

(19)



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

(10)

**SI/EP 1771206 T1**

(12)

## PREVOD ZAHTEVKOV EVROPSKEGA PATENTA

(21) Številka predmeta: **200532204**

(22) Datum prijave: **06.05.2005**

(51) Int. Cl. (2018.01)

**C07C 231/00**

**A61K 9/00**

**C12N 15/00**

**C07C 209/00**

**A61K 47/00**

**A61K 31/00**

**C07C 279/00**

(46) Datum objave prevoda zahtevkov:

**29.06.2018**

(96) Evropska patentna prijava:

**06.05.2005 EP 05742844.3**

(30) Prednostna pravica:

**05.05.2004 EP 04010700;**

**27.12.2004 EP 04030847**

(87) Objava mednarodne patentne prijave:

**WO 2005/105152, 10.11.2005**

(86) Mednarodna patentna prijava:

**06.05.2005 WO PCT/EP2005/004920**

(97) Objava evropskega patenta:

**EP 1771206 B1, 11.04.2018**

(72) Izumitelj: **KEIL Oliver, 13467 Berlin, DE;**

**KAUFMANN Jorg, 13465 Berlin, DE**

(73) Imetnik: **Silence Therapeutics GmbH,**

**Robert-Roessle-Strasse 10, 13125 Berlin, DE**

(74) Zastopnik: **ZIVKO MIJATOVIC & PARTNERS, d.o.o., Ulica stare pravde 10, 1000 Ljubljana, SI**

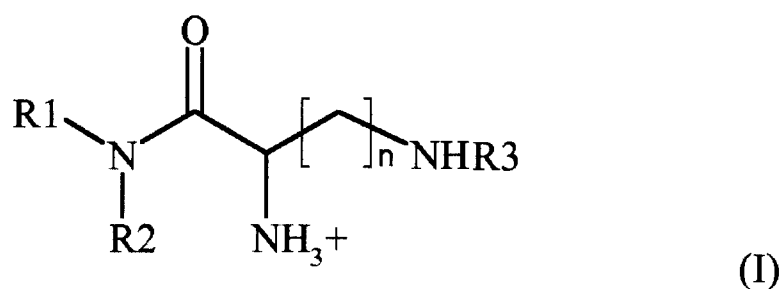
(54) **LIPIDI LIPIDNI KOMPLEKSI IN NJIHOVA UPORABA**

**SI/EP 1771206 T1**

## LIPIDI LIPIDNI KOMPLEKSI IN NJIHOVA UPORABA

## PATENTNI ZAHTEVKI

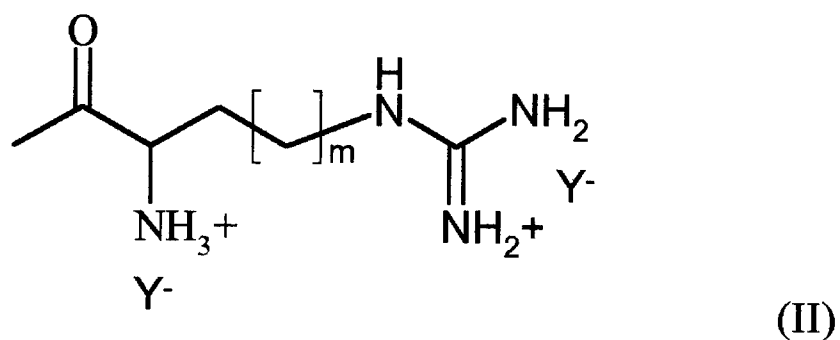
1. Spojina s formulo (I),

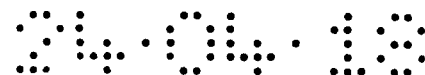


kjer sta  $\text{R}_1$  in  $\text{R}_2$  vsak in neodvisno izbrana iz skupine, ki vsebuje alkil; pri čemer se izraz alkil nanaša na nasičen alifatski radikal ali mono- ali polinasičeni alifatski radikal ogljikovodika;

$n$  je 1, 2, 3 ali 4;

$\text{R}_3$  je acil, izbran iz skupine, ki obsega lizil, ornitil, 2,4-diaminobutiril, histidil in acilni del po formuli (II),



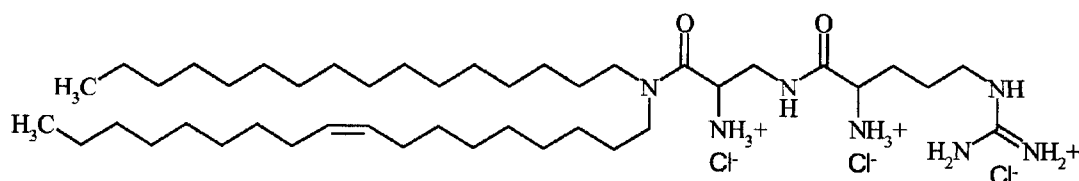


kjer je  $m$  katerokoli celo število od 1 do 3 in

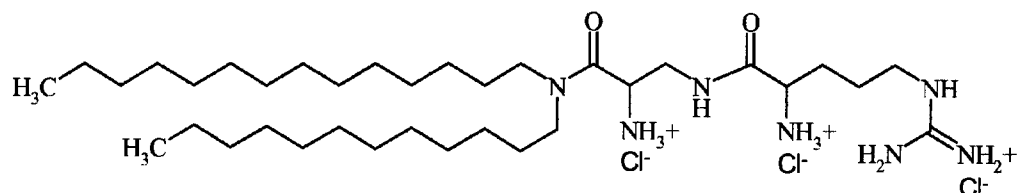
$Y^-$  je farmacevtsko sprejemljiv anion.

2. Spojina po zahtevku 1, kjer sta  $R_1$  in  $R_2$  vsak in neodvisno izbrana iz skupine, ki obsega lavril, miristil, palmitil in oleil.
3. Spojina po katerem koli zahtevku 1 in 2, kjer je  $R_1$  lauril in  $R_2$  je miristil; ali  $R_1$  je palmitil in  $R_2$  je oleil.
4. Spojina po katerem koli izmed zahtevkov od 1 do 3, kjer je  $m$  1 ali 2.
5. Spojina po katerem koli izmed zahtevkov od 1 do 4, kjer je spojina kationski lipid, prednostno v povezavi z anionom  $Y^-$ .
6. Spojina po katerem koli od zahtevkov 1 do 5, kjer je  $Y^-$  izbran iz skupine, ki obsega halogenide, acetat in trifluoroacetat.
7. Spojina po katerem koli od zahtevkov 1 do 6, kjer je spojina izbrana iz skupine, ki obsega

- $\beta$ -arginil-2,3-diamino      propionska      kislina-N-palmitil-N-oleil-amid  
trihidroklorid

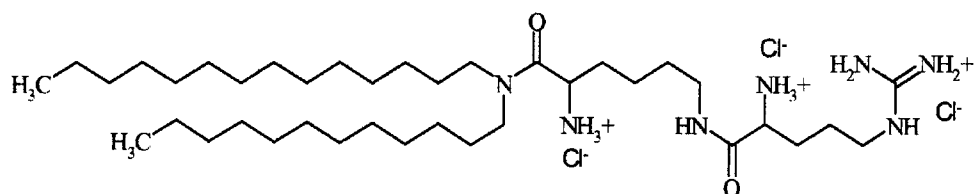


-β-arginil-2,3-diamino propionska kislina-N-lavril-N-miristil-amid trihidroklorid



in

-β-arginil-lizin-N-lavril-N-miristil-amid trihidroklorid



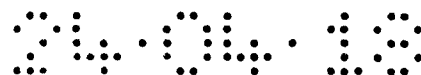
8. Sestavek, ki obsega kot lipidno komponento spojino po katerem koli zahtevku 1 do 7 in nosilec.
9. Sestavek po zahtevku 8, kjer sestavek obsega nadaljnjo sestavino.
10. Farmacevtski sestavek, ki obsega spojino po katerem koli od zahtevkov 1 do 7 in farmacevtsko aktivno spojino in prednostno farmacevtsko sprejemljiv nosilec.



11. Sestavek po katerem koli od zahtevkov 8 do 10, kjer je farmacevtsko aktivna spojina in/ali nadaljnja komponenta izbrana iz skupine, ki obsega peptide, proteine, oligonukleotide, polinukleotide in nukleinske kisline.
12. Sestavek po zahtevku 11, kjer je protein protitelo, prednostno monoklonsko protitelo.
13. Sestavek po zahtevku 11, kjer je nukleinska kislina izbrana iz skupine, ki obsega DNA, RNA, PNA in LNA.
14. Sestavek po katerem koli od zahtevkov 11 ali 13, kjer je nukleinska kislina funkcijska nukleinska kislina, pri čemer je prednostno funkcijska nukleinska kislina izbrana iz skupine, ki vsebuje RNAi, siRNA, siNA, protismiselno nukleinsko kislino, ribozime, aptamere in Spiegelmere (ang. «spiegelmers»).
15. Sestavek po katerem koli od zahtevkov od 8 do 14, ki nadalje obsega vsaj eno pomožno lipidno komponento, pri čemer je prednostno pomožna lipidna komponenta izbrana iz skupine, ki vsebuje fosfolipide in steroide.
16. Sestavek po zahtevku 15, kjer je pomožna lipidna komponenta izbrana iz skupine, ki obsega 1,2-difitanoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamin in 1,2-dioleil-sn-glicero-3-fosfoetanolamin.
17. Sestavek po katerem koli od zahtevkov 15 do 16, kjer je vsebnost pomožne lipidne komponente od 20 mol % do 80 mol % celotne vsebnosti lipidov sestavka.



18. Sestavek po zahtevku 17, kjer je vsebnost pomožne lipidne komponente od 35 mol% do 65 mol%.
19. Sestavek po katerem koli od zahtevkov 16 do 18, kjer je lipid  $\beta$ -arginil-2,3-diamino propionska kislina-N-palmitil-N-oleil-amid trihidroklorid in pomožni lipid je 1,2-difitanoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamin.
20. Sestavek po zahtevku 19, kjer je lipid 50 mol% in pomožni lipid je 50 mol% celotne vsebnosti lipidov sestavka.
21. Sestavek po katerem koli od zahtevkov 8 do 20, kjer sestavek vsebuje vsaj dva pomožna lipida.
22. Sestavek po zahtevku 21, kjer vsaj en pomožni lipid obsega del, ki je izbran iz skupine, ki obsega PEG del, HEG del, polihidroksietil škrob (poliHES) del in polipropilen del pri čemer tak del prednostno zagotavlja molekulsko maso od 500 do 10000 Da, bolj prednostno od 2000 do 5000 Da.
23. Sestavek po zahtevkih 21 ali 22, kjer je pomožni lipid, ki obsega PEG del, izbran iz skupine, ki vsebuje 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamin, 1,2-dialkil-sn-glicero-3-fosfoetanolamin; in ceramid-PEG.
24. Sestavek po zahtevku 23, kjer ima PEG del molekulsko maso od 500 Da do 10000 Da, prednostno od 2.000 do 5.000 Da, bolj prednostno molekulsko maso 2.000 Da.



25. Sestavek po zahtevku 24, kjer sestavek obsega kot lipidno komponento  $\beta$ -arginil-2,3-diamino propionska kislina-N-palmitil-N-oleil-amid trihidroklorid, kot prvi pomožni lipid 1,2-difitanoi-sn-glicero-3-fosfoetanolamin in kot drugi pomožni lipid 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamin-PEG2000.
26. Sestavek po zahtevku 25, kjer je vsebnost drugega pomožnega lipida od 0,05 mol% do 4,9 mol%, prednostno 1 do 3 mol%.
27. Sestavek po zahtevku 26, kjer je vsebnost lipida od 45 mol% do 50 mol%, vsebnost prvega pomožnega lipida je od 45 do 50 mol% in pod pogojem, da obstaja PEGiliran drugi pomožni lipid, je vsebnost drugega pomožnega lipida od 0,1 mol% do 5 mol%, prednostno od 1 do 4 mol% in bolj prednostno 2 %, pri čemer je vsota vsebnosti lipida, lipida, prvega pomožnega lipida in drugega pomožnega lipida 100 mol% in pri čemer je vsota prvega pomožnega lipida in drugega pomožnega lipida 50 mol%.
28. Sestavek po katerem koli od zahtevkov od 21 do 27, ki vsebuje:
- a)
- 50 mol%  $\beta$ -arginil-2,3-diamino propionska kislina-N-palmitil-N-oleil-amid trihidroklorida,
- 48 mol% 1,2-difitanoi-sn-glicero-3-fosfoetanolamina; in
- 2 mol% 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamin-PEG2000.
- ali



b)

50 mol%  $\beta$ -L-arginil-2,3-L-diamino propionska kislina-N-palmitil-N-oleil-amid trihidroklorida,

49 mol% 1,2-difitanoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina; in

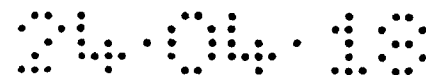
1 mol% N (karbonil-metoksipoliletildikol-2000)-1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina,

prednostno njegovo natrijevo sol.

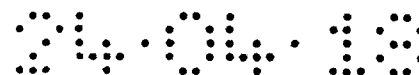
29. Sestavek po katerem koli od zahtevkov 8 do 28, kjer je funkcionalna nukleinska kislina dvojno-verižna ribonukleinska kislina, kjer sestavek nadalje obsega nukleinsko kislino, prednostno funkcijsko nukleinsko kislino, ki je bolj prednostno dvojno-verižna ribonukleinska kislina in najbolj prednostno nukleinska kislina, izbrana iz skupine, ki obsega: RNAi, siRNA, siNA, protismiselno nukleinsko kislino in ribocim, pri čemer je prednostno molarna razmerje RNAi do kationskega lipida od 0 do 0,075, prednostno od 0,02 do 0,05 in še bolj prednostno 0,037.

30. Sestavek po katerem koli od zahtevkov od 8 do 29, kjer je spojina in/ali pomožna lipidna komponenta prisotna kot disperzija v vodnem mediju.

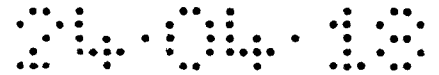
31. Sestavek po katerem koli od zahtevkov od 8 do 29, kjer je spojina in/ali pomožna lipidna komponenta prisotna kot raztopina v topilu, ki se meša z vodo, pri čemer je prednostno topilo izbrano iz skupine, ki obsega: etanol in terc.-butanol.



32. Sestavek po katerem koli od zahtevkov od 8 do 31, kjer je funkcionalna nukleinska kislina dvojno-verižna ribonukleinska kislina, prednostno nukleinska kislina, izbrana iz skupine, ki vsebuje RNAi, siRNA, siNA, protismiselno nukleinsko kislino in ribocim in pri čemer je prednostno molsko razmerje RNAi do kationskega lipida od 0 do 0,075, prednostno od 0,02 do 0,05 in še bolj prednostno 0,037.
33. Sestavek po katerem koli od zahtevkov 8 do 32, prednostno od 29 do 32, kjer sestavek vsebuje nukleinsko kislino, pri čemer je razmerje nabitosti fosfatov ogrodja nukleinske kisline do dušikovih atomov kationskih lipidov od 1: 1,5 - 7, prednostno 1: 4.
34. Sestavek po katerem koli od zahtevkov 8 do 33, prednostno od 29 do 33, pri čemer je velikost delcev v disperziji 120 nm.
35. Sestavek po katerem koli od zahtevkov 8 do 34, prednostno od 29 do 34, pri čemer je disperzija disperzija zaloge, ki vsebuje 1 do 100  $\mu$ M siRNK, pri čemer se prednostno disperzija zaloge raztopi in vivo ali in vitro za 1: 100 do 1:10000, bolj prednostno 1: 1000.
36. Uporaba spojine po katerem koli od zahtevkov 1 do 7 ali sestavka po katerem koli od zahtevkov 8 do 35, za izdelavo zdravila.
37. Uporaba po zahtevku 36, kjer je zdravilo za zdravljenje raka in/ali kardiovaskularno povezanih bolezni.



38. Uporaba po zahtevku 37, kjer je zdravilo za zdravljenje raka, pri čemer je prednostno rak izbran iz skupine, ki vsebuje solidne in ne-solidne tumorje in pri čemer je bolj prednostno solidni tumor izbran iz skupine, ki obsega raka trebušne slinavke, raka dojk, raka prostate, pljučnega raka, raka debelega črevesa in hepatocelularni karcinom.
39. Uporaba po zahtevku 37 ali 38, kjer rak vključuje proces, izbran iz skupine, ki obsega angiogenezo in neoangiogenezo.
40. Uporaba po zahtevku 36 ali 37, kjer je zdravilo za dajanje nukleinske kisline celici izbrani iz skupine, ki obsega endotelijske celice, epiteljske celice in tumorske celice, prednostno je celica, endotelijska celica.
41. Uporaba po zahtevku 40, kjer so endotelijske celice endotelijske celice vaskulature.
42. Uporaba po zahtevku 41, kjer je vaskulatura vaskulatura, ki nastane zaradi neoangiogeneze, prednostno neoangiogeneze, povezane s tumorji, po izbiri, kjer je vaskulatura izbrana iz skupine, ki obsega vaskulaturu jeter, vaskulaturu srca, vaskulaturu ledvic, vaskulaturu pankreasa in vaskulaturu pljuč.
43. Uporaba po katerem koli od zahtevkov 36 do 42, kjer je zdravilo za sistemsko dajanje.
44. Uporaba po katerem koli od zahtevkov 36 do 42, kjer je zdravilo za lokalno dajanje.



45. Uporaba po katerem koli od zahtevkov 36 do 44, kjer je zdravilo diagnostično sredstvo.
46. Uporaba spojine po katerem koli od zahtevkov 1 do 7 ali sestavka po katerem koli od zahtevkov 8 do 35 za uporabo *in vitro* kot sredstva za prenos.
47. Uporaba po zahtevku 46, kjer prenosno sredstvo prenaša farmacevtsko aktivno komponento in/ali nadalje sestavino v celico, prednostno celico sesalca in bolj prednostno humano celico.
48. Uporaba po zahtevku 47, pri čemer je celica endotelijska celica, prednostno vaskularno povezana endotelijska celica.
49. *In vitro* metoda za prenos farmacevtsko aktivne spojine in/ali nadaljnje sestavine v celico ali preko membrane, prednostno celične membrane, ki obsega naslednje korake:
- zagotavljanje celice ali membrane;
  - pripravo spojine po katerem koli izmed zahtevkov od 1 do 7;
  - zagotavljanje farmacevtsko aktivne spojine in/ali nadaljnje sestavine; in
  - kontaktiranje celice ali membrane s farmacevtsko aktivno spojino in/ali nadaljnjo sestavino,
- in spojino po katerem koli od zahtevkov 1 do 7.



50. *In vitro* metoda za prenos farmacevtsko aktivne spojine in/ali nadaljnje sestavine v celico ali preko membrane, prednostno celične membrane, ki zagotavlja naslednje korake:

- zagotavljanje celice ali membrane;
- zagotavljanje sestavka po katerem koli od zahtevkov od 8 do 35; in
- kontaktiranje celice ali membrane s sestavkom po katerem koli od zahtevkov 8 do 35.

51. Metoda po zahtevkih 49 in 50, kjer farmacevtsko aktivna spojina obsega kot naslednji korak:

- odkrivanje farmacevtsko aktivne spojine in/ali nadaljnje sestavine v celici in/ali izven membrane.

52. Spojina po katerem koli od zahtevkov 1 do 7 ali sestavek po katerem koli od zahtevkov 8 do 35 za uporabo kot zdravilo pri zdravljenju bolezni.

53. Spojina ali sestavek po zahtevku 52, kjer je zdravilo primerno za sistemsko dajanje, prednostno sistemsko dajanje vretenčarju.

54. Spojina ali sestavek po zahtevku 53, pri čemer je vretenčar sesalec, bolj prednostno sesalec izbran iz skupine, ki jo sestavljajo miš, podgana, morski prašiček, mačka, pes, opica in človek.