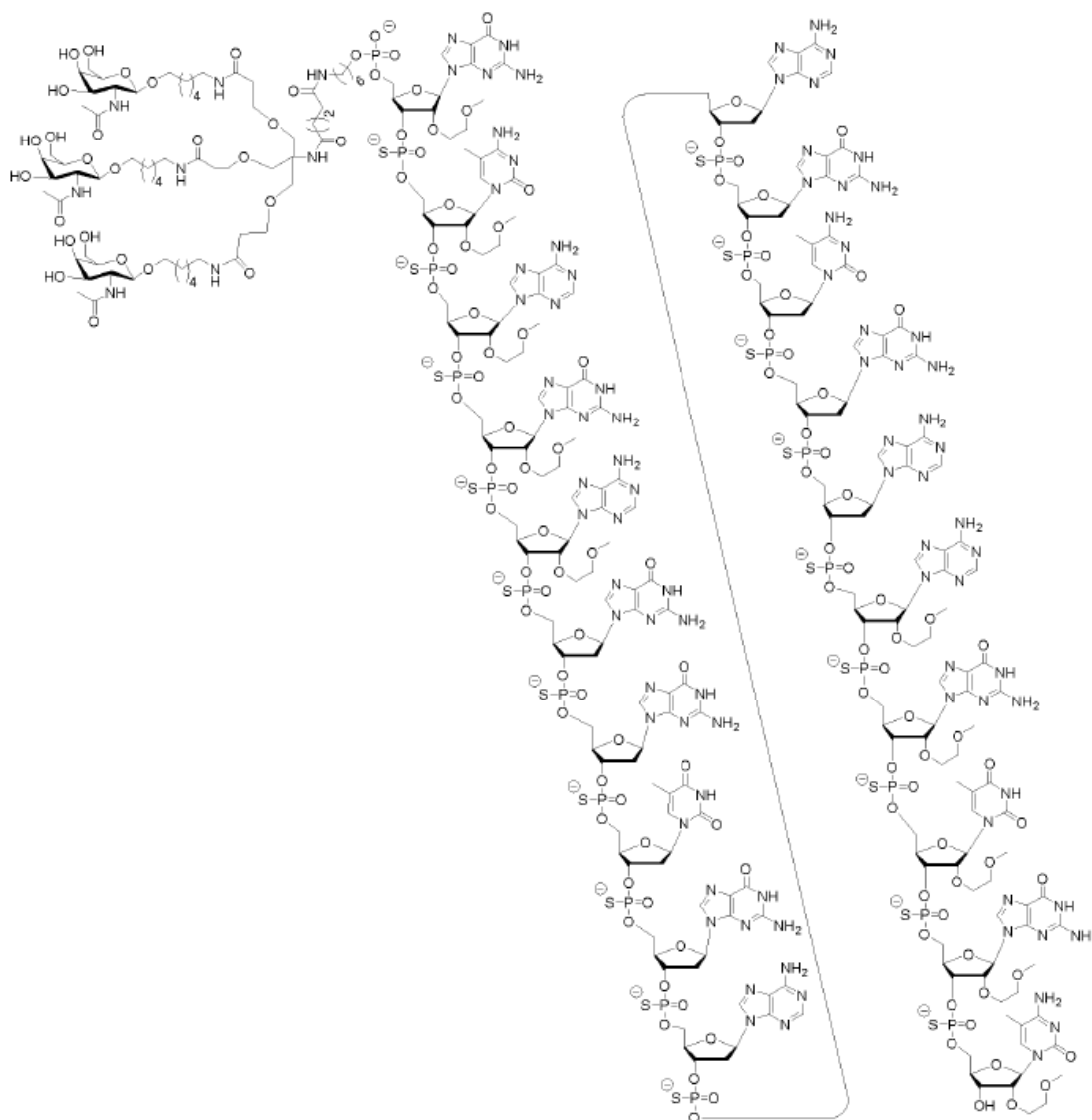
hvor gap-segmentet er plassert mellom 5'-vingesegmentet og 3'-vingesegmentet; hvor de 5 koblede nukleosidene i 5'-vingesegmentet omfatter et

begrenset etylsukker, et deoksysukker, et begrenset etylsukker, et deoksysukker og et begrenset etylsukker i 5'- til 3'-retningen; hvor hver av de 5 koblete nukleosidene i 3'-vingesegmentet omfatter et 2'-O-metoksyetyl-sukker; og hvor hver cytosinrest er en 5-metylcytosin.

5

10. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3-9, hvor
- a. hver internukleosidbinding av det modifiserte oligonukleotidet er en fosfortioat-binding;
 - b. hver internukleosidbinding av det modifiserte oligonukleotidet er valgt
10 fra en fosfodiester-internukleosidbinding og en fosfortioat-internukleosidbinding;
 - c. det modifiserte oligonukleotidet omfatter minst 2 fosfodiester-internukleosidbindinger;
 - d. det modifiserte oligonukleotidet omfatter færre enn 14 fosfortioat-
15 bindinger, eventuelt hvor det modifiserte oligonukleotid omfatter færre enn 13 fosfortioat-bindinger; eller
 - e. det modifiserte oligonukleotid er enkelt-strengt.

11. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen består av formelen:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

12. Sammensetning omfattende en forbindelse ifølge hvilket som helst av
5 kravene 1-11 og en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel.
13. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller sammensetning
ifølge krav 12, for anvendelse i behandling av en HBV-relatert sykdom, lidelse eller
tilstand, eventuelt hvor sykdommen, lidelsen eller tilstanden er gulsott,
10 leverbetennelse, leverfibrose, betennelse, levercirrhose, leversvikt, leverkreft,
diffus hepatocellular inflammatorisk sykdom, hemofagocytisk syndrom, serum
hepatitt, HBV viremia eller leversykdom relatert transplantasjon.
14. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller sammensetning
15 ifølge krav 12, for anvendelse i reduksjon av HBV antigen-nivåer i et individ infisert
med HBV, eventuelt hvor HBV-antigenet er HBsAG eller HBeAG.