

(19) **DANMARK**



Patent- og
Varemærkestyrelsen

(10) **DK/EP 3988537 T1**

(12) Oversættelse af krav i
europæisk
patentansøgning

-
- (51) Int.Cl.: **C 07 C 211/09 (2006.01)** **A 61 K 31/713 (2006.01)** **A 61 K 47/18 (2017.01)**
C 07 C 217/08 (2006.01) **C 07 C 229/12 (2006.01)** **C 07 C 235/06 (2006.01)**
C 07 C 323/12 (2006.01) **C 07 C 327/22 (2006.01)** **C 07 C 327/28 (2006.01)**
C 07 D 295/08 (2006.01)
- (46) Oversættelsen bekendtgjort den: **2022-05-23**
- (86) Europæisk ansøgning nr.: **21212055.4**
- (86) Europæisk indleveringsdag: **2012-12-07**
- (87) Den europæiske ansøgnings publiceringsdag: **2022-04-27**
- (30) Prioritet: **2011-12-07 US 201161568133 P** **2012-04-12 US 201261623274 P**
- (62) Stamansøgningsnr: **12809020.6**
- (84) Designerede stater: **AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR**
- (71) Ansøger: **Alnylam Pharmaceuticals, Inc., 300 Third Street, Cambridge, MA 02142, USA**
- (72) Opfinder: **MAIER, Martin, , Cambridge, 02142, USA**
JAYARAMAN, Muthusamy, , Cambridge, 02142, USA
AKINC, Akin, , Cambridge, 02142, USA
MATSUDA, Shigeo, , Cambridge, 02142, USA
KADASAMY, Pachamuthu, , Malden, 02148, USA
RAJEEV, Kallanthottathil, G., , Cambridge, 02142, USA
MANOHARAN, Muthiah, , Cambridge, 02142, USA
- (74) Fuldmægtig i Danmark: **AWA Denmark A/S, Strandgade 56, 1401 København K, Danmark**
- (54) Benævnelse: **BIONEDBRYDELIGE LIPIDER TIL AFGIVELSE AF AKTIVE MIDLER**

P A T E N T K R A V

1. Kationisk lipid omfattende en primær gruppe og to bionedbrydelige hydrofobiske haler, hvor

(a) den primære gruppe indbefatter en hovedgruppe og en central molekyledel til hvilken både de bionedbrydelige hydrofobiske haler og hovedgruppen er direkte forbundet, hvor den primære gruppe har en gruppe som kan protoneres og har en pK_a på fra omkring 4 til omkring 11,

(b) det kationiske lipid har en *in vivo*-halveringstid ($t_{1/2}$) på mindre end 3 timer i leveren,

(c) det kationiske lipid har en logP-værdi på mindst 10,1, og

(d) hver bionedbrydelige hydrofobiske hale har formelen $-(\text{hydrofobiske kæde})-(\text{bionedbrydelig gruppe})-(\text{hydrofobiske kæde})$,

hvor i mindst én bionedbrydelig hydrofobisk hale,

(i) er den terminale hydrofobiske kæde i den hydrofobiske hale en forgrenet alkylgruppe, hvor forgreningen sker ved α -positionen i forhold til den bionedbrydelige gruppe;

(ii) er den bionedbrydelige gruppe adskilt fra en terminalende af den hydrofobiske hale med fra 6 til 12 carbonatomer;

(iii) har den mindst ene bionedbrydelige hydrofobiske hale en formel $-R^{12}-M^1-R^{13}$, hvor R^{12} er en C_4 - C_{14} -alkylen eller C_4 - C_{14} -alkenylen, M^1 er den bionedbrydelige gruppe og R^{13} er en forgrenet C_{10} - C_{20} -alkyl; og

(iv) det samlede carbonatom-indhold af halen $-R^{12}-M^1-R^{13}$ er 21 til 26.

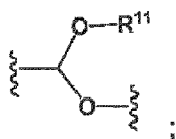
2. Kationisk lipid ifølge krav 1, hvor den centrale molekyledel er valgt fra gruppen bestående af et centralt carbonatom, et centralt nitrogenatom, en central carbocyklisk gruppe, en central arylgruppe, en central heterocyklisk gruppe og en central heteroarylgruppe.

3. Kationisk lipid ifølge krav 1, hvor den bionedbrydelige gruppe er $-\text{OC(O)}-$ eller $-\text{C(O)O}-$.

4. Kationisk lipid ifølge krav 1, hvor kædelængden af $-R^{12}-M^1-R^{13}$ er højst 21 atomer fra det første carbonatom efter den primære gruppe til en terminalende af halen.

5. Kationisk lipid ifølge krav 1, hvor hver bionedbrydelige gruppe er uafhængigt valgt fra gruppen bestående af $-\text{OC(O)}-$, $-\text{C(O)O}-$, $-\text{SC(O)}-$, $-\text{C(O)S}-$, $-\text{OC(S)}-$, $-\text{C(S)O}-$, $-\text{S-S}-$, $-\text{C(R}^5\text{)=N}-$, $-\text{N=C(R}^5\text{)-}$, $-\text{C(R}^5\text{)=N-O}-$, $-\text{O-N=C(R}^5\text{)-}$, $-\text{C(O)(NR}^5\text{)-}$, $-\text{N(R}^5\text{)C(O)-}$, $-\text{C(S)(NR}^5\text{)-}$, $-\text{N(R}^5\text{)C(O)-}$, $-\text{N(R}^5\text{)C(O)N(R}^5\text{)-}$, -

OC(O)O- , $-\text{OSi(R}^5)_2\text{O-}$, $-\text{C(O)(CR}^3\text{R}^4)\text{C(O)O-}$, $-\text{OC(O)(CR}^3\text{R}^4)\text{C(O)-}$ eller



hver forekomst af R^3 og R^4 er, uafhængigt, H, halogen, OH, alkyl, alkoxy, -NH_2 , R^{10} , alkylamino eller dialkylamino;

5 hver forekomst af R^5 er, uafhængigt, H eller alkyl;

hver forekomst af R^{10} er, uafhængigt, valgt blandt polyethylenglycol (PEG) og polymerer baseret på poly(oxazolin), poly(ethylenoxid), poly(vinylalkohol), poly(glycerol), poly(N-vinylpyrrolidon), poly[N-(2-hydroxypropyl)methacrylamid] og poly(aminosyre)r, hvor

- (i) PEG'en eller polymeren er lineær eller forgrenet,
- 10 (ii) PEG'en eller polymeren er polymeriseret med n underenheder,
- (iii) n er en antalsgennemsnitlig polymeriseringsgrad mellem 10 og 200 enheder

og

- (iv) formelforbindelsen har højst to R^{10} -grupper; og

R^{11} er en $\text{C}_2\text{-C}_8$ -alkyl eller $\text{C}_2\text{-C}_8$ -alkenyl.

15

6. Kationisk lipid ifølge krav 1, hvor i begge bionedbrydelige hydrofobiske haler,

(i) er den terminale hydrofobiske kæde i den hydrofobiske hale en forgrenet alkylgruppe, hvor forgreningen sker ved α -positionen i forhold til den bionedbrydelige gruppe;

20 (ii) er den bionedbrydelige gruppe adskilt fra en terminalende af den hydrofobiske hale med fra 6 til 12 carbonatomer;

(iii) har den bionedbrydelige hydrofobiske hale formelen $-\text{R}^{12}\text{-M}^1\text{-R}^{13}$, hvor R^{12} er en $\text{C}_4\text{-C}_{14}$ -alkylen eller $\text{C}_4\text{-C}_{14}$ -alkenylen, M^1 er den bionedbrydelige gruppe og R^{13} er en forgrenet $\text{C}_{10}\text{-C}_{20}$ -alkyl; og

(iv) det samlede carbonatom-indhold af halen $-\text{R}^{12}\text{-M}^1\text{-R}^{13}$ er 21 til 26.

25

7. Kationisk lipid ifølge krav 1, hvor det kationiske lipid har

en $\log\text{P}$ -værdi på mindst omkring 10,1, fortrinsvis en $\log\text{P}$ -værdi på mindst omkring 10,2;

30 en $t_{\text{lipid}} - t_{\text{chol}}$ -værdi på mindst omkring 1,4, fortrinsvis en $t_{\text{lipid}} - t_{\text{chol}}$ -værdi på mindst omkring 1,75; eller

en pK_a -værdi på fra omkring 4 til omkring 7, fortrinsvis en pK_a -værdi på fra omkring 6 til omkring 6,5.

35 **8.** Kationisk lipid ifølge krav 1, hvor den mindst ene bionedbrydelige hydrofobiske hale har formlen



hvor R^{13} er en forgrenet alkylgruppe som har fra 13 til 17 carbonatomer, og den samlede carbonlængde af halen fra det første carbon til en terminalende af halen er højst 20.

5 **9.** Kationisk lipid ifølge krav 3, hvor den centrale molekyledele er et central carbon- eller nitrogenatom.

10. Kationisk lipid ifølge krav 9, hvor
 begge bionedbrydelige haler har formlen $-R^{12}-M^1-R^{13}$;
 10 kædelængden af $-R^{12}-M^1-R^{13}$ er højst 21 atomer fra det første atom efter den centrale molekyledele til en terminalende af halen; eller
 lipidet har en pK_a på fra omkring 5 til omkring 7 når det er inkorporeret i en lipidpartikel.

15 **11.** Kationisk lipid ifølge krav 9, hvor, i mindst én hydrofobisk hale,
 er antallet af carbonatomer mellem den centrale molekyledele og den bionedbrydelige gruppe i den hydrofobiske hale i området fra 5 til 10; eller
 er det samlede antal carbonatomer mellem den centrale molekyledele en terminalende af den hydrofobiske hale i området fra 15 til 20.

20 **12.** Kationisk lipid ifølge krav 9, hvor, i mindst én hydrofobisk hale,
 er den bionedbrydelige gruppe adskilt fra en terminalende af den hydrofobiske hale med mindst 8 til 12 carbonatomer, fortrinsvis er den bionedbrydelige gruppe adskilt fra en terminalende af den hydrofobiske hale med 8 carbonatomer.

25 **13.** Kationisk lipid ifølge krav 9, hvor, i begge bionedbrydelige hydrofobiske haler,
 (i) er den terminale hydrofobiske kæde i den hydrofobiske hale en forgrenet alkylgruppe, hvor forgreningen sker ved α -positionen i forhold til den bionedbrydelige gruppe;
 (ii) er den bionedbrydelige gruppe adskilt fra en terminalende af den hydrofobiske
 30 hale med fra 6 til 12 carbonatomer;
 (iii) har den bionedbrydelige hydrofobiske hale formlen $-R^{12}-M^1-R^{13}$, hvor R^{12} er en C_4 - C_{14} -alkylen eller C_4 - C_{14} -alkenylen, M^1 er den bionedbrydelige gruppe og R^{13} er en forgrenet C_{10} - C_{20} -alkyl; og
 (iv) det samlede carbonatomindhold af halen $-R^{12}-M^1-R^{13}$ er 21 til 26.

35 **14.** Kationisk lipid ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, hvor lipidet har en pK_a på fra omkring 5 til omkring 7 når det er inkorporeret i en lipidpartikel.

15. Kationisk lipid ifølge et hvilket som helst af de foregående krav til anvendelse i en fremgangsmåde til afgivelse af et nukleinsyremolekyle, hvilken fremgangsmåde omfatter at indgive til et individ en lipidpartikel omfattende

- 5 (i) nukleinsyremolekylet;
 (ii) det kationiske lipid; og
 (iii) et PEG-lipid.