

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047168**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.06.17

(21) Номер заявки
202290353

(22) Дата подачи заявки
2020.07.16

(51) Int. Cl. **C12N 15/113** (2010.01)
A61K 31/712 (2006.01)
A61K 31/7125 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ

(31) 62/876,360

(32) 2019.07.19

(33) US

(43) 2022.08.15

(86) PCT/US2020/042312

(87) WO 2021/016032 2021.01.28

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БАЙОДЖЕН МА ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Лавдей Кеннет Суоуп, Бай Фынцзюй
Джуди, Ист Лилли, Фарвелл Уилдон Р.
(US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) FINKEL RICHARD S. ET AL.: "Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study", THE LANCET, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 388, no. 10063, 7 December 2016 (2016-12-07), pages 3017-3026, XP029849269, ISSN: 0140-6736, DOI:10.1016/50140-6736(16)31408-8, the whole document

RICHARD S. FINKEL ET AL.: "Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 377, no. 18, 2 November 2017 (2017-11-02), pages 1723-1732, XP055528610, US ISSN: 0028-4793, DOI:10.1056/NEJMoal702752, the whole document

WO-A1-2014110291

WO-A1-2016040748

DERENDORF H. ET AL.: "Modeling of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) relationships: concepts and perspectives", PHARMACEUTICAL RESEARCH, SPRINGER NEW YORK LLC, US, vol. 16, no. 2, 1 February 1999 (1999-02-01), pages 176-185, XP002383973, ISSN: 0724-8741, DOI:10.1023/A:1011907920641, the whole document

C. CIFUENTES-DIAZ ET AL.: "Neurofilament accumulation at the motor endplate and lack of axonal sprouting in a spinal muscular atrophy mouse model", HUMAN MOLECULAR GENETICS, vol. 11, no. 12, 1 June 2002 (2002-06-01), pages 1439-1447, XP055574986, DOI: 10.1093/hmg/11.12.1439, the whole document

(57) В изобретении показаны способы лечения или предотвращения спинальной мышечной атрофии. Указаны эффективные режимы дозирования. Также представлены биомаркеры и наборы.

B1

047168

047168 B1

Перекрестная ссылка на родственную заявку

В данной заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США. № 62/876360, поданной 19 июля 2019 г., содержания которой включены в настоящий документ посредством ссылки во всей их полноте.

Область техники

Данное раскрытие в общем относится к способам лечения и предотвращения спинальной мышечной атрофии и эффективным режимам дозирования.

Уровень техники

Спинальная мышечная атрофия (СМА) является генетическим, нейродегенеративным нарушением, что характеризуется потерей спинномозговых моторных нейронов в переднем роге спинного мозга, что приводит к атрофии произвольных мышц конечностей и туловища. СМА представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание с ранним началом и с частотой от 8,5 до 10,3 на 100000 живорожденных, это наиболее распространенная моногенетическая причина смертности младенцев и основная причина детской смертности в США. Естественное течение СМА включает 4 главных признанных фенотипа, которые зависят от возраста начала и достигнутых двигательных способностей. СМА I типа (начавшаяся во младенчестве СМА) является наиболее тяжелой формой с началом от рождения или в пределах 6 месяцев, и обычно приводит к смерти в течение 2 лет. Дети со СМА I типа неспособны сидеть или ходить. СМА с поздним началом может быть разделена на СМА II типа и III типа. СМА II типа (проявляемая в возрасте от 6 до 18 месяцев) является промежуточной формой, и пациенты способны сидеть, но не могут стоять или ходить. У пациентов со СМА III типа обычно развивается СМА после 18 месяцев, и они способны сидеть и ходить, но могут становиться более тяжелыми и все более недееспособными. У пациентов с приобретенной СМА или СМА IV типа начало заболевания возникает после 18 лет, и у них обычная ожидаемая продолжительность жизни.

Молекулярной основой СМА является потеря обеих копий гена выживания двигательных нейронов 1 (SMN1), который кодирует белок, что является частью мультибелкового комплекса, который, как считается, участвует в биогенезе мРНК и рециклинге. Почти идентичный ген, SMN2, существует в дублированной области на хромосоме 5q13 и модулирует тяжесть заболевания. Экспрессия нормального гена SMN1 приводит исключительно к экспрессии белка выживаемости мотонейронов (SMN). Хотя SMN1 и SMN2 обладают потенциалом кодировать один и тот же белок, SMN2 содержит трансляционно молчащую мутацию в положении +6 экзона 7, что приводит к неэффективному включению экзона 7 в транскриптах SMN2. Таким образом, преобладающая форма SMN2 представляет собой усеченную версию, отсутствующий экзон 7, который является нестабильным и неактивным (Cartegni and Krainer, Nat. Genet., 30:377-384 (2002)). Экспрессия гена SMN2 приводит к приблизительно 10-20% белка SMN и 80-90% нестабильного/нефункционального белка SMNdelta7. Белок SMN играет общепризнанную роль в сборке сплайсосомы и может также опосредовать миграцию мРНК в аксон и нервное окончание нейронов.

У людей есть переменное число копий гена SMN2 (от 0 до 8 копий). Число копий SMN2 и полученное количество полноразмерного белка SMN, что экспрессируются у пациентов со СМА, коррелирует с тяжестью заболевания СМА, и, таким образом, SMN2 является ключевым модификатором фенотипа заболевания.

Антисмысловая технология является эффективным средством для модуляции экспрессии одного или более конкретных генных продуктов, включая альтернативные сплайсированные продукты, и является уникально применимой во многих терапевтических, диагностических и исследовательских целях. Принцип, лежащий в основе антисмысловой технологии, заключается в том, что антисмысловое соединение, которое гибридизируется до целевой нуклеиновой кислоты, модулирует активности экспрессии генов, такие как транскрипция, сплайсинг или трансляция одним из некоторого количества антисмысловых механизмов. Специфичность последовательности антисмысловых соединений делает их чрезвычайно привлекательными в качестве инструментов для проверки мишеней и функционализации генов, а также в качестве терапевтических средств для селективного модулирования экспрессии генов, что вовлечены в заболевание. Определенные антисмысловые соединения, которые комплементарны пре-мРНК SMN2, известны из области техники. См., например, WO 2007/002390.

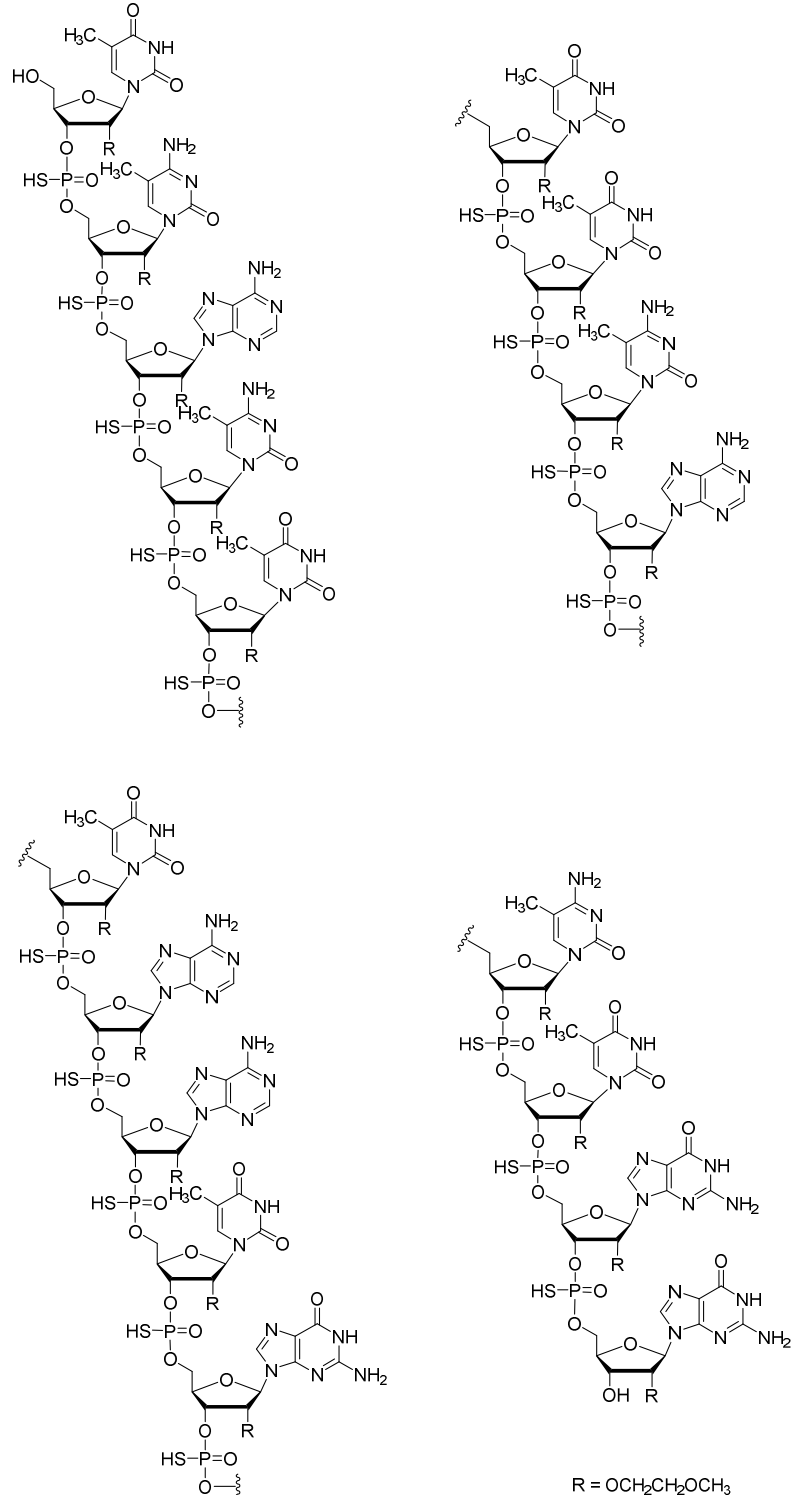
SPINRAZA® представляет собой антисмысловое соединение, одобренное в США, Европе и других странах и регионах мира для лечения СМА у детей и взрослых пациентов в рекомендуемой дозировке 12 мг. При одобренной дозировке 12 мг SPINRAZA® обладает устойчивым профилем безопасности и обладает предложенной огромной пользой для пациентов со СМА. В контексте важности раннего вмешательства, особенно у пациентов с наиболее тяжелыми формами СМА, заявитель считал, что более быстрое достижение и поддержание более высоких концентраций SPINRAZA® у пациентов со СМА было бы полезным.

Сущность изобретения

Данная заявка относится к способам лечения или предотвращения СМА. Данное раскрытие описывает режимы дозирования для антисмысловых соединений, описанных в данном изобретении, которые быстро достигают и поддерживают более высокие концентрации антисмыслового соединения у

пациентов со СМА (по отношению к одобренному режиму дозирования SPINRAZA®) и, таким образом, дополнительно усиливают эффективность лечения.

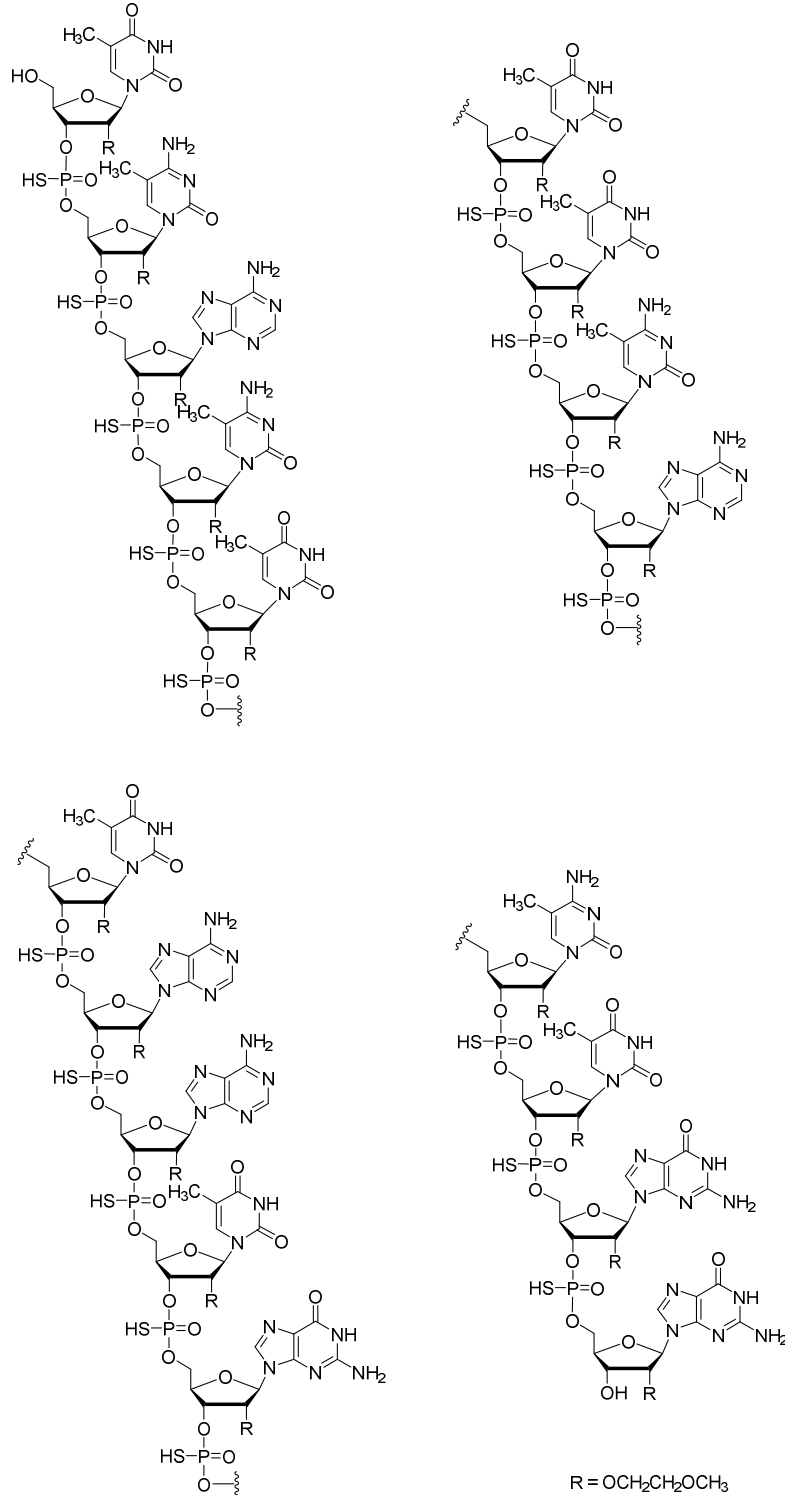
В одном аспекте данное раскрытие относится к способу лечения спинальной мышечной атрофии (СМА) у нуждающегося в этом субъекта-человека. Способ включает введение субъекту-человеку по меньшей мере двух насыщающих доз антисмыслового соединения, характеризующегося следующей структурой:



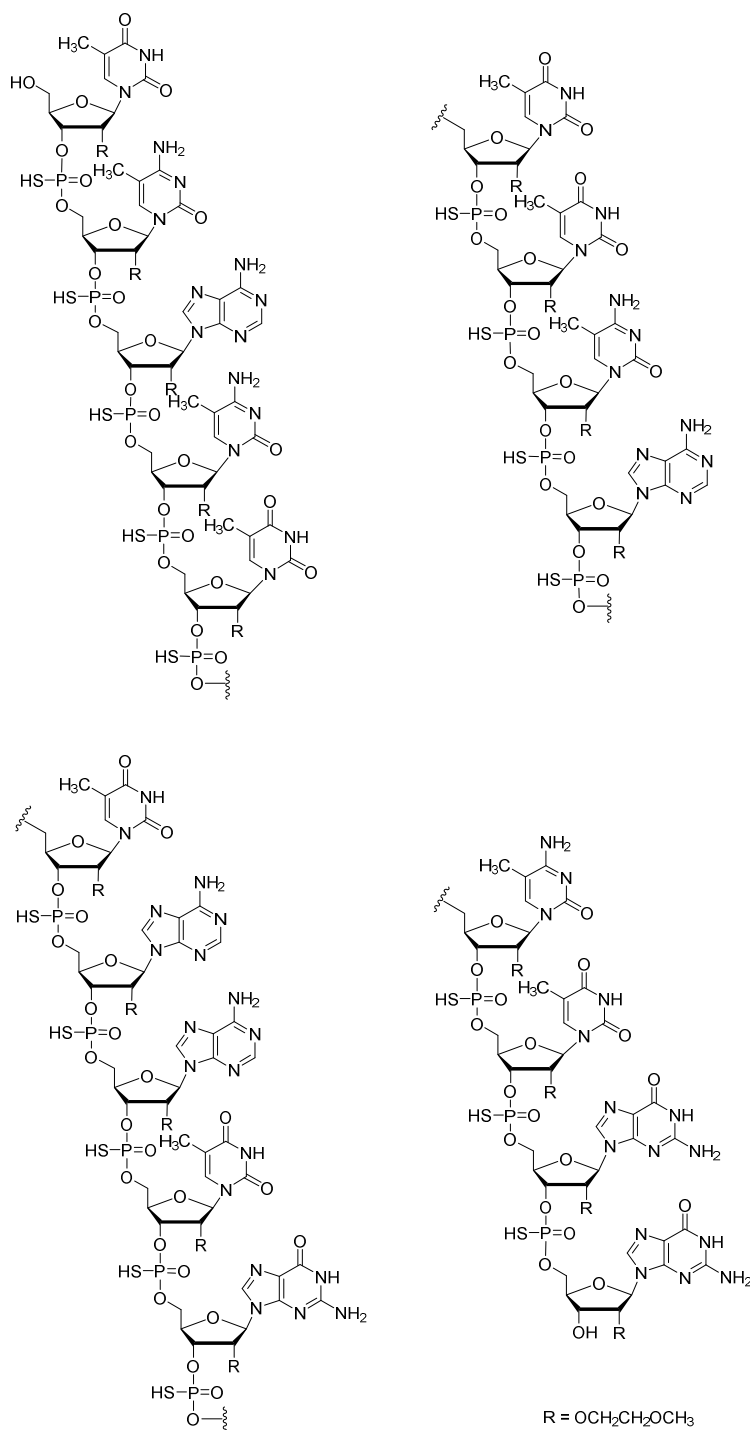
или его соли. Введение проводили интратекальной инъекцией (например, интратекальной болюсной инъекцией), и оно включает введение первой насыщающей дозы антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, которая является эквивалентной приблизительно 50 мг антисмыслового соединения; и второй насыщающей дозы антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, которая является эквивалентной приблизительно 50 мг антисмыслового соединения, вводимой через приблизительно 10-20 суток (например, через

приблизительно 10-18 суток, через приблизительно 12-16 суток или через приблизительно 14 суток) после введения первой насыщающей дозы.

В другом аспекте раскрытие описывает способ повышения уровней гена выживания двигательных нейронов-2 (SMN2) матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК), содержащей экзон 7, у субъекта-человека с мутациями в хромосоме 5q, которые связаны с дефицитом белка SMN. Способ включает введение субъекту-человеку по меньшей мере двух насыщающих доз антисмыслового соединения, характеризующегося следующей структурой:

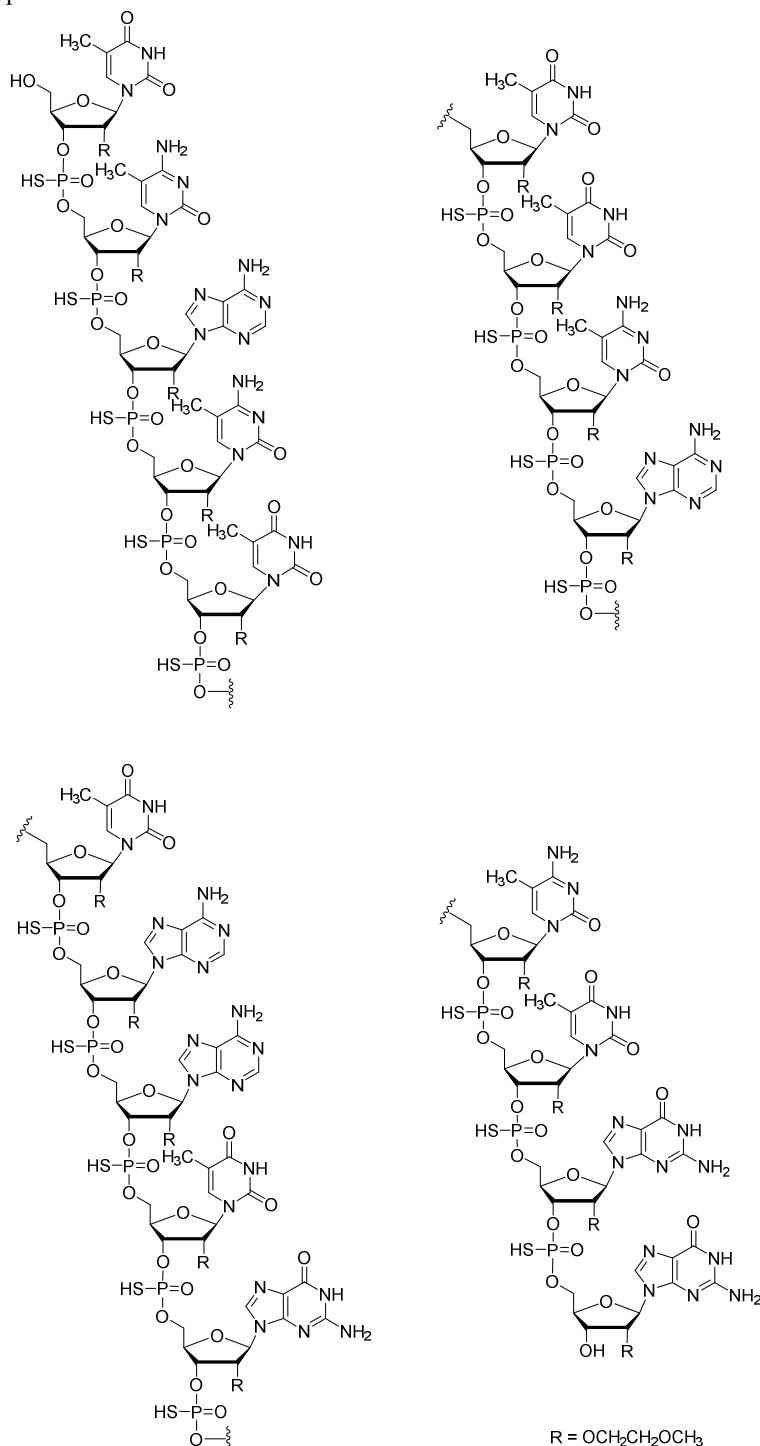


или его соли. Введение проводили интратекальной инъекцией (например, интратекальной болюсной инъекцией), и оно включает введение первой насыщающей дозы антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, которая является эквивалентной приблизительно 50 мг антисмыслового соединения; и второй насыщающей дозы антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, которая является эквивалентной приблизительно 50 мг



или его соли. Субъекту-человеку, которого лечили, ранее вводили одну или более доз антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, при этом одна или более ранее введенных доз были эквивалентны приблизительно 12 мг антисмыслового соединения. Способ включает введение субъекту-человеку интратекальной инъекцией (например, интратекальной болюсной инъекцией) насыщающей дозы антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, которая является эквивалентной приблизительно 50 мг антисмыслового соединения, вводимой через приблизительно 3-6 месяцев (например, через приблизительно 4-5 месяцев; или через приблизительно 4 месяца) после введения последней ранее введенной дозы, эквивалентной приблизительно 12 мг антисмыслового соединения; и одной или более поддерживающих доз антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, начиная через приблизительно 3-6 месяцев (например, через приблизительно 4-5 месяцев; или через приблизительно 4 месяца) после введения насыщающей дозы, и после этого с продолжением один раз приблизительно каждые 3-6 месяцев (например, приблизительно 4-5 месяцев; или приблизительно 4 месяца), при этом каждая поддерживающая доза эквивалентна приблизительно 28 мг антисмыслового соединения.

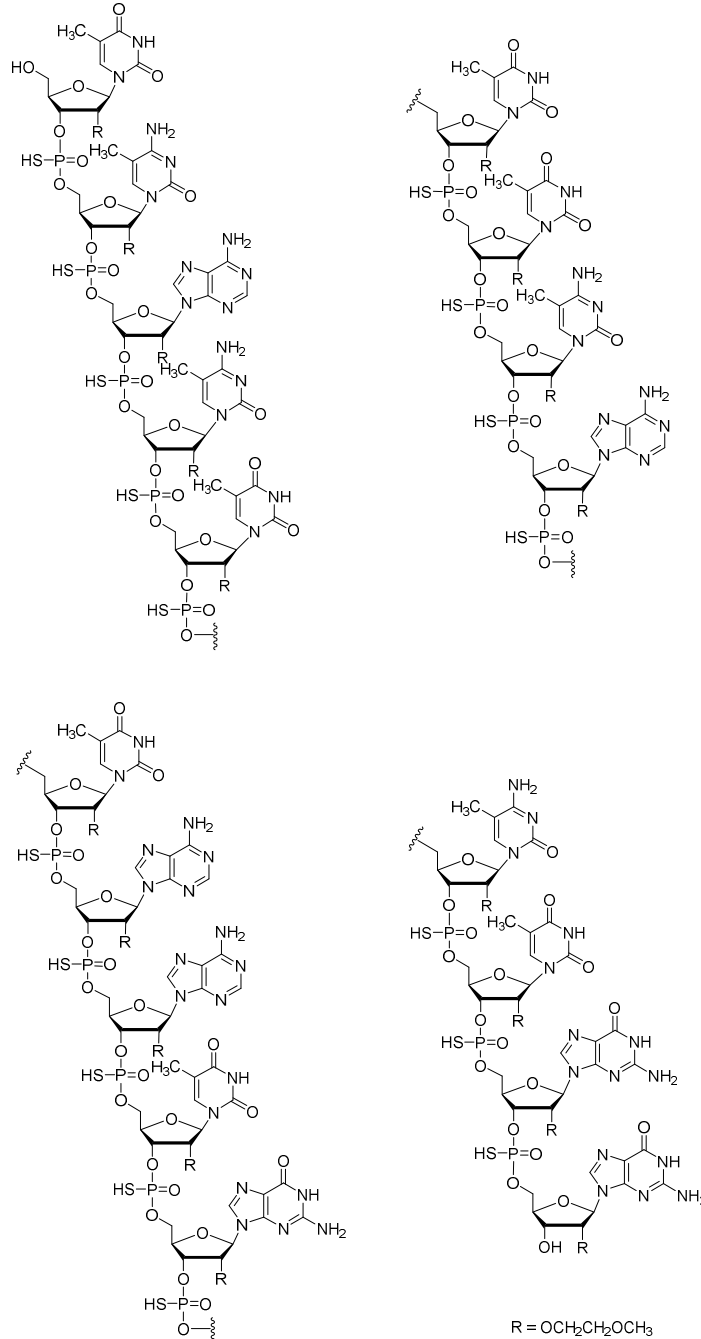
В другом аспекте раскрытие описывает способ повышения уровней SMN2 мРНК, содержащей экзон 7, у субъекта-человека с мутациями в хромосоме 5q, которые связаны с дефицитом белка SMN. Способ включает введение субъекту-человеку антисмыслового соединения, характеризующегося следующей структурой:



или его соли. Субъекту-человеку ранее вводили одну или более доз антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, при этом одна или более ранее введенных доз были эквивалентны приблизительно 12 мг антисмыслового соединения. Способ включает введение субъекту-человеку интратекальной инъекцией (например, интратекальной болюсной инъекцией) насыщающей дозы антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, которая является эквивалентной приблизительно 50 мг антисмыслового соединения, вводимой через приблизительно 3-6 месяцев (например, через приблизительно 4-5 месяцев; или через приблизительно 4 месяца) после введения последней ранее введенной дозы, эквивалентной приблизительно 12 мг антисмыслового соединения; и одной или более поддерживающих доз антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, начиная через приблизительно 3-6 месяцев (например, через

приблизительно 4-5 месяцев; или через приблизительно 4 месяца) после введения насыщающей дозы, и после этого с продолжением один раз приблизительно каждые 3-6 месяцев (например, приблизительно 4-5 месяцев; или приблизительно 4 месяца), при этом каждая поддерживающая доза эквивалентна приблизительно 28 мг антисмыслового соединения.

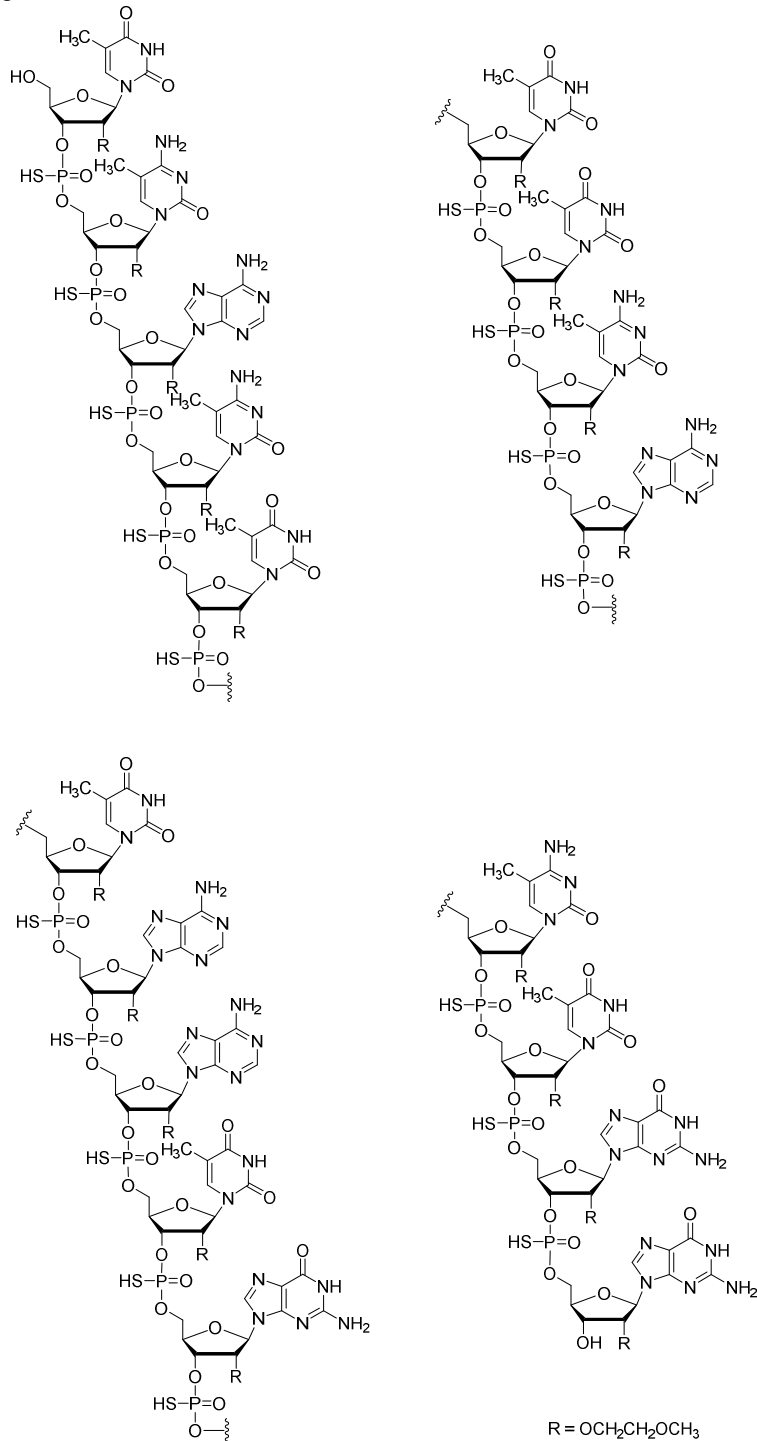
В другом аспекте представлен способ лечения спинальной мышечной атрофии (СМА) у нуждающегося в этом субъекта-человека. Способ включает введение субъекту-человеку антисмыслового соединения, характеризующегося следующей структурой:



или его соли. Субъекту-человеку ранее вводили одну или более доз антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, при этом одна или более ранее введенных доз были эквивалентны приблизительно 12 мг антисмыслового соединения. Способ включает введение субъекту-человеку интратекальной инъекцией (например, интратекальной болюсной инъекцией): первой насыщающей дозы антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, которая является эквивалентной приблизительно 28 мг антисмыслового соединения, вводимой через приблизительно 3-6 месяцев (например, через приблизительно 4-5 месяцев; или через приблизительно 4 месяца) после введения последней ранее введенной дозы, эквивалентной приблизительно 12 мг антисмыслового соединения; второй насыщающей дозы антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, которая является эквивалентной приблизительно 50 мг антисмыслового соединения, вводимой через приблизительно 3-6 месяцев (например, через

приблизительно 4-5 месяцев; или через приблизительно 4 месяца) после введения первой насыщающей дозы; и одной или более поддерживающих доз антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, начиная через приблизительно 3-6 месяцев (например, через приблизительно 4-5 месяцев; или через приблизительно 4 месяца) после введения второй насыщающей дозы, и после этого с продолжением один раз приблизительно каждые 3-6 месяцев (например, приблизительно 4-5 месяцев; или приблизительно 4 месяца), при этом каждая поддерживающая доза эквивалентна приблизительно 28 мг антисмыслового соединения.

В другом аспекте в раскрытии представлен способ повышения уровней SMN2 мРНК, содержащей экзон 7, у субъекта-человека с мутациями в хромосоме 5q, которые связаны с дефицитом белка SMN. Способ включает введение субъекту-человеку антисмыслового соединения, характеризующегося следующей структурой:



или его соли. Субъекту-человеку ранее вводили одну или более доз антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, при этом одна или более ранее введенных доз были эквивалентны приблизительно 12 мг антисмыслового соединения. Способ включает введение субъекту-

человеку интратекальной инъекцией (например, интратекальной болюсной инъекцией): первой насыщающей дозы антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, которая является эквивалентной приблизительно 28 мг антисмыслового соединения, вводимой через приблизительно 3-6 месяцев (например, через приблизительно 4-5 месяцев; или через приблизительно 4 месяца) после введения последней ранее введенной дозы, эквивалентной приблизительно 12 мг антисмыслового соединения; второй насыщающей дозы антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, которая является эквивалентной приблизительно 50 мг антисмыслового соединения, вводимой через приблизительно 3-6 месяцев (например, через приблизительно 4-5 месяцев; или через приблизительно 4 месяца) после введения первой насыщающей дозы; и одной или более поддерживающих доз антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, начиная через приблизительно 3-6 месяцев (например, через приблизительно 4-5 месяцев; или через приблизительно 4 месяца) после введения второй насыщающей дозы, и после этого с продолжением один раз приблизительно каждые 3-6 месяцев (например, приблизительно 4-5 месяцев; или приблизительно 4 месяца), при этом каждая поддерживающая доза эквивалентна приблизительно 28 мг антисмыслового соединения.

В некоторых случаях субъекту-человеку ранее вводили по меньшей мере четыре (например, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10), по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять или по меньшей мере десять доз антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, при этом каждая из по меньшей мере четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти или десяти ранее введенных доз была эквивалентна приблизительно 12 мг антисмыслового соединения.

В некоторых случаях из всех указанных способов у субъекта-человека СМА I типа; СМА II типа; СМА III типа; или СМА IV типа. В других случаях субъект-человек является предсимптомным для СМА.

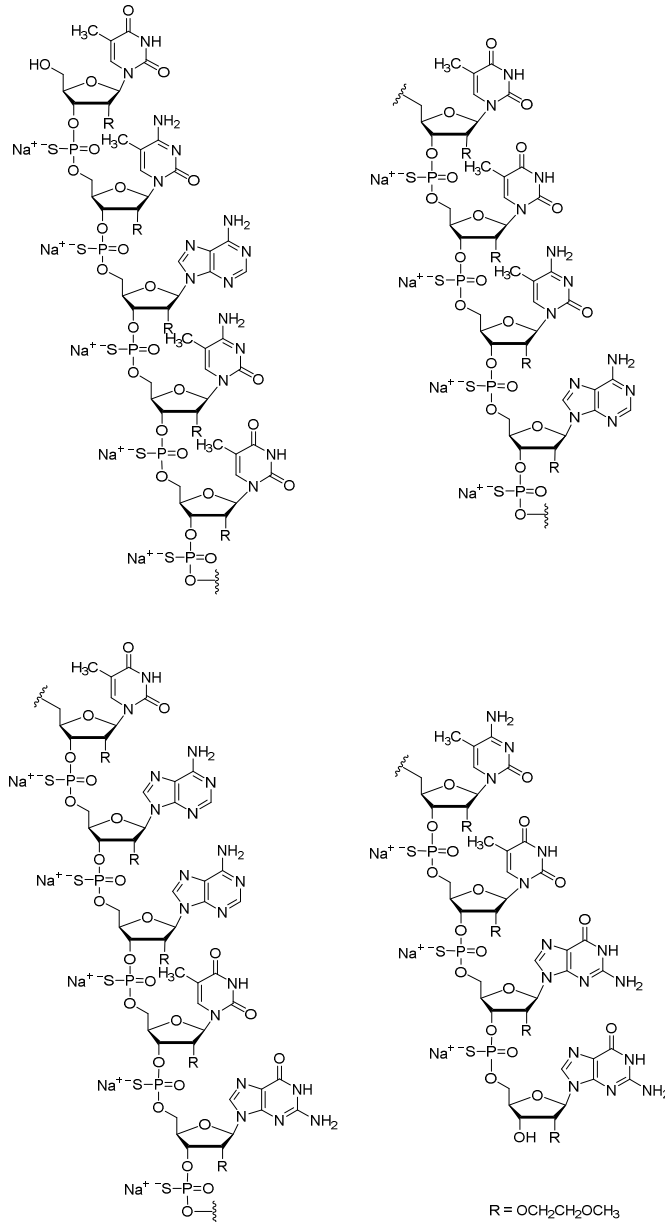
В некоторых случаях субъекту-человеку вводили антисмысловое соединение или его соль, описанные в данном изобретении, с применением иглы для спинальной анестезии.

В некоторых случаях антисмысловое соединение или его соль, описанные в данном изобретении, вводили в объеме инъекции 5,0 мл.

В некоторых случаях антисмысловое соединение или его соль, описанные в данном изобретении, растворяли в фосфатно-солевом буфере (ФСБ). В других случаях антисмысловое соединение или его соль, описанные в данном изобретении, растворяли в искусственной спинномозговой жидкости (ИСМЖ).

В определенных случаях солью антисмыслового соединения является натриевая соль.

В одном случае соль антисмыслового соединения характеризуется следующей структурой:



В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном изобретении, способ дополнительно включает стадию определения уровня нейрофиламента у субъекта-человека перед и/или после начала лечения. Уровни нейрофиламента могут быть использованы, например, для определения, реагирует ли субъект, которому ввели антисмысловое соединение или его соль, описанные в данном изобретении, на лечение и определение соответствующих дополнительных способов лечения субъекта.

В одном варианте осуществления способ включает: (i) измерение первого уровня нейрофиламента в первом биологическом образце, полученном от субъекта-человека перед началом лечения; (ii) введение антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, субъекту-человеку по любому из способов, описанных в данном изобретении; и (iii) измерение уровня нейрофиламента в последующем (например, втором) биологическом образце, полученном от субъекта-человека после введения по меньшей мере одной насыщающей дозы

В одном варианте осуществления способ включает: (i) измерение первого уровня нейрофиламента в первом биологическом образце, полученном от субъекта-человека перед началом лечения; (ii) введение антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, субъекту-человеку по любому из способов, описанных в данном изобретении; и (iii) измерение уровня нейрофиламента в последующем (например, втором) биологическом образце, полученном от субъекта-человека после введения всех насыщающих доз.

В одном варианте осуществления способ включает: (i) измерение первого уровня нейрофиламента в первом биологическом образце, полученном от субъекта-человека перед началом лечения; (ii) введение антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, субъекту-человеку по любому из способов, описанных в данном изобретении; и (iii) измерение уровня нейрофиламента в последующем (например, втором) биологическом образце, полученном от субъекта-человека после

введения всех насыщающих доз и по меньшей мере одной поддерживающей дозы антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении.

В одном примере последующий (например, второй) уровень нейрофиламента ниже, чем первый уровень нейрофиламента (например, второй уровень нейрофиламента снижен по меньшей мере на 50% по сравнению с первым уровнем нейрофиламента), и способ дополнительно включает введение или другой насыщающей дозы, или другой поддерживающей дозы, каждая описана в данном изобретении, при соответствующих интервалах дозирования, как описано в данном изобретении.

В другом примере последующий (например, второй) уровень нейрофиламента равен или выше, чем первый уровень нейрофиламента, и способ дополнительно включает введение дополнительных доз антисмыслового соединения или его соли, как описано в данном изобретении, субъекту-человеку, при этом каждая из дополнительных доз антисмыслового соединения или его соли находится в увеличенном количестве и/или с сокращенным интервалом дозирования по сравнению с последней дозой, введенной перед измерением последующего (например, второго) уровня нейрофиламента.

В некоторых вариантах осуществления нейрофиламент представляет собой тяжелую цепь нейрофиламента (NF-H, например, pNF-H), среднюю/промежуточную цепь (NF-M) или легкую цепь (NF-L).

В некоторых вариантах осуществления первым и вторым биологическими образцами являются кровь, сыворотка, плазма или спинномозговая жидкость.

Термин "приблизительно" в контексте количества, например, приблизительно X мг означает $\pm 10\%$, таким образом, "приблизительно 50 мг" охватывает от 45 до 55 мг. Термин "приблизительно" в контексте X суток означает ± 3 суток, таким образом, "приблизительно 10 суток" охватывает от 7 до 13 суток. Термин "приблизительно" в контексте X месяцев означает ± 1 неделя, таким образом, "приблизительно 4 месяцев" охватывает за неделю до и после отметки 4 месяца.

Если не указано иное, все употребляемые в настоящем документе технические и научные термины имеют то же значение, которое, как правило, подразумевается средним специалистом в данной области техники, к которой относится данное изобретение. Несмотря на то, что способы и материалы, аналогичные или эквивалентные тем, которые описаны в данном документе, можно применять на практике или при испытании данного изобретения, иллюстративные способы и материалы описаны ниже. Все публикации, заявки на патенты, патенты и другие ссылки, упомянутые в данном документе, полностью включены в данный документ посредством ссылки. В случае противоречия данная заявка, включающая определения, будет иметь преимущественную силу. Материалы, способы и примеры являются исключительно иллюстративными и не предназначены быть ограничивающими.

Другие признаки и преимущества данного изобретения будут очевидны из следующего подробного описания и из формулы изобретения.

Краткое описание графических материалов

На чертеже показано соотношение между СМЖ $C_{\text{ост}}$ и СНОР-INTEND (изменение по сравнению с исходным уровнем) с фиксированным E_0 и E_{max} (E = эффективность). Пунктирная (длинная), сплошная и пунктирная (более короткая) линия представляет прогнозируемое соотношение РК/PD, если E_{max} зафиксировано при 10, 25 и 40 соответственно. Данные наблюдения разделяли на основе 10 квантилей значений СМЖ $C_{\text{ост}}$. Пустые и заполненные круги представляют среднее наблюдаемое и прогнозируемое изменение в СНОР-INTEND по сравнению с исходным уровнем, соответственно.

Подробное описание

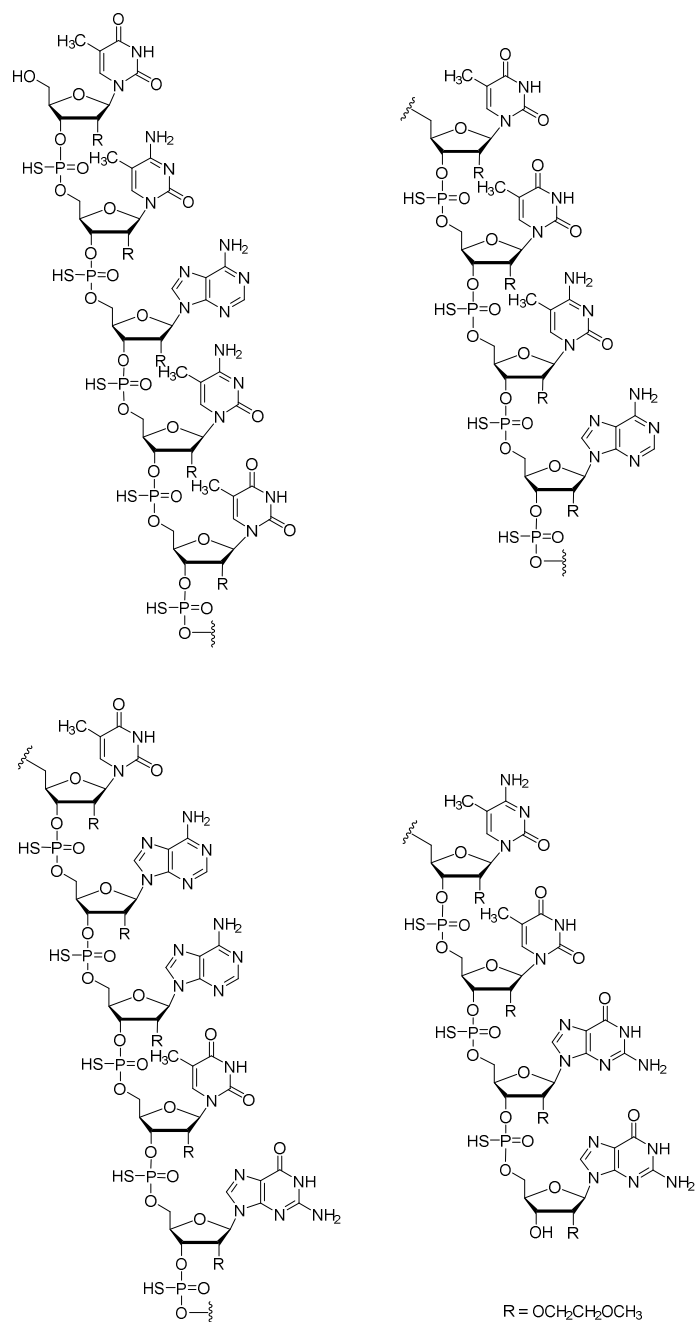
Данное раскрытие относится к способам лечения или предотвращения СМА с применением эффективных режимов дозирования антисмыслового соединения или его соли, каждый описан в данном изобретении. Способы применимы для лечения и/или предотвращения СМА у детей и взрослых пациентов.

Пациенты со СМА (тип I, II, III, IV и предсимптомные) могут достигать большего улучшения двигательной функции и основных этапов развития моторики при антисмысловой экспозиции лекарственного средства, что выше, чем концентрации, достигнутые при текущем режиме дозирования SPINRAZA®.

Антисмысловые соединения

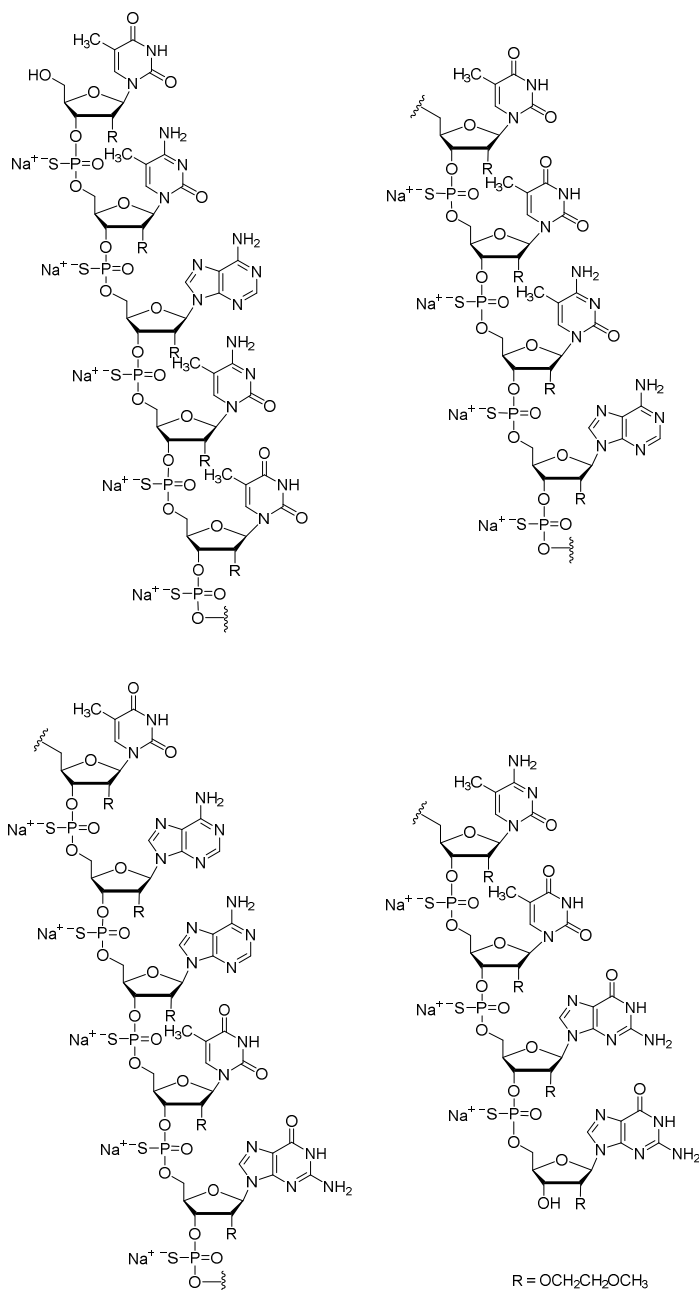
Иллюстративное антисмысловое соединение для применения в данном изобретении имеет последовательность нуклеиновых оснований: TCACTTTCATAATGCTGG (SEQ ID NO: 1), где каждый нуклеозид имеет модификацию 2'-O-(2-метоксиэтил) (МОЕ); каждая межнуклеозидная связь олигонуклеотида представляет собой фосфоротиоатную связь; и каждый "C" в последовательности представляет собой 5-метилцитозин.

Форма свободной кислоты такого антисмыслового соединения (также называется нусинерсен) показана ниже:



В некоторых случаях использовали соль такого антисмыслового соединения (например, фармацевтически приемлемую соль). В некоторых случаях соль может быть натриевой (также называется нусинерсен натрия или нусинерсеновая натриевая соль). В других случаях соль может быть калиевой.

Иллюстративная соль такого антисмыслового соединения показана ниже:



Антисмысловое соединение представляет собой нусинерсен, а его натриевая соль представляет собой нусинерсен натрия или нусинерсеновую натриевую соль. 2,40 мг нусинерсена эквивалентны 2,53 мг нусинерсеновой натриевой соли. Доза нусинерсена натрия, которая эквивалентна 50 мг нусинерсена, равна 52,71 мг нусинерсеновой натриевой соли. Доза нусинерсена натрия, которая эквивалентна 28 мг нусинерсена, равна 29,52 мг нусинерсеновой натриевой соли. Доза нусинерсена натрия, которая эквивалентна 12 мг нусинерсена, равна 12,65 мг нусинерсеновой натриевой соли.

Антисмысловое соединение или его соль могут быть получены в виде раствора для инъекции интратекальным введением.

Антисмысловые соединения, описанные в данном изобретении, могут быть использованы для лечения или предотвращения СМА у нуждающегося в этом субъекта-человека. В некоторых случаях СМА представляет собой СМА I типа. В других случаях СМА представляет собой СМА II типа. В определенных случаях СМА представляет собой СМА III типа. В некоторых случаях СМА представляет собой СМА IV типа. В других случаях субъект-человек является предсимптомным для СМА.

Фармацевтические композиции

Данное раскрытие также относится к фармацевтическим композициям, содержащим антисмысловое соединение или его соль, описанные в данном изобретении. В определенных случаях такие фармацевтические композиции включают или состоят из стерильного солевого раствора и антисмыслового соединения или его соли. В некоторых случаях такие фармацевтические композиции

представляют собой стерильные, буферные, изотонические растворы. В некоторых случаях фармацевтические композиции не содержат консервантов.

Антисмысловые соединения или их соли, описанные в данном изобретении, могут быть смешаны с фармацевтически приемлемыми активными и/или инертными веществами для получения фармацевтических композиций или составов. Композиции и способы составления фармацевтических композиций зависят от ряда критериев, включая, но не ограничиваясь ими, способ введения, степень тяжести заболевания или дозу, которую необходимо ввести.

Антисмысловые соединения или их соль могут быть использованы в фармацевтических композициях путем комбинирования таких соединений с подходящим фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем. В определенных случаях фармацевтически приемлемый разбавитель представляет собой фосфатно-солевой буфер (ФСБ). В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемый разбавитель представляет собой искусственную спинномозговую жидкость (иСМЖ).

В определенных вариантах осуществления состав иСМЖ характеризуется значением рН 7,2. Значение рН композиции может быть доведено, если необходимо, при помощи хлористоводородной кислоты или гидроксида натрия в течение составления. В некоторых случаях фармацевтическая композиция включает антисмысловое соединение или его соль (например, натриевую соль), описанные в данном изобретении, в концентрации приблизительно 10,0 мг/мл. В определенных случаях фармацевтическая композиция включает антисмысловое соединение или его соль (например, натриевую соль), описанные в данном изобретении, в концентрации 10,0 мг/мл. В других случаях фармацевтическая композиция включает антисмысловое соединение или его соль (например, натриевую соль), описанные в данном изобретении, в концентрации приблизительно 5,6 мг/мл. В некоторых случаях фармацевтическая композиция включает антисмысловое соединение или его соль (например, натриевую соль), описанные в данном изобретении, в концентрации 5,6 мг/мл. В определенных случаях фармацевтическая композиция включает антисмысловое соединение или его соль (например, натриевую соль), описанные в данном изобретении, в концентрации от 3,6 до 10,0 мг/мл. В других случаях фармацевтическая композиция включает антисмысловое соединение или его соль (например, натриевую соль), описанные в данном изобретении, в концентрации от 4,8 до 10,0 мг/мл. Еще в других случаях фармацевтическая композиция включает антисмысловое соединение или его соль (например, натриевую соль), описанные в данном изобретении, в концентрации от 5,6 до 10,0 мг/мл.

В некоторых случаях фармацевтическая композиция включает приблизительно 50 мг антисмыслового соединения или его соли (например, натриевую соль), описанных в данном изобретении. В некоторых случаях фармацевтическая композиция включает 50 мг антисмыслового соединения или его соли (например, натриевую соль), описанных в данном изобретении. В других случаях фармацевтическая композиция включает приблизительно 28 мг антисмыслового соединения или его соли (например, натриевую соль), описанных в данном изобретении. В некоторых случаях фармацевтическая композиция включает 28 мг антисмыслового соединения или его соли (например, натриевую соль), описанных в данном изобретении. В некоторых случаях фармацевтическая композиция составлена в ФСБ или иСМЖ. В определенных случаях фармацевтическая композиция составлена для интратекального введения.

В одном случае данное раскрытие относится к фармацевтической композиции, содержащей 50 мг антисмыслового соединения или его соли, раскрытых в данном изобретении, в 5 мл объема фармацевтического вспомогательного вещества (например, иСМЖ, ФСБ), таким образом концентрация антисмыслового соединения составляет 10 мг/мл. В определенных случаях фармацевтическая композиция составлена для интратекального введения (например, интратекальная болюсная инъекция).

В другом случае данное раскрытие относится к фармацевтической композиции, содержащей 28 мг антисмыслового соединения или его соли, раскрытых в данном изобретении, в 5 мл объема фармацевтического вспомогательного вещества (например, иСМЖ, ФСБ), таким образом концентрация антисмыслового соединения составляет 5,6 мг/мл. В определенных случаях фармацевтическая композиция составлена для интратекального введения (например, интратекальная болюсная инъекция).

Фармацевтические композиции, содержащие антисмысловые соединения, охватывают любые фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры или соли таких сложных эфиров. Соответственно, например, раскрытие также относится к фармацевтически приемлемым солям антисмысловых соединений, пролекарствам, фармацевтически приемлемым солям таких пролекарств и другим биоэквивалентам. Подходящие фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваясь ими, соли натрия и калия.

Способы лечения

В данном раскрытии описан способ лечения или предотвращения спинальной мышечной атрофии (СМА) у субъекта-человека. В одном случае СМА представляет собой СМА I типа. В другом случае СМА представляет собой СМА II типа. В еще одном случае СМА представляет собой СМА III типа. В другом случае СМА представляет собой СМА IV типа. В определенных случаях субъект-человек является предсимптомным для СМА.

Данное раскрытие также относится к способу увеличения включения экзона 7 в SMN2 транскриптах матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) и продуцированию полноразмерного белка SMN у субъекта-человека, у которого потеря обеих функциональных копий гена SMN1.

Также описан способ увеличения включения экзона 7 в транскриптах SMN2 матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) у субъекта-человека с мутациями в гене SMN1, что приводит к функциональному дефициту белка SMN.

Кроме того, данное раскрытие относится к способу повышения уровней SMN2 мРНК, содержащей экзон 7, у субъекта-человека с мутациями в хромосоме 5q, что связано с или приводит к дефициту белка SMN. Субъект-человек может иметь делецию гомозиготного гена, замещение или быть сложным гетерозиготным.

Способы включают введение нуждающемуся в этом субъекту-человеку антисмыслового соединения, описанного в данном изобретении, или его соли (например, натриевой соли). Субъект-человек может быть взрослым или ребенком.

В одном случае субъекту-человеку вводили дозу антисмыслового соединения, примененного для лечения СМА, или его фармацевтически приемлемую соль путем инъекции в интратекальное пространство субъекта-человека. Интратекальное введение может быть выполнено при помощи поясничной пункции (т.е., спинномозговая пункция). Введение может быть выполнено при помощи болюсной инъекции. В одном случае введение проводили интратекальной болюсной инъекцией.

В одном случае антисмысловое соединение, которое вводили субъекту-человеку, включает или состоит из последовательности нуклеиновых оснований, изложенных в SEQ ID NO:1, где каждая межнуклеозидная связь олигонуклеотида представляет собой фосфоротиоатную связь, каждый нуклеозид олигонуклеотида представляет собой 2'-МОЕ нуклеозид и каждый С представляет собой 5-метилцитозин.

В определенных случаях первую дозу антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, вводили, если субъекту менее одной недели. В определенных случаях первую дозу антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, вводили, если субъекту менее одного месяца. В определенных случаях первую дозу антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, вводили, если субъекту менее 3 месяцев. В определенных случаях первую дозу антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, вводили, если субъекту менее или равно 6 месяцев. В определенных случаях первую дозу антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, вводили, если субъекту более 6 месяцев. В определенных случаях первую дозу антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, вводили, если субъекту менее одного года. В определенных случаях первую дозу антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, вводили, если субъекту менее 2 лет. В определенных случаях первую дозу антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, вводили, если субъекту менее 15 лет. В определенных случаях первую дозу антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, вводили, если субъекту более 15 лет. В определенных случаях первую дозу антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, вводили, если субъекту от 1 до менее чем 18 лет. В определенных случаях первую дозу антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, вводили, если субъекту 18 лет или более.

В определенных случаях субъект-человек имеет число копий SMN2 1. В других случаях субъект-человек имеет число копий SMN2 2. В некоторых случаях субъект-человек имеет число копий SMN2 3. В других случаях субъект-человек имеет число копий SMN2 4. В определенных случаях субъект-человек имеет число копий SMN2 5.

В некоторых случаях антисмысловые соединения или их соли, описанные в данном изобретении, вводили в виде интратекальной болюсной инъекции. В некоторых случаях антисмысловые соединения или их соли, описанные в данном изобретении, вводили путем однократной интратекальной болюсной люмбарной пункции. В определенных вариантах осуществления объем интратекальной болюсной люмбарной пункции составляет 5 мл.

Режим дозирования

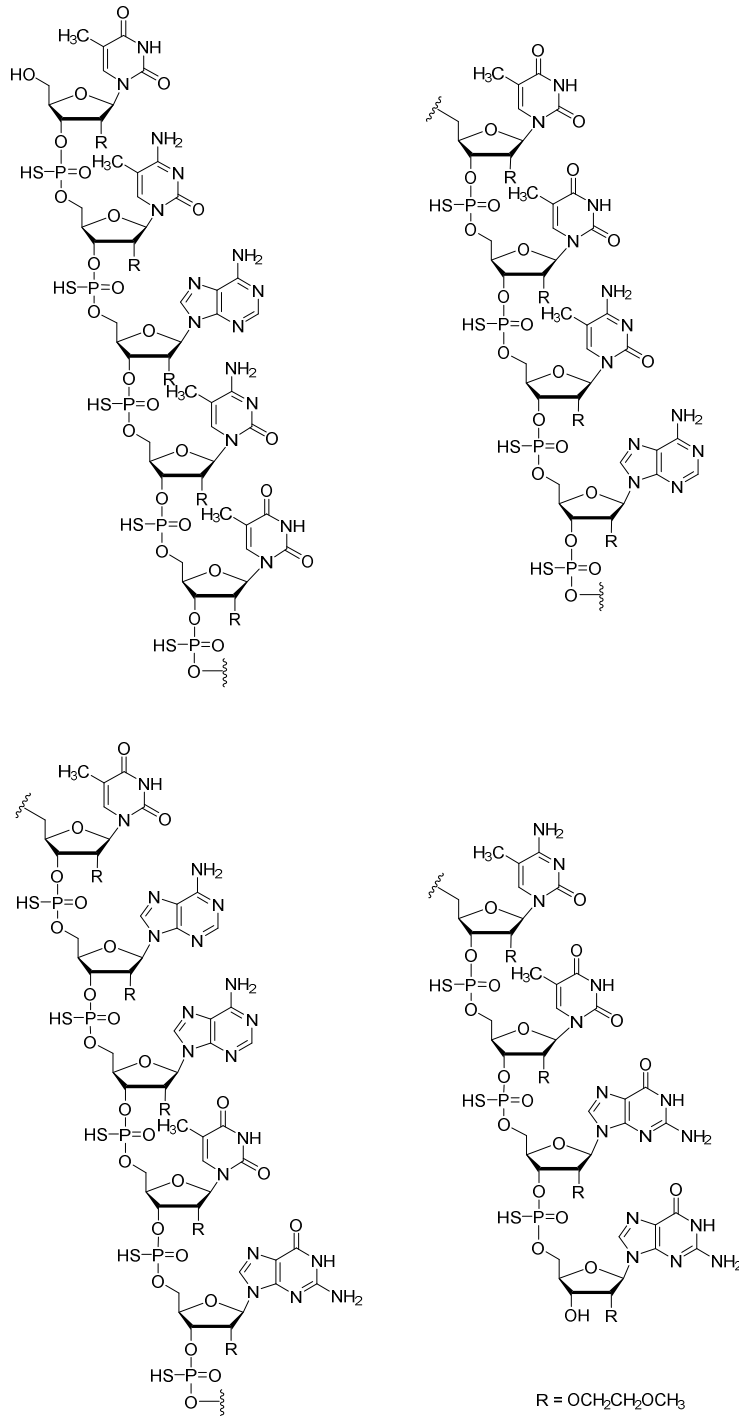
В данном раскрытии описаны увеличенные или высокодозированные режимы антисмысловых соединений или их солей, описанных в данном изобретении, для лечения или предотвращения СМА. В некоторых случаях доза антисмыслового соединения или его соли (например, натриевой соли), используемой для лечения или предотвращения СМА, эквивалентна более чем 12 мг и менее чем или равна 50 мг антисмыслового соединения, описанного в данном изобретении. В определенных случаях доза антисмыслового соединения или его соли (например, натриевой соли), используемой для лечения или предотвращения СМА, эквивалентна приблизительно 13, приблизительно 14, приблизительно 15, приблизительно 16, приблизительно 17, приблизительно 18, приблизительно 19, приблизительно 20, приблизительно 21, приблизительно 22, приблизительно 23, приблизительно 24, приблизительно 25, приблизительно 26, приблизительно 27, приблизительно 28, приблизительно 29, приблизительно 30, приблизительно 31, приблизительно 32, приблизительно 33, приблизительно 34, приблизительно 35,

приблизительно 36, приблизительно 37, приблизительно 38, приблизительно 39, приблизительно 40, приблизительно 41, приблизительно 42, приблизительно 43, приблизительно 44, приблизительно 45, приблизительно 46, приблизительно 47, приблизительно 48, приблизительно 49 или приблизительно 50 мг антисмыслового соединения, описанного в данном изобретении. В других случаях доза антисмыслового соединения или его соли (например, натриевой соли), используемой для лечения или предотвращения СМА, эквивалентна 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50 мг антисмыслового соединения, описанного в данном изобретении. В определенных вариантах осуществления дозу вводили (например, интратекально) в объеме 5 мл (например, иСМЖ или ФСБ). В некоторых случаях дозу вводили болюсной инъекцией. В одном случае дозу вводили интратекальной болюсной инъекцией.

В некоторых случаях нуждающемуся в этом субъекту-человеку вводили антисмысловое соединение или его соль, описанные в данном изобретении, в дозе, эквивалентной 18-50 мг антисмыслового соединения в объеме дозы 5 мл. В других случаях нуждающемуся в этом субъекту-человеку вводили антисмысловое соединение или его соль, описанные в данном изобретении, в дозе, эквивалентной 24-50 мг антисмыслового соединения в объеме дозы 5 мл. В определенных случаях нуждающемуся в этом субъекту-человеку вводили антисмысловое соединение или его соль, описанные в данном изобретении, в дозе, эквивалентной 28-50 мг антисмыслового соединения в объеме дозы 5 мл. В еще одном случае нуждающемуся в этом субъекту-человеку вводили антисмысловое соединение или его соль, описанные в данном изобретении, в дозе, эквивалентной 50 мг антисмыслового соединения в объеме дозы 5 мл. В некоторых случаях дозу антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, вводили болюсной инъекцией. В одном случае дозу антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, вводили интратекальной болюсной инъекцией. В определенных случаях антисмысловое соединение или его соль, описанные в данном изобретении, вводили в иСМЖ или ФСБ.

Режим дозирования может включать введение (например, интратекально) субъекту-человеку по меньшей мере двух (например, 2, 3, 4, 5), приблизительно двух или двух насыщающих доз антисмыслового соединения или его соли (например, натриевой соли), описанных в данном изобретении, которые использовали для лечения или предотвращения СМА, эквивалентных приблизительно 50 мг антисмыслового соединения, а затем поддерживающих доз антисмыслового соединения или его соли (например, натриевой соли), описанных в данном изобретении, используемых для лечения или предотвращения СМА, эквивалентных приблизительно 28 мг антисмыслового соединения. В некоторых случаях каждая из насыщающих доз эквивалентна 50 мг антисмыслового соединения, описанного в данном изобретении. В некоторых случаях каждая из поддерживающих доз эквивалентна 28 мг антисмыслового соединения, описанного в данном изобретении. В некоторых случаях насыщающие дозы вводили с интервалом от 10 до 20 суток (например, с интервалом от 10 до 18 суток, с интервалом от 12 до 16 суток в две недели), а поддерживающие дозы вводили через 3-6 месяцев (например, 4-5 месяцев или приблизительно 4 месяца) после последней насыщающей дозы и каждые 3-6 месяцев потом. В некоторых случаях вводили две насыщающие дозы. В некоторых случаях вводили три насыщающие дозы. Еще в других случаях вводили четыре насыщающие дозы. В определенных случаях насыщающие дозы вводили с интервалом от 10 до 18 суток, а поддерживающие дозы вводили через 3-6 месяцев после последней насыщающей дозы и через 3-6 месяцев потом. В некоторых случаях насыщающие дозы вводили с интервалом от 12 до 16 суток, а поддерживающие дозы вводили через 3-6 месяцев после последней насыщающей дозы и через 3-6 месяцев потом. В других случаях насыщающие дозы вводили с интервалом от 10 до 20 суток (например, раз в две недели), а поддерживающие дозы вводили через 3-6 месяцев после последней насыщающей дозы и через 3-6 месяцев потом. В определенных случаях насыщающие дозы вводили с интервалом 14 суток, а поддерживающие дозы вводили через 3-6 месяцев после последней насыщающей дозы и через 3-6 месяцев потом. В некоторых случаях поддерживающую(ие) дозу(ы) вводили через 4-5 месяцев после последней насыщающей дозы и через 4-5 месяцев потом. В некоторых случаях поддерживающую(ие) дозу(ы) вводили приблизительно через 4 месяца после последней насыщающей дозы и приблизительно через 4 месяца потом. В некоторых случаях поддерживающую(ие) дозу(ы) вводили через 4 месяца после последней насыщающей дозы и через 4 месяца потом. В некоторых случаях вводили по меньшей мере две, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11 или по меньшей мере 12 поддерживающих доз.

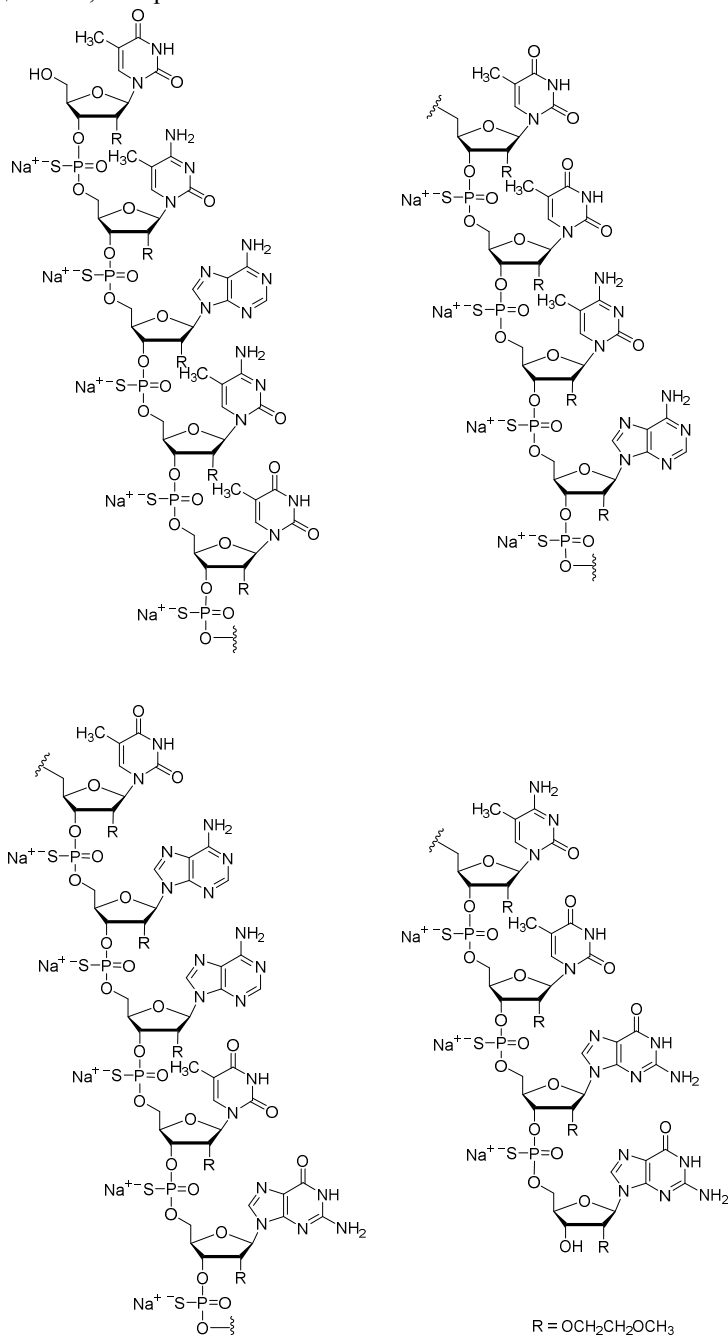
В одном примере нуждающемуся в этом субъекту-человеку вводили насыщающую дозу антисмыслового соединения, изображенного ниже, или его соли (например, натриевой соли):



в дозе, эквивалентной приблизительно 50 мг (например, 50 мг) антисмыслового соединения. В некоторых случаях нуждающемуся в этом субъекту-человеку вводили две насыщающие дозы антисмыслового соединения или его соли (например натриевой соли), описанных в данном изобретении, с интервалом 10-20, 10-18, 12-16 или приблизительно 14 суток, где каждая из насыщающих доз эквивалентна приблизительно 50 мг (например, 50 мг) антисмыслового соединения. В некоторых случаях нуждающемуся в этом субъекту-человеку вводили две насыщающие дозы антисмыслового соединения или его соли (например натриевой соли), описанных в данном изобретении, с интервалом 14 суток, где каждая из двух насыщающих доз эквивалентна приблизительно 50 мг (например, 50 мг) антисмыслового соединения. В некоторых случаях нуждающемуся в этом субъекту-человеку вводили две насыщающие дозы антисмыслового соединения или его соли (например натриевой соли), описанных в данном изобретении, раз в две недели, где каждая из двух насыщающих доз эквивалентна приблизительно 50 мг (например, 50 мг) антисмыслового соединения. В одном случае нуждающемуся в этом субъекту-человеку вводили в 1 сутки первую насыщающую дозу антисмыслового соединения или его соли (например натриевой соли), описанных в данном изобретении, в дозе, эквивалентную приблизительно 50 мг (например, 50 мг) антисмыслового соединения, и вторую насыщающую дозу антисмыслового

соединения или его соли, описанных в данном изобретении, на 15 суток, эквивалентную приблизительно 50 мг (например, 50 мг) антисмыслового соединения. В некоторых случаях субъекту-человеку дополнительно вводили по меньшей мере одну поддерживающую дозу антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, где поддерживающую дозу вводили через 3-6 месяцев, 4-5 месяцев или через приблизительно 4 месяца после введения второй насыщающей дозы. В некоторых случаях субъекту-человеку дополнительно вводили одну или более дополнительных поддерживающих доз антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, через 3-6 месяцев, 4-5 месяцев или через приблизительно 4 месяца после введения первой поддерживающей дозы. В некоторых случаях субъекту-человеку дополнительно вводили одну или более дополнительных поддерживающих доз антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, через 4 месяца после введения первой поддерживающей дозы.

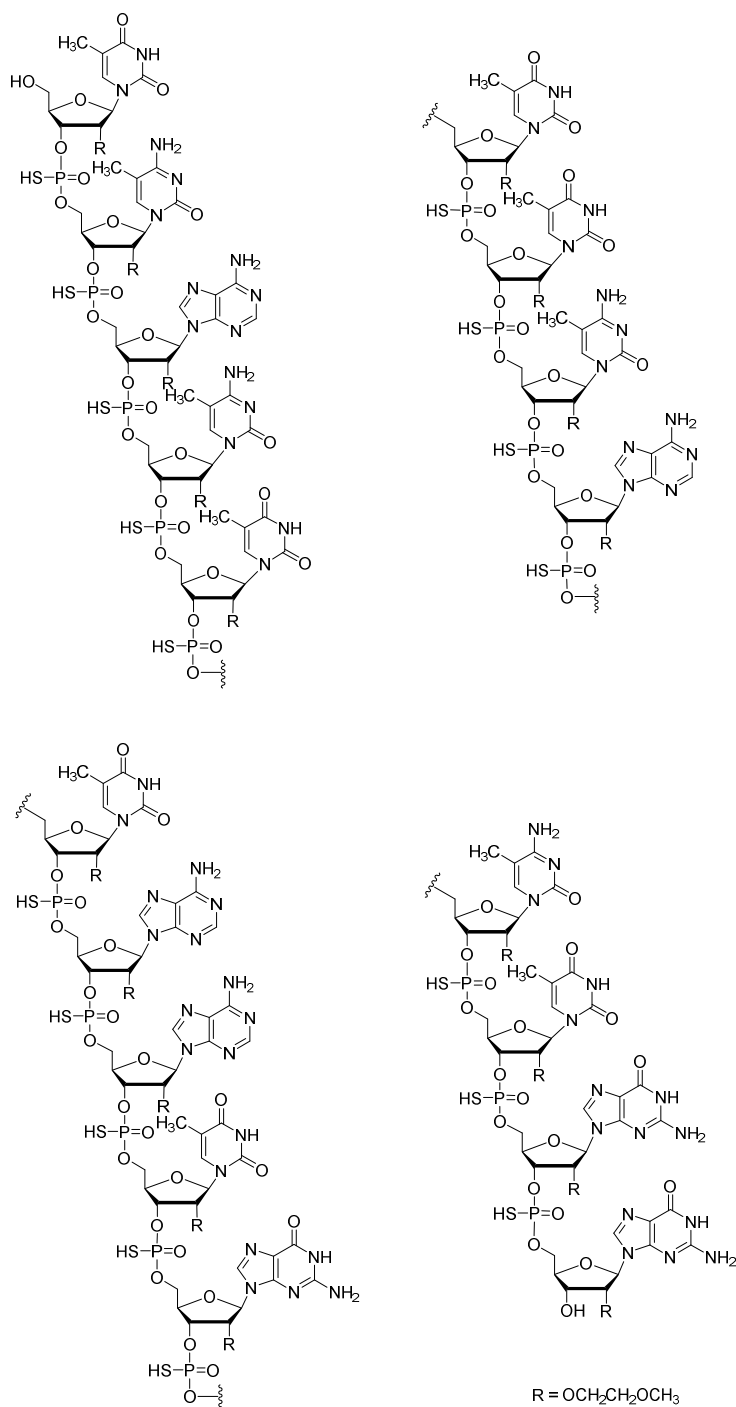
В другом примере нуждающемся в этом субъекту-человеку вводили насыщающую дозу соли антисмыслового соединения, изображенного ниже:



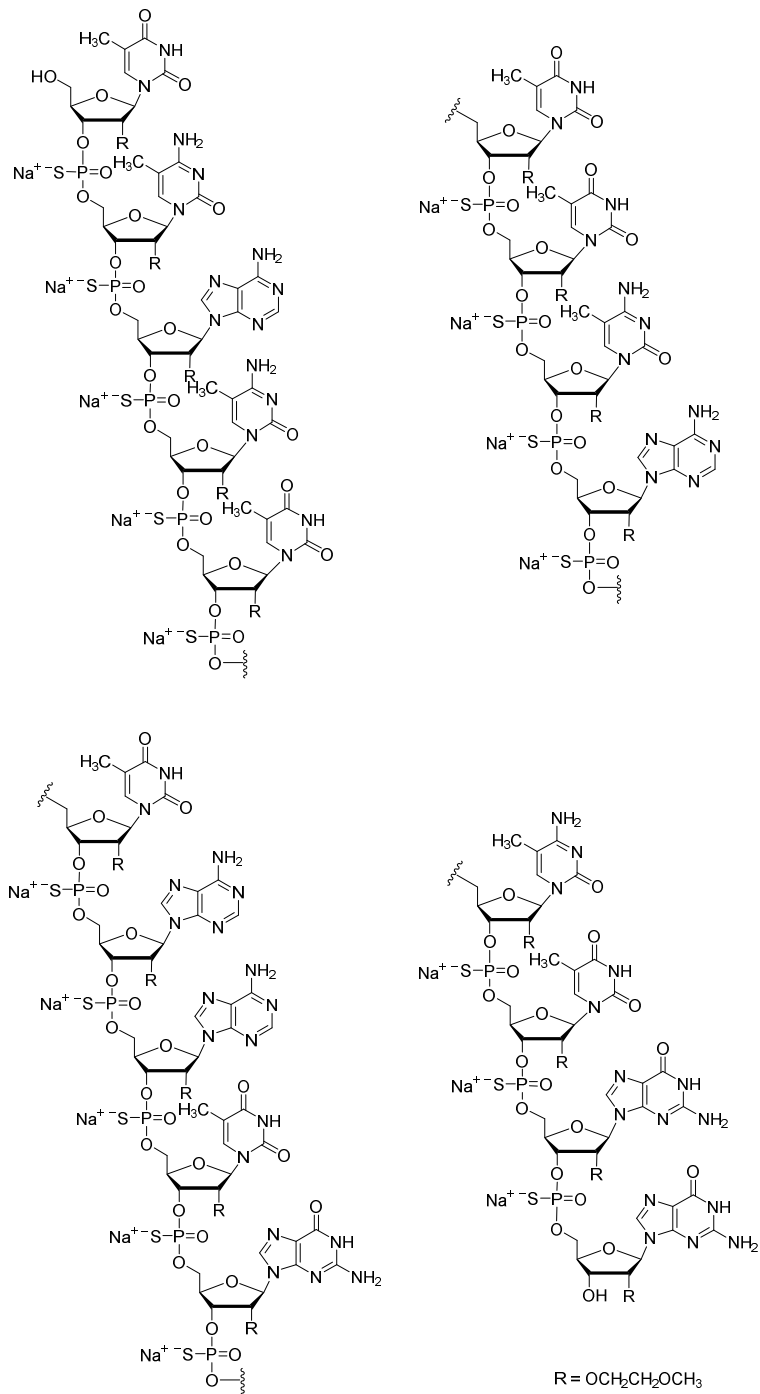
в дозе, эквивалентной приблизительно 50 мг (например, 50 мг) антисмыслового соединения. В некоторых случаях нуждающемся в этом субъекту-человеку вводили две насыщающие дозы соли с интервалом 10-20, 10-18, 12-16 или приблизительно 14 суток, где каждая из насыщающих доз эквивалентна приблизительно 50 мг (например, 50 мг) антисмыслового соединения. В некоторых случаях нуждающемся в этом субъекту-человеку вводили две насыщающие дозы соли антисмыслового

соединения с интервалом 14 суток, где каждая из двух насыщающих доз эквивалентна приблизительно 50 мг (например, 50 мг) антисмыслового соединения. В некоторых случаях нуждающемуся в этом субъекту-человеку вводили две насыщающие дозы соли антисмыслового соединения раз в две недели, где каждая из двух насыщающих доз эквивалентна приблизительно 50 мг (например, 50 мг) антисмыслового соединения. В одном случае нуждающемуся в этом субъекту-человеку вводили в 1 сутки первую насыщающую дозу соли антисмыслового соединения в дозе, эквивалентную приблизительно 50 мг (например, 50 мг) антисмыслового соединения, и вторую насыщающую дозу соли антисмыслового соединения на 15 сутки, эквивалентную приблизительно 50 мг (например, 50 мг) антисмыслового соединения. В некоторых случаях субъекту-человеку дополнительно вводили по меньшей мере одну поддерживающую дозу соли антисмыслового соединения, где поддерживающую дозу вводили через 3-6 месяцев, 4-5 месяца или через приблизительно 4 месяца после введения второй насыщающей дозы. В некоторых случаях субъекту-человеку дополнительно вводили одну или более дополнительных поддерживающих доз соли антисмыслового соединения через 3-6 месяцев, 4-5 месяца или через приблизительно 4 месяца после введения первой поддерживающей дозы.

В одном аспекте нуждающемуся в этом субъекту-человеку (например, со СМА (любого типа от I до IV) или предсимптомному) вводили первую насыщающую дозу антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, в 1 сутки в дозе, эквивалентной приблизительно 50 мг (например, 50 мг) антисмыслового соединения, вторую насыщающую дозу антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, приблизительно на 15 сутки в дозе, эквивалентной приблизительно 50 мг (например, 50 мг) антисмыслового соединения, первую поддерживающую дозу антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, приблизительно на 135 сутки в дозе, эквивалентной приблизительно 28 мг (например, 28 мг) антисмыслового соединения, и одну или более дополнительных поддерживающих доз антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, приблизительно через 120 суток после первой поддерживающей дозы в дозе, эквивалентной приблизительно 28 мг (например, 28 мг) антисмыслового соединения. В одном случае нуждающемуся в этом субъекту-человеку (например, со СМА (любого типа от I до IV) или предсимптомному) вводили первую насыщающую дозу антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, в 1 сутки в дозе, эквивалентной 50 мг антисмыслового соединения, вторую насыщающую дозу антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, на 15 сутки в дозе, эквивалентной 50 мг антисмыслового соединения, первую поддерживающую дозу антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, на любые 134-140 суток в дозе, эквивалентной 28 мг антисмыслового соединения, и одну или более дополнительных поддерживающих доз антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, через 253 -259 суток после первой поддерживающей дозы в дозе, эквивалентной 28 мг антисмыслового соединения. В некоторых вариантах осуществления антисмысловое соединение характеризуется следующей структурой:

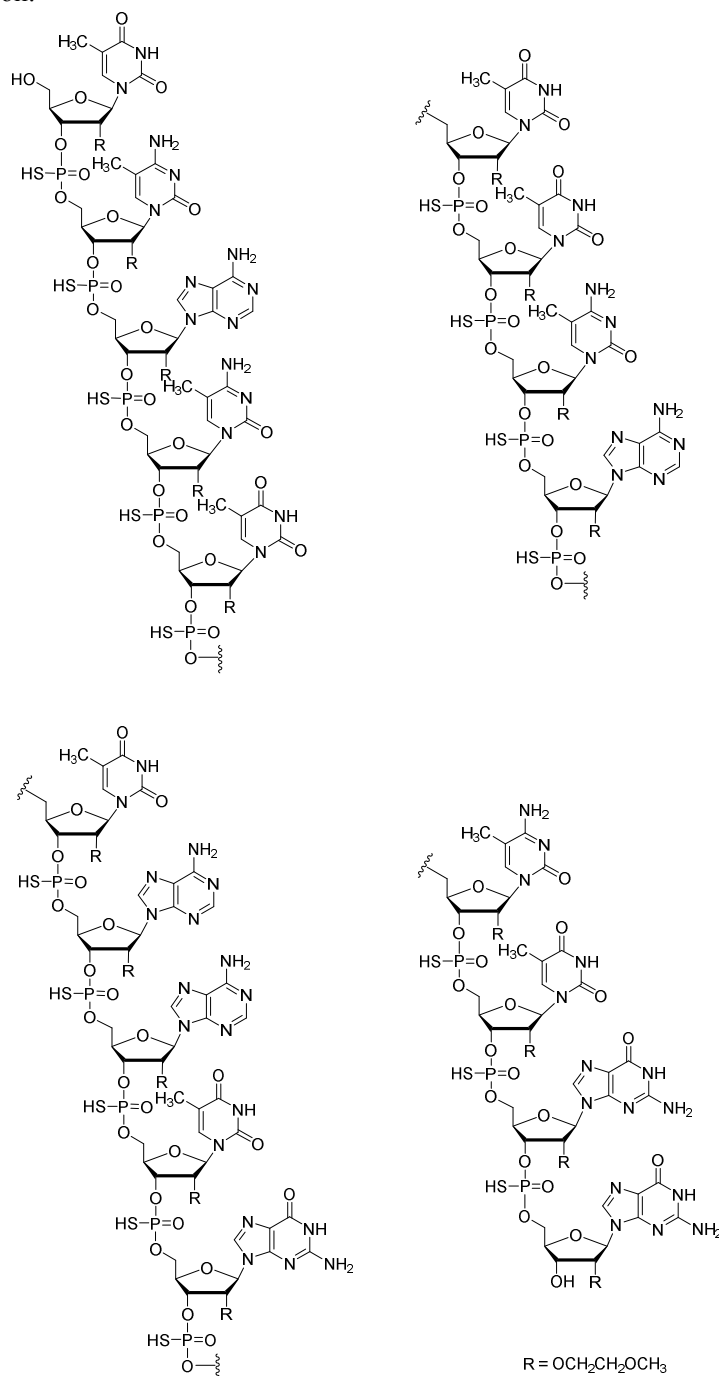


В некоторых вариантах осуществления соль антисмыслового соединения характеризуется следующей структурой:

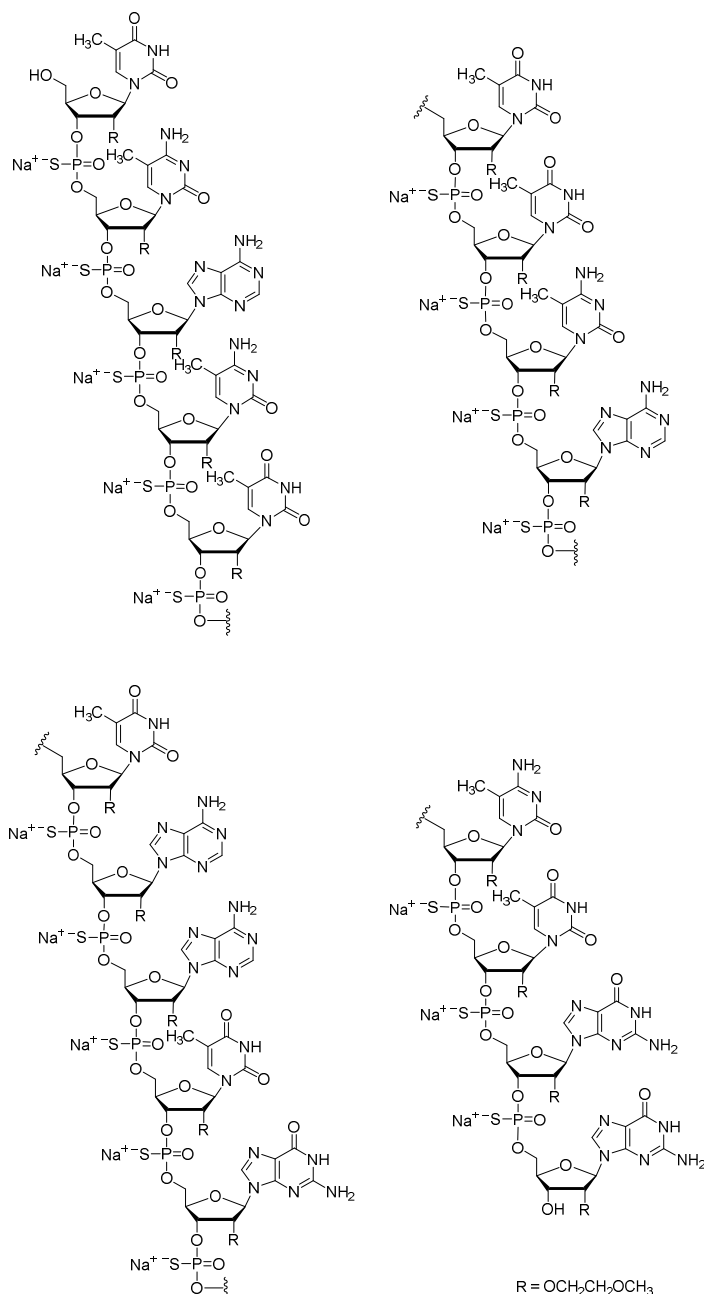


В другом аспекте данное раскрытие относится к режиму подбора дозы для нуждающегося в этом субъекта-человека. Режим подбора (промежуточный) позволяет эффективно переводить субъектов по одобренному режиму 12 мг антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, на режим, что позволяет увеличить воздействие иСМЖ. В одном случае режим подбора дозы включает введение субъекту, которому ранее вводили антисмысловое соединение или его соль, описанные в данном изобретении, в дозе, эквивалентной 12 мг антисмыслового соединения, насыщающей дозы антисмыслового соединения или его соли, изображенных в данном изобретении, эквивалентной приблизительно 50 мг антисмыслового соединения. В некоторых случаях насыщающая доза представляет собой одну болюсную интратекальную инъекцию. В некоторых случаях 50 мг насыщающей дозы вводили через четыре месяца после последнего введения 12 мг антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении. В некоторых случаях 50 мг дозы вводили после 12 мг дозы с последующей дозой 28 мг. В определенных случаях одну или несколько поддерживающих доз антисмыслового соединения или его соли, описанных в данной изобретении, вводили субъекту в дозе, эквивалентной 28 мг антисмыслового соединения, начиная приблизительно через 4 месяца после насыщающей дозы. В некоторых случаях у субъекта была по меньшей мере одна, по меньшей мере две, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять или одна,

две, три, четыре или пять доз антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, эквивалентных приблизительно 12 мг антисмыслового соединения перед получением насыщающей дозы. В некоторых вариантах осуществления антисмысловое соединение характеризуется следующей структурой:



В некоторых случаях соль антисмыслового соединения характеризуется следующей структурой:



Дозы, описанные в данном изобретении, обычно представлены в объеме приблизительно 5,0 мл. В одном случае объем дозы составляет 5,0 мл. В некоторых случаях разбавителем является ФСБ. В других случаях разбавителем является иСМЖ. В определенных случаях насыщающая доза представлена у субъекта-человека в концентрации 10,0 мг/мл. В некоторых случаях поддерживающая доза представлена у субъекта-человека в концентрации 5,6 мг/мл.

Дозы обычно вводили интратекально, например, люмбальной пункцией. Дозы обычно вводили в виде интратекальной инъекции (например, интратекальной болюсной инъекцией).

Биомаркеры

Биомаркеры СМА с диагностическим, прогностическим, прогнозирующим и фармакодинамическим значением полезны для облегчения выбора времени начала лечения, определения ответа на вмешательство, определения эффекта лечения и оценки долгосрочных результатов. Такие биомаркеры включают генетические, эпигенетические, протеомные, электрофизиологические и отображающие меры. В данном раскрытии описано применение таких биомаркеров для облегчения обнаружения состояний заболевания по сравнению со здоровой популяцией, обеспечения информации о вероятных последствиях для здоровья, развитии заболевания или риска повторения, облегчения стратификации фенотипической тяжести, выявления вероятных ответов на лечение и популяции пациентов, подтверждения ответа на терапию и/или наблюдения за терапевтической эффективностью.

В одном варианте осуществления биомаркером является нейрофиламентный белок. Нейрофиламенты являются преобладающим цитоскелетным элементом в нейронах и играют роль не

только в придании механической стабильности, а также в определении аксонного масштаба. Человеческие нейрофиламенты составлены из трех белковых субъединиц, легкой цепи нейрофиламента (NF-L), средней/промежуточной цепи нейрофиламента (NF-M) и тяжелой цепи нейрофиламента (NF-H). Такие белки имеют ту же базовую архитектуру, что и другие белковые субъединицы промежуточных филаментов. Нейрофиламенты нервной системы млекопитающих также содержат белок интернексин, и нейрофиламенты периферической нервной системы также могут содержать белок периферин. Таким образом, в контексте данного документа под "нейрофиламентным белком" подразумевается NF-H, NF-M, NF-L, интернексин или периферин. Биомаркер СМА может быть одним или несколькими из NF-H, NF-M, NF-L, интернексином и периферином. В некоторых случаях биомаркер SMA представляет собой фосфорилированную NF-H (pNF-H). В определенных случаях биомаркером SMA является фосфорилированный NF-L.

В клинических испытаниях нусинерсена со СМА типами 1, 2 и предсимптомными младенцами, pNF-H в плазме дифференцирует индивидуумов со СМА от здоровых контролей. Начало лечения нусинерсеном было связано с быстрым снижением с последующей стабилизацией pNF-H на уровнях, близких к уровням здоровых контролей. Таким образом, оценка уровней нейрофиламента (например, pNF-H и/или NfL), может быть полезным биомаркером до или в течение лечения.

Уровни нейрофиламента могут быть использованы для определения того, отвечает ли субъект (например, человек), которому вводили антисмысловое соединение или его соль, описанные в данном изобретении, на лечение. Это может быть оценено получением первого биологического образца от субъекта до и второго биологического образца после введения лечения субъекту и измерения уровня нейрофиламента (например, NF-H, NF-M или NF-L) в таких образцах. В одном случае уровень нейрофиламента представляет собой уровень pNF-H.

В определенных случаях первый биологический образец или образцы могут быть собраны от субъекта (например, человека) в любое время перед лечением, например, за неделю до, за несколько дней до, за день до, несколько часов до, за час до или менее, чем за час до введения антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении. Подобным образом, второй биологический образец или образцы могут быть собраны от субъекта в любое время после введения лечения, например, менее, чем через час после, через час после, через несколько часов после, через сутки после, через несколько дней после, через неделю после, через несколько недель после, через месяц после, через два месяца после, через три месяца после, через четыре месяца после, через пять месяцев после, через 6 месяцев после, через 7 месяцев после или через 8 месяцев после введения антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении. Снижение уровня нейрофиламента после начала лечения указывает на эффективность лечения. В таких случаях показано продолжение курса лечения (например, введение дополнительных доз антисмыслового соединения в том же или меньшем количестве, что и последняя доза, введенная до измерения второго уровня нейрофиламента, и с таким же или увеличенным интервалом дозирования по сравнению с последней дозой, введенной до измерения второго уровня нейрофиламента). Невозможность снижения уровня нейрофиламента после начала лечения свидетельствует о необходимости изменения дозы и/или интервала дозирования при лечении (например, введение дополнительных доз антисмыслового соединения в повышенном количестве и/или с более коротким интервалом дозирования по сравнению с последней дозой, введенной до измерения второго уровня нейрофиламента) или об отсутствии эффективности лечения. В последнем случае может быть предложено прекращение лечения, и следует рассматривать применение другой терапии или видов терапии СМА.

Уровень нейрофиламента может быть оценен измерением РНК или уровней белка. В некоторых случаях определяли уровень pNF-H. Концентрация нейрофиламентного белка или белков, представляющих интерес, может быть измерена с применением любого способа, известного из области техники, такого как иммунологический анализ. Неограничивающие примеры таких способов включают иммуноферментный анализ, радиоиммуноанализ, хемилюминесцентный иммуноанализ, электрохемилюминесцентный иммуноанализ, латексный турбидиметрический иммуноанализ, латексный фотометрический иммуноанализ, иммуно-хроматографический анализ и вестерн блоттинг. В определенных вариантах осуществления данного изобретения, концентрацию представляющего интерес белка или белков измеряют с помощью масс-спектрометрии.

В определенных случаях уровень нейрофиламента (например, pNF-H) в первом биологическом образце выше 300 пг/мл, выше 400 пг/мл, выше 500 пг/мл, выше 600 пг/мл, выше 700 пг/мл, выше 800 пг/мл, выше 900 пг/мл, выше 1000 пг/мл, выше 1500 пг/мл, выше 2000 пг/мл, выше 3000 пг/мл, выше 4000 пг/мл или выше 5000 пг/мл. В определенных вариантах осуществления уровень нейрофиламента, измеренный в последующем (например, втором) биологическом образце, ниже уровня нейрофиламента, измеренного в первом биологическом образце. В некоторых вариантах осуществления уровень нейрофиламента, измеренный в последующем (например, втором) биологическом образце, показывает более чем 30% (например, более, чем 31%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 80%, 85%, 90% или 95%) снижения по сравнению с уровнем нейрофиламента, измеренным в первом биологическом образце.

В другом варианте осуществления биомаркер СМА является одним из таких, которые описаны в WO 011/032109.

В другом варианте осуществления биомаркер СМА является одним из таких, которые описаны в WO 2019197954.

В другом варианте осуществления биомаркер СМА является одним из таких, которые описаны в WO 2019/122125.

В другом варианте осуществления биомаркер СМА является одним из таких, которые описаны в WO 2019/147960.

В еще одном варианте осуществления биомаркер СМА является любым одним или более из COMP, DPP4, SPP1, CLEC3B, VTN и AHSG.

В некоторых вариантах осуществления комбинацию(ии) любого из биомаркеров, обсуждаемых выше, анализировали из образца субъекта (например, человека).

Наборы

В данном раскрытии также описаны наборы для лечения спинальной мышечной атрофии, включающие антисмысловое соединение или его соль (например, натриевую соль), описанные в данном изобретении. В некоторых случаях набор включает по меньшей мере одну фармацевтическую композицию, которая содержит приблизительно 50 мг антисмыслового соединения или его соли (например, натриевой соли), описанных в данном изобретении, и по меньшей мере одну фармацевтическую композицию, которая содержит приблизительно 28 мг антисмыслового соединения или его соли (например, натриевой соли), описанных в данном изобретении. В некоторых случаях набор включает по меньшей мере одну фармацевтическую композицию, которая содержит 50 мг антисмыслового соединения или его соли (например, натриевой соли), описанных в данном изобретении, и по меньшей мере одну фармацевтическую композицию, которая содержит 28 мг антисмыслового соединения или его соли (например, натриевой соли), описанных в данном изобретении. В некоторых случаях набор включает фармацевтическую композицию, которая содержит приблизительно 50 мг антисмыслового соединения или его соли (например, натриевой соли), описанных в данном изобретении. В некоторых случаях набор включает фармацевтическую композицию, которая содержит 50 мг антисмыслового соединения или его соли (например, натриевой соли), описанных в данном изобретении. В других случаях набор включает фармацевтическую композицию, которая содержит приблизительно 28 мг антисмыслового соединения или его соли (например, натриевой соли), описанных в данном изобретении. В некоторых случаях набор включает фармацевтическую композицию, которая содержит 28 мг антисмыслового соединения или его соли (например, натриевой соли), описанных в данном изобретении. В некоторых случаях фармацевтическая композиция составлена в ФСБ или иСМЖ. В некоторых случаях набор включает антисмысловое соединение или его соль (например, натриевую соль), описанные в данном изобретении, разбавленные в 5 мл ФСБ или иСМЖ. В некоторых случаях набор включает антисмысловое соединение или его соль (например, натриевую соль), описанные в данном изобретении, в концентрации 10 мг/мл. В некоторых случаях набор включает антисмысловое соединение или его соль (например, натриевую соль), описанные в данном изобретении, в концентрации 5,6 мг/мл. В определенных случаях набор включает фармацевтическую композицию, составленную для интратекального введения. В некоторых случаях набор включает фармацевтическую композицию, составленную для интратекальной болюсной инъекции.

В одном случае набор может содержать лиофилизованную форму антисмыслового соединения или его соли (например, натриевой соли), описанных в данном изобретении, объем разбавителя (например, от 5 до 10 мл) (например, ФСБ, иСМЖ), шприц для инъекции и/или инструкции по применению.

В одном случае набор может содержать по меньшей мере один флакон для однократной дозы, содержащий 5 мл фармацевтической композиции, где фармацевтическая композиция включает 50 мг антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, таким образом, что концентрация антисмыслового соединения во флаконе для однократной дозы равна 10 мг/мл.

В одном случае набор может содержать по меньшей мере один флакон для однократной дозы, содержащий 5 мл фармацевтической композиции, где фармацевтическая композиция включает 28 мг антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, таким образом, что концентрация антисмыслового соединения во флаконе для однократной дозы равна 5,6 мг/мл. В некоторых случаях набор, как описано в данном изобретении, дополнительно включает шприц для инъекции и/или инструкции для применения.

В одном случае набор может содержать: (i) по меньшей мере один флакон для однократной дозы, содержащий 5 мл фармацевтической композиции, где фармацевтическая композиция включает 50 мг антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, таким образом, что концентрация антисмыслового соединения во флаконе для однократной дозы равна 10 мг/мл; и (ii) по меньшей мере один флакон для однократной дозы, содержащий 5 мл фармацевтической композиции, где фармацевтическая композиция включает 28 мг антисмыслового соединения или его соли, описанных в данном изобретении, таким образом, что концентрация антисмыслового соединения во флаконе для

однократной дозы равна 5,6 мг/мл. В некоторых случаях набор, как описано в данном изобретении, дополнительно включает шприц для инъекции и/или инструкции для применения.

Следующие ниже примеры представлены для лучшей иллюстрации заявленного изобретения и никоим образом не интерпретируются как ограничивающие объем данного изобретения. В той мере, в какой упоминаются конкретные материалы, это делается исключительно в целях иллюстрации и не предназначено для ограничения данного изобретения. Специалист в данной области может разработать эквивалентные средства или реагенты без осуществления потенциала изобретения и без отклонения от объема данного изобретения.

Примеры

Пример 1/ РК/PD анализы популяции с нусинерсеном

В клинических исследованиях нусинерсена у субъектов со СМА субъекты, получавшие лечение до или вскоре после появления симптома СМА и диагностики, имели лучшие результаты, чем субъекты с более длительной продолжительностью заболевания во время начала лечения. При исследовании начавшейся во младенчестве СМА большинство смертей среди подвергнутых лечению нусинерсеном младенцев происходило в первые 2 месяца исследования до завершения режима с насыщающей дозой и достижения равновесных концентраций нусинерсена. Учитывая быстрое ухудшение, связанное со СМА I типа, и важность раннего лечения более быстрое достижение более высоких концентраций нусинерсена может дополнительно усиливать эффективность нусинерсена и предотвращать или дополнительно смягчать прогрессирование заболевания у пациентов со СМА. Результаты исследования начавшейся во младенчестве СМА наряду с результатами плацебо-контролируемого исследования у субъектов с поздним началом СМА способствовали большей пользе, предоставляемой достижением терапевтической концентрации раньше в течение заболевания, поскольку субъекты в обоих исследованиях, у которых была более короткая длительность заболевания во время регистрации изучения, имели лучшие результаты, чем субъекты с более длительной продолжительностью заболевания.

Пример 2/ Отношение воздействие-ответ

В течение программы клинического развития с нусинерсеном проводили поисковый анализ воздействие-ответ с применением данных для 14 субъектов с начавшейся во младенчестве СМА, которые получили нусинерсен. Результаты такого анализа показывали статистически значимую положительную корреляцию между воздействием нусинерсена на СМЖ и двигательной функцией. Наблюдали зависимость от дозы тенденцию в достижении двигательного развития у субъектов, при этом улучшение наступало раньше и было более значительным у субъектов, которые получили 12 мг насыщающих доз по сравнению с субъектами, которые получили 6 мг насыщающих доз на 1, 15 и 85 сутки. Все субъекты получали поддерживающие дозы 12 мг каждые 4 месяца после 85 суток. Разделение кривых отклика на 2 группы начали приблизительно на 29 сутки и становилось шире в течение исследования.

Большее улучшение в двигательной функции также наблюдали у субъектов с начавшейся во младенчестве СМА, которые получали более частые дозы (12 мг насыщающих доз на 1, 15, 29 и 64 сутки и 12 мг поддерживающих доз каждые 4 месяца).

В исследованиях изучения взаимосвязи между воздействием нусинерсена и клиническим ответом использовали данные от субъектов с начавшейся во младенчестве СМА (субъекты в возрасте <6 месяцев при диагностике или начале симптомов). Анализы проводили для характеристики количественного отношения РК/PD для нусинерсена и определения, связано ли более высокое воздействие нусинерсена с дополнительной эффективностью в популяции с начавшейся во младенчестве СМА. В целом, выяснилось, что отношение РК/PD между наблюдаемой СМЖ $C_{ост.}$ и критерием эффективности двигательной функции (изменение от исходного уровня в CHOP-INTEND) вытекало из отношения E_{max} (фиг. 1).

Проекции модели предполагали, что иСМЖ $C_{ост.}$ 23 нг/мл достигнет 90% максимального наблюдаемого ответа. Эта установленная концентрация приблизительно в 2 раза выше, чем наблюдаемая СМЖ $C_{ост.}$ (~10 нг/мл), которая достигнута в равновесном состоянии с утвержденным режимом дозирования 12 мг. Эти результаты показывают, что повышенное воздействие на ЦНС (до 20 нг/мл) может давать клиническую эффективность выше уровней, наблюдаемых при клинических исследованиях, проводимых в настоящее время. Кроме того, это более высокое клиническое воздействие подтверждали существующей клинической безопасностью и переносимостью, наблюдаемых при других исследованиях (максимальное среднее значение [SD] СМЖ $C_{ост.}$ 31,3 [24,8] нг/мл), а также доклиническими результатами безопасности у приматов, не относящихся к человеку (данные не показаны).

Описанное выше соотношение РК/PD в основном было показано у популяции с начавшейся во младенчестве СМА из-за ограниченных данных и более низкого воздействия лекарственного средства из менее частого режима дозирования, используемого у популяции с поздним началом (~4,77 нг/мл на 273 сутки исследования). Тем не менее, у субъектов с поздним началом СМА, которые получали утвержденный (более частый) режим дозирования, были подобные значения концентрации СМЖ $C_{ост.}$ (~10 нг/мл на 302 сутки), что и у субъектов с начавшейся во младенчестве СМА при том же

исследовании (10,7 нг/мл на 302 сутки). Ожидается, что положительное отношение РК/PD, наблюдаемое у субъектов с начавшейся во младенчестве СМА, будет одинаковым для типов СМА и возрастных групп пациентов, имеющих аналогичный механизм заболевания и действие лекарственного средства. Это подтверждалось предварительным анализом из другого исследования, который показывал положительную корреляцию между СМЖ $C_{ост.}$ и общими показателями двигательного развития у субъектов с начавшейся во младенчестве или с поздним началом СМА, которые получали 12 мг нусинерсена в виде 4 насыщающих доз с последующими поддерживающими дозами 12 мг каждые 4 месяца (данные не показаны).

Пример 3/ Оптимизация насыщающей дозы

Имитации РК проводили с целью выявления насыщающих режимов дозирования, которые будут получать заданное более сильное воздействие лекарственного средства (увеличение приблизительно в 2 раза) более быстро с меньшими интратекальными (ИТ) дозами. Такие имитации проводили как для популяций с начавшейся во младенчестве, так и с поздним началом СМА после 2 лет лечения, и они основывались на популяционной модели РК, разработанной с данными от пациентов в возрасте от ≤ 6 месяцев до 18 лет с начавшейся во младенчестве, с поздним началом СМА или с предсимптомными. Поскольку предыдущее моделирование указывало на то, что частота дозирования в течение 4 месяцев наилучшим образом поддерживала концентрацию СМЖ, достигнутую в равновесном состоянии, не проводили оценку поддерживающей частоты дозирования.

С применением 20 нг/мл в качестве клинической СМЖ $C_{ост.}$ целевой концентрации и прогнозируемых профилей СМЖ РК из 24 мг нусинерсена (4 насыщающие дозы с последующими поддерживающими дозами каждые 4 месяца) в качестве контрольного режима дозирования, проводили имитации для оценки дополнительных сценариев дозирования с более высокими дозами и пониженной частотой насыщающей дозы. Как отмечено выше, дополнительную оценку поддержания частоты дозирования не проводили, так как предыдущее моделирование показывало, что частота дозирования каждые 4 месяца наилучшим образом поддерживала концентрацию СМЖ, достигнутую в равновесном состоянии. Предполагая линейность РК, имитации РК проводили как для популяций с начавшейся во младенчестве, так и с поздним началом СМА после 2 лет лечения с применением популяционной модели РК, разработанной от пациентов в возрасте от ≤ 6 месяцев до 18 лет. Что касается контрольного режима дозирования, и 28 мг, вводимые как 3 насыщающие дозы (раз в две недели), и 50 мг, вводимые как 2 насыщающие дозы (раз в две недели), каждая сопровождалась поддерживающими дозами 28 мг каждые 4 месяца, идентифицировали для достижения требуемой СМЖ $C_{ост.}$ (приблизительно 20 нг/мл) быстрее в конце периода насыщающей дозы. 28 мг нусинерсена, введенного в виде 3 насыщающих доз (раз в две недели), имели сравнимую прогнозируемую максимальную концентрацию СМЖ (C_{max}) по отношению к контрольному режиму дозирования, поскольку режим дозирования по 50 мг неожиданно превосходил прогнозируемую C_{max} от контрольного режима дозирования. Проводили исследования безопасности не являющегося человеком примата, при которых оценивали безопасность как 28, так и 50 мг, и они подтверждали применение таких доз.

Пример 4. Иллюстративные режимы дозирования

Первую насыщающую дозу нусинерсена натрия следует вводить в дозе, которая эквивалентна 50 мг нусинерсена;

Вторую насыщающую дозу нусинерсена натрия следует вводить в дозе, которая эквивалентна 50 мг нусинерсена, где вторую насыщающую дозу следует вводить через 10-20 суток; 10-18 суток; 12-16 суток; или 14 суток после введения первой насыщающей дозы;

Необязательно, третья и/или четвертая насыщающая доза нусинерсена натрия находится в дозе, которая эквивалентна 50 мг нусинерсена, где третью/четвертую насыщающую дозу следует вводить через 10-20 суток; 10-18 суток; 12-16 суток; или 14 суток после введения второй или третьей насыщающей дозы;

Одну или более поддерживающих доз нусинерсена натрия следует вводить в дозе, которая эквивалентна 28 мг нусинерсена, где одну или несколько поддерживающих доз следует вводить, начиная через приблизительно 3-6 месяцев; через 4-5 месяца; или через 4 месяца после введения конечной насыщающей дозы и с продолжением один раз приблизительно каждые 3-6 месяцев, 4-5 месяца или 4 месяца после.

Объем дозы: 5 мл

Разбавитель: иСМЖ или PBS

Введение: Интратекальная болюсная инъекция

Пример 5. Иллюстративный режим дозирования

Иллюстративный усиленный или высокодозированный режим для антисмысловых соединений или их соли, описанных в данном изобретении, для применения у нуждающихся в этом субъектов-людей (например, субъектов с начавшейся во младенчестве СМА, начавшейся позже СМА, начавшейся во взрослом возрасте СМА, предсимптомных для СМА), представлен ниже:

Насыщающая доза: доза нусинерсена натрия, что эквивалентна 50 мг нусинерсена, вводимая на 1 и 15 сутки;

Поддерживающая доза: дозу нусинерсена натрия, что эквивалентна 28 мг нусинерсена, следует вводить, начиная с 4 месяцев после второй насыщающей дозы и каждые 4 месяца после.

Объем дозы: 5 мл

Носитель: иСМЖ или ФСБ

Введение: Инtrateкальная болюсная инъекция

Пример 6. Режим подбора доз (промежуточный)

Возможные режимы подбора доз также оценивали с применением РК моделирования и имитаций для идентификации процесса эффективного перехода субъектов уже с утвержденным режимом дозирования 12 мг нусинерсена. Целью таких оценок является увеличение воздействия СМЖ у этих субъектов на целевые концентрации (приблизительно 20 нг/мл), полученные повышенным или высокодозированным режимом.

Имитациями РК оценивали различные режимы дозирования с целью определения схемы подбора, которая не требует дополнительного периода насыщающей дозы (поддерживает поддерживающий интервал дозирования длительностью 4 месяца) и достигает более высокой целевой $C_{ост.}$ быстрее без увеличения риска для пациентов. Все имитации проводили с применением улучшенной РК модели популяции. Режимы подбора доз имитировали после 1 года лечения ободренным режимом дозирования нусинерсена с 12 мг, который включал 4 насыщающие дозы 12 мг (1, 15, 29 и 64 сутки) и 2 поддерживающие дозы, которые вводили каждые 4 месяца после. Все режимы подбора доз должны следовать 4-месячной частоте дозирования, чтобы соответствовать 4-месячной поддерживающей частоте дозирования с утвержденным режимом дозирования 12 мг.

Иллюстративный режим подбора доз (который может увеличить воздействие СМЖ у субъекта на заданные концентрации приблизительно 20 нг/мл) для антисмысловых соединений, описанных в данном изобретении (например, нусинерсена или его натриевой соли), для применения у нуждающихся в этом субъектов-людей (например, субъектов с начавшейся во младенчестве СМА, начавшейся позже СМА, начавшейся во взрослом возрасте СМА, предсимптомных для СМА), которым ранее вводили 12 мг нусинерсена, представлен ниже:

Насыщающая доза: дозу нусинерсена натрия, которая эквивалентна 50 мг нусинерсена, следует вводить в 1 сутки;

Поддерживающая доза: дозу нусинерсена натрия, которая эквивалентна 28 мг нусинерсена, следует вводить, начиная через четыре месяца после насыщающей дозы и следует вводить каждые четыре месяца потом.

Объем дозы: 5 мл

Носитель: иСМЖ или ФСБ

Введение: Инtrateкальная болюсная инъекция

Пример 7: Другие режимы подбора

Режим 1:

Через четыре месяца после последней дозы нусинерсена натрия, эквивалентной 12 мг нусинерсена, пациенту следует вводить насыщающую дозу нусинерсена натрия, эквивалентную 50 мг нусинерсена; и одну или более поддерживающих доз нусинерсена натрия, эквивалентных 28 мг нусинерсена, следует вводить приблизительно раз в каждые четыре месяца после этого.

Объем дозы: 5 мл

Носитель: иСМЖ или ФСБ

Введение: Инtrateкальная болюсная инъекция

Режим 2:

Через четыре месяца после последней дозы нусинерсена натрия, эквивалентной 12 мг нусинерсена, пациенту следует вводить первую насыщающую дозу, эквивалентную 28 мг нусинерсена; и вторую насыщающую дозу нусинерсена натрия, эквивалентную 50 мг нусинерсена, следует вводить приблизительно через четыре месяца после первой насыщающей дозы; и одну или более поддерживающих доз нусинерсена натрия, эквивалентных 28 мг нусинерсена, следует вводить приблизительно каждые четыре месяца после этого.

Объем дозы: 5 мл

Носитель: иСМЖ или ФСБ

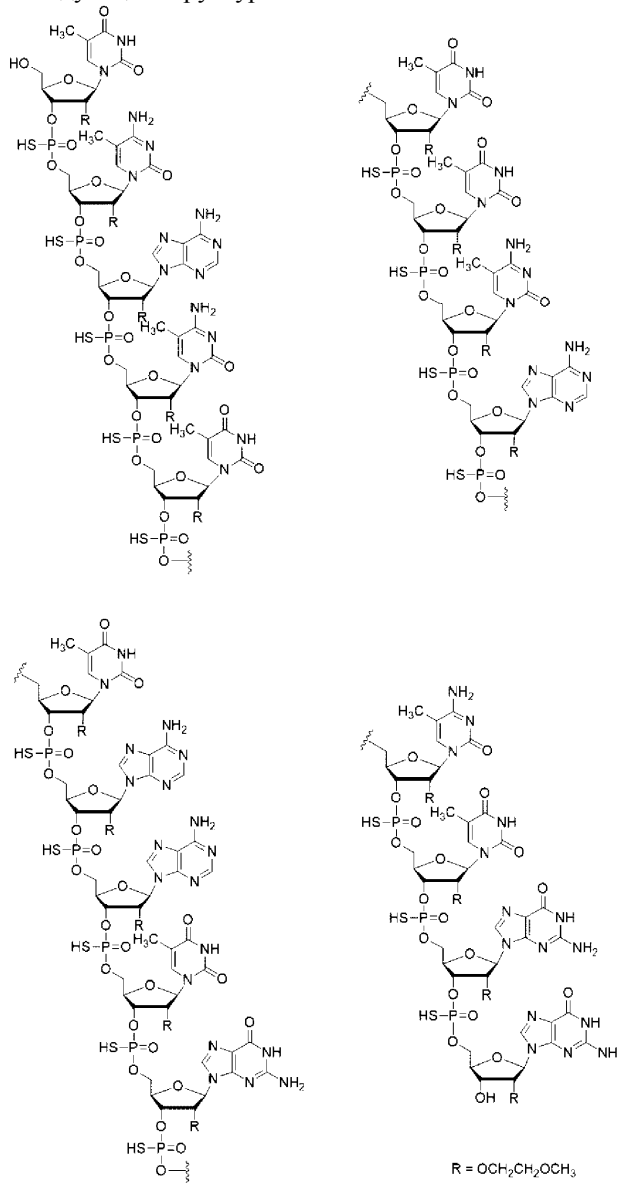
Введение: Инtrateкальная болюсная инъекция

Другие варианты осуществления

Хотя аспекты данного изобретения были описаны вместе с его подробным описанием, вышеприведенное описание предназначено для иллюстрации, а не для ограничения объема данного изобретения, который определяется объемом прилагаемой формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации входят в объем следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения спинальной мышечной атрофии (СМА) у нуждающегося в этом субъекта-человека, способ включает введение субъекту-человеку по меньшей мере двух насыщающих доз антисмыслового соединения со следующей структурой:



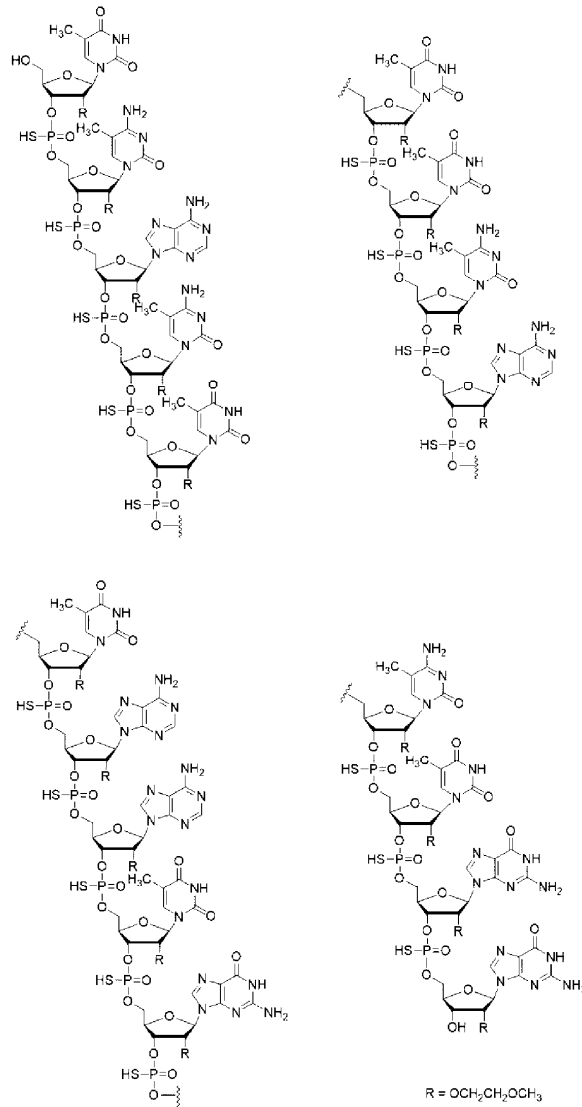
или его соли,

при этом способ включает интратекальное введение субъекту-человеку:

(i) первой насыщающей дозы антисмыслового соединения или его соли, которая эквивалентна 50 мг антисмыслового соединения; и

(ii) второй насыщающей дозы антисмыслового соединения или его соли, которая эквивалентна 50 мг антисмыслового соединения, вводимой через 10-20 суток после введения первой насыщающей дозы.

2. Способ повышения уровней матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) гена выживания двигательных нейронов-2 (SMN2), содержащей экзон 7, у субъекта-человека с мутациями в хромосоме 5q, которые связаны с дефицитом белка SMN, способ включает введение субъекту-человеку по меньшей мере двух насыщающих доз антисмыслового соединения со следующей структурой:



или его соли,

при этом способ включает интратекальное введение субъекту-человеку:

(i) первой насыщающей дозы антисмыслового соединения или его соли, которая эквивалентна 50 мг антисмыслового соединения; и

(ii) второй насыщающей дозы антисмыслового соединения или его соли, которая эквивалентна 50 мг антисмыслового соединения, вводимой через 10-20 суток после введения первой насыщающей дозы.

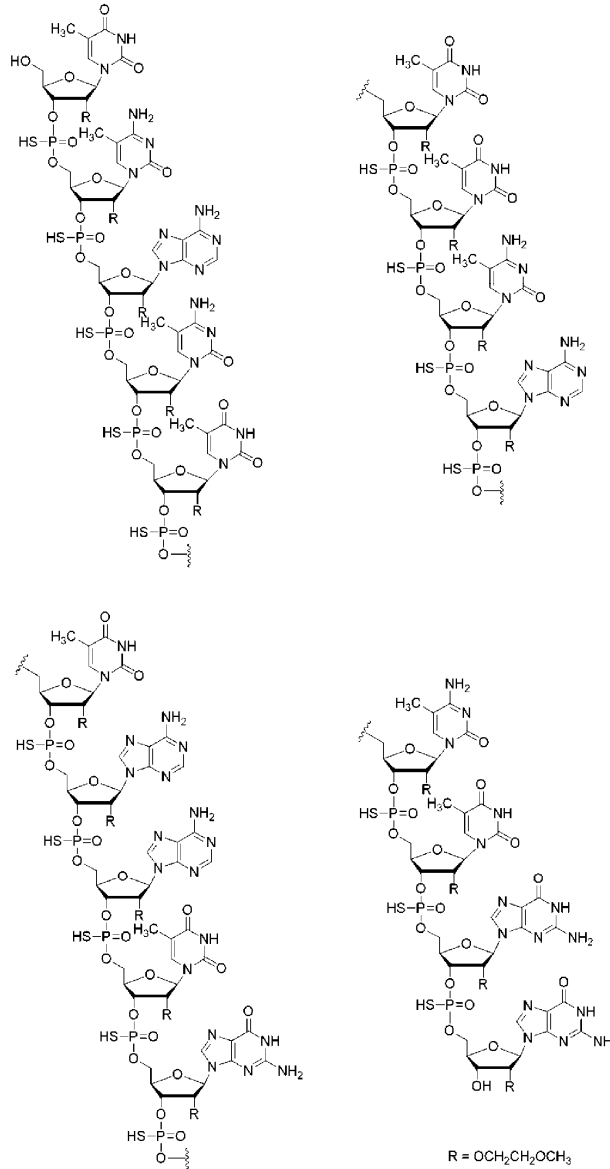
3. Способ по п.1 или 2, дополнительно включающий интратекальное введение субъекту-человеку по меньшей мере одной поддерживающей дозы, при этом по меньшей мере одна поддерживающая доза эквивалентна 28 мг антисмыслового соединения.

4. Способ по п.1 или 2, при этом способ дополнительно включает интратекальное введение субъекту-человеку поддерживающих доз антисмыслового соединения или его соли, начиная через приблизительно 4 месяца после введения второй насыщающей дозы и после этого с продолжением один раз приблизительно каждые 4 месяца, при этом каждая поддерживающая доза эквивалентна 28 мг антисмыслового соединения.

5. Способ по п.1 или 2, при этом способ дополнительно включает интратекальное введение субъекту-человеку поддерживающих доз антисмыслового соединения или его соли, начиная через 4 месяца после введения второй насыщающей дозы и после этого с продолжением один раз каждые 4 месяца, при этом каждая поддерживающая доза эквивалентна 28 мг антисмыслового соединения.

6. Способ по любому из пп.1-5, в котором вторую насыщающую дозу вводят через 14 суток после введения первой насыщающей дозы.

7. Способ лечения спинальной мышечной атрофии (СМА) у нуждающегося в этом субъекта-человека, способ включает введение субъекту-человеку антисмыслового соединения со следующей структурой:



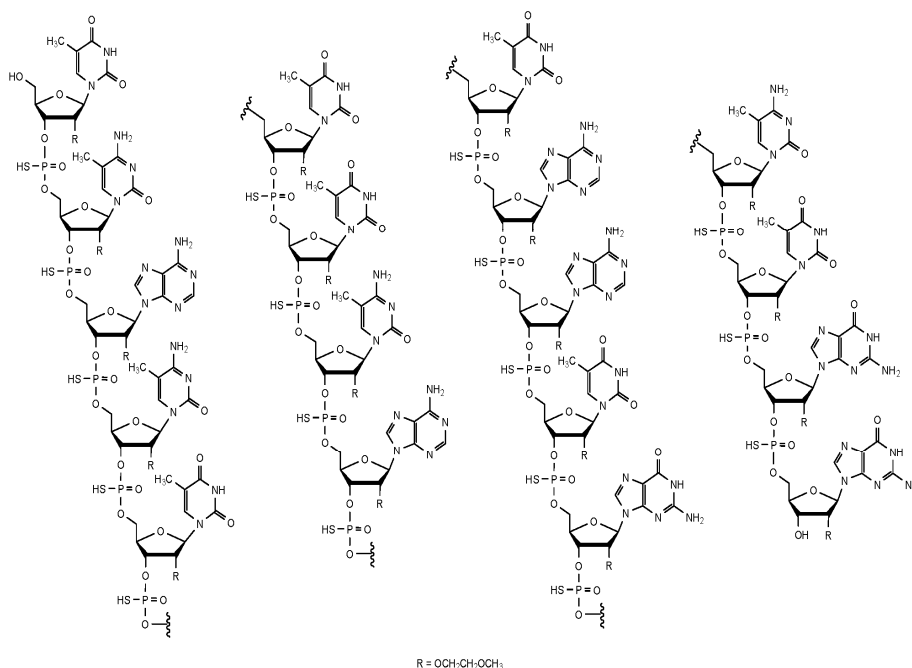
или его соли,

при этом субъекту-человеку ранее введена одна или более доз антисмыслового соединения или его соли, причем одна или более ранее введенных доз были эквивалентны 12 мг антисмыслового соединения, при этом способ включает интратекальное введение субъекту-человеку:

(i) насыщающей дозы антисмыслового соединения или его соли, которая эквивалентна 50 мг антисмыслового соединения, введенного приблизительно через 4 месяца после введения последней ранее введенной дозы, эквивалентной 12 мг антисмыслового соединения; и

(ii) поддерживающих доз антисмыслового соединения или его соли, начиная приблизительно через 4 месяца после введения насыщающей дозы и после этого с продолжением один раз приблизительно каждые 4 месяца, при этом каждая поддерживающая доза эквивалентна 28 мг антисмыслового соединения.

8. Способ повышения уровней матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) гена выживания двигательных нейронов-2 (SMN2), содержащей экзон 7, у субъекта-человека с мутациями в хромосоме 5q, которые связаны с дефицитом белка SMN, способ включает введение субъекту-человеку антисмыслового соединения со следующей структурой:



R = OCH₂CH₂OCH₃

или его соли,

при этом субъекту-человеку ранее введена одна или более доз антисмыслового соединения или его соли, причем одна или более ранее введенных доз были эквивалентны 12 мг антисмыслового соединения, при этом способ включает интратекальное введение субъекту-человеку:

(i) насыщающей дозы антисмыслового соединения или его соли, которая эквивалента 50 мг антисмыслового соединения, введенного приблизительно через 4 месяца после введения последней ранее введенной дозы, эквивалентной 12 мг антисмыслового соединения; и

(ii) поддерживающих доз антисмыслового соединения или его соли, начиная приблизительно через 4 месяца после введения насыщающей дозы и после этого с продолжением один раз приблизительно каждые 4 месяца, при этом каждая поддерживающая доза эквивалентна 28 мг антисмыслового соединения.

9. Способ по п.7 или 8, где субъекту-человеку ранее ввели по меньшей мере одну, по меньшей мере две, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять или одну, две, три, четыре или пять доз антисмыслового соединения или его соли, причем каждая из ранее введенных доз была эквивалента 12 мг антисмыслового соединения.

10. Способ по любому из пп.7-9, где насыщающую дозу антисмыслового соединения или его соли вводят через 4 месяца после введения последней ранее введенной дозы, эквивалентной 12 мг антисмыслового соединения.

11. Способ по любому из пп.7-10, где поддерживающие дозы антисмыслового соединения или его соли вводят, начиная через 4 месяца после введения насыщающей дозы и после этого с продолжением один раз каждые 4 месяца.

12. Способ по любому из пп.7-11, где субъекту-человеку ранее ввели по меньшей мере пять доз антисмыслового соединения или его соли, причем каждая из по меньшей мере пяти ранее введенных доз была эквивалента 12 мг антисмыслового соединения.

13. Способ по любому из пп.7-11, где субъекту-человеку ранее ввели по меньшей мере четыре дозы антисмыслового соединения или его соли, причем каждая из по меньшей мере четырех ранее введенных доз была эквивалента 12 мг антисмыслового соединения.

14. Способ по любому из пп.7-11, где субъекту-человеку ранее ввели четыре дозы антисмыслового соединения или его соли, причем каждая из ранее введенных доз была эквивалента 12 мг антисмыслового соединения.

15. Способ по любому из пп.7-11, где субъекту-человеку ранее ввели одну дозу антисмыслового соединения или его соли, причем ранее введенная доза была эквивалента 12 мг антисмыслового соединения.

16. Способ по любому из пп.1-15, в котором у субъекта-человека имеется:

- (i) начавшаяся во младенчестве СМА (СМА I тип);
- (ii) СМА с поздним началом (СМА II тип или СМА III тип) или
- (iii) приобретенная СМА (СМА IV тип).

17. Способ по любому из пп.1-15, в котором субъект-человек является предсимптомным по СМА.

18. Способ по любому из пп.1-17, в котором субъекту-человеку вводят антисмысловое соединение или его соль с применением иглы для спинальной анестезии.

19. Способ по любому из пп.1-18, в котором антисмысловое соединение или его соль вводят в инъ-

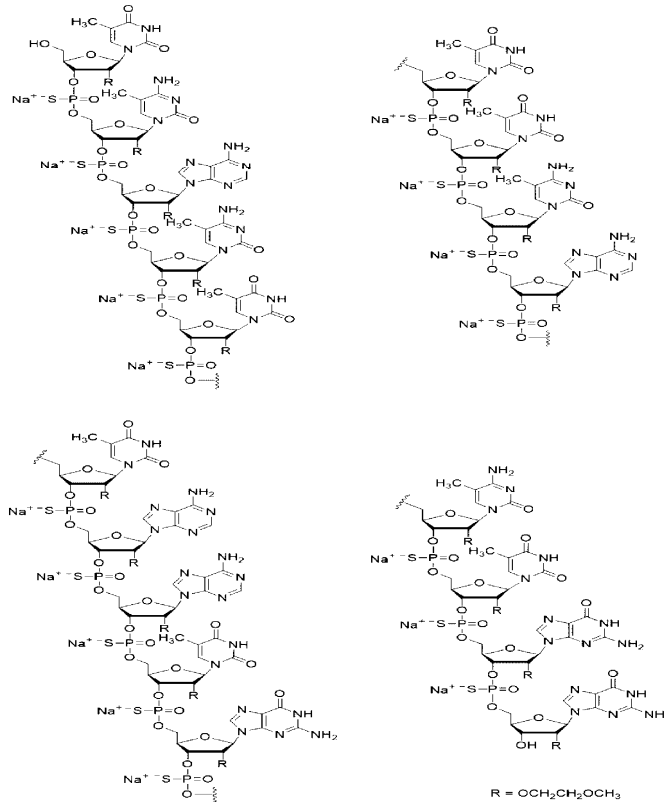
екционном объеме 5,0 мл.

20. Способ по п.19, в котором антисмысловое соединение или его соль растворяют в фосфатно-солевом буфере (ФСБ).

21. Способ по п.19, в котором антисмысловое соединение или его соль растворяют в искусственной спинномозговой жидкости (исСМЖ).

22. Способ по любому из пп.1-21, в котором соль антисмыслового соединения представляет собой натриевую соль.

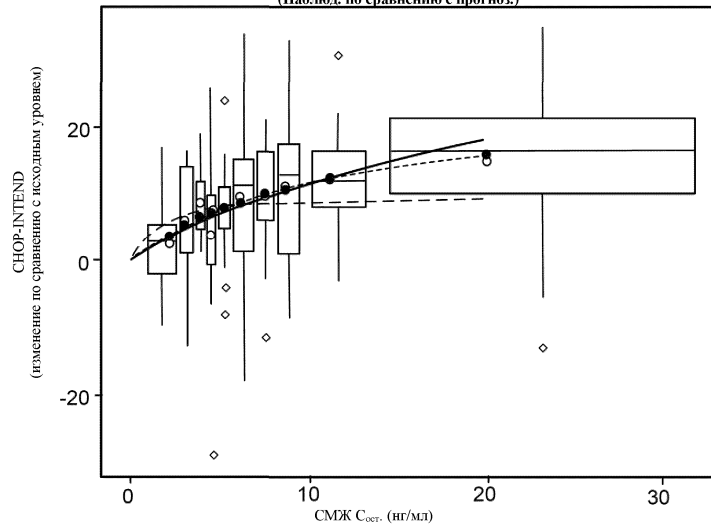
23. Способ по любому из пп.1-21, в котором соль антисмыслового соединения имеет следующую структуру:



Начавшаяся в младенчестве СМА: Изменения в CHOP-INTEND по сравнению с СМЖ

Сред.

(Наблюд. по сравнению с прогноз.)



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2