

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 62937 B1** (51) Cl. internationale : **C12N 15/113; A61K 31/713**
- (43) Date de publication : **30.11.2023**
-
- (21) N° Dépôt : **62937**
- (22) Date de Dépôt : **14.05.2019**
- (30) Données de Priorité : **14.05.2018 US 201862671094P**
- (71) Demandeur(s) : **Alnylam Pharmaceuticals, Inc., 675 West Kendall Street Henri A. Termeer Square Cambridge, MA 02142 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **HINKLE, Gregory ; FOSTER, Donald ; SCHLEGEL, Mark, K.**
- (74) Mandataire : **SABA & CO.,TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP 19728800.4
-
- (54) Titre : **COMPOSITIONS D'ARNI D'ANGIOTENSINOGENÈ (AGT) ET LEURS PROCÉDÉS D'UTILISATION**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des agents d'ARNi, par exemple , des agents d'ARN double brin (ARNdb), ciblant le gène d'AGT. L'invention concerne également des procédés d'utilisation de tels agents ARNi pour inhiber l'expression d'un gène d'AGT et des procédés de prévention et de traitement d'un trouble associé à l'AGT, par exemple , une pression sanguine élevée.

REVENDEICATIONS

1. Agent d'acide ribonucléique double brin (ARNdb), ou sel de celui-ci, pour inhiber l'expression de l'angiotensinogène (AGT), dans lequel l'agent d'ARNdb, ou un sel de celui-ci, comprend un brin sens et un brin antisens formant une région à double brin, dans lequel le brin sens comprend la séquence nucléotidique 5'-gsuscaucCfaCfAfAfugagaguaca-3' (SEQ ID NO : 482), et le

10 brin antisens comprend la séquence nucléotidique 5'-usGfsuac(Tgn)cucauugUfgGfaugacsgsa-3' (SEQ ID NO : 666), dans lequel a, g, c et u sont respectivement 2'-O-méthyl (2'-OMe) A, G, C et U ; Af, Gf, Cf et Uf sont respectivement 2'-fluoro A, G, C et U ; s est une liaison phosphorothioate ; et (Tgn) est un isomère S d'acide

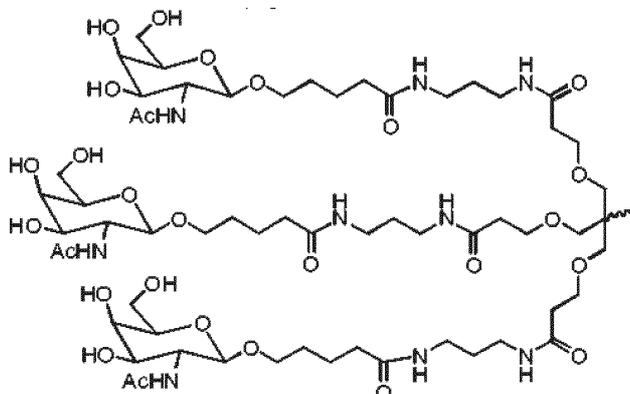
15 thymidine-glycol nucléique (GNA), et comprenant en outre un ligand qui est un dérivé de N-acétylgalactosamine (GalNAc).

20 2. Agent d'ARNdb, ou sel de celui-ci, selon la revendication 1, dans lequel le ligand est :

(i) conjugué à l'extrémité 3' du brin sens de l'agent d'ARNdb, ou d'un sel de celui-ci ; et/ou

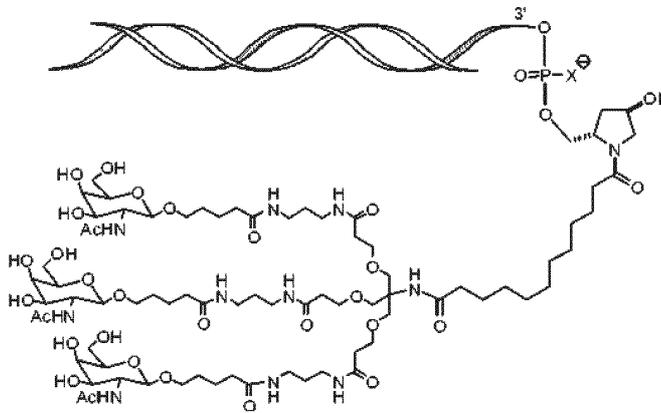
(ii) un dérivé de N-acétylgalactosamine (GalNAc) qui

25 est



en outre éventuellement, dans lequel l'agent d'ARNdb, ou

un sel de celui-ci, est conjugué au ligand comme indiqué dans le schéma suivant



5 et, dans lequel X est O ou S ; ou

(iv) un ou plusieurs dérivés de GalNAc attachés par un lieu ramifié monovalent, bivalent ou trivalent.

3. Cellule isolée contenant l'agent d'ARNdb, ou un sel
10 de celui-ci, selon la revendication 1 ou 2.

4. Composition pharmaceutique pour inhiber
l'expression d'un gène codant pour l'AGT comprenant
l'agent d'ARNdb, ou un sel de celui-ci, selon la
15 revendication 1 ou 2.

5. Composition pharmaceutique comprenant l'agent
d'ARNdb, ou un sel de celui-ci, selon la revendication 1
ou 2, et une formulation lipidique.

20

6. Procédé *in vitro* d'inhibition de l'expression d'un
gène AGT dans une cellule, le procédé comprenant la mise
en contact de la cellule avec l'agent d'ARNdb, ou un sel
de celui-ci, selon la revendication 1 ou 2 ou la
25 composition pharmaceutique selon la revendication 4 ou
5, inhibant ainsi l'expression du gène AGT dans la
cellule.

7. Agent d'ARNdb, ou sel de celui-ci, selon la revendication 1 ou 2 ou composition pharmaceutique selon la revendication 4 ou 5 destiné(e) à être utilisé(e) dans le traitement d'un sujet souffrant d'un trouble associé à l'AGT.

8. Agent d'ARNdb, ou sel de celui-ci, ou composition pharmaceutique destiné(e) à être utilisé(e) selon la revendication 7, dans lequel le sujet a été diagnostiqué avec un trouble associé à l'AGT,

éventuellement dans lequel le trouble associé à l'AGT est choisi dans le groupe constitué par l'hypertension artérielle, l'hypertension, l'hypertension limite, l'hypertension primaire, l'hypertension secondaire, l'hypertension systolique ou diastolique isolée, l'hypertension associée à la grossesse, l'hypertension diabétique, l'hypertension résistante, l'hypertension réfractaire, l'hypertension paroxystique, l'hypertension rénovasculaire, l'hypertension de Goldblatt, l'hypertension associée à une faible activité ou concentration de la rénine plasmatique, l'hypertension oculaire, le glaucome, l'hypertension pulmonaire, l'hypertension portale, l'hypertension veineuse systémique, l'hypertension systolique, l'hypertension labile ; la cardiopathie hypertensive, la néphropathie hypertensive, l'athérosclérose, l'artériosclérose, la vasculopathie, la néphropathie diabétique, la rétinopathie diabétique, l'insuffisance cardiaque chronique, la cardiomyopathie, la myopathie cardiaque diabétique, la glomérulosclérose, la coarctation de l'aorte, l'anévrisme aortique, la

fibrose ventriculaire, l'insuffisance cardiaque, l'infarctus du myocarde, l'angine de poitrine, l'accident vasculaire cérébral, la maladie rénale, l'insuffisance rénale, la sclérose systémique, le retard de croissance intra-utérin (RCIU), le retard de croissance fœtale, l'obésité, la stéatose hépatique/stéatose hépatique, la stéatohépatite non alcoolique (NASH), la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) ; l'intolérance au glucose, le diabète de type 2 (diabète non insulino-dépendant) et le syndrome métabolique.

9. Agent d'ARNdb, ou sel de celui-ci, ou composition pharmaceutique destiné(e) à être utilisé(e) selon la revendication 7 ou 8, dans lequel la mise en contact de la cellule avec l'agent d'ARNdb, ou un sel de celui-ci, ou la composition pharmaceutique inhibe l'expression d'AGT d'au moins 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %.

10. Agent d'ARNdb, ou sel de celui-ci, ou composition pharmaceutique destiné(e) à être utilisé(e) selon l'une quelconque des revendications 7 à 9, dans lequel le sujet :

(i) a une tension artérielle systolique d'au moins 130 mm de Hg ou une tension artérielle diastolique d'au moins 80 mm de Hg ;

(ii) a une tension artérielle systolique d'au moins 140 mm de Hg et une tension artérielle diastolique d'au moins 80 mm de Hg ;

(iii) est un être humain ; et/ou

(iv) fait partie d'un groupe sensible à la sensibilité au sel, est en surpoids, est obèse ou est enceinte.

11. Agent d'ARNdb, ou sel de celui-ci, ou composition pharmaceutique destiné(e) à être utilisé(e) selon l'une quelconque des revendications 7 à 10, dans lequel l'agent d'ARNdb est administré au sujet à une dose d'environ 5 0,01 mg/kg à environ 50 mg/kg, et/ou dans lequel l'agent d'ARNdb, ou un sel de celui-ci, ou la composition pharmaceutique est administré(e) par voie sous-cutanée ; et/ou

dans lequel

10 un agent thérapeutique supplémentaire pour le traitement de l'hypertension est administré au sujet, éventuellement dans lequel l'agent thérapeutique supplémentaire :

(a) est choisi dans le groupe constitué d'un 15 diurétique, d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), d'un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II, d'un bêta-bloquant, d'un vasodilatateur, d'un inhibiteur calcique, d'un antagoniste de l'aldostérone, d'un 20 alpha2-agoniste, d'un inhibiteur de la rénine, d'un alpha-bloquant, d'un agent adrénergique à action périphérique, d'un agoniste partiel sélectif du récepteur D1, d'un antagoniste alpha-adrénergique non sélectif, d'un synthétique, d'un agent 25 antiminéralocorticoïde stéroïdien, d'inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine-néprilysine (ARNi), d'Entresto®, du sacubitril/valsartan ; ou d'un antagoniste du récepteur de l'endothéline (ERA), du sitaxentan, de l'ambrisentan, de l'atrasentan, du 30 BQ-123, du zibotentan, du bosentan, du macitentan et du tezosentan ; d'une combinaison de l'un quelconque des éléments précédents ; et d'un agent thérapeutique contre l'hypertension formulé sous la forme d'une combinaison d'agents ; ou

(b) comprend un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II, en outre éventuellement dans lequel l'antagoniste du récepteur de l'angiotensine II est choisi dans le groupe constitué du losartan, du valsartan, de l'olmésartan, de l'éprosartan et de l'azilsartan.

12. Kit comprenant l'agent d'ARNdb, ou un sel de celui-ci, selon la revendication 1 ou 2 ou la composition pharmaceutique selon la revendication 4 ou 5.