



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20192177 T1



HR P20192177 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTEJEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

C12N 15/113 (2010.01)

A61K 31/713 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 21.02.2020.

(21) Broj predmeta: P20192177T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 02.12.2019.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2015059916
Datum podnošenja međunarodne prijave: 10.11.2015.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 15797762.0
Datum podnošenja europske prijave patenta: 10.11.2015.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2016077321
Datum međunarodne objave: 19.05.2016.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3218489 A1
Datum objave europske prijave patenta: 20.09.2017.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3218489 B1
Datum objave europskog patenta: 09.10.2019.

(31) Broj prve prijave: 201462077672 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 10.11.2014. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
201462077799 P 10.11.2014. US
201562137464 P 24.03.2015. US

(73) Nositelj patenta: Alnylam Pharmaceuticals, Inc., 300 Third Street, 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, US

(72) Izumitelji: Gregory Hinkle, 300 Third Street, 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, US
Laura Sepp-Lorenzino, 300 Third Street, 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, US

Vasant Jadhav, 300 Third Street, 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, US

Martin Maier, 300 Third Street, 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, US

Stuart Milstein, 300 Third Street, 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, US

Muthiah Manoharan, 300 Third Street, 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, US

Kallanthottathil G. Rajeev, 300 Third Street, 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, US

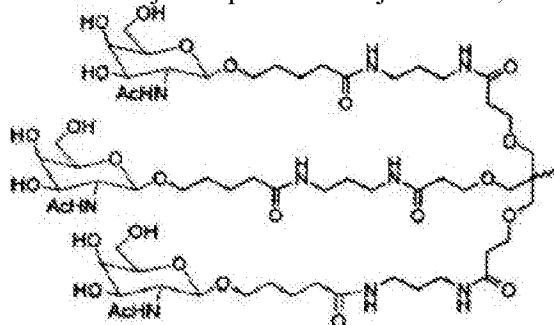
(74) Zastupnik: PETOŠEVIĆ d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: RNAI PRIPRAVCI ZA VIRUS HEPATITISA B (HBV) I POSTUPCI NJIHOVE UPOTREBE

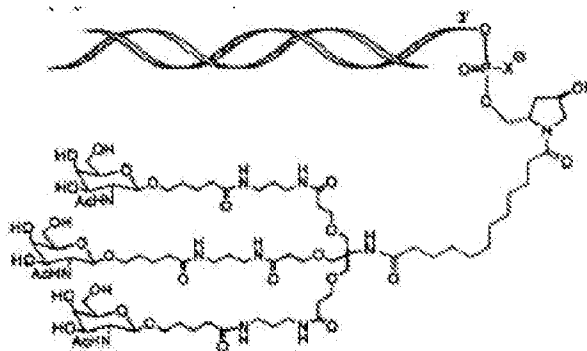
HR P20192177 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Dvolančani RNAi agensi za inhibiranje ekspresije virusa hepatitisa B (HBV) u stanici, **naznačen time**, da navedeni dvolančani RNAi agensi sadržava sens lanac i antisens lanac koji tvori dvolančanu regiju, pri čemu navedeni sens lanac sadržava 5'- GUGUGCACUUCGCUUCACA -3' (SEQ IDNO: 39) i navedeni antisens lanac sadržava 5'-UGUGAAGCGAAGUGUGCACACUU -3' (SEQ ID NO: 40), pri čemu su u osnovi svi nukleotidi navedenog sens lanca i u osnovi svi nukleotidi navedenog antisens lanca su modificirani nukleotidi, pri čemu je navedeni sens lanac konjugiran s ligandom vezanim na 3'-kraju i pri čemu je ligand jedan ili više GalNAc derivata vezanih preko bivalentnog ili trovalentnog razgranalog veznika.
2. Dvolančani RNAi agensi u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time**, da svi nukleotidi navedenog sens lanca i svi nukleotidi navedenog antisens lanca sadržavaju modifikaciju.
3. Dvolančani RNAi agensi u skladu s patentnim zahtjevom 1 ili 2, **naznačen time**, da je bar jedan od navedenih modificiranih nukleotida odabran iz skupine koju čine deoksi-nukleotid, 3'-terminalni deoksi-timin (dT) nukleotid, 2'- O-metil- modificirani nukleotid, 2'-fluoro-modificirani nukleotid, 2'-deoksi-modificirani nukleotid, zaključani nukleotid, otključani nukleotid, konformacijski ograničeni nukleotid, ograničeni etilni nukleotid, abazični nukleotid, 2'-amino-modificirani nukleotid, 2'-O-alil-modificirani nukleotid, 2'-C-alkil-modificirani nukleotid, 2'-metoksietil-modificirani nukleotid, 2'-O-alkil-modificirani nukleotid, nukleotid morfolino, fosforamidat, ne-prirodna baza koja sadržava nukleotid, nukleotid modificiran tetrahidropiranom, nukleotid modificiran 1,5-anhidroheksitolom, nukleotid modificiran cikloheksenilom, nukleotid koji sadržava fosforotioatnu skupinu, nukleotid koji sadržava metilfosfonatnu grupu, nukleotid koji sadržava 5'-fosfat i nukleotid koji sadržava analog 5'-fosfata.
4. Dvolančani RNAi agensi u skladu s patentnim zahtjevom 3, **naznačen time**, da je analog 5'-fosfata 5'-vinil fosfat (5'-VP).
5. Dvolančani RNAi agensi u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time**, da sens lanac sadržava 5'-gsusguGfcAfcUfucgcuucaca-3' (SEQ ID NO: 41), a antisens lanac sadržava 5'-usGfsugaAfgCfGfaaguGfcAfcacsusu-3' (SEQ ID NO: 42) pri čemu su a, g, c i u, po redu, 2'-O-metil (2'-OMe) A, 2'-OMe G, 2'-OMe C, i 2'- OMe U; Af, Cf, Gf i Uf su 2'-fluoro A, 2'-fluoro C, 2'-fluoro G, i 2'-fluoro U, po redu; i s je fosforotioat veza.
6. Dvolančani RNAi agensi u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 5, **naznačen time**, da je ligand



7. Dvolančani RNAi agensi u skladu s patentnim zahtjevom 6, **naznačen time**, da je RNAi agens konjugiran na ligand kao što je prikazano na sljedećoj shemi,



pri čemu je X O ili S.

8. Dvolančani RNAi agensi u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time**, da sens lanac sadržava 5'-gsusguGfcAfcUfucgcuucacaL96-3' (SEQ ID NO: 1275), a antisens lanac sadržava 5'-usGfsugaAfgCfGfaaguGfcAfcacsusu-3' (SEQ ID NO: 12), SEQ ID NO: pri čemu su a, g, c i u 2'-O-metil (2'-OMe) A, 2'-OMe G, 2'-OMe C, i 2'-OMe U; Af, Cf, Gf i Uf su 2'-fluoro A, 2'-fluoro C, 2'-fluoro G, i 2'-fluoro U, po redu; s je fosforotioat veza; a L96 je N-[tris (GalNAc-alkil) -amidodekanoil]- 4-hidroksiprolinol.
9. Stanica, **naznačena time**, da sadržava dvolančani RNAi agensi u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 8.
10. Farmaceutski pripravak, **naznačen time**, da sadržava (a) dvolančani RNAi agensi u skladu s bilo kojim od patentnih

zahtjeva 1 do 8 i (b) nepuferiranu otopinu ili pufersku otopinu.

11. In vitro postupak inhibiranja ekspresije gena virusa hepatitisa B (HBV) ili inhibiranje replikacije HBV u stanici, **naznačen time**, da postupak uključuje:

(a) dovođenje stanice u kontakt s dvolančanim RNAi agensom u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 8 ili farmaceutski pripravak u skladu s patentnim zahtjevom 10; i

(b) održavanje stanice proizvedene u koraku (a) dovoljno vremena da se dobije degradacija mRNA transkripta HBV gena, čime se inhibira ekspresija ili inhibira replikacija HBV gena u stanici.

12. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 11, **naznačen time**, da se ekspresija ili replikacija gena HBV inhibira najmanje oko 30%, oko 40%, oko 50%, oko 60%, oko 70%, oko 80%, oko 90%, oko 95%, oko 98% ili oko 100%.

13. Dvolančani RNAi agens u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 8 ili farmaceutski pripravak u skladu s patentnim zahtjevom 10, **naznačen time**, da se upotrebljava u postupku smanjenja virusnog opterećenja virusa hepatitisa B (HBV) kod subjekta inficiranog HBV-om.

14. Dvolančani RNAi agens u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 8 ili farmaceutski pripravak u skladu s patentnim zahtjevom 10, **naznačen time**, da se upotrebljava u postupku liječenja subjekta koji ima infekciju virusom hepatitisa B (HBV).

15. Dvolančani RNAi agens za upotrebu u skladu s patentnim zahtjevom 13 ili 14, **naznačen time**, da je subjekt čovjek.

16. Dvolančani RNAi agens za uporabu u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 13 do 15, **naznačen time**, da se dvolančani RNAi agens primjenjuje na subjektu u dozi koja se temelji na težini od oko 0,01 mg / kg do oko 10 mg / kg ili oko 0,5 mg / kg do oko 50 mg / kg; doza koja se temelji na težini od oko 10 mg / kg do oko 30 mg / kg; doza koja se temelji na težini od oko 3 mg / kg; doza koja se temelji na težini od oko 10 mg / kg; ili fiksna doza od oko 50 mg do 200 mg.

17. Dvolančani RNAi agens za upotrebu u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 13 do 16, **naznačen time**, da se dvolančani RNAi agens treba davati supkutano ili intravenski.

18. Dvolančani RNAi agens za uporabu u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 13 do 17, **naznačen time**, da se dvolančani RNAi agens daje s dodatnim terapijskim agensom.

19. Dvolančani RNAi agens za upotrebu u skladu s patentnim zahtjevom 18, **naznačen time**, da je dodatno terapijsko sredstvo izabrano iz skupine koja se sastoji od antivirusnog sredstva, inhibitora reverzne transkriptaze, imunološkog stimulatora, terapijskog cjepiva, inhibitora ulaska virusa, oligonukleotida koji inhibira izlučivanje ili oslobađanje HbsAg, inhibitor kapsida, kovalentno zatvorenog kružnog (ccc) HBV DNA inhibitora i kombinacije bilo kojeg od prethodnog.