



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3305302 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.02.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.09.19
(86)	European Application Nr.	17203913.3
(86)	European Filing Date	2010.06.17
(87)	The European Application's Publication Date	2018.04.11
(30)	Priority	2009.06.17, US, 218031 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 ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Biogen MA Inc., 225 Binney Street, Cambridge, MA 02142, USA Cold Spring Harbor Laboratory, One Bungtown Road, Cold Spring Harbor, NY 11724, USA
(72)	Inventor	BENNETT, C. Frank, Biogen MA Inc.225 Binney Street, Cambridge, MA 02142, USA HUNG, Gene, Biogen MA Inc.225 Binney Street, Cambridge, MA 02142, USA RIGO, Frank, Biogen MA Inc.225 Binney Street, Cambridge, MA 02142, USA KRAINER, Adrian R., Cold Spring Harbor LaboratoryOne Bungtown Road, Cold Spring Harbor, NY 11724, USA HUA, Yimin, Cold Spring Harbor LaboratoryOne Bungtown Road, Cold Spring Harbor, NY 11724, USA PASSINI, Marco A., Biogen MA Inc.225 Binney Street, Cambridge,MA 02142, USA SHIHABUDDIN, Lamya, Biogen MA Inc.225 Binney Street, Cambridge, MA 02142, USA CHENG, Seng H., Biogen MA Inc.225 Binney Street, Cambridge, MA 02142, USA KLINGER, Katherine W., Biogen MA Inc.225 Binney Strret, Cambridge, MA 02142, USA
(74)	Agent or Attorney	Orsnes Patent ApS, Forskerparken 10, 5230 ODENSE, Danmark

(54)	Title	SAMMENSETNINGER OG FREMGANGSMÅTER FOR Å MODULERE SMN2-AVSPALTING HOS EN PASIENT
------	-------	--

(56)	References Cited:	T. D. BAUGHAN ET AL: "Delivery of bifunctional RNAs that target an intronic repressor and increase SMN levels in an animal model of spinal muscular atrophy", HUMAN MOLECULAR
------	----------------------	--

GENETICS, vol. 18, no. 9, 19 February 2009 (2009-02-19), pages 1600-1611, XP055051447, ISSN: 0964-6906, DOI: 10.1093/hmg/ddp076, HUA Y ET AL: "Antisense masking of an hnRNP A1/A2 intronic splicing silencer corrects SMN2 splicing in transgenic mice", AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS, AMERICAN SOCIETY OF HUMAN GENETICS, CHICAGO, IL, US, vol. 82, no. 4, 1 April 2008 (2008-04-01), pages 834-848, XP002692598, ISSN: 0002-9297, DOI: 10.1016/J.AJHG.2008.01.014 [retrieved on 2008-03-27], LE THANH T. ET AL.: "SMNdelta7, the major product of the centromeric survival motor neuron (SMN2) gene, extends survival in mice with spinal muscular atrophy and associates with full-length SMN", HUMAN MOLECULAR GENETICS, OXFORD UNIVERSITY PRESS, SURREY, vol. 14, no. 6, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 845-857, XP008073633, ISSN: 0964-6906, DOI: 10.1093/HMG/DDI078, US-A1- 2007 292 408, SCHMID ALOICIA ET AL: "Animal models of spinal muscular atrophy", JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY, DECKER PERIODICALS, HAMILTON, CA, vol. 22, no. 8, 1 August 2007 (2007-08-01) , pages 1004-1012, XP002550020, ISSN: 0883-0738, DOI: 10.1177/0883073807305667, WO-A2-2010/091308, SINGH NIRMAL K ET AL: "Splicing of a critical exon of human Survival Motor Neuron is regulated by a unique silencer element located in the last intron", MOLECULAR AND CELLULAR BIOLOGY, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, US, vol. 26, no. 4, 1 February 2006 (2006-02-01), pages 1333-1346, XP002596112, ISSN: 0270-7306, WO-A2-2007/002390, J. H. WILLIAMS ET AL.: "Oligonucleotide-mediated survival of motor neuron protein expression in CNS improves phenotype in a mouse model of Spinal Muscular Atrophy", JOURNAL OF NEUROSCIENCE, vol. 29, no. 24, 17 June 2009 (2009-06-17) , pages 7633-7638, XP055044377, ISSN: 0270-6474, DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0950-09.2009

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-sammensetning omfattende et antisense-oligonukleotid komplementært til intron 7 til en pre-mRNA som koder human SMN2, til anvendelse i behandling av en human pasient med spinal muskelatrofi (SMA), hvori sammensetningen administreres inn i cerebrospinalfluidet i det intratekale rommet hos den humane pasienten, hvori antisense-oligonukleotidet har en nukleobasesekvens bestående av nukleobasesekvensen SEQ ID NO: 1, hvori hvert nukleosid til antisense-oligonukleotidet omfatter en modifisert suktermoietet, hvori hver suktermoietet er en 2'-metoksyetyl-suktermoietet og hvori hver internukleosidkopling er en fosforotioatkopling.
2. Anvende antisense-sammensetning omfattende et antisense-oligonukleotid komplementært til intron 7 til en pre-mRNA som koder human SMN2, i produksjonen av et medikament til anvendelse i behandling av en human pasient med spinal muskelatrofi (SMA), hvori medikamentet administreres inn i cerebrospinalfluidet i det intratekale rommet hos den humane pasienten, hvori antisense-oligonukleotidet har en nukleobasesekvens bestående av nukleobasesekvensen SEQ ID NO: 1, hvori hvert nukleosid til antisense-oligonukleotidet omfatter en modifisert suktermoietet, hvori hver suktermoietet er en 2'-metoksyetyl-suktermoietet og hvori hver internukleosidkopling er en fosforotioatkopling.
3. Antisense-sammensetningen til anvendelse ifølge krav 1, eller anvendelsen av en antisense-sammensetning ifølge krav 2, hvori administrasjonen omfatter en bolusinjeksjon.
4. Antisense-sammensetningen til anvendelse ifølge krav 1 eller 3, eller anvendelsen av en antisense-sammensetning ifølge krav 2 eller 3, hvori

antisense-sammensetningen administreres ved en dose på fra 0,01 til 10 milligram antisense-sammensetning per kg kroppsvekt til den humane pasienten.

5. Antisense-sammensetningen til anvendelse ifølge krav 4, eller anvendelsen av en antisense-sammensetning ifølge krav 4, hvori doseringen er:

- (a) fra 0,01 til 5 milligram antisense-sammensetning per kg kroppsvekt til den humane pasienten;
- (b) fra 0,05 til 1 milligram antisense-sammensetning per kg kroppsvekt til den humane pasienten;
- (b) fra 0,01 til 0,5 milligram antisense-sammensetning per kg kroppsvekt til den humane pasienten;
- (d) fra 0,05 til 0,5 milligram antisense-sammensetning per kg kroppsvekt til den humane pasienten.

6. Antisense-sammensetningen til anvendelse ifølge hvilket som helst krav 1 eller 3–5 eller anvendelse av en antisense-sammensetning ifølge hvilket som helst krav 2–5, til anvendelse i behandling av en human pasient med type (i) type I SMA; (ii) type II SMA; eller (iii) type III SMA.

7. Antisense-sammensetningen til anvendelse ifølge hvilket som helst krav 1 eller 3–6 eller anvendelse av en antisense-sammensetning ifølge hvilket som helst krav 2–6, hvori administrasjonen av antisense-sammensetningen fører til en økning i mengden SMN2 RNA med exon 7 på minst 10 %.

8. Antisense-sammensetningen til anvendelse ifølge hvilket som helst krav 1 eller 3–7 eller anvendelse av en antisense-sammensetning ifølge hvilket som helst krav 2–7, hvori den humane pasienten har én eller indikasjoner på SMA.

9. Antisense-sammensetningen til anvendelse ifølge hvilket som helst krav 1 eller 3–8 eller anvendelse av en antisense-sammensetning ifølge hvilket som helst

krav 2–8, hvori det humane pasienten har minst ett symptom forbundet med SMA.

10. Antisense-sammensetningen til anvendelse ifølge hvilket som helst krav 1 eller 3–9 eller anvendelse av en antisense-sammensetning ifølge hvilket som helst krav 2–9, hvori antisense-sammensetningen administreres både systemisk og til det sentrale nervesystemet og hvori den systemiske administrasjonen og administrasjonen inn i det sentrale nervesystemet utføres på ulike tidspunkter.
11. Antisense-sammensetningen til anvendelse eller anvendelsen av et antisense-sammensetning ifølge krav 10, hvori den systemiske administrasjonen er subkutan administrasjon, intravenøs eller intraperitoneal injeksjon.
12. Antisense-sammensetningen til anvendelse ifølge hvilket som helst krav 1 eller 3–9 eller anvendelse av en antisense-sammensetning ifølge hvilket som helst krav 2–9, hvori en første dose med antisense-sammensetning administreres innen én uke etter at den humane pasienten fødes.
13. Antisense-sammensetningen til anvendelse ifølge hvilket som helst krav 1 eller 3–9 eller anvendelse av en antisense-sammensetning ifølge hvilket som helst krav 2–9, hvori en første dose med antisense-sammensetning administreres innen én måned etter at den humane pasienten fødes.
14. Antisense-sammensetningen til anvendelse ifølge hvilket som helst krav 1 eller 3–9 eller anvendelse av en antisense-sammensetning ifølge hvilket som helst krav 2–9, hvori en første dose med antisense-sammensetning administreres innen tre måneder etter at den humane pasienten fødes.
15. Antisense-sammensetningen til anvendelse ifølge hvilket som helst krav 1 eller 3–9 eller anvendelse av en antisense-sammensetning ifølge hvilket som helst

krav 2–9, hvori en første dose med antisense-sammensetning administreres innen seks måneder etter at den humane pasienten fødes.

16. Antisense-sammensetningen til anvendelse ifølge hvilket som helst krav 1 eller 3–9 eller anvendelse av en antisense-sammensetning ifølge hvilket som helst krav 2–9, hvori en første dose med antisense-sammensetning administreres når den humane pasienten er fra 1 til 2 år gammel.
17. Antisense-sammensetningen til anvendelse ifølge hvilket som helst krav 1 eller 3–9 eller anvendelse av en antisense-sammensetning ifølge hvilket som helst krav 2–9, hvori en første dose med antisense-sammensetning administreres når den humane pasienten er fra 1 til 15 år gammel.