

(12)

PREVOD ZAHTEVKOV EVROPSKEGA PATENTA

(21) Številka predmeta: **200931777**

(51) Int. Cl. (2018.01)

(22) Datum prijave: **15.10.2009**

A61K 31/00

C07H 21/00

A61P 9/00

C12N 15/00

(46) Datum objave prevoda zahtevkov:

30.04.2018

(96) Evropska patentna prijava:

15.10.2009 EP 09821293.9

(30) Prednostna pravica:

15.10.2008 US 105772 P;

30.04.2009 US 174461 P

(87) Objava mednarodne patentne prijave:

WO 2010/045509, 22.04.2010

(86) Mednarodna patentna prijava:

15.10.2009 WO PCT/US2009/060922

(97) Objava evropskega patenta:

EP 2379084 B1, 22.11.2017

(72) Izumitelji: **FREIER Susan M., San Diego CA 92122, US;**
MONIA Brett P., Encinitas CA 92024, US;
ZHANG Hong, Fremont CA 94538, US;
ZHAO Chenguang, San Diego CA 92130, US;
CROSBY Jeffrey R., Carlsbad CA 92008, US;
SIWKOWSKI Andrew M., Carlsbad CA 92009, US

(73) Imetnik: **Ionis Pharmaceuticals, Inc.,**
2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, US

(74) Zastopnik: **MARK-INVENTA d.o.o., Glinška 14, 1000 Ljubljana, SI**

(54) **MODULACIJA IZRAŽANJA FAKTORJA 11**



Ionis Pharmaceuticals, Inc.
2855 Gazelle Court
Carlsbad, CA 92010, US

EP 2 379 084 B1
MIP-9593-SI

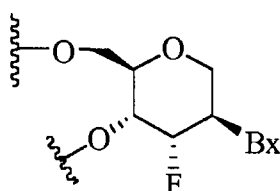
Modulacija izražanja faktorja 11

Patentni zahtevki

1. Spojina, ki vsebuje modificiran oligonukleotid, ki sestoji iz od 18 do 24 povezanih nukleozidov in vsebuje zaporedje nukleobaz, ki vsebuje del vsaj 8 zaporednih nukleobaz, ki so 100% komplementarne z delom nukleobaz z enako dolžino od 1275 do 1318 zaporedja SEQ ID NO: 1, kjer je zaporedje nukleobaz modificiranega oligonukleotida 100% komplementarno z delom SEQ ID NO: 1 in, kjer je spojina zmožna inhibirati izražanje humanega faktorja 11.
2. Spojina po zahtevku 1, ki ima:
 - (i) zaporedje nukleobaz, ki vsebujejo vsaj 8, vsaj 10, vsaj 12, vsaj 14, vsaj 16, vsaj 18 ali 20 zaporednih nukleobaz zaporedja SEQ ID NO: 223, 217, 51, 52, 53, 114, 115, 213, 214, 215, 216, 218, 219, 220, 221, 222, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 242, 243, 245, 246, 247, 248, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268 ali 269
3. Spojina po zahtevku 1 ali po zahtevku 2, ki ima zaporedje nukleobaz, ki vsebuje vsaj 8, vsaj 10, vsaj 12, vsaj 14, vsaj 16, vsaj 18 ali 20 zaporednih nukleobaz zaporedja SEQ ID NO: 223 ali 217.
4. Spojina po kateremkoli predhodnem zahtevku, kjer modificirani oligonukleotid sestoji iz od 19 do 22 ali 20 povezanih nukleozidov.
5. Spojina po kateremkoli predhodnem zahtevku, ki vsebuje enoverižni modificiran oligonukleotid.



6. Spojina po kateremkoli predhodnem zahtevku, kjer je vsaj ena internukleozidna povezava modificirana internukleozidna povezava in, kjer je neobvezno vsaka internukleozidna povezava fosforotionatna internukleozidna povezava.
7. Spojina po kateremkoli predhodnem zahtevku, kjer vsaj en nukleozid vsebuje modificiran sladkor.
8. Spojina po zahtevku 7, kjer je:
 - (a) omenjeni vsaj en modificiran sladkor biciklični sladkor, kjer neobvezno:
 - (i) omenjeni vsaj en biciklični sladkor vsebuje mostiček $4'-(CH_2)_n-O-2'$, kjer je n 1 ali 2; ali
 - (ii) omenjeni vsaj en biciklični sladkor vsebuje mostiček a $4'-CH(CH_3)-O-2'$; ali
 - (b) omenjeni vsaj en modificiran sladkor vsebuje skupino $2'-O$ -metoksietil.
9. Spojina po kateremkoli predhodnem zahtevku, ki vsebuje vsaj en s tetrahidropranom modificiran nukleozid, kjer obroč tetrahidroprana nadomešča furanozni obroč in, kjer ima omenjeni vsaj en s tetrahidropranom modificiran nukleozid zgradbo:



kjer je Bx neobvezno zaščiten delež heterociklične baze.

10. Spojina po kateremkoli predhodnem zahtevku, kjer vsaj en nukleozid vsebuje modificirano nukleobazo, kjer je modificirana nukleobaza neobvezno 5-metilcitozin.
11. Spojina po kateremkoli predhodnem zahtevku, kjer modificiran oligonukleotid vsebuje:



- (i) segment vrzeli, ki sestoji iz povezanih deoksinukleozidov;
segment krila 5', ki sestoji iz povezanih nukleozidov;
segment krila 3', ki sestoji iz povezanih nukleozidov;
kjer se segment vrzeli nahaja neposredno poleg in med segmentom krila 5' in segmentom krila 3' in, kjer vsak nukleozid vsakega segmenta krila vsebuje modificiran sladkor;
ali
 - (ii) segment vrzeli, ki sestoji iz desetih povezanih deoksinukleozidov;
segment krila 5', ki sestoji iz petih povezanih nukleozidov;
segment krila 3', ki sestoji iz petih povezanih nukleozidov;
kjer se segment vrzeli nahaja neposredno poleg in med segmentom krila 5' in segmentom krila 3' in, kjer vsak nukleozid vsakega segmenta krila vsebuje sladkor 2'-O-metoksietil; in, kjer je vsaka intenukležidna povezava fosforotionatna intenukležidna povezava; in, kjer je vsak citozin 5-metilcitozin.
12. Enoverižni modificiran oligonukleotid, ki sestoji iz 20 nukleozidov in vsebuje zaporedje nukleobaz, ki vsebuje del 20 zaporednih nukleobaz zaporedja SEQ ID NO: 223 ali 217 in, kjer modificirani oligonukleotid vsebuje:
segment vrzeli, ki sestoji iz desetih povezanih deoksinukleozidov;
segment krila 5', ki sestoji iz petih povezanih nukleozidov;
segment krila 3', ki sestoji iz petih povezanih nukleozidov;
kjer se segment vrzeli nahaja neposredno poleg in med segmentom krila 5' in segmentom krila 3' in, kjer vsak nukleozid vsakega segmenta krila vsebuje sladkor 2'-O-metoksietil; in, kjer je vsaj ena intenukležidna povezava fosforotionatna intenukležidna povezava, in je vsak citozin 5-metilcitozin.
13. Enoverižni modificiran oligonukleotid po zahtevku 12, kjer je vsaka intenukležidna povezava fosforotionatna intenukležidna povezava.
14. Spojina po kateremkoli zahtevku od 1 do 11 ali enoverižni modificiran oligonukleotid po zahtevku 12 ali po zahtevku 13;



kjer je spojina ali enoverižni modificiran oligonukleotid konjugiran na protismiselno spojino.

15. Sestavek, ki vsebuje spojino po kateremkoli zahtevku od 1 do 11 in 14 ali njeno sol ali enoverižni modificiran oligonukleotid po kateremkoli zahtevku od 12 do 14 ali njegova sol in farmacevtsko sprejemljiv nosilec ali redčilo, kjer je omenjena sol neobvezno natrijeva sol in/ali je farmacevtsko sprejemljivo redčilo fosfatni pufer z NaCl (PBS).
16. Spojina po kateremkoli zahtevku od 1 do 11 in 14, enoverižni modificiran oligonukleotid po kateremkoli zahtevku od 12 do 14 ali sestavek po zahtevku 15, za uporabo v zdravljenju.
17. Spojina, enoverižni modificiran oligonukleotid, ali sestavek po zahtevku 16, za uporabo v:
 - (i) zdravljenju ali preventivi tromboemboličnega zapleta, kjer je tromboembolični zaplet neobvezno izbran iz skupine, ki vsebuje globoko vensko trombozo, pljučno embolij, miokardni infarkt in kap; ali
 - (ii) zdravljenju motnje strjevanja krvi.

DJUKIĆ DUŠAN
Zastopnik:
Mark-Inventa