



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2013134403/15, 02.02.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

02.02.2011 US 61/438,879;

20.05.2011 US 61/488,666;

26.08.2011 US 61/527,821

(43) Дата публикации заявки: 10.03.2015 Бюл. № 7

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 02.09.2013

(86) Заявка РСТ:
US 2012/023620 (02.02.2012)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2012/106508 (09.08.2012)

Адрес для переписки:

191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ"

(71) Заявитель(и):

**ЭКСКАЛИАРД ФАРМАСЬЮТИКАЛС,
ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**ДИН Николас М. (US),
КРОЧМЭЛ Линкольн (US),
ХАРДИ Грегори (US),
ФОУЛКЕС Дж. Гордон (US),
О'ДОННЕЛЛ Найалл (US),
ЯНГ Лерой (US),
ДЖЕУЭЛЛ Марк (US)****(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ КЕЛОИДОВ ИЛИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКИХ РУБЦОВ С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНТИСМЫСЛОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ, НАПРАВЛЕННО ДЕЙСТВУЮЩИХ
НА ФАКТОР РОСТА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ(СТGF)****(57) Формула изобретения**

1. Способ лечения келоида или предотвращения образования, повторного образования или роста келоида после повреждения кожи у субъекта, нуждающегося в этом, включающий проведение субъекту, в месте келоида или повреждения кожи, одной или более инъекций композиции, содержащей модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов, по меньшей мере часть последовательности которого из 12 нуклеотидных оснований присутствует в области, выбранной из нуклеотидов 553-611, 718-751, 1388-1423, 1457-1689, 2040-2069, 2120-2147, 2728-2797, 2267-2301, 1394-1423, 1469-1508, 1559-1605, 1659-1689, 2100-2129 и 1399-1423 SEQ ID NO: 9, или его соль или эфир в количестве, эффективном для лечения или для предотвращения образования, повторного образования или роста келоида, где эффективное количество составляет от 0,1 до 50 мг модифицированного олигонуклеотида на инъекцию на линейный сантиметр келоида или повреждения кожи.

2. Способ лечения гипертрофического рубца или предотвращения образования, повторного образования или роста гипертрофического рубца после повреждения кожи у субъекта, нуждающегося в этом, включающий проведение субъекту, в месте гипертрофического рубца или повреждения кожи, одной или более инъекций композиции, содержащей модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных

нуклеозидов, по меньшей мере часть последовательности которого из 12 нуклеотидных оснований присутствует в области, выбранной из нуклеотидов 553-611, 718-751, 1388-1423, 1457-1689, 2040-2069, 2120-2147, 2728-2797, 2267-2301, 1394-1423, 1469-1508, 1559-1605, 1659-1689, 2100-2129 и 1399-1423 SEQ ID NO: 9, или его соль или эфир в количестве, эффективном для лечения или для предотвращения образования, повторного образования или роста гипертрофического рубца, где эффективное количество составляет от 0,1 до 25 мг модифицированного олигонуклеотида на инъекцию на линейный сантиметр гипертрофического рубца или повреждения кожи.

3. Способ уменьшения образования, повторного образования или роста рубца или келоида в месте повреждения кожи или лечения уже имеющегося рубца или келоида у субъекта, нуждающегося в этом, включающий проведение субъекту, в месте повреждения или уже имеющегося рубца или келоида, одной или более продольных инъекций композиции, содержащей модифицированный олигонуклеотид или его соль или эфир, направленно действующие на нуклеиновую кислоту, кодирующую белок, вовлеченный в фиброз, в количестве, эффективном для ингибирования экспрессии белка и, посредством этого, уменьшения образования, повторного образования или роста рубца или келоида в месте повреждения или лечения уже имеющегося рубца или келоида.

4. Способ по любому из пп.1-3, где одна или более продольных инъекций включают многократные продольные внутрикожные инъекции на рубец.

5. Способ уменьшения образования, повторного образования или роста фиброзного поражения в месте повреждения или лечения уже имеющегося фиброзного поражения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий проведение субъекту, в месте повреждения или уже имеющегося фиброзного поражения, одной или более продольных инъекций композиции, содержащей модифицированный олигонуклеотид или его соль или эфир, направленно действующие на нуклеиновую кислоту, кодирующую белок, вовлеченный в фиброз, в количестве, эффективном для ингибирования экспрессии белка и, посредством этого, уменьшения образования, повторного образования или роста фиброзного поражения в месте повреждения или лечения уже имеющегося фиброзного поражения.

6. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где белок, вовлеченный в фиброз, представляет собой фактор роста соединительной ткани.

7. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где белок, вовлеченный в фиброз, представляет собой трансформирующий фактор роста бета-1.

8. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где белок, вовлеченный в фиброз, представляет собой гомолог-3 белка MAD (mothers against decapentaplegic).

9. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где белок, вовлеченный в фиброз, представляет собой белок раннего ответа (early growth response-1).

10. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где белок, вовлеченный в фиброз, представляет собой моноцитарный хемотаксический белок-1.

11. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где белок, вовлеченный в фиброз, представляет собой коллаген.

12. Способ по п.11, где коллаген представляет собой коллаген 3A1, коллаген 1A2 или коллаген 1A1.

13. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где белок, вовлеченный в фиброз, представляет собой эластин.

14. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где эффективное количество составляет от 0,1 до 25 мг модифицированного олигонуклеотида на инъекцию на линейный сантиметр места повреждения кожи или уже имеющегося рубца.

15. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где модифицированный олигонуклеотид вводят по меньшей мере один раз каждые две недели на протяжении по меньшей мере четырех

недель.

16. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где модифицированный олигонуклеотид вводят по меньшей мере один раз каждые три недели на протяжении по меньшей мере шести недель.

17. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где модифицированный олигонуклеотид вводят по меньшей мере один раз каждые четыре недели на протяжении по меньшей мере восьми недель.

18. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где модифицированный олигонуклеотид вводят по меньшей мере один раз каждые восемь недель на протяжении по меньшей мере шестнадцати недель.

19. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где модифицированный олигонуклеотид вводят на протяжении периода продолжительностью по меньшей мере девять недель.

20. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где модифицированный олигонуклеотид вводят на протяжении периода продолжительностью 26 недель.

21. Способ по п.6, где модифицированный олигонуклеотид состоит из 12-30 связанных нуклеозидов, по меньшей мере часть последовательности которого из 12 нуклеотидных оснований присутствует в области, выбранной из группы, состоящей из нуклеотидов 553-611, 718-751, 1388-1423, 1457-1689, 2040-2069, 2120-2147, 2728-2797, 2267-2301, 1394-1423, 1469-1508, 1559-1605, 1659-1689, 2100-2129 и 1399-1423 SEQ ID NO: 9.

22. Способ по любому из пп.1, 2 или 5, где по меньшей мере часть последовательности из 12 нуклеотидных оснований модифицированного олигонуклеотида присутствует в последовательности нуклеотидных оснований, изложенной в любой из последовательностей SEQ ID NO: 28, 30, 39, 40, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 56, 78, 125 или 166.

23. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где модифицированный олигонуклеотид состоит из 20 связанных нуклеозидов.

24. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере 14 связанных нуклеозидов.

25. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где модифицированный олигонуклеотид представляет собой одноцепочечный олигонуклеотид.

26. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где модифицированный олигонуклеотид представляет собой двухцепочечный олигонуклеотид.

27. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один олигодезоксирибонуклеотид.

28. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один олигорибонуклеотид.

29. Способ по п.22, где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность, на 100% идентичную по всей ее длине части любой из последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 28, 30, 39, 40, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 56, 78, 125 или 166.

30. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь.

31. Способ по п.30, где по меньшей мере одна модифицированная межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеозидную связь.

32. Способ по п.31, где все межнуклеозидные связи представляют собой фосфотиоатные межнуклеозидные связи.

33. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где по меньшей мере один нуклеозид содержит модифицированный сахар.

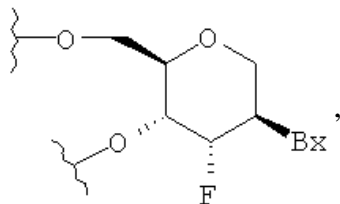
34. Способ по п.33, где модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар.

35. Способ по п.34, где по меньшей мере один модифицированный сахар содержит

2'-О-метоксиэтил.

36. Способ по любому из пп.1-3 или 5, включающий по меньшей мере один тетрагидропиран-модифицированный нуклеозид, где фуранозное кольцо замещено тетрагидропирановым кольцом.

37. Способ по п.36, где каждый из по меньшей мере одного тетрагидропиран-модифицированного нуклеозида имеет структуру:



где Vx представляет собой возможно защищенную гетероциклическую основную группировку.

38. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где по меньшей мере один нуклеозид содержит модифицированное нуклеотидное основание.

39. Способ по п.38, где модифицированное нуклеотидное основание представляет собой дезоксинуклеозид.

40. Способ по п.38, где модифицированное нуклеотидное основание представляет собой рибонуклеозид.

41. Способ по п.38, где модифицированное нуклеотидное основание представляет собой 5'-метилцитозин.

42. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

- а) промежуточный сегмент, состоящий из связанных дезоксинуклеозидов;
- б) 5'-концевой сегмент, состоящий из связанных модифицированных нуклеозидов;

и

в) 3'-концевой сегмент, состоящий из связанных модифицированных нуклеозидов; где промежуточный сегмент расположен между 5'-концевым сегментом и 3'-концевым сегментом, и где каждый модифицированный нуклеозид в каждом концевом сегменте содержит модифицированный сахар.

43. Способ по п.42, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

- а) промежуточный сегмент, состоящий из тринадцати связанных дезоксинуклеозидов;
- б) 5'-концевой сегмент, состоящий из двух связанных модифицированных нуклеозидов;

и

в) 3'-концевой сегмент, состоящий из пяти связанных модифицированных нуклеозидов; где промежуточный сегмент расположен между 5'-концевым сегментом и 3'-концевым сегментом, где каждый модифицированный нуклеозид в каждом концевом сегменте содержит 2'-О-метоксиэтиловый сахар, и где каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь.

44. Способ по п.22, где последовательность нуклеотидных оснований представляет собой последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 39.

45. Способ по п.22, где последовательность нуклеотидных оснований представляет собой последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 40.

46. Способ по п.22, где последовательность нуклеотидных оснований представляет собой последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 45.

47. Способ по п.22, где последовательность нуклеотидных оснований представляет собой последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 52.

48. Способ по п.22, где последовательность нуклеотидных оснований представляет собой последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 166.

49. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где композиция содержит модифицированный олигонуклеотид или его соль и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

50. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где модифицированный олигонуклеотид непосредственно или косвенно ингибирует экспрессию коллагена, или эластина, или и того, и другого для лечения келоида, предотвращения образования, повторного образования или роста келоида, лечения гипертрофического рубца, предотвращения образования, повторного образования или роста гипертрофического рубца, уменьшения образования рубца в месте повреждения, лечения уже имеющегося рубца, уменьшения образования фиброзного поражения в месте повреждения или лечения уже имеющегося фиброзного поражения.

51. Способ по любому из пп.1-3 или 5, дополнительно включающий введение субъекту второго соединения.

52. Способ по п.51, где второе соединение представляет собой антисмысловое соединение, направленно действующее на ту же или другую последовательность.

53. Способ по п.52, где модифицированный олигонуклеотид и второе соединение вводят одновременно.

54. Способ по п.52, где модифицированный олигонуклеотид и второе соединение вводят последовательно.

55. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где модифицированный олигонуклеотид представлен в конъюгате с группировкой, усиливающей проникновение соединения в субъект и/или увеличивающей время удержания соединения в субъекте, где время удержания составляет предпочтительно от 7 до 60 суток.

56. Способ по п.55, где группировка представляет собой полиэтиленгликоль, гиалуроновую кислоту, холестерин, адамантануксусную кислоту, 1-пиренмасляную кислоту, дигидротестостерон, 1,3-бис-О-(гексадецил)глицерин, гексадецилглицерин, гексадециламин, геранилоксигексил, пальмитиновую кислоту, миристиновую кислоту, спермин, спермидин, фолиевую кислоту, витамин Е, углеводную группировку, пептид (включая спираль Antennapedia, фрагменты Tat вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), интегринсвязывающий пептид), транспортин или порфирин.

57. Способ по любому из пп.1-56, где модифицированный олигонуклеотид вводят в системе доставки, усиливающей проникновение соединения в субъект и/или увеличивающей время удержания соединения в субъекте, где время удержания составляет предпочтительно от 7 до 60 суток.

58. Способ по п.57, где система доставки содержит катионный липид, липосому, микрочастицу, наночастицу, жидкую композицию со взвешенными частицами с лекарственным средством или без него в растворе для немедленного высвобождения или с депо лекарственного средства в частицах (в частности, частицах PLGA (сополимер молочной и гликолевой кислот) и поли-Arg), жидкую композицию, образующую гель после инъекций, такую как термореактивные/чувствительные жидкости (например, плюрониновые гели), жидкости, содержащие полимер и лекарственное средство в биологически совместимом растворителе, выпадающие в осадок при разведении растворителя биологическими жидкостями (например, атригель), гель, полутвердую композицию, такую как гидрогель (с матричным каркасом или в форме распыляемого раствора), порошок для нанесения во время хирургического вмешательства, рассасывающийся шовный материал, быстрорастворимый гель или полимерную полоску.

59. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где модифицированный олигонуклеотид вводят субъекту после хирургического удаления келоида, рубца или фиброзного поражения.

60. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где повреждение кожи является результатом хирургического разреза, биопсии, прокола кожи, удаления кожи, ожога или раны.

61. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где эффективное количество составляет

приблизительно 5 мг модифицированного олигонуклеотида на инъекцию на линейный сантиметр келоида, гипертрофического рубца, повреждения кожи, места повреждения, уже имеющегося рубца или уже имеющегося фиброзного поражения.

62. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где модифицированный олигонуклеотид вводят на протяжении до 6 месяцев.

63. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где модифицированный олигонуклеотид вводят на протяжении до 1 года.

64. Способ по любому из пп.1-3 или 5, дополнительно включающий введение субъекту другого терапевтического агента.

65. Способ по п.64, где такой другой терапевтический агент представляет собой стероид, силиконовую повязку, трансформирующий фактор роста- $\beta 3$ (TGF- $\beta 3$) (то есть ювисту (Juvista)), коллагеназу (то есть ксифлекс (Xyflex)), 17β -эстрадиол (то есть зестим (Zesteem)), интерлейкин-10 (IL-10) (то есть преваскар (Prevascar)), манноза-6-фосфат (то есть ювидекс (Juvidex)), агент, расслабляющий гладкие мышцы (то есть AZX100, синтетический пептид из 24 аминокислот), терапию стволовыми клетками (то есть GBT009), сывороточный амилоидный белок, антитела против интегрина $\alpha v\beta 6$, фактора роста соединительной ткани (CTGF), TGF- β или молекулы, ингибирующие активность ALK-4 и/или ALK-5 (рецепторов TGF-бета), любой ингибитор, разработанный для блокады активности TNF (фактор некроза опухоли) (например, этанерцепт), окклюзионный перевязочный материал, компрессионную терапию, криохирургическое вмешательство, хирургическое удаление, лечение лазером, лучевую терапию, терапию интерфероном, блеомицин, 5-фторурацил, верапамил, крем с имиквимодом, способный стимулировать заживление ран, такой как дермаграфт (Dermagraft), апплиграф (Apligraf), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) (регранекс (Regranex)), электрическую стимуляцию, «факторы роста» как группу, перевязочный материал как группу, подслизистую основу тонкой кишки (SIS), промогран (Promogran), гипербарический кислород или их комбинации.

66. Способ по п.23, где модифицированный олигонуклеотид вводят посредством композиции, ультразвука, электропорации, ионофореза или микроиглы.

67. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где модифицированный олигонуклеотид вводят рядом с келоидом, гипертрофическим рубцом, повреждением кожи, местом повреждения, уже имеющимся рубцом или уже имеющимся фиброзным поражением.

68. Способ по п.67, где модифицированный олигонуклеотид вводят по всей длине келоида, гипертрофического рубца, повреждения кожи, места повреждения, уже имеющегося рубца или уже имеющегося фиброзного поражения.

69. Способ по п.67, где модифицированный олигонуклеотид вводят вдоль каждой стороны келоида, гипертрофического рубца, повреждения кожи, места повреждения, уже имеющегося рубца или уже имеющегося фиброзного поражения.

70. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где модифицированный олигонуклеотид вводят непосредственно в келоид, гипертрофический рубец, повреждение кожи, место повреждения, уже имеющийся рубец или уже имеющееся фиброзное поражение.

71. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где модифицированный олигонуклеотид вводят внутрикожно.

72. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где модифицированный олигонуклеотид вводят внутрикожно методикой продольной инъекции.

73. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где модифицированный олигонуклеотид вводят подкожно.

74. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где модифицированный олигонуклеотид вводят местно.

75. Способ по любому из пп.1-3 или 5, где субъект генетически предрасположен к

образованию келоидов или гипертрофических рубцов, или и того, и другого.

76. Набор для осуществления способа по любому из пп.1-75, содержащий:

- а) устройство, предварительно заполненное композицией, содержащей модифицированный олигонуклеотид; и
- б) инструкцию по применению.

RU 20131313102 A

RU 2013134403 A