

(19)



SUOMI - FINLAND  
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS  
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN  
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

- (10) **FI/EP3673080 T3**
- (12) **EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS  
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT  
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**
- (45) Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning - **23.11.2023**  
Translation available to the public
- (97) Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för **18.10.2023**  
det europeiska patentet - Date of grant of European patent
- (51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -  
International patent classification  
**C12N 15/11** ( 2006 . 01 )  
**C07K 14/705** ( 2006 . 01 )  
**C12Q 1/6883** ( 2018 . 01 )
- (96) Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan - **EP18848036.2**  
European patent application
- (22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **24.08.2018**
- (97) Patenttihakemuksen julkiseksitulosopäivä - Patentansökans **01.07.2020**  
publiceringsdag - Patent application available to the public
- (86) Kansainvälinen hakemus - Internationell **24.08.2018 PCT/US2018048031**  
ansökan - International application
- (30) Etuoikeus - Prioritet - Priority  
25.08.2017 US US201762550462 P 23.10.2017 US US201762575901 P  
04.05.2018 US US201862667356 P 15.05.2018 US US201862671745 P

(73) Haltija - Innehavare - Holder  
**1• Stoke Therapeutics, Inc.**, 45 Wiggins Avenue, Bedford, MA 01730, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor  
**1• AZNAREZ, Isabel**, 196 Chestnut Avenue Unit B, Boston Massachusetts 02130, (US)  
**2• HAN, Zhou**, 110 North Avenue, Natick Massachusetts 01760, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent  
**Cosmovici Intellectual Property**, 11 Boulevard Sébastopol, 75001 Paris, (FR)

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention  
**ANTISENSE-OLIGOMEEREJÄ HÄIRIÖTILOJEN JA SAIRAUKSIEN HOITON**  
**ANTISENSE OLIGOMERS FOR TREATMENT OF CONDITIONS AND DISEASES**

## 5 Patenttivaatimukset

1. Lääkekoostumus, joka on tarkoitettu käytettäväksi lääkkeenä ja joka käsittää

antisense-oligomeeriä ja

farmaseuttisesti hyväksyttävää apuainetta;

jolloin antisense-oligomeeri sitoutuu esi-mRNA:n kohdennettuun osaan, joka sisältää ei-sense-välitteisen RNA:n hajoamista indusoivan eksonin (NMD-eksonin) ja joka koodittaa Nav1.1-proteiinia, jolloin antisense-oligomeeri edistää NMD-eksonin poissulkemista esi-mRNA:sta, joka sisältää NMD-eksonin ja koodittaa Nav1.1:tä, mikä lisää Nav1.1-proteiinia koodittavan prosessoidun mRNA:n pitoisuutta ja lisää Nav1.1-proteiinin ilmentymistä solussa, jossa on esi-mRNA:ta, kun solua on käsitelty antisense-oligomeerillä, verrattuna vastaavaan kontrollisoluuun, jota ei ole käsitelty antisense-oligomeerillä, jolloin NMD-eksoni sijaitsee alueella GRCh37/hg19: chr2:166,863,740 – GRCh37/hg19: chr2:166,863,803.

2. Lääkekoostumus käytettäväksi patenttivaatimuksen 1 mukaisesti sairauden tai häiriötilan hoidossa sen tarpeessa olevalla hoidettavalla, jolloin sairaus tai häiriötila liittyy SCN1A-geenin koodittaman Nav1.1-proteiinin puutteelliseen määrään tai aktiivisuuteen hoidettavassa.

3. Lääkekoostumus käytettäväksi patenttivaatimuksen 2 mukaisesti, jolloin sairaus tai häiriötila liittyy SCN1A-geenin haploinsuffiensiin.

4. Lääkekoostumus käytettäväksi patenttivaatimuksen 2 tai 3 mukaisesti, jolloin sairaus tai häiriötila on Dravet'n oireyhtymä (DS); imeväisiän vaikean myoklonisen epilepsian (SMEI) rajatapaus (SMEB; tunnetaan myös rajatilanteen SMEI:nä); kuumekouristus (FS); epilepsia, joka on yleistynyt ja johon liittyy kuumekohtauksia plus (GEFS+); kryptogeeninen yleistynyt epilepsia; kryptogeeninen fokaalinen epilepsia; myoklonis-astaattinen epilepsia; Lennox-Gastaut'n oireyhtymä; Westin oireyhtymä; idiopaattiset spasmit; epilepsiapotilaan odottamaton äkkikuolema (SUDEP); autismi; imeväisiän pahanlaatuiset vaeltavat osittaiset kohtaukset tai Alzheimerin tauti.

5. Lääkekoostumus käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksen 2–4 mukaisesti, jolloin sairaus tai häiriötila liittyy Nav1.1-proteiinia koodittavan SCN1A-geenin mutaatioon.

6. Lääkekoostumus käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksen 1–5 mukaisesti, jolloin kohdennettu osa

- (i) on NMD-eksonin viereisessä intronisekvenssissä;
- (ii) on ainakin osittain päällekkäin NMD-eksonin kanssa tai
- (iii) on NMD-eksonin sisällä.

- 5 7. Lääkekoostumus käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksen 1–6 mukaisesti, jolloin kohdennettu osa käsittää sekvenssin, joka on sekvenssiltään vähintään noin 95-prosenttisesti identtinen sellaisen alueen kanssa, joka käsittää vähintään 8 peräkkäistä nukleinihappoa sekvenssistä SEQ ID NO: 10, 7, 8 tai 9.
- 10 8. Lääkekoostumus käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksen 1–7 mukaisesti, jolloin antisense-oligomeeri käsittää sekvenssin, joka on vähintään 80-prosenttisesti, vähintään 85-prosenttisesti, vähintään 90-prosenttisesti, vähintään 95-prosenttisesti tai 100-prosenttisesti komplementaarinen kohdennetulle osalle.
- 15 9. Lääkekoostumus käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksen 1–8 mukaisesti, jolloin antisense-oligomeeri käsittää sekvenssin, joka on vähintään noin 80-prosenttisesti identtinen minkä tahansa sekvensseistä SEQ ID NO: , 21–61, 64–67, 210–250, 253–256 ja 304–379 kanssa.
10. Lääkekoostumus käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksen 1–8 mukaisesti, jolloin antisense-oligomeeri on sekvenssi, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu sekvensseistä SEQ ID NO: 21–61, 64–67, 210–250, 253–256 ja 304–379.
- 20 11. Lääkekoostumus käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksen 1–10 mukaisesti, jolloin antisense-oligomeeri koostuu 12–50 nukleoemäksestä tai 12–20 nukleoemäksestä.
12. Lääkekoostumus käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksen 1–11 mukaisesti, jolloin antisense-oligomeeri käsittää runko-osan muunnelman, muunnellun sokeriosan tai niiden yhdistelmän.
- 25 13. Lääkekoostumus käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksen 1–12 mukaisesti, jolloin jokainen antisense-oligomeerin nukleotidi käsittää 2'-O-metoksietyyliosan.
14. Lääkekoostumus käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksen 1–13 mukaisesti, jolloin lääkekoostumus on formuloitu intratekaalista injeksiota tai intraserebroventrikulaarista injeksiota varten.
- 30 15. Lääkekoostumus käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksen 1–14 mukaisesti, jolloin antisense-oligomeeri on konjugoitu osaan, joka käsittää puriinittoman ja pyridiinittömän nukleotidin, polyeetterin, polyamiinin, polyamidin, peptidin, hiilihydraatin, lipidin, polyhiilivety-yhdisteen tai vasta-aineen, valinnaisesti transferriniinireseptorin vasta-aineen.
- 35 16. Lääkekoostumus, joka käsittää antisense-oligomeeriä koodittavan virusvektorin ja jossa antisense-oligomeeri sitoutuu esi-mRNA:n kohdennettuun osaan, joka sisältää ei-sensevälitteisen RNA:n hajoamista indusoivan eksonin (NMD-eksonin) ja joka koodittaa Nav1.1-proteiinia, jolloin antisense-oligomeeri edistää NMD-eksonin poissulkemista esi-mRNA:sta, joka sisältää NMD-eksonin ja koodittaa Nav1.1:tä, mikä lisää Nav1.1-proteiinia koodittavan prosessoidun mRNA:n pitoisuutta ja lisää Nav1.1-proteiinin ilmentymistä solussa, jossa on

- 5 esi-mRNA:ta, kun virusvektori lisätään soluun, verrattuna vastaavaan kontrollisoluun, jota ei ole käsitelty virusvektorilla, jolloin NMD-eksoni sijaitsee alueella GRCh37/hg19: chr2:166,863,740 – GRCh37/hg19: chr2:166,863,803.
17. Patenttivaatimuksen 16 mukainen lääkekoostumus, jossa antisense-oligomeeri käsittää sekvenssin, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu sekvensseistä SEQ ID NO: 21–61, 64–  
10 67, 210–250, 253–256 ja 304–379.
18. Patenttivaatimuksen 16 tai 17 mukainen lääkekoostumus käytettäväksi lääkkeenä.
19. Antisense-oligomeeri, jonka sekvenssi on valittu ryhmästä, joka koostuu sekvensseistä SEQ ID NO: 32–35, 39, 40, 42–45, 49–51, 54–59, 66, 221–224, 228, 229, 231–234, 238–240, 243–248, 255, 304–308, 312–316, 318–324, 326–335, 337–346, 350–354, 356–362, 364–  
15 373 ja 375–379.
20. Patenttivaatimuksen 19 mukainen antisense-oligomeeri, jolloin antisense-oligomeeri on SEQ ID NO: 42 tai 231.
21. Patenttivaatimuksen 19 mukainen antisense-oligomeeri, jolloin antisense-oligomeeri on SEQ ID NO: 54 tai 243.
- 20 22. Patenttivaatimuksen 19 mukainen antisense-oligomeeri, jolloin antisense-oligomeeri on SEQ ID NO: 306 tai 344.
23. Patenttivaatimuksen 19 mukainen antisense-oligomeeri, jolloin antisense-oligomeeri on SEQ ID NO: 307 tai 345.
24. Patenttivaatimuksen 19 mukainen antisense-oligomeeri, jolloin antisense-oligomeeri on  
25 SEQ ID NO: 308 tai 346.
25. Patenttivaatimuksen 19 mukainen antisense-oligomeeri, jolloin antisense-oligomeeri on SEQ ID NO: 330 tai 368.
26. Jonkin patenttivaatimuksen 19–25 mukainen antisense-oligomeeri, jolloin antisense-oligomeeri käsittää runko-osan muunnelman, muunnellun sokeriosan tai niiden yhdistelmän.
- 30 27. Jonkin patenttivaatimuksen 19–26 mukainen antisense-oligomeeri, jolloin antisense-oligomeeri käsittää fosforotioaattisidoksen.
28. Jonkin patenttivaatimuksen 19–26 mukainen antisense-oligomeeri, jolloin antisense-oligomeeri käsittää fosforodiamidaattisidoksen.
29. Jonkin patenttivaatimuksen 19–28 mukainen antisense-oligomeeri, jolloin antisense-  
35 oligomeeri käsittää vähintään yhden muunnellun sokeriosan.
30. Jonkin patenttivaatimuksen 19–29 mukainen antisense-oligomeeri, jolloin antisense-

- 5 oligomeeri käsittää 2'-O-metyyliosan, 2'-fluoriosan tai 2'-O-metoksietyyliosan.
31. Jonkin patenttivaatimuksen 19–30 mukainen antisense-oligomeeri, jossa vähintään yksi antisense-oligomeerin nukleotidi käsittää 2'-O-metoksietyyliosan.
32. Jonkin patenttivaatimuksen 19–31 mukainen antisense-oligomeeri, jossa jokainen antisense-oligomeerin nukleotidi käsittää 2'-O-metoksietyyliosan.
- 10 33. Jonkin patenttivaatimuksen 19–32 mukainen antisense-oligomeeri, jolloin antisense-oligomeeri on konjugoitunut osaan, joka käsittää puriinittoman ja pyridiinittömän nukleotidin, polyeetterin, polyamiinin, polyamidin, peptidin, hiilihydraatin, lipidin, polyhiilivety-yhdisteen tai vasta-aineen, valinnaisesti transferrinireseptorin vasta-aineen.