

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2013154295/15, 08.06.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
08.06.2011 US 61/494,881

(43) Дата публикации заявки: 20.07.2015 Бюл. № 20

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 09.01.2014(86) Заявка РСТ:
US 2012/041724 (08.06.2012)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2012/170930 (13.12.2012)Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, ВОХ-1125,
ПАТЕНТИКА

(71) Заявитель(и):

**ШИР ХЬЮМАН ДЖЕНЕТИК ТЕРАПИС,
ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**ГИЛД Брэйдон Чарльз (US),
ДЕРОСА Фрэнк (US),
ХАРТЛЕЙН Майкл (US)**(54) **КОМПОЗИЦИИ ЛИПИДНЫХ НАНОЧАСТИЦ И СПОСОБЫ ДЛЯ ДОСТАВКИ мРНК**

(57) Формула изобретения

1. Композиция, включающая (а) участок, кодирующий функциональный секретлируемый полипептид; и (б) носитель-переносчик, включающий липидную наночастицу.

2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что мРНК кодирует фермент, который находится в аномальном дефиците у индивидуума с лизосомной болезнью накопления.

3. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что мРНК кодирует функциональный эритропозтин или функциональный полипептид α-галактозидазу.

4. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что молекула РНК включает по меньшей мере одну модификацию, которая придает молекуле РНК стабильность.

5. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что молекула РНК включает модификацию 5' нетранслируемого участка указанной молекулы РНК.

6. Композиция по п.5, отличающаяся тем, что указанная модификация включает введение структуры Cap1.

7. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что молекула РНК включает модификацию 3' нетранслируемого участка указанной молекулы РНК.

8. Композиция по п.7, отличающаяся тем, что указанная модификация включает введение хвоста поли А.

9. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что она дополнительно включает агент для облегчения трансфера молекулы РНК во внутриклеточный компартмент клетки-

мишени.

10. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что липидная наночастица включает один или несколько катионных липидов.
11. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что липидная наночастица включает один или несколько некаатионных липидов.
12. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что липидная наночастица включает один или несколько ПЭГ-модифицированных липидов.
13. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что липидная наночастица включает C12-200.
14. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что липидная наночастица включает DLinkC2DMA, CHOL, DOPE и DMG-PEG-2000.
15. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что липидная наночастица включает C12-200, DOPE, CHOL и DMGPEG2K.
16. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что липидная наночастица включает расщепляемый липид.
17. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанная композиция лиофилизирована.
18. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанная композиция является восстановленной лиофилизированной композицией.
19. Композиция по п.10, отличающаяся тем, что указанную клетку-мишень выбирают из группы, состоящей из гепатоцитов, эпителиальных клеток, гематопоетических клеток, эпителиальных клеток, эндотелиальных клеток, клеток легкого, клеток кости, стволовых клеток, мезенхимных клеток, нейральных клеток, сердечных клеток, адипоцитов, клеток гладкой мускулатуры сосудов, кардиомиоцитов, клеток скелетной мускулатуры, бета-клеток, питуицитов, клеток синовиальной сумки, клеток яичника, клеток яичек, фибробластов, В-клеток, Т-клеток, ретикулоцитов, лейкоцитов, гранулоцитов и опухолевых клеток.
20. Способ лечения субъекта, имеющего дефицит функционального полипептида, включающий введение композиции, включающей (а) по меньшей мере одну мРНК по меньшей мере участок которой кодирует функциональный секретлируемый полипептид; и (б) носитель-переносчик, включающий липидную наночастицу, при этом последующее введение указанной композиции указанной мРНК экспрессируется в клетке-мишени для получения указанного функционально секретлируемого полипептида.
21. Способ по п.20, отличающийся тем, что мРНК кодирует функциональный эритропоэтин, α -галактозидазу, рецептор ЛНП, фактор VIII, фактор IX, α -L-идуронидазу, идуронат сульфатазу, гепарин-N-сульфатазу, α -N-ацетилглюкозаминидазу, галактозо 6-сульфатазу, β -галактозидазу, лизосомальную кислую липазу или полипептид арилсульфатазу-A; и (б) носитель-переносчик, при этом последующее введение указанной композиции указанной мРНК экспрессируется в клетке-мишени для получения указанного функционально секретлируемого полипептида.
22. Способ по п.20, отличающийся тем, что функционально секретлируемый полипептид является ферментом, находящимся в аномальном дефиците у индивидуума с лизосомной болезнью накопления.
23. Способ по п.20, отличающийся тем, что молекула мРНК включает по меньшей мере одну модификацию, которая придает молекуле мРНК стабильность.
24. Способ по п.20, отличающийся тем, что молекула мРНК включает модификацию 5' нетранслируемого участка указанной молекулы мРНК.
25. Способ по п.24, отличающийся тем, что указанная модификация включает введение структуры Cap1.
26. Способ по п.20, отличающийся тем, что молекула мРНК включает модификацию

3' нетранслируемого участка указанной молекулы мРНК.

27. Способ по п.26, отличающийся тем, что указанная модификация включает введение хвоста поли А.

28. Способ по п.20, отличающийся тем, что он дополнительно включает агент для облегчения трансфера молекулы мРНК во внутриклеточный компартмент клетки-мишени.

29. Способ по п.20, отличающийся тем, что липидная наночастица включает один или несколько катионных липидов.

30. Способ по п.20, отличающийся тем, что липидная наночастица включает один или несколько некаатионных липидов.

31. Способ по п.20, отличающийся тем, что липидная наночастица включает один или несколько ПЭГ-модифицированных липидов.

32. Способ по п.20, отличающийся тем, что липидная наночастица включает C12-200.

33. Способ по п.20, отличающийся тем, что липидная наночастица включает DLinKC2DMA, CHOL, DOPE и DMG-PEG-2000.

34. Способ по п.20, отличающийся тем, что липидная наночастица включает C12-200, DOPE, CHOL и DMGPEG2K.

35. Способ по п.20, отличающийся тем, что липидная наночастица включает расщепляемый липид.

36. Способ по п.20, отличающийся тем, что указанная композиция лиофилизирована.

37. Способ по п.20, отличающийся тем, что указанная композиция является восстановленной лиофилизированной композицией.

38. Способ по п.20, отличающийся тем, что указанную клетку-мишень выбирают из группы, состоящей из гепатоцитов, эпителиальных клеток, гематopoэтических клеток, эпителиальных клеток, эндотелиальных клеток, клеток легкого, клеток кости, стволовых клеток, мезенхимных клеток, нейральных клеток, сердечных клеток, адипоцитов, клеток гладкой мускулатуры сосудов, кардиомиоцитов, клеток скелетной мускулатуры, бета-клеток, питуицитов, клеток синовиальной сумки, клеток яичника, клеток яичек, фибробластов, В-клеток, Т-клеток, ретикулоцитов, лейкоцитов, гранулоцитов и опухолевых клеток.

39. Способ лечения субъекта, имеющего дефицит функционального секретируемого полипептида, включающий введение композиции, включающей (а) по меньшей мере одну мРНК по меньшей мере участок которой кодирует функциональный секретируемый полипептид; и (б) носитель-переносчик, включающий липидную наночастицу, при этом последующее введение указанной композиции указанной мРНК транслируется в клетку-мишень для получения функционального полипептида в указанной клетке-мишени по меньшей мере при минимальном терапевтическом уровне более чем спустя один час после введения.

40. Способ получения функционального секретируемого полипептида в клетке-мишени, включающий введение композиции, включающей (а) по меньшей мере одну мРНК по меньшей мере участок которой кодирует функциональный секретируемый полипептид; и (б) носитель-переносчик, включающий липидную наночастицу, при этом последующее введение указанной композиции указанной мРНК транслируется в клетку-мишень для получения функционального секретируемого полипептида по меньшей мере при минимальном терапевтическом уровне более чем спустя один час после введения.