

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 40218 B1**
- (43) Date de publication : **30.11.2023**
- (51) Cl. internationale :  
**A61K 31/522; A61K 31/675;  
A61K 31/683; A61P 31/20;  
A61K 31/7125; A61K 45/06;  
A61K 31/7088**
- 
- (21) N° Dépôt :  
**40218**
- (22) Date de Dépôt :  
**07.07.2015**
- (30) Données de Priorité :  
**10.07.2014 US 201462022846 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/CA2015/050626 07.07.2015**
- (71) Demandeur(s) :  
**Replicor Inc., 6100 Royalmount Avenue Suite D-101 Montréal, Québec H4P 2R2 (CA)**
- (72) Inventeur(s) :  
**VAILLANT, Andrew**
- (74) Mandataire :  
**SABA & CO., TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP 15818148.7

- 
- (54) Titre : **POLYMÈRES D'ACIDES NUCLÉIQUES PHOSPHOROTIOTÉS CHÉLATÉS POUR UNE UTILISATION EN COMBINAISON AVEC UN INHIBITEUR DE LA POLYMERASE DU HBV DANS LE TRAITEMENT D'INFECTIONS PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE B ET LE VIRUS DE L'HÉPATITE D**
- (57) Abrégé : L'invention concerne un procédé pour traiter une infection par le virus de l'hépatite B ou une co-infection par le virus de l'hépatite B et par le virus de l'hépatite D, ce procédé consistant à administrer à un sujet ayant besoin d'un tel traitement un premier agent pharmaceutiquement acceptable qui comprend au moins un polymère d'acide nucléique phosphorothioaté et un second agent pharmaceutiquement acceptable qui comprend au moins un analogue de nucléoside/nucléotide inhibiteur de la polymérase du VHB.

REVENDICATIONS

1. Composition comprenant un premier agent pharmaceutiquement acceptable qui comprend un complexe chélaté d'au moins un polymère d'acide nucléique phosphorothioé (NAP) et un second agent pharmaceutiquement acceptable qui comprend au moins un analogue de nucléoside/nucléotide inhibiteur de la polymérase du VHB pour une utilisation dans un procédé de traitement de l'infection par le VHB ou la co-infection par le VHB/VHD chez un sujet en l'absence d'immunothérapie.

2. Composition comprenant un premier agent pharmaceutiquement acceptable qui comprend un complexe chélaté d'un ou plusieurs polymères d'acide nucléique (NAP) choisis parmi les éléments suivants :

SEQ ID NO: 2 ;

SEQ ID NO: 10 ;

SEQ ID NO 13 ;

SEQ ID NO: 1,3-9, 11, 12 et 14-20 ;

un oligonucléotide phosphorothioé de 20 à 120 nucléotides de longueur comprenant des répétitions de la séquence AC ;

un oligonucléotide phosphorothioé de 20 à 120 nucléotides de longueur comprenant des répétitions de la séquence CA ;

un oligonucléotide phosphorothioé de 20 à 120 nucléotides de longueur comprenant des répétitions de la séquence TG et

un oligonucléotide phosphorothioé de 20 à 120 nucléotides de longueur comprenant des répétitions de la séquence GT ;

et un second agent pharmaceutiquement acceptable qui comprend un ou plusieurs des éléments suivants :

la lamivudine ;

l'adéfovire dipivoxil ;

l'entécavir ;

la telbivudine ;

le fumarate de ténofovir disoproxil ;

l'entricitabine ;  
la clévudine ;  
le besifovir ;  
le fumarate de ténofovir alafénamide ;  
l'AGX-1009 ;  
l'elvucitabine ;  
le valactate de lagociclovir ;  
le mésylate de pradefovir ;  
la valtorcitabine ; et  
tout analogue de nucléoside/nucléotide qui inhibe la polymérase  
du VHB,  
destiné à être utilisé dans un procédé de traitement d'une  
infection par le VHB ou d'une co-infection par le VHB/VHD en  
l'absence d'immunothérapie.

3. Composition constituée d'un premier agent pharmaceutiquement acceptable qui est constitué d'un complexe chélaté d'au moins un polymère d'acide nucléique phosphorothioé (NAP) et un second agent pharmaceutiquement acceptable qui est constitué d'au moins un analogue de nucléoside/nucléotide inhibiteur de la polymérase du VHB adapté pour le traitement de l'infection par le VHB ou co-infection par le VHB/VHD chez un sujet.

4. Composition constituée d'un premier agent pharmaceutiquement acceptable qui est constitué d'un complexe chélaté d'un ou plusieurs polymères d'acide nucléique (NAP) choisis parmi les éléments suivants :

SEQ ID NO: 2 ;

SEQ ID NO: 10 ;

SEQ ID NO 13 ;

SEQ ID NO: 1,3-9, 11, 12 et 14-20 ;

un oligonucléotide phosphorothioé de 20 à 120 nucléotides de longueur comprenant des répétitions de la séquence AC ;

un oligonucléotide phosphorothioé de 20 à 120 nucléotides de

longueur comprenant des répétitions de la séquence CA ;  
un oligonucléotide phosphorothioé de 20 à 120 nucléotides de longueur comprenant des répétitions de la séquence TG et  
un oligonucléotide phosphorothioé de 20 à 120 nucléotides de longueur comprenant des répétitions de la séquence GT ;  
et un second agent pharmaceutiquement acceptable qui est constitué d'un ou plusieurs des éléments suivants :

la lamivudine ;

l'adéfovire dipivoxil ;

l'entécavir ;

la telbivudine ;

le fumarate de ténofovir disoproxil ;

l'entricitabine ;

la clévudine ;

le besifovir ;

le fumarate de ténofovir alafénamide ;

l'AGX-1009 ;

l'elvucitabine ;

le valactate de lagociclovir ;

le mésylate de pradefovir ;

la valtorcitabine ; et

tout analogue de nucléoside/nucléotide qui inhibe la polymérase du VHB,

adapté au traitement de l'infection par le VHB ou de la co-infection par le VHB/VHD.

5. Composition pour l'utilisation selon la revendication 1 ou 2 ou composition selon l'une quelconque des revendications 3 et 4, dans laquelle le polymère d'acide nucléique comprend en outre au moins une modification 2' ribose.

6. Composition pour l'utilisation selon la revendication 1 à 2 ou 5 ou composition selon l'une quelconque des revendications 3 à 5, dans laquelle le polymère d'acide nucléique comprend en

outre tous les riboses ayant une modification 2'.

7. Composition pour l'utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 ou 5 à 6 ou composition selon l'une quelconque des revendications 3 à 6, dans laquelle le polymère d'acide nucléique comprend en outre au moins une modification 2'-O-méthyl ribose.

8. Composition pour l'utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 ou 5 à 7 ou composition selon l'une quelconque des revendications 3 à 7, dans laquelle le polymère d'acide nucléique comprend en outre tous les riboses ayant la modification 2'-O-méthyle.

9. Composition pour l'utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 ou 5 à 8 ou composition selon l'une quelconque des revendications 3 à 8, dans laquelle le polymère d'acide nucléique comprend en outre au moins une 5'-méthylcytosine.

10. Composition pour l'utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 ou 5 à 9 ou composition selon l'une quelconque des revendications 3 à 9, dans laquelle le polymère d'acide nucléique comprend en outre toutes les cytosines présentes sous forme de 5'-méthylcytosine.

11. Composition pour l'utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 ou 5 à 10 ou composition selon l'une quelconque des revendications 3 à 10, dans laquelle le polymère d'acide nucléique comprend en outre au moins une modification 2'-O-méthyl ribose et au moins une modification 5'-méthylcytosine.

12. Composition pour l'utilisation selon l'une quelconque des

revendications 1 à 2 ou 5 à 11 ou composition selon l'une quelconque des revendications 3 à 11, dans laquelle le polymère d'acide nucléique comprend en outre tous les riboses ayant la modification 2'-O-méthyle et toutes les cytosines présentes sous forme de 5'-méthylcytosine.

13. Composition pour l'utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 ou 5 à 12 ou composition selon l'une quelconque des revendications 3 à 12, dans laquelle le complexe chélaté est un complexe chélate de calcium, ou un complexe chélate de magnésium, ou un complexe chélate calcium-magnésium.

14. Composition pour l'utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 ou 5 à 13 ou composition selon l'une quelconque des revendications 3 à 13, dans laquelle lesdits premier et second agents pharmaceutiquement acceptables sont formulés dans la même composition pharmaceutique, ou dans des compositions pharmaceutiques séparées.

15. Composition pour l'utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 ou 5 à 13 ou composition selon l'une quelconque des revendications 3 à 13, dans laquelle

a) lesdits premier et second agents pharmaceutiquement acceptables sont formulés pour être administrés simultanément, ou

b) lesdits premier et second agents pharmaceutiquement acceptables sont administrés par une voie différente.

16. Composition pour l'utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 ou 5 à 15 ou composition selon l'une quelconque des revendications 3 à 15, dans laquelle lesdits premier et second agents pharmaceutiquement acceptables sont formulés pour être administrés en utilisant un ou plusieurs des éléments suivants : l'ingestion orale, l'inhalation d'aérosol,

l'injection sous-cutanée, l'injection intraveineuse et la perfusion intraveineuse.

17. Composition selon l'une quelconque des revendications 3 à 16, destinée à être utilisée en thérapie.

18. Premier agent pharmaceutiquement acceptable qui comprend un complexe chélaté d'au moins un polymère d'acide nucléique phosphorothioé et un second agent pharmaceutiquement acceptable qui comprend au moins un analogue de nucléoside/nucléotide inhibiteur de la polymérase du VHB pour une utilisation dans un procédé de traitement de l'infection par le VHB ou de la co-infection par le VHB/VHD chez un sujet en l'absence d'immunothérapie.

19. Premier et second agents pharmaceutiquement acceptables pour l'utilisation selon la revendication 18, dans lesquels le premier ou le second agent pharmaceutiquement acceptable est en outre défini par les caractéristiques énoncées selon l'une quelconque des revendications 4 à 14.

20. Premier et second agents pharmaceutiquement acceptables pour l'utilisation selon la revendication 18 ou 19, dans lesquels le procédé comprend l'administration des premier et second agents pharmaceutiquement acceptables

- a) simultanément ou par une voie différente, ou
- b) en utilisant un ou plusieurs des éléments suivants : l'ingestion orale, l'inhalation d'aérosol, l'injection sous-cutanée, l'injection intraveineuse et la perfusion intraveineuse.