

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **036003**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2020.09.11**

**(51)** Int. Cl. *C12N 15/113* (2010.01)  
*A61K 31/713* (2006.01)  
*A61P 27/02* (2006.01)

**(21)** Номер заявки  
**201491048**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2013.01.03**

---

**(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ  
ДВУХЦЕПОЧНОЙ РНК К CASP2**

---

**(31)** 61/582,886; 61/596,231

**(56)** WO-A2-2009044392  
WO-A1-2011084193  
WO-A1-2011072091

**(32)** 2012.01.04; 2012.02.08

**(33)** US

**(43)** 2015.09.30

**(86)** PCT/US2013/020012

**(87)** WO 2013/103632 2013.07.11

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**КВАРК ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК.**  
**(US)**

**(72)** Изобретатель:  
**Эрлих Шай, Томпсон Джеймс Д.,**  
**Озден Рабия (US)**

**(74)** Представитель:  
**Нилова М.И. (RU)**

---

**(57)** Предложен способ лечения не связанной с артериитом передней ишемической оптической нейропатии (NAION), включающий введение соединения двухцепочечной РНК, имеющего структуру: 5' iB - GCCAGAAUGUGGAACUCCU 3' (смысловая цепь; SEQ ID № 1) 3' CGGUCUUACACCUUGAGGA 5' (антисмысловая цепь; SEQ ID № 2), причем соединение вводится в глаз пациента путем инъекции в стекловидное тело (IVT) в дозе от примерно 1,2 мг до примерно 6,0 мг на глаз, и при этом указанное соединение двухцепочечной РНК находится в форме фармацевтически приемлемой соли.

---

**B1**

**036003**

**036003**

**B1**

### Родственные заявки

Эта заявка заявляет преимущества предварительной заявки США № 61/582886, поданной 4 января 2012 года, и предварительной заявки США № 61/596231, поданной 8 февраля 2012 года, обе озаглавлены "Способы лечения заболеваний глаз" и включены во всей своей полноте в данный документ путем ссылок и для всех целей.

### Перечень последовательностей

Эта заявка включает путем ссылки нуклеотидные и/или аминокислотные последовательности, которые присутствуют в файле, названном "243-PCT1,ST25.txt", размером 25 килобайт, созданном 3 января 2013 года в машинном формате IBM-PC, имеющем совместимость операционной системы с MS-Windows.

### Область техники изобретения

В этом документе предусмотрены композиции и способы лечения глазного заболевания, глазного расстройства или глазного повреждения.

### Уровень техники изобретения

Существует общая нехватка терапий глазных нейропатий. Глаукому лечат частично путем снижения внутриглазного давления. При оптическом неврите помощь оказывают, используя кортикостероиды, но они неэффективны при длительном течении болезни. Компрессионную глазную нейропатию лечат путем удаления опухоли или аневризмы, давящих на зрительный нерв или хиазму. Все другие глазные нейропатии, включая не связанную с артериитом переднюю ишемическую оптическую нейропатию (NAION), представляют нереализованные потребности медицины. (Levin LA. Axonal loss and neuroprotection in optic neuropathies. *Can J Ophthalmol.* 2007, 42(3):403-8).

Патентные публикации PCT № WO 2008/050329 и WO 2009/044392 направлены на ингибиторы проапоптозных генов и раскрывают молекулы двухцепочечных РНК, направленно действующих, *inter alia*, на каспазу 2.

Патентная публикация PCT № WO 2010/048352 направлена на композиции и способы лечения глазных заболеваний и раскрывает *inter alia* химически модифицированное соединение двухцепочечной РНК QPI-1007, направленно действующее на ген каспазы 2.

Ahmed Z. et al., (*Cell Death and Disease* (2011) 2, e173) пришли к выводу, что апоптоз ганглиозных клеток сетчатки (RGC), индуцированный поражением зрительного нерва в крысиной модели рассечения зрительного нерва, включает активацию каспазы 2 и что синтетические соединения двухцепочечных РНК, предназначенных ингибировать экспрессию каспазы 2, представляют собой потенциальные нейропротекторные агенты для вмешательства в болезни человека, включающие потерю RGC.

### Изложение сущности изобретения

Разные аспекты и варианты осуществления, предусмотренные в данном документе, включают применение молекулы нуклеиновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, которая угнетает экспрессию CASP2 в глазу пациента, которая связывает нуклеотидную последовательность (такую как последовательность мРНК) или ее часть, кодирующую CASP2, например последовательность (SEQ ID № 3-5), кодирующую мРНК для человеческой CASP2, кодирующую один или более белков или белковых субъединиц, представленных последовательностями SEQ ID № 6-8. В частности, предложен способ лечения пациента, страдающего или с риском развития не связанной с артериитом передней ишемической оптической нейропатии (NAION), включающий введение соединения двухцепочечной РНК, имеющего структуру 5' iB-GCCAGAAUGUGGAACUCCU 3' (смысловая цепь; SEQ ID № 1) 3' CGGUCUUA-CACCUUGAGGA 5' (антисмысловая цепь; SEQ ID № 2), при этом каждое А, С, U и G является нуклеотидом и каждый нуклеотид в последовательности присоединен к следующему нуклеотиду фосфодиэфирной связью; при этом смысловая цепь содержит, считая с 5' конца, немодифицированный рибонуклеотид в каждом из положений 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 и 19 и L-дезокситидин в положении 18, кэп на основе инвертированной дезоксирибозы, не содержащей основания (iB), ковалентно связанный с 5'-концом; при этом антисмысловая цепь содержит, считая с 5' конца, модифицированный 2'-О-метилованным сахаром в положениях 2, 4, 6, 8, 11, 13, 15, 17 и 19 и немодифицированный рибонуклеотид в положениях 1, 3, 5, 7, 9, 10, 12, 14, 16 и 18; причем соединение вводится в глаз пациента путем инъекции в стекловидное тело (IVT) в дозе от примерно 1,2 до примерно 6,0 мг на глаз, и при этом указанное соединение двухцепочечной РНК находится в форме фармацевтически приемлемой соли. В разных вариантах реализации изобретения QPI-1007 вводят в глаз пациента в дозе от приблизительно 0,05 до приблизительно 10 мг на глаз, в дозе приблизительно от 0,2 до приблизительно 6,0 мг на глаз или в дозе от приблизительно 2,4 до приблизительно 6,0 мг на глаз.

В разных вариантах реализации изобретения соединение двухцепочечной РНК вводят в глаз пациента в дозе приблизительно 0,05 мг, 0,06 мг, 0,07 мг, 0,08 мг, 0,09 мг, 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг, 2,0 мг, 2,1 мг, 2,2 мг, 2,3 мг, 2,4 мг, 2,5 мг, 2,6 мг, 2,7 мг, 2,8 мг, 2,9 мг, 3,0 мг, 3,1 мг, 3,2 мг, 3,3 мг, 3,4 мг, 3,5 мг, 3,6 мг, 3,7 мг, 3,8 мг, 3,9 мг, 4,0 мг, 4,1 мг, 4,2 мг, 4,3 мг, 4,4 мг, 4,5 мг, 4,6 мг, 4,7 мг, 4,8 мг, 4,9 мг, 5,0 мг, 5,1 мг, 5,2 мг, 5,3 мг, 5,4 мг, 5,5 мг, 5,6 мг, 5,7 мг, 5,8 мг, 5,9 мг, 6,0 мг, 6,1 мг, 6,2 мг, 6,3 мг, 6,4 мг, 6,5 мг, 6,6 мг, 6,7 мг, 6,8 мг, 6,9 мг, 7,0 мг, 7,1 мг, 7,2 мг, 7,3 мг, 7,4 мг, 7,5 мг, 7,6 мг, 7,7 мг, 7,8 мг, 7,9 мг, 8,0 мг,

8,1 мг, 8,2 мг, 8,3 мг, 8,4 мг, 8,5 мг, 8,6 мг, 8,7 мг, 8,8 мг, 8,9 мг, 9,0 мг, 9,1 мг, 9,2 мг, 9,3 мг, 9,4 мг, 9,5 мг, 9,6 мг, 9,7 мг, 9,8 мг, 9,9 мг или приблизительно 10,0 мг, или в дозе 0,05 мг, 0,06 мг, 0,07 мг, 0,08 мг, 0,09 мг, 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг, 2,0 мг, 2,1 мг, 2,2 мг, 2,3 мг, 2,4 мг, 2,5 мг, 2,6 мг, 2,7 мг, 2,8 мг, 2,9 мг, 3,0 мг, 3,1 мг, 3,2 мг, 3,3 мг, 3,4 мг, 3,5 мг, 3,6 мг, 3,7 мг, 3,8 мг, 3,9 мг, 4,0 мг, 4,1 мг, 4,2 мг, 4,3 мг, 4,4 мг, 4,5 мг, 4,6 мг, 4,7 мг, 4,8 мг, 4,9 мг, 5,0 мг, 5,1 мг, 5,2 мг, 5,3 мг, 5,4 мг, 5,5 мг, 5,6 мг, 5,7 мг, 5,8 мг, 5,9 мг, 6,0 мг, 6,1 мг, 6,2 мг, 6,3 мг, 6,4 мг, 6,5 мг, 6,6 мг, 6,7 мг, 6,8 мг, 6,9 мг, 7,0 мг, 7,1 мг, 7,2 мг, 7,3 мг, 7,4 мг, 7,5 мг, 7,6 мг, 7,7 мг, 7,8 мг, 7,9 мг, 8,0 мг, 8,1 мг, 8,2 мг, 8,3 мг, 8,4 мг, 8,5 мг, 8,6 мг, 8,7 мг, 8,8 мг, 8,9 мг, 9,0 мг, 9,1 мг, 9,2 мг, 9,3 мг, 9,4 мг, 9,5 мг, 9,6 мг, 9,7 мг, 9,8 мг, 9,9 мг или 10,0 мг.

В некоторых вариантах реализации соединения для использования в способе лечения соединение двухцепочечной РНК вводят в дозе приблизительно 0,2 мг на глаз. В отдельных вариантах реализации соединения для использования в способе лечения соединение двухцепочечной РНК вводят в дозе 0,2 мг на глаз.

В некоторых вариантах реализации соединения для использования в способе лечения соединение двухцепочечной РНК вводят в дозе приблизительно 0,6 мг на глаз. В отдельных вариантах реализации соединения для использования в способе лечения, соединение двухцепочечной РНК вводят в дозе 0,6 мг на глаз.

В некоторых вариантах реализации соединения для использования в способе лечения соединение двухцепочечной РНК вводят в дозе приблизительно 1,2 мг на глаз. В отдельных вариантах реализации соединения для использования в способе лечения соединение двухцепочечной РНК вводят в дозе 1,2 мг на глаз.

В некоторых вариантах реализации соединения для использования в способе лечения соединение двухцепочечной РНК вводят в дозе приблизительно 2,4 мг на глаз. В отдельных вариантах реализации соединения для использования в способе лечения соединение двухцепочечной РНК вводят в дозе 2,4 мг на глаз.

В некоторых вариантах реализации соединения для использования в способе лечения соединение двухцепочечной РНК вводят в дозе приблизительно 4,8 мг на глаз. В отдельных вариантах реализации соединения для использования в способе лечения, соединение двухцепочечной РНК вводят в дозе 4,8 мг на глаз.

В некоторых вариантах реализации соединения для использования в способе лечения соединение двухцепочечной РНК вводят в дозе приблизительно 6,0 мг на глаз. В отдельных вариантах реализации соединения для использования в способе лечения соединение двухцепочечной РНК вводят в дозе 6,0 мг на глаз.

В предпочтительных вариантах реализации соединения для использования в способе лечения соединение или его фармацевтически приемлемую соль готовят инъекции в стекловидное тело (IVT). В предпочтительных вариантах реализации соединения для использования в способе лечения соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в качестве инъекции в стекловидное тело (IVT). В некоторых вариантах реализации инъекцию в стекловидное тело (IVT) вводят как однократное лечение. В отдельных вариантах реализации соединения для использования в способе лечения лечение включает многократные (т.е. 2, 3, 4, 5, 6 или больше) введения соединения двухцепочечной РНК. В предпочтительных вариантах реализации лечение включает многократный режим дозирования, например многократные (т.е. 2, 3, 4, 5, 6 или более) последовательные введения. В некоторых вариантах реализации многократные введения включают многократные инъекции в стекловидное тело (IVT). В отдельных вариантах реализации соединения для использования в способе лечения, предусмотренном в данном документе, соединение двухцепочечной РНК или его фармацевтически приемлемую соль вводят в качестве шести (6) последовательных инъекций в стекловидное тело (IVT). Как предусмотрено в данном документе, многократные введения могут происходить с регулярными интервалами или нерегулярными интервалами. В предпочтительных вариантах реализации многократные введения могут происходить с регулярными интервалами.

Как предусмотрено в данном документе, регулярные интервалы выбирают из группы, состоящей из приблизительно одной недели, двух недель, одного месяца, двух месяцев или дольше двух месяцев. В некоторых вариантах реализации регулярный интервал составляет приблизительно один месяц. В предпочтительных вариантах реализации соединения для использования в способе лечения соединение двухцепочечной РНК вводят в виде инъекций в стекловидное тело (IVT) с регулярными интервалами в один месяц в течение шести (6) последовательных месяцев.

В отдельных вариантах реализации соединения для использования в способе лечения, например при лечении хронического заболевания глаз, соединение двухцепочечной РНК вводят в виде инъекций в стекловидное тело (IVT) с регулярными интервалами в один месяц или два месяца в течение более шести (6) месяцев, например вплоть до 12 или 24 месяцев или более.

В некоторых вариантах реализации соединения для использования в способе лечения объем однократной инъекции в стекловидное тело (IVT) составляет от приблизительно 1 до приблизительно 200 мкл. В некоторых вариантах реализации объем инъекции составляет от приблизительно 5 до приблизи-

тельно 200 мкл. В некоторых вариантах реализации объем инъекции составляет от приблизительно 20 до приблизительно 200 мкл. В некоторых вариантах реализации объем инъекции составляет от приблизительно 50 до приблизительно 100 мкл. В некоторых вариантах реализации объем однократной инъекции (IVT) составляет 50 или 100 мкл.

В разных вариантах реализации изобретения соединения для использования в способе лечения, соединение двухцепочечной РНК или его фармацевтически приемлемую соль используют в лечении пациента, страдающего от или с риском развития глазного заболевания, глазного нарушения или повреждения глаз, включая, например, потерю поля зрения, потерю остроты зрения, нейродегенерацию, повышенное внутриглазное давление, ишемическое событие, повреждение сетчатки или повреждение зрительного нерва. В отдельных вариантах реализации соединения для использования в способе лечения, соединение двухцепочечной РНК или его фармацевтически приемлемую соль используют в лечении пациента, страдающего от или с риском развития повреждения сетчатки или повреждения зрительного нерва. В некоторых вариантах реализации, предусмотренных в данном документе, повреждение сетчатки или повреждение зрительного нерва включает ишемическое или гипоксическое повреждение. В отдельных вариантах реализации соединения для использования в способе лечения соединения двухцепочечной РНК или его фармацевтически приемлемую соль используют для достижения нейрорепарации в глазу пациента, например нейрорепарации RGC и/или нейрорепарации зрительного нерва. В отдельных вариантах реализации соединения для использования в способе лечения соединения двухцепочечной РНК или его фармацевтически приемлемую соль используют для снижения или предотвращения потери поля зрения в глазу пациента. В отдельных вариантах реализации соединения для использования в способе лечения, соединение двухцепочечной РНК или его фармацевтически приемлемую соль используют для снижения или предотвращения потери остроты зрения в глазу пациента.

В отдельных вариантах реализации соединения для использования в способе лечения соединения двухцепочечной РНК или его фармацевтически приемлемая соль полезны для повышения или увеличения остроты зрения в глазу пациента, особенно в глазу пациента с NAION или глаукомой.

В разных вариантах реализации изобретения соединения для использования в способе лечения глазное заболевание, глазное нарушение или повреждение выбрано из группы, состоящей из глазной невралгии, повышенного внутриглазного давления (IOP), глаукомы, острой блокады угла (AAC), острой закрытоугольной глаукомы (AACG), болезни первичной блокады угла (PACD), первичной закрытоугольной глаукомы (PACG), сухости глаз, Синдрома Шёгрена, диабетической ретинопатии (DR), диабетического отека желтого пятна (DME), возрастной дегенерации желтого пятна (AMD), оптического неврита, окклюзии центральной вены сетчатки, окклюзии боковой вены сетчатки, ишемической оптической нейропатии, атрофии зрительного нерва, поражения зрительного нерва, не связанной с артериитом передней ишемической оптической нейропатии (NAION), ретинопатии недоношенных (ROP), пигментной дистрофии сетчатки (RP), дегенерации сетчатки, ганглиозной дегенерации сетчатки, дегенерации желтого пятна, наследственной оптической нейропатии, наследственной оптической нейропатии Лебера, метаболической оптической нейропатии, нейропатии из-за токсического агента, всех вторичных глауком, внутриглазной гипертензии, глаукомы с нормальным давлением и нейропатии, вызванной неблагоприятной лекарственной реакцией или дефицитом витаминов.

В некоторых вариантах реализации соединения для использования в способе лечения глазное заболевание, глазное нарушение или повреждение глаз является атрофией зрительного нерва. В некоторых вариантах реализации, атрофия зрительного нерва является хронической атрофией зрительного нерва.

В некоторых вариантах реализации соединения для использования в способе лечения глазное заболевание, глазное нарушение или повреждение глаз является дегенерацией сетчатки.

В некоторых вариантах реализации соединения для использования в способе лечения глазное заболевание, глазное нарушение или повреждение глаз является не связанной с артериитом передней ишемической оптической нейропатией (NAION). В некоторых вариантах реализации NAION является острой NAION. В отдельных вариантах реализации соединения для использования в способе лечения глазное заболевание, глазное нарушение или повреждение глаз является NAION или острой NAION, а соединение двухцепочечной РНК или его фармацевтически приемлемую соль вводят в глаз пациента не позднее чем через 14 дней после начала симптомов NAION. В отдельных вариантах реализации соединения для использования в способе лечения глазное заболевание, глазное нарушение или повреждение глаз является NAION или острой NAION, а соединение двухцепочечной РНК или его фармацевтически приемлемую соль вводят в глаз пациента не позднее чем через 28 дней после начала симптомов NAION. В некоторых вариантах реализации соединения для использования в способе лечения глазное заболевание, глазное нарушение или повреждение глаз является оптическим невритом.

В отдельных вариантах реализации соединения для использования в способе лечения глазное заболевание, глазное нарушение или повреждение глаз является глаукомой, например первичной глаукомой или вторичной глаукомой. В некоторых вариантах реализации глаукома является первичной глаукомой, выбранной из группы, состоящей из первичной открытоугольной глаукомы, глаукомы с нормальным давлением, первичной закрытоугольной глаукомы (PACG), острой закрытоугольной глаукомы (AACG) и закрытоугольной глаукомы. В отдельных вариантах реализации соединения для использования и способа

глазное заболевание, глазное нарушение или повреждение глаз является первичной блокадой угла (РАС) или острой блокадой угла (ААС). В некоторых вариантах реализации глаукома является вторичной глаукомой, выбранной из группы, состоящей из псевдоэкзофолиативной глаукомы, пигментной глаукомы, неоваскулярной глаукомы, индуцированной стероидами глаукомы и трудно поддающейся лечению глаукомы.

В некоторых вариантах реализации соединения для использования в способе лечения глазное заболевание, глазное нарушение или повреждение глаз является наследственной оптической нейропатией Лебера.

В разных вариантах реализации изобретения соединения для использования в способе лечения, предусмотренном в данном документе, соединение двухцепочечной РНК находится в форме фармацевтически приемлемой соли. В предпочтительных вариантах реализации фармацевтически приемлемая соль является натриевой солью. Соединение натриевой соли означает любое соединение, содержащее по меньшей мере один атом натрия.

В разных вариантах реализации изобретения соединения для использования в способе лечения, предусмотренном в данном документе, соединение двухцепочечной РНК присутствует в композиции, которая содержит соединение и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемым носителем является стерильный солевой раствор, пригодный для инъекции в глаз. В определенных вариантах реализации композиция дополнительно содержит консервант. В разных вариантах реализации изобретения композицию получают в виде крема, пленки, пасты, мази, эмульсии, жидкого раствора, глазных капель, геля, спрея, суспензии, микроэмульсии, микросфер, наночастиц, липидных везикул, липосом, полимерных везикул, наклейки или контактных линз. В предпочтительных вариантах реализации композицию получают в виде жидкого раствора. В некоторых вариантах реализации жидкий раствор получают для однократной дозированной инъекции в стекловидное тело (IVT), и объем однократной дозированной IVT-инъекции составляет от приблизительно 20 до приблизительно 200 мкл, предпочтительно от 50 до приблизительно 100 мкл. В некоторых вариантах реализации жидкий раствор получают для однократной дозированной инъекции в стекловидное тело (IVT), и объем однократной дозированной IVT-инъекции составляет 100 мкл. В некоторых вариантах реализации жидкий раствор получают для однократной дозированной инъекции в стекловидное тело (IVT), и объем однократной дозированной IVT-инъекции составляет 50 мкл.

В другом аспекте в данном документе предусмотрена инъеклируемая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый водный эксципиент и соединение двухцепочечной РНК, описанное в данном документе выше и *infra*. В разных вариантах реализации изобретения, предусмотренных в данном документе, инъеклируемая композиция предназначена для лечения пациента, страдающего или с риском развития глазного заболевания, глазного нарушения или повреждения глаз, и для введения в глаз пациента.

В другом аспекте в данном документе предусмотрена натриевая соль соединения двухцепочечной РНК, направленно воздействующая на Каспазу 2, имеющего структуру:

5' iB - GCCAGAAUGUGGAACUCCU 3' (смысловая цепь; SEQ ID № 1),

3' CGGUCUUACACCUUGAGGA 5' (антисмысловая цепь; SEQ ID № 2),

где каждое А, С, U и G является нуклеотидом и каждый консеквативный нуклеотид присоединен к следующему нуклеотиду фосфодиэфирной связью;

где смысловая цепь содержит, считая с 5' конца, немодифицированный рибонуклеотид в положениях 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 и 19, L-дезокситидин в положении 18 и фрагмент инвертированного дезоксиосновного 5'-кэпа;

где антисмысловая цепь содержит, считая с 5' конца, модифицированный 2'-О-метиловым сахаром рибонуклеотид в положениях 2, 4, 6, 8, 11, 13, 15, 17 и 19 и немодифицированный рибонуклеотид в положениях 1, 3, 5, 7, 9, 10, 12, 14, 16 и 18;

причем молекулярная формула представляет собой  $C_{375} H_{439} N_{143} Na_{37} O_{266} P_{37}$ ;

и где молекулярный вес составляет 13202 Да.

В другом аспекте в данном документе предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая натриевую соль соединения двухцепочечной РНК, имеющего структуру:

5' iB - GCCAGAAUGUGGAACUCCU 3' (смысловая цепь; SEQ ID № 1),

3' CGGUCUUACACCUUGAGGA 5' (антисмысловая цепь; SEQ ID № 2),

где каждое А, С, U и G является нуклеотидом и каждый консеквативный нуклеотид присоединен к следующему нуклеотиду фосфодиэфирной связью;

где смысловая цепь содержит, считая с 5' конца, немодифицированный рибонуклеотид в положениях 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 и 19, L-дезокситидин в положении 18, фрагмент инвертированного дезоксиосновного 5'-кэпа;

где антисмысловая цепь содержит, считая с 5' конца, модифицированный 2'-О-метиловым сахаром рибонуклеотид в положениях 2, 4, 6, 8, 11, 13, 15, 17 и 19 и немодифицированный рибонуклеотид в положениях 1, 3, 5, 7, 9, 10, 12, 14, 16 и 18;

причем молекулярная формула представляет собой  $C_{375} H_{439} N_{143} Na_{37} O_{266} P_{37}$ , а молекулярный вес составляет 13202 Да;



вариантах реализации соединения двухцепочечной РНК или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в композиции в концентрации приблизительно 48,0 мг/мл или при концентрации 48,0 мг/мл. В определенных вариантах реализации соединения двухцепочечной РНК или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в композиции в концентрации приблизительно 60,0 мг/мл или при концентрации 60,0 мг/мл. В определенных вариантах реализации соединения двухцепочечной РНК или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в композиции в концентрации приблизительно 100,0 мг/мл или при концентрации 100,0 мг/мл. В определенных вариантах реализации соединения двухцепочечной РНК или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в композиции в концентрации приблизительно 120,0 мг/мл или при концентрации 120,0 мг/мл.

В определенных вариантах реализации фармацевтической композиции QPI-1007 или его натриевую соль готовят в фармацевтически приемлемом эксципиенте или носителе или их смеси при концентрации приблизительно 60 мг/мл. В определенных вариантах реализации, QPI-1007 или его фармацевтически приемлемую соль готовят в стерильном растворе без консервантов при концентрации 60 мг/мл. В определенных вариантах реализации стерильным солевым раствором является забуференный фосфатом физиологический раствор.

В некоторых вариантах реализации соединения для использования, описанного в данном документе, присутствует в наборе, содержащем соединение двухцепочечной РНК, или его фармацевтически приемлемую соль, или композицию, описанную в данном документе выше и *infra*, и инструкцию по их использованию. В разных вариантах реализации набора использование является лечением глазного заболевания, глазного нарушения или повреждения глаз, например, где глазное повреждение включает ишемическое повреждение, ишемически-реперфузионное повреждение, механическое повреждение, повреждение или разрыв нервных волокон, и/или связано с нехваткой нейротрофического фактора, или когда глазное заболевание, глазное нарушение или повреждение глаз связано с гибелью ганглиозных клеток сетчатки (RGC). В разных вариантах реализации набора заболевание выбирают из группы заболеваний и нарушений, описанной в данном документе. В разных вариантах реализации набора набор содержит дозированные единицы лекарственного препарата соединения двухцепочечной РНК или его фармацевтически приемлемой соли или композицию, описанную в данном документе.

В разных вариантах реализации изобретения набор для использования в лечении глазного заболевания, глазного нарушения или повреждения глаз содержит соединение двухцепочечной РНК, или его фармацевтически приемлемую соль, или композицию, описанную в данном документе выше и *infra*, упакованные в пригодный закупоренный контейнер; по меньшей мере, одну шприцевую иглу, пригодную для инъекции в стекловидное тело; и по меньшей мере один шприц. В некоторых вариантах реализации набора шприцем является точно калиброванный шприц. В некоторых вариантах реализации набора иглой является самоуплотняющаяся шприцевая игла, пригодная для инъекции в стекловидное тело. В некоторых вариантах реализации набора набор для использования в лечении глазного заболевания, глазного нарушения или повреждения глаз содержит соединение двухцепочечной РНК, или его фармацевтически приемлемую соль, или композицию, описанную в данном документе выше и *infra*, упакованные в пригодный закупоренный контейнер; по меньшей мере, одну самоуплотняющуюся шприцевую иглу, пригодную для инъекции в стекловидное тело; и по меньшей мере один точно калиброванный шприц. В разных вариантах реализации набора иглу выбирают из иглы 30-го, 31-го и 32-го калибра. В разных вариантах реализации изобретения набор дополнительно содержит напечатанный информационный материал, описывающий соединение двухцепочечной РНК, или его фармацевтически приемлемую соль или композицию, способы их введения и любую информацию о необходимой безопасности и эффективности, как требуется органами государственного контроля.

В родственном аспекте предусмотрены композиции или наборы, которые содержат соединение QPI-1007 или его фармацевтически приемлемую соль, упакованные для использования пациентом. Упаковка может иметь этикетку или может содержать упаковочную этикетку или вкладыш, которые указывают содержание упаковки и обеспечивают отдельную информацию о том, как соединение следует или можно использовать пациентом, например, этикетка может включать информацию о дозировании и/или указания по использованию. В определенных вариантах реализации содержание этикетки будет нести предупреждение в форме, предписанной государственным агентством, например Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США. В определенных вариантах реализации в этикетке может быть указано, что соединение является пригодным для лечения пациента, страдающего от заболевания, связанного с повышенной экспрессией Каспазы 2, и/или апоптозом ганглиозных клеток сетчатки (RGC), и/или повреждением зрительного нерва; например, в этикетке может быть указано, что соединение является пригодным для лечения NAION или глаукомы; или, например, в этикетке может быть указано, что соединение или его фармацевтически приемлемая соль является пригодным для лечения глазного заболевания, выбранного из группы, состоящей из глазной невралгии, повышенного внутриглазного давления (IOP), глаукомы, остроугольного смыкания (AAC), острой закрытоугольной глаукомы (AACG), первичной блокады угла (PAC), первичной закрытоугольной глаукомы (PACG), сухости глаз, синдрома Шегрена, диабетической ретинопатии (DR), диабетического отека желтого пятна (DME), возрастной дегенерации желтого пятна (AMD), оптического неврита, окклюзии центральной вены сетчатки, окклюзии бо-

ковой вены сетчатки, ишемической оптической нейропатии, атрофии зрительного нерва, поражения зрительного нерва, не связанной с артериитом передней ишемической оптической нейропатии (NAION), ретинопатии недоношенных (ROP), пигментной дистрофии сетчатки (RP), дегенерации сетчатки, ганглиозной дегенерации сетчатки, дегенерации желтого пятна, наследственной оптической нейропатии, наследственной оптической нейропатии Лебера, метаболической оптической нейропатии, нейропатии из-за токсического агента, всех вторичных глауком, внутриглазной гипертензии, глаукомы с нормальным давлением и нейропатии, нейропатии, вызванной неблагоприятной лекарственной реакцией или дефицитом витаминов.

#### Краткое описание чертежей

Фиг. 1 представляет собой гистограмму, показывающую соотношение пациентов с NAION, которые приобрели или потеряли  $\geq 3$  линий VA после получения однократной IVT-инъекции QPI-1007 в когорте, по сравнению с группой исторического контроля, 3 и 6 месяцы.

Фиг. 2 обеспечивает графическое представление, обрисовывающее программу увеличения дозы.

#### Подробное описание сущности изобретения

##### Определения

Для удобства определенные термины, употребленные в описании, примерах и формуле, описаны в данном документе.

Следует отметить, что, как используется в данном документе, форма единственного числа включает форму множественного числа, если содержание ясно не диктует иного.

Как употреблено в данном документе термин "приблизительно" применительно к числовым значениям означает числовое значение  $\pm 10\%$ .

Как употреблено в данном документе, термин "ингибирует", "угнетает" или "снижает" применительно к генной экспрессии означает, что экспрессия гена или уровень молекул РНК или эквивалентных молекул РНК, кодирующих один или более белков или белковых субъединиц (например, мРНК), или активность одного или более белков или белковых субъединиц уменьшена ниже, чем наблюдалось в отсутствие ингибиторного фактора (такого как молекула нуклеиновой кислоты, например, мИНК, например, имеющая структурные характеристики, как описано в данном документе); например, экспрессия может быть уменьшена 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 5% или менее, чем наблюдалось в отсутствие ингибиторного фактора.

"Нуклеотид" предназначен охватывать дезоксирибонуклеотиды и рибонуклеотиды, которые могут быть природного происхождения, или синтезированными и модифицированными, или немодифицированными. Нуклеотиды включают известные нуклеотидные аналоги, которые являются синтетическими, природного происхождения или не встречающимися в природе. Примеры таких аналогов включают без ограничения фосфоротиоаты, фосфорамидиты, метилфосфонаты, хиральные метилфосфонаты, 2'-О-метилрибонуклеотиды и пептид-нуклеиновые кислоты (PNA). Модификации включают изменения в сахарном компоненте, основном компоненте и в связывании между рибонуклеотидами в олигонуклеотиде. Как употреблено в данном документе, термин "рибонуклеотид" охватывает природные и синтетические, модифицированные и немодифицированные рибонуклеотиды и аналоги рибонуклеотидов, которые являются синтетическими, природного происхождения или не встречающимися в природе. Модификации включают изменения в сахарном компоненте, основном компоненте и в связывании между рибонуклеотидами в олигонуклеотиде.

"Зеркальный нуклеотид" является нуклеотидом, который обратно хиральный нуклеотиду природного происхождения или обычно применяемому нуклеотиду, т.е. зеркальное отображение (L-нуклеотид) D-нуклеотида природного происхождения, названное L-РНК для зеркальных рибонуклеотидов. L-рибонуклеотид или L-дезоксирибонуклеотид может дополнительно содержать по меньшей мере одну модификацию в сахарном компоненте, основном компоненте или в главной цепи. См. патент США № 6586238. Патент США № 6602858 раскрывает катализаторы нуклеиновых кислот, содержащие по меньшей мере одно L-нуклеотидное замещение. Зеркальные нуклеотиды включают, например, L-ДНК (L-дезоксирибоаденозин-3'-фосфат (зеркальная dA); L-дезоксирибоцитидин-3'-фосфат (зеркальный dC); L-дезоксирибогуанозин-3'-фосфат (зеркальный dG); L-дезоксириботимидин-3'-фосфат (зеркальный dT) и L-РНК (L-рибоаденозин-3'-фосфат (зеркальная rA); L-рибоцитидин-3'-фосфат (зеркальный rC); L-рибогуанозин-3'-фосфат (зеркальный rG); L-рибоуридин-3'-фосфат (зеркальный dU).

##### Глазные заболевания

В разных вариантах реализации изобретения в этом документе предусмотрены соединения двухцепочечных РНК, полезные в лечении пациентов, страдающих от глазных заболеваний, нарушений и повреждений, при которых желательна нейропротекция зрительного нерва, например в лечении ION, включая NAION, глаукомы, включая глаукомную оптическую нейропатию, наследственную оптическую нейропатию Лебера (LHON) или оптическую атрофию Лебера.

Термин "лечение" относится как к терапевтическому, так и профилактическому лечению или предупредительным мерам, где объект защищает, замедляет или ослабляет связанное глазное нарушение, как перечислено выше. Те, кто нуждается в лечении, включают пациентов, уже испытывающих заболе-



вание или болезненное состояние, пациентов, предрасположенных к заболеванию или болезненному состоянию, и пациентов, у которых заболевание или болезненное состояние предупреждается. Термины "защищать", "предупреждение" и "защита" относятся к замедлению или предотвращению начала заболевания; и/или сопутствующих его симптомов у пациента, или снижение риска обретения заболевания пациентом.

Термин "пациент" относится к животному, предпочтительно к млекопитающему, и включая приматов (например, человек, обезьяна, шимпанзе, горилла и т.п.). Термины "пациент" и "субъект" используются взаимозаменяемо в данном документе по отношению, например, к пациенту-млекопитающему, такому как пациент-человек.

Хотя инъекция в стекловидное тело является предпочтительным способом введения, предполагаются другие способы введения, включая местное, субконъюнктивальное и субтеноновое введение.

Атрофия зрительного нерва может быть врожденной или приобретенной. Если врожденная, то атрофия обычно является наследственной с началом деградации в детском или юном возрасте (например, наследственная оптическая нейропатия Лебера (LHON) или наследственная атрофия зрительных нервов, доминантная атрофия зрительного нерва или синдром Кьера, и многочисленные обычные генетически связанные синдромы). Альтернативно врожденная атрофия зрительного нерва может быть вызванной недостатком кислорода во время беременности, родов или непосредственно в послеродовом периоде. Некоторые лекарства, принимаемые во время беременности, также могут быть связанными с атрофией зрительного нерва. Приобретенные атрофии зрительного нерва являются результатом ряда этиологий, таких как недостаточное кровоснабжение глаза или зрительного нерва (передняя ишемическая оптическая нейропатия или задняя ишемическая оптическая нейропатия), воспаление или припухлость в пределах зрительного нерва (оптический неврит) и давление на зрительный нерв (такое как от опухоли или глаукомы). Хотя малораспространенная, атрофия может также быть связанной с метаболическими заболеваниями (например, сахарным диабетом), травмой или токсичностью (вызванной метанолом, табаком или другими ядами). Она также может быть по причине дефицита витамина B12 или болезни Педжета в костях.

Самой распространенной нейропатией зрительного нерва является глаукомная нейропатия зрительного нерва (также известная как глаукома), отличающаяся характерной и прогрессирующей экскавацией диска зрительного нерва без характерной бледности оставшегося нейроретинального кольца. При глаукомной нейропатии зрительного нерва погибают ганглиозные клетки сетчатки (RGC).

Считают, что процесс гибели RGC является двухфазным, когда доза относится к вреднодействующим внешним условиям, окружающим дегенерирующие клетки. Например, ретинальная ишемия как результат повышенного внутриглазного давления может создать каскад изменений, которые, в конечном счете, приводят к гибели клеток. Гипоксия ведет к эксайтотоксичным уровням глутамата, которые вызывают повышение внутриклеточного кальция, который, в свою очередь, ведет к смерти нейронов вследствие апоптоза или некроза. (Kaushik et al., Neuroprotection in glaucoma. *J Postgrad Med.* 2003, 49(1):90-5)

Повышенное внутриглазное давления (IOP) (выше 22 мм рт.ст. или 2,9 кПа) является существенным фактором риска для развития глаукомы. Однако существует значительная изменчивость в отношении чувствительности зрительного нерва к повышенному IOP, у некоторых пациентов повреждение нерва развивается при относительно низком давлении, между тем как другие могут иметь высокое давление для глаз и не иметь развития повреждения нерва. Кроме того, в то время как снижение IOP помогает предотвратить глаукому у некоторых находящихся в группе риска пациентов (например, пациентов с внутриглазной гипертензией), а также предотвратить прогрессирование глаукомы у некоторых пациентов с имеющимся заболеванием, только снижение IOP не всегда является эффективным. Более того, достижение соответствующего снижения давления может быть затруднительным или связанным с нежелательными явлениями (АЕ). С другой стороны, нейропротекция является процессом, который пытается защитить клетки, которые сохранились во время первичного инсульта, но остаются уязвимыми для повреждения. Несмотря на то, что пока не имеется в наличии, нейропротекторный агент потенциально может широко применяться для угнетения прогрессирования глаукомы.

Гипоксическое повреждение зрительного нерва не ограничивается глаукомой. Ишемическая оптическая нейропатия (ION) является другим важным подтипом атрофии зрительного нерва, который включает ряд нарушений, связанных с ишемией зрительного нерва. Задняя ишемическая оптическая нейропатия (PION) является редким медицинским состоянием, характеризующимся ишемическим повреждением ретробульбарной части зрительного нерва. (Hayreh SS. Posterior ischaemic optic neuropathy: clinical features, pathogenesis, and management. *Eye.* 2004, 18(11): 1188-206).

Наиболее распространенная форма ION, передняя ишемическая оптическая нейропатия (AION), является результатом нарушений кровотока через задние ресничные артерии, приводящих к ишемическому поражению аксонов зрительного нерва в диске зрительного нерва и последующей потере ганглиозных клеток сетчатки. AION отличается от PION тем, что AION возникает спонтанно и односторонне у пациентов с предрасполагающей анатомией и кардиоваскулярными факторами риска.

Кроме того, по определению, ION называют передней, если отек диска зрительного нерва четко присутствует. (Biousse V, Newman NJ. *Neuro-Ophthalmology Illustrated.* New York, NY: Thieme Medical

Publishers; 2009).

После глаукомы AION является второй самой распространенной связанной со зрительным нервом причиной постоянной потери зрения у взрослых. Клинически AION бывает двух типов.

1. Артериитная AION (A-AION): вызывает сильную потерю зрения и является основной причиной потери зрения у пациентов с височным артериитом (также называемым гигантоклеточным артериитом), системным нарушением, поражающим в первую очередь пожилых, характеризующимся грануломатозным (гигантоклеточным) воспалением артерий большого и среднего размера. A-AION представляет меньше 6% всех случаев AION. (Miller et al., Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology: The Essentials. 2 ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007).

2. Не связанная с артериитом AION (NAION): включает все другие случаи AION, совпадающие с факторами кардиоваскулярного риска у пациентов с "застойными" (т.е. имеющими низкое отношение диаметров экскавации и диска зрительного нерва) дисками зрительного нерва. NAION является наиболее распространенным случаем внезапной потери зрения, связанной с зрительным нервом, и ответственной за 95% всех случаев AION.

По механизму действия случаи NAION можно ориентировочно классифицировать в две группы.

Тромбозы или эмболия задних ресничных артерий или их подгруппы - это редкие случаи при NAION.

Кратковременное плохое кровообращение или отсутствие циркуляции в кровеносных венах диска зрительного нерва являются наиболее распространенными случаями NAION (Hayreh SS. Ischemic optic neuropathy. Prog Retin Eye Res. 2009, 28(1):34-62). Кратковременное плохое кровообращение или падение циркуляции в диске зрительного нерва может возникать вследствие снижения кровяного давления, которое у уязвимых людей может вызывать NAION. При этой этиологии AION нет активной закупорки задних ресничных артерий. Падение кровяного давления в капиллярах диска зрительного нерва также может вызываться закупоркой или сильным сужением внутренней сонной артерии и/или глазной артерии, или повышением внутриглазного давления, или некоторыми комбинациями этих факторов. Тяжесть повреждения диска зрительного нерва зависит от степени и длительности возникающей ишемии, но обычно является менее экстенсивным и менее тяжелым, чем повреждение, вызванное тромбозом или эмболией.

NAION, как правило, присутствует в виде внезапной, безболезненной монокулярной потери зрения, хотя несколько пациентов ощущали некоторый дискомфорт. Потеря зрения изменяется в широких пределах, начиная с незначительной потери оптической резкости и кончая полной слепотой. Ухудшение зрения обычно обнаруживается при работе по утрам. (Hayreh et al., Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: time of onset of visual loss. Am J Ophthalmol. 1997, 124(5):641-7).

Дефекты поля зрения при NAION являются характеристикой пациентов, обычно сетующих на потерю зрения по направлению к носу и в меньшинстве случаев на потерю височного зрения. Затем обычно жалуются на фотофобию, особенно в редких билатеральных случаях. Диск зрительного нерва четко отечный, что подтверждает переднюю природу этого нарушения. Обычно на диске присутствует кровоизлияние.

Расчетная средняя годовая заболеваемость NAION среди пятидесятилетних пациентов или старше колеблется от 2,30 до 10,2 на 100000 (Johnson LN, Arnold AC. Incidence of nonarteritic and arteritic anterior ischemic optic neuropathy. Population-based study in the state of Missouri and Los Angeles County, California. J Neuroophthalmol. 1994, 14(1):38-44), а многие источники регистрировали частоту заболеваемости NAION как приблизительно 8000 в год в США (Hattenhauer et al., Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Am J Ophthalmol. 1997, 123(1): 103-7). NAION в первую очередь является заболеванием людей среднего и пожилого возраста, хотя под угрозой люди всех возрастов. Она более распространена среди мужчин и у людей с белым цветом кожи по сравнению с другими расовыми группами. В настоящее время не существует одобренных терапий NAION.

Процесс дегенерации нейронов может быть описан в три этапа: первоначальное повреждение аксонов, сопутствующая катаболическая смерть тел связанных нейрональных клеток и последующее повреждение/смерть сопредельных нейронов в процессе, названном "вторичная дегенерация нервных волокон". Эта вторичная дегенерация нервных волокон возникает в нейронах, которые изначально не были повреждены, но подверглись воздействию цитокинов, высвобожденных во время смерти сопредельных нейронов, которые испытали первичное повреждение аксонов. Считают, что первоначальная катаболическая смерть клеток после первоначального повреждения аксонов и вторичная дегенерация нервных волокон опосредованы в первую очередь апоптозом или запрограммированной смертью клеток. Таким образом, терапевтическое вмешательство в образование ингибирования апоптоза может быть эффективным при защите нейронов после первоначального повреждения аксонов и тех нейронов, которые гибнут в результате вторичной дегенерации нервных волокон. Эта стратегия может быть полезной даже в том случае, когда первопричина заболевания неизвестна, поскольку ее цель состоит в ограничении или предотвращении нейронального повреждения/смерти путем блокирования лежащего в основе механизма (апоптоза), который дает начало атрофии зрительного нерва. (Brao-Osuna et al., New therapeutic systems of neuroprotectors agents in the treatment of glaucoma Arch Soc Esp Oftalmol. 2007, 82(4): 191-3).

Прямое повреждение тела ганглиозных клеток, которое возникает, например, во время окклюзии

центральной артерии сетчатки, ведет к быстрой смерти нерва, максимально за 12 мин, и поэтому является таким катастрофическим заболеванием. В противоположность сказанному, сайтом повреждения при аксогенном заболевании, подобном NAION, является аксон, когда процесс катаболической смерти клеток более медленный.

Атрофию зрительного нерва определяют как потерю волокон зрительного нерва и возникающую вследствие смерти ганглиозных клеток сетчатки (RGC). Поскольку они не в состоянии делиться, то потеря RGC ведет к необратимой потере зрения. Поэтому терапевтическое вмешательство в заболевания, которые ведут к атрофии зрительного нерва, с помощью нейропротекторных агентов может сохранить RGC и тем самым сохранить зрение.

Большинство случаев глаукомы являются формой, известной как первичная открытоугольная глаукома POAG, также названная хронической открытоугольной глаукомой. POAG происходит в результате накопления внутриглазной жидкости в передней камере глаза, приводящего к внутриглазному давлению (IOP). Повышенное IOP, которое может быть измерено с помощью "тонометрии", возникает вследствие притока жидкости в глаз, а не оттока жидкости из глаза. В большинстве случаев жидкость входит в глаз путем проникновения в кровяные сосуды в ресничном теле. Эта жидкость в конце концов проходит за хрусталиком, через зрачок (центральное отверстие в радужной оболочке глаза) и в пространство роговично-радужного угла, анатомический угол, образованный, когда радужная оболочка глаза и роговица сближаются. Затем жидкость проходит через трабекулярную сетку в угле и покидает глаз через шлемов канал.

Если излишек жидкости входит в глаз или если "дренирование" трабекулярной сетки закупоривается (например, осколками или клетками) настолько, что жидкость не покидает глаз, то давление повышается, что известно как "открытоугольная глаукома". Открытоугольная глаукома также может вызываться, когда задняя часть радужной оболочки глаза присоединяется к передней поверхности хрусталика, создавая "зрачковый блок", и мешает внутриглазной жидкости проходить через зрачок в переднюю камеру.

Если угол между радужной оболочкой глаза и роговицей является настолько узким или даже закрытым, когда жидкость отступает, вызывая повышенное давление, то это известно как "закрытоугольная глаукома".

Острая закрытоугольная глаукома (AACG) (также названная узкоугольной глаукомой) представляет собой критическое глазное состояние с острым проявлением, нуждающееся в немедленном лечении, и установленной анатомической патологией. AACG определяется как по меньшей мере два из следующих симптомов: глазная боль, тошнота/рвота и в анамнезе периодическое затемнение зрения с глаукоматозным ореолом; и по меньшей мере тремя из следующих признаков: IOP выше 21 мм ртутного столбца, конъюнктивальная инъекция, отек эпителия роговицы, средне расширенный нереагирующий зрачок и неглубокая камера при наличии окклюзии.

Первичная закрытоугольная глаукома (PACG) определяется как закрывающийся дренажный угол, и признаки, указывающие, что трабекулярная обструкция периферической радужной оболочкой глаза наступает в присутствии глаукомной глазной нейропатии.

Нелеченная глаукома в конце концов приводит к атрофии зрительного нерва и слепоте.

#### CASP2 двухцепочечная РНК (dsPHK) QPI-1007

CASP2 dsPHK QPI-1007 или ее натриевая соль является двухцепочечной (дуплекс из 19 пар оснований), химически модифицированной, синтетической РНК, направленно действующей на мРНК каспазы 2, например кодирующей последовательностью мРНК (SEQ ID № 3-5) для человеческой CASP2, и имеет следующую двухцепочечную структуру:

5' iB - GCCAGAAUGUGGAACUCCU 3' (смысловая цепь; SEQ ID № 1),

3' CGGUCUUACACCUUGAGGA 5' (антисмысловая цепь; SEQ ID № 2),

где каждое А, С, U и G является нуклеотидом и каждый консекутивный нуклеотид присоединен к следующему нуклеотиду фосфодиэфирной связью;

где смысловая цепь содержит, считая с 5' конца, немодифицированный рибонуклеотид в положениях 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 и 19, L-дезоксцитидин в положении 18 и инвертированный дезоксиосновной 5'-кэп (iB); и

где антисмысловая цепь содержит, считая с 5' конца, модифицированный 2'-О-метиловым сахаром рибонуклеотид в положениях 2, 4, 6, 8, 11, 13, 15, 17 и 19 и немодифицированный рибонуклеотид в положениях 1, 3, 5, 7, 9, 10, 12, 14, 16 и 18.

Конец 5' смысловой цепи QPI-1007 содержит инвертированный лишенный азотистого основания дезоксирибозный сахар, который, среди прочего, придает резистентность к нуклеазной деградации, а также блокирует способность конца 5' смысловой цепи фосфорилироваться. Без связи с теорией, эта модификация мешает РНКи-опосредованной активности смысловой цепи. Кроме того, фрагмент L-ДНК был введен в положение 18 смысловой цепи, чтобы привнести термодинамическую нестабильность в дуплекс для поддержки загрузки антисмысловой цепи в RISC. Без связи с теорией, только антисмысловая цепь QPI-1007 может вызывать активность РНКи. Антисмысловая цепь QPI-1007 содержит ряд 2'-О метил (2'-ОМе) сахарных модифицированных нуклеотидов в положениях 2, 4, 6, 8, 11, 13, 15, 17 и 19, которые придают резистентность антисмысловой цепи и которые ослабляют потенциал нецелевой ак-

тивности, опосредованной семенным участком, тем самым улучшая специфичность QPI-1007 к ее предполагаемой мишени, мРНК Каспазы 2 (Jackson et al., Position specific chemical modification of siRNAs reduces "off-target" transcript silencing. *RNA*. 2006, 12(7): 1197-205).

Без связи с теорией, эти химические модификации придают нуклеазную резистентность и уменьшают потенциальную нецелевую активность, которая может повышаться из-за нежелательной активности РНКи, вызванной смысловой цепью или семенным участком антисмысловой цепи.

#### Функция Каспазы 2

Каспазы являются семейством цистеиновых протеаз, которые играют важную роль в апоптозе или запрограммированной смерти клеток. Идентифицировано двенадцать каспаз человека, и все изначально существуют в неактивном (зимоген) состоянии, названных проКаспазами (Logue and Martin, Caspase activation cascades in apoptosis. *Biochem Soc Trans*. 2008, 36(Pt 1):1-9). Внешний стресс или сигналы гибели, значительные внутриклеточные повреждения могут вызывать апоптоз и последующую активацию каспазного метаболического пути (Fan et al., Caspase family proteases and apoptosis. *Acta Biochim Biophys Sin* (Shanghai). 2005, 37(11):719-27). Существует три основных класса каспаз в апоптотическом каскаде, инициаторы/активаторы и убийцы. Инициаторы расщепляют каспазы-убийцы до их активных форм или расщепляют другие белки в апоптотическом каскаде, которые затем приводят к активации каспаз-убийц. Активированные убийцы продолжают апоптотический каскад (Logue and Martin, 2008, op. cit; Kumar S. Caspase function in programmed cell death. *Cell Death Differ*. 2007, 14(1):32-43). Каспаза 2 была одной из первых идентифицированных каспаз, но ее роль и место в апоптотическом каскаде все еще обсуждается (Logue, 2008, *ibid.*; Troy CM, Shelanski ML. Caspase-2 redux. *Cell Death Differ*. 2003, 10(1): 101-7). Структурно каспазу 2 можно классифицировать как инициатор, хотя, как полагают, она имеет как активность инициатора, так и активность убийцы в нейронах (Fan et al., 2005, *ibid.*; Kumar S. Caspase function in programmed cell death. *Cell Death Differ*. 2007, 14(1):32-43; Troy and Shelanski, 2003, *ibid.*).

#### Активация каспазы 2 в ганглиозных клетках сетчатки

При NAION поражение RGC начинается в аксонах, а не в клеточном теле (Levin, 2007 op. cit), и клеточная смерть может быть длительной, т.е. больше нескольких дней (Slater et al., Rodent anterior ischemic optic neuropathy (rAION) induces regional retinal ganglion cell apoptosis with a unique temporal pattern. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008, 49(8):3671-6). Смерть RGC в ишемическом случае, таком как NAION, первоначально происходит через апоптоз (Katai N, Yoshimura N. Apoptotic retinal neuronal death by ischemia-reperfusion is executed by two distinct caspase family proteases. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999, 40(11):2697-705; Lam et al., Apoptosis and caspases after ischemia-reperfusion injury in rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999, 40(5):967-75; Singh et al., Cell-specific caspase expression by different neuronal phenotypes in transient retinal ischemia. *J Neurochem*. 2001, 77(2):466-75). Каспазы играют главную роль в апоптозе, а каспаза 2 особенно активируется в RGC, как было показано на крысиной модели ишемического инсульта сетчатки (Singh et al., 2001, *ibid.*; Kurokawa et al., BDNF diminishes caspase-2 but not c-Jun immunoreactivity of neurons in retinal ganglion cell layer after transient ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999, 40(12):3006-11). На крысиной модели транзитной общей ретинальной ишемии IVT-введение пан-каспазного ингибитора (Lam et al., 1999, *ibid.*) или каспаза 2-специфического ингибитора (Singh et al., 2001, *ibid.*) привело к щадящему повреждению сетчатки.

#### Метаболический путь РНК-интерференции

РНКи является убиквитарным путем, присутствующим у растений и животных, и якобы развивается как защита от вирусной инфекции. Часто вирусы генерируют длинные двухцепочечные РНК во время репликации. Длинные двухцепочечные РНК не являются природными компонентами эукариотических клеток. Рибонуклеаза, названная "дайсером", распознает и расщепляет длинные двухцепочечные РНК на отдельные двухцепочечные РНК-продукты, состоящие из 19-21 пар оснований, названные малыми интерферирующими РНК (миРНК). Ферментный комплекс, названный индуцируемым РНК комплексом сайленсинга (RISC), использует фрагменты, генерируемые дайсером, в качестве направляющих последовательностей для поиска и расщепления РНК, подбирающих пару загруженной миРНК, тем самым отличая экзогенные РНК от собственных РНК.

#### Синтетические миРНК

Манипулирование метаболическим путем РНКи для ингибирования экспрессии эндогенных генов впервые было осуществлено Fire и Mello в *C. elegans* с использованием триггеров длинных двухцепочечных РНК, которые подбирают пару эндогенным генам (Fire et al., Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 1998, 391(6669):806-11). Такие длинные двухцепочечные РНК были процессированы в этих формах с помощью дайсера в миРНК, приводя к сайленсингу нацеленных генов. Однако использование этой мощной технологии у млекопитающих затруднено оттого, что длинные двухцепочечные РНК индуцируют мощный природный иммунный ответ, приводящий к индукции метаболического пути интерферона (Robbins et al., siRNA and innate immunity. *Oligonucleotides*. 2009, 19(2):89-102).

Elbashir et al., (RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs. *Genes Dev*. 2001, 15(2): 188-200) получили 21-нуклеотидные синтетические дуплексы миРНК, подбирающих пару эндогенным генам млекопитающих, и продемонстрировали, что такие синтетические миРНК эффективно загружают-

ся в RISC (тем самым обходя процессинг дайсера), приводя к РНКи-опосредованному генному сайленсингу в человеческих клетках, и что эти небольшие синтетические олигонуклеотиды не инициируют строгий интерферонный ответ, как видно прежде с более длинными двухцепочечными РНК. Однако более ранние работы показали, что некоторые синтетические миРНК могут активировать компоненты природной иммунной системы, особенно Toll-подобный рецептор 3 (Kleinman, et al., Sequence- and target-independent angiogenesis suppression by siRNA via TLR3. Nature. 2008, 452(7187):591-7). Химическая модификация одной или обеих цепей РНК может ослаблять или даже отменять активацию иммунной системы.

#### Фармакология QPI-1007

Фармакологическая программа QPI-1007 включала *in vitro* исследования, которые демонстрировали РНКи-опосредованное снижение мРНК каспазы 2, расщепление мРНК каспазы 2 (показано с помощью RACE) и сниженный потенциал нецелевой активности; и исследования на животных, которые продемонстрировали i) усвоение флюоресцентно меченной миРНК в RGC после введения в стекловидное тело (IVT), ii) РНКи-опосредованный механизм действия QPI-1007 в глазных тканях, собранного после IVT-введения, iii) эффективность QPI-1007 в трех моделях животных: крысиной модели внутриглазной гипертонии при глаукоме и двух моделях катаболической клеточной смерти RGC, которая является характеристикой смерти RGC при NAION, моделях аксотомии зрительного нерва и раздавливания зрительного нерва.

Активность РНКи QPI-1007 оценивали *in vitro* после трансфекции QPI-1007 миРНК при вирусных концентрациях в человеческие (HeLa) и крысиные (PC12) клетки. Дозозависимое снижение уровней мРНК каспазы 2 наблюдалось в обоих клеточных типах. Способность QPI-1007 ингибировать непредусмотренные мишени оценивали в системе культуры клеток. Данные демонстрируют, что способность QPI-1007 вызывать существенные нецелевые эффекты является низкой.

В крысиных моделях катаболической клеточной смерти RGC при аксотомии зрительного нерва и раздавливании зрительного нерва (ONC) IVT-введение миРНК привело к существенной защите RGC. В крысиной модели аксотомии, два IVT-введения по 10 мкг/глаз CASP2 миРНК более чем в два раза увеличивает уровень выживаемости RGC спустя две недели после аксотомии. IVT-введение QPI-1007 в дозе 20 и 35 мкг/глаз в крысиной модели ONC привело к дозозависимой защите RGC с полным сохранением RGC спустя 7 дней после поражения. В крысиной модели внутриглазной гипертонии при глаукоме однократное 20 мкг/глаз IVT-введение QPI-1007 спустя две недели после индукции повышенного внутриглазного давления дало существенную защиту RGC.

В целом, неклинические фармакологические исследования обеспечивают доказательство фармакологической активности QPI-1007 в ряде *in vitro* и *in vivo* системах. Взятые вместе, эти данные подтверждают клиническое развитие QPI-1007 в качестве нейропротектора для лечения заболеваний глаз, нарушений и повреждений, таких как неартериальная передняя ишемическая оптическая нейропатия и другие глазные нейропатии, которые приводят к смерти ганглиозных клеток сетчатки.

#### Фармацевтические композиции, наборы и контейнеры

В этом документе предусмотрены композиции, наборы, контейнеры и лекарственные средства, которые содержат соединения двухцепочечной РНК, предусмотренное в данном документе, для введения пациенту, предпочтительно в глаз пациента.

В определенных вариантах реализации композицию вводят в комбинации с анестетиком. В некоторых вариантах реализации анестетиком является местный анестетик, пригодный для введения в глаз человека.

В определенных вариантах реализации композицию вводят в комбинации с антибиотиком широкого спектра действия. В некоторых вариантах реализации антибиотиком широкого спектра действия является местный антибиотик широкого спектра действия.

В определенных вариантах реализации местный анестетик и местный антибиотик широкого спектра действия вводят в глаз перед введением композиции.

В определенных вариантах реализации композицию вводят в комбинации с антибиотиком. В разных вариантах реализации изобретения антибиотиком является антибиотик, пригодный для введения в глаз. В разных вариантах реализации изобретения антибиотик готовят в виде глазных капель. В определенных вариантах реализации антибиотик вводят пациенту после введения композиции.

В отдельном варианте осуществления, композиция дополнительно содержит антибиотик широкого спектра действия, антибиотик или их комбинацию.

Как предусмотрено в данном документе, набор может содержать по меньшей мере один контейнер и по меньшей мере одну этикетку. Пригодные контейнеры включают, например, бутылки, флаконы, шприцы и пробирки. Контейнеры могут быть изготовлены из разных материалов, таких как стекло, металл или пластик. Контейнер может вмещать соединение. Контейнер альтернативно может вмещать композицию, содержащую соединение.

Набор может дополнительно содержать второй контейнер, который содержит фармацевтически приемлемый буфер, такой как забуференный фосфатом солевой раствор, раствор Рингера и/или раствор декстрозы. Он может дополнительно содержать другие материалы, желательные с коммерческой и пользой зрительской точки зрения, включая другие буферы, разбавители, фильтры, мешалки, иглы, шприцы и/или упаковочные вкладыши с указаниями и/или инструкциями по пользованию.

Однодозовые ампулы или многодозовые контейнеры, в которые соединение запаковано перед использованием, могут содержать герметически закупоренный контейнер, включающий количество соединения, пригодное для его фармацевтически эффективной дозы, или множество эффективных доз. Соединение запаковывают в виде стерильного препарата, а герметически закупоренный контейнер предназначен защитить стерильность препарата до использования.

Контейнер, который содержит соединение, может дополнительно содержать упаковку с этикеткой, и этикетка может нести предупреждение в форме, предусмотренной государственным учреждением, например Управлением по контролю за продуктами и лекарствами, это предупреждение является отражением одобрения учреждением в соответствии с Федеральным законом производства, использования или продажи соединения согласно данному документу для введения человеку.

Федеральный закон предусматривает, что использование фармацевтических композиций в терапии человека санкционировано агентством федерального правительства. В США требование является обязанностью Управления по контролю за продуктами и лекарствами, которое выдает надлежащие правила для обеспечения такого санкционирования, описано в 21 U.S.C. раздел 301-392. Подобное санкционирование требуется большинством зарубежных стран. В разных странах разные правила, но отдельные процедуры хорошо известны специалистам в данной области, и композиции и способы, предусмотренные в данном документе, преимущественно им соответствуют.

### Примеры

Не вдаваясь в подробности, полагают, что специалист в данной области может, используя предшествующее описание, применить настоящее изобретение во всей его полноте. Следующие предпочтительные специфические варианты осуществления изобретения, по этой причине, должны истолковываться лишь как иллюстративные, а не ограничивающие заявленное изобретение, так или иначе.

Пример 1. Тестируемое соединение.

Тестируемое соединение QPI-1007 является натриевой солью соединения двухцепочечной РНК, имеющего структуру:

5' iB - GCCAGAAUGUGGAACUCCU 3' (смысловая цепь; SEQ ID № 1),

3' CGGUCUUACACCUUGAGGA 5' (антисмысловая цепь; SEQ ID № 2),

где каждое A, C, U и G является нуклеотидом и каждый консекутивный нуклеотид присоединен к следующему нуклеотиду фосфодиэфирной связью;

где смысловая цепь содержит, считая с 5' конца, немодифицированный рибонуклеотид в положениях 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 и 19, L-дезоксцитидин в положении 18 и инвертированный дезоксиосновной 5' кэп; и

где антисмысловая цепь содержит, считая с 5' конца, модифицированный 2'-O-Me (2'-O-метил, 2' метоксиль) сахаром рибонуклеотид в положениях 2, 4, 6, 8, 11, 13, 15, 17 и 19 и немодифицированный рибонуклеотид в положениях 1, 3, 5, 7, 9, 10, 12, 14, 16 и 18.

Молекулярная формула натриевой соли QPI-1007: C(375) H(439) N(143) Na(37) O(266) P(37).

Молекулярный вес натриевой соли QPI-1007: 13202 Да.

Пример 2. Впервые проводимая у человека фаза I клинического исследования QPI-1007 у пациентов с NAION.

Исследование направлено на зарегистрированных 66 пациентов в двух отдельных стратах, как описано ниже.

Дозирование первой когорты страты I, начавшейся при первом уровне дозы 0,2 мг в один глаз, и последующие когорты страты I набирали последовательно для получения растущих доз QPI-1007 (фиг. 1). В этой страте от силы один пациент получал QPI-1007 в любой 24-часовой период.

Последующее введение QPI-1007 последнему пациенту в когорте страты I, 7-дневный период наблюдения и оценка доступных данных безопасности является обязательной перед тем, как первый пациент в следующей когорте получит QPI-1007.

Фиг. 2 обеспечивает графическое представление, обрисовывающее программу увеличения дозы.

### Критерии включения

Пациенты соответствовали следующим критериям включения.

#### Страта I

1. "Официально признанный слепым" при исследовании глаз с использованием определения США остроты зрения меньше или равно 20/200 или поля зрения, ограниченного менее чем 20%. Этот уровень зрительной функции должен быть стабильным, как минимум, в течение 6 месяцев, предшествующих отбору. Стабильный определяют как тот же показатель остроты зрения при проведении скрининга и по меньшей мере за 6 месяцев перед использованием того же исследования остроты зрения (ETDRS или Snellen).

2. Слепота является следствием необратимого состояния, воздействующего на задний сегмент исследуемого глаза. Эти состояния включают: ретинальную дегенерацию, неврит зрительного нерва и конечную стадию глаукомы, атрофию зрительного нерва любой этиологии, наследственную оптическую нейропатию Лебера с началом по меньшей мере за 2 недели до скрининга.

3. Прозрачные глазные среды и способность переносить соответствующее расширение зрачка, по-

звляющее хорошо исследовать глазное дно.

4, Острота зрения и поле зрения в неисследуемом глазу лучше или равны исследуемому глазу при проведении скрининга.

Страта II.

1. Положительный диагноз NAION с наступлением симптомов в течение 14 дней до запланированного дозирования QPI-1007.

Диагноз NAION требовал следующего: отек диска зрительного нерва, дефекты поля зрения в исследуемом глазу, соответствующие оптической нейропатии, и среднее отклонение от стандарта 24-2 Humphrey SITA хуже чем -3,0 dB, относительного афферентного зрачкового дефекта (если исследуемый глаз является первым поврежденным глазом).

2. Наилучшая корригированная острота зрения в исследуемом глазу хуже чем или равна 20/64 и лучше чем или равна светоощущению.

3. Наилучшая корригированная острота зрения и поле зрения в неисследуемом глазу являются лучше чем или равными исследуемому глазу при скрининге.

Тестируемый продукт, доза и способ введения

Тестируемый продукт: активный фармацевтический ингредиент QPI-1007 является натриевой солью двухщепочной (19 пар оснований), химически модифицированной, синтетической мРНК, воздействующей на каспазу 2 мРНК. QPI-1007 был изготовлен в соответствии с нормами надлежащей производственной практики (GMP).

Лекарственный продукт, "инъекция QPI-1007", не содержит консервантов и является стерильным раствором, приготовленным при концентрации 60 мг/мл в фосфатно-солевом буферном растворе. QPI-1007 поставляется в виде стерильного раствора для интравитреальной инъекции (IVT) в флаконах из стекла типа I объемом 2 мл, закупоренных бутилкаучуковыми пробками с тефлоновым покрытием и алюминиевым колпачком с отрывной накладкой. Каждый флакон предназначен для разового использования и содержит объем, достаточный для дозовых концентраций, определенных протоколом. QPI-1007 разводили до нужной концентрации соответствующим объемом разбавителя. Приготавливаемую конечную концентрацию определяли по предполагаемому уровню дозы.

Инъекцию QPI-1007 хранили в холодильнике при 2-8°C, защищая от света. Перед использованием раствор нагревали до комнатной температуры.

Способ введения

При исследовании QPI-1007 вводили путем интравитреальной инъекции (IVT). QPI-1007 разводили стерильным солевым раствором, пригодным для инъекции в глаз, для достижения точной концентрации, доставляемой IVT-инъекцией.

Приготовление для введения проводили в асептических условиях.

Процедуру IVT-инъекции проводили при контролируемых асептических условиях, которые включали использование стерильных перчаток, стерильной салфетки и стерильного зеркала на веко (или эквивалента). Адекватные местный анестетик и местный антибиотик широкого спектра действия были даны перед инъекцией.

После IVT-инъекции, пациентов обследовали по поводу повышения внутриглазного давления, сниженной перфузии диска зрительного нерва и возможных осложнений из-за инъекции (кровоизлияния в стекловидное тело, разрывов сетчатки). Кроме того, у пациентов, как сообщалось, имелось несколько симптомов, напоминающих эндофтальмит, таких как глазная боль, припухлость, покраснение, помутнение и постепенная потеря зрения непосредственно.

После введения QPI-1007 пациентам были назначены антибиотические глазные капли.

Подробные рекомендации по процедуре IVT-инъекции известны из уровня техники (Aiello, et al., Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina*. 2004, 24(5 Suppl):S3-19; Brucker (Brucker AJ. Maximizing the Safety of Intravitreal Injections. *Medscape Ophthalmology* [Internet]. 2006 7(2)).

Дозирование

Страта I: QPI-1007 вводили в виде единственной IVT-инъекции пациентам в каждой когорте по следующей схеме в табл. 1.

Таблица 1

Когорта	Н пациентов	Доза на инъекцию (мг)
1	от 3 до 6	0,2
2	от 3 до 6	вплоть до 0,6
3	от 3 до 6	вплоть до 1,2
4	от 3 до 6	вплоть до 2,4
5	от 3 до 6	вплоть до 4,8
6	от 3 до 6	вплоть до 6,0

Страта II: QPI-1007 вводили в качестве единственной IVT-инъекции пациентам в каждой когорте по следующей схеме в табл. 2.

Таблица 2

Когорта	Н пациентов	Доза на инъекцию (мг)
1 (следующая Страта I, Когорта 3)	вплоть до 10	вплоть до 1,2
2 (следующая Страта I, Когорта 4)	вплоть до 10	вплоть до 2,4
3 (следующая Страта I & II, Когорты 1 & 2)	вплоть до 10	> 1,2 и ≤ 6,0

#### Продолжительность лечения и последующее врачебное наблюдение

##### Страта I.

В страте I все процедуры отбора проводились в течение 28 дней, предшествующих IVT-инъекции QPI-1007 (в день исследования 0).

При отборе пациенты подвергались офтальмологическому обследованию (оба глаза), включающему оценку наилучшей скорректированной остроты зрения (BCVA), оценку поля зрения, тонометрию, осмотр переднего сегмента глаза с помощью щелевой лампы и осмотр заднего сегмента глаза с помощью щелевой лампы/офтальмоскопа, съемку глазного дна (ФР) и оптическую когерентную томографию (ОСТ) желтого пятна и перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки.

Перед IVT-инъекцией QPI-1007 в день исследования 0 пациент подвергался оценке BCVA и тонометрии в обоих глазах. Спустя 30 мин после IVT-инъекции исследуемый глаз пациента обследовали с помощью тонометрии для определения внутриглазного давления и с помощью щелевой лампы/офтальмоскопа для определения состояния перфузии зрительного нерва и для проверки на наличие любого ретинального кровоизлияния или слез. Пациентов обследовали в клинике спустя 4 ч после инъекции согласно перечню событий. Пациенты возвращались в клинику на следующий день после IVT-инъекции (день исследования 1) для оценки безопасности обеих глаз, включая оценку BCVA, тонометрию, осмотр с помощью щелевой лампы переднего сегмента и осмотр с помощью щелевой лампы/офтальмоскопа заднего сегмента.

В дни исследования 7, 14 и 28 и на 8 и 12 неделях исследования после IVT-инъекции QPI-1007, пациенты подвергались офтальмологическому обследованию (оба глаза), включая оценку BCVA, тонометрию и осмотр с помощью щелевой лампы переднего сегмента и осмотр с помощью щелевой лампы/офтальмоскопа заднего сегмента. Кроме того, пациент подвергался оценке поля зрения, ФР и ОСТ желтого пятна и перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки единственно на 12 неделе исследований.

Последующие контрольные визиты происходили на 6 и 12 недели исследования после IVT-инъекции QPI-1007, Пациенты подвергались офтальмологическому обследованию (оба глаза), включая оценку BCVA, тонометрию и осмотр с помощью щелевой лампы переднего сегмента и осмотр с помощью щелевой лампы/офтальмоскопа заднего сегмента.

Безопасность пациента проверяли во время исследования путем оценки основных показателей состояния организма, клинического лабораторного исследования, физических осмотров, сбора неблагоприятных явлений (АЕ) и пересмотра сопутствующих лекарственных препаратов.

##### Страта II.

В страте II все процедуры отбора проводились в течение 48 ч, предшествующих IVT-инъекции QPI-1007 (в день исследования 0), и проводились в тот же день, что и IVT-инъекция. Пациент получал инъекцию QPI-1007 от силы спустя 14 дней от появления симптомов NAION.



При отборе пациенты подвергались офтальмологическому обследованию (оба глаза), включая оценку BCVA, оценку поля зрения, тонометрию, осмотр с помощью щелевой лампы переднего сегмента и осмотр с помощью щелевой лампы/офтальмоскопа заднего сегмента, FP и OCT желтого пятна и перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки.

Перед IVT-инъекции QPI-1007 в день исследования 0 пациент подвергался тонометрии (оба глаза). Спустя 30 мин после IVT-инъекции исследуемый глаз пациента обследовали с помощью тонометрии для определения внутриглазного давления и с помощью щелевой лампы/офтальмоскопа для определения состояния перфузии зрительного нерва и для проверки на наличие любого ретинального кровоизлияния или слез. Пациентов обследовали в клинике спустя 4 ч после IVT-инъекции согласно перечню событий. Пациенты возвращались в клинику на следующий день после IVT-инъекции (день исследования 1) для оценки безопасности обеих глаз, включая оценку BCVA, тонометрию, осмотр с помощью щелевой лампы переднего сегмента и осмотр с помощью щелевой лампы/офтальмоскопа заднего сегмента.

В дни исследования 7, 14 и 28 и на 8 и 12 неделях исследования после IVT-инъекции QPI-1007 пациенты подвергались офтальмологическому обследованию (оба глаза), включая оценку BCVA, тонометрию, осмотр с помощью щелевой лампы переднего сегмента и осмотр с помощью щелевой лампы/офтальмоскопа заднего сегмента, FP и OCT желтого пятна и перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки. Кроме того, пациент подвергался оценке поля зрения на 7 и 28 день исследования и на 12 неделе исследования.

Последующие контрольные визиты происходили на 6 и 12 месяцы исследований после IVT-инъекции QPI-1007. Пациенты подвергались офтальмологическому обследованию (оба глаза) включая оценку BCVA, тонометрию, осмотр с помощью щелевой лампы переднего сегмента и осмотр с помощью щелевой лампы/офтальмоскопа заднего сегмента, FP и OCT желтого пятна и перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки. Кроме того, пациент подвергался оценке поля зрения единственно на 6 месяц исследования.

Безопасность пациента проверяли на постоянной основе во время исследования, включая оценку основных показателей состояния организма, клиническое лабораторное исследование, физические осмотры, сбор неблагоприятных явлений (АЕ) и пересмотр сопутствующих лекарственных препаратов, но не ограничиваясь этими оценками.

#### Офтальмологические обследования

Следующие офтальмологические обследования проводили для обоих глаз пациентов, зарегистрированных в страте I.

Наилучшую корригированную остроту зрения (BCVA) оценивали с использованием символов таблицы ETDRS, начиная с 4 м при отборе и в дни исследования 0 (прединъекция, если оценка результатов отбора проводилась больше, чем 48 ч до этого), 1, 7, 14 и 28, на 8 и 12/ET неделях исследования и на 6 и 12 месяцы исследования.

Поле зрения оценивали с использованием стандартного алгоритма SITA при отборе на 12/ET неделе отбора.

Осмотр с помощью щелевой лампы переднего сегмента глаза проводили без расширения зрачков, по возможности. Любые нарушения в передней камере, в веке, конъюнктиве, радужной оболочке глаза, хрусталиках и роговице документировались при отборе и в дни исследования 1, 7, 14 и 28, на 8 и 12/ET неделях исследования и на 6 и 12 месяцах исследования. Любое воспаление передней камеры глаза, факричное состояние и состояние задней капсулы хрусталика записывалось.

Внутриглазное давление (IOP) измеряли с использованием аппланационной тонометрии Goldmann при отборе в дни исследования 0 (прединъекция), 1, 7, 14 и 28, на 8 и 12/ET неделях исследования и на 6 и 12 месяцах исследования. По возможности, тонометрию проводили перед расширением зрачков.

Осмотр с помощью щелевой лампы/офтальмоскопа заднего сегмента глаза проводили после расширением зрачков для обследования стекловидного тела глаза, диска зрительного нерва, макулярной и периферической зоны сетчатки и дна при отборе и в дни исследования 1, 7, 14 и 28, на 8 и 12/ET неделях исследования и на 6 и 12 месяцах исследования. Фиксировали любое воспаление стекловидного тела.

Фотографии дна получали при отборе и единственно на 12/ET неделе исследования.

Оптическую когерентную томографию желтого пятна и перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки проводили при отборе и единственно на 12/ET неделе исследования.

Кроме того, следующие офтальмологические обследования проводили в исследуемом глазу исключительно спустя 30 мин после инъекции в день исследования 0 для пациентов, зарегистрированных в страте I: осмотр с помощью щелевой лампы переднего сегмента, осмотр с помощью щелевой лампы/офтальмоскопа заднего сегмента, IOP, измеренное с использованием аппланационной тонометрии Goldmann.

Следующие офтальмологические обследования проводили в обоих глазах для пациентов, зарегистрированных в страте II.

Наилучшую корригированную остроту зрения (BCVA) оценивали с использованием символов таблицы ETDRS, начиная с 4 м при отборе и в дни исследования 1, 7, 14 и 28, на 8 и 12/ET неделях исследования и на 6 и 12 месяцах исследования.

Поле зрения оценивали при отборе, в дни исследования 7 и 28, на 12/ЕТ неделе исследования и 6 месяце исследования.

Осмотр с помощью щелевой лампы переднего сегмента глаза проводили без расширения зрачков, по возможности. Любые нарушения в передней камере, в веке, конъюнктиве, радужной оболочке глаза, хрусталиках и роговице документировались при отборе и в дни исследования 1, 7, 14 и 28, на 8 и 12/ЕТ неделях исследования и на 6 и 12 месяцах исследования. Фиксировались любое воспаление передней камеры глаза, факичное состояние и состояние задней капсулы хрусталика.

Внутриглазное давление (IOP) измеряли с использованием аппланационной тонометрии Goldmann при отборе и в дни исследования 0 (прединъекция), 1, 7, 14 и 28, на 8 и 12/ЕТ неделях исследования и на 6 и 12 месяцах исследования, По возможности тонометрию проводили перед расширением зрачков.

Осмотр с помощью щелевой лампы/офтальмоскопа заднего сегмента глаза проводили после расширения зрачков для обследования стекловидного тела глаза, диска зрительного нерва, макулярной и периферической зоны сетчатки и дна при отборе и в дни исследования 1, 7, 14 и 28, на 8 и 12/ЕТ неделях исследования и на 6 и 12 месяцах исследования. Фиксировали любое воспаление стекловидного тела.

Фотографии дна получали при отборе и в дни исследования 7, 14 и 28, на 8 и 12/ЕТ неделях исследования, получали на 6 и 12 месяцах исследования.

Оптическую когерентную томографию желтого пятна и перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки проводили при отборе и в дни исследования 7, 14 и 28, на 8 и 12/ЕТ неделях исследования, проводили на 6 и 12 месяцах исследования.

Кроме того, следующие офтальмологические обследования проводили в исследуемом глазу исключительно спустя 30 мин после инъекции в день исследования 0 для пациентов, зарегистрированных в страте II: осмотр с помощью щелевой лампы переднего сегмента, осмотр с помощью щелевой лампы/офтальмоскопа заднего сегмента, IOP, измеренное с использованием аппланационной тонометрии Goldmann applanation.

Таблица 3. График исследования QPI-1007, страта I - пациенты с атрофией зрительного нерва

Процедуры	отбор (≤28 дней инъекции)	Период активного исследования							Наблюдение через 6 месяцев	Наблюдение через 12 месяцев
		визиты исследования								
		день 0	день 1	день 7	день 14	день 28	неделя 8	неделя 12/ЕТ		
письменное информирование	X									

ованное согласие										
демограф. данные	X									
Физ. осмотр	X						X			
анамнез	X									
медикаментный анамнез	X									
клин.-лаб. исследования	X						X			
тест на беременность	X	X <sup>1</sup>					X			
оценка критериев отбора	X	X								
введение QPI-1007		X								
основные физиолог. показатели	X	X <sup>2</sup>	X	X	X	X	X	X		
BCVA	X	X <sup>1</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X
поле зрения	X							X		
исслед. щелевой лампой (перед. сегмент)	X	X <sup>3</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X
IOP/аппланацион. тонометрия Goldmann	X	X <sup>4</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X
исслед. щелевой лампой/офтальмоскоп. (зад. сегмент)	X	X <sup>3</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X
фотограф. дна	X							X		
ОСТ	X							X		
РК взятие крови <sup>7</sup>		X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	X	X					
сопутств. препараты		X	X	X	X	X	X	X		

все АЕ		X	X	X	X	X	X	X		
только АЕ особого значения									X	X

1. Только прединъекция - не повторяется, если отбор проводился в течение 48 ч, предшествующих инъекции QPI-1007.

2. Прединъекция, спустя 30 мин и 4 ч после инъекции.

3. 30 минут после инъекции (только исследуемый глаз).

4. Прединъекция (оба глаза) и 30 мин после инъекции (только исследуемый глаз).

5. Прединъекция, 1 и 4 ч после инъекции.

6. 24 ч после инъекции.

7. Только для первых 3 пациентов каждой когорты.

Таблица 4. График исследования QPI-1007, страта II- пациенты с NAION

Процедуры	отбор <sup>1</sup> (≤48 дней инъекци и)	Период активного исследования							Набл юден ие через 6 месяц ев	Наблю дение через 12 месяц ев
		визиты исследования								
		день 0	день 1	день 7	день 14	день 28	неделя 8	неделя 12/ЕТ		
письменное информированное согласие	X									
демограф. данные	X									
физ. осмотр	X							X		
анамнез	X									
медикаментный анамнез	X									
клин.-лаб. исследования	X							X		
тест на беременность	X							X		
оценка критериев отбора	X									
введение QPI-1007		X								
основные физиолог. показатели	X	X <sup>2</sup>	X	X	X	X	X	X		
BCVA	X		X	X	X	X	X	X	X	X
поле зрения	X			X		X		X	X	
исслед. шелевой лампой (перед. сегмент)	X	X <sup>3</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X

ГОР/аппланацион. тонометрия Goldmann	X	X <sup>4</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X
исслед. щелевой лампы/офтальмоскоп. (зад. сегмент)	X	X <sup>3</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X
фотограф. дна	X			X	X	X	X	X	X	X
ОСТ	X			X	X	X	X	X	X	X
РК взятие крови <sup>7</sup>		X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	X	X					
сопутств. препараты		X	X	X	X	X	X	X		
все АЕ		X	X	X	X	X	X	X		
только АЕ особого значения									X	X

1. Отбор и день исследования 0 могут быть одним и тем же днем.
2. Предињекция, спустя 30 мин и 4 ч после инъекции.
3. 30 мин после инъекции (только исследуемый глаз).
4. Предињекция (оба глаза) и 30 мин после инъекции (только исследуемый глаз).
5. Предињекция, 1 и 4 ч после инъекции.
6. 24 ч после инъекции.
7. Только для первых 3 пациентов каждой когорты.

Результаты.

Пациенты с долговременным слабым зрением из-за патологии сетчатки и зрительного нерва и пациенты с острой NAION обследовались в течение 1 года, в 2-стратном, многоцентровом, немаскированном исследовании с увеличением дозы (фаза I) для определения безопасности, переносимости и структурных и функциональных изменений после однократной IVT-инъекции QPI-1007 - синтетической, химически модифицированной миРНК, которая ингибирует экспрессию каспазы 2.

Пациенты со слабым зрением с острой потерей зрения (VA)  $\leq 20/200$  (страта I) и пациенты с NAION с  $\leq 20/40$  и появлением симптомов за 28 дней перед инъекцией исследуемого лекарственного средства (страта II-S2) были зарегистрированы в 6 когортах (0,2-6 мг) и 3 когортах (1,2, 2,4 и 6 мг), соответственно. После получения однократной IVT-инъекции пациентов оценивали по поводу VA, поля зрения (VF) и толщины слоя нервных волокон сетчатки (RNFL) в дни 1, 7, 14, 28 и месяцы 2, 3, 6, 12.

Было зарегистрировано 48 пациентов (18 со слабым зрением, 30 с NAION). Все расчетные визиты исследования выполнялись всеми пациентами, за исключением финального контрольного визита (месяц 12) последней зарегистрированной когорты (S2, 6 мг). Были проанализированы имеющиеся данные по обеим стратам за месяц 3 (n=48), месяц 6 (n=48) и месяц 12 (n=38). 261 из 273 нежелательных явлений (АЕ) были от легкой до умеренной тяжести. Серьезных АЕ не наблюдалось. Самыми распространенными АЕ были кровоизлияние под конъюнктиву (n=29), отек конъюнктивы (n=11) и боль в глазу (n=11). Среди 28 пациентов с NAION в S2 по таблице VA максимальное увеличение VA было в месяц 2 (среднее  $\pm$ SD: 16,4 $\pm$ 0,4 букв). Соотношение пациентов в S2 (фиг. 1) с улучшением на  $\geq 3$  линии в месяцы 3 и 6 составило 53,6% (n=15) и 50,0% (n=14) по сравнению с 39,7% (n=48) и 42,6% (n=52) в группе исторического контроля в исследовании декомпрессии ишемической оптической нейропатии (IONDT) (p=0,2 и 0,5, соответственно; точный критерий Фишера) [Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial, Arch Ophthalmol. 2000;118(6):793-797]. Среди всех пациентов страты 2 с имеющимися контрольными данными не было пациента со снижением  $\geq 3$  линий VA по сравнению с 9,1% (n=11), 14,8% (n=18) и 15,8% (n=18) в месяцы 3, 6 и 12, соответственно, в группе исторического контроля IONDT. Средний дефект VF был сравним с исходным. Снижение толщины RNFL было подобным с группой исторического контроля [Contreras et al., 2007].

Заключение.

Однократная IVT-инъекция QPI-1007 хорошо переносилась пациентами с долговременным слабым зрением или острой NAION. Пациенты, которые лечились однократной IVT-инъекцией QPI-1007, были защищены от дальнейшей потери остроты зрения по сравнению с опубликованными историческими данными пациентов с NAION без лечения с похожей исходной тяжестью заболевания.

Пример 3. Фаза II базового рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования QPI 1007, доставленного инъекциями в стекловидное тело пациентам с острой не связанной с артериитом передней ишемической оптической нейропатией (NAION).

План клинического исследования

Это двойное слепое, рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности. Исследование насчитывало вплоть до 240 пациентов с острой NAION. Пациентов распределили по 3 группам случайным образом в соотношении 1:1:1. Две группы получали лечение QPI-1007, а

третья группа получала плацебо-инъекцию.

Пациенты, определенные случайным образом в одну из групп лечения, получали ежемесячно инъекции в стекловидное тело по 2,4 мг или по 6,0 мг QPI-1007 в исследуемый глаз в день рандомизации и в месяц исследования 1, 2, 3, 4 и 5. Пациенты были стратифицированы по исходному (день 0) показателю BCVA ( $>20/64$  и  $\leq 20/64$ ) и по стране. Пациенты, распределенные в плацебо-контролируемую группу, получали плацебо-инъекцию в исследуемый глаз в день рандомизации и месяц исследования 1, 2, 3, 4 и 5. Пациенты, лаборанты и исследователи были скрыты от группы пациентов, получающих лечение. Только медицинский работник, осуществляющий инъекции, не был замаскированным, но он не был вовлечен в оценку пациентов кроме оценки пациента непосредственно после инъекции.

Пациенты наблюдались ежемесячно в течение 6 месяцев с финальным контрольным визитом на 12 месяц. Исследуемые процедуры перечислены в графике событий в таблице ниже.

#### Критерии включения

Пациенты должны соответствовать следующим критериям включения.

1. Положительный диагноз не связанной с артериитом AION (NAION) с наступлением симптомов за 28 дней перед планируемым дозированием QPI-1007. Диагноз NAION требует всего из следующего: отек диска зрительного нерва, дефекты поля зрения в исследуемом глазу, указывающие на невропатию зрительного нерва, и среднее отклонение от стандарта 24-2 Humphrey SITA хуже чем  $-3,0$  dB, относительного афферентного зрачкового дефекта (если исследуемый глаз является первым поврежденным глазом).

2. Наилучшая корригированная острота зрения в исследуемом глазу хуже чем или равна 20/20 и лучше чем или равна 20/400 эквивалентам Снеллена, измеренным по таблице ETDRS.

3. Возраст 50 лет или старше при отборе.

4. Прозрачные глазные среды и способность переносить соответствующее расширение зрачка, позволяющее хорошо исследовать глазное дно.

5. Способность дать письменное информированное согласие.

6. Готовность и способность следовать исследуемым процедурам и графику визитов, включая контрольные визиты.

7. Женщины-пациенты должны быть: (1) постклимактерическими, (2) стерилизованными хирургически или (3) использующими эффективные средства контрацепции, которая будет продолжаться до визита на 6 месяцев исследования, с негативным тестом на беременность за 48 ч до введения QPI-1007. Пациенты-мужчины с партнерами-женщинами с потенциальным деторождением должны быть готовыми использовать эффективные средства контрацепции, которая будет продолжаться до визита на 6 месяцев исследования. Характерная черта: с целью этого исследования "постклимактерический" определен как отсутствие менструаций в течение по меньшей мере одного года и уровень FSH в сыворотке  $\geq 20$  МЕ/л. Исследователи могут определить, является ли уровень FSH в сыворотке требуемым для доказательства постклимактерического статуса. Женщина признается хирургически стерилизованной, если ей проводили билатеральную перевязку маточных труб по меньшей мере за 6 месяцев до введения QPI-1007, билатеральное удаление яичников или полное удаление матки. Эффективные средства контрацепции включают использование одного из следующего: гормональных контрацептивов (оральных, имплантируемых, трансдермальных пластырей или инъекций) при постоянной дозе в течение по меньшей мере 3 месяцев перед введением QPI-1007, барьера (презерватива со спермицидом, диафрагмы со спермицидом), внутриматочных средств (IUD) или мужчины-пациент/партнер, перенесший вазэктомию по меньшей мере за 6 месяцев до введения QPI-1007.

#### Тестируемый продукт, доза и способ введения

QPI-1007 является двухцепочечной (19 пар оснований), химически модифицированной, синтетической мРНК, действующей на мРНК каспазы 2. QPI-1007 поставляется в виде стерильного раствора для IVT-инъекций в флаконах из стекла объемом 2 мл. Лекарственный продукт разводили до нужной концентрации соответствующим объемом разбавителя. QPI-1007 вводят как IVT-инъекции. Все IVT-инъекции имеют один и тот же объем (100 мкл). В этом исследовании не вводили препарат сравнения.

#### Продолжительность лечения и последующее врачебное наблюдение

Пациенты должны получить первую инъекцию QPI-1007 не позднее 28 дней от начала симптомов NAION. Если оба глаза имеют NAION и подходят для включения в исследование, то в качестве исследуемого глаза выбирают глаз с худшей VA. Если у обоих глаз одинаковая VA, то выбор исследуемого глаза осуществляется пациентом и одобряется исследователем.

При отборе пациенты подвергаются офтальмологическому обследованию (оба глаза), включая оценку BCVA, оценку поля зрения, тонометрию, осмотр с помощью щелевой лампы переднего сегмента и осмотр с помощью щелевой лампы/офтальмоскопа заднего сегмента, съемку глазного дна (FP) и SD-OCT желтого пятна и перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки.

Перед IVT-инъекцией QPI-1007 пациент подвергается оценке BCVA, тонометрии (оба глаза) и всеобъемлющему исследованию переднего и заднего сегментов глаз, как подробно указано в таблице ниже. Непосредственно после IVT-инъекции инъекционный глаз пациента обследуется по поводу перфузии диска зрительного нерва. Спустя 30 мин после IVT-инъекции исследуемый глаз пациента обследуется с

помощью тонометрии для определения внутриглазного давления и с помощью щелевой лампы/офтальмоскопа для определения состояния перфузии зрительного нерва и для проверки на наличие любого ретинального кровоизлияния или слез. Пациентов обследовали в клинике спустя 4 ч после IVT-инъекции согласно перечню событий.

На 7 день исследования и 1, 2, 3, 4, 6 и 12 месяцы исследования пациентов подвергали офтальмологическому обследованию (оба глаза), включая оценку BCVA, тонометрию, осмотр с помощью щелевой лампы переднего сегмента и осмотр с помощью щелевой лампы/офтальмоскопа заднего сегмента. Кроме того, в день исследования 0 и месяцы исследования 3, 6 и 12, пациентов подвергали FP, тестированию цветового зрения, тестированию контрастной чувствительности и SD-OCT желтого пятна и перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки. В день исследования 0, месяцы исследования 6 и 12 пациентов подвергали оценке поля зрения.

SD-OCT и оценку поля зрения высылали в центральный центр чтения результатов для оценивания.

Безопасность пациента проверяли во время исследования путем оценки основных показателей состояния организма, клинического лабораторного исследования, физических осмотров, сбора неблагоприятных явлений (АЕ) и пересмотра сопутствующих лекарственных препаратов.

Таблица 5. График событий

неделя/месяц	отбор	день 0	день 7	месяц 1	месяц 2	месяц 3	месяц 4	месяц 5	месяц 6	месяц 12
визит	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
письменное информированное согласие	X									
демограф данные	X									
мед /офтальм анамнез	X	X								
физ осмотр	X									
жизненные показатели и вес	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
клин -лаб исследования	X								X	X
тест на беременность	X		X	X	X	X	X	X	X	X
EKG	X								X	X
BCVA (ETDRS)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
RAPD	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
цветное зрение	X	X				X			X	X
контрастная чувствительность	X	X				X			X	X
Поле зрения (протокол 24-2 Humphrey)	X	X							X	X
исслед щелевой лампой (перед сегмент)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IOP	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
обследование заднего сегмента	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
фотограф дна		X				X			X	X
SD-OCT		X				X			X	X
IVT 2,4 или 6 или плацебо-инъекция		X		X	X	X	X	X		
обследование заднего сегмента после инъекции		X		X	X	X	X	X		
IOP после инъекции		X		X	X	X	X	X		
сопутств препараты	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
нежелательные явления		X	X	X	X	X	X	X	X	X

Результаты.

Согласно результатам, полученным в исследовании, множественные ежемесячные IVT-инъекции QPI-1007 хорошо переносятся пациентами с острой NAION Пациенты, которых лечили множественными ежемесячными IVT-инъекциями QPI-1007, защищены от дальнейшей потери остроты зрения в сравнении с опубликованными данными группы пациентов исторического контроля, не получавших лечения NAION, с похожей исходной тяжестью заболевания.

Хотя приведенные выше примеры иллюстрируют практические пути осуществления вариантов изобретения, специалист в данной области в полной мере оценит альтернативные пути осуществления вариантов изобретения, которые явным образом не показаны в данном документе. Следует понимать, что настоящее описание задумано как иллюстрация принципов этого изобретения и не предназначено огра-

ничивать изобретение проиллюстрированными вариантами осуществления.

Специалист в данной области примет во внимание и будет способен определить, используя всевозможные рутинные эксперименты, эквиваленты специфических вариантов осуществления изобретения, описанного в данном документе. Такие эквиваленты задуманы, чтобы быть охваченными следующей формулой.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения пациента, страдающего или с риском развития не связанной с артериитом передней ишемической оптической нейропатии (NAION), включающий введение соединения двухцепочечной РНК, имеющего структуру:

5' iB - GCCAGAAUGUGGAACUCCU 3' (смысловая цепь; SEQ ID № 1),

3' CGGUCUUACACCUUGAGGA 5' (антисмысловая цепь; SEQ ID № 2),

при этом каждое A, C, U и G является нуклеотидом и каждый нуклеотид в последовательности присоединен к следующему нуклеотиду фосфодиэфирной связью;

при этом смысловая цепь содержит, считая с 5' конца, немодифицированный рибонуклеотид в каждом из положений 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 и 19 и L-дезоксцитидин в положении 18, кэп на основе инвертированной дезоксирибозы, не содержащей основания (iB), ковалентно связанный с 5'-концом;

при этом антисмысловая цепь содержит, считая с 5' конца, модифицированный 2'-О-метилированным сахаром в положениях 2, 4, 6, 8, 11, 13, 15, 17 и 19 и немодифицированный рибонуклеотид в каждом из положений 1, 3, 5, 7, 9, 10, 12, 14, 16 и 18;

причем соединение вводится в глаз пациента путем инъекции в стекловидное тело (IVT) в дозе от примерно 1,2 до примерно 6,0 мг на глаз,

при этом указанное соединение двухцепочечной РНК находится в форме фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ лечения по п.1, отличающийся тем, что лечение включает 2, 3, 4, 5, 6 или более последовательных введений соединения.

3. Способ лечения по п.1, отличающийся тем, что инъекции в стекловидное тело (IVT) вводят шесть (6) раз.

4. Способ лечения по п.2 или 3, отличающийся тем, что введения происходят через регулярные интервалы, предпочтительно продолжительностью примерно один месяц или примерно два месяца.

5. Способ лечения по п.1, отличающийся тем, что соединение вводят в виде шести (6) последовательных инъекций в стекловидное тело (IVT) при регулярных интервалах продолжительностью примерно один месяц.

6. Способ лечения по п.1, отличающийся тем, что соединение вводят в глаз пациента в течение 14 дней после начала симптомов NAION.

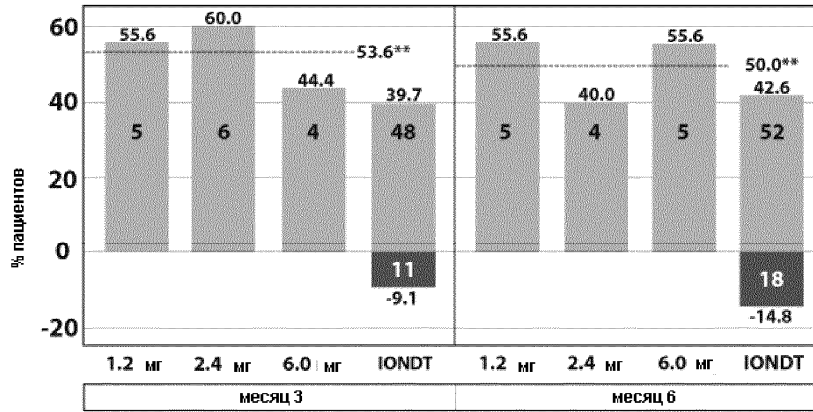
7. Способ лечения по п.1, отличающийся тем, что соединение вводят в глаз пациента в течение 28 дней после начала симптомов NAION.

8. Способ лечения по п.1, отличающийся тем, что фармацевтически приемлемая соль является натриевой солью.

9. Способ лечения по п.1, отличающийся тем, что соединение вводится в глаз пациента в виде жидкой композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель.

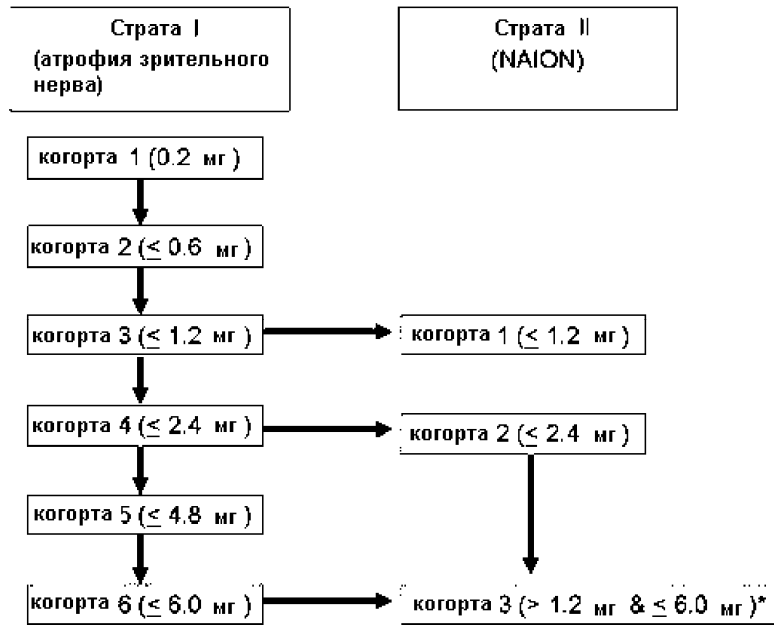
10. Способ лечения по п.9, отличающийся тем, что жидкая композиция приготовлена для инъекции одной дозы в стекловидное тело (IVT), и при этом объем однократной дозированной IVT-инъекции составляет от примерно 20 до примерно 200 мкл, предпочтительно от примерно 50 до примерно 100 мкл.





\* отрицательный процент представляет потерю группа изменений  $\geq 3$ -х строчечное улучшение  $\geq 3$ -х строчечное ухудшение  
 \*\* штриховая линия представляет пропорцию пациентов Страты II с  $\geq 3$ -х строчечным улучшением

Фиг. 1



Фиг. 2

