

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI/EP2841443 T3**

(12) **EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45) Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av
översättning - Translation available to the public **13.01.2023**

(80) Eurooppapatentin myöntämispäivä -
Meddelandedatum för det europeiska patentet -
Date of grant of European patent **28.09.2022**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C12N 15/113 (2010.01)
C07H 21/04 (2006.01)

(86) Eurooppapatentihakemus - Europeisk patentansökan **EP13782531.1**
- European patent application

(86) (22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **25.04.2013**

(87) Patentihakemuksen julkiseksitulospäivä -
Patentansökans publiceringsdag -
Patent application available to the public **04.03.2015**

(86) Kansainvälinen hakemus - **25.04.2013 PCT/US2013038218**
Internationell ansökan - International
application

(30) Etuoikeus - Prioritet - Priority
26.04.2012 US 201261638952 P 09.07.2012 US 201261669249 P
07.12.2012 US 201261734573 P 15.03.2013 US 201313837129

(73) Haltija - Innehavare - Proprietor
1 • Genzyme Corporation, 50 Binney Street, Cambridge, MA 02142, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor
1 • AKINC, Akin, 300 Third Street 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • SEHGAL, Alfica, 300 Third Street 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 • TOUDJARSKA, Ivanka, 300 Third Street 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
4 • FOSTER, Donald, 300 Third Street, Cambridge, MA 02142, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
5 • MILSTEIN, Stuart, 300 Third Street 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
6 • BETTENCOURT, Brian, 300 Third Street 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
7 • MAIER, Martin, 300 Third Street 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
8 • CHARISSE, Klaus, 300 Third Street 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
9 • KUCHIMANCHI, Satyanarayana, 300 Third Street 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
10 • RAJEEV, Kallanthottathil, G., 300 Third Street 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
11 • MANOHARAN, Muthiah, 300 Third Street 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent
Papula Oy, PL 981, 00101 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
SERPINC1-IRNA-KOOSTUMUKSIA JA NIIDEN KÄYTTÖMENETELMIÄ
SERPINC1-IRNA-SAMMANSÄTTNINGAR OCH FÖRFARANDE FÖR ANVÄNDNING DÄRAV
SERPINC1 IRNA COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer - References cited

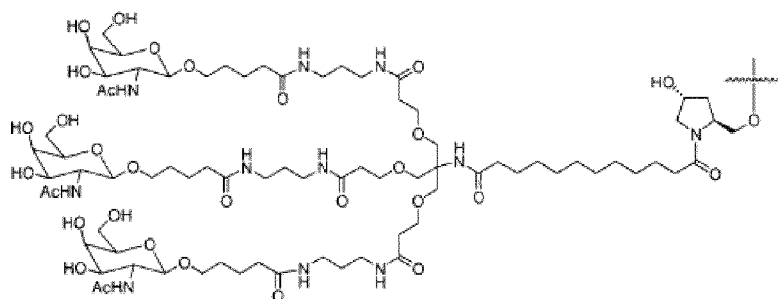
WO-A1-2010/081878, WO-A2-2010/130825, US-A1- 2008 152 661, US-B2- 8 071 291, US-B2- 8 106 022

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Kaksijuosteinen ribonukleiinihappo (dsRNA) Serpincl:n ilmentymisen estämiseksi, jolloin mainittu dsRNA käsittää sense-juosteen ja antisense-juosteen, jossa mainittu sense-juoste käsittää vähintään 15 vierekkäistä nukleotidia, jotka eroavat korkeintaan 3 nukleotidin osalta SEQ ID NO: 1:n mukaisesta nukleotidisekvenssistä ja mainittu antisense-juoste käsittää vähintään 15 vierekkäistä nukleotidia, jotka eroavat korkeintaan 3 nukleotidin osalta SEQ ID NO: 5:n mukaisesta nukleotidisekvenssistä, jolloin

(a) antisense-juoste käsittää SEQ ID NO: 960:n mukaisen sekvenssin ja sense-juoste käsittää SEQ ID NO: 941:n mukaisen sekvenssin;

(b) antisense-juoste käsittää vähintään 15 vierekkäistä SEQ ID NO: 960:n mukaisen sekvenssin nukleotidista, sense-juoste käsittää vähintään 15 vierekkäistä SEQ ID NO: 941:n mukaisen sekvenssin nukleotidista, ligandin ja linkkerin, joilla on rakenne



jossa mainitut ligandi ja linkkeri ovat kiinnittyneet dsRNA:n sense-juosteen 3'-päähän ja jossa dsRNA käsittää vähintään yhden modifioitua nukleotidin; tai

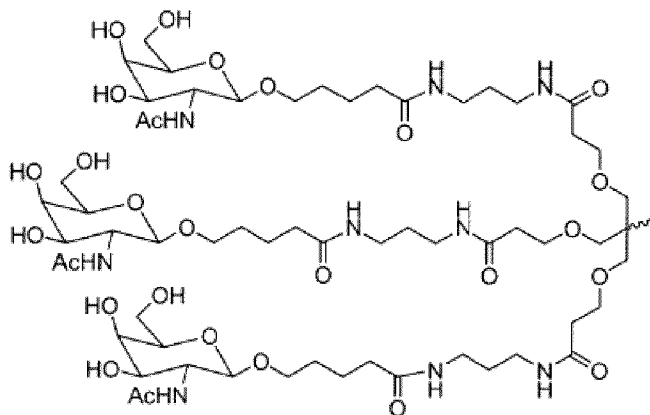
(c) sense-juoste käsittää SEQ ID NO: 987:n mukaisen sekvenssin ja antisense-juoste käsittää SEQ ID NO: 1150:n mukaisen sekvenssin.

2. Kaksijuosteinen ribonukleiinihappo (dsRNA) Serpincl:n ilmentymisen estämiseksi, jolloin sense- ja antisense-juosteet käsittävät sekvenssejä valittuna ryhmästä, joka koostuu SEQ ID NO:ista: 141 ja 198 (AD-

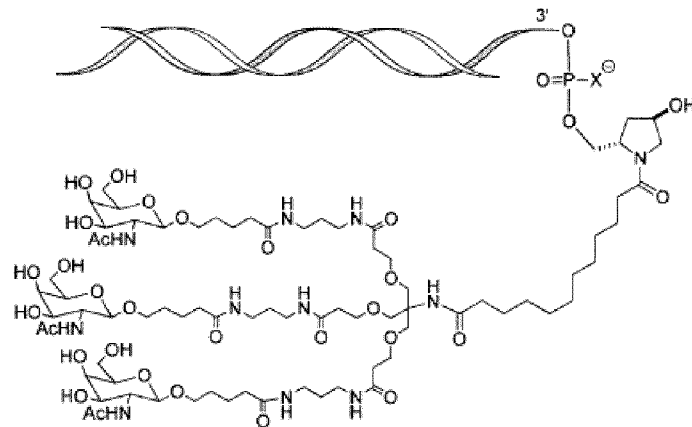
50487.1), SEQ ID NO:ista: 131 ja 188 (AD-50477.1), SEQ ID NO:ista: 137 ja 194 (AD-50483.1), SEQ ID NO:ista: 129 ja 186 (AD-50475.1), SEQ ID NO:ista: 149 ja 206 (AD-50495.1), SEQ ID NO:ista: 130 ja 187 (AD-50476.1),
 5 SEQ ID NO:ista: 153 ja 210 (AD-50499.1), SEQ ID NO:ista: 132 ja 189 (AD-50478.1), SEQ ID NO:ista: 143 ja 200 (AD-50489.1), SEQ ID NO:ista: 155 ja 212 (AD-50501.1), SEQ ID NO:ista: 160 ja 217 (AD-50507.1), SEQ ID NO:ista: 138 ja 195 (AD-50484.1), SEQ ID NO:ista:
 10 165 ja 222 (AD-50515.1), SEQ ID NO:ista: 171 ja 228 (AD-50540.1), SEQ ID NO:ista: 170 ja 227 (AD-50528.1), SEQ ID NO:ista: 174 ja 231 (AD-50549.1), SEQ ID NO:ista: 172 ja 229 (AD-50539.1), SEQ ID NO:ista: 179 ja 236 (AD-50534.1), SEQ ID NO:ista: 177 ja 234 (AD-50527.1), SEQ ID NO:ista: 175 ja 232 (AD-50514.1), SEQ ID NO:ista: 184 ja 241 (AD-50509.1), SEQ ID NO:ista: 185 ja 242 (AD-50529.1), ja SEQ ID NO:ista: 294 ja 562 (AD-54944).

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen
 20 dsRNA, jossa mainittu dsRNA käsittää vähintään yhden modifioidun nukleotidin.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen dsRNA, jossa vähintään yksi mainituista modifioiduista nukleotideista valitaan ryhmästä, joka koostuu 2'-O-metyylimodifioidusta nukleotidista, 5'-fosforotioaattiryhmän käsittävästä nukleotidista, kolesteryyli johdannaiseen tai dodekaanihapon bisdekyyliamidir ryhmään sitoutuneesta terminaalista nukleotidista, 2'-deoksi-2'-fluorimodifioidusta nukleotidista,
 25 2'-deoksimodifioidusta nukleotidista, lukitusta nukleotidista, emäksettömästä nukleotidista, 2'-aminomodifioidusta nukleotidista, 2'-alkyylimodifioidusta nukleotidista, morfolinonukleotidista, fosforamidaatista ja epäluonnollisen emäksen
 35 käsittävästä nukleotidista.



12. Patenttivaatimuksen 9 mukainen dsRNA, jossa dsRNA on konjugoitu ligandiin seuraavassa kaavakuvassa esitetyllä tavalla

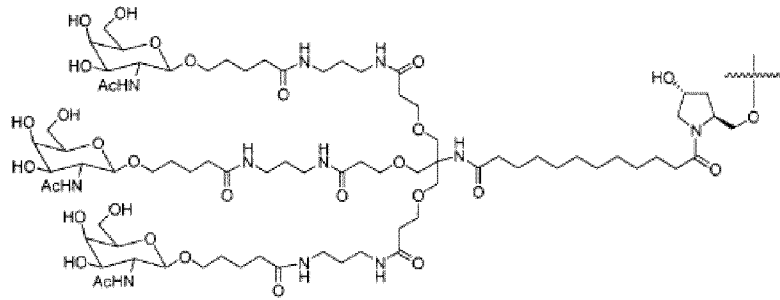


ja jossa X on O tai S.

13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen dsRNA, jossa X on O.

5 14. Patenttivaatimuksen 1 mukainen dsRNA, jossa sense-juosteen sekvenssi koostuu nukleotidisekvenssistä GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf ja anti-sense-juosteen sekvenssi koostuu nukleotidisekvenssistä usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg, joissa a, c, 10 g ja u esittävät 2'-O-metyylimodifioituja nukleotideja; Af, Cf, Gf ja Uf esittävät 2'-fluorimodifioituja nukleotideja; s esittää fosforotioaattisidosta, jolloin mainitun sense-juosteen 3'-päähän on konjugoitu ligandi ja jolloin mainittu ligandi on N-[tris(GalNac-alkyyli)amidodekanoyyli)]-4-hydroksiprolinoli. 15

15. Patenttivaatimuksen 1 mukainen dsRNA, jossa sense-juosteen sekvenssi koostuu nukleotidisekvenssistä GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf ja anti-sense-juosteen sekvenssi koostuu nukleotidisekvenssistä usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg, joissa a, c, 20 g ja u esittävät 2'-O-metyylimodifioituja nukleotideja; Af, Cf, Gf ja Uf esittävät 2'-fluorimodifioituja nukleotideja; s esittää fosforotioaattisidosta, jolloin mainitun sense-juosteen 3'-päähän on konjugoitu ligandi ja linkkeri ja jolloin mainituilla ligandilla ja linkkerillä on seuraava rakenne: 25



16. In vitro -solu, joka sisältää jonkin patenttivaatimuksista 1-15 mukaisen dsRNA:n.

17. Farmaseuttinen koostumus Serpincl-geenin ilmentymisen estämiseksi, joka koostumus käsittää jonkin patenttivaatimuksista 1-15 mukaisen dsRNA:n.

18. In vitro -menetelmä Serpincl:n ilmentymisen estämiseksi solussa, jolloin menetelmä käsittää:

(a) solun saattamisen kosketuksiin jonkin patenttivaatimuksista 1-15 mukaisen dsRNA:n kanssa; ja

(b) vaiheessa (a) tuotetun solun ylläpitämisen Serpincl-geenin mRNA-transkriptin hajoamisen aikaansaamiseksi riittävän ajan, estäen siten Serpincl-geenin ilmentymisen solussa.

19. Jonkin patenttivaatimuksista 1-15 mukainen dsRNA tai patenttivaatimuksen 17 mukainen farmaseuttinen koostumus käytettäväksi menetelmässä kohteen hoitamiseksi, jolla kohteella on sairaus, joka hyötyisi Serpincl:n ilmentymisen vähenemisestä.

20. dsRNA tai farmaseuttinen koostumus käytettäväksi patenttivaatimuksen 19 mukaisesti, jolloin sairaus on jokin verenvuotosairaus.

21. dsRNA tai farmaseuttinen koostumus käytettäväksi patenttivaatimuksen 20 mukaisesti, jolloin verenvuotosairaus on jokin hemofilia.

22. dsRNA tai farmaseuttinen koostumus käytettäväksi patenttivaatimuksen 21 mukaisesti, jolloin mainittu hemofilia on A-, B- tai C-hemofilia.

23. dsRNA tai farmaseuttinen koostumus käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 20-22 mukaisesti, jolloin kohde on inhibiittorikohde.

24. dsRNA tai farmaseuttinen koostumus käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 19-23 mukaisesti, jolloin dsRNA:n antaminen kohteeseen aiheuttaa veren hyytymisen lisääntymisen ja/tai Serpincl-proteiinin kertymisen vähenemisen.

25. dsRNA tai farmaseuttinen koostumus käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 19-24 mukaisesti, jolloin dsRNA on tarkoitettu annettavaksi annoksena, joka on noin 0,01 mg/kg - noin 10 mg/kg tai noin 0,5 mg/kg - noin 50 mg/kg.

26. dsRNA tai farmaseuttinen koostumus käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 19-25 mukaisesti, jolloin dsRNA:n antaminen kohteeseen aiheuttaa seerumin Serpincl-proteiinin vähintään 50 %:n vähenemisen.

27. dsRNA tai farmaseuttinen koostumus käytettäväksi patenttivaatimuksen 21 tai 23 mukaisesti, jolloin mainittu hemofilia on A- tai B-hemofilia.

28. Kaksijuosteinen ribonukleiinihappo (dsRNA) Serpincl:n ilmentymisen estämiseksi, jolloin mainittu dsRNA käsittää sense-juosteen ja antisense-juosteen, jossa sense-juoste käsittää nukleotidisekvenssin 5'-GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96-3' ja antisense-juoste käsittää nukleotidisekvenssin 5'-usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg-3', joissa a, g, c ja u ovat 2'-O-metyyli- (2'-OMe) -A, -G, -C ja -U; Af, Gf, Cf ja Uf ovat 2'-fluori-A, -G, -C ja -U; s on fosforotioaattisidos, ja L96 on N-[tris(GalNAc-alkyyli)amidodekanoyyli)]-4-hydroksiprolinoli.

29. Farmaseuttinen koostumus, joka käsittää patenttivaatimuksen 28 mukaisen dsRNA:n.

30. Kaksijuosteinen ribonukleiinihappo (dsRNA) käytettäväksi menetelmässä kohteen hoitamiseksi, jolla kohteella on sairaus, joka hyötyisi Serpincl:n ilmentymisen vähenemisestä jolloin mainittu dsRNA käsittää sense-juosteen ja antisense-juosteen, jossa sense-juoste käsittää nukleotidisekvenssin 5'-

GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96-3' ja antisense-juoste käsittää nukleotidisekvenssin 5'-usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg-3', joissa a, g, c ja u ovat 2'-O-metyyli- (2'-OMe) -A, -G, -C ja -U; Af, Gf, Cf ja Uf ovat 2'-fluori-A, -G, -C ja -U; s on fosforotioaattisidos, ja L96 on N-[tris(GalNAc-alkyyli)amidodekanoyyli)]-4-hydroksiprolinoli.

31. dsRNA käytettäväksi patenttivaatimuksen 30 mukaisesti, jolloin sairaus on jokin verenvuotosairaus.

32. dsRNA käytettäväksi patenttivaatimuksen 31 mukaisesti, jolloin verenvuotosairaus on jokin hemofilia.

33. dsRNA käytettäväksi patenttivaatimuksen 32 mukaisesti, jolloin hemofilia on A-, B- tai C-hemofilia.

34. dsRNA käytettäväksi patenttivaatimuksen 32 mukaisesti, jolloin hemofilia on A- tai B-hemofilia.

35. dsRNA käytettäväksi patenttivaatimusten 32-34 mukaisesti, jolloin kohde on inhibiittorikohde.

36. dsRNA käytettäväksi patenttivaatimuksen 30 mukaisesti, jolloin dsRNA on tarkoitettu annettavaksi kerran viikossa tai kaksi kertaa kuukaudessa.

37. dsRNA käytettäväksi patenttivaatimuksen 30 mukaisesti, jolloin dsRNA on tarkoitettu annettavaksi ihonalaisesti kumulatiivisena viikoittaisena annoksena, joka on noin 0,5 mg/kg - noin 5 mg/kg.

38. dsRNA käytettäväksi patenttivaatimuksen 30 mukaisesti, jolloin dsRNA:n antaminen kohteeseen aiheuttaa veren hyytymisen lisääntymisen ja/tai Serpincl-proteiinin kertymisen vähenemisen.

39. Kaksijuosteinen ribonukleiinihappo (dsRNA) käytettäväksi menetelmässä vähintään yhden oireen ehkäisemiseksi kohteessa, jolla on hemofilia, jolloin mainittu dsRNA käsittää sense-juosteen ja antisense-juosteen, jossa sense-juoste käsittää

nukleotidisekvenssin 5'-GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96-3' ja antisense-juoste käsittää nukleotidisekvenssin 5'-usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg-3', joissa a, g, c ja u ovat 2'-O-metyyli- (2'-OMe) -A, -G, -C ja -U; Af, Gf, Cf ja Uf ovat 2'-fluori-A, G, C ja U; s on fosforotioaattisidos ja L96 on N-[tris(GalNac-alkyyli)amidodekanoyyli)]-4-hydroksiprolinoli.

40. dsRNA käytettäväksi patenttivaatimuksen 39 mukaisesti, jolloin hemofilia on A-, B- tai C-hemofilia.

41. dsRNA käytettäväksi patenttivaatimuksen 39 mukaisesti, jolloin hemofilia on A- tai B-hemofilia.

42. dsRNA käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 39-41 mukaisesti, jolloin kohde on inhibiittorikohde.

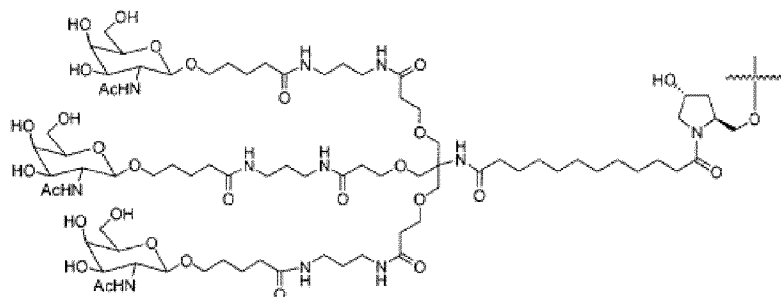
43. dsRNA käytettäväksi patenttivaatimuksen 39 mukaisesti, jolloin dsRNA on tarkoitettu annettavaksi kerran viikossa tai kaksi kertaa kuukaudessa.

44. dsRNA käytettäväksi patenttivaatimuksen 39 mukaisesti, jolloin dsRNA on tarkoitettu annettavaksi ihonalaisesti kumulatiivisena viikoittaisena annoksena, joka on noin 0,5 mg/kg - noin 5 mg/kg.

45. dsRNA käytettäväksi patenttivaatimuksen 39 mukaisesti, jolloin dsRNA:n antaminen kohteeseen aiheuttaa veren hyytymisen lisääntymisen ja/tai Serpincl-proteiinin kertymisen vähenemisen.

46. Kaksijuosteinen ribonukleiinihappo (dsRNA) Serpincl:n ilmentymisen estämiseksi, jolloin mainittu dsRNA käsittää sense-juosteen ja antisense-juosteen, jossa sense-juoste käsittää nukleotidisekvenssin 5'-GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf-3' ja antisense-juoste käsittää nukleotidisekvenssin 5'-usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg-3', joissa a, g, c ja u ovat 2'-O-metyyli- (2'-OMe) -A, -G, -C ja -U; Af, Gf, Cf ja Uf ovat 2'-fluori-A, -G, -C ja -U; ja s

on fosforotioaattisidos, ja jossa on ligandi konjugoituna sense-juosteen 3'-päähän linkkerin välityksellä ja jolloin ligandilla ja linkkerillä on seuraava rakenne:



5

47. Patenttivaatimuksen 46 mukainen dsRNA, jossa sense-juosteen sekvenssi koostuu nukleotidisekvenssistä 5'-GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf-3' ja antisense-juosteen sekvenssi koostuu nukleotidisekvenssistä 5'-usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg-3'.

10

48. Farmaseuttinen koostumus, joka käsittää patenttivaatimuksen 46 tai 47 mukaisen dsRNA:n.

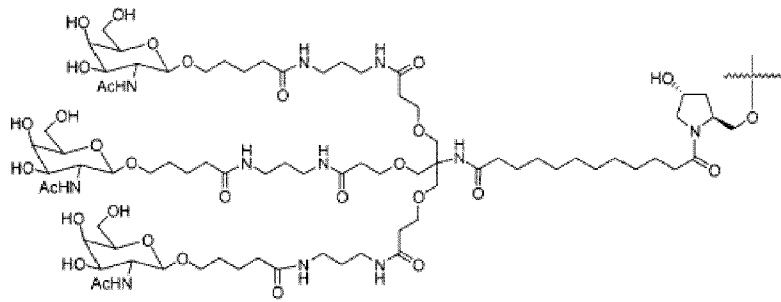
49. Farmaseuttinen koostumus, joka käsittää kaksijuosteisen ribonukleiinihapon (dsRNA), käytettäväksi menetelmässä kohteen hoitamiseksi, jolla kohteella on A-hemofilia tai B-hemofilia, jolloin mainittu dsRNA käsittää sense-juosteen ja antisense-juosteen, jossa sense-juosteen sekvenssi koostuu nukleotidisekvenssistä

15

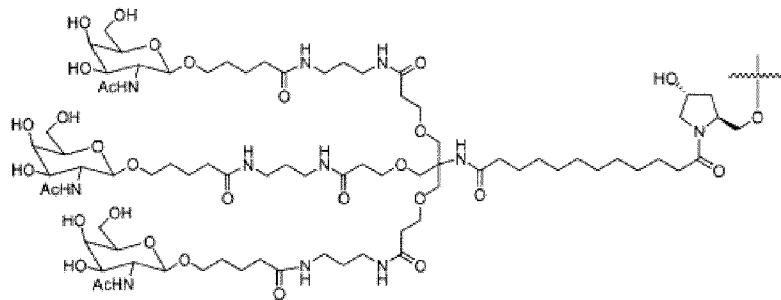
5'-GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf-3' ja antisense-juosteen sekvenssi koostuu nukleotidisekvenssistä 5'-usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg-3', joissa a, g, c ja u ovat 2'-O-metyyli- (2'-OMe) -A, -G, -C ja -U; Af, Gf, Cf ja Uf ovat 2'-fluori-A, -G, -C ja -U; ja s on fosforotioaattisidos, ja jossa on ligandi konjugoituna sense-juosteen 3'-päähän linkkerin välityksellä ja jolloin ligandilla ja linkkerillä on seuraava rakenne:

20

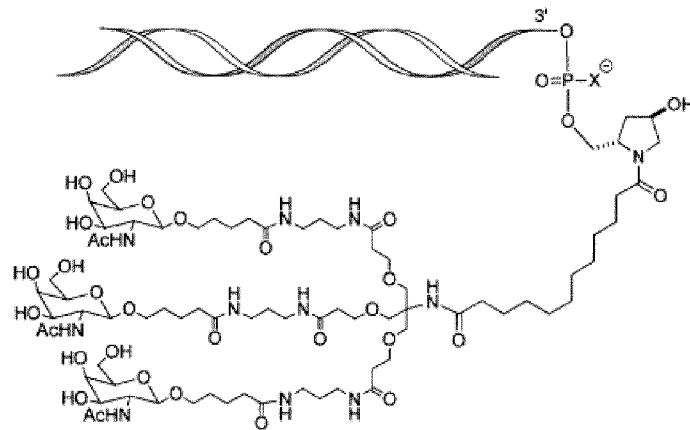
25



50. Farmaseuttinen koostumus, joka käsittää kaksijuosteisen ribonukleiinihapon (dsRNA), käytettäväksi menetelmässä vähintään yhden oireen ehkäisemiseksi kohteessa, jolla on A-hemofilia tai B-hemofilia, jolloin mainittu dsRNA käsittää sensejuosteen ja antisense-juosteen, jossa sense-juosteen sekvenssi koostuu nukleotidisekvenssistä 5'-GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf-3' ja antisense-juosteen sekvenssi koostuu nukleotidisekvenssistä 5'-usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg-3', joissa a, g, c ja u ovat 2'-O-metyyli- (2'-OMe) -A, -G, -C ja -U; Af, Gf, Cf ja Uf ovat 2'-fluori-A, -G, -C ja -U; ja s on fosforotioaattisidos, ja jossa on ligandi konjugoituna sense-juosteen 3'-päähän linkkerin välityksellä ja jolloin ligandilla ja linkkerillä on seuraava rakenne:

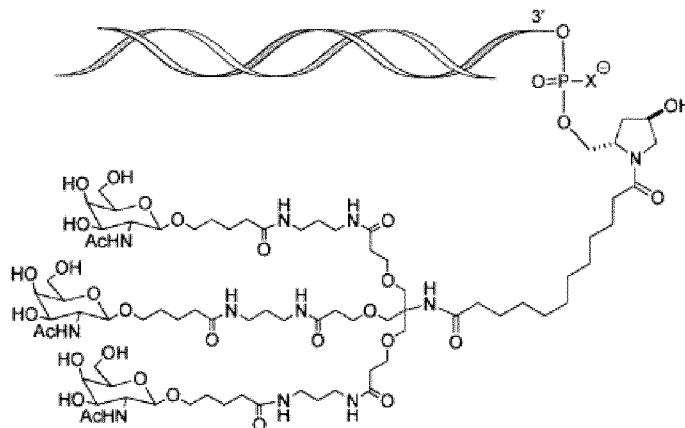


51. Jonkin patenttivaatimuksista 48-50 mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa dsRNA on konjugoitu ligandiin seuraavassa kaavakuvassa esitetyllä tavalla



ja jossa X on O.

52. Kaksijuosteinen ribonukleiinihappo (dsRNA) Serpin1:n ilmentymisen estämiseksi, jolloin mainittu dsRNA käsittää sense-juosteen, antisense-juosteen ja ligandin, jossa sense-juosteen sekvenssi koostuu sekvenssistä 5'-GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf-3' (SEQ ID NO:941) ja antisense-juosteen sekvenssi koostuu sekvenssistä 5'-usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg-3' (SEQ ID NO:960), joissa a, g, c ja u ovat vastaavasti 2'-O-metyyli- (2'-OMe) -A, -G, -C ja -U; Af, Gf, Cf ja Uf ovat vastaavasti 2'-fluori-A, -G, -C ja -U; ja s on fosforotioaattisidos, jolloin ligandi on konjugoitu sense-juosteen 3'-päähän kaavakuvassa esitetyllä tavalla



ja jossa X on O.