

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

(21)(22) Заявка: 2014132706, 10.01.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

10.01.2012 ЕР 12000105.2;

10.01.2012 ЕР РСТ/ЕР2012/000089

(43) Дата публикации заявки: 27.02.2016 Бюл. № 06

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 11.08.2014

(86) Заявка РСТ:

ЕР 2013/000055 (10.01.2013)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2013/104539 (18.07.2013)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

НОКСОН ФАРМА АГ (DE)

(72) Автор(ы):

ШУЛЬЦХЕН Зимоне (DE),**ПУРШКЕ Вернер (DE),****ЯРОШ Флориан (DE),****ХЕЛИГ Кай (DE),****МАОШ Кристиан (DE),****КЛУССМАНН Свен (DE)**(54) **НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ, СПЕЦИФИЧЕСКИ СВЯЗЫВАЮЩИЕ CGRP**

(57) Формула изобретения

1. Молекула L-нуклеиновой кислоты, способная связываться с CGRP, где молекула L-нуклеиновой кислоты содержит центральный участок нуклеотидов, где центральный участок нуклеотидов содержит нуклеотидную последовательность

5'

HWn₁n₂YGGAn₃An₄UMn₅n₆Yn₇n₈n₉n₁₀n₁₁Kn₁₂Rn₁₃ADn₁₄n₁₅ARn₁₆Un₁₇Cn₁₈n₁₉Un₂₀n₂₁

3' [SEQ ID NO: 99],

где H, W, Y, G, A, U, M, B, K, R, D, C представляют собой рибонуклеотиды, и

n₁ представляет собой R или dG, n₂ представляет собой U или dT, n₃ представляет собой K или dG, n₄ представляет собой C или dC, n₅ представляет собой M или dC, n₆ представляет собой B или dU, n₇ представляет собой N или dG, n₈ представляет собой Y или dT, n₉ представляет собой N или dC, n₁₀ представляет собой R или dG, n₁₁ представляет собой V или dA, n₁₂ представляет собой K или dT или dU, n₁₃ представляет собой G или dG, n₁₄ представляет собой A или dA, n₁₅ представляет собой U или dT, n₁₆ представляет собой R или dG, n₁₇ представляет собой Y или dC, n₁₈ представляет собой C или dC, n₁₉ представляет собой B или dC, n₂₀ представляет собой C или dC, n₂₁ представляет собой C или dC, и

dG, dT, dC, dA и dU представляют собой 2'-дезоксирибонуклеотиды.

2. Молекула L-нуклеиновой кислоты по п. 1, где центральный участок нуклеотидов содержит нуклеотидную последовательность

5'

CUn₁n₂CGGAn₃An₄UAn₅n₆Cn₇n₈n₉n₁₀n₁₁Gn₁₂An₁₃AAAn₁₄n₁₅AGn₁₆Un₁₇Cn₁₈n₁₉Un₂₀n₂₁ 3' [SEQ ID NO: 101],

где C, U, Y, G, A, H и R представляют собой рибонуклеотиды, и

n₁ представляет собой G или dG, n₂ представляет собой U или dT, n₃ представляет собой G или dG, n₄ представляет собой C или dC, n₅ представляет собой C или dC, n₆ представляет собой U или dU, n₇ представляет собой R или dG, n₈ представляет собой Y или dT, n₉ представляет собой H или dC, n₁₀ представляет собой G или dG, n₁₁ представляет собой R или dA, n₁₂ представляет собой U или dT или dU, n₁₃ представляет собой G или dG, n₁₄ представляет собой A или dA, n₁₅ представляет собой U или dT, n₁₆ представляет собой G или dG, n₁₇ представляет собой C или dC, n₁₈ представляет собой C или dC, n₁₉ представляет собой C или dC, n₂₀ представляет собой C или dC, n₂₁ представляет собой C или dC, и

dG, dT, dC, dA и dU представляют собой 2'-дезоксирибонуклеотиды.

3. Молекула L-нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1 и 2, где центральный участок нуклеотидов содержит нуклеотидную последовательность

5'

CUn₁n₂CGGAn₃An₄UAn₅n₆Cn₇n₈n₉n₁₀n₁₁Gn₁₂An₁₃AAAn₁₄n₁₅AGn₁₆Un₁₇Cn₁₈n₁₉Un₂₀n₂₁ 3' [SEQ ID NO: 102],

где C, U, G, A представляют собой рибонуклеотиды, и

n₁ представляет собой G или dG, n₂ представляет собой U или dT, n₃ представляет собой G или dG, n₄ представляет собой C или

dC, n₅ представляет собой C или dC, n₆ представляет собой U или dU, n₇ представляет собой G или dG, n₈ представляет собой U или dT, n₉ представляет собой C или dC, n₁₀ представляет собой G или dG, n₁₁ представляет собой A или dA, n₁₂ представляет собой U или dT или dU, n₁₃ представляет собой G или dG, n₁₄ представляет собой A или dA, n₁₅ представляет собой U или dT, n₁₆ представляет собой G или dG, n₁₇ представляет собой C или dC, n₁₈ представляет собой C или dC, n₁₉ представляет собой C или dC, n₂₀ представляет собой C или dC, n₂₁ представляет собой C или dC, и

dG, dT, dC, dA и dU представляют собой 2'-дезоксирибонуклеотиды.

4. Молекула L-нуклеиновой кислоты по п. 1, где центральный участок нуклеотидов состоит из рибонуклеотидов и 2'-дезоксирибонуклеотидов.

5. Молекула L-нуклеиновой кислоты по п. 1, где центральный участок нуклеотидов состоит из 2'-рибонуклеотидов.

6. Молекула L-нуклеиновой кислоты по п. 1, где молекула L-нуклеиновой кислоты содержит в направлении 5'→3' первый концевой участок нуклеотидов, центральный участок нуклеотидов и второй концевой участок нуклеотидов, где

первый концевой участок нуклеотидов содержит от четырех до семи нуклеотидов и второй концевой участок нуклеотидов содержит от четырех до семи нуклеотидов, предпочтительно

первый концевой участок нуклеотидов содержит от пяти до семи нуклеотидов и второй концевой участок нуклеотидов содержит от пяти до семи нуклеотидов.

7. Молекула L-нуклеиновой кислоты по п. 6, где первый концевой участок нуклеотидов содержит нуклеотидную последовательность 5' Z₁Z₂Z₃SZ₄WZ₅ 3' и второй концевой участок нуклеотидов содержит нуклеотидную последовательность 5' Z₆Z₇Z₈Z₉Z₁₀Z₁₁Z₁₂ 3',

где S, W, V, B и K представляют собой рибонуклеотиды, и

Z₁ представляет собой S или отсутствует, Z₂ представляет собой V или отсутствует, Z₃ представляет собой B или отсутствует, Z₄ представляет собой V или dG, Z₅ представляет собой G или dG, Z₆ представляет собой Y или dC, Z₇ представляет собой W или dA, Z₈ представляет собой B или dC, Z₉ представляет собой S или dG, Z₁₀ представляет собой S или dG или отсутствует, Z₁₁ представляет собой B или отсутствует, Z₁₂ представляет собой K или отсутствует, и

dG, dC и dA представляют собой 2'-дезоксирибонуклеотиды.

8. Молекула L-нуклеиновой кислоты по п. 5, где молекула L-нуклеиновой кислоты содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из группы SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26 и SEQ ID NO: 88, или молекулы L-нуклеиновой кислоты, обладающей идентичностью по меньшей мере 85% с молекулой L-нуклеиновой кислоты, содержащей нуклеотидную последовательность, выбранную из группы SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26 и SEQ ID NO: 88, или

молекулы L-нуклеиновой кислоты, которая гомологична молекуле L-нуклеиновой кислоты, содержащей нуклеотидную последовательность, выбранную из группы SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26 и SEQ ID NO: 88, где гомология составляет по меньшей мере 85%.

9. Молекула L-нуклеиновой кислоты по п. 4, где молекула L-нуклеиновой кислоты содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из группы SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 124 и SEQ ID NO: 078, или молекулы L-нуклеиновой кислоты, обладающей идентичностью по меньшей мере 85% с молекулой L-нуклеиновой кислоты, содержащей нуклеотидную последовательность, выбранную из группы SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 124 и SEQ ID NO: 078, или молекулы L-нуклеиновой кислоты, которая гомологична молекуле L-нуклеиновой кислоты, содержащей нуклеотидную последовательность, выбранную из группы SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 124 и SEQ ID NO: 078, где гомология составляет по меньшей мере 85%.

10. Молекула L-нуклеиновой кислоты по п. 1, где L-нуклеиновая кислота является антагонистом активности, опосредуемой CGRP.

11. Молекула L-нуклеиновой кислоты по п. 1, где молекула L-нуклеиновой кислоты содержит модифицирующую группу, где скорость экскреции молекулы L-нуклеиновой кислоты, содержащей модифицированную группу, из организма снижена по сравнению с L-нуклеиновой кислотой, не содержащей модифицированную группу.

12. Молекула L-нуклеиновой кислоты по п. 1, где молекула L-нуклеиновой кислоты, содержащая модифицирующую группу, имеет увеличенное время удержания в организме по сравнению с молекулой L-нуклеиновой кислоты, не содержащей модифицирующую группу.

13. Молекула L-нуклеиновой кислоты по любому из пп. 11 и 12, где модифицирующая

группа выбрана из группы, содержащей биodeградируемые и небиodeградируемые модификации, предпочтительно модифицирующая группа выбрана из группы, включающей полиэтиленгликоль, линейный полиэтиленгликоль, разветвленный полиэтиленгликоль, гидроксипропилкрахмал, пептид, белок, полисахарид, стерин, полиоксипропилен, полиоксиамидат и поли-(2-гидроксипропил)-L-глутамин.

14. Молекула L-нуклеиновой кислоты по п. 1 для применения в способе лечения и/или предотвращения заболевания.

15. Молекула L-нуклеиновой кислоты по п. 14, где заболевание выбрано из группы, включающей мигрень, различные формы головной боли, острую боль, хроническую боль, толерантность к анальгезии на основе морфина, остеоартрит, ангиогенез, аутоиммунные заболевания, рост опухоли и воспалительные заболевания, при этом предпочтительно острая боль и хроническая боль имеют воспалительное и/или невропатическое происхождение.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая молекулу L-нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-13 и необязательно дополнительный компонент, где дополнительный компонент выбран из группы, включающей фармацевтически приемлемый эксципиент, фармацевтически приемлемый носитель и фармацевтически активное вещество.

17. Применение молекулы L-нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-13 для изготовления лекарственного средства.

18. Применение молекулы L-нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-13 для изготовления диагностического средства.

19. Применение по п. 17, где лекарственное средство предназначено для лечения и/или предотвращения мигрени, различных форм головной боли, острой боли, хронической боли, толерантности к анальгезии на основе морфина, остеоартрита, ангиогенеза, аутоиммунных заболеваний, роста опухоли и воспалительных заболеваний, при этом предпочтительно острая боль и хроническая боль имеют воспалительное и/или невропатическое происхождение.

20. Комплекс, содержащий молекулу L-нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-13 и CGRP, где предпочтительно комплекс представляет собой кристаллический комплекс.

21. Применение молекулы L-нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-13 для обнаружения CGRP.

22. Способ скрининга антагониста активности, опосредуемой CGRP, включающий следующие стадии:

- предоставление кандидата в антагонисты активности, опосредуемой CGRP,
- предоставление молекулы L-нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-13,
- предоставление тест-системы, которая обеспечивает сигнал в присутствии антагониста активности, опосредуемой CGRP, и
- определение того, является ли кандидат в антагонисты активности, опосредуемой CGRP, антагонистом активности, опосредуемой CGRP.

23. Набор для обнаружения CGRP, содержащий молекулу L-нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-13 и по меньшей мере листок с инструкцией или реакционную емкость.

24. Способ обнаружения L-нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-13 в образце, где способ включает стадии:

- а) предоставление улавливающего зонда, где улавливающий зонд по меньшей мере частично комплементарен первой части молекулы L-нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-13, и зонда для обнаружения, где зонд для обнаружения по меньшей мере частично комплементарен второй части молекулы L-нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-13, или, альтернативно, улавливающий зонд по меньшей мере частично

комплементарен второй части молекулы L-нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-13, и зонд для обнаружения по меньшей мере частично комплементарен первой части молекулы L-нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-13;

б) добавление улавливающего зонда и зонда для обнаружения отдельно или в комбинации с образцом, содержащим молекулу L-нуклеиновой кислоты или предположительно содержащим молекулу L-нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-13;

с) обеспечение возможности улавливающему зонду и зонду для обнаружения реагировать либо одновременно, либо в любом порядке последовательно с молекулой L-нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-13 или ее частью;

д) необязательно обнаружение того, гибридизуется ли улавливающий зонд с молекулой L-нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-13, предоставленной на стадии а); и

е) обнаружение комплекса, образовавшегося на стадии с), состоящего из молекулы L-нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-13 и улавливающего зонда и зонда для обнаружения.

25. Молекула L-нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-15, где CGRP представляет собой α -CGRP или β -CGRP, предпочтительно α -CGRP человека, α -CGRP человека или α -CGRP крысы.

26. Молекула L-нуклеиновой кислоты по п. 25, где молекула L-нуклеиновой кислоты обладает аффинностью связывания с α -CGRP человека, выражаемой как K_D , составляющей 10 нМ или ниже, предпочтительно 1 нМ или ниже и более предпочтительно 100 пМ или ниже.

27. Молекула L-нуклеиновой кислоты по п. 25, где молекула L-нуклеиновой кислоты обладает аффинностью связывания с α -CGRP человека, выражаемой как IC_{50} , составляющей 10 нМ или ниже, предпочтительно 1 нМ или ниже и более предпочтительно 100 пМ или ниже.

28. Молекула L-нуклеиновой кислоты по п. 1, где молекула L-нуклеиновой кислоты обладает аффинностью связывания с амилином человека, выражаемой как K_D , составляющей 100 нМ или более, предпочтительно 500 нМ или более и более предпочтительно 1000 нМ или более.

29. Молекула L-нуклеиновой кислоты по п. 1, где молекула L-нуклеиновой кислоты обладает аффинностью связывания с амилином человека, выражаемой как IC_{50} , составляющей 100 нМ или более, предпочтительно 500 нМ или более и более предпочтительно 1000 нМ или более.