



(51) МПК
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 31/7088 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21)(22) Заявка: 2014104092, 06.07.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 06.07.2012

Дата регистрации:
 20.12.2016

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 06.07.2011 US 61/505,091;
 11.01.2012 US 61/585,639

(43) Дата публикации заявки: 20.08.2015 Бюл. № 23

(45) Опубликовано: 10.01.2017 Бюл. № 1

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: 06.02.2014

(86) Заявка РСТ:
 US 2012/045840 (06.07.2012)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2013/006834 (10.01.2013)

Адрес для переписки:
 129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
 ООО "Юридическая фирма Городиский и
 Партнеры"

(72) Автор(ы):

**БРИТО Луис (US),
 ЧАНЬ Мишель (US),
 ДЖИЛЛ Эндрю (US),
 О'ХЭГАН Дерек (US),
 СИНГХ Манмохан (US)**

(73) Патентообладатель(и):
НОВАРТИС АГ (CH)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: TAGLIABUE A., et al., Vaccine
 adjuvants: the dream becomes real. Hum
 Vaccin. 2008 Sep-Oct;4(5):347-9. Epub 2008 Sep
 16. KWON SM., et al., In vivo time-dependent
 gene expression of cationic lipid-based
 emulsion as a stable and biocompatible
 non-viral gene carrier. J Control Release. 2008
 May 22;128(1):89-97. doi: 10.1016/
 j.jconrel.2008.02.004. Epub (см. прод.)

(54) ЭМУЛЬСИИ ТИПА "МАСЛО В ВОДЕ", КОТОРЫЕ СОДЕРЖАТ НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ

(57) Формула изобретения

1. Иммуногенная катионная эмульсия типа «масло в воде», включающая эмульсионные частицы, содержащие масляную сердцевину, которая находится в жидкой фазе при 25°C, и катионный липид, и молекулу нуклеиновой кислоты, образующую комплекс с эмульсионными частицами, причем молекула нуклеиновой кислоты представляет собой аутореплицирующуюся РНК, кодирующую антиген, причем катионный липид содержит четвертичный амин, где средний диаметр эмульсионных частиц составляет от приблизительно 80 нм до приблизительно 150 нм, а отношение N/P в этой эмульсии составляет от приблизительно 4:1 до приблизительно 20:1, при условии, что указанная молекула нуклеиновой кислоты не кодирует секретированную щелочную фосфатазу, и при условии, что указанная молекула нуклеиновой кислоты не является молекулой РНК, кодируемой плазмидой A317, последовательность которой представлена в SEQ ID NO: 1.

2. Иммуногенная катионная эмульсия типа «масло в воде» по п. 1, где указанная иммуногенная катионная эмульсия типа «масло в воде» является забуференной и имеет рН приблизительно от 6,0 до 8,0.
3. Иммуногенная катионная эмульсия типа «масло в воде» по п. 2, где указанная иммуногенная катионная эмульсия типа «масло в воде» включает буфер, выбранный из группы, состоящей из цитратного буфера, сукцинатного буфера, ацетатного буфера и их комбинаций.
4. Иммуногенная катионная эмульсия типа «масло в воде» по п. 2, где указанный буфер является цитратным буфером и имеет рН приблизительно 6,5.
5. Иммуногенная катионная эмульсия типа «масло в воде» по п. 1, которая дополнительно содержит неорганическую соль.
6. Иммуногенная катионная эмульсия типа «масло в воде» по п. 5, где концентрация неорганической соли составляет не более чем 30 мМ.
7. Иммуногенная катионная эмульсия типа «масло в воде» по п. 1, которая дополнительно содержит неионный агент, придающий тоничность.
8. Иммуногенная катионная эмульсия типа «масло в воде» по п. 7, где указанным неионным агентом, придающим тоничность, являются сахар, спирт ряда сахаров или их комбинации.
9. Иммуногенная катионная эмульсия типа «масло в воде» по п. 8, где указанный неионный агент, придающий тоничность, выбран из группы, состоящей из сахарозы, трегалозы, сорбита, декстрозы и их комбинаций.
10. Иммуногенная катионная эмульсия типа «масло в воде» по п. 1, которая дополнительно содержит полимер в водной фазе.
11. Иммуногенная катионная эмульсия типа «масло в воде» по п. 10, где указанным полимером является полоксамер.
12. Иммуногенная катионная эмульсия типа «масло в воде» по п. 10, где указанным полимером является Плуроник F127.
13. Иммуногенная катионная эмульсия типа «масло в воде» по п. 10, где указанная эмульсия содержит приблизительно 0,05-20% (масс./об.) полимера.
14. Иммуногенная катионная эмульсия типа «масло в воде» по п. 1, где средний диаметр эмульсионных частиц составляет приблизительно 80-130 нм.
15. Иммуногенная катионная эмульсия типа «масло в воде» по п. 1, где отношение N/P указанной эмульсии составляет от 4:1 до приблизительно 15:1.
16. Иммуногенная катионная эмульсия типа «масло в воде» по п. 1, где указанная катионная эмульсия типа «масло в воде» является изотоничной.
17. Иммуногенная катионная эмульсия типа «масло в воде» по п. 1, где масляная сердцевина содержит масло, выбранное из группы, состоящей из касторового масла, кокосового масла, кукурузного масла, масла семян хлопчатника, масла ипомеи, рыбьего жира, масла жожоба, лярда, льняного масла, оливкового масла, арахисового масла, сафлорового масла, кунжутного масла, соевого масла, сквалена, сквалана, подсолнечного масла, масла грушанки и их комбинаций.
18. Иммуногенная катионная эмульсия типа «масло в воде» по п. 17, где указанным маслом является сквален.
19. Иммуногенная катионная эмульсия типа «масло в воде» по п. 1, где указанный катионный липид выбран из группы, состоящей из 1, 2-диолеилокси-3-(триметиламмоний) пропана (DOTAP), 3(3-[N-(N',N'-диметиламиноэтан)карбамоил] холестерина (холестерина DC), диметилдиоктадециламмония (DDA), 1,2-димиристоил-3-триметиламмонийпропана (DMTAP), дипальмитоил (C_{16:0}) триметил аммонийпропана (DPTAP), дистеароилтриметиламмонийпропана (DSTAP), хлорида N-[1-(2,3-диолеилокси)пропил]-N,N,N-триметиламмония (DOTMA), хлорида N,N-диолеоил-N,N-диметиламмония

(DODAC), 1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-этилфосфохолина (DOEPC), 1,2-диолеоил-3-диметиламмонийпропана (DODAP), 1,2-дилинолеилокси-3-диметиламинопропана (DLinDMA), липидов E0001-E0118 и их комбинаций.

20. Иммуногенная катионная эмульсия типа «масло в воде» по п. 1, где указанным катионным липидом является DOTAP.

21. Иммуногенная катионная эмульсия типа «масло в воде» по п. 1, где указанная частица дополнительно содержит поверхностно-активное вещество.

22. Иммуногенная катионная эмульсия типа «масло в воде» по п. 21, где указанным поверхностно-активным веществом является неионное поверхностно-активное вещество.

23. Иммуногенная катионная эмульсия типа «масло в воде» по п. 22, где указанным поверхностно-активным веществом является SPAN85 (сорбитантриолеат), твин 80 (полисорбат 80) или их комбинации.

24. Иммуногенная катионная эмульсия типа «масло в воде» по п. 1, где указанная эмульсия дополнительно содержит антиоксидант.

25. Способ получения иммуногенной катионной эмульсии типа «масло в воде» по любому из пп. 1-24, где указанный способ включает получение (i) катионных эмульсий типа «масло в воде», содержащих эмульсионные частицы, которые включают описанную здесь масляную сердцевину и катионный липид, и (ii) водный раствор, содержащий нуклеиновую кислоту, и объединение стадий (i) и (ii) с образованием указанной иммуногенной катионной эмульсии типа «масло в воде».

26. Способ продуцирования иммунного ответа у индивидуума, где указанный способ включает введение указанному индивидууму эффективного количества иммуногенной катионной эмульсии типа «масло в воде» по п. 1.

27. Применение иммуногенной катионной эмульсии типа «масло в воде» по п. 1 в получении иммунного ответа у пациента.

(56) (продолжение):

2008 Feb 19. MONTANA G., et al., Employment of cationic solid-lipid nanoparticles as RNA carriers. *Bioconjug Chem.* 2007 Mar-Apr;18(2):302-8. Epub 2007 Jan 25. SUH MS., et al., Anionic amino acid-derived cationic lipid for siRNA delivery. *J Control Release.* 2009 Dec 16;140(3):268-76. doi: 10.1016/j.jconrel.2009.06.017. Epub 2009 Jun 28. US 2002/0077305 A1, 20.06.2002. OUAHABI A.El., et al., Double long-chain amidine liposome-mediated self replicating RNA transfection. *FEBS Lett.* 1996 Feb 12;380(1-2):108-12. KIM HJ., et al., Influence of sucrose on droplet flocculation in hexadecane oil-in-water emulsions stabilized by beta-lactoglobulin. *J Agric Food Chem.* 2003 Jan 29;51(3):766-72. JAMES-SMITH MA., et al., Determination of drug and fatty acid binding capacity to pluronic f127 in microemulsions. *Langmuir.* 2007 Feb 13;23(4):1640-4. LOMOVA MV., et al., Antioxidant coating of micronsized droplets for prevention of lipid peroxidation in oil-in-water emulsion. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2010 Dec;2(12):3669-76. doi: 10.1021/am100818j. Epub 2010 Nov 12.