



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3087183 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.11.16
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.08.26
(86)	European Application Nr.	14874081.4
(86)	European Filing Date	2014.12.24
(87)	The European Application's Publication Date	2016.11.02
(30)	Priority	2013.12.24, US, 201361920652 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	FREIER, Susan, M., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA GRAHAM, Mark, J., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA CROOKE, Rosanne, M., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA

(54)	Title	MODULATION OF ANGIOPOIETIN-LIKE 3 EXPRESSION
(56)	References Cited:	WO-A2-2013/142571 WO-A2-2004/072046 WO-A2-2012/177784 WO-A2-2011/085271 US-A1- 2011 243 948 US-A1- 2013 023 579 MARK J. GRAHAM ET AL: "Cardiovascular and Metabolic Effects of ANGPTL3 Antisense Oligonucleotides", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, THE - NEJM -, 6 June 2017 (2017-06-06), XP055381213, ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoa1701329 & MARK J. GRAHAM ET AL: "Cardiovascular and Metabolic Effects of ANGPTL3 Antisense Oligonucleotides SUPPLEMENTARY APPENDIX", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, THE - NEJM -, 6 June 2017 (2017-06-06), XP055381234, ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoa1701329

SEHGAL ALFICA ET AL: "Liver as a target for oligonucleotide therapeutics", JOURNAL OF HEPATOLOGY, vol. 59, no. 6, 1 December 2013 (2013-12-01), pages 1354-1359, XP028775443, ISSN: 0168-8278, DOI: 10.1016/J.JHEP.2013.05.045

GAO ET AL.: 'Angiopoietin-like protein 3 regulates the motility and permeability of podocytes by altering nephrin expression in vitro' BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS vol. 399, no. 1, 13 August 2010, pages 31 - 36, XP027207740 DOI: 10.1016/J.BBRC.2010.07.027

GIUSEPPE DANILO NORATA ET AL: "Gene silencing approaches for the management of dyslipidaemia", TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES., vol. 34, no. 4, 1 April 2013 (2013-04-01), pages 198-205, XP055382603, GB ISSN: 0165-6147, DOI: 10.1016/j.tips.2013.01.010

YU HAIBO ET AL: "Effects of ANGPTL3 antisense oligodeoxynucleotides transfection on the cell growths and invasion of human hepatocellular carcinoma cells.", HEPATO-GASTROENTEROLOGY, vol. 58, no. 110-111, 1 September 2011 (2011-09-01), pages 1742-1746, XP055131821, DE ISSN: 0172-6390, DOI: 10.5754/hge10647

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 bestående av 17 til 30 koblede nukleosider og omfattende en nukleobasesekvens omfattende minst 17 sammenhengende nukleobaser komplementær til en like lang del av nukleobaser 1140 til 1159 ifølge SEKV ID NR: 1, hvor nukleobasesekvensen til det modifiserte oligonukleotidet er minst 80% komplementær til SEKV ID NR: 1, og hvor det modifiserte oligonukleotidet omfatter minst ett modifisert sukker, minst én modifisert internukleosidbinding og/eller minst én modifisert nukleobase, eller et salt derav.
2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor det modifiserte oligonukleotidet består av 18 til 24, 19 til 22 eller 20 koblede nukleosider.
3. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor nukleobasesekvensen til det modifiserte oligonukleotidet er minst 85%, minst 90%, minst 95%, eller 100% komplementær til SEKV ID NR: 1.
4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor det modifiserte oligonukleotidet omfatter minst 17, minst 18, minst 19, eller minst 20 sammenhengende nukleobaser av nukleobasesekvensen ifølge SEKV ID NR: 77.
5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor
 - (a) det modifiserte oligonukleotidet er enkeltstrenget;
 - (b) minst en internukleosidbinding er en modifisert internukleosidbinding, eventuelt hvor minst en internukleosidbinding er en tiofosfatinternukleosidbinding;
 - (c) det modifiserte oligonukleotidet omfatter minst ett modifisert sukker, eventuelt hvor minst ett modifisert sukker:
 - (i) er et bisyklisk sukker; eller
 - (ii) omfatter et 2'-O-metoksyetyl, et begrenset etyl, et 3'-fluor-HNA eller en 4'-(CH₂)_n-O-2' bro, hvor n er 1 eller 2; og/eller
 - (d) minst ett nukleosid omfatter en modifisert nukleobase, eventuelt hvor den modifiserte nukleobasen er et 5-metylcytosin.
6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor det modifiserte oligonukleotidet omfatter:
 - et gapsegment bestående av koblede deoksynukleosider;
 - et 5'-vingesegment bestående av koblede nukleosider; og

et 3'-vingesegment bestående av koblede nukleosider,
hvor gapsegmentet er plassert mellom 5'-vingesegmentet og 3'-
vingesegmentet, og hvor hvert nukleosid av hvert vingesegment omfatter et
modifisert sukker.

5

7. Forbindelse ifølge krav 6, hvor det modifiserte oligonukleotidet består av 20
koblede nukleosider og omfatter:

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

10

8. Forbindelse ifølge krav 6, hvor det modifiserte oligonukleotidet består av 20
koblede nukleosider.

9. Forbindelse omfattende et modifisert oligonukleotid bestående av 20 koblede
nukleosider og med en nukleobasesekvens omfattende minst 14 sammenhengende
nukleobaser ifølge SEKV ID NR: 77, eller et salt derav, hvor det modifiserte
oligonukleotidet omfatter:

20

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

25

30

10. Modifisert oligonukleotid bestående av 20 koblede nukleosider og med en
nukleobasesekvens omfattende minst 14 sammenhengende nukleobaser ifølge SEKV
ID NR: 77, eller et salt derav, hvor det modifiserte oligonukleotidet omfatter:

et gapsegment bestående av ti koblede deoksynukleosider;
et 5'-vingesegment bestående av fem koblede nukleosider; og
et 3'-vingesegment bestående av fem koblede nukleosider,

35

hvor gapsegmentet er plassert mellom 5'-vingesegmentet og 3'-vingesegmentet, hvor hvert nukleosid av hvert vingesegment omfatter et 2'-O-metoksyetylsukker, hvor minst en internukleosidbinding er en tiofosfatbinding og hvor hver cytosinrest er et 5-metylcytosin.

5

11. Sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, eller modifisert oligonukleotid ifølge krav 10, og en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel.

10

12. Sammensetning omfattende en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9 og 11, eller modifisert oligonukleotid ifølge krav 10 eller krav 11, for anvendelse i terapi.

15

13. Forbindelse ifølge krav 9 eller modifisert oligonukleotid ifølge krav 10, for anvendelse behandling, forebygging eller bremsing av progresjon av en sykdom relatert til forhøyet ANGPTL3.

20

14. Forbindelse eller modifisert oligonukleotid for anvendelse ifølge krav 13, hvor sykdommen er en kardiovaskulær og/eller metabolsk sykdom, lidelse eller tilstand.

25

15. Forbindelse eller modifisert oligonukleotid for anvendelse ifølge krav 14, hvor den kardiovaskulære og/eller metabolske sykdommen, lidelsen eller tilstanden er fedme, diabetes, aterosklerose, dyslipidemi, hyperlipidemi, hyperkolesterolemi, familiær homozygot hyperkolesterolemi (HoFH), lipodystrofi, koronar hjertesykdom, ikke-alkoholisk fettleversykdom (NAFLD), ikke-alkoholisk steatohepatitt (NASH) hyperfettacidemi eller metabolsk syndrom.