

REIVINDICACIONES

1. Un método para suministrar un ácido nucleico a un primate que lo necesite, caracterizado porque comprende administrar una nanopartícula lipídica (LNP) al
5 primate, en donde la LNP comprende:

i) un ácido nucleico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, encapsulado dentro de la LNP;

ii) un lípido catiónico;

iii) un lípido neutro;

10 iv) un esteroide; y

v) un lípido conjugado con polímero,

en donde una pluralidad de LNPs tiene un diámetro de partícula medio que varía entre 40 nm y 70 nm.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1,
15 caracterizado porque el diámetro medio de partícula varía entre 50 nm y 70 nm.

3. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el diámetro medio de partícula varía entre 55 nm y 65 nm.

20 4. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el diámetro medio de partícula varía entre 50 nm y 60 nm.

5. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el diámetro medio de partícula varía entre
25 60 nm y 70 nm.

6. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el diámetro medio de partícula es de aproximadamente 47 nm, aproximadamente 48 nm, aproximadamente 49 nm, aproximadamente 50 nm, aproximadamente 51 nm, 5 aproximadamente 52 nm, aproximadamente 53 nm, aproximadamente 54 nm, aproximadamente 55 nm, aproximadamente 56 nm, aproximadamente 57 nm, aproximadamente 58 nm, aproximadamente 59 nm, aproximadamente 60 nm, aproximadamente 61 nm, aproximadamente 62 nm, aproximadamente 63 nm, aproximadamente 10 64 nm o aproximadamente 65 nm.

7. Un método para suministrar un ácido nucleico a un primate que lo necesite, caracterizado porque comprende administrar una nanopartícula lipídica (LNP) al primate, en donde la LNP comprende:

- 15 i) un ácido nucleico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, encapsulado dentro de la LNP;
- ii) un lípido catiónico;
- iii) un lípido neutro;
- iv) un esteroide; y
- 20 v) de 2.0 a 3.5 por ciento en mol de un lípido conjugado con polímero con base en el total en mol de lípidos en la LNP.

8. El método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque la LNP comprende de 2.2 a 3.3 por ciento 25 en mol del lípido conjugado con polímero.

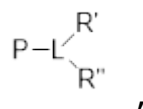
9. El método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque la LNP comprende de 2.3 a 2.8 por ciento en mol del lípido conjugado con polímero.

10 5 10. El método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque la LNP comprende de 2.1 a 2.5 por ciento en mol del lípido conjugado con polímero.

11. El método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque la LNP comprende de 2.5 a 2.9 por ciento en mol del lípido conjugado con polímero.

10 12. El método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque la LNP comprende aproximadamente 2.3, aproximadamente 2.4, aproximadamente 2.5, aproximadamente 2.6, aproximadamente 2.7 o aproximadamente 2.8 por ciento en mol del lípido conjugado con polímero.

15 13. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, caracterizado porque el lípido conjugado con polímero tiene la siguiente estructura:



20 en donde:

P es un polímero;

L es un enlazador trivalente de 1 a 15 átomos de longitud; y

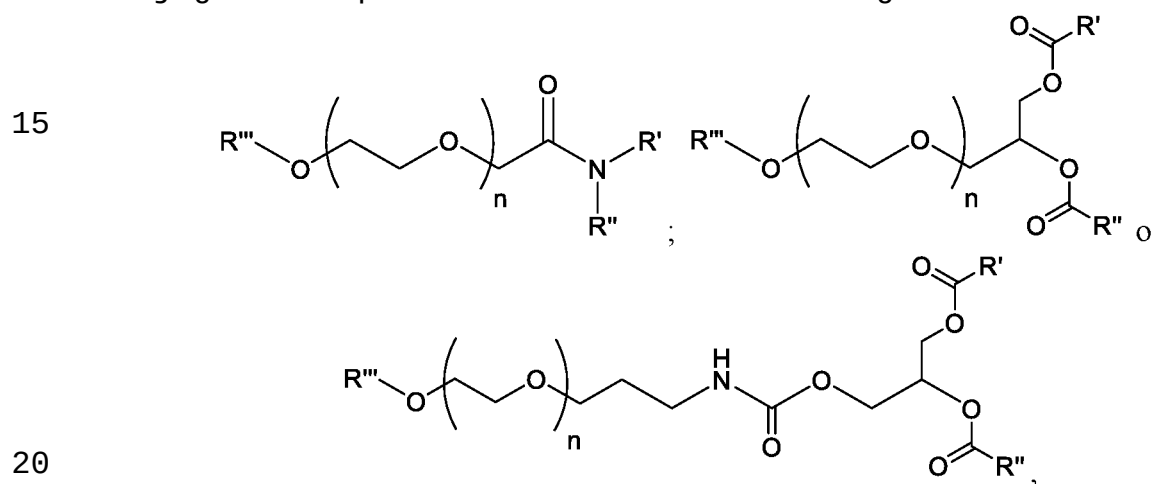
25 R' y R'' son cada uno independientemente un alquilo saturado que tiene de 8 a 14 átomos de carbono.

14. El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque P comprende un polímero de polietilenglicol.

15 14, caracterizado porque el polímero de polietilenglicol es un polímero de polietilenglicol que termina en hidroxilo o alcoxilo.

16. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13-15, caracterizado porque L comprende 10 grupos funcionales amida, éster y/o carbamato.

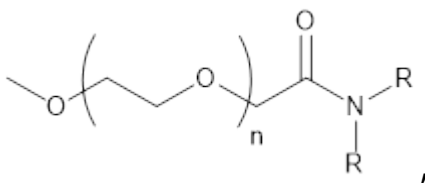
17. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13-16, caracterizado porque el lípido conjugado con polímero tiene una de las siguientes estructuras:



en donde n es un número entero que varía entre 30 y 60, R' y R'' son cada uno independientemente un alquilo saturado que tiene de 8 a 14 átomos de carbono y R''' es H o alquilo de C₁-C₆.

25 18. El método de conformidad con la reivindicación

17, caracterizado porque el lípido conjugado con polímero tiene la siguiente estructura:

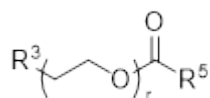


5

en donde n es un número entero que va de 40 a 50, y cada R es un alquilo saturado que tiene de 8 a 14 átomos de carbono, o de 8 a 13 átomos de carbono, o de 8 átomos de carbono, o de 9 átomos de carbono, o de 10 átomos de carbono, o de 11 átomos de carbono, o 12 átomos de carbono o 13 átomos de carbono.

10

19. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, caracterizado porque el lípido conjugado con polímero tiene la siguiente estructura:



15

en donde:

R^3 es $-\text{OR}^0$;

R^0 es hidrógeno o alquilo;

r es un número entero de 30 a 60, inclusive;

20 R^5 es alquilo de C_{10-20} .

18. El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque:

R^3 es OH u OCH_3 ;

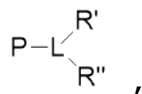
R^5 es C_{18} , C_{19} o C_{20} ; y

25 r se selecciona de modo que $\text{CH}_3\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r-$ tenga un peso

molecular promedio que varía entre 1,800 Da y 2,200 Da.

20. Un método para administrar un ácido nucleico a un primate que lo necesite, caracterizado porque comprende administrar una nanopartícula lipídica (LNP) al primate, en
5 donde la LNP comprende:

- i) un ácido nucleico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, encapsulado dentro de la LNP;
- ii) un lípido catiónico;
- iii) un lípido neutro;
- 10 iv) un esteroide; y
- v) un lípido conjugado con polímero que tiene la siguiente estructura:



15 en donde:

P es un polímero;

L es un enlazador trivalente de 1 a 15 átomos de longitud; y

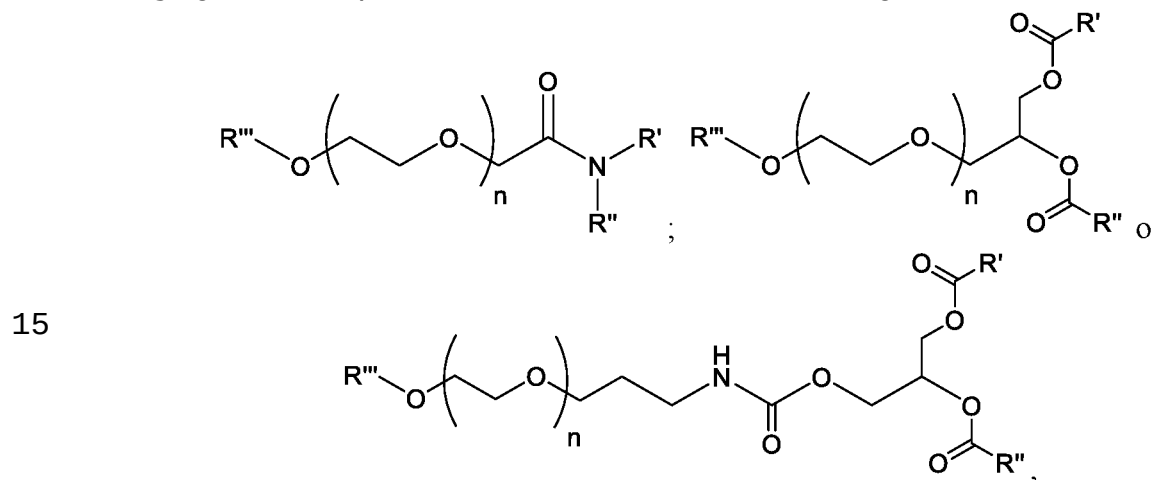
R' y R'' son cada uno independientemente un alquilo saturado que tiene de 8 a 14 átomos de carbono, siempre que el
20 número total de átomos de carbono en conjunto en R' y R'' no sea mayor de 27.

21. El método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque P comprende un polímero de
25 polietilenglicol.

22. El método de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque el polímero de polietilenglicol es un polímero de polietilenglicol que termina en hidroxilo o alcóxido.

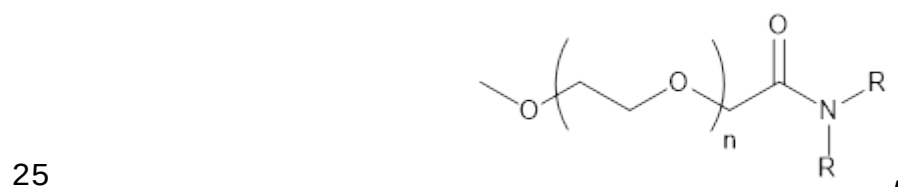
5 23. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 20-22, caracterizado porque L comprende grupos funcionales amida, éster y/o carbamato.

24. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 20-23, caracterizado porque el lípido
10 conjugado con polímero tiene una de las siguientes estructuras:



en donde R''' es H o alquilo de C_1-C_6 , y n es un número entero que varía entre 30 y 60.

20 25. El método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque el lípido conjugado con polímero tiene la siguiente estructura:



en donde n es un número entero entre 40 y 50.

26. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 20-25, caracterizado porque el número total de átomos de carbono en R' y R'' varía de 16 a 26, 16 a 24, 17 a 24 o 18 a 24.

27. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 20-25, caracterizado porque:

- a) R' y R'' son cada uno un alquilo saturado que tiene 8 átomos de carbono;
- 10 b) R' y R'' son cada uno un alquilo saturado que tiene 9 átomos de carbono;
- c) R' y R'' son cada uno un alquilo saturado que tiene 10 átomos de carbono;
- d) R' y R'' son cada uno un alquilo saturado que
15 tiene 11 átomos de carbono;
- e) R' y R'' son cada uno un alquilo saturado que tiene 12 átomos de carbono; o
- f) R' y R'' son cada uno un alquilo saturado que tiene 13 átomos de carbono.

20 28. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o 13-27, caracterizado porque la LNP comprende de 2.0 a 3.0 por ciento en mol del lípido conjugado con polímero con base en las moles totales de lípidos en la LNP.

25 29. El método de conformidad con la reivindicación

28, caracterizado porque la LNP comprende de 2.2 a 3.3 por ciento en mol del lípido conjugado con polímero.

30. El método de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque la LNP comprende de 2.3 a 2.8 por
5 ciento en mol del lípido conjugado con polímero.

31. El método de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque la LNP comprende de 2.1 a 2.5 por ciento en mol del lípido conjugado con polímero.

32. El método de conformidad con la reivindicación
10 28, caracterizado porque la LNP comprende de 2.5 a 2.9 por ciento en mol del lípido conjugado con polímero.

33. El método de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque la LNP comprende aproximadamente 2.3, aproximadamente 2.4, aproximadamente 2.5, aproximadamente 2.6,
15 aproximadamente 2.7 o aproximadamente 2.8 por ciento en mol del lípido conjugado con polímero.

34. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 7-12 o 20-27, caracterizado porque una pluralidad de las LNPs tiene un diámetro medio de partícula
20 que varía entre 40 nm y 70 nm.

35. El método de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado porque el diámetro medio de partícula varía entre 50 nm y 70 nm.

36. El método de conformidad con la reivindicación
25 34, caracterizado porque el diámetro medio de partícula varía

37. El método de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado porque el diámetro medio de partícula varía entre 50 nm y 60 nm.

38. El método de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado porque el diámetro medio de partícula varía entre 60 nm y 70 nm.

10

39. El método de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado porque el diámetro medio de partícula es de aproximadamente 47 nm, aproximadamente 48 nm, aproximadamente 49 nm, aproximadamente 50 nm, aproximadamente 51 nm, aproximadamente 52 nm, aproximadamente 53 nm, aproximadamente 54 nm, aproximadamente 55 nm, aproximadamente 56 nm, aproximadamente 57 nm, aproximadamente 58 nm, aproximadamente 59 nm, aproximadamente 60 nm, aproximadamente 61 nm, aproximadamente 62 nm, aproximadamente 63 nm, aproximadamente 64 nm o aproximadamente 65 nm.

15

40. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-39, caracterizado porque el lípido catiónico tiene una estructura de la Fórmula (I):

20



o una de sus sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

uno de L^1 o L^2 es $-O(C=O)-$, $-(C=O)O-$, $-C(=O)-$, $-O-$, $-S(O)_x-$, $-S-S-$, $-C(=O)S-$, $SC(=O)-$, $-NR^aC(=O)-$, $-C(=O)NR^a-$,
 5 $NR^aC(=O)NR^a$, $-OC(=O)NR^a-$ o $-NR^aC(=O)O-$, y el otro de L^1 o L^2 es $-O(C=O)-$, $-(C=O)O-$, $-C(=O)-$, $-O-$, $-S(O)_x-$, $-S-S-$, $-C(=O)S-$, $SC(=O)-$, $-NR^aC(=O)-$, $-C(=O)NR^a-$, $-NR^aC(=O)NR^a$, $-OC(=O)NR^a-$ o $-NR^aC(=O)O-$ o un enlace directo;

R^a es H o alquilo de C_1-C_{12} ;

10 R^{1a} y R^{1b} son, cada vez que aparecen, independientemente (a) H o alquilo de C_1-C_{12} , o (b) R^{1a} es H o alquilo de C_1-C_{12} , y R^{1b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{1b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-
 15 carbono;

R^{2a} y R^{2b} son, cada vez que aparecen, independientemente (a) H o alquilo de C_1-C_{12} , o (b) R^{2a} es H o alquilo de C_1-C_{12} , y R^{2b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{2b} adyacente y el átomo de
 20 carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono;

R^{3a} y R^{3b} son, cada vez que aparecen, independientemente (a) H o alquilo de C_1-C_{12} , o (b) R^{3a} es H o alquilo de C_1-C_{12} , y R^{3b} junto con el átomo de carbono al que
 25 está unido se toma junto con un R^{3b} adyacente y el átomo de

carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono;

R^{4a} y R^{4b} son, cada vez que aparecen, independientemente (a) H o alquilo de C_1-C_{12} , o (b) R^{4a} es H o
 5 alquilo de C_1-C_{12} , y R^{4b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{4b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono;

cada uno de R^5 y R^6 es independientemente metilo o
 10 cicloalquilo;

R^7 es, cada vez que aparece, independientemente H o alquilo de C_1-C_{12} ;

cada uno de R^8 y R^9 es alquilo de C_1-C_{12} independientemente no sustituido; o R^8 y R^9 , junto con el átomo
 15 de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que comprende un átomo de nitrógeno;

a y d son cada uno independientemente un número entero de 0 a 24;

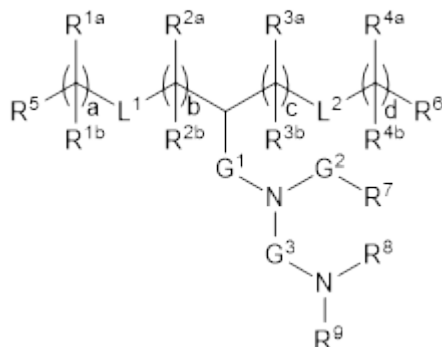
20 b y c son cada uno independientemente un número entero de 1 a 24;

e es 1 o 2; y

x es 0, 1 o 2.

41. El método de conformidad con cualquiera de las
 25 reivindicaciones 1-39, caracterizado porque el lípido

catiónico tiene una estructura de la Fórmula (II):



(II)

o una de sus sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

uno de L^1 o L^2 es $-O(C=O)-$, $-(C=O)O-$, $-C(=O)-$, $-O-$, $-S(O)_x-$, $-S-S-$, $-C(=O)S-$, $SC(=O)-$, $-NR^aC(=O)-$, $-C(=O)NR^a-$, $NR^aC(=O)NR^a$, $-OC(=O)NR^a-$ o $-NR^aC(=O)O-$, y el otro de L^1 o L^2 es $-O(C=O)-$, $-(C=O)O-$, $-C(=O)-$, $-O-$, $-S(O)_x-$, $-S-S-$, $-C(=O)S-$, $SC(=O)-$, $-NR^aC(=O)-$, $-C(=O)NR^a-$, $-NR^aC(=O)NR^a$, $-OC(=O)NR^a-$ o $-NR^aC(=O)O-$ o un enlace directo;

G^1 es alquileo de C_1-C_2 , $-(C=O)-$, $-O(C=O)-$, $-SC(=O)-$, $-NR^aC(=O)-$ o un enlace directo;

G^2 es $-C(=O)-$, $-(C=O)O-$, $-C(=O)S-$, $-C(=O)NR^a-$ o un enlace directo;

G^3 es alquileo de C_1-C_6 ;

R^a es H o alquilo de C_1-C_{12} ;

R^{1a} y R^{1b} son, cada vez que aparecen, independientemente: (a) H o alquilo de C_1-C_{12} ; o (b) R^{1a} es H o alquilo de C_1-C_{12} , y R^{1b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{1b} adyacente y el átomo de

carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono;

R^{2a} y R^{2b} son, cada vez que aparecen, independientemente: (a) H o alquilo de C_1-C_{12} ; o (b) R^{2a} es H o alquilo de C_1-C_{12} , y R^{2b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{2b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono;

R^{3a} y R^{3b} son, cada vez que aparecen, independientemente (a): H o alquilo de C_1-C_{12} ; o (b) R^{3a} es H o alquilo de C_1-C_{12} , y R^{3b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{3b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono;

R^{4a} y R^{4b} son, cada vez que aparecen, independientemente: (a) H o alquilo de C_1-C_{12} ; o (b) R^{4a} es H o alquilo de C_1-C_{12} , y R^{4b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{4b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente H o metilo;

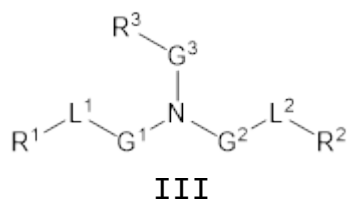
R^7 es alquilo de C_4-C_{20} ;

R^8 y R^9 son cada uno independientemente alquilo de C_1-C_{12} ; o R^8 y R^9 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros;

a, b, c y d son cada uno independientemente un número entero de 1 a 24; y

x es 0, 1 o 2.

42. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-39, caracterizado porque el lípido catiónico tiene una estructura de la Fórmula III:



o una de sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

uno de L^1 o L^2 es $-O(C=O)-$, $-(C=O)O-$, $-C(=O)-$, $-O-$, $-S(O)_x-$, $-S-S-$, $-C(=O)S-$, $SC(=O)-$, $-NR^aC(=O)-$, $-C(=O)NR^a-$, $NR^aC(=O)NR^a$, $-OC(=O)NR^a-$ o $-NR^aC(=O)O-$, y el otro de L^1 o L^2 es $-O(C=O)-$, $-(C=O)O-$, $-C(=O)-$, $-O-$, $-S(O)_x-$, $-S-S-$, $-C(=O)S-$, $SC(=O)-$, $-NR^aC(=O)-$, $-C(=O)NR^a-$, $-NR^aC(=O)NR^a$, $-OC(=O)NR^a-$ o $-NR^aC(=O)O-$ o un enlace directo;

G^1 y G^2 son cada uno independientemente alquilenos de C_1-C_{12} o alquenileno de C_1-C_{12} no sustituido;

G^3 es alquilenos de C_1-C_{24} , alquenileno de C_1-C_{24} , cicloalquilenos de C_3-C_8 , cicloalquenileno de C_3-C_8 ;

R^a es H o alquilo de C_1-C_{12} ;

cada uno de R^1 y R^2 es independientemente alquilo de C_6-C_{24} o alquenilo de C_6-C_{24} ;

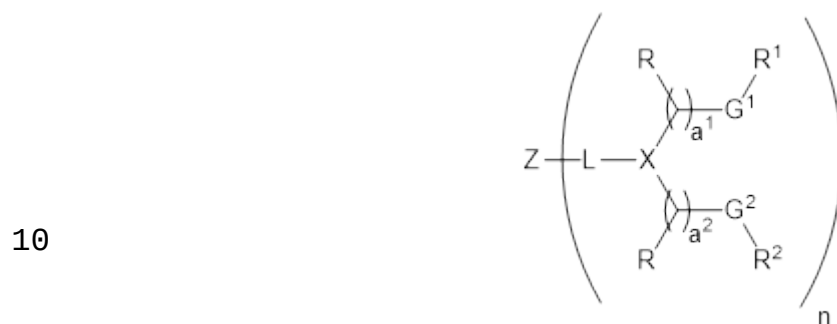
R^3 es H, OR^5 , CN, $-C(=O)OR^4$, $-OC(=O)R^4$ o $-NR^{5c}(=O)R^4$;

R^4 es alquilo de C_1-C_{12} ;

R^5 es H o alquilo de C_1-C_6 ; y

x es 0, 1 o 2.

43. El método de conformidad con cualquiera de las
5 reivindicaciones 1-39, caracterizado porque el lípido
catiónico tiene la siguiente fórmula (IV):



(IV)

o una de sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente
aceptables, en donde:

15 uno de G^1 o G^2 es, cada vez que se presenta, $-O(C=O)-$,
 $-(C=O)O-$, $-C(=O)-$, $-O-$, $-S(O)_y-$, $-S-S-$, $-C(=O)S-$, $SC(=O)-$,
 $-N(R^a)C(=O)-$, $-C(=O)N(R^a)-$, $N(R^a)C(=O)N(R^a)$, $-OC(=O)N(R^a)-$ o $-$
 $N(R^a)C(=O)O$, y el otro de G^1 o G^2 es, en cada aparición, $-$
 $O(C=O)-$, $-(C=O)O-$, $-C(=O)-$, $-O-$, $-S(O)_y-$, $-S-S-$, $-C(=O)S-$,
20 $SC(=O)-$, $-N(R^a)C(=O)-$, $-C(=O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(=O)N(R^a)-$,
 $-OC(=O)N(R^a)-$ o $-N(R^a)C(=O)O-$ o un enlace directo;

L es, cada vez que aparece, $\sim O(C=O)-$, en donde $\sim$
representa un enlace covalente con X;

X es CR^a ;

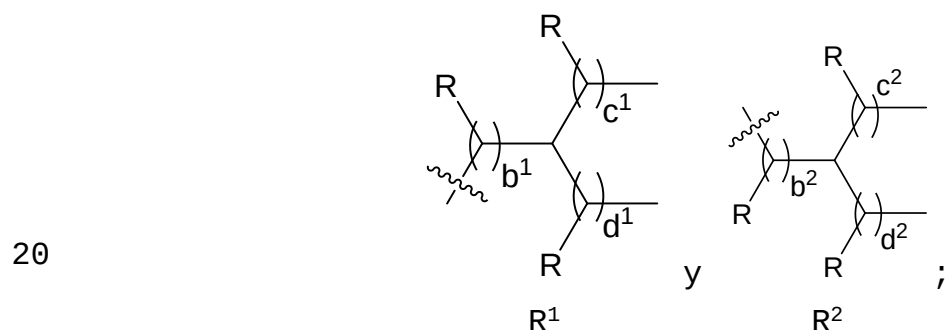
25 Z es alquilo, cicloalquilo o un resto monovalente

que comprende al menos un grupo funcional polar cuando n es 1;
o Z es alquileno, cicloalquileno o un resto polivalente que
comprende al menos un grupo funcional polar cuando n es mayor
que 1;

5 R^a es, cada vez que aparece, independientemente H,
alquilo de C_1-C_{12} , hidroxialquilo de C_1-C_{12} , aminoalquilo de C_1-
 C_{12} , alquilaminilalquilo de C_1-C_{12} , alcoxialquilo de C_1-C_{12} ,
alcoxicarbonilo de C_1-C_{12} , alquilcarboniloxi C_1-C_{12} ,
alquilcarboniloxialquilo de C_1-C_{12} o alquilcarbonilo de C_1-C_{12} ;

10 R es, cada vez que aparece, independientemente: (a)
H o alquilo de C_1-C_{12} ; o (b) R junto con el átomo de carbono al
que está unido se toman junto con un R adyacente y el átomo de
carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-
carbono;

15 R^1 y R^2 tienen, en cada aparición, la siguiente
estructura, respectivamente:



a^1 y a^2 son, cada vez que aparecen, independientemente
un número entero de 3 a 12;

b^1 y b^2 son, cada vez que aparecen, independientemente
25 0 o 1;

c^1 y c^2 son, cada vez que aparecen, independientemente un número entero de 5 a 10;

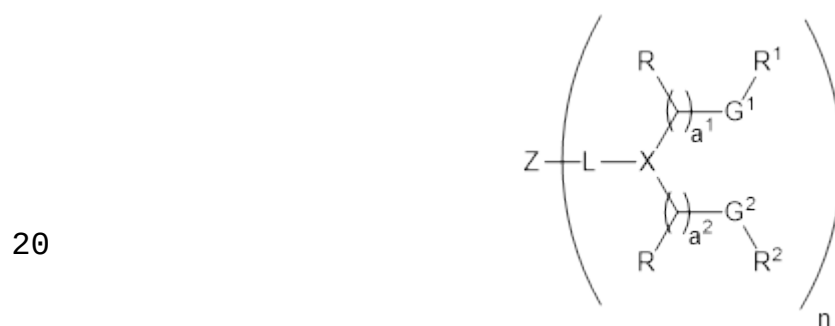
d^1 y d^2 son, cada vez que aparecen, independientemente un número entero de 5 a 10;

5 y es, cada vez que aparece, independientemente un número entero de 0 a 2; y

n es un número entero de 1 a 6,

en donde cada alquilo, alquilenos, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquilaminilalquilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo y alquilcarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

44. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-39, caracterizado porque el lípido catiónico tiene la siguiente fórmula (V):



(V)

o una de sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

25 uno de G^1 o G^2 es, cada vez que se presenta, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-$,

$-(C=O)O-$, $-C(=O)-$, $-O-$, $-S(O)_y-$, $-S-S-$, $-C(=O)S-$, $SC(=O)-$, $-$
 $N(R^a)C(=O)-$, $-C(=O)N(R^a)-$, $N(R^a)C(=O)N(R^a)$, $-OC(=O)N(R^a)-$ o $-$
 $N(R^a)C(=O)O$, y el otro de G^1 o G^2 es, en cada aparición, $-$
 $O(C=O)-$, $-(C=O)O-$, $-C(=O)-$, $-O-$, $-S(O)_y-$, $-S-S-$, $-C(=O)S-$, $-$
 5 $SC(=O)$, $-N(R^a)C(=O)-$, $-C(=O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(=O)N(R^a)-$, $-$
 $OC(=O)N(R^a)-$ o $-N(R^a)C(=O)O-$ o un enlace directo;

L es, cada vez que aparece, $\sim O(C=O)-$, en donde $\sim$
 representa un enlace covalente con X;

X es CR^a ;

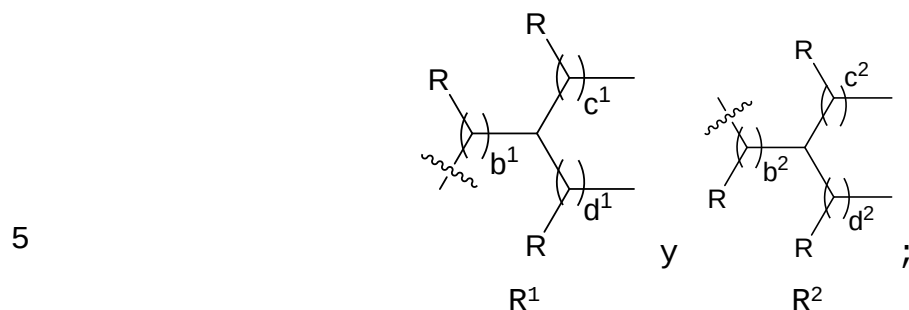
10 Z es alquilo, cicloalquilo o un resto monovalente
 que comprende al menos un grupo funcional polar cuando n es 1;
 o Z es alquileno, cicloalquileno o un resto polivalente que
 comprende al menos un grupo funcional polar cuando n es mayor
 que 1;

15 R^a es, cada vez que aparece, independientemente H,
 alquilo de C_1-C_{12} , hidroxialquilo de C_1-C_{12} , aminoalquilo de C_1-
 C_{12} , alquilaminilalquilo de C_1-C_{12} , alcoxialquilo de C_1-C_{12} ,
 alcoxycarbonilo de C_1-C_{12} , alquilcarboniloxi C_1-C_{12} ,
 alquilcarboniloxialquilo de C_1-C_{12} o alquilcarbonilo de C_1-C_{12} ;

20 R es, cada vez que aparece, independientemente: (a)
 H o alquilo de C_1-C_{12} ; o (b) R junto con el átomo de carbono al
 que está unido se toman junto con un R adyacente y el átomo de
 carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-
 carbono;

25 R^1 y R^2 tienen, en cada aparición, la siguiente

estructura, respectivamente:



R' es, cada vez que aparece, independientemente H o alquilo de C_1-C_{12} ;

a^1 y a^2 son, cada vez que aparecen, independientemente un número entero de 3 a 12;

b^1 y b^2 son, cada vez que aparecen, independientemente 0 o 1;

c^1 y c^2 son, cada vez que aparecen, independientemente un número entero de 2 a 12;

d^1 y d^2 son, cada vez que aparecen, independientemente un número entero de 2 a 12;

y es, cada vez que aparece, independientemente un número entero de 0 a 2; y

n es un número entero de 1 a 6,

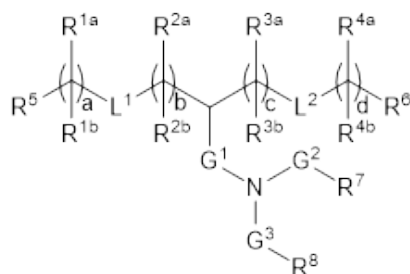
20 en donde a^1 , a^2 , c^1 , c^2 , d^1 y d^2 se seleccionan de manera que la suma de $a^1+c^1+d^1$ sea un número entero de 18 a 30, y la suma de $a^2+c^2+d^2$ sea un número entero de 18 a 30, y en donde cada alquilo, alquilenos, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquilaminilalquilo, alcoxialquilo, alcóxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo y alquilcarbonilo

25

está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

45. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-39, caracterizado porque el lípido catiónico tiene la siguiente fórmula (VI):

5



(VI)

10 o una de sus sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

L^1 y L^2 son cada uno independientemente $-O(C=O)-$, $-(C=O)O-$, $-C(=O)-$, $-O-$, $-S(O)_x-$, $-S-S-$, $-C(=O)S-$, $-SC(=O)-$, $-NR^aC(=O)-$, $-C(=O)NR^a-$, $-NR^aC(=O)NR^a-$, $-OC(=O)NR^a-$, $-NR^aC(=O)O-$

15 o un enlace directo;

G^1 es alquileo de C_1-C_2 , $-(C=O)-$, $-O(C=O)-$, $-SC(=O)-$, $-NR^aC(=O)-$ o un enlace directo;

G^2 es $-C(=O)-$, $-(C=O)O-$, $-C(=O)S-$, $-C(=O)NR^a-$ o un enlace directo;

20 G^3 es alquileo de C_1-C_6 ;

R^a es H o alquilo de C_1-C_{12} ;

R^{1a} y R^{1b} son, cada vez que aparecen, independientemente: (a) H o alquilo de C_1-C_{12} ; o (b) R^{1a} es H o alquilo de C_1-C_{12} , y R^{1b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{1b} adyacente y el átomo de

25

carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono;

R^{2a} y R^{2b} son, cada vez que aparecen, independientemente: (a) H o alquilo de C_1-C_{12} ; o (b) R^{2a} es H o alquilo de C_1-C_{12} , y R^{2b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{2b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono;

R^{3a} y R^{3b} son, cada vez que aparecen, independientemente (a): H o alquilo de C_1-C_{12} ; o (b) R^{3a} es H o alquilo de C_1-C_{12} , y R^{3b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{3b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono;

R^{4a} y R^{4b} son, cada vez que aparecen, independientemente: (a) H o alquilo de C_1-C_{12} ; o (b) R^{4a} es H o alquilo de C_1-C_{12} , y R^{4b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{4b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente H o metilo;

R^7 es H o alquilo de C_1-C_{20} ;

R^8 es OH, $-N(R^9)(C=O)R^{10}$, $-(C=O)NR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-(C=O)OR^{11}$ o $-O(C=O)R^{11}$, siempre que G^3 sea alquilenos de C_4-C_6 cuando R^8 sea $-NR^9R^{10}$,

cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H o alquilo de C_1-C_{12} ;

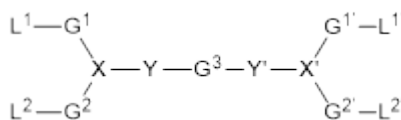
R^{11} es aralquilo;

a, b, c y d son cada uno independientemente un número entero de 1 a 24; y

x es 0, 1 o 2,

en donde cada alquilo, alquilenos y aralquilo está opcionalmente sustituido.

46. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-39, caracterizado porque el lípido catiónico tiene la siguiente fórmula (VII):



(VII)

o una de sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

X y X' son cada uno independientemente N o CR;

Y e Y' están cada uno independientemente ausente, -O(C=O)-, -(C=O)O- o NR, siempre que:

- a) Y esté ausente cuando X sea N;
- b) Y' esté ausente cuando X' sea N;
- c) Y sea -O(C=O)-, -(C=O)O- o NR cuando X sea CR; y
- d) Y' sea -O(C=O)-, -(C=O)O- o NR cuando X' sea

CR,

L^1 y $L^{1'}$ son cada uno independientemente $-O(C=O)R^1$, $-(C=O)OR^1$, $-C(=O)R^1$, $-OR^1$, $-S(O)_zR^1$, $-S-SR^1$, $-C(=O)SR^1$, $-SC(=O)R^1$, $-NR^aC(=O)R^1$, $-C(=O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=O)NR^bR^c$, $-OC(=O)NR^bR^c$ o $-NR^aC(=O)OR^1$;

5 L^2 y $L^{2'}$ son cada uno independientemente $-O(C=O)R^2$, $-(C=O)OR^2$, $-C(=O)R^2$, $-OR^2$, $-S(O)_zR^2$, $-S-SR^2$, $-C(=O)SR^2$, $-SC(=O)R^2$, $-NR^dC(=O)R^2$, $-C(=O)NR^eR^f$, $-NR^dC(=O)NR^eR^f$, $-OC(=O)NR^eR^f$; $-NR^dC(=O)OR^2$ o un enlace directo a R^2 ;

G^1 , $G^{1'}$, G^2 y $G^{2'}$ son cada uno independientemente
10 alquilenos de C_2-C_{12} o alquilenilos de C_2-C_{12} ;

G^3 es heteroalquilenos de C_2-C_{24} o heteroalquilenilos de C_2-C_{24} ;

R^a , R^b , R^d y R^e son, cada vez que aparecen, independientemente H, alquilo de C_1-C_{12} o alquilenilo de C_2-C_{12} ;

15 R^c y R^f son, cada vez que aparecen, independientemente alquilo de C_1-C_{12} o alquilenilo de C_2-C_{12} ;

R es, cada vez que aparece, independientemente H o alquilo de C_1-C_{12} ;

R^1 y R^2 son, cada vez que aparecen, alquilo de C_6-C_{24}
20 ramificado independientemente o alquilenilo de C_6-C_{24} ramificado;

z es 0, 1 o 2, y

en donde cada alquilo, alquilenilo, alquilenos, alquilenilos, heteroalquilenos y heteroalquilenilos está independientemente sustituido o no sustituido a menos que se
25 especifique lo contrario.

47. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-39, caracterizado porque el lípido catiónico tiene la siguiente fórmula (VIII):



o una de sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

X es N e Y está ausente; o X es CR e Y es NR;

10 L¹ es -O(C=O)R¹, -(C=O)OR¹, -C(=O)R¹, -OR¹, -S(O)_xR¹, -S-SR¹, -C(=O)SR¹, -SC(=O)R¹, -NR^aC(=O)R¹, -C(=O)NR^bR^c, -NR^aC(=O)NR^bR^c, -OC(=O)NR^bR^c o -NR^aC(=O)OR¹;

L² es -O(C=O)R², -(C=O)OR², -C(=O)R², -OR², -S(O)_xR², -S-SR², -C(=O)SR², -SC(=O)R², -NR^dC(=O)R², -C(=O)NR^eR^f, -NR^dC(=O)NR^eR^f, -OC(=O)NR^eR^f; -NR^dC(=O)OR² o un enlace directo a R²;

15

L³ es -O(C=O)R³ o -(C=O)OR³;

G¹ y G² son cada uno independientemente alquileo de C₂-C₁₂ o alquenilo de C₂-C₁₂;

20 G³ es alquileo de C₁-C₂₄, alquenilo de C₂-C₂₄, heteroalquileo de C₁-C₂₄ o heteroalquenilo de C₂-C₂₄ cuando X es CR e Y es NR; y G³ es heteroalquileo de C₁-C₂₄ o heteroalquenilo de C₂-C₂₄ cuando X es N e Y está ausente;

R^a, R^b, R^d y R^e son cada uno independientemente H o alquilo de C₁-C₁₂ o alqueno de C₁-C₁₂;

25

R^c y R^f son cada uno independientemente alquilo de C_1-C_{12} o alquenilo de C_2-C_{12} ;

cada R es independientemente H o alquilo de C_1-C_{12} ;

cada uno de R^1 , R^2 y R^3 es independientemente alquilo
 5 de C_1-C_{24} o alquenilo de C_2-C_{24} ; y

x es 0, 1 o 2, y

en donde cada alquilo, alquenilo, alquilenio,
 alquenilenio, heteroalquilenio y heteroalquenilenio está
 independientemente sustituido o no sustituido a menos que se
 10 especifique lo contrario.

48. El método de conformidad con cualquiera de las
 reivindicaciones 1-39, caracterizado porque el lípido
 catiónico tiene la siguiente fórmula (IX):



o una de sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente
 aceptables, en donde:

L^1 es $-O(C=O)R^1$, $-(C=O)OR^1$, $-C(=O)R^1$, $-OR^1$, $-S(O)_xR^1$,
 20 $-S-SR^1$, $-C(=O)SR^1$, $-SC(=O)R^1$, $-NR^aC(=O)R^1$, $-C(=O)NR^bR^c$, $-$
 $NR^aC(=O)NR^bR^c$, $-OC(=O)NR^bR^c$ o $-NR^aC(=O)OR^1$;

L^2 es $-O(C=O)R^2$, $-(C=O)OR^2$, $-C(=O)R^2$, $-OR^2$, $-S(O)_xR^2$,
 $-S-SR^2$, $-C(=O)SR^2$, $-SC(=O)R^2$, $-NR^dC(=O)R^2$, $-C(=O)NR^eR^f$, $-$
 $NR^dC(=O)NR^eR^f$, $-OC(=O)NR^eR^f$; $-NR^dC(=O)OR^2$ o un enlace directo a
 25 R^2 ;

G^1 y G^2 son cada uno independientemente alquilenos de C_2-C_{12} o alquenilenos de C_2-C_{12} ;

G^3 es alquilenos de C_1-C_{24} , alquenilenos de C_2-C_{24} , cicloalquilenos de C_3-C_8 o cicloalquenilenos de C_3-C_8 ;

5 R^a , R^b , R^d y R^e son cada uno independientemente H o alquilo de C_1-C_{12} o alqueno de C_1-C_{12} ;

R^c y R^f son cada uno independientemente alquilo de C_1-C_{12} o alqueno de C_2-C_{12} ;

10 R^1 y R^2 son cada uno independientemente alquilo de C_6-C_{24} ramificado o alqueno de C_6-C_{24} ramificado;

R^3 es $-N(R^4)R^5$;

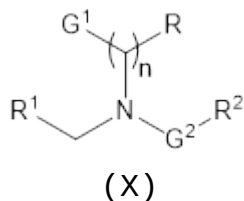
R^4 es alquilo de C_1-C_{12} ;

R^5 es alquilo de C_1-C_{12} sustituido; y

x es 0, 1 o 2, y

15 en donde cada alquilo, alqueno, alquilenos, alquenilenos, cicloalquilenos, cicloalquenilenos, arilo y aralquilo está independientemente sustituido o no sustituido a menos que se especifique lo contrario.

49. El método de conformidad con cualquiera de las
20 reivindicaciones 1-39, caracterizado porque el lípido catiónico tiene la siguiente fórmula (X):



25 o una de sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente

aceptables, en donde:

G^1 es $-OH$, $-NR^3R^4$, $-(C=O)NR^5$ o $-NR^3(C=O)R^5$;

G^2 es $-CH_2-$ o $-(C=O)-$;

R es, cada vez que aparece, independientemente H u
5 OH;

cada uno de R^1 y R^2 es independientemente alquilo de $C_{12}-C_{36}$ ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido;

cada uno de R^3 y R^4 es independientemente H o alquilo
10 de C_1-C_6 lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido;

R^5 es alquilo de C_1-C_6 lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido; y

n es un número entero de 2 a 6.

15 50. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, caracterizado porque el lípido catiónico se selecciona de un lípido de la Tabla 1, Tabla 2, Tabla 3, Tabla 4, Tabla 5, Tabla 6, Tabla 7, Tabla 8, Tabla 9, Tabla 10, Tabla 11 o Tabla 12.

20 51. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-50, caracterizado porque la relación molar de lípido catiónico a lípido neutro varía entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 8:1.

25 52. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-51, caracterizado porque el lípido neutro

es diestearoilfosfatidilcolina (DSPC),
dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), dipalmitoilfosfatidilcolina
(DPPC), dioleoilfosfatidilglicerol (DOPG),
dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG),
5 dioleoilfosfatidiletanolamina (DOPE),
palmitoiloleoilfosfatidilcolina (POPC),
palmitoiloleoilfosfatidiletanolamina (POPE) y 4-(N-
maleimidometil)-ciclohexano-1carboxilato de
dioleoilfosfatidiletanolamina (DOPE-mal),
10 dipalmitoilfosfatidiletanolamina (DPPE),
dimiristoilfosfoetanolamina (DMPE),
diestearoilfosfatidiletanolamina (DSPE), 16-0-monometil PE,
16-0-dimetil PE, 18-1-trans PE, 1-estearioil-2-
oleoilfosfatidietanolamina (SOPE) o 1,2-dielaidoil-sn-glicero-
15 3-fosfoetanolamina (transDOPE).

53. El método de conformidad con cualquiera de las
reivindicaciones 1-52, caracterizado porque el lípido neutro
es DSPC, DPPC, DMPC, DOPC, POPC, DOPE o SM.

54. El método de conformidad con la reivindicación
20 53, caracterizado porque el lípido neutro es DSPC.

55. El método de conformidad con cualquiera de las
reivindicaciones 1-54, caracterizado porque el esteroide es
colesterol.

56. El método de conformidad con cualquiera de las
25 reivindicaciones 1-55, caracterizado porque la proporción

molar de lípido catiónico a esteroide varía de 5:1 a 1:1.

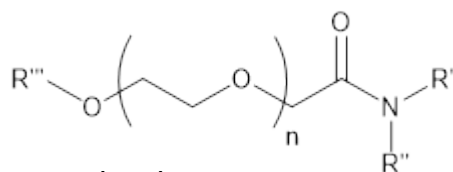
57. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-56, caracterizado porque la relación molar de lípido catiónico a lípido conjugado con polímero varía entre
5 aproximadamente 100:1 y aproximadamente 20:1.

58. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-57, caracterizado porque el ácido nucleico se selecciona de ARN mensajero y antisentido.

59. El método de conformidad con la reivindicación
10 58, caracterizado porque el ácido nucleico comprende un ARNm capaz de traducir una proteína inmunogénica.

60. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-59, caracterizado porque la administración comprende la administración por vía intravenosa.

15 61. Un compuesto, caracterizado porque tiene la siguiente estructura:



o una de sus sales, en donde:

20 cada uno de R' y R'' es independientemente un alquilo saturado que tiene de 8 a 12 átomos de carbono, siempre que el número total de átomos de carbono colectivamente en R' y R'' no sea mayor de 23;

R''' es H o alquilo de C₁-C₆; y

25 n es un número entero que va de 30 a 60.

62. El compuesto de conformidad con la reivindicación 61, caracterizado porque n es un número entero de 40 a 50.

63. El compuesto de conformidad con la reivindicación 61 o 62, caracterizado porque R''' es H o CH_3 .

5 64. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61-63, caracterizado porque el número total de átomos de carbono en conjunto tanto en R' como en R'' varía de 16 a 22, de 16 a 21, de 16 a 20, de 18 a 23, de 18 a 22, 18 a 21, 19 a 23, 19 a 22, 19 a 21, 20 a 23 o 20 a 22.

10 65. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61-64, caracterizado porque:

 a) R' y R'' son cada uno un alquilo saturado que tiene 8 átomos de carbono;

 b) R' y R'' son cada uno un alquilo saturado que
15 tiene 9 átomos de carbono;

 c) R' y R'' son cada uno un alquilo saturado que tiene 10 átomos de carbono; o

 d) R' y R'' son cada uno un alquilo saturado que tiene 11 átomos de carbono.

20 66. Una nanopartícula lipídica, caracterizada porque comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61-65.