



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3013959 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/113 (2010.01)
A61K 31/712 (2006.01)
A61K 47/54 (2017.01)
A61P 3/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.03.09
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.12.04
(86)	European Application Nr.	14739708.7
(86)	European Filing Date	2014.06.27
(87)	The European Application's Publication Date	2016.05.04
(30)	Priority	2013.06.27, EP, 13174092 2013.11.14, EP, 13192930 2013.11.14, EP, 13192938 2014.01.30, EP, 14153253 2014.05.14, EP, 14168331 2013.11.14, WO, PCT/EP13/073858
(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	Roche Innovation Center Copenhagen A/S, Fremtidsvej 3, 2970 Hørsholm, Danmark
(72)	Inventor	ALBÆK, Nanna, Ferskengangen 22, DK-3460 Birkerød, Danmark HEDTJÄRN, Maj, Kenny Drews vej 83 2. Lejl. 1, 2450 Copenhagen SV, Danmark LINDHOLM, Marie, Davidshallsgatan 15, 211 45 Malmö, Sverige NIELSEN, Niels Fisker, Marsk Stigs Allé 5A, 2880 Bagsværd, Danmark PETRI, Andreas, Fremtidsvej 3, DK-2970 Hørsholm, Danmark RAVN, Jacob, Skebyvej 5, DK-2740 Skovlunde, Danmark
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, 1260 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	ANTISENSE OLIGOMERS AND CONJUGATES TARGETING PCSK9
------	-------	---

(56)	References Cited:	WO-A1-2009/127680 WO-A1-2011/009697 WO-A2-2012/083046 WO-A2-2012/058693 WO-A2-2009/148605
------	----------------------	---

WO-A2-2009/134487

WO-A2-2009/073809

WO-A2-2008/043753

WO-A1-2014/179620

EVELINE P. VAN POELGEEST ET AL: "Acute Kidney Injury During Therapy With an Antisense Oligonucleotide Directed Against PCSK9", AMERICAN JOURNAL OF KIDNEY DISEASES., vol. 62, no. 4, 1 October 2013 (2013-10-01), pages 796-800, XP055378842, US ISSN: 0272-6386, DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.02.359

MANOHARAN MUTHIAH: "Oligonucleotide conjugates as potential antisense drugs with improved uptake, biodistribution, targeted delivery, and mechanisms of action", ANTISENSE & NUCLEIC ACID DRUG DEVELOPMENT, MARY ANN LIEBERT, INC., NEW YORK, US, vol. 12, no. 2, 1 April 2002 (2002-04-01), pages 103-128, XP002557015, ISSN: 1087-2906, DOI: 10.1089/108729002760070849 [retrieved on 2004-06-08]

YU BO ET AL: "Targeted Delivery Systems for Oligonucleotide Therapeutics", THE AAPS JOURNAL, SPRINGER US, BOSTON, vol. 11, no. 1, 19 March 2009 (2009-03-19) , pages 195-203, XP035719012, DOI: 10.1208/S12248-009-9096-1 [retrieved on 2009-03-19]

Balkrishen Bhat ET AL: "RG-101, a GalNAc-conjugated anti-miR Employing a Unique Mechanism of Action by Targeting Host Factor MicroRNA-122 (miR-122), Demonstrates Potent Activity and Reduction of HCV in Preclinical Studies", , 4 November 2013 (2013-11-04), XP055113633, Retrieved from the Internet: URL: http://www.regulusrx.com/wp-content/uploads/2013/11/RT13-002-Neben_AASLD-LFP_fin al.pdf [retrieved on 2014-04-11]

MAIER M A ET AL: "Synthesis of antisense oligonucleotides conjugated to a multivalent carbohydrate cluster for cellular targeting", BIOCONJUGATE CHEMISTRY, ACS, WASHINGTON, DC, US, vol. 14, 1 January 2003 (2003-01-01), pages 18-29, XP002510288, ISSN: 1043-1802, DOI: 10.1021/BC020028V [retrieved on 2002-12-03]

ZHENG SU-JUN ET AL: "Distribution and anti-HBV effects of antisense oligodeoxynucleotides conjugated to galactosylated poly-L-lysine", WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY, WJG PRESS, CN, [Online] vol. 9, no. 6, 1 January 2003 (2003-01-01) , pages 1251-1255, XP002510287, ISSN: 1007-9327

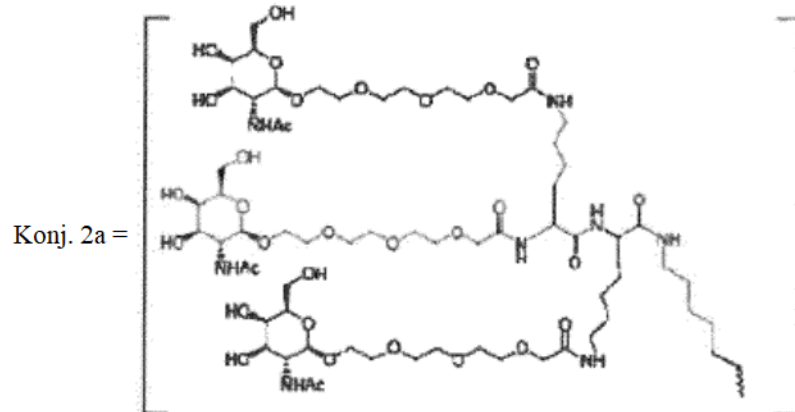
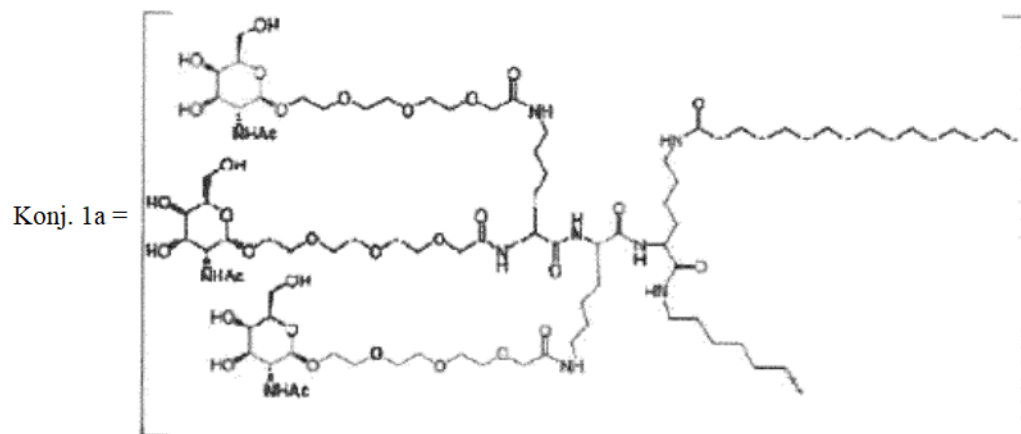
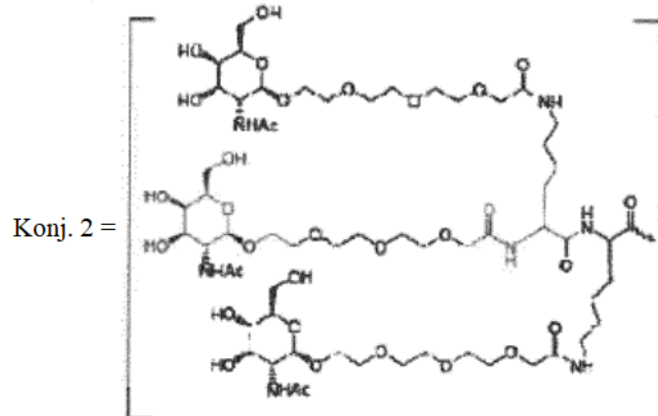
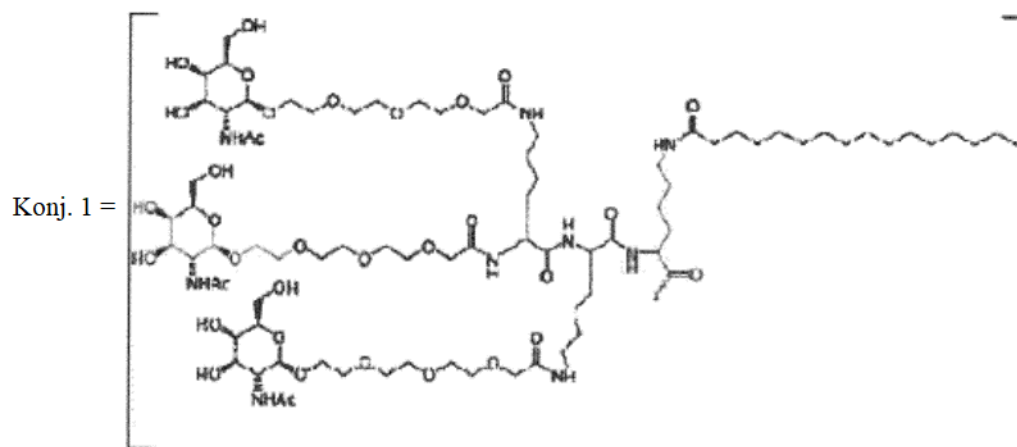
ERIK A.L. BIESSEN ET AL: "Targeted delivery of oligodeoxynucleotides to parenchymal liver cells in vivo", BIOCHEMICAL JOURNAL, vol. 340, no. 3, 15 June 1999 (1999-06-15) , pages 783-792, XP055101395, ISSN: 0264-6021, DOI: 10.1042/0264-6021:3400783

EVELINE P. VAN POELGEEST ET AL: "Antisense-mediated reduction of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): a first-in-human randomized, placebo-controlled trial : Antisense-mediated reduction of PCSK9, a first-in-human study", BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY., vol. 80, no. 6, 24 October 2015 (2015-10-24), pages 1350-1361, XP055538768, GB ISSN: 0306-5251, DOI: 10.1111/bcp.12738

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. Antisense-oligonukleotidkonjugat, omfattende
 - a. antisense-oligomer (A) på mellom 16-22 nukleotider i lengde, som omfatter en
5 kontinuerlig sekvens på 16 nukleotider som er komplementære med en tilsvarende lengde av SEQ ID NO 31, og hvori antisense-oligomeren er en LNA-gapmer, og
 - b. minst én asialoglykoproteinreseptormålrettende konjugatdel (C) kovalent festet til oligomeren (A).
- 10 2. Antisense-oligonukleotidkonjugatet ifølge krav 1, hvori sekvensen til antisense-oligomeren (A) omfatter den kontinuerlige sekvensen SEQ ID NO 26.
3. Antisense-oligonukleotidkonjugatet ifølge krav 1, hvori sekvensen til antisense-oligomeren omfatter en kontinuerlig sekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO 2 og
15 SEQ ID NO 3.
4. Antisense-oligonukleotidkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori konjugatdelen (C) omfatter en N-acetylgalaktosamindel (GalNAc-del), så som en mono-valent, di-valent, trivalent eller tetra-valent GalNAc-del.
20
5. Antisense-oligonukleotidkonjugatet ifølge krav 4, hvori konjugatdelen (C) omfatter en tri-valent GalNAc-del.
6. Antisense-oligonukleotidkonjugatet ifølge krav 5, hvori den trivalente GalNAc-delen
25 velges fra gruppen som består av konj. 1, 2, 1a og 2a:



7. Antisense-oligonukleotidkonjugatet ifølge krav 1, som velges fra gruppen som består av SEQ ID NO 18 og SEQ ID NO 19.

8. Antisense-oligonukleotidkonjugatet ifølge krav 6, hvori antisense-oligomeren (A) konjugeres til konjugatdelen (C) via en bindeleddregion (B og/eller Y) posisjonert mellom den kontinuerlige sekvensen av oligomeren og konjugatdelen.

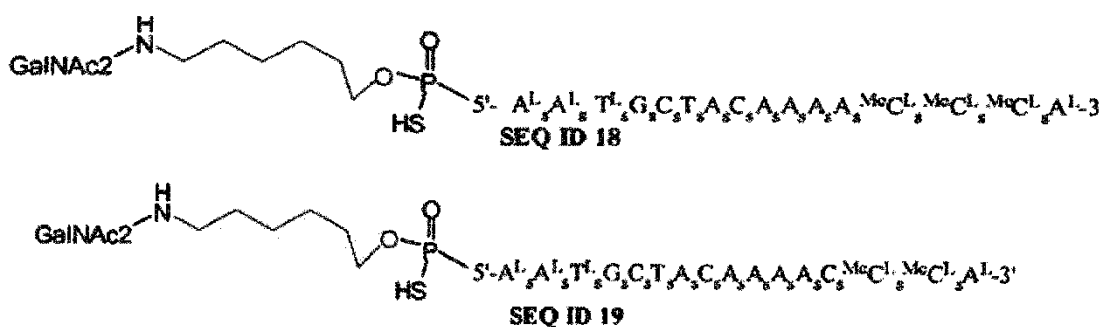
9. Antisense-oligonukleotidkonjugatet ifølge krav 8, hvori bindeleddet velges fra en C6- til C12-aminoalkylgruppe eller et biospaltbart fosfatnukleotidbindeledd omfattende mellom 1 og 6 nukleotider.

10. Antisense-oligonukleotidet ifølge krav 1, hvori den kontinuerlige sekvensen omfatter affinitetsforbedrende nukleotidanaloger.

11. Antisense-oligonukleotidet ifølge krav 10, hvori nukleotidanalogene er sukkermodifiserte nukleotider uavhengig eller avhengig valgt fra gruppen som består av 2'-O-alkyl-RNA-enheter, 2'-OMe-RNA-enheter, 2'-amino-DNA-enheter og 2'-fluor-DNA-enheter.

12. Antisense-oligonukleotidet ifølge krav 11, hvori oligomeren omfatter én av flere nukleosidbindinger valgt fra gruppen som består av fosfortioat, fosforditioat og boranfosfat.

13. Antisense-oligonukleotidkonjugatet ifølge krav 1, hvori oligonukleotidkonjugatet består av SEQ ID NO 18 eller SEQ ID NO 19



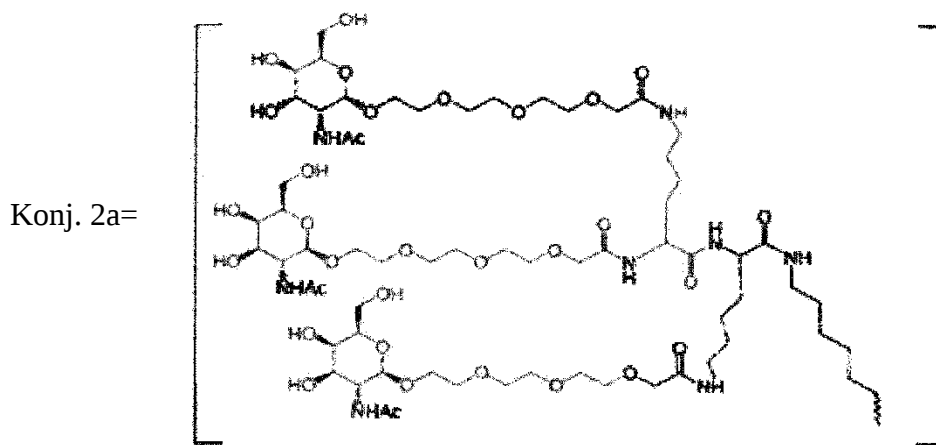
hvor en hevet skrift^L identifiserer en beta-D-oksy-LNA-enhet, et

^{Me}C identifiserer et 5-metylcytosin,

en senket skrift_s identifiserer en fosfortioatinternukleosidbinding, og hvori



er en konj. 2a-asialoglykoproteinreseptor som er målrettet mot konjugatdelen



5

14. Oligomer med mellom 16-20 nukleotider i lengde, som omfatter en kontinuerlig sekvens på 16 nukleotider som er komplementære med en tilsvarende lengde av SEQ ID NO 31, hvori oligomeren er en LNA-gapmer.

10 15. Oligomeren ifølge krav 14, hvori den kontinuerlige sekvensen omfatter affinitetsforbedrende nukleotidanaloger uavhengig eller avhengig valgt fra gruppen som består av 2'-O-alkyl-RNA-enheter, 2'-OMe-RNA-enheter, 2'-amino-DNA enheter, og 2'-fluor-DNA-enheter.

15 16. Oligomeren ifølge et hvilket som helst av kravene 14 til 15, hvori oligomeren omfatter én eller flere nukleosidbindinger valgt fra gruppen som består av fosfortioat, fosforditioat og boranfosfat.

17. Oligomeren ifølge et hvilket som helst av kravene 14 til 16, som omfatter en kontinuerlig sekvens av SEQ ID NO 2 eller SEQ ID NO 3.

18. Farmasøytisk sammensetning omfattende oligomeren eller antisense-oligonukleotidkonjugatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 17 og et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel, bærer, salt eller adjuvans.

19. Oligomeren eller antisense-oligonukleotidkonjugatet eller farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 18, for anvendelse som et medikament.

5 20. Oligomeren eller antisense-oligonukleotidkonjugatet eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 19 for anvendelse i behandling av hyperkolesterolemi eller beslektet lidelse, så som en lidelse valgt fra gruppen som består av aterosklerose, hyperlipidemi, hyperkolesterolemi, familiær hyperkolesterolemi, f.eks. med økning av funksjonsmutasjoner i PCSK9, HDL/LDL-kolesterolubalanse, dyslipidemier, f.eks.
10 familiær hyperlipidemi (FCHL) eller familiær hyperkolesterolemi (FHC), ervervet hyperlipidemi, statinresistent hyperkolesterolemi, koronar arteriesykdom (CAD) og hjerteinfarktsykdom (CHD).

21. In vitro-fremgangsmåte for inhibering av PCSK9 i en celle som uttrykker PCSK9,
15 fremgangsmåten omfattende administrering av en oligomer eller antisense-oligonukleotidkonjugat eller farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 18 til cellen.