



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3524680 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/113 (2010.01)
A61K 47/54 (2017.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.02.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.11.11
(86)	European Application Nr.	19164959.9
(86)	European Filing Date	2014.05.01
(87)	The European Application's Publication Date	2019.08.14
(30)	Priority	2013.05.01, US, 201361818442 P 2013.05.15, US, 201361823826 P 2013.07.08, US, 201361843887 P 2013.08.29, US, 201361871673 P 2013.09.20, US, 201361880790 P 2014.04.08, US, 201461976991 P 2014.04.30, US, 201461986867 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
(62)	Divided application	EP2992098, 2014.05.01
(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
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54) Title **COMPOSITIONS AND METHODS FOR MODULATING TTR EXPRESSION**

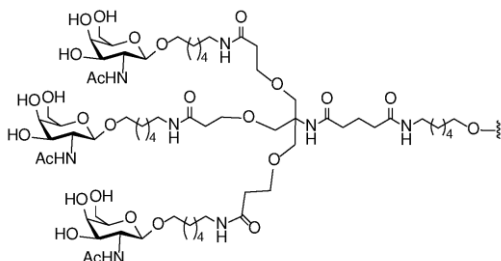
(56) References
Cited: WO-A1-2011/139917
 WO-A1-2010/017509
 WO-A1-2013/033230
 WO-A1-2012/037254
 WO-A2-2010/048228

WO-A2-2009/073809

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

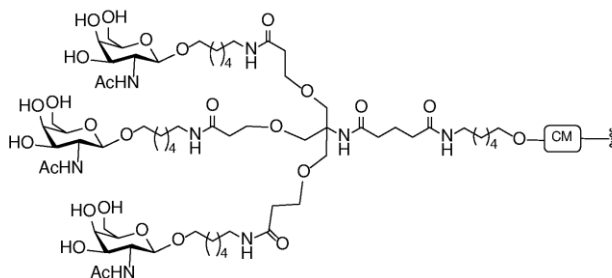
1. Forbindelse omfattende et modifisert oligonukleotid og en konjugatgruppe, hvor det modifiserte oligonukleotid består av 12 til 30 sammenbundne nukleosider og har en nukleobasesekvens som er minst 85% komplementær til SEQ ID NO: 2 som koder for transerytrin (TTR); og hvor konjugatgruppen omfatter:



2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor:
- (a) det modifiserte oligonukleotidet omfatter minst et modifisert sukker, eventuelt hvor minst et modifisert sukker:
- 10 (i) er et bicyklisk sukker eller
- (ii) omfatter et 2'-O-metoksyetyl, et begrenset etyl eller en 4'-(CH₂)_n-O-2'-bro, hvor n er 1 eller 2;
- (b) minst et nukleosid omfatter en modifisert nukleobase, eventuelt hvor den modifiserte nukleobase er et 5-metylcytosin;
- 15 (c) konjugatgruppen er bundet til det modifiserte oligonukleotid ved:
- (i) 5' ende av det modifiserte oligonukleotid eller
- (ii) 3' ende av det modifiserte oligonukleotid og/eller
- (d) det modifiserte oligonukleotid er:
- (i) enkeltkjedet eller
- 20 (ii) dobbeltkjedet.

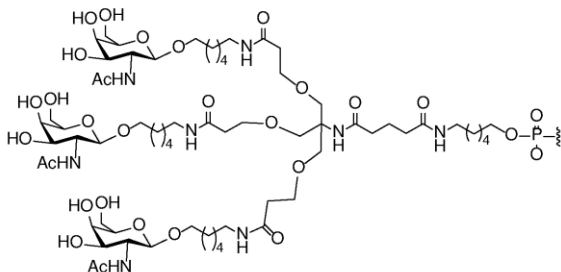
3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, hvor konjugatgruppen omfatter:

(a)



hvor den spaltbare enheten (CM) er en binding eller gruppe som er i stand til å bli avspaltet under fysiologiske forhold og/eller

(b)



- 5 4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 3, hvor
 - (a) hver internukleosidbinding av det modifiserte oligonukleotid er valgt fra en fosfodiester internukleosidbinding og en fosfortioat internukleosidbinding;
 - (b) minst to internukleosidbindinger av det modifiserte oligonukleotid er fosfodiester internukleosidbindinger, eventuelt hvor minst fem
 - 10 internukleosidbindinger av det modifiserte oligonukleotid er fosfodiestere internukleosidbindinger og/eller
 - (c) færre enn 14 internukleosidbindinger av det modifiserte oligonukleotid er fosfortioat-bindinger, eventuelt hvor færre enn 13 internukleosidbindinger av det modifiserte oligonukleotid er fosfortioat-bindinger.
- 15 5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 4, hvor det modifiserte oligonukleotid omfatter:
 - et gap-segment bestående av bundne deoksynukleosider;
 - et 5' vingesegment bestående av bundne nukleosider;
 - 20 et 3' vingesegment bestående av bundne nukleosider;
 hvor gap-segmenter er plassert mellom 5' vingesegmentet og 3' vingesegmentet og hvor hvert nukleosid av hvert vingesegment omfatter et modifisert sukker.
6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 5, hvor:
 - 25 (a) det modifiserte oligonukleotid er minst 90% komplementært til SEQ ID NO: 2, er minst 95% komplementært til SEQ ID NO: 2 eller er 100% komplementært til SEQ ID NO: 2 og/eller
 - (b) det modifiserte oligonukleotid har en nukleobase-sekvens omfattende sekvensen av en hvilken som helst av SEQ ID NO: 12-19 eller
 - 30 (c) det modifiserte oligonukleotid har en nukleobase-sekvens bestående av sekvensen av en hvilken som helst av SEQ ID NO: 12-19.

7. Forbindelse ifølge krav 1, hvor det modifiserte oligonukleotid består av 20 bundne nukleosider og har en nukleobase-sekvens bestående av SEQ ID NO: 12 og hvor det modifiserte oligonukleotid omfatter:

et gap-segment bestående av to bundne deoksynukleosider;

5 et 5' vingeselement bestående av fem bundne nukleosider;

et 3' vingeselement bestående av fem bundne nukleosider;

hvor gap-segmentet er plassert mellom 5' vingeselementet og 3' vingeselementet, hvor hvert nukleosid av hvert vingeselement omfatter et 2'-O-metoksyetyl-sukker og hvor hvert sytosin-residuum er et 5-metylcytosin.

10

8. Forbindelse ifølge krav 1, hvor det modifiserte oligonukleotid består av 20 bundne nukleosider og har en nukleobase-sekvens bestående av et hvilket som helst av SEQ ID NO: 13-19, og hvor det modifiserte oligonukleotid omfatter:

et gap-segment bestående av ti bundne deoksynukleosider;

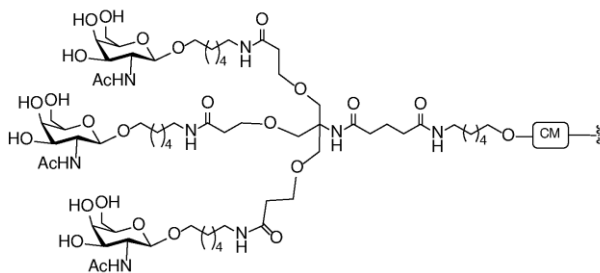
15 et 5' vingeselement bestående av fem bundne nukleosider;

et 3' vingeselement bestående av fem bundne nukleosider;

hvor gap-segmentet er plassert mellom 5' vingeselementet og 3' vingeselementet, hvor hvert nukleosid av hvert vingeselement omfatter et 2'-O-metoksyetyl-sukker og hvor hvert cytosinresiduum er et 5-metylcytosin.

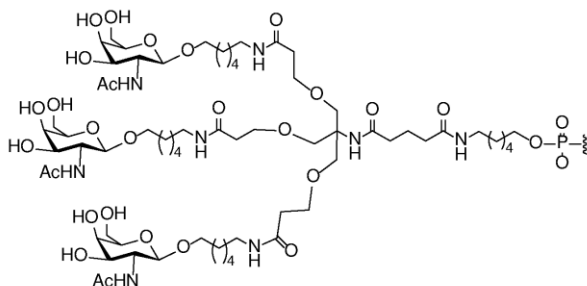
20 9. Forbindelse ifølge krav 7 eller 8, hvor konjugatgruppen omfatter:

(a)



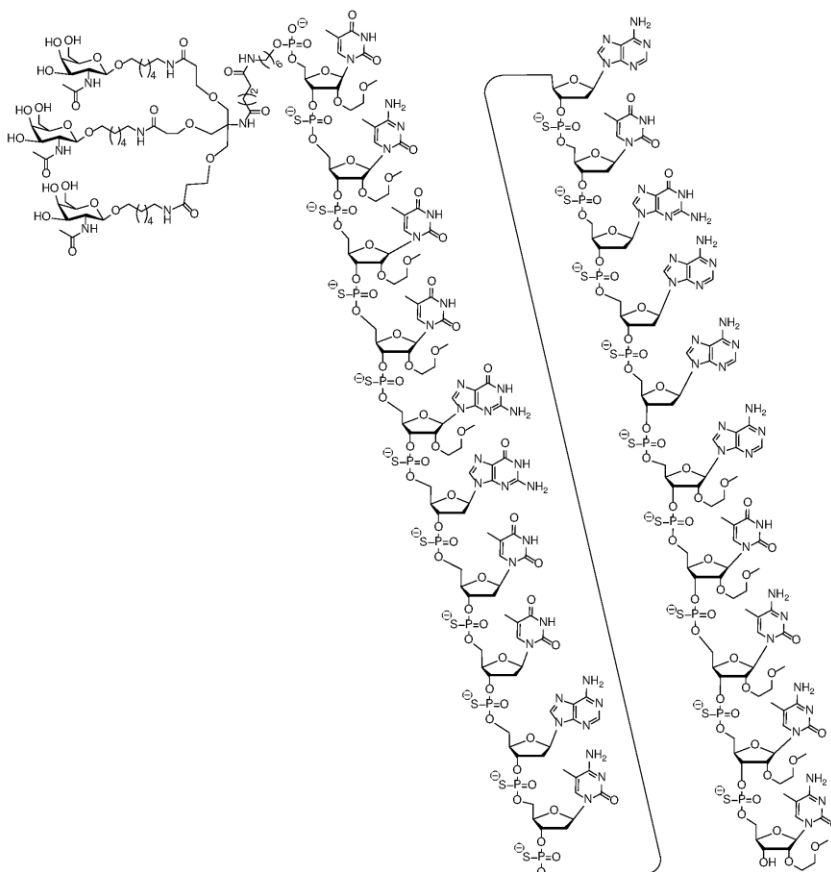
hvor den spaltbare enheten (CM) er en binding eller gruppe som er i stand til å bli spaltet under fysiologiske betingelser og/eller

25 (b)



10. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 7-9, hvor:
- (a) hver internukleosid-binding av det modifiserte oligonukleotid er valgt fra en fosfodiester internukleosidbinding og en fosfortioat internukleosidbinding;
 - (b) minst 2 internukleosidbindinger av det modifiserte oligonukleotid er fosfodiester internukleosidbindinger, eventuelt hvor minst 5 internukleosidbindinger av det modifiserte oligonukleotid er fosfodiester internukleosidbindinger;
 - (c) færre enn 14 internukleosidbindinger av det modifiserte oligonukleotid er fosfortioatbindinger, eventuelt hvor færre enn 13 internukleosidbindinger av det modifiserte oligonukleotid er fosfortioatbindinger eller
 - (d) hver internukleosidbinding av det modifiserte oligonukleotid er en fosfortioatbinding og/eller
 - (e) det modifiserte oligonukleotid er enkeltkjedet.

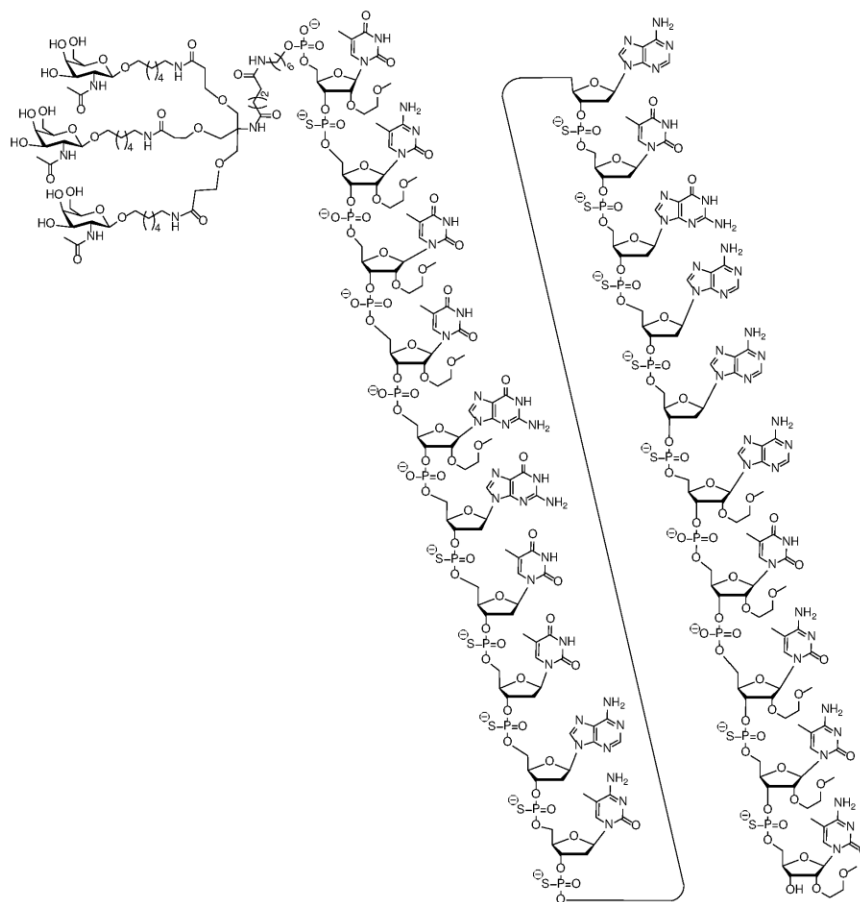
11. Forbindelse av formel:



15

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

12. Forbindelse av formel:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

13. Forbindelse ifølge krav 11 eller 12, hvor det farmasøytisk akseptable salt er et natriumsalt.

14. Sammensetning omfattende forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13 samt et farmasøytisk akseptabelt bæremiddel eller fortynningsmiddel.

15. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13 eller sammensetning ifølge krav 14 for anvendelse ved behandling av transtyretin amyloidose, eventuelt hvor transtyretin amyloidosen er senil systemisk amyloidose (SSA), familial amyloid polyneuropati (FAP) eller familial amyloid kardiopati (FAC).