



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3137596 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.10.21
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.07.10
(86)	European Application Nr.	15786214.5
(86)	European Filing Date	2015.05.01
(87)	The European Application's Publication Date	2017.03.08
(30)	Priority	2014.05.01, US, 201461987471 P 2014.11.06, US, 201462076273 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 GROSSMAN, Tamar, R., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA MCCALEB, Michael, L., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA WATT, Andrew, T., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA FREIER, Susan, M., 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 COMPLEMENT FACTOR B EXPRESSION
------	-------	---

(56)	References Cited:	US-B2- 7 696 344 WO-A2-2015/038939 US-A1- 2010 093 085 WO-A1-2013/166121 WO-A2-2012/177947 US-A1- 2004 249 178 WO-A2-2014/205451 US-A1- 2002 082 227 WO-A2-2015/089368
------	----------------------	--

T. P. PRAKASH ET AL: "Targeted delivery of antisense oligonucleotides to hepatocytes using triantennary N-acetyl galactosamine improves potency 10-fold in mice", NUCLEIC ACIDS RESEARCH, vol. 42, no. 13, 3 July 2014 (2014-07-03), pages 8796-8807, XP55148318, ISSN: 0305-1048, DOI: 10.1093/nar/gku531

MICHAEL E. ØSTERGAARD ET AL: "Efficient Synthesis and Biological Evaluation of 5'-GalNAc Conjugated Antisense Oligonucleotides", BIOCONJUGATE CHEMISTRY, vol. 26, no. 8, 19 August 2015 (2015-08-19), pages 1451-1455, XP055397022, ISSN: 1043-1802, DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.5b00265

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

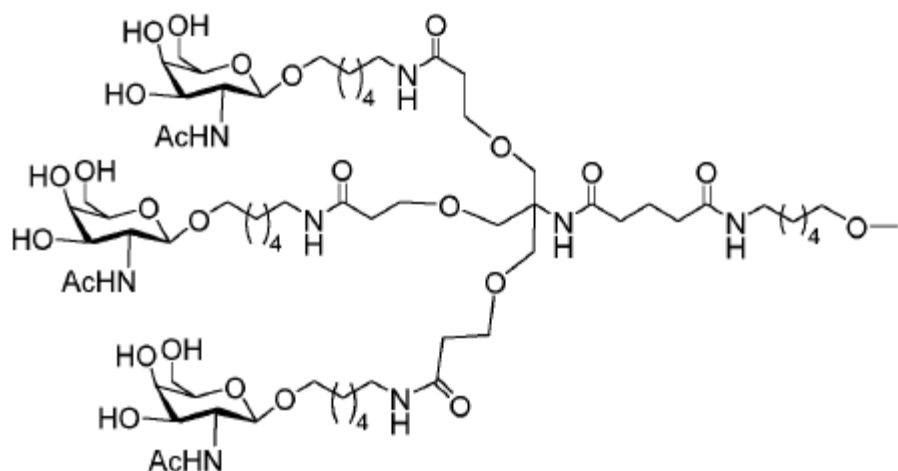
JAYAPRAKASH K. NAIR ET AL: "Multivalent N -Acetylgalactosamine-Conjugated siRNA Localizes in Hepatocytes and Elicits Robust RNAi-Mediated Gene Silencing", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 136, no. 49, 10 December 2014 (2014-12-10), pages 16958-16961, XP55181463, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/ja505986a

GROSSMAN TAMAR R ET AL: "Inhibition of the alternative complement pathway by antisense oligonucleotides targeting complement factor B improves lupus nephritis in mice", IMMUNOBIOLOGY, URBAN UND FISCHER VERLAG, DE, vol. 221, no. 6, 10 August 2015 (2015-08-10), pages 701-708, XP029539779, ISSN: 0171-2985, DOI: 10.1016/J.IMBIO.2015.08.001

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/>

Krav

1. Forbindelse omfattende et modifisert oligonukleotid og en konjugatgruppe, hvor det modifiserte oligonukleotidet består av 20 til 30 koblede nukleosider og har en nukleobasesekvens som omfatter nukleobasesekvensen av SEQ ID NO: 440, hvor oligonukleotidet er minst 80 % komplementært til SEQ ID NO: 1 eller 2 og hvor konjugatgruppen omfatter:



2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor det modifiserte oligonukleotidet omfatter minst en modifisert internukleosidbinding, minst ett modifisert sukker eller minst en modifisert nukleobase, eventuelt hvor den modifiserte internukleosidbinding er en fosfortioat-internukleosidbinding.
3. Forbindelse ifølge krav 2, hvor det modifiserte oligonukleotidet omfatter:
- a) minst 1 fosfodiester-internukleosidbinding;
 - b) minst 2 fosfodiester-internukleosidbindinger;
 - c) minst 3 fosfodiester-internukleosidbindinger;
 - d) minst 4 fosfodiester-internukleosidbindinger;
 - e) minst 5 fosfodiester-internukleosidbindinger;
 - f) minst 6 fosfodiester-internukleosidbindinger; eller
 - g) minst 7 fosfodiester-internukleosidbindinger,
- eventuelt hvor:

- i) hver internukleosidbinding av det modifiserte oligonukleotidet er valgt fra en fosfodiester-internukleosidbinding og en fosfortioat-internukleosidbinding; eller
- ii) hver internukleosidbinding av det modifiserte oligonukleotidet omfatter en fosfortioat-internukleosidbinding.

4. Forbindelse ifølge krav 2 eller 3, hvor:

- a) det modifiserte sukkeret er et bicyklisk sukker, eventuelt hvor det bicykliske sukker er valgt fra gruppen bestående av: 4'-(CH₂)-O-2' (LNA); 4'-(CH₂)₂-O-2' (ENA); og 4'-CH(CH₃)-O-2'(cEt); eller
- b) det modifiserte sukkeret er 2'-O-metoksyetyl; og/eller
- c) den modifiserte nukleobasen er en 5-metylcytosin.

5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor det modifiserte oligonukleotidet omfatter:

- (a) et gapssegment bestående av koblede deoksynukleosider;
- (b) et 5'-endeselement bestående av koblede nukleosider; og
- (c) et 3'-endeselement bestående av koblede nukleosider;

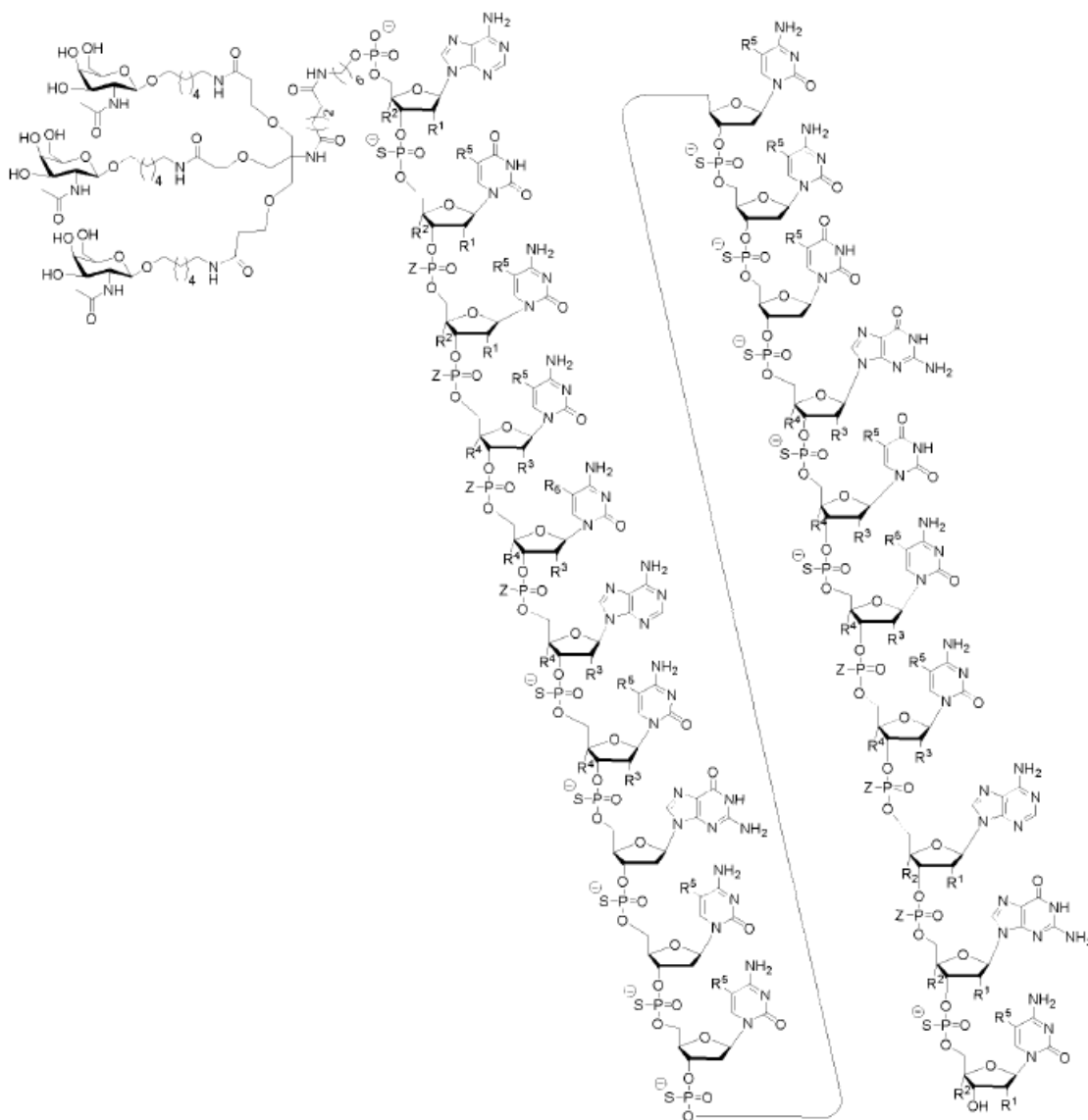
hvor gapssegmentet er plassert rett ved siden av og mellom 5'-endeselementet og 3'-endeselementet og hvor hvert nukleosid av hvert endeselement omfatter et modifisert sukker.

6. Forbindelse ifølge krav 5, hvor det modifiserte oligonukleotidet består av 20 koblede nukleosider som har en nukleobasesekvens bestående av sekvensen som er beskrevet i SEQ ID NO: 440, hvor det modifiserte oligonukleotidet omfatter et gapssegment bestående av koblede deoksynukleosider; et 5'-endeselement bestående av koblede nukleosider; og et 3'-endeselement bestående av koblede nukleosider;

hvor gapssegmentet er plassert mellom 5'-endeselementet og 3'-endeselementet og hvor hvert nukleosid av hvert endeselement omfatter et 2'-O-metoksyetylsukker; hvor hver internukleosidbinding er en fosfortioatbinding og hvor hvert cytosin er et 5-metylcytosin.

7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvori oligonukleotidet er minst 85 %, 90 %, 95 % eller 100 % komplementært til SEQ ID NO: 1 eller 2.

8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvor
- a) forbindelsen er enkeltstrenget; eller
 - b) forbindelsen er dobbeltstrenget; og/eller
 - c) forbindelsen omfatter:
 - i. ribonukleotider; eller
 - ii. deoksyribonukleotider.
9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, hvor konjugatgruppen er bundet til det modifiserte oligonukleotidet:
- i) ved 5'-enden av det modifiserte oligonukleotidet; eller
 - ii) ved 3'-enden av det modifiserte oligonukleotidet.
10. Forbindelse ifølge krav 1, som har formelen:
- a)



hvori enten R^1 er $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ (MOE) og R^2 er H; eller R^1 og R^2 danner sammen en bro, hvor R^1 er $-\text{O}-$ og R^2 er $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, og R^1 og R^2 er direkte forbundet slik at den resulterende broen er valgt fra: $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$

5 og $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

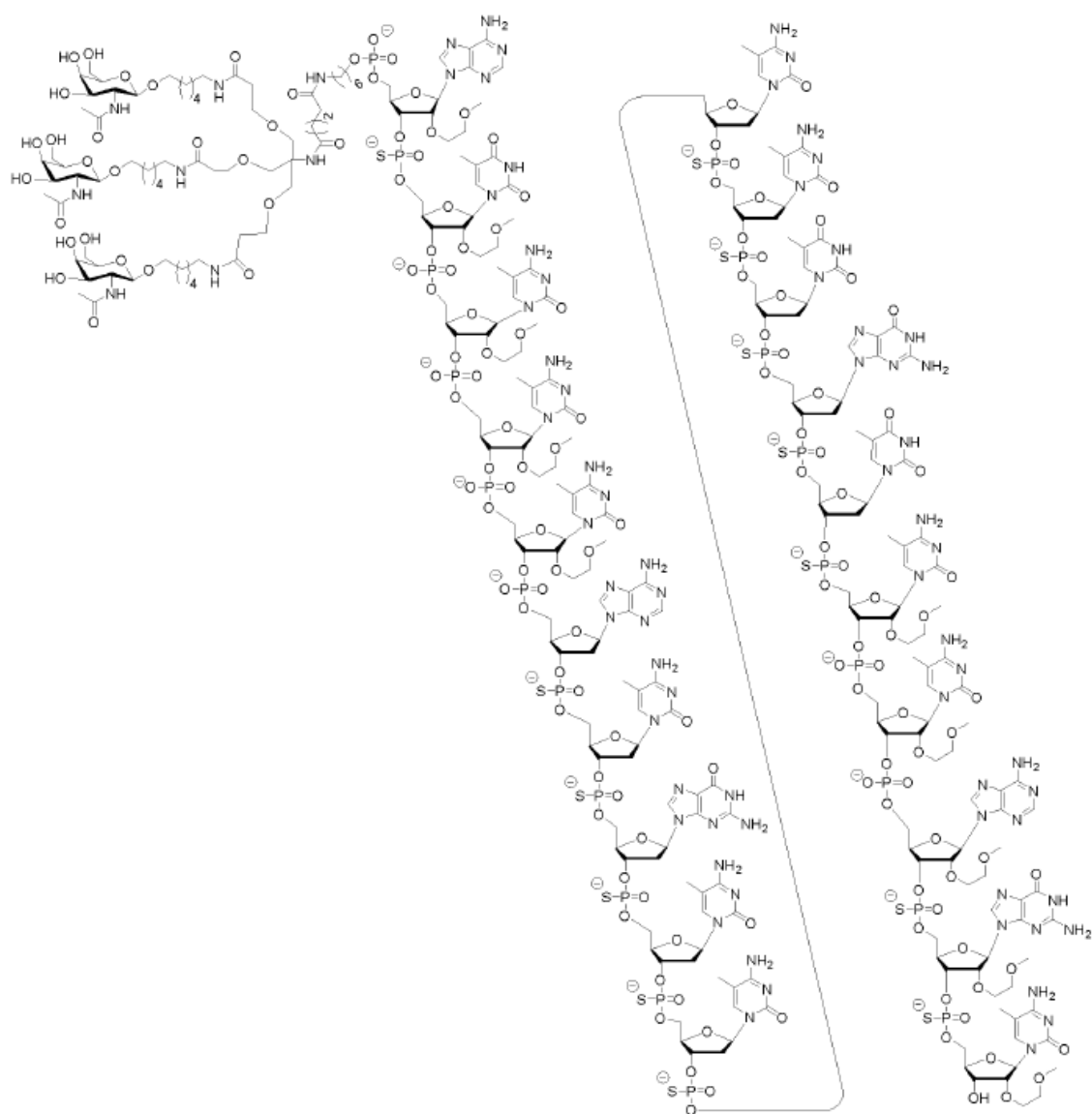
og for hvert par av R^3 og R^4 på samme ring uavhengig for hver ring: enten R^3 er valgt fra H og $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ og R^4 er H; eller R^3 og R^4 danner sammen en bro, hvor R^3 er $-\text{O}-$ og R^4 er CH_2- , $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ og R^3 og R^4 er direkte forbundet slik at den resulterende broen er valgt fra: $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ og $-\text{O}-$

10 CH_2CH_2- ;

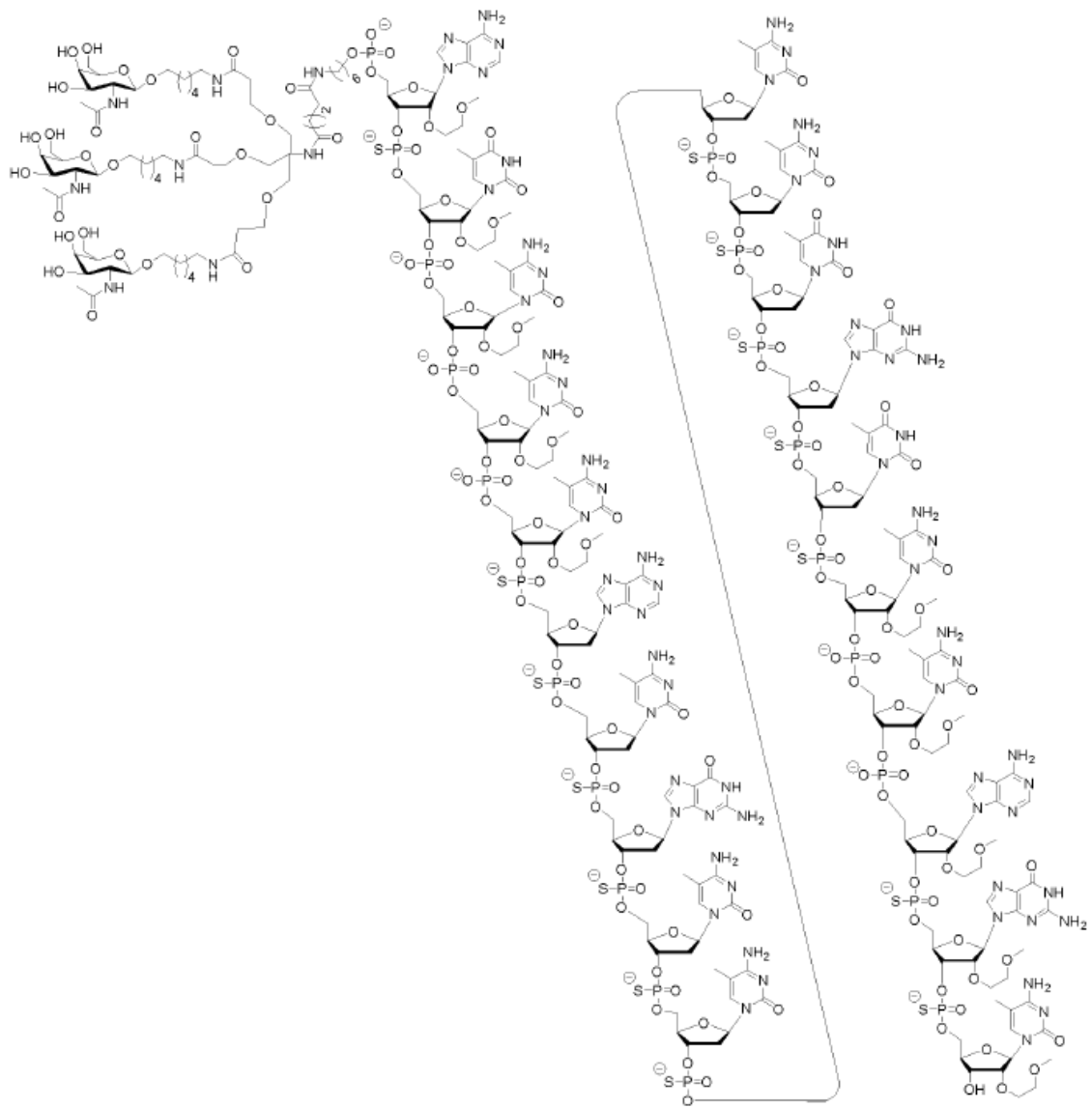
og R^5 er valgt fra H og $-\text{CH}_3$;

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

b)

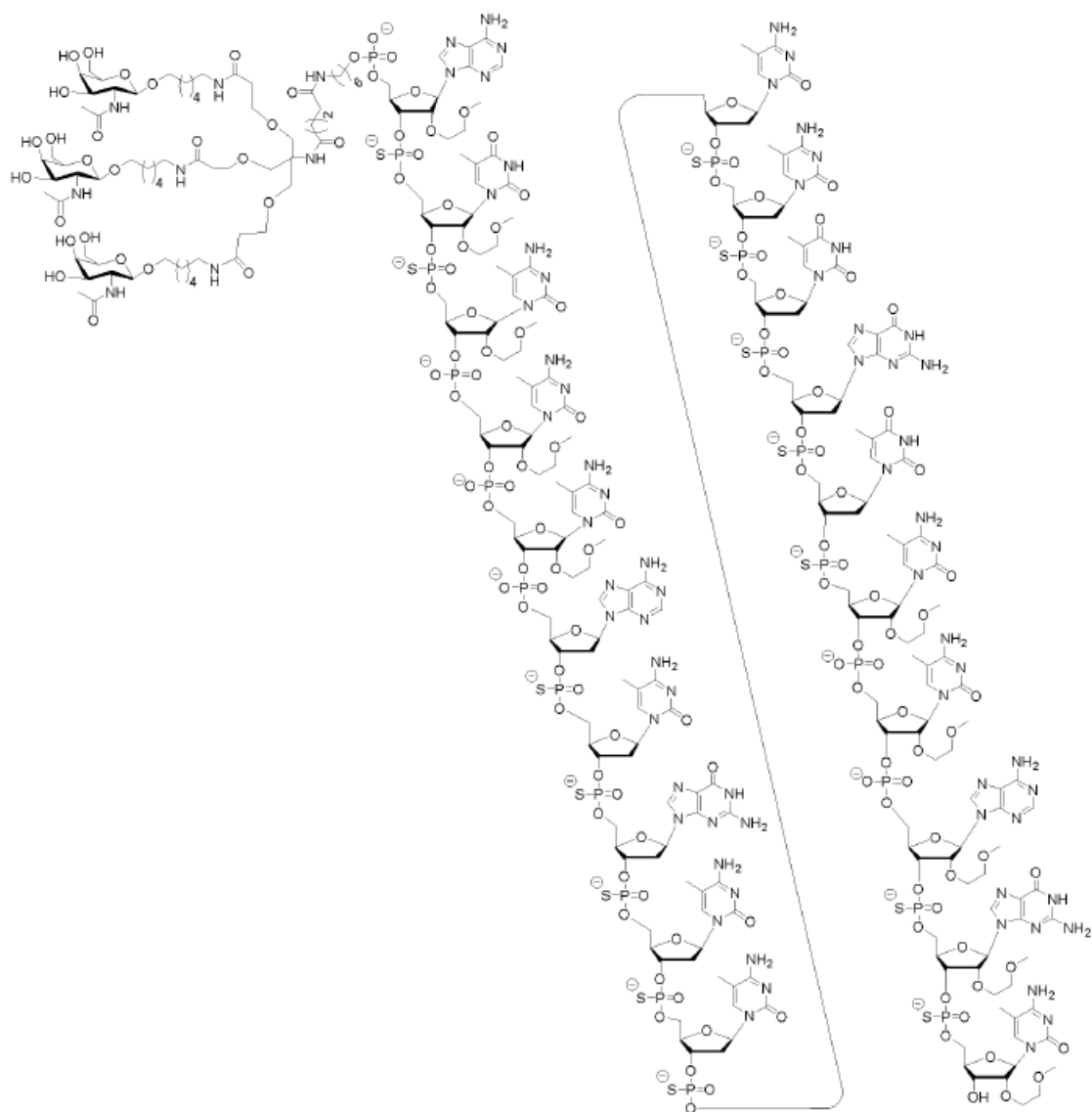


c)

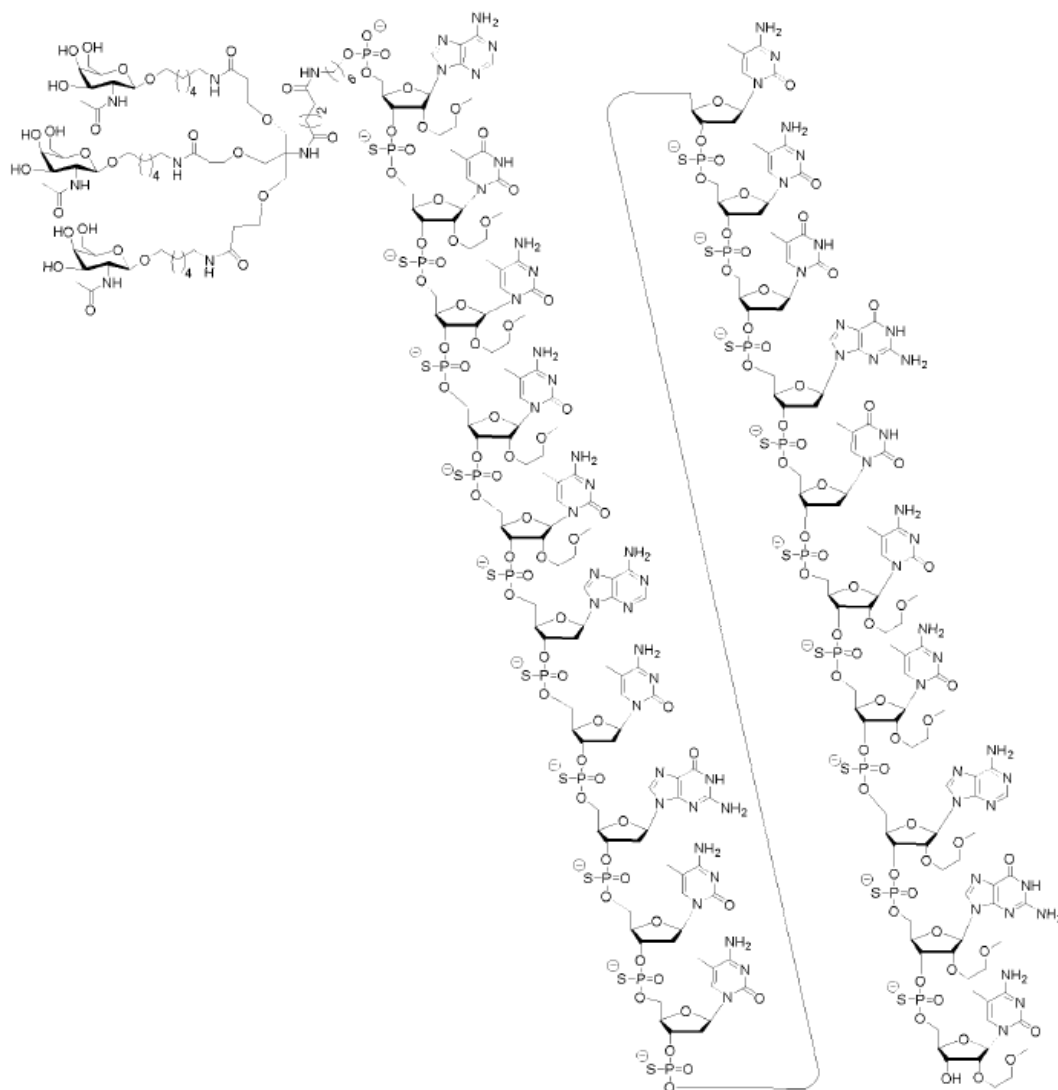


eller

d)



11. Forbindelse ifølge krav 1, som har formelen:



12. Sammensetning omfattende forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11 eller salt derav og minst en av en farmasøytisk akseptabel bærer eller
5 fortynningsmiddel.

13. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11 eller en sammensetning ifølge krav 12 for anvendelse i behandling, forebygging eller forbedring av en sykdom assosiert med dysregulering av komplement-
10 alternativveien i et individ.

14. Forbindelse eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 13, hvor sykdommen er:

- 5 a) makuladegenerasjon, aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD), våt AMD, tørr AMD eller geografisk atrofi;
- b) en nyresykdom, eventuelt hvor nyresykdommen er lupus nefritt, systemisk lupus erythematosus (SLE), tett deponeringssykdom (DDD), C3 glomerulonefritt (C3GN), CFHR5 nefropati eller atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS).

10