



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3357497 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/7088 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.12.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.10.14
(86)	European Application Nr.	18155337.1
(86)	European Filing Date	2012.04.27
(87)	The European Application's Publication Date	2018.08.08
(30)	Priority	2011.04.27, US, 201161479817 P 2012.02.03, US, 201261595009 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
(62)	Divided application	EP2701713, 2012.04.27
(73)	Proprietor	Ionis Pharmaceuticals, Inc., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA
(72)	Inventor	MULLICK, Adam, 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA California 92010, USA CROOKE, Rosanne, M., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA California 92010, USA GRAHAM, Mark, J., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA California 92010, USA DOBIE, Kenneth, W., 703 Stratford Ct. 4, Del Mar, CA California 92014, USA BELL, Thomas, A., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA California 92010, USA LEE, Richard, 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA California 92010, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54) Title **MODULATION OF APOLIPOPROTEIN CIII (APOCIII) EXPRESSION**

(56) References
Cited:

WO-A1-2010/107838

POLLIN TONI I ET AL: "A null mutation in human APOC3 confers a favorable plasma lipid profile and apparent cardioprotection.", 12 December 2008 (2008-12-12), SCIENCE (NEW YORK, N.Y.) 12 DEC 2008, VOL. 322, NR. 5908, PAGE(S) 1702 - 1705, XP002731095, ISSN: 1095-9203 * abstract *

SUBRAMANIAM AMUTHAKANNAN ET AL: "ApoC-III antisense Oligonucleotides reduce liver mRNA and serum triglyceride levels in hypertriglyceridemic rats", DIABETES; 65TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-DIABETES-ASSOCIATION, AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, US; SAN DIEGO, CA, USA , vol. 54, no. Suppl. 1 1 January 2005 (2005-01-01), page 1, XP008161449, ISSN: 0012-1797 Retrieved from the Internet:
URL:<http://diabetes.diabetesjournals.org/> [retrieved on 2014-10-14]

CROOKE R M: "Antisense oligonucleotides as therapeutics for hyperlipidaemias", EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY,, vol. 5, no. 7, 1 July 2005 (2005-07-01), pages 907-917, XP009075941, ISSN: 1471-2598, DOI: 10.1517/14712598.5.7.907

MULLICK ADAM E ET AL: "Antisense oligonucleotide reduction of apoB ameliorated atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice.", May 2011 (2011-05), JOURNAL OF LIPID RESEARCH MAY 2011, VOL. 52, NR. 5, PAGE(S) 885- 896, XP002731099, ISSN: 0022-2275 * abstract *

GRAHAM MARK J ET AL: "Antisense Inhibition of ApoC-III in Rhesus Monkeys Reduces Plasma Triglycerides and Raises HDL-C Without Increasing Hepatic Fat", CIRCULATION RESEARCH, vol. 109, no. 12, December 2011 (2011-12), page E60, XP009180729, & AMERICAN-HEART-ASSOCIATION SCIENTIFIC SESSIONS ON RESUSCITATION SCIENCE SYMPOSIUM; ORLANDO, FL, USA; NOVEMBER 12 -16, 2011

M. J. GRAHAM ET AL: "Antisense Oligonucleotide Inhibition of Apolipoprotein GIII Reduces Plasma Triglycerides in Rodents, Nonhuman Primates, and Humans", CIRCULATION RESEARCH, vol. 112, no. 11, 29 March 2013 (2013-03-29), pages 1479 -1490, XP055146075, ISSN: 0009-7330, DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300367

MAEDA NOBUYO ET AL: "Targeted disruption of the apolipoprotein C -III gene in mice results in hypotriglyceridemia and protection from postprandial hypertriglyceridemia", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY FOR BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, US, vol. 269, no. 38, 23 September 1994 (1994 -09-23), pages 23610 -23616, XP002508088, ISSN: 0021-9258

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 som har en nukleobasesekvens bestående av sekvensen av SEKV ID NR: 3, hvor det modifiserte oligonukleotidet omfatter:
 - 5 (a) et gap-segment bestående av ti sammenkoblede deoksynukleosider;
 - (b) et 5'-endeselement bestående av fem koblede nukleosider;
 - (c) et 3'-endeselement bestående av fem koblede nukleosider;
 hvor gap-segmentet er plassert umiddelbart ved siden av og mellom 5'-endeselementet og 3'-endeselementet, hvor hvert nukleosid i hvert endeselement
 10 omfatter et 2'-O-metoksyetyl-sukker, hvor hvert cytosin er et 5'-metylcytosin, og hvor hver internukleosidbinding er en fosforotioatbinding, for anvendelse i en fremgangsmåte for å forhindre, forsinke eller forbedre pankreatitt hos et dyr med, eller i fare for, pankreatitt, hvor dyret har triglyseridnivåer på ≥ 1000 mg/dl.
- 15 2. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1, hvor dyret har triglyseridnivåer på ≥ 1100 mg/dl, ≥ 1200 mg/dl, ≥ 1300 mg/dl, ≥ 1400 mg/dl, ≥ 1500 mg/dl, ≥ 1600 mg/dl, ≥ 1700 mg/dl, ≥ 1800 mg/dl, ≥ 1900 mg/dl, ≥ 2000 mg/dl, ≥ 2100 mg/dl, ≥ 2200 mg/dl, ≥ 2300 mg/dl, ≥ 2400 mg/dl or ≥ 2500 mg/dl.
- 20 3. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen reduserer TG (postprandial eller fastende) nivåer med minst ca. 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% eller 99%, eller et område definert av to av disse verdiene.
- 25 4. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 3, hvor forbindelsen reduserer TG (postprandial eller fastende) nivåer med minst 70%, eventuelt med minst 85%.
5. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen reduserer TG (postprandial eller fastende) nivåer til ≤ 100 mg/dl, ≤ 110 mg/dl, ≤ 120 mg/dl, $\leq$
 30 130 mg/dl, ≤ 140 mg/dl, ≤ 150 mg/dl, ≤ 160 mg/dl, ≤ 170 mg/dl, ≤ 180 mg/dl, ≤ 190 mg/dl, ≤ 200 mg/dl, ≤ 210 mg/dl, ≤ 220 mg/dl, ≤ 230 mg/dl, ≤ 240 mg/dl, ≤ 250 mg/dl, ≤ 260 mg/dl, ≤ 270 mg/dl, ≤ 280 mg/dl, ≤ 290 mg/dl, ≤ 300 mg/dl, ≤ 350 mg/dl, ≤ 400 mg/dl, ≤ 450 mg/dl, ≤ 500 mg/dl, ≤ 550 mg/dl, ≤ 600 mg/dl, ≤ 650 mg/dl, ≤ 700 mg/dl, ≤ 750 mg/dl, ≤ 800 mg/dl, ≤ 850 mg/dl, ≤ 900
 35 mg/dl, eller ≤ 950 mg/dl.
6. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 5, hvor forbindelsen reduserer TG (postprandial eller fastende) nivåer til ≤ 300 mg/dl, eventuelt til ≤ 150 mg/dl.

7. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor forbindelsen øker chylomicron-klarering.
- 5 8. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 7, hvor den økte chylomicron-klarering forbedrer klarering av postprandiale triglyserider og/eller reduserer postprandiale triglyserider.
9. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav,
10 hvor dyret har en genetisk defekt som fører til hypertriglyseridemi.
10. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor forbindelsen administreres parenteralt, hvor den parenterale administrasjonen eventuelt er subkutan administrasjon.
- 15 11. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, for anvendelse i kombinasjon med et andre middel.
12. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav,
20 hvor forbindelsen er en saltform.
13. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor dyret er menneske.
- 25 14. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor forbindelsen er kovalent bundet til ett eller flere konjugater, eventuelt hvor konjugatet er et karbohydratkonjugat.