

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 58208 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/713; C12N 15/113; A61P 9/00**
- (43) Date de publication : **30.12.2022**

-
- (21) N° Dépôt : **58208**
- (22) Date de Dépôt : **13.11.2019**
- (30) Données de Priorité : **13.11.2018 WO 2018EP81106**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2019/081158 13.11.2019**
- (71) Demandeur(s) : **Silence Therapeutics GmbH, Robert-Rössle-Strasse 10 13125 Berlin (DE)**
- (72) Inventeur(s) : **BETHGE, Lucas ; HAUPTMANN, Judith ; FRAUENDORF, Christian ; RIDER, David Anthony ; WEINGAERTNER, Adrien ; DAMES, Sibylle ; SCHUBERT, Steffen ; TENBAUM, Stephan**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP19801033.2**
-
- (54) Titre : **ACIDES NUCLÉIQUES POUR INHIBER L'EXPRESSION DE LPA DANS UNE CELLULE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des produits et des compositions ainsi que leurs utilisations. En particulier, l'invention concerne des produits d'acide nucléique qui interfèrent avec l'expression du gène LPA ou inhibent son expression, de préférence pour une utilisation en tant que traitement, prévention ou réduction du risque de souffrir d'une maladie cardiovasculaire telle qu'une coronaropathie, une sténose aortique ou un accident vasculaire cérébral, ou tout autre trouble, pathologie ou syndrome lié à des taux élevés de particules de Lp(a).

REVENDICATIONS

1. Acide nucléique pour inhiber l'expression de *LPA* dans une cellule, comprenant au moins une région duplexe qui
5 comprend au moins une partie d'un premier brin et au moins une partie d'un second brin qui est au moins partiellement complémentaire au premier brin, dans lequel ledit premier brin est au moins partiellement complémentaire à au moins une partie d'un ARN transcrit à partir du gène *LPA*, dans
10 lequel ledit premier brin comprend une séquence de nucléotides de

5' mA (ps) fU (ps) mA fA mC fU mC fU mG fU mC fC mA fU mU
fA mC (ps) fC (ps) mG 3' (SEQ ID NO: 165),

et dans lequel ledit second brin comprend une séquence de
15 nucléotides de

5' mC mG mG mU mA mA fU fG fG mA mC mA mG mA mG mU mU (ps)
mA (ps) mU 3' (SEQ ID NO: 163) ;

dans lesquelles fA, fC, fG et fU désignent des ribonucléotides 2'-désoxy-2'-fluoro ;

20 mA, mC, mG et mU désignent des ribonucléotides 2'-O-méthyle ; et

(ps) désigne une liaison phosphorothioate.

2. Acide nucléique selon la revendication 1, dans lequel
25 le premier brin consiste en une séquence de nucléotides de

5' mA (ps) fU (ps) mA fA mC fU mC fU mG fU mC fC mA fU mU
fA mC (ps) fC (ps) mG 3' (SEQ ID NO: 165),

dans laquelle fA, fC, fG et fU désignent des ribonucléotides 2'-désoxy-2'-fluoro ;

30 mA, mC, mG et mU désignent des ribonucléotides 2'-O-méthyle ; et

(ps) désigne une liaison phosphorothioate.

3. Acide nucléique selon la revendication 1 ou la
35 revendication 2, dans lequel le second brin consiste en une séquence de nucléotides de

5' mC mG mG mU mA mA fU fG fG mA mC mA mG mA mG mU mU (ps)
mA (ps) mU 3' (SEQ ID NO: 163) ;

dans laquelle fA, fC, fG et fU désignent des
ribonucléotides 2'-désoxy-2'-fluoro ;

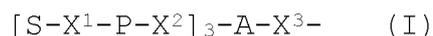
5 mA, mC, mG et mU désignent des ribonucléotides 2'-O-
méthyle ; et

(ps) désigne une liaison phosphorothioate.

4. Acide nucléique selon l'une quelconque des
10 revendications précédentes, dans lequel l'acide nucléique
est conjugué à un ligand.

5. Acide nucléique selon la revendication 4, dans lequel
le ligand comprend (i) un ou plusieurs fragments N-
15 acétylgalactosamine (GalNAC) ou dérivés de ceux-ci, et (ii)
un segment de liaison, dans lequel le segment de liaison
conjugue le au moins fragment GalNAC ou dérivé de celui-ci
à l'acide nucléique.

20 6. Acide nucléique selon une quelconque revendication
précédente, dans lequel l'acide nucléique est conjugué à un
ligand comprenant un composé de formule (I) :



dans laquelle :

25 S représente un saccharide, de préférence dans laquelle le
saccharide est la N-acétylgalactosamine ;

X¹ représente un alkylène en C₃-C₆ ou (-CH₂-CH₂-O)_m(-CH₂)₂- où
m est 1, 2, ou 3 ;

P est un phosphate ou un phosphate modifié, de préférence
30 un thiophosphate ;

X² est un alkylène ou un éther d'alkylène ayant la formule
(-CH₂)_n-O-CH₂- où n = 1-6 ;

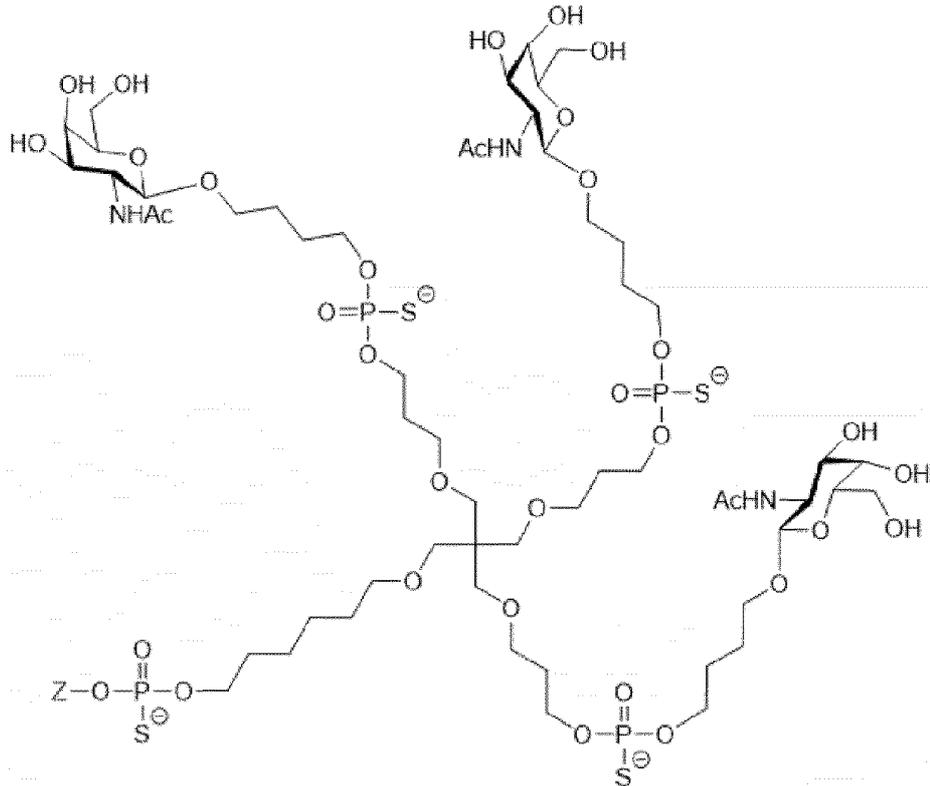
A est une unité de ramification ;

X³ représente une unité de pontage ;

35 dans lequel un acide nucléique tel que défini dans l'une
quelconque des revendications 1 à 5 est conjugué à X³ via un
phosphate ou un phosphate modifié, de préférence un

thiophosphate, et l'acide nucléique est de préférence conjugué à X³ via l'extrémité 5' du second brin.

7. Acide nucléique selon une quelconque revendication précédente, dans lequel l'acide nucléique est conjugué à un ligand et possède la structure suivante



dans laquelle Z est un acide nucléique selon une quelconque revendication précédente et le ligand est de préférence conjugué à l'extrémité 5' du second brin.

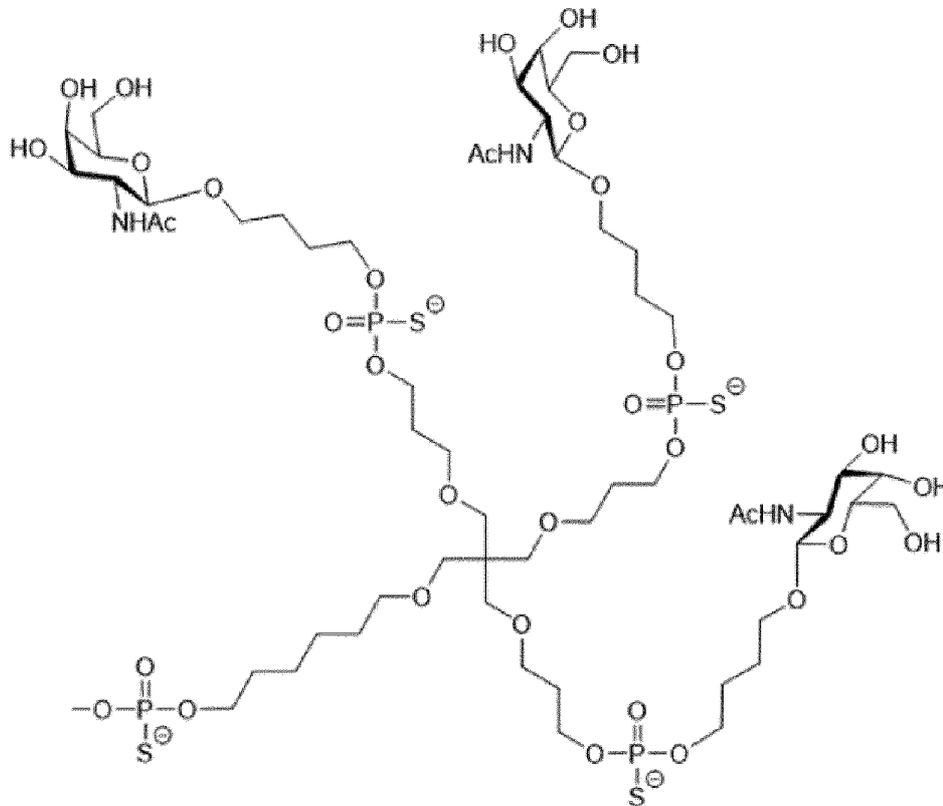
8. Acide nucléique selon l'une quelconque des revendications 4-7, dans lequel le second brin comprend une séquence de nucléotides de

5' [ST23 (ps)]₃ C6XLT (ps) mC mG mG mU mA mA fU fG fG mA mC
mA mG mA mG mU mU (ps) mA (ps) mU 3' (SEQ ID NO: 164) ;

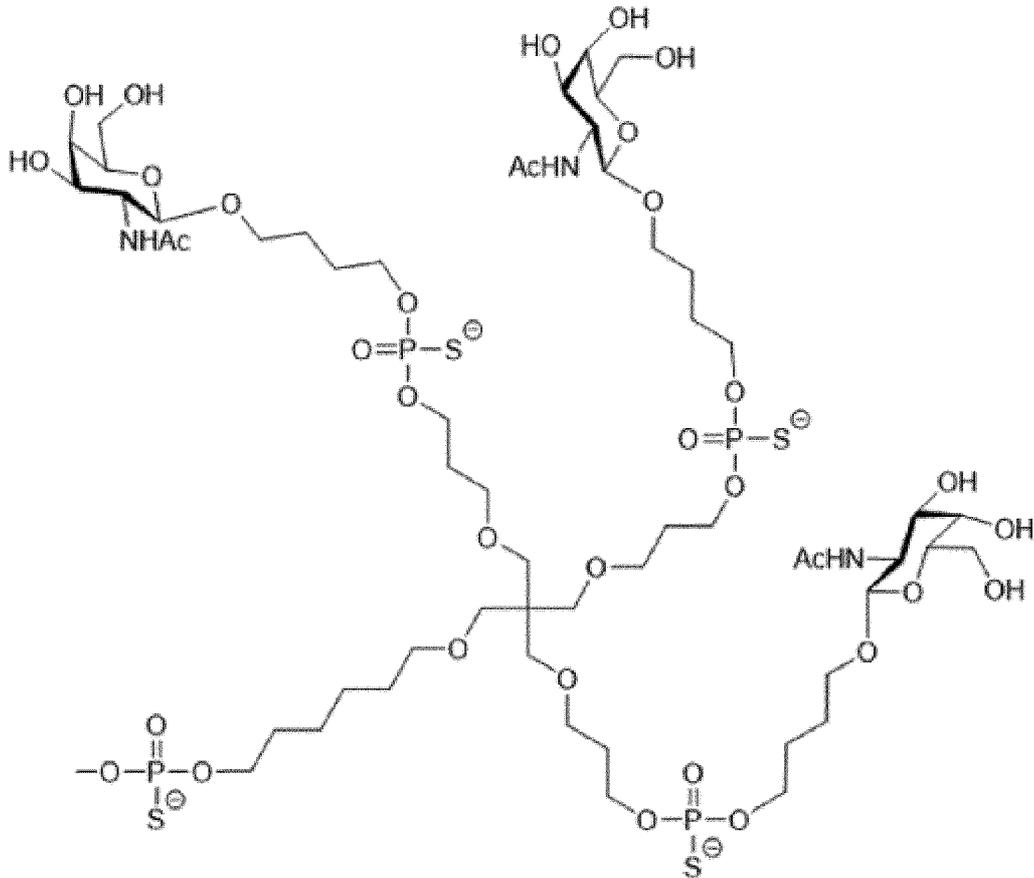
dans laquelle fA, fC, fG et fU désignent des ribonucléotides 2'-désoxy-2'-fluoro ;

20 mA, mC, mG et mU désignent des ribonucléotides 2'-O-méthyle ;

(ps) désigne une liaison phosphorothioate ; et
[ST23 (ps)]3 C6XLT (ps) désigne



- 5 9. Acide nucléique selon la revendication 8, dans lequel
le second brin consiste en une séquence de nucléotides de
5' [ST23 (ps)]3 C6XLT (ps) mC mG mG mU mA mA fU fG fG mA mC
mA mG mA mG mU mU (ps) mA (ps) mU 3' (SEQ ID NO: 164) ;
dans laquelle fA, fC, fG et fU désignent des
10 ribonucléotides 2'-désoxy-2'-fluoro ;
mA, mC, mG et mU désignent des ribonucléotides 2'-O-
méthyle ;
(ps) désigne une liaison phosphorothioate ; et
[ST23 (ps)]3 C6XLT (ps) désigne



10. Composition comprenant un acide nucléique selon l'une quelconque des revendications 1-9 et facultativement un
5 véhicule de délivrance et/ou un excipient et/ou un support et/ou un diluant et/ou un tampon et/ou un conservateur physiologiquement acceptable, destinée à être utilisée en tant que médicament.
- 10 11. Composition destinée à être utilisée selon la revendication 10, dans laquelle ladite composition est destinée à être utilisée dans la prévention ou le traitement ou la réduction du risque d'une maladie ou pathologie, dans laquelle la maladie ou pathologie est une
15 maladie cardiovasculaire.
12. Composition destinée à être utilisée selon la revendication 11, dans laquelle la maladie cardiovasculaire

est un accident vasculaire cérébral, l'athérosclérose, la thrombose, une coronaropathie ou la sténose aortique et/ou une quelconque autre maladie ou pathologie associée à des taux élevés de particules de Lp(a).

5

13. Composition pharmaceutique comprenant un acide nucléique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 et comprenant en outre un véhicule de délivrance et/ou un excipient et/ou un support et/ou un diluant physiologiquement acceptable.

10