

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 41049 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/713**
- (43) Date de publication : **28.02.2022**
-
- (21) N° Dépôt : **41049**
- (22) Date de Dépôt : **08.10.2015**
- (30) Données de Priorité : **09.10.2014 US 201462062751 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2015/054881 08.10.2015**
- (71) Demandeur(s) : **Alnylam Pharmaceuticals, Inc., 300 Third Street, 3rd Floor Cambridge, MA 02142 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **BETTENCOURT, Brian ; FITZGERALD, Kevin ; QUERBES, William ; LIEBOW, Abigail ; ERBE, David V.**
- (74) Mandataire : **ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP15848512.8**
-
- (54) Titre : **COMPOSITIONS ET MÉTHODES D'INHIBITION DE L'EXPRESSION GÉNÉRIQUE D'HAO1 (HYDROXYACIDE OXYDASE 1 (GLYCOLATE OXYDASE))**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des agents d'ARNi, par exemple, des agents d'ARNi double brin, ciblant le gène HAO1, et des méthodes d'utilisation desdits agents d'ARNi pour inhiber l'expression d'HAO1, ainsi que des méthodes de traitement de patients atteints d'hyperoxalurie primaire de type 1 par exemple. La présente invention concerne également des agents d'ARNi double brin qui inhibent l'expression d'HAO1 dans une cellule, telle qu'une cellule de patient, par exemple un mammifère, tel qu'un humain présentant un trouble associé à HAO1, et des utilisations de tels agents d'ARNi double brin. Dans certains aspects de l'invention, sensiblement tous les nucléotides d'un ARNi selon l'invention sont modifiés.

Revendications

1. Agent ARNi double brin capable d'inhiber l'expression de HAO1 dans une cellule, lequel agent ARNi double brin comprend un brin sens et un brin antisens formant une région double brin, dans lequel ledit brin sens et ledit brin antisens comprennent une région de complémentarité qui comprend au moins 15 nucléotides contigus différant de la séquence antisens de la SEQ ID NO : 706 par au plus 3 nucléotides ; dans lequel pratiquement tous les nucléotides dudit brin sens et pratiquement tous les nucléotides dudit brin antisens sont des nucléotides modifiés, et dans lequel ledit brin sens est conjugué à un ligand attaché à l'extrémité 3'.

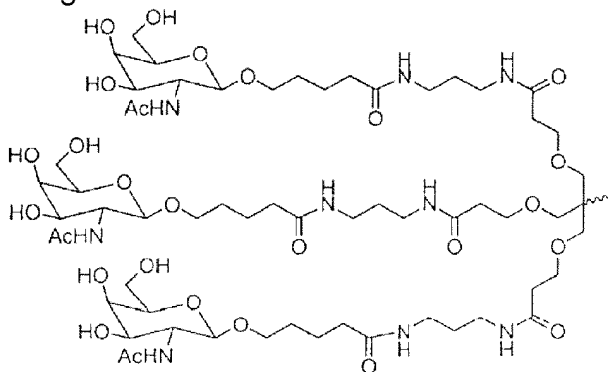
2. Agent ARNi double brin selon la revendication 1, dans lequel tous les nucléotides dudit brin sens et tous les nucléotides dudit brin antisens sont des nucléotides modifiés.

3. Agent ARNi double brin selon la revendication 1 ou 2, dans lequel au moins un desdits nucléotides modifiés est choisi dans le groupe consistant en un nucléotide désoxythymidine (dT) 3'-terminal, un nucléotide à modification 2'-O-méthyle, un nucléotide à modification 2'-fluoro, un nucléotide à modification 2'-désoxy, un nucléotide verrouillé, un nucléotide abasique, un nucléotide à modification 2'-amino, un nucléotide à modification 2'-alkyle, un nucléotide morpholino, un phosphoramidate, un nucléotide comprenant une base non naturelle, un nucléotide comprenant un groupe 5'-phosphorothioate, un nucléotide comprenant un 5'-phosphate ou un mimétique de 5'-phosphate, et un nucléotide terminal lié à un dérivé de cholestéryle ou un groupe bisdécylamide d'acide dodécanoïque.

4. Agent ARNi double brin selon la revendication 1, dans lequel au moins un brin comprend un surplomb en 3' d'au moins 1 nucléotide.

5. Agent ARNi double brin selon la revendication 1, dans lequel au moins un brin comprend un surplomb en 3' d'au moins 2 nucléotides.

6. Agent ARNi double brin selon la revendication 1, dans lequel le ligand est



7. Agent ARNi double brin selon la revendication 1, lequel agent ARNi comprend 6 à 8 liaisons internucléotidiques phosphorothioate.

8. ARNi double brin selon la revendication 7, dans lequel le brin antisens comprend deux liaisons internucléotidiques phosphorothioate à l'extrémité 5' et deux liaisons

internucléotidiques phosphorothioate à l'extrémité 3', et le brin sens comprend au moins deux liaisons internucléotidiques phosphorothioate soit à l'extrémité 5' soit à l'extrémité 3'.

9. Agent ARNi double brin selon la revendication 1, dans lequel la paire de bases en position 1 de l'extrémité 5' du brin antisens du duplex est une paire de bases AU.

10. Agent ARNi double brin selon la revendication 1, lequel agent ARNi est l'agent comprenant la séquence de brin sens gsascuuuCfaUfCfCfuggaaauauaL96 (SEQ ID NO 213) et la séquence de brin antisens usAfsuauUfuCfCfaggaUfgAfaagucscsa (SEQ ID NO : 330) (AD-65585), dans lequel L96 est le N-[tris(GalNAc-alkyl)-amidodécanoyl]-4-hydroxyprolinol (Hyp-(GalNAc-alkyl)₃), Af est le 2'-fluoroadénosine-3'-phosphate, Cf est le 2'-fluorocytidine-3'-phosphate, Uf est le 2'-fluorouridine-3'-phosphate, a est le 2'-O-méthyladénosine-3'-phosphate, c est le 2'-O-méthylcytidine-3'-phosphate, g est le 2'-O-méthylguanosine-3'-phosphate, u est le 2'-O-méthyluridine-3'-phosphate et s est une liaison phosphorothioate.

11. Agent ARNi double brin selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans lequel pratiquement tous les nucléotides dudit brin sens comprennent une modification choisie dans le groupe consistant en une modification 2'-O-méthyle et une modification 2'-fluoro,

dans lequel ledit brin sens comprend deux liaisons internucléotidiques phosphorothioate à l'extrémité 5',

dans lequel pratiquement tous les nucléotides dudit brin antisens comprennent une modification choisie le groupe consistant en une modification 2'-O-méthyle et une modification 2'-fluoro,

dans lequel ledit brin antisens comprend deux liaisons internucléotidiques phosphorothioate à l'extrémité 5' et deux liaisons internucléotidiques phosphorothioate à l'extrémité 3', et

dans lequel ledit brin sens est conjugué à un ou plusieurs dérivés de GalNAc attachés par l'intermédiaire d'un lieu divalent ou trivalent ramifié à l'extrémité 3'.

12. Agent ARNi double brin selon la revendication 11 pour une utilisation dans une méthode de traitement d'un trouble associé à HAO1, lequel agent ARNi est destiné à être administré à un sujet par voie sous-cutanée.

13. Agent ARNi pour une utilisation selon la revendication 12, dans lequel tous les nucléotides dudit brin sens et tous les nucléotides dudit brin antisens comprennent une modification.

14. Agent ARNi pour une utilisation selon la revendication 12, dans lequel le sujet est un humain.

15. Agent ARNi pour une utilisation selon la revendication 14, dans lequel l'humain a une hyperoxalurie primaire de type 1 (PH1).

16. Agent ARNi pour une utilisation selon la revendication 12, lequel agent ARNi double brin est destiné à être administré à une dose d'environ 0,01 mg/kg à environ

10 mg/kg ou d'environ 1 mg/kg à environ 10 mg/kg.

17. Agent ARNi pour une utilisation selon la revendication 16, lequel agent ARNi double brin est destiné à être administré à une dose d'environ 0,1 mg/kg, d'environ 1,0 mg/kg, ou d'environ 3,0 mg/kg.

18. Agent ARNi pour une utilisation selon la revendication 16, lequel agent ARNi est destiné à être administré en deux doses ou plus.

19. Agent ARNi pour une utilisation selon la revendication 18, lequel agent ARNi est destiné à être administré à des intervalles choisis dans le groupe consistant en une fois toutes les 12 heures environ, une fois toutes les 24 heures environ, une fois toutes les 48 heures environ, une fois toutes les 72 heures environ, et une fois toutes les 96 heures environ.

20. Agent ARNi pour une utilisation selon la revendication 18, lequel agent ARNi est destiné à être administré une fois par semaine pendant une durée allant jusqu'à 2 semaines, jusqu'à 3 semaines, jusqu'à 4 semaines, jusqu'à 5 semaines, ou plus longtemps.