(19) REPUBLIKA SLOVENIJA
MINISTRSTVO ZA GOSPODARSKI RAZVOJ IN TEHNOLOGIJO
URAD RS ZA INTELEKTUALNO LASTNINO

(10) SI/EP 2285350 T1

(12) # PREVOD ZAHTEVKOV EVROPSKEGA PATENTA

(21) Številka predmeta: **200931767**

(22) Datum prijave: **16.06.2009**

(51) Int. Cl. (2017.01)
A61K 9/00 **A61K 47/00**
A61P 35/00

(46) Datum objave prevoda zahtevkov:
30.03.2018

(96) Evropska patentna prijava:
16.06.2009 EP 09794932.5

(30) Prednostna pravica:
16.06.2008 US 61712

(87) Objava mednarodne patentne prijave:
WO 2010/005740, 14.01.2010

(86) Mednarodna patentna prijava:
16.06.2009 WO PCT/US2009/047554

(97) Objava evropskega patenta:
EP 2285350 B1, 15.11.2017

(72) Izumitelji: **ALI Mir M., Woburn MA 01801, US;**
HRKACH Jeff, Lexington MA 02421, US;
ZALE Stephen E., Hopkinton MA 01748, US;
ALVAREZ DE CIENFUEGOS Luis, Granada 18009, ES

(73) Imetnik: **Pfizer Inc.,**
235 East 42nd Street, New York, NY 10017, US

(74) Zastopnik: **Nina Šelih, odvetnica, Komenskega ulica 36, 1000 Ljubljana, SI**

(54) **POSTOPKI ZA PRIPRAVO DIBLOK KOPOLIMEROV, FUNKCIONALIZIRANIH S SREDSTVOM ZA CILJANJE, ZA UPORABO PRI IZDELAVI TERAPEVTSKIH NANODELCEV**

SI/EP 2285350 T1

Postopki za pripravo diblok kopolimerov, funkcionaliziranih s sredstvom za ciljanje, za uporabo pri izdelavi terapevtskih nanodelcev

Patentni zahtevki

1. Postopek za pripravo nanodelca, ki obsega:

zagotavljanje sredstva za ciljanje (TA);
zaščitenje funkcionalnih skupin sredstva za ciljanje;
zagotavljanje funkcionaliziranega poli(etilen glikol) (PEG) polimera;
reagiranje funkcionaliziranega poli(etilen glikol) polimera z zaščitenim sredstvom za ciljanje (PRO-TA), da se tvori kompleks sredstva za ciljanje in PEG-polimera;
konjugiranje kompleksa sredstva za ciljanje in PEG-polimera z drugim polimerom, da se tvori kompleks sredstva za ciljanje in PEG-polimera ter drugega polimera; in
mešanje kompleksa sredstva za ciljanje in PEG-polimera ter drugega polimera z drugim polimerom in terapevtskim sredstvom, da se tvori nanodelec.

2. Postopek po zahtevku 1, pri čemer je poli(etilen glikol) hetero-bifunkcionalen in sredstvo za ciljanje je kovalentno vezano na α-konec poli(etilen glikola) in vsaj ena funkcionalna skupina, ki sproži polimerizacijo, je prisotna na ω-koncu poli(etilen glikola).

3. Postopek po zahtevku 2, pri čemer je vsaj ena funkcionalna skupina, ki sproži polimerizacijo, hidroksilna (-OH) skupina ali aminska ($-NH_2$) skupina na prostem ω-koncu, ki reagira z drugim kopolimerom.

4. Postopek po zahtevku 3, pri čemer drugi polimer obsega mešanico dveh ali več polimerov in vsebuje vsaj eno funkcionalno skupino, ki reagira s funkcionalno skupino, ki je prisotna na prostem ω-koncu poli(etilen glikola) in vsaj ena funkcionalna skupina mešanice dveh ali več polimerov je hidroksilna skupina, NHS-skupina ali aminska skupina.

5. Postopek po zahtevku 1, pri čemer je drugi polimer ali kopolimer poliestrski kopolimer, ki vsebuje vsaj eno funkcionalno skupino, izbrano izmed hidroksilne skupine, NHS-

05-12-17

skupine ali aminske skupine in ki reagira s funkcionalno skupino, ki je prisotna na prostem ω-koncu poli(etilen glikola).

6. Postopek po zahtevku 4, pri čemer je drugi polimer ali kopolimer poliestrski kopolimer, ki vsebuje vsaj eno funkcionalno skupino, izbrano izmed hidroksilne skupine, NHS-skupine ali aminske skupine in ki reagira s funkcionalno skupino, ki je prisotna na prostem ω-koncu poli(etilen glikola).

7. Postopek po zahtevku 6, pri čemer poliestrski kopolimer obsega heteropolimer ali homopolimer.

8. Postopek po zahtevku 7, pri čemer heteropolimer obsega enote mlečne kisline in glikolne kisline ali poli(mlečne kisline-ko-glikolne kisline) in enote poli(laktid-ko-glikolida) (PLGA); in homopolimer obsega enote glikolne kisline (PGA), enote mlečne kisline (PLA), enote poli-L-mlečne kisline, enote poli-D-mlečne kisline, enote poli-D,L-mlečne kisline, enote poli-L-laktida, enote poli-D-laktida ali enote poli-D,L-laktida.

9. Postopek po zahtevku 6, pri čemer je poliestrski kopolimer izbran izmed polihidroksikislin; PEGiliranih polimerov in kopolimerov laktidnih enot in glikolidnih enot, PEGiliranega PLA, PEGiliranega PGA, PEGiliranega PLGA, polianhidridov, poli(orto estra) PEGiliranega poli(orto estra), poli(kaprolaktona), PEGiliranega poli(kaprolaktona), polilizina, PEGiliranega polilizina, poli(etilen inlina), PEGiliranega poli(etilen imina), poli(L-laktid-ko-L-lizina), poli(serin estra), poli(4-hidroksi-L-prolin estra), poli[a-(4-aminobutil)-L-glikolne kisline] ali derivatov le-teh.

10. Postopek po zahtevku 1, pri čemer je funkcionalna skupina na sredstvu za ciljanje prosta skupina karboksilne kisline ali prosta hidroksilna kislina in prosta skupina karboksilne kisline ali prosta hidroksilna skupina je zaščitena pred reagiranjem funkcionaliziranega poli(etilen glikol) polimera s sredstvom za ciljanje, da se tvori kompleks sredstva za ciljanje in PEG-polimera.

11. Postopek po zahtevku 4, pri čemer je funkcionalna skupina drugega polimera:

09-12-17

a) aminska skupina, ki reagira s hidroksilno skupino ali skupino karboksilne kisline na kompleksu sredstva za ciljanje in PEG; ali
b) hidroksilna skupina ali NHS-skupina, ki reagira z aminsko skupino na kompleksu sredstva za ciljanje in PEG.

12. Postopek po zahtevku 6, pri čemer je funkcionalna skupina drugega polimera ali kopolimera:

a) aminska skupina, ki reagira s hidroksilno skupino ali skupino karboksilne kisline na kompleksu sredstva za ciljanje in PEG; ali
b) NHS-skupina ali hidroksilna skupina, ki reagira z aminsko skupino na kompleksu sredstva za ciljanje in PEG.

13. Postopek po zahtevku 1, pri čemer je drugi polimer mešanica vsaj dveh polimerov, ki sta lahko enaka ali različna polimera, pri čemer prvi od vsaj dveh polimerov vsebuje vsaj eno hidroksilno skupino ali NHS-skupino kot funkcionalno skupino in drugi od vsaj dveh polimerov vsebuje vsaj eno aminsko skupino kot funkcionalno skupino.

14. Postopek po zahtevku 1, pri čemer je terapevtsko sredstvo antibiotik, sredstvo proti raku, protivirusno sredstvo, protivnetno sredstvo ali diagnostično sredstvo, antigen cepiva ali nutracevtik.

15. Postopek po zahtevku 1, pri čemer je vsaj eno sredstvo za ciljanje izbrano izmed protiteles, ligandov prostatnega specifičnega membranskega antigena (PMSA) in polipeptidov, ki se vežejo na receptor epidermalnega rastnega faktorja (EGFR), somatostatinskega receptorja (SSTR), receptorja inzulinu podobnega rastnega faktorja, receptorja folne kisline, receptorja HER2, receptorja interlevkina-13, receptorja gastrin sproščujočega peptida, CD30, receptorja vazoaktivnega intestinalnega peptida, gastrinskega receptorja, prostatnega specifičnega antigena in/ali estrogenskega receptorja.

16. Postopek po zahtevku 1, pri čemer se postopek opravi v vodnem mediju ali v organskem topilu.