



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20241138 T1

HR P20241138 T1

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

(51) MKP:
C12N 15/113 (2010.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 22.11.2024.

(21) Broj predmeta: P20241138T

(22) Datum podnošenja: 11.11.2016.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 23152543.7
Datum podnošenja europske prijave patenta: 11.11.2016.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 4220360 A2
Datum objave europske prijave patenta: 02.08.2023.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 4220360 B1
Datum objave europskog patenta: 26.06.2024.

(31) Broj prve prijave: 15194367
16189502

(32) Datum podnošenja prve prijave: 12.11.2015.
19.09.2016.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP
EP

(62) Broj i datum prvobitne prijave u slučaju podjele patenta: 16798440.0 11.11.2016. (62) Broj i datum prvobitne prijave u slučaju podjele patenta: 20204481.4 11.11.2016.

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, CH
Maj Hedtjärn, 2970 Hørsholm, DK
Veronica Costa, 4058 Basel, CH
Marius Hoener, 4070 Basel, CH
Ravi Jagasia, 4070 Basel, CH
Mads Aaboe Jensen, 2970 Hørsholm, DK
Christoph Patsch, 69126 Heidelberg, DE
Lykke Pedersen, 2970 Hørsholm, DK
Søren Vestergaard Rasmussen, 2970 Hørsholm, DK

(74) Zastupnik:

PRODUCTA d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: OLIGONUKLEOTIDI ZA INDUCIRANJE EKSPRESIJE OČINSKOG UBE3A

HR P20241138 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Protusmisleni oligonukleotid za upotrebu u liječenju ili prevenciji Angelmanovog sindroma kod subjekta, naznačen time što protusmisleni oligonukleotid sadrži kontinuiranu nukleotidnu sekvencu duljine od 10 do 30 nukleotida sa 100% komplementarnošću na položaju 25278410 do 25419462 na ljudskom kromosomu 15 (SEQ ID NO:1), pri čemu je protusmisleni oligonukleotid sposoban inducirati ekspresiju očinskog UBE3A kod čovjeka.
2. Konjugat za upotrebu u liječenju ili prevenciji Angelmanovog sindroma kod subjekta, konjugat koji sadrži protusmisleni oligonukleotid i najmanje jednu konjugatnu skupinu kovalentno vezanu na oligonukleotid, pri čemu protusmisleni oligonukleotid sadrži kontinuiranu nukleotidnu sekvencu duljine od 10 do 30 nukleotida sa 100% komplementarnošću u odnosu na položaj 25278410 do 25419462 na ljudskom kromosomu 15 (SEQ ID NO:1), pri čemu je protusmisleni oligonukleotid sposoban inducirati ekspresiju ljudskog očinskog UBE3A.
3. Farmaceutski pripravak za upotrebu u liječenju ili prevenciji Angelmanovog sindroma kod subjekta, te farmaceutski pripravak sadrži
 - (a) protusmisleni oligonukleotid koji sadrži kontinuiranu nukleotidnu sekvencu dužine od 10 do 30 nukleotida sa 100% komplementarnošću u odnosu na položaj 25278410 do 25419462 na ljudskom kromosomu 15 (SEQ ID NO:1), pri čemu je protusmisleni oligonukleotid sposoban inducirati ekspresiju ljudskog očinskog UBE3A; ili
 - (b) konjugat koji sadrži protusmisleni oligonukleotid iz (a) i najmanje jednu konjugatnu skupinu kovalentno vezanu na oligonukleotid;
 i farmaceutski prihvatljiv razrjeđivač, otapalo, nosač, sol i/ili pomoćno sredstvo.
4. *In vitro* postupak za induciranje ekspresije UBE3A u ciljnoj stanici gdje je potisnuta ekspresija očinskog UBE3A, navedeni postupak obuhvaća davanje navedenoj stanici učinkovite količine
 - (a) protusmislenog oligonukleotida koji sadrži kontinuiranu nukleotidnu sekvencu dužine od 10 do 30 nukleotida sa 100% komplementarnošću u odnosu na položaj 25278410 do 25419462 na ljudskom kromosomu 15 (SEQ ID NO:1), pri čemu je protusmisleni oligonukleotid sposoban inducirati ekspresiju ljudskog očinskog UBE3A; ili
 - (b) konjugata koji sadrži protusmisleni oligonukleotid iz (a) i najmanje jednu konjugatnu skupinu kovalentno vezanu na oligonukleotid; ili
 - (c) farmaceutskog pripravka koji sadrži protusmisleni oligonukleotid iz (a) ili konjugat iz (b), i farmaceutski prihvatljiv razrjeđivač, otapalo, nosač, sol i/ili pomoćno sredstvo.
5. Oligonukleotid za upotrebu prema zahtjevu 1, konjugat za upotrebu prema zahtjevu 2, farmaceutski pripravak za upotrebu prema zahtjevu 3, ili postupak prema zahtjevu 4, naznačen time što je slijedna nukleotidna sekvenca komplementarna regiji ciljne nukleinske kiseline prema SEQ ID NO: 1.
6. Oligonukleotid za upotrebu prema zahtjevu 1 ili zahtjevu 5, konjugat za upotrebu prema zahtjevu 2 ili zahtjevu 5, farmaceutski pripravak za upotrebu prema zahtjevu 3 ili zahtjevu 5, ili postupak prema zahtjevu 4 ili zahtjevu 5, naznačen time što je slijedna nukleotidna sekvenca 100% komplementarna regiji ciljne nukleinske kiseline od položaja 1 do 55318 prema SEQ ID NO: 1.
7. Oligonukleotid za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 1, 5 i 6, konjugat za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 2, 5 i 6, farmaceutski pripravak za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 3, 5 i 6, ili postupak prema bilo kojem od zahtjeva 4 do 6, naznačen time što je slijedna nukleotidna sekvenca komplementarna s podsekvencom ciljne nukleinske kiseline, pri čemu je podsekvenca odabrana iz skupine koja se sastoji od regija navedenih u tablici 1 ili 2.
8. Oligonukleotid za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 1 i 5 do 7, konjugat za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 2 i 5 do 7, farmaceutski pripravak za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 3 i 5 do 7, ili postupak prema bilo kojem od zahtjeva 4 do 7, naznačen time što oligonukleotid obuhvaća ili se sastoji od ili 17 do 22 nukleotida po duljini ili 15 do 20 nukleotida po duljini.
9. Oligonukleotid za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 1 i 5 do 8, konjugat za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 2 i 5 do 8, farmaceutski pripravak za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 3 i 5 do 8, ili postupak prema bilo kojem od zahtjeva 4 do 8, naznačen time što se oligonukleotid sastoji od 20 nukleotida po duljini.
10. Oligonukleotid za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 1 i 5 do 9, konjugat za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 2 i 5 do 9, farmaceutski pripravak za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 3 i 5 do 9, ili postupak prema bilo kojem od zahtjeva 4 do 9, naznačen time što oligonukleotid sadrži jedan ili više modificiranih nukleozida.
11. Oligonukleotid za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 1 i 5 do 10, konjugat za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 2 i 5 do 10, farmaceutski pripravak za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 3 i 5 do 10, ili postupak prema bilo kojem od zahtjeva 4 do 10, naznačen time što se 5-metil citozin koristi umjesto citozina u oligonukleotidu.
12. Oligonukleotid za upotrebu, konjugat za upotrebu, farmaceutski pripravak za upotrebu, ili postupak prema zahtjevu 10 ili zahtjevu 11, naznačen time što je jedan ili više modificiranih nukleozida 2' šećerom modificirani nukleozid.
13. Oligonukleotid za upotrebu, konjugat za upotrebu, farmaceutski pripravak za upotrebu, ili postupak prema zahtjevu 12, naznačen time što je jedan ili više 2' šećerom modificiranih nukleozida neovisno odabrano iz skupine koju čine 2'-O-alkil-RNA, 2'-O-metil-RNA, 2'-alkoksi-RNA, 2'-O-metoksietil-RNA, 2'-amino-DNA, 2'-fluoro-DNA, arabino nukleinska kiselina (ANA), 2'-fluoro-ANA i LNA nukleozidi.

14. Oligonukleotid za upotrebu, konjugat za upotrebu, farmaceutski pripravak za upotrebu, ili postupak prema bilo kojem od zahtjeva 10 do 13, naznačen time što je jedan ili više modificiranih nukleozida 2'-O-metoksietil-RNA nukleozid.
15. Oligonukleotid za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 1 i 5 do 14, konjugat za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 2 i 5 do 14, farmaceutski pripravak za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 3 i 5 do 14, ili postupak prema bilo kojem od zahtjeva 4 do 14, naznačen time što oligonukleotid sadrži najmanje jednu modificiranu internukleozidnu vezu.
16. Oligonukleotid za upotrebu, konjugat za upotrebu, farmaceutski pripravak za upotrebu, ili postupak prema zahtjevu 15, naznačen time što je modificirana internukleozidna veza fosforotioatna internukleozidna veza.
17. Oligonukleotid za upotrebu, konjugat za upotrebu, farmaceutski pripravak za upotrebu, ili postupak prema zahtjevu 16, naznačen time što su najmanje 60% internukleozidnih veza u oligonukleotidu fosforotioatne internukleozidne veze.
18. Oligonukleotid za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 1 i 5 do 17, konjugat za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 2 i 5 do 17, farmaceutski pripravak za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 3 i 5 do 17, ili postupak prema bilo kojem od zahtjeva 4 do 17, naznačen time što je oligonukleotid sposoban regrutirati RNazu H.
19. Oligonukleotid za upotrebu, konjugat za upotrebu, farmaceutski pripravak za upotrebu, ili postupak prema zahtjevu 18, naznačen time što je oligonukleotid gapmer.
20. Oligonukleotid za upotrebu, konjugat za upotrebu, farmaceutski pripravak za upotrebu, ili postupak prema zahtjevu 18 ili zahtjevu 19, naznačen time što je oligonukleotid gapmer formule 5'-F-G-F'-3', gdje regija F i F' neovisno sadrže 1 do 7 modificiranih nukleozida i G je regija između 6 i 16 nukleozida koji su sposobni regrutirati RNazu H.
21. Oligonukleotid za upotrebu, konjugat za upotrebu, farmaceutski pripravak za upotrebu, ili postupak prema zahtjevu 20, naznačen time što su modificirani nukleozidi 2' šećerom modificirani nukleozidi neovisno odabrani iz skupine koju čine 2'-O-alkil-RNA, 2'-O-metil-RNA, 2'-alkoksi-RNA, 2'-O-metoksietil-RNA, 2'-amino-DNA, 2'-fluoro-DNA, arabino nukleinska kiselina (ANA), 2'-fluoro-ANA i LNA nukleozidi.
22. Oligonukleotid za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 1 i 5 do 21, konjugat za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 2 i 5 do 21, farmaceutski pripravak za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 3 i 5 do 21, ili postupak prema bilo kojem od zahtjeva 4 do 21, naznačen time što je oligonukleotid gapmer formule F-G-F' pri čemu se svaka od regija F i F' neovisno sastoji od 2, 3, 4 ili 5 modificiranih nukleozidnih jedinica i regija G se sastoji od 9, 10, 11, 12, 13, 14 ili 15 nukleozidnih jedinica.
23. Oligonukleotid za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 1 i 5 do 20, konjugat za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 2 i 5 do 22, farmaceutski pripravak za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 3 i 5 do 22, ili postupak prema bilo kojem od zahtjeva 4 do 22, naznačen time što je oligonukleotid gapmer formule F-G-F' pri čemu se svaka od regija F i F' neovisno sastoji od 2, 3, 4 ili 5 2'-O-metoksietil-riboza šećera (2'-MOE) jedinica, a regija G se sastoji od 9, 10, 11, 12, 13, 14 ili 15 DNA jedinica.
24. Oligonukleotid za upotrebu, konjugat za upotrebu, farmaceutski pripravak za upotrebu, ili postupak prema bilo kojem od zahtjeva 20 do 23, naznačen time što se svaka regija F i F' neovisno sastoji od 5 2'-O-metoksietil-riboza šećera (2'-MOE) nukleozidnih jedinica i regija G se sastoji od 10 DNA nukleozidnih jedinica.
25. Protusmisleni oligonukleotid koji je sposoban inducirati ekspresiju ljudskog UBE3A za upotrebu u liječenju ili prevenciji Angelmanovog sindroma kod subjekta, naznačen time što navedeni protusmisleni oligonukleotid sadrži slijednu nukleotidnu sekvencu koja je 100% komplementarna regiji ciljne nukleinske kiseline na položaju 1 do 55318 prema SEQ ID NO: 1, pri čemu je oligonukleotid ili duljine 15 do 20 nukleotida ili duljine 17 do 22 nukleotida, pri čemu oligonukleotid sadrži jedan ili više modificiranih nukleozida, pri čemu je jedan ili više modificiranih nukleozida 2' nukleozid modificiran šećerom, pri čemu je jedan ili više 2' šećerom modificiranih nukleozida neovisno odabrano iz skupine koju čine 2'-O-alkil-RNA, 2'-O-metil-RNA, 2'-alkoksi-RNA, 2'-O-metoksietil-RNA, 2'-amino-DNA, 2'-fluoro-DNA, arabino nukleinska kiselina (ANA), 2'-fluoro-ANA i LNA nukleozidi, pri čemu oligonukleotid sadrži najmanje jednu modificiranu internukleozidnu vezu, pri čemu je navedena modificirana internukleozidna veza fosforotioatna veza, pri čemu je oligonukleotid gapmer formule F-G-F' pri čemu se svaka od regija F i F' neovisno sastoji od 2, 3, 4 ili 5 modificiranih nukleozidnih jedinica i regija G se sastoji od 9, 10, 11, 12, 13, 14 ili 15 nukleozidnih jedinica.
26. Konjugat za upotrebu u liječenju ili prevenciji Angelmanovog sindroma kod subjekta, konjugat koji sadrži protusmisleni oligonukleotid i najmanje jednu konjugatnu skupinu kovalentno vezanu na oligonukleotid, naznačen time što protusmisleni oligonukleotid sadrži slijednu nukleotidnu sekvencu koja je 100% komplementarna regiji ciljne nukleinske kiseline na položaju 1 do 55318 prema SEQ ID NO: 1, pri čemu je oligonukleotid ili duljine 15 do 20 nukleotida ili duljine 17 do 22 nukleotida, pri čemu oligonukleotid sadrži jedan ili više modificiranih nukleozida, pri čemu je jedan ili više modificiranih nukleozida 2' nukleozid modificiran šećerom, pri čemu je jedan ili više 2' šećerom modificiranih nukleozida neovisno odabrano iz skupine koju čine 2'-O-alkil-RNA, 2'-O-metil-RNA, 2'-alkoksi-RNA, 2'-O-metoksietil-RNA, 2'-amino-DNA, 2'-fluoro-DNA, arabino nukleinska kiselina (ANA), 2'-fluoro-ANA i LNA nukleozidi, pri čemu oligonukleotid sadrži najmanje jednu modificiranu internukleozidnu vezu, pri čemu je navedena modificirana internukleozidna veza fosforotioatna veza, pri čemu je oligonukleotid gapmer formule F-G-F' pri čemu se svaka od regija F i F' neovisno sastoji od 2, 3, 4 ili 5 modificiranih nukleozidnih jedinica i regija G se sastoji od 9, 10, 11, 12, 13, 14 ili 15 nukleozidnih jedinica.

27. Farmaceutski pripravak u liječenju ili prevenciji Angelmanovog sindroma kod subjekta, te farmaceutski pripravak sadrži
- (i) protusmisleni oligonukleotid koji sadrži slijednu nukleotidnu sekvencu koja je 100% komplementarna regiji ciljne nukleinske kiseline na položaju 1 do 55318 prema SEQ ID NO: 1, pri čemu je oligonukleotid ili duljine 15 do 20 nukleotida ili duljine 17 do 22 nukleotida, pri čemu oligonukleotid sadrži jedan ili više modificiranih nukleozida, pri čemu je jedan ili više modificiranih nukleozida 2' nukleozid modificiran šećerom, pri čemu je jedan ili više 2' šećerom modificiranih nukleozida neovisno odabrano iz skupine koju čine 2'-O-alkil-RNA, 2'-O-metil-RNA, 2'-alkoksi-RNA, 2'-O-metoksietil-RNA, 2'-amino-DNA, 2'-fluoro-DNA, arabino nukleinska kiselina (ANA), 2'-fluoro-ANA i LNA nukleozidi, pri čemu oligonukleotid sadrži najmanje jednu modificiranu internukleozidnu vezu, pri čemu je navedena modificirana internukleozidna veza fosforotioatna veza, pri čemu je oligonukleotid gapmer formule F-G-F' pri čemu se svaka od regija F i F' neovisno sastoji od 2, 3, 4 ili 5 modificiranih nukleozidnih jedinica i regija G se sastoji od 9, 10, 11, 12, 13, 14 ili 15 nukleozidnih jedinica; ili
 - (ii) konjugat koji sadrži protusmisleni oligonukleotid iz (i) i najmanje jednu konjugatnu skupinu kovalentno vezanu na oligonukleotid;
- 15 i farmaceutski prihvatljiv razrjeđivač, otapalo, nosač, sol i/ili pomoćno sredstvo.
28. *In vitro* postupak za induciranje ekspresije UBE3A u ciljnoj stanici gdje je potisnuta ekspresija očinskog UBE3A, navedeni postupak obuhvaća davanje navedenoj stanici učinkovite količine
- (i) protusmislenog oligonukleotida koji sadrži slijednu nukleotidnu sekvencu koja je 100% komplementarna regiji ciljne nukleinske kiseline na položaju 1 do 55318 prema SEQ ID NO: 1, pri čemu je oligonukleotid ili duljine 15 do 20 nukleotida ili duljine 17 do 22 nukleotida, pri čemu oligonukleotid sadrži jedan ili više modificiranih nukleozida, pri čemu je jedan ili više modificiranih nukleozida 2' nukleozid modificiran šećerom, pri čemu je jedan ili više 2' šećerom modificiranih nukleozida neovisno odabrano iz skupine koju čine 2'-O-alkil-RNA, 2'-O-metil-RNA, 2'-alkoksi-RNA, 2'-O-metoksietil-RNA, 2'-amino-DNA, 2'-fluoro-DNA, arabino nukleinska kiselina (ANA), 2'-fluoro-ANA i LNA nukleozidi, pri čemu oligonukleotid sadrži najmanje jednu modificiranu internukleozidnu vezu, pri čemu je navedena modificirana internukleozidna veza fosforotioatna veza, pri čemu je oligonukleotid gapmer formule F-G-F' pri čemu se svaka od regija F i F' neovisno sastoji od 2, 3, 4 ili 5 modificiranih nukleozidnih jedinica i regija G se sastoji od 9, 10, 11, 12, 13, 14 ili 15 nukleozidnih jedinica; ili
 - (ii) konjugata koji sadrži protusmisleni oligonukleotid iz (i) i najmanje jednu konjugatnu skupinu kovalentno vezanu na oligonukleotid; ili
 - (iii) farmaceutskog pripravka koji sadrži protusmisleni oligonukleotid iz (i) ili konjugat iz (ii), i farmaceutski prihvatljiv razrjeđivač, otapalo, nosač, sol i/ili pomoćno sredstvo.
29. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 4 do 24 i 28, naznačen time što je ekspresija UBE3A povećana za najmanje 40% u usporedbi s kontrolom.
30. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 4 do 24, 28 i 29, naznačen time što je razina transkripta SNHG14 nizvodno od SNORD109B smanjena za najmanje 30% u usporedbi s kontrolom.
31. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 4 do 24 i 28 do 30, naznačen time što je ciljna stanica neuronska stanica.
32. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 4 do 24 i 28 do 31, naznačen time što ekspresija SNORD115 nije značajno pogođena u usporedbi s kontrolom.