



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20181030 T1



HR P20181030 T1

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

(51) MKP:

C12N 15/113 (2010.01)
A61K 31/712 (2006.01)
A61K 31/713 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 24.08.2018.

(21) Broj predmeta: P20181030T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 04.07.2018.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2014039109
Datum podnošenja međunarodne prijave: 22.05.2014.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 14730051.1
Datum podnošenja europske prijave patenta: 22.05.2014.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2014190137
Datum međunarodne objave: 27.11.2014.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2999785 A1
Datum objave europske prijave patenta: 30.03.2016.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2999785 B1
Datum objave europskog patenta: 04.04.2018.

(31) Broj prve prijave: 201361826125 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 22.05.2013. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
201361898695 P 01.11.2013. US
201461979727 P 15.04.2014. US
201461989028 P 06.05.2014. US

(73) Nositelj patenta:

Alnylam Pharmaceuticals, Inc., 300 Third Street, 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, US

(72) Izumitelji:

Alfica Sehgal, 300 Third Street 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, US
Klaus Charisse, 300 Third Street, 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, US
Brian Bettencourt, 300 Third Street, Cambridge, MA 02142, US
Martin Maier, 300 Third Street, 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, US
Kallanthottathil G. Rajeev, 300 Third Street, 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, US
Gregory Hinkle, 300 Third Street, 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, US
Muthiah Manoharan, 300 Third Street, 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, US

(74) Zastupnik:

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

(54) Naziv izuma:

PRIPRAVCI iRNA SERPINA1 I POSTUPCI NJIHOVE UPORABE

HR P20181030 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Dvolančano RNAi sredstvo za inhibiciju ekspresije *Serpina1* u stanici, pri čemu navedeno dvolančano RNAi sredstvo sadrži istosmjerni lanac i protusmjerni lanac koji tvore dvolančano područje,
naznačeno time da navedeni istosmjerni lanac sadrži barem 15 susjednih nukleotida koji se razlikuju za ne više od 3 nukleotida od bilo koje od nukleotidnih sekvenci SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO: 10, ili SEQ ID NO:11, i navedeni protusmjerni lanac sadrži barem 15 susjednih nukleotida koji se razlikuju za ne više od 3 nukleotida od bilo koje od nukleotidnih sekvenci SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:24, ili SEQ ID NO:25, pri čemu uglavnom svi nukleotidi navedenog istosmjernog lanca sadrže modifikaciju koju se bira iz skupine koju čine modifikacija 2'-O-metil i modifikacija 2'-fluoro, pri čemu navedeni istosmjerni lanac sadrži dvije fosforotioatne internukleotidne veze na 5'-kraju, pri čemu uglavnom svi nukleotidi navedenog protusmjernog lanca sadrže modifikaciju koju se bira iz skupine koju čine modifikacija 2'-O-metil i modifikacija 2'-fluoro, pri čemu navedeni protusmjerni lanac sadrži dvije fosforotioatne internukleotidne veze na 5'-kraju i dvije fosforotioatne internukleotidne veze na 3'-kraju, pri čemu je navedeni istosmjerni lanac konjugiran na jedan ili više GalNAc derivata vezanih preko razgranatog dvovalentne ili trovalentne poveznice na 3'- kraju, pri čemu "uglavnom svi" nukleotidi koji se modificiraju znači daje nemodificirano ne više od 5, 4, 3, 2 ili 1 nukleotida.
2. Dvolančano RNAi sredstvo prema zahtjevu 1, naznačeno time da jedna od 3 nukleotidne razlike u nukleotidnoj sekvenci protusmjernog lanca je nukleotidna neusklađenost u sjemenskoj regiji protusmjernog lanca.
3. Dvolančano RNAi sredstvo prema zahtjevu 2, naznačeno time da protusmjerni lanac sadrži univerzalnu bazu na neusklađenom nukleotidu.
4. Dvolančano RNAi sredstvo prema zahtjevu 1, naznačeno time da svi nukleotidi navedenog istosmjernog lanca i svi nukleotidi navedenog protusmjernog lanca sadrže modifikaciju.
5. *In vitro* stanica naznačena time da sadrži dvolančano RNAi sredstvo prema zahtjevu 1.
6. Farmaceutski pripravak naznačen time da sadrži dvolančano RNAi sredstvo prema zahtjevu 1.
7. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 6. naznačen time da se RNAi sredstvo primjenjuje
 - (a) u ne puferiranoj otopini, pri čemu je navedena ne puferirana otopina poželjno fiziološka otopina ili voda; ili
 - (b) sa puferiranom otopinom, pri čemu navedena puferirana otopina poželjno sadrži acetat, citrat, prolamin, karbonat, ili fosfat ili bilo koju njihovu kombinaciju, pri čemu je naročito poželjno da je navedena puferirana otopina fiziološka otopina s fosfatnim puferom (PBS).
8. Postupak za inhibiciju ekspresije *Serpina1* u stanici, te postupak obuhvaća:
 - (a) dovođenje u kontakt stanice sa dvolančanim RNAi sredstvom prema zahtjevu 1 ili farmaceutskim pripravkom prema zahtjevu 6 ili 7; i
 - (b) održavanje stanice proizvedene u koraku (a) za dovoljno vrijeme da se dobije degradacija mRNA transkripcijskog gena *Serpina1*, te se time inhibira ekspresija gena *Serpina1* u stanici, pri čemu su isključeni postupci liječenja ljudskog ili životinjskog tijela pomoću terapije.
9. Postupak prema zahtjevu 8, naznačen time da se ekspresija *Serpina1* inhibira za barem oko 30%, oko 40%, oko 50%, oko 60%, oko 70%, oko 80%, oko 90%, oko 95%, oko 98%, ili oko 100%.
10. Dvolančano RNAi sredstvo prema zahtjevu 1, ili farmaceutski pripravak prema zahtjevu 6 ili 7 za uporabu u postupku liječenja subjekta koji ima bolest povezanu sa *Serpina1*.
11. Dvolančano RNAi sredstvo prema zahtjevu 1 ili farmaceutski pripravak prema zahtjevu 6 ili 7 za uporabu u postupku za smanjenje nakupljanja pogrešno složenog *Serpina1* u jetri subjekta koji ima varijantu nedostatka *Serpina1*.
12. RNAi sredstvo ili farmaceutski pripravak za uporabu prema zahtjevu 11, naznačeno time da se navedeno RNAi sredstvo ili navedeni farmaceutski pripravak trebaju davati potkožno.
13. RNAi sredstvo ili farmaceutski pripravak za uporabu prema zahtjevu 12, naznačeno time da
 - (a) jedna od 3 nukleotidne razlike u nukleotidnoj sekvenci protusmjernog lanca je nukleotidna neusklađenost u sjemenskoj regiji protusmjernog lanca, pri čemu protusmjerni lanac poželjno sadrži univerzalnu bazu na neusklađenom nukleotidu; i/ili
 - (b) svi nukleotidi navedenog istosmjernog lanca i svi nukleotidi navedenog protusmjernog lanca sadrže modifikaciju.
14. RNAi sredstvo ili farmaceutski pripravak za uporabu prema bilo kojem od zahtjeva 10 to 13, naznačeno time da subjekt je primat, glodavac, ili čovjek.
15. RNAi sredstvo ili farmaceutski pripravak za uporabu prema bilo kojem od zahtjeva 10 do 14, naznačeno time da se dvolančano RNAi sredstvo treba davati u dozi od oko 0.01 mg/kg do oko 10 mg/kg ili oko 0.5 mg/kg do oko 50 mg/kg, poželjno u dozi od oko 10 mg/kg do oko 30 mg/kg.
16. RNAi sredstvo ili farmaceutski pripravak za uporabu prema zahtjevu 15, naznačeno time da se navedeno RNAi sredstvo treba davati

- (a) u dvije ili više doza; i/ili
 - (b) dva puta tjedno, svaki drugi tjedan, ili u intervalima odabranim iz skupine koja sadrži jednom svakih oko 12 sati, jednom svakih oko 24 sata, jednom svakih oko 48 sati, jednom svaka oko 72 sata, i jednom svakih oko 96 sati.
- 5 17. RNAi sredstvo ili farmaceutski pripravak za uporabu prema zahtjevu 15, naznačeno time da se dvolančano RNAi sredstvo treba davati potkožno ili intravenozno.