



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3283080 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/113 (2010.01)
A61K 31/7125 (2006.01)
C07H 21/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.06.08
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.03.18
(86)	European Application Nr.	16780833.6
(86)	European Filing Date	2016.04.15
(87)	The European Application's Publication Date	2018.02.21
(30)	Priority	2015.04.16, US, 201562148691 P 2015.09.25, US, 201562232941 P 2015.10.09, US, 201562239400 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	RIGO, Frank, 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	COMPOSITIONS FOR MODULATING C9ORF72 EXPRESSION
(56)	References Cited:	WO-A1-2014/062686 WO-A1-2014/114660 WO-A1-2013/030588 WO-A2-2015/054676 WO-A1-2014/062736 LAGIER-TOURENNE ET AL.: 'Targeted degradation of sense and antisense C9orf72 RNA foci as therapy for ALS and frontotemporal degeneration' PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES vol. 110, no. 47, 29 October 2013, pages 4530 - 4539, XP055228419 DONNELLY CHRISTOPHER J ET AL: "RNA Toxicity from the ALS/FTDC9ORF72Expansion Is Mitigated by Antisense Intervention", NEURON, CELL PRESS, US, vol. 80, no. 2, 16 October 2013 (2013-10-16), pages 415-428, XP028757398, ISSN: 0896-6273, DOI: 10.1016/J.NEURON.2013.10.015 -& Christopher J. Donnelly ET AL: "RNA Toxicity from the ALS/FTD C9ORF72 Expansion Is Mitigated by Antisense Intervention. Supplemental Information", Neuron, 16 October 2013 (2013-10-16), XP55508871, Retrieved from the Internet:

URL:<https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0896627313009185-mmc1.pdf> [retrieved on 2018-09-21]

SORANA CIURA ET AL: "Loss of function of C9orf72 causes motor deficits in a zebrafish model of Amyotrophic Lateral Sclerosis", ANNALS OF NEUROLOGY., vol. 74, no. 2, 30 May 2013 (2013-05-30), pages 180-187, XP55228421, BOSTON, US ISSN: 0364-5134, DOI: 10.1002/ana.23946

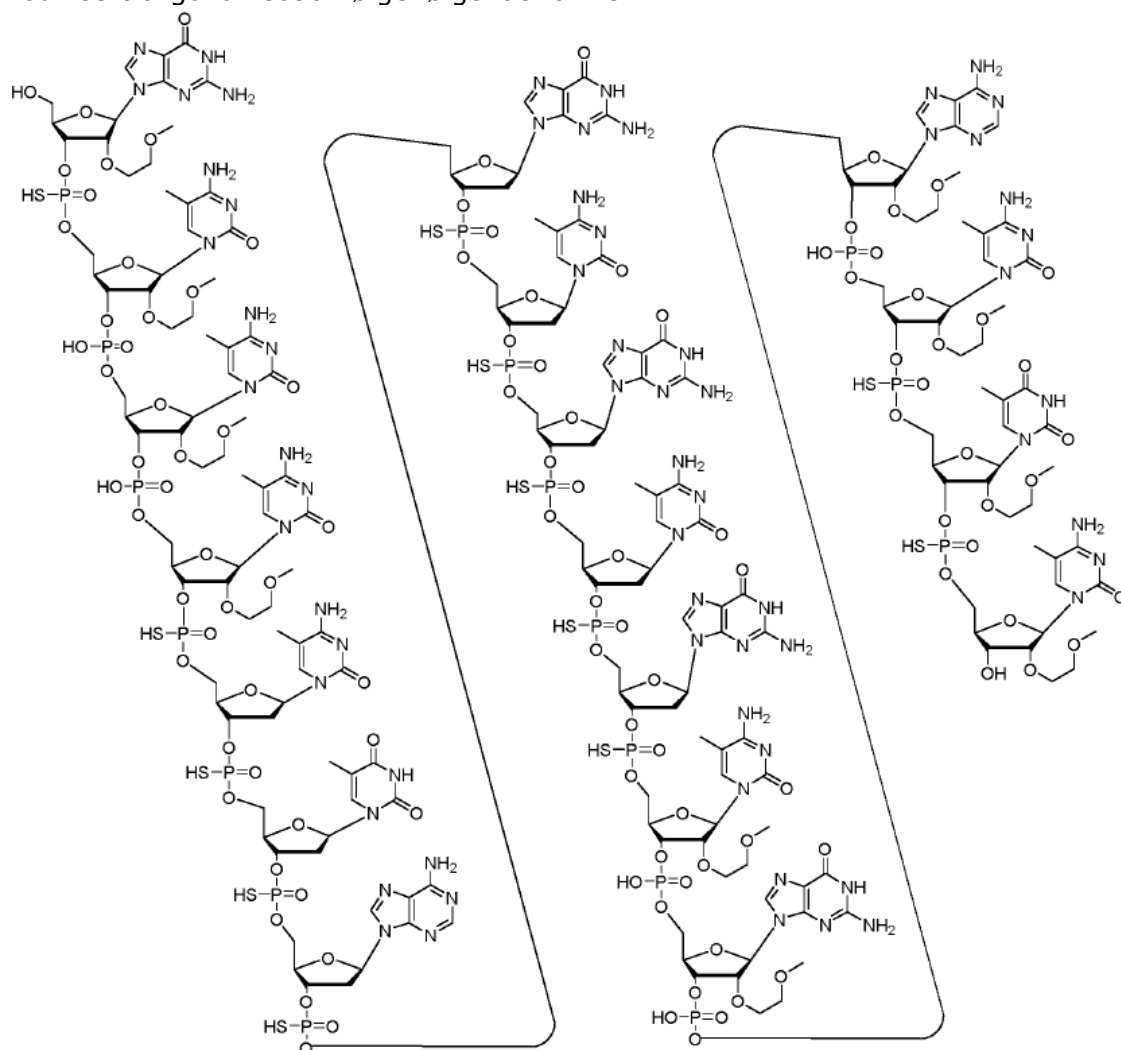
DONNELLY ET AL.: 'RNA Toxicity from the ALS/FTD C9ORF72 Expansion Is Mitigated by Antisense Intervention' NEURON vol. 80, no. 2, 16 October 2013, pages 415 - 428., XP028757398

STEPHANIE A. FERNANDES ET AL: "Oligonucleotide-Based Therapy for FTD/ALS Caused by the C9orf72 Repeat Expansion: A Perspective", JOURNAL OF NUCLEIC ACIDS, vol. 2013, 2013, pages 1-11, XP55351557, US ISSN: 2090-0201, DOI: 10.1155/2013/208245

GIULIETTA RIBOLDI ET AL: "Antisense Oligonucleotide Therapy for the Treatment of C9ORF72 ALS/FTD Diseases", MOLECULAR NEUROBIOLOGY, vol. 50, no. 3, 9 May 2014 (2014-05-09), pages 721-732, XP55508816, US ISSN: 0893-7648, DOI: 10.1007/s12035-014-8724-7

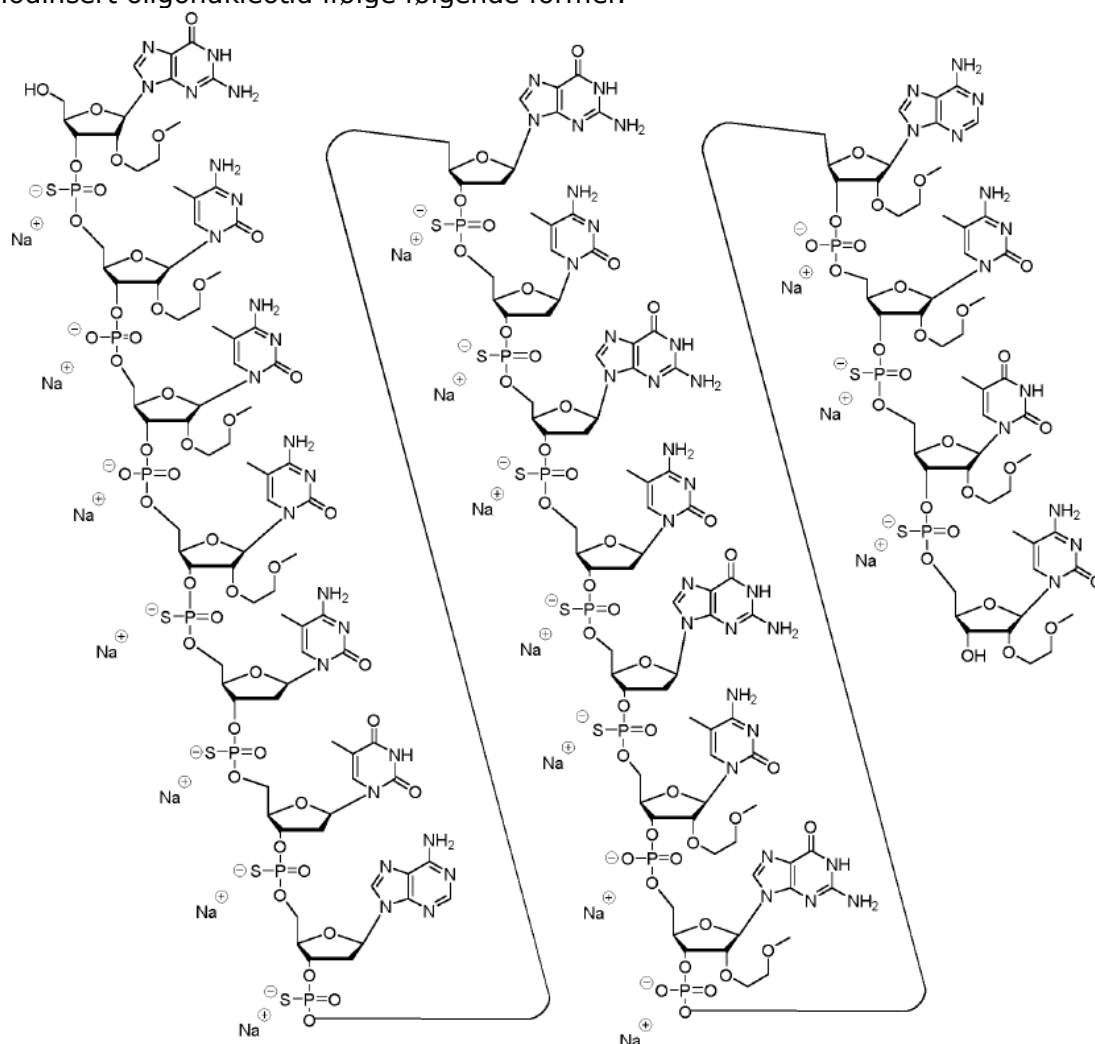
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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/>

1. Modifisert oligonukleotid ifølge følgende formel:



5

2. Modifisert oligonukleotid ifølge følgende formel:



(SEKV ID NR: 33).

3. Modifisert oligonukleotid ifølge krav 1, som er et natriumsalt av formelen.
4. Farmasøytisk sammensetning omfattende et modifisert oligonukleotid ifølge et hvilket som helst av de foregående krav og en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel.
5. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 4, hvor det farmasøytiske akseptable fortynningsmidlet er fosfat-bufret saltløsning (PBS).
6. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 4, hvor den farmasøytiske sammensetningen i det vesentlige består av det modifiserte oligonukleotid og fosfat-bufret saltløsning (PBS).

7. Forbindelse omfattende et modifisert oligonukleotid, hvor det modifiserte oligonukleotidet er en gapmer som består av et 5'-endeselement, et sentralt gapssegment og et 3'-endeselement, hvor:
- 5' -endeselementet består av fire 2'-O-metoksyetyl nukleosider,
5 det sentrale gapssegmentet består av åtte β -D-deoksyribonukleosider, og
3- endeselementet består av seks 2'-O-metoksyetyl nukleosider;
hvor det modifiserte oligonukleotid har nukleobasesekvensen 5'-
GCCCTAGCGCGCGACTC-3' (SEKV. ID NR: 33), hvor hvert cytosin er et 5-
metylcytosin; og hvor internukleosidbindingene til det modifiserte oligonukleotid
10 er, fra 5' til 3', soossssssssoos, hvor hver s er en fosforotioatbinding og hver o
er en fosfodiesterbinding.
8. Forbindelse ifølge krav 7, omfattende det modifiserte oligonukleotidet
15 kovalent bundet til en konjugatgruppe.
9. Farmasøytisk sammensetning omfattende forbindelsen ifølge krav 7 eller
krav 8 og et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærer.
10. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 9, hvor det farmasøytiske
20 akseptable fortynningsmidlet er fosfat-bufret saltløsning (PBS).
11. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 9, hvor den farmasøytiske
sammensetningen i det vesentlige består av forbindelsen og fosfat-bufret
saltløsning (PBS).
25
12. Modifisert oligonukleotid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3,
forbindelse ifølge krav 7 eller krav 8, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge et
hvilket som helst av kravene 4-6 og 9-11, for anvendelse i behandling, forebygging
eller lindring av en neurodegenerativ sykdom.
30
13. Modifisert oligonukleotid, forbindelse eller farmasøytisk sammensetning for
anvendelse ifølge krav 12, hvor den neurodegenerative sykdommen er amyotrofisk
lateral sklerose (ALS), frontotemporal demens (FTD), kortikobasalt
degenerasjonssyndrom (CBD), atypisk Parkinson-syndrom eller olivopontocerebellar
35 degenerasjon (OPCD).