



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 4220360 B1

NORWAY

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

**Norwegian Industrial Property Office**

---

|      |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (45) | Translation Published                                                      | 2024.09.16                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| (80) | Date of The European<br>Patent Office Publication of<br>the Granted Patent | 2024.06.26                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| (86) | European Application Nr.                                                   | 23152543.7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| (86) | European Filing Date                                                       | 2016.11.11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| (87) | The European Application's<br>Publication Date                             | 2023.08.02                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| (30) | Priority                                                                   | 2015.11.12, EP, 15194367<br>2016.09.19, EP, 16189502                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| (84) | Designated Contracting<br>States:                                          | AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ;<br>IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ;<br>SK ; SM ; TR                                                                                                                                                          |
|      | Designated validation<br>states                                            | MA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| (73) | Proprietor                                                                 | F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Sveits                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| (72) | Inventor                                                                   | COSTA, Veronica, 4058 Basel, Sveits<br>HEDTJÄRN, Maj, 2970 Hørsholm, Danmark<br>HOENER, Marius, 4070 Basel, Sveits<br>JAGASIA, Ravi, 4070 Basel, Sveits<br>JENSEN, Mads Aaboe, 2970 Hørsholm, Danmark<br>PATSCHE, Christoph, 69126 Heidelberg, Tyskland<br>PEDERSEN, Lykke, 2970 Hørsholm, Danmark<br>RASMUSSEN, Søren Vestergaard, 2970 Hørsholm, Danmark |
| (74) | Agent or Attorney                                                          | RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER,<br>Storbritannia                                                                                                                                                                                                                                                                |

---

|      |                      |                                                                                  |
|------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Title                | <b>OLIGONUCLEOTIDES FOR INDUCING PATERNAL UBE3A EXPRESSION</b>                   |
| (56) | References<br>Cited: | WO-A2-03/000707<br>US-A1- 2005 124 572<br>WO-A2-2014/004572<br>WO-A2-2004/028458 |

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. Antisenseoligonukleotid for anvendelse i behandlingen eller forebyggingen av Angelmans syndrom hos et individ, hvori antisenseoligonukleotidet omfatter en  
5 sammenhengende nukleotidsekvens på 10 til 30 nukleotider i lengde med 100 % komplementaritet til posisjon 25278410 til 25419462 på humant kromosom 15 (SEQ ID NO:1), hvori antisenseoligonukleotidet er i stand til å indusere human paternal UBE3A-uttrykking.
- 10 2. Konjugat for anvendelse i behandlingen eller forebyggingen av Angelmans syndrom hos et individ, konjugatet omfattende et antisenseoligonukleotid og minst én konjugatdel kovalent festet til oligonukleotidet, hvori antisenseoligonukleotidet omfatter en sammenhengende nukleotidsekvens på 10 til 30 nukleotidsekvenser i lengde med 100 % komplementaritet til posisjon 25278410 til 25419462 på humant kromosom 15 (SEQ ID  
15 NO:1), hvori antisenseoligonukleotidet er i stand til å indusere human paternal UBE3A-uttrykking.
3. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse i behandlingen eller forebyggingen av Angelmans syndrom hos et individ, den farmasøytiske sammensetningen omfattende  
20 (a) et antisenseoligonukleotid omfattende en sammenhengende nukleotidsekvens på 10 til 30 nukleotider i lengde med 100 % komplementaritet til posisjon 25278410 til 25419462 på humant kromosom 15 (SEQ ID NO:1), hvori antisenseoligonukleotidet er i stand til å indusere human paternal UBE3A-uttrykking; eller  
(b) et konjugat omfattende antisenseoligonukleotidet i (a) og minst én konjugatdel  
25 kovalent festet til oligonukleotidet;  
og et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel, løsningsmiddel, bærer, salt og/eller adjuvans.
4. In vitro-fremgangsmåte for å indusere UBE3A-uttrykking i en målcelle hvor  
30 uttrykking av paternal UBE3A er undertrykt, fremgangsmåten omfattende å administrere i en effektiv mengde til cellen  
(a) et antisenseoligonukleotid omfattende en sammenhengende nukleotidsekvens på 10 til 30 nukleotider i lengde med 100 % komplementaritet til posisjon 25278410 til 25419462 på humant kromosom 15 (SEQ ID NO:1), hvori antisenseoligonukleotidet er i  
35 stand til å indusere human paternal UBE3A-uttrykking; eller  
(b) et konjugat omfattende antisenseoligonukleotidet i (a) og minst én konjugatdel kovalent festet til oligonukleotidet; eller

(c) en farmasøytisk sammensetning omfattende antisenseoligonukleotidet i (a) eller konjugatet i (b), og et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel, løsningsmiddel, bærer, salt og/eller adjuvans.

- 5 5. Oligonukleotidet for anvendelse ifølge krav 1, konjugatet for anvendelse ifølge krav 2, den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 3, eller fremgangsmåten ifølge krav 4, hvori den sammenhengende nukleotidsekvensen er komplementær med en region av målnukleinsyren ifølge SEQ ID NO: 1.
- 10 6. Oligonukleotidet for anvendelse ifølge krav 1 eller krav 5, konjugatet for anvendelse ifølge krav 2 eller krav 5, den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 3 eller krav 5, eller fremgangsmåten ifølge krav 4 eller krav 5, hvori den sammenhengende nukleotidsekvensen er 100 % komplementær med en region av målnukleinsyren i posisjon 1 til 55318 ifølge SEQ ID NO: 1.
- 15 7. Oligonukleotidet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 5 og 6, konjugatet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2, 5 og 6, den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3, 5 og 6, eller fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 6, hvori den sammenhengende nukleotidsekvensen er komplementær med en delsekvens av målnukleinsyren, hvori delsekvensen velges fra gruppen som består av regionene indikert i tabell 1 eller 2.
- 20 8. Oligonukleotidet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 5 til 7, konjugatet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 og 5 til 7, den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3 og 5 til 7, eller fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 7, hvori oligonukleotidet omfatter eller består av enten 17 til 22 nukleotider i lengde eller 15 til 20 nukleotider i lengde.
- 30 9. Oligonukleotidet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 5 til 8, konjugatet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 og 5 til 8, den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3 og 5 til 8, eller fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 8, hvori oligonukleotidet består av 20 nukleotider i lengde.
- 35 10. Oligonukleotidet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 5 til 9, konjugatet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 og 5 til 9, den

farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3 og 5 til 9, eller fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 9, hvori oligonukleotidet omfatter ett eller flere modifiserte nukleosider.

5 11. Oligonukleotidet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 5 til 10, konjugatet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 og 5 til 10, den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3 og 5 til 10, eller fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 10, hvori 5-metylcytosin anvendes i stedet for cytosin i oligonukleotidet.

10

12. Oligonukleotidet for anvendelse, konjugatet for anvendelse, den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse, eller fremgangsmåten ifølge krav 10 eller krav 11, hvori det ene eller flere modifiserte nukleosidene er et 2'-sukkermodifisert nukleosid.

15 13. Oligonukleotidet for anvendelse, konjugatet for anvendelse, den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse, eller fremgangsmåten ifølge krav 12, hvori det ene eller flere 2'-sukkermodifiserte nukleosidene velges uavhengig fra gruppen som består av 2'-O-alkyl-RNA, 2'-O-metyl-RNA, 2'-alkoksy-RNA, 2'-O-metoksyetyl-RNA, 2'-amino-DNA, 2'-fluor-DNA, arabinonukleinsyre (ANA), 2'-fluor-ANA- og LNA-nukleosider.

20

14. Oligonukleotidet for anvendelse, konjugatet for anvendelse, den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse, eller fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 10 til 13, hvori det ene eller flere modifiserte nukleosidene er et 2'-O-metoksyetyl-RNA-nukleosid.

25

15. Oligonukleotidet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 5 til 14, konjugatet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 og 5 til 14, den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3 og 5 til 14, eller fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 14, hvori  
30 oligonukleotidet omfatter minst én modifisert internukleosidbinding.

16. Oligonukleotidet for anvendelse, konjugatet for anvendelse, den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse, eller fremgangsmåten ifølge krav 15, hvori den modifiserte internukleosidbindingen er en fosfortioatinternukleosidbinding.

35

17. Oligonukleotidet for anvendelse, konjugatet for anvendelse, den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse, eller fremgangsmåten ifølge krav 16, hvori minst 60 % av internukleosidbindingene i oligonukleotidet er fosfortioatinternukleosidbindinger.

18. Oligonukleotidet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 5 til 17, konjugatet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 og 5 til 17, den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3 og 5 til 17, eller fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 17, hvori oligonukleotidet er i stand til å rekruttere RNase H.
19. Oligonukleotidet for anvendelse, konjugatet for anvendelse, den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse, eller fremgangsmåten ifølge krav 18, hvori oligonukleotidet er en gapmer.
20. Oligonukleotidet for anvendelse, konjugatet for anvendelse, den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse, eller fremgangsmåten ifølge krav 18 eller krav 19, hvori oligonukleotidet er en gapmer av formel 5'-F-G-F'-3', hvor region F og F' uavhengig omfatter 1 til 7 modifiserte nukleosider og G er en region mellom 6 og 16 nukleosider som er i stand til å rekruttere RNaseH.
21. Oligonukleotidet for anvendelse, konjugatet for anvendelse, den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse, eller fremgangsmåten ifølge krav 20, hvori de modifiserte nukleosidene er 2'-sukkermodifiserte nukleosider uavhengig valgt fra gruppen som består av 2'-O-alkyl-RNA, 2'-O-metyl-RNA, 2'-alkoksy-RNA, 2'-O-metoksyetyl-RNA, 2'-amino-DNA, 2'-fluor-DNA, arabinonukleinsyre (ANA), 2'-fluor-ANA- og LNA-nukleosider.
22. Oligonukleotidet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 5 til 21, konjugatet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 og 5 til 21, den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3 og 5 til 21, eller fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 21, hvori oligonukleotidet er en gapmer av formelen F-G-F' hvori hver av regionene F og F' uavhengig består av 2, 3, 4 eller 5 modifiserte nukleosidenheter og region G består av 9, 10, 11, 12, 13, 14 eller 15 nukleosidenheter.
23. Oligonukleotidet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 5 til 20, konjugatet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 og 5 til 22, den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3 og 5 til 22, eller fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 22, hvori oligonukleotidet er en gapmer av formelen F-G-F' hvori hver av regionene F og F' uavhengig består av 2, 3, 4 eller 5 2'-O-metoksyetyl-ribosesukker (2'-MOE)-enheter, og region G består av 9, 10, 11, 12, 13, 14 eller 15 DNA-enheter.

24. Oligonukleotidet for anvendelse, konjugatet for anvendelse, den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse, eller fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 20 til 23, hvori hver av regionene F og F' uavhengig består av 5 nukleosidenheter av 2'-O-metoksyetyl-ribosesukker (2'-MOE) og region G består av 10 DNA-nukleosidenheter.

25. Antisenseoligonukleotid i stand til å indusere human paternal UBE3A-uttrykking for anvendelse i behandlingen eller forebyggingen av Angelmans syndrom hos et individ, hvori antisenseoligonukleotidet omfatter en sammenhengende nukleotidsekvens som er 100 % komplementær med en region av målnukleinsyren i posisjon 1 til 55318 ifølge SEQ ID NO: 1, hvori oligonukleotidet er enten 15 til 20 nukleotider langt eller 17 til 22 nukleotider langt, hvori oligonukleotidet omfatter ett eller flere modifiserte nukleosider, hvori det ene eller flere modifiserte nukleosidene er et 2'-sukkermodifisert nukleosid, hvori det ene eller flere 2'-sukkermodifiserte nukleosidene velges uavhengig fra gruppen som består av 2'-O-alkyl-RNA, 2'-O-metyl-RNA, 2'-alkoksy-RNA, 2'-O-metoksyetyl-RNA, 2'-amino-DNA, 2'-fluor-DNA, arabinonukleinsyre (ANA), 2'-fluor-ANA- og LNA-nukleosider, hvori oligonukleotidet omfatter minst én modifisert internukleosidbinding, hvori den modifiserte internukleosidbindingen er en fosfortioatbinding, hvori oligonukleotidet er en gapmer av formelen F-G-F' hvori hver av regionene F og F' uavhengig består av 2, 3, 4 eller 5 modifiserte nukleosidenheter og region G består av 9, 10, 11, 12, 13, 14 eller 15 nukleosidenheter.

26. Konjugat for anvendelse i behandlingen eller forebyggingen av Angelmans syndrom hos et individ, konjugatet omfattende et antisenseoligonukleotid og minst én konjugatdel kovalent festet til oligonukleotidet, hvori antisenseoligonukleotidet omfatter en sammenhengende nukleotidsekvens som er 100 % komplementær med en region av målnukleinsyren i posisjon 1 til 55318 ifølge SEQ ID NO: 1, hvori oligonukleotidet er enten 15 til 20 nukleotider langt eller 17 til 22 nukleotider langt, hvori oligonukleotidet omfatter ett eller flere modifiserte nukleosider, hvori det ene eller flere modifiserte nukleosidene er et 2'-sukkermodifisert nukleosid, hvori det ene eller flere 2'-sukkermodifiserte nukleosidene velges uavhengig fra gruppen som består av 2'-O-alkyl-RNA, 2'-O-metyl-RNA, 2'-alkoksy-RNA, 2'-O-metoksyetyl-RNA, 2'-amino-DNA, 2'-fluor-DNA, arabinonukleinsyre (ANA), 2'-fluor-ANA- og LNA-nukleosider, hvori oligonukleotidet omfatter minst én modifisert internukleosidbinding, hvori den modifiserte internukleosidbindingen er en fosfortioatbinding, hvori oligonukleotidet er en gapmer av formelen F-G-F' hvori hver av regionene F og F' uavhengig består av 2, 3, 4 eller 5

modifiserte nukleosidenheter og region G består av 9, 10, 11, 12, 13, 14 eller 15 nukleosidenheter.

27. Farmasøytisk sammensetning i behandlingen eller forebyggingen av Angelmans syndrom hos et individ, den farmasøytiske sammensetningen omfattende

(i) et antisenseoligonukleotid omfattende en sammenhengende nukleotidsekvens som er 100 % komplementær med en region av målnukleinsyren i posisjon 1 til 55318 ifølge SEQ ID NO: 1, hvori oligonukleotidet er enten 15 til 20 nukleotider langt eller 17 til 22 nukleotider langt, hvori oligonukleotidet omfatter ett eller flere modifiserte nukleosider, hvori det ene eller flere modifiserte nukleosidene er et 2'-sukkermodifisert nukleosid, hvori det ene eller flere 2'-sukkermodifiserte nukleosidene velges uavhengig fra gruppen som består av 2'-O-alkyl-RNA, 2'-O-metyl-RNA, 2'-alkoksy-RNA, 2'-O-metoksyetyl-RNA, 2'-amino-DNA, 2'-fluor-DNA, arabinonukleinsyre (ANA), 2'-fluor-ANA- og LNA-nukleosider, hvori oligonukleotidet omfatter minst én modifisert internukleosidbinding, hvori den modifiserte internukleosidbindingen er en fosfortioatbinding, hvori oligonukleotidet er en gapmer av formelen F-G-F' hvori hver av regionene F og F' uavhengig består av 2, 3, 4 eller 5 modifiserte nukleosidenheter og region G består av 9, 10, 11, 12, 13, 14 eller 15 nukleosidenheter; eller

(ii) et konjugat omfattende antisenseoligonukleotidet i (i) og minst én konjugatdel kovalent festet til oligonukleotidet; og et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel, løsningsmiddel, bærer, salt og/eller adjuvans.

28. In vitro-fremgangsmåte for å indusere UBE3A-uttrykking i en målcelle hvor uttrykking av paternal UBE3A er undertrykt, fremgangsmåten omfattende å administrere i en effektiv mengde til cellen

(i) et antisenseoligonukleotid omfattende en sammenhengende nukleotidsekvens som er 100 % komplementær med en region av målnukleinsyren i posisjon 1 til 55318 ifølge SEQ ID NO: 1, hvori oligonukleotidet er enten 15 til 20 nukleotider langt eller 17 til 22 nukleotider langt, hvori oligonukleotidet omfatter ett eller flere modifiserte nukleosider, hvori det ene eller flere modifiserte nukleosidene er et 2'-sukkermodifisert nukleosid, hvori det ene eller flere 2'-sukkermodifiserte nukleosidene velges uavhengig fra gruppen som består av 2'-O-alkyl-RNA, 2'-O-metyl-RNA, 2'-alkoksy-RNA, 2'-O-metoksyetyl-RNA, 2'-amino-DNA, 2'-fluor-DNA, arabinonukleinsyre (ANA), 2'-fluor-ANA- og LNA-nukleosider, hvori oligonukleotidet omfatter minst én modifisert internukleosidbinding, hvori den modifiserte internukleosidbindingen er en fosfortioatbinding, hvori oligonukleotidet er en gapmer av formelen F-G-F' hvori hver av regionene F og F' uavhengig består av 2, 3, 4

eller 5 modifiserte nukleosidenheter og region G består av 9, 10, 11, 12, 13, 14 eller 15 nukleosidenheter; eller

(ii) et konjugat omfattende antisenseoligonukleotidet i (i) og minst én konjugatdel kovalent festet til oligonukleotidet; eller

- 5 (iii) en farmasøytisk sammensetning omfattende antisenseoligonukleotidet i (i) eller konjugatet i (ii), og et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel, løsningsmiddel, bærer, salt og/eller adjuvans.

10 29. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 24 og 28, hvori uttrykkningen av UBE3A økes med minst 40 % sammenlignet med en kontroll.

30. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 24, 28 og 29, hvori nivået av SNHG14-transkriptet nedstrøms for SNORD109B reduseres med minst 30 % sammenlignet med en kontroll.

15

31. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 24 og 28 til 30, hvori målcellen er en nevroncelle.

20 32. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 24 og 28 til 31, hvori uttrykkningen av SNORD115 ikke påvirkes betydelig sammenlignet med en kontroll.