

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202390846 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.06.23(22) Дата подачи заявки  
2021.09.16(51) Int. Cl. *A61K 31/7125* (2006.01)  
*A61K 47/54* (2017.01)  
*A61K 47/56* (2017.01)  
*A61P 3/06* (2006.01)  
*C07H 21/04* (2006.01)

## (54) ИНГИБИТОРЫ PCSK9 И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ С ИХ ПРИМЕНЕНИЕМ

(31) 63/079,947; 63/104,107; 63/122,199;  
63/140,373(32) 2020.09.17; 2020.10.22; 2020.12.07;  
2021.01.22

(33) US

(86) PCT/EP2021/075546

(87) WO 2022/058463 2022.03.24

(71) Заявитель:  
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

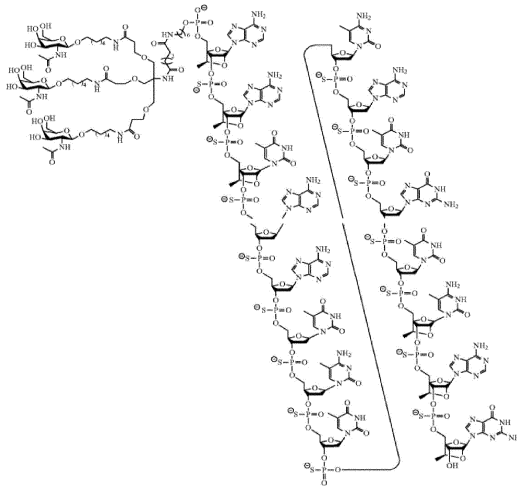
(72) Изобретатель:

Рюдэн-Бергстен Тина, Рекич Динко,  
Нильссон Катарина, Кнёхель Джейн  
(SE)

(74) Представитель:

Билык А.В., Поликарпов А.В.,  
Соколова М.В., Путинцев А.И.,  
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев  
А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В.  
(RU)

(57) Изобретение относится к дозировкам и способам лечения заболевания, ассоциированного с пропротеиновой конвертазой субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9). Настоящее изобретение также относится к единичным дозировкам, режимам введения дозы и способам лечения заболевания, ассоциированного с PCSK9.



A1

202390846

202390846

A1

## ИНГИБИТОРЫ PCSK9 И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ С ИХ ПРИМЕНЕНИЕМ

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к дозировкам и способам лечения заболевания, ассоциированного с пропротеиновой конвертазой субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9).

PCSK9 представляет собой фермент с важной ролью в метаболизме липопротеинов. PCSK9 увеличивает уровни циркулирующего LDL-холестерина посредством повышенной деградации рецепторов LDL. Редкие мутации приобретения функции в PCSK9 приводят к высокому уровню LDL-C и преждевременной ишемической болезни сердца, при этом варианты с потерей функции приводят к низкому уровню LDL-C и снижению частоты возникновения ишемической болезни сердца (Zhao et al., *Am. J. Hum. Genet.* 2006, 79: 514-523; Horton et al., *J. Lipid Res.* 2009, 50: Suppl: S172-S177). Следовательно, PCSK9 представляет собой хорошо валидированную мишень для терапии, направленной на снижение уровня LDL-холестерина (Hooper et al., *Expert Opin. Biol. Ther.* 2013, 13: 429-435).

Было продемонстрировано, что антитела алирокумаб и эволокумаб, блокирующие PCSK9, снижают уровни циркулирующей PCSK9 и понижают уровни холестерина LDL, но характеризуются малой длительностью действия, что влечет за собой необходимость частых подкожных инъекций (Zhang et al., *BMC Med.* 2015, 13: 123; Navarese et al., *Ann. Intern. Med.* 2015, 163: 40-51).

Поскольку сердечно-сосудистое заболевание часто требует длительного контроля, простота дозирования и введения важны для соблюдения пациентом режима лечения. Сохраняется потребность в ингибиторах PCSK9 с повышенной эффективностью и большей простотой введения для лечения таких заболеваний, как сердечно-сосудистые заболевания, дислипидемии, смешанные дислипидемии и гиперхолестеринемия.

Настоящее изобретение относится к дозировкам и способам лечения заболевания, ассоциированного с PCSK9.

В одном аспекте представлена единичная дозировка, которая включает от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 формулы I (SEQ ID NO: 1), как показано на фиг. 1-3, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте представлена единичная дозировка, которая включает от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 или его фармацевтически приемлемой соли, где антисмысловый олигонуклеотид PCSK9 включает модифицированный олигонуклеотид и конъюгированную группу. В одном

аспекте модифицированный олигонуклеотид состоит из SEQ ID NO:1 и включает гэдп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксирибонуклеозидов; 5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и 3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов. В одном аспекте гэдп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом. В одном аспекте каждый нуклеозид каждого флангового сегмента включает 2'-О-этил (сEt)-сахар. В одном аспекте каждая межинуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь. В одном аспекте каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин. В одном аспекте конъюгированная группа включает 5'-трисгексиламино-(ТНА)-C<sub>6</sub>GalNAc3, связанный с 5'-концом модифицированного олигонуклеотида.

В одном аспекте единичная дозировка включает по меньшей мере приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 40 мг или приблизительно 50 мг и до приблизительно 60 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 80 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 110 мг или приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте единичная дозировка включает приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 80 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 110 мг или приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте единичная дозировка включает от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте единичная дозировка включает приблизительно 15 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 70 мг или приблизительно 90 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте единичная дозировка включает приблизительно 50 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 или его фармацевтически приемлемой соли

В одном аспекте единичную дозировку составляют для парентерального введения. В одном аспекте парентерального введения включает подкожное, внутримышечное или внутривенное введение. В одном аспекте единичную дозировку составляют для подкожного введения.

В одном аспекте фармацевтически приемлемая соль представляет собой натриевую соль. В одном аспекте фармацевтически приемлемая соль представляет собой калиевую соль.

В одном аспекте единичная дозировка включает фармацевтически приемлемые носитель, адъювант или вспомогательное вещество.

В одном аспекте единичная дозировка содержится в предварительно заполненном шприце. В другом аспекте единичная дозировка содержится в однодозовом предварительно заполненном шприце.

В одном аспекте представлен способ снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) у субъекта. В другом аспекте способ включает введение субъекту единичной дозировки, которая включает от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте представлен способ снижения уровня PCSK9 у субъекта. В другом аспекте способ включает введение субъекту единичной дозировки, которая включает от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте представлен способ снижения риска сердечно-сосудистого заболевания у субъекта. В другом аспекте способ включает введение субъекту единичной дозировки, которая включает от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте единичную дозировку, которая содержит от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, используют в изготовлении лекарственного препарата для снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) у субъекта. В другом аспекте единичную дозировку используют в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания, ассоциированного с PCSK9. В одном аспекте заболевание, ассоциированное с PCSK9, выбрано из повышенных уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C), гиперлипидемии, дислипидемии, атеросклероза, сердечно-сосудистого заболевания, гиперхолестеринемии и их комбинаций. В другом аспекте заболевание, ассоциированное с PCSK9, представляет собой дислипидемию или гиперхолестеринемию.

В одном аспекте представлен способ снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) у субъекта. В другом аспекте способ включает введение субъекту единичной дозировки, которая включает от приблизительно 10 до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 формулы I (SEQ ID NO:1), как показано на фиг. 1-3, или его фармацевтически приемлемой соли. В другом аспекте способ включает введение субъекту единичной дозировки, которая включает от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 или его фармацевтически приемлемой соли, где антисмысловой олигонуклеотид PCSK9 включает

модифицированный олигонуклеотид и конъюгированную группу. В одном аспекте модифицированный олигонуклеотид состоит из SEQ ID NO:1 и включает гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов; 5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и 3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов. В одном аспекте гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом. В одном аспекте каждый нуклеозид каждого флангового сегмента включает 2'-О-этил (сEt)-сахар. В одном аспекте каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь. В одном аспекте каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин. В одном аспекте конъюгированная группа включает 5'-трисгексиламино-(ТНА)-C<sub>6</sub>GalNAC<sub>3</sub>, связанный с 5'-концом модифицированного олигонуклеотида.

В одном аспекте представлен способ снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) у субъекта. В одном аспекте способ включает введение субъекту единичной дозировки, которая включает от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте антисмысловой олигонуклеотид PCSK9 включает модифицированный олигонуклеотид и конъюгированную группу. В одном аспекте модифицированный олигонуклеотид состоит из SEQ ID NO:1 и включает гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов; 5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и 3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов. В одном аспекте гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом. В одном аспекте каждый нуклеозид каждого флангового сегмента включает 2'-О-этил (сEt)-сахар. В одном аспекте каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь. В одном аспекте каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин. В одном аспекте конъюгированная группа включает 5'-трисгексиламино-(ТНА)-C<sub>6</sub>GalNAC<sub>3</sub>, связанный с 5'-концом модифицированного олигонуклеотида.

В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на от приблизительно 10% до приблизительно 90% после введения единичной дозировки по сравнению с уровнем LDL-C у субъекта перед введением единичной дозировки. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% и до приблизительно 80% или приблизительно 90% после введения единичной дозировки по сравнению с уровнем LDL-

С у субъекта перед введением единичной дозировки. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на от приблизительно 20% до приблизительно 80%, от приблизительно 30% до приблизительно 70%, от приблизительно 40% до приблизительно 70% или от приблизительно 50% до приблизительно 70% после введения единичной дозировки по сравнению с уровнем LDL-C у субъекта перед введением единичной дозировки.

В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается в течение по меньшей мере приблизительно 2 недель после введения единичной дозировки по сравнению с уровнем LDL-C у субъекта перед введением единичной дозировки. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается в течение по меньшей мере приблизительно 3 недель, приблизительно 4 недель или приблизительно 5 недель и до приблизительно 6 недель после введения единичной дозировки по сравнению с уровнем LDL-C у субъекта перед введением единичной дозировки.

В одном аспекте уровень LDL-C в плазме крови субъекта снижается. В одном аспекте уровень LDL-C в сыворотке крови субъекта снижается.

В одном аспекте субъект характеризуется уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) в сыворотке крови по меньшей мере приблизительно 100 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 110 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 120 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 130 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 140 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 150 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 160 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 170 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 180 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 190 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 200 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 300 мг/дл или по меньшей мере приблизительно 400 мг/дл до введения единичной дозировки.

В одном аспекте представлен способ лечения заболевания, ассоциированного с PCSK9, у субъекта. В одном аспекте способ включает введение субъекту от приблизительно 10 до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 формулы I (SEQ ID NO:1), как показано на фиг. 1-3, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте способ включает введение субъекту единичной дозировки, которая включает от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9, который включает модифицированный олигонуклеотид и конъюгированную группу, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте модифицированный олигонуклеотид состоит из SEQ ID NO:1 и включает гэтап-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксирибонуклеозидов; 5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и 3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов. В одном аспекте гэтап-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым

сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом. В одном аспекте каждый нуклеозид каждого флангового сегмента включает 2'-О-этил (сEt)-сахар. В одном аспекте каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь. В одном аспекте каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин. В одном аспекте конъюгированная группа включает 5'-трисгексиламино-(ТНА)-C<sub>6</sub>GalNAc<sub>3</sub>, связанный с 5'-концом модифицированного олигонуклеотида.

В одном аспекте заболевание, ассоциированное с PCSK9, выбрано из повышенных уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C), гиперлипидемии, дислипидемии, атеросклероза, сердечно-сосудистого заболевания, гиперхолестеринемии и их комбинаций. В одном аспекте заболевание, ассоциированное с PCSK9, представляет собой дислипидемию или гиперхолестеринемию.

В одном аспекте уровень PCSK9 у субъекта снижается. В одном аспекте уровень PCSK9 у субъекта снижается на от приблизительно 10% до приблизительно 95% после введения единичной дозировки по сравнению с уровнем PCSK9 у субъекта перед введением единичной дозировки. В одном аспекте уровень PCSK9 у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 50% по меньшей мере приблизительно 60% или по меньшей мере приблизительно 70% и до приблизительно 80% или приблизительно 90% после введения единичной дозировки по сравнению с уровнем LDL-C у субъекта перед введением единичной дозировки. В одном аспекте уровень PCSK9 у субъекта снижается на от приблизительно 10% до приблизительно 95%, от приблизительно 20% до приблизительно 80%, от приблизительно 30% до приблизительно 70%, от приблизительно 40% до приблизительно 70% или от приблизительно 50% до приблизительно 70% после введения единичной дозировки по сравнению с уровнем PCSK9 у субъекта перед введением единичной дозировки.

В одном аспекте уровень PCSK9 у субъекта снижается в течение по меньшей мере приблизительно 2 недель после введения антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 по сравнению с уровнем PCSK9 у субъекта перед введением антисмыслового олигонуклеотида PCSK9. В одном аспекте уровень PCSK9 у субъекта снижается в течение по меньшей мере приблизительно 3 недель, по меньшей мере приблизительно 4 недель, по меньшей мере приблизительно 5 недель и до приблизительно 6 недель после введения антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 по сравнению с уровнем PCSK9 у субъекта перед введением антисмыслового олигонуклеотида PCSK9. В одном аспекте уровень PCSK9 в плазме крови

у субъекта снижается. В одном аспекте уровень PCSK9 в сыворотке крови у субъекта снижается. В одном аспекте экспрессия PCSK9 снижается.

В одном аспекте единичную дозировку вводят субъекту от приблизительно каждые 2 недель до приблизительно каждые 6 недель. В одном аспекте единичную дозировку вводят субъекту приблизительно один раз каждые 2 недели, приблизительно каждые 3 недели, приблизительно каждые 4 недели, приблизительно каждые 5 недель или приблизительно каждые 6 недель, в течение по меньшей мере приблизительно 6 недель, по меньшей мере приблизительно 12 недель, по меньшей мере приблизительно 26 недель или по меньшей мере приблизительно 52 недель. В одном аспекте единичную дозировку вводят субъекту один раз в месяц в течение по меньшей мере приблизительно 3 месяцев. В одном аспекте единичную дозировку вводят субъекту один раз в месяц в течение по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно 15 месяцев или по меньшей мере приблизительно 24 месяцев. В одном аспекте единичную дозировку вводят субъекту один раз в два месяца в течение по меньшей мере приблизительно 4 месяцев. В одном аспекте единичную дозировку вводят субъекту один раз в два месяца в течение по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев, по меньшей мере приблизительно 24 месяцев или по меньшей мере приблизительно 30 месяцев или по меньшей мере приблизительно 36 месяцев.

В одном аспекте единичную дозировку вводят субъекту приблизительно каждый 21 день, приблизительно каждые 28 дней или приблизительно каждые 30 дней в течение по меньшей мере приблизительно 90 дней, по меньшей мере приблизительно 120 дней, по меньшей мере приблизительно 180 дней или по меньшей мере приблизительно 365 дней.

В одном аспекте единичную дозировку вводят путем парентерального введения. В одном аспекте парентеральное введение включает подкожное, внутривенное или внутримышечное введение. В одном аспекте парентерального введения включает подкожное введение.

В одном аспекте субъект представляет собой человека.

В одном аспекте представлен режим введения дозы для снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) у субъекта. В одном аспекте способ включает введение субъекту нагрузочной дозы, которая включает единичную дозировку, которая содержит от приблизительно 10 мг, до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 формулы I (SEQ ID NO: 1), как показано на фиг. 1-3, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается



на от приблизительно 10% до приблизительно 90% после введения нагрузочной дозы с обеспечением пониженного уровня LDL-C у субъекта. В одном аспекте режим введения дозы включает введение одной или более поддерживающих доз, которые включают единичную дозировку, которая содержит от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 формулы I (SEQ ID NO: 1), как показано на фиг. 1-3, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте способ включает введение субъекту нагрузочной дозы, которая включает единичную дозировку, которая содержит от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9, который включает модифицированный олигонуклеотид и конъюгированную группу, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте модифицированный олигонуклеотид состоит из SEQ ID NO:1 и включает гэтап-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксирибонуклеозидов; 5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и 3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов. В одном аспекте гэтап-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом. В одном аспекте каждый нуклеозид каждого флангового сегмента включает 2'-О-этил (сEt)-сахар. В одном аспекте каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь. В одном аспекте каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин. В одном аспекте конъюгированная группа включает 5'-трисгексиламино-(ТНА)-C<sub>6</sub>GalNAC<sub>3</sub>, связанный с 5'-концом модифицированного олигонуклеотида.

В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на от приблизительно 10% до приблизительно 90% после введения нагрузочной дозы с обеспечением пониженного уровня LDL-C у субъекта. В одном аспекте режим введения дозы включает введение одной или более поддерживающих доз, включающих единичную дозировку, которая содержит от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 или его фармацевтически приемлемой соли, где антисмысловый олигонуклеотид PCSK9 включает модифицированный олигонуклеотид и конъюгированную группу, при этом модифицированный олигонуклеотид состоит из SEQ ID NO:1 и включает гэтап-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксирибонуклеозидов; 5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и 3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов. В одном аспекте гэтап-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом. В одном аспекте каждый нуклеозид каждого флангового сегмента включает 2'-О-этил (сEt)-сахар. В одном аспекте каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь. В

одном аспекте каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин. В одном аспекте конъюгированная группа включает 5'-трисгексиламино-(ТНА)-C<sub>6</sub>GalNAc3, связанный с 5'-концом модифицированного олигонуклеотида.

В одном аспекте нагрузочная доза включает большее количество антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 формулы I (SEQ ID NO: 1) или его фармацевтически приемлемой соли, чем поддерживающая доза. В одном аспекте нагрузочная доза включает такое же количество антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 формулы I (SEQ ID NO: 1) или его фармацевтически приемлемой соли, что и поддерживающая доза.

В одном аспекте нагрузочная доза включает большее количество, чем поддерживающая доза, антисмыслового олигонуклеотида PCSK9, который включает модифицированный олигонуклеотид и конъюгированную группу, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте модифицированный олигонуклеотид состоит из SEQ ID NO:1 и включает гэта-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксирибонуклеозидов; 5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и 3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов. В одном аспекте гэта-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом, в отличие от поддерживающей дозы. В одном аспекте нагрузочная доза включает такое же количество, что и поддерживающая доза, антисмыслового олигонуклеотида PCSK9, который включает модифицированный олигонуклеотид и конъюгированную группу, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте модифицированный олигонуклеотид состоит из SEQ ID NO:1 и включает гэта-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксирибонуклеозидов; 5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и 3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов.

В одном аспекте поддерживающую дозу вводят субъекту от приблизительно каждые 2 недели до приблизительно каждые 6 недель. В одном аспекте поддерживающую дозу вводят субъекту приблизительно каждые 2 недели, приблизительно каждые 3 недели, приблизительно каждые 4 недели, приблизительно каждые 5 недель или приблизительно каждые 6 недель в течение по меньшей мере приблизительно 6 недель, по меньшей мере приблизительно 12 недель, по меньшей мере приблизительно 26 недель или по меньшей мере приблизительно 52 недель. В одном аспекте поддерживающую дозу вводят субъекту по меньшей мере один раз в месяц в течение по меньшей мере приблизительно 3 месяцев. В одном аспекте поддерживающую дозу вводят субъекту приблизительно один раз в месяц в течение по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно 15 месяцев или по меньшей мере приблизительно 24 месяцев. В одном аспекте

поддерживающую дозу вводят субъекту приблизительно каждый 21 день, приблизительно каждые 28 дней или приблизительно каждые 30 дней в течение по меньшей мере приблизительно 90 дней, по меньшей мере приблизительно 120 дней, по меньшей мере приблизительно 180 дней или по меньшей мере приблизительно 365 дней.

В одном аспекте нагрузочную дозу, поддерживающую дозу или обе вводят путем парентерального введения. В одном аспекте парентеральное введение включает подкожное, внутривенное или внутримышечное введение. В одном аспекте парентерального введения включает подкожное введение.

В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 20%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60% или приблизительно 70% и до приблизительно 80% или приблизительно 90% после введения нагрузочной дозы. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на от приблизительно 20% до приблизительно 80%, от приблизительно 30% до приблизительно 70%, от приблизительно 40% до приблизительно 70% или от приблизительно 50% до приблизительно 70% после введения нагрузочной дозы.

В одном аспекте пониженный уровень LDL-C у субъекта повышается на менее чем приблизительно 10% в течение по меньшей мере приблизительно 2 недель после введения нагрузочной дозы. В одном аспекте пониженный уровень LDL-C у субъекта повышается на менее чем приблизительно 10%, на менее чем приблизительно 5% или на менее чем приблизительно 2% в течение по меньшей мере приблизительно 2 недель, по меньшей мере приблизительно 3 недель, по меньшей мере приблизительно 4 недель, по меньшей мере приблизительно 5 недель и до приблизительно 6 недель после введения нагрузочной дозы. В одном аспекте пониженный уровень LDL-C у субъекта повышается на менее чем приблизительно 10% в течение по меньшей мере приблизительно 2 недель после введения поддерживающей дозы. В одном аспекте пониженный уровень LDL-C у субъекта повышается на менее чем приблизительно 10%, на менее чем приблизительно 5% или на менее чем приблизительно 2% в течение по меньшей мере приблизительно 2 недель, по меньшей мере приблизительно 3 недель, по меньшей мере приблизительно 4 недель или по меньшей мере приблизительно 5 недель и до приблизительно 6 недель после введения поддерживающей дозы. В одном аспекте уровень LDL-C в плазме крови у субъекта снижается. В одном аспекте уровень LDL-C в сыворотке крови у субъекта снижается.

В одном аспекте субъект характеризуется уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) в сыворотке крови по меньшей мере приблизительно 100 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 110 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 120 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 130 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 140 мг/дл, по

меньшей мере приблизительно 150 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 160 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 170 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 180 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 190 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 200 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 300 мг/дл или по меньшей мере приблизительно 400 мг/дл до введения нагрузочной дозы.

В одном аспекте субъект представляет собой человека.

В одном аспекте представлен режим введения дозы для снижения уровня PCSK9 у субъекта. В одном аспекте режим введения дозы включает введение субъекту нагрузочной дозы, которая содержит от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 формулы I (SEQ ID NO: 1), как показано на фиг. 1-3, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте уровень PCSK9 у субъекта снижается на от приблизительно 10% до приблизительно 95% после введения нагрузочной дозы с обеспечением пониженного уровня PCSK9 у субъекта. В одном аспекте режим введения дозы включает введение одной или более поддерживающих доз, которые содержат от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 формулы I (SEQ ID NO: 1), как показано на фиг. 1-3, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте нагрузочная доза включает большее количество антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 формулы I (SEQ ID NO: 1) или его фармацевтически приемлемой соли, чем поддерживающая доза. В одном аспекте нагрузочная доза включает такое же количество антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 формулы I (SEQ ID NO: 1) или его фармацевтически приемлемой соли, что и поддерживающая доза.

В одном аспекте представлен режим введения дозы для снижения уровня PCSK9 у субъекта. В одном аспекте режим введения дозы включает введение субъекту нагрузочной дозы, которая включает единичную дозировку, которая содержит от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9, который включает модифицированный олигонуклеотид и конъюгированную группу, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте модифицированный олигонуклеотид состоит из SEQ ID NO:1 и включает гзп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксирибонуклеозидов; 5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и 3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов. В одном аспекте гзп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом. В одном аспекте каждый нуклеозид каждого флангового сегмента включает 2'-О-этил (сEt)-сахар. В одном аспекте каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь. В одном аспекте каждый цитозин

представляет собой 5-метилцитозин. В одном аспекте конъюгированная группа включает 5'-трисгексиламино-(ТНА)-C<sub>6</sub>GalNAC<sub>3</sub>, связанный с 5'-концом модифицированного олигонуклеотида. В одном аспекте уровень PCSK9 у субъекта снижается на от приблизительно 10% до приблизительно 95% после введения нагрузочной дозы с обеспечением пониженного уровня PCSK9 у субъекта. В одном аспекте режим введения дозы включает введение одной или более поддерживающих доз, которые включают единичную дозировку, которая содержит от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9, который включает модифицированный олигонуклеотид и конъюгированную группу, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте модифицированный олигонуклеотид состоит из SEQ ID NO:1 и включает гэтап-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксирибонуклеозидов; 5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и 3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов. В одном аспекте гэтап-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом. В одном аспекте каждый нуклеозид каждого флангового сегмента включает 2'-О-этил (сEt)-сахар. В одном аспекте каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь. В одном аспекте каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин. В одном аспекте конъюгированная группа включает 5'-трисгексиламино-(ТНА)-C<sub>6</sub>GalNAC<sub>3</sub>, связанный с 5'-концом модифицированного олигонуклеотида. В одном аспекте нагрузочная доза включает большее количество, чем поддерживающая доза, антисмыслового олигонуклеотида PCSK9, который включает модифицированный олигонуклеотид и конъюгированную группу, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте нагрузочная доза включает такое же количество, что и поддерживающая доза, антисмыслового олигонуклеотида PCSK9, который включает модифицированный олигонуклеотид и конъюгированную группу, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте поддерживающую дозу вводят субъекту от приблизительно каждые 2 недели до приблизительно каждые 6 недель. В одном аспекте поддерживающую дозу вводят субъекту приблизительно каждые 2 недели, приблизительно каждые 3 недели, приблизительно каждые 4 недели, приблизительно каждые 5 недель или каждые 6 недель в течение по меньшей мере приблизительно 6 недель, по меньшей мере приблизительно 12 недель, по меньшей мере приблизительно 26 недель или по меньшей мере приблизительно 52 недель. В одном аспекте поддерживающую дозу вводят субъекту один раз в месяц в течение по меньшей мере приблизительно 3 месяцев. В одном аспекте поддерживающую дозу вводят субъекту один раз в месяц в течение по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12

месяцев или по меньшей мере приблизительно 15 месяцев. В одном аспекте поддерживающую дозу вводят субъекту приблизительно каждый 21 день, приблизительно каждые 28 дней или приблизительно каждые 30 дней, в течение по меньшей мере приблизительно 90 дней, по меньшей мере приблизительно 120 дней, по меньшей мере приблизительно 180 дней или по меньшей мере приблизительно 365 дней.

В одном аспекте нагрузочную дозу, поддерживающую дозу или обе вводят путем парентерального введения. В одном аспекте парентеральное введение включает подкожное, внутривенное или внутримышечное введение. В одном аспекте парентерального введения включает подкожное введение.

В одном аспекте уровень PCSK9 у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60% или по меньшей мере приблизительно 70% и до приблизительно 80% или приблизительно 90% после введения нагрузочной дозы. В одном аспекте уровень PCSK9 у субъекта снижается на от приблизительно 10% до приблизительно 95%, от приблизительно 20% до приблизительно 80%, от приблизительно 30% до приблизительно 70%, от приблизительно 40% до приблизительно 70% или от приблизительно 50% до приблизительно 70% после введения нагрузочной дозы. В одном аспекте пониженный уровень PCSK9 у субъекта повышается на менее чем приблизительно 10%, на менее чем приблизительно 5% или на менее чем приблизительно 2% в течение по меньшей мере приблизительно 2 недель, по меньшей мере приблизительно 3 недель, по меньшей мере приблизительно 4 недель или по меньшей мере приблизительно 5 недель и до приблизительно 6 недель после введения нагрузочной дозы. В одном аспекте пониженный уровень PCSK9 у субъекта повышается на менее чем приблизительно 10%, приблизительно 5% или приблизительно 2% в течение по меньшей мере приблизительно 2 недель, по меньшей мере приблизительно 3 недель, по меньшей мере приблизительно 4 недель или по меньшей мере приблизительно 5 недель и до приблизительно 6 недель после введения поддерживающей дозы. В одном аспекте уровень PCSK9 в плазме крови у субъекта снижается. В одном аспекте уровень PCSK9 в сыворотке крови у субъекта снижается. В одном аспекте экспрессия PCSK9 снижается.

В одном аспекте режим введения дозы включает введение 2 или более поддерживающих доз. В одном аспекте режим введения дозы включает введение 3 или более, 4 или более, 5 или более, 6 или более, 9 или более, 12 или более, или 15 или более поддерживающих доз. В одном аспекте каждую поддерживающую дозу вводят от приблизительно каждые 3 недель до приблизительно каждые 6 недель после предыдущей дозы. В одном аспекте

предыдущая доза представляет собой нагрузочную дозу. В одном аспекте предыдущая доза представляет собой предыдущую поддерживающую дозу. В одном аспекте поддерживающую дозу вводят в течение по меньшей мере приблизительно 3 месяцев, приблизительно 6 месяцев или приблизительно 1 года.

В одном аспекте пониженный уровень LDL-C у субъекта повышается на менее чем приблизительно 10%, на менее чем приблизительно 5% или на менее чем приблизительно 2% до приблизительно 6 недель, приблизительно 9 недель или приблизительно 12 недель после введения поддерживающей дозы. В одном аспекте пониженный уровень PCSK9 у субъекта повышается на менее чем приблизительно 10%, приблизительно 5% или приблизительно 2% до приблизительно 6 недель, приблизительно 9 недель или приблизительно 12 недель после введения поддерживающей дозы.

В одном аспекте субъект представляет собой человека.

В одном аспекте представлен однодозовый контейнер, который включает от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 формулы I (SEQ ID NO:1) или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте представлен однодозовый контейнер, который включает от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9, который включает модифицированный олигонуклеотид и конъюгированную группу, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте модифицированный олигонуклеотид состоит из SEQ ID NO:1 и включает гэтап-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксирибонуклеозидов; 5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и 3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов. В одном аспекте гэтап-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом. В одном аспекте каждый нуклеозид каждого флангового сегмента включает 2'-О-этил (сEt)-сахар. В одном аспекте каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь. В одном аспекте каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин. В одном аспекте конъюгированная группа включает 5'-трисгексиламино-(ТНА)-C<sub>6</sub>GalNAc<sub>3</sub>, связанный с 5'-концом модифицированного олигонуклеотида. В одном аспекте однодозовый контейнер включает однодозовый предварительно заполненный шприц.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

На фиг. 1 представлена схема химической структуры антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 формулы I, описанного в данном документе.

На фиг. 2 представлена схема химической структуры непротонированного антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 формулы I, описанного в данном документе.

На фиг. 3 представлена схема натриевой соли антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 формулы I, описанного в данном документе.

На фиг. 4 представлен график, демонстрирующий изменение LDL от исходного уровня (%) для Repatha®, вводимого дважды в месяц.

На фиг. 5 представлен график, демонстрирующий влияние пропущенной дозы на изменение LDL от исходного уровня (%) для Inclisiran® и AZD8233.

На фиг. 6 представлен график, демонстрирующий относительное снижение риска (RRR) в отношении Inclisiran® по сравнению с AZD8233.

На фиг. 7 представлен график, демонстрирующий изменение PCSK9 в плазме крови у людей с повышенными уровнями LDL-C при однократном введении дозы AZD8233. На фиг. 7A показаны измеренные данные, а на фиг. 7B показаны данные с поправкой на исходный уровень в логарифмическом масштабе (N = 6 на группу лечения, и N = 14 для плацебо; столбцы ошибок: SEM).

На фиг. 8 представлен график, демонстрирующий изменения уровня LDL-C у людей от исходного уровня (%) для AZD8233 в исследовании с однократной возрастающей дозой (SAD).

На фиг. 9 представлен график, демонстрирующий моделированные профили устойчивого состояния LDL для Inclisiran® по сравнению с AZD8233.

На фиг. 10A представлен график, демонстрирующий изменение PCSK9 в плазме у людей с повышенными уровнями LDL-с при многократном введении дозы AZD8233 30 мг (исследование с MAD) в дни 1, 8, 29 и 57. На фиг. 10B показано изменение уровня LDL-с от с исходного уровня (%) при многократном введении дозы AZD8233 30 мг (исследование с MAD) в дни 1, 8, 29 и 57. Среднее значение наблюдения в получающей MAD 30 мг когорте с указанием количества пациентов в каждой временной точке. Данные без поправки на плацебо. Заштрихованная область представляет 90% CI, а линия представляет медиану, основанную на моделированиях 200 клинических исследований с 8 субъектами в каждой группе с моделью PCSK9-LDL, основанной на данных SAD PCSK9 и исторической зависимости LDL-C~PCSK9.

На фиг. 11 показаны моделирования профилей изменения LDL-C от исходного уровня (%) для Repatha® (420 мг в месяц) по сравнению с AZD8233 (50 мг в месяц). AZD8233 показал снижение LDL-C на около 70% от исходного уровня по сравнению с Repatha®, который показал снижение LDL-C на около 55% от исходного уровня.

На фиг. 12 показаны моделирования снижения LDL-C после одной пропущенной дозы Repatha®, вводимой дважды в месяц по 140 мг (снижение LDL-C на около 37%), по сравнению с AZD8233, вводимым ежемесячно по 50 мг (снижение LDL-C на около 60%), и



время выхода LDL-C за пределы целевого диапазона (больше 55 мг/дл) при отсутствии соблюдения режима лечения.

На фиг. 13 показано изменение циркулирующего LDL-C у людей с повышенными уровнями LDL-C при однократном введении дозы AZD8233. На фиг. 13А показаны измеренные данные, а на фиг. 13В показаны данные с поправкой на исходный уровень (N = 6 на группу лечения, и N = 14 для плацебо; столбцы ошибок: SEM).

На фиг. 14А показаны данные с поправкой на исходный уровень для уровней циркулирующего PCSK9, а на фиг. 14В показаны данные с поправкой на исходный уровень для уровней LDL-C (N = 29-30 на группу лечения, и N = 30 для плацебо). При дозе 50 мг в месяц уровни циркулирующей PCSK9 снижались на 88% на неделе 12 (95% CI -91, -84), а уровни циркулирующего LDL-C снижались на 72% на неделе 12 (95% CI -78, -65).

## **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ**

### **Определения**

В целом, терминология и методики, используемые в связи с культурой клеток и тканей, молекулярной биологией, химией и гибридизацией белков и олиго- или полинуклеотидов, описанных в данном документе, являются хорошо известными и общепринятыми в уровне техники. Аминокислоты могут обозначаться в данном документе с помощью их общеизвестных трехбуквенных символов или с помощью однобуквенных символов, рекомендованных Комиссией по биохимической номенклатуре IUPAC-IUB. Подобным образом, нуклеотиды могут обозначаться с помощью их общепринятых однобуквенных кодов.

“Активное средство” относится к соединению, которое обладает измеримой заданной или выбранной физиологической активностью при введении субъекту в фармацевтически эффективном количестве. Активное средство может представлять собой терапевтическое, профилактическое или диагностическое средство. В одном аспекте “активное средство” относится к антисмысловому олигонуклеотиду. В другом аспекте “активное средство” относится к антисмысловому олигонуклеотиду, которое снижает уровень PCSK9 у субъекта. В другом аспекте “активное средство” относится к антисмысловому олигонуклеотиду, которое снижает уровень LDL-C у субъекта.

“Введение” или “процесс введения” относится к способам, с помощью которых соединение или композицию вводят индивидууму. В одном аспекте введение включает без ограничения парентеральное введение, такое как подкожная, внутривенная или внутримышечная инъекция или инфузия. В другом аспекте введение осуществляют после начала заболевания или симптомов, например, во время лечения заболевания или его

симптомов. В одном аспекте введение осуществляют до начала заболевания или его симптомов, например, во время предупреждения заболевания или его симптомов.

“Уменьшение интенсивности проявлений” относится к улучшению или ослаблению по меньшей мере одного симптома, ассоциированного с заболеванием, нарушением или состоянием. В одном аспекте уменьшение интенсивности проявлений включает задержку или замедление прогрессирования или тяжести по меньшей мере одного симптома, ассоциированного с заболеванием, нарушением или состоянием. Прогрессирование заболевания может быть определено с помощью субъективных или объективных показателей, которые известны специалистам в данной области.

“Антисмысловой олигонуклеотид” (ASO) относится к олигонуклеотиду, который нацелен на транскрипт гена для снижения экспрессии генного продукта. В одном аспекте антисмысловой олигонуклеотид включает олигонуклеотид и один или более дополнительных компонентов, таких как конъюгированная группа или концевая группа. В одном аспекте антисмысловой олигонуклеотид включает однонитевый или двухнитевый олигонуклеотид. В одном аспекте антисмысловой олигонуклеотид включает последовательность, которая комплементарна целевой нуклеиновой кислоте и снижает уровни целевой нуклеиновой кислоты по сравнению с уровнями целевой нуклеиновой кислоты в отсутствие антисмыслового олигонуклеотида. В одном аспекте антисмысловой олигонуклеотид ингибирует экспрессию PCSK9. В одном аспекте антисмысловой олигонуклеотид снижает количество белка PCSK9 у субъекта.

“сEt” или “конформационно ограниченный этилом” относится к бициклическому фуранозильному сахарному компоненту, который содержит мостик, соединяющий 4'-атом углерода и 2'-атом углерода, при этом мостик характеризуется формулой 4'-CH(CH<sub>3</sub>)—O-2'. “сEt-нуклеозид” относится к нуклеозиду, который включает сEt-модифицированный сахарный компонент.

"Сердечно-сосудистое заболевание" относится к заболеванию, нарушению или состоянию сердца и/или системы кровообращения. В одном аспекте “сердечно-сосудистое заболевание” относится к заболеванию, состоянию или нарушению, ассоциированному с PCSK9. В одном аспекте сердечно-сосудистое заболевание включает заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с повышенным уровнем PCSK9 у субъекта. В одном аспекте сердечно-сосудистое заболевание включает заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с повышенным уровнем LDL-C у субъекта. Примеры сердечно-сосудистых заболеваний включают без ограничения атеросклероз, заболевание коронарных артерий, заболевание клапанов сердца, аритмию, сердечную недостаточность, гипертонию, ортостатическую гипотензию, шок, эндокардит, заболевания аорты и ее

ветвей, нарушения периферической сосудистой системы, сердечный приступ, кардиомиопатию и врожденные заболевания сердца. В одном аспекте сердечно-сосудистые заболевания включает гиперлипидемию, дислипидемию, атеросклероз, гиперхолестеринемию или их комбинации.

“Конъюгат” или “конъюгированная группа” могут быть использованы взаимозаменяемо для обозначения группы атомов, ковалентно присоединенных к олигонуклеотиду. В одном аспекте конъюгированная группа включает конъюгированный фрагмент и конъюгирующий линкер, который присоединяет конъюгированный фрагмент к олигонуклеотиду. В одном аспекте конъюгат включает триантеннарный N-ацетилгалктозамин (GalNAc). В одном аспекте конъюгат включает трисгексиламино-(ТНА)-GalNAc. В одном аспекте конъюгат GalNAc связан с 5'-концом антисмыслового олигонуклеотида. В одном аспекте конъюгат GalNAc связан с 3'-концом антисмыслового олигонуклеотида. В одном аспекте конъюгат (ТНА)-GalNAc связан с 5'-концом антисмыслового олигонуклеотида. В одном аспекте конъюгат (ТНА)-GalNAc связан с 3'-концом антисмыслового олигонуклеотида. В одном аспекте конъюгат включает 5'-трисгексиламино-(ТНА)-C<sub>6</sub>GalNAC<sub>3</sub>, связанный с 5'-концом антисмыслового олигонуклеотида PCSK9.

“Циркулирующий уровень” относится к уровню соединения, например, PCSK9 или LDL-C, который присутствует в крови, плазме крови или сыворотке крови субъекта. “Сывороточный PCSK9” и “плазменный PCSK9” относятся к PCSK9 в сыворотке крови и плазме крови соответственно. “Сывороточный LDL-C” и “плазменный LDL-C” относятся к LDL-C в сыворотке крови и плазме крови соответственно.

“Заболевание, ассоциированное с PCSK9” относится к любому заболеванию, нарушению или состоянию, которое полностью или частично вызвано PCSK9 или является его результатом. В одном аспекте заболевание, нарушение или состояние связано с aberrантной экспрессией PCSK9. В одном аспекте заболевание, нарушение или состояние связано со сверхэкспрессией PCSK9. В одном аспекте заболевание, нарушение или состояние связано с aberrантной активацией PCSK9. Заболевание, ассоциированное с PCSK9, включает без ограничения повышенные уровни общего холестерина, повышенные уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C), гиперлипидемию, дислипидемию, гиперхолестеринемию, включая, например, гиперхолестеринемию, не контролируемую статинами, семейную гиперхолестеринемию или несемейную гиперхолестеринемию, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания или их комбинации. В одном аспекте заболевание или нарушение, ассоциированное с PCSK9, включает повышенные уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C), гиперлипидемию, дислипидемию, гиперхолестеринемию или их комбинации.

“Режим введения дозы” относится к конкретным дозировкам, наборам единичных дозировок, времени дозировок и времени повторения дозировок, которые вводят субъекту. В одном аспекте дозировки разделены периодом времени. В одном аспекте режим введения дозы включает введение одной или более единичных дозировок субъекту. В одном аспекте режим введения дозы включает введение субъекту множества единичных дозировок, при этом введение каждой единичной дозировки разделено определенным периодом времени. В одном аспекте некоторые единичные дозировки в рамках режима введения дозы включают разные количества активного средства. В одном аспекте все единичные дозировки в рамках режима введения дозы включают одинаковое количество активного средства. В одном аспекте режим введения дозы включает нагрузочную дозу, за которой следует одна или более поддерживающих доз. В одном аспекте режим введения дозы включает начальную нагрузочную дозу, за которой следует регулярное ежемесячное введение, например, ежемесячное введение поддерживающих доз. В одном аспекте нагрузочная доза включает единичную дозировку с тем же количеством активного средства, что и единичная дозировка для одной или более поддерживающих доз. В одном аспекте нагрузочная доза включает единичную дозировку с большим количеством активного средства, чем единичная дозировка для одной или более поддерживающих доз. В одном аспекте единичная дозировка для каждой поддерживающей дозы включает одинаковое количество активного средства. В одном аспекте единичная дозировка для некоторых поддерживающих доз включает другое количество активного средства, чем единичная дозировка для других поддерживающих доз. В течение поддерживающего периода, когда вводят регулярные ежемесячные поддерживающие дозы, каждая единичная дозировка может быть одинаковой или разной. В одном аспекте режим введения дозы используют для лечения субъекта с целью по меньшей мере уменьшения интенсивности проявлений одного или более симптомов заболевания, нарушения или состояния, такого как сердечно-сосудистое заболевание. В одном аспекте режим введения дозы используют для остановки, ингибирования или обращения прогрессирования заболевания, нарушения или состояния, такого как сердечно-сосудистое заболевание.

“Доза” относится к определенному количеству соединения, обеспечиваемому за одно введение. В одном аспекте доза может быть введена в виде двух или более болюсов, например, если желаемая доза требует объема, который не может быть легко обеспечен за одно введение, например, за одну инъекцию.

“Единица дозировки” или “единичная дозировка” относится к физически дискретной единице, содержащей предварительное определенное количество активного средства, такого как антисмысловый олигонуклеотид. В одном аспекте "единичная дозировка"

относится к физически дискретным единицам, пригодным для единичных дозировок субъекту, такому как человек. В одном аспекте единичная дозировка содержит активное средство и фармацевтический разбавитель, носитель или среду-носитель. В одном аспекте единичная дозировка включена в контейнер, такой как флакон, ампула или шприц. В одном аспекте единичная дозировка включена в однодозовый контейнер или, в качестве альтернативы, в многодозовый контейнер. В одном аспекте единичная дозировка включена в однодозовый предварительно заполненный шприц. В одном аспекте единичная дозировка включена в автоинжекторное устройство.

"Фиксированная доза" относится к дозе соединения, которую используют для всех субъектов независимо от конкретных факторов, связанных с субъектом, таких как масса. Как правило, фиксированная доза указывается в миллиграммах (мг). "Основанная на массе доза" относится к дозе соединения, которая изменяется в зависимости от массы субъекта. Как правило, основанная на массе доза указывается в миллиграммах/килограмм (мг/кг).

"Нагрузочная доза" относится к дозе, вводимой в начале режима введения дозы. В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят для достижения требуемого состояния у субъекта, например, требуемой начальной концентрации антисмыслового олигонуклеотида или требуемого физиологического эффекта у субъекта. В одном аспекте нагрузочная доза представляет собой однократную единичную дозировку, которую вводят субъекту в начале курса лечения. В одном аспекте требуемый физиологический эффект заключается в снижении уровня PCSK9 у пациента. В одном аспекте требуемый физиологический эффект заключается в снижении уровня LDL-C у пациента. В одном аспекте нагрузочная доза снижает уровень PCSK9 и/или уровень LDL-C от исходного уровня (например, уровня до введения) до сниженного уровня.

"Поддерживающая доза" относится к одной или более, или серии доз, которые вводятся после нагрузочной дозы. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят субъекту для поддержания требуемого состояния, которое является результатом нагрузочной дозы. В одном аспекте одну, или более, или множество однократных единичных поддерживающих доз вводят субъекту последовательно через определенный период времени для поддержания требуемого состояния, полученного после введения нагрузочной дозы. В одном аспекте требуемое состояние включает требуемую концентрацию антисмыслового олигонуклеотида у субъекта или требуемый физиологический эффект. В одном аспекте требуемый физиологический эффект включает сниженный уровень PCSK9 у пациента. В одном аспекте требуемый физиологический эффект включает сниженный уровень LDL-C у пациента. В одном аспекте поддерживающая доза снижает уровень PCSK9 и/или уровень LDL-C у пациента. В одном

аспекте поддерживающую дозу вводят ежемесячно. “Ежемесячно” относится к введению соединения один раз в приблизительно 21-, 28- или 30-дневный период или приблизительно один раз в календарный месяц. “Ежемесячная поддерживающая доза” относится к регулярному введению дозировки в течение приблизительно четырех недель, или приблизительно 28 дней или приблизительно 30 дней после предшествующей дозы. В одном аспекте предшествующая доза является нагрузочной дозой. В одном аспекте предшествующая доза представляет собой предшествующую поддерживающую дозу. “Поддерживающий период” относится к периоду времени после достижения требуемого состояния у субъекта, в течение которого субъекту вводят одну или более поддерживающих доз.

“Эффективное количество” относится к количеству активного средства или соединения, которое достаточно для достижения требуемого физиологического результата у субъекта. Эффективное количество может варьировать в зависимости от состояния здоровья и физического состояния субъекта.

“Эффективность” относится к способности активного средства или соединения вызывать требуемый эффект.

“Вспомогательное вещество” относится к веществу, отличному от активного средства или воды, которое включено в фармацевтический состав, включая без ограничения разбавитель, консервант или стабилизирующее средство.

“Экспрессия” включает в себя все функции, посредством которых закодированная в гене информация преобразуется в присутствующие и функционирующие в клетке структуры. Такие структуры включают без ограничения продукты транскрипции и трансляции.

“Гэпмер” относится к олигонуклеотиду с внутренней областью, имеющей множество нуклеозидов, поддерживающих расщепление РНКазы H, которая расположена между внешними областями, имеющими один или более нуклеозидов, при этом нуклеозиды внутренней области химически отличны от нуклеозида или нуклеозидов внешних областей. “Гэп-сегмент” или “гэп” относится к множеству нуклеотидов, составляющих внутреннюю область гэпмера. “Фланговый сегмент” или “фланг” относится к одному или более нуклеозидам, составляющим внешнюю область гэпмера. В одном аспекте “фланговый сегмент” включает один или более модифицированных нуклеозидов, например, для усиления ингибирующей активности, увеличения аффинности связывания с целевой нуклеиновой кислотой или повышения устойчивости к деградации нуклеазами *in vivo*.

“Гибридизация” относится к отжигу олигонуклеотидов и/или нуклеиновых кислот. Без ограничения конкретным механизмом, наиболее распространенный механизм гибридизации предполагает образование водородных связей, например, образование

водородных связей по типу уотсон-криковского, хугстиновского или обратного хугстиновского взаимодействия, между комплементарными нуклеиновыми основаниями. В одном аспекте комплементарные молекулы нуклеиновой кислоты включают без ограничения антисмысловую олигонуклеотид и целевую нуклеиновую кислоту.

“Ингибирование экспрессии или активности” относится к снижению или блокированию экспрессии или активности мишени относительно экспрессии или активности в необработанном или контрольном образце и не требует полного устранения экспрессии или активности.

“Межнуклеозидная связь” относится к группе или связи, которые образуют ковалентную связь между примыкающими друг к другу нуклеозидами в олигонуклеотиде. “Модифицированная межнуклеозидная связь” относится к любой межнуклеозидной связи, отличной от встречающейся в природе фосфатной межнуклеозидной связи. Нефосфатные связи называются в данном документе модифицированными межнуклеозидными связями. В одном аспекте модифицированная межнуклеозидная связь включает “фосфоротиоатную связь”, модифицированную фосфатную связь, в которой один из немостиковых атомов кислорода замещен атомом серы.

“Липопротеин-холестерин низкой плотности” (LDL-C) относится к холестерину, ассоциированному с частицами липопротеина низкой плотности. В одном аспекте концентрации LDL-C приблизительно 100 мг/дл, от приблизительно 100 до приблизительно 129 мг/дл, от приблизительно 130 до приблизительно 159 мг/дл, от приблизительно 160 до приблизительно 189 мг/дл и по меньшей мере 190 мг/дл могут считаться оптимальными, близкими к оптимальным/выше оптимальных, погранично высокими, высокими и очень высокими соответственно. В одном аспекте требуемый терапевтический результат заключается в пониженных уровнях LDL-C до менее чем приблизительно 190 мг/дл. В одном аспекте требуемый терапевтический результат заключается в пониженных уровнях LDL-C до менее чем приблизительно 160 мг/дл. В одном аспекте требуемый терапевтический результат заключается в пониженных уровнях LDL-C до менее чем приблизительно 130 мг/дл. В одном аспекте требуемый терапевтический результат заключается в пониженных уровнях LDL-C до менее чем приблизительно 100 мг/дл. В одном аспекте требуемый терапевтический результат заключается в пониженных уровнях LDL-C до менее чем приблизительно 70 мг/дл.

“Нуклеиновая кислота” относится к молекулам, состоящим из мономерных нуклеотидов. Нуклеиновая кислота включает без ограничения рибонуклеиновые кислоты (РНК), дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК), одонитевые нуклеиновые кислоты и двухнитевые нуклеиновые кислоты.

“Нуклеиновое основание” относится к гетероциклическому фрагменту, способному к спариванию с основанием другой нуклеиновой кислоты. Как используется в данном документе, “встречающееся в природе нуклеиновое основание” представляет собой аденин (A), тимин (T), цитозин (C), урацил (U) и гуанин (G). “Модифицированное нуклеиновое основание” представляет собой встречающееся в природе нуклеиновое основание, которое является химически модифицированным. В одном аспекте модифицированное нуклеиновое основание представляет собой “5-метилцитозин”, цитозин с метильной группой, присоединенной к положению 5.

“Последовательность нуклеиновых оснований” относится к порядку расположения смежных нуклеиновых оснований в нуклеиновой кислоте или олигонуклеотиде независимо от какого-либо сахара или межнуклеозидной связи.

“Нуклеозид” относится к соединению, включающему нуклеиновое основание и сахарный фрагмент. Нуклеиновое основание и сахарный фрагмент независимо друг от друга могут быть немодифицированными или модифицированными. “Модифицированный нуклеозид” относится к нуклеозиду, включающему модифицированное нуклеиновое основание и/или модифицированный сахарный фрагмент.

“Нуклеотид” относится к нуклеозиду, в котором фосфатная группа ковалентно соединена с сахарной частью нуклеозида.

“Олигомерное соединение” относится к соединению, которое включает олигонуклеотид и необязательно один или более дополнительных компонентов, включая, например, конъюгированную группу или концевую группу.

“Олигонуклеотид” относится к полимеру из связанных нуклеозидов, каждый из которых может быть модифицированным или немодифицированным независимо друг от друга. “Модифицированный олигонуклеотид” относится к олигонуклеотиду, где по меньшей мере один сахар, нуклеиновое основание или межнуклеозидная связь являются модифицированными. “Немодифицированный олигонуклеотид” относится к олигонуклеотиду, который не содержит какую-либо модификацию сахара, нуклеинового основания или межнуклеозидной связи.

“Парентеральное введение” относится к введению путем инъекции или инфузии и включает без ограничения подкожное введение, внутривенное введение, внутримышечное введение, внутриартериальное введение, внутрибрюшинное введение и внутричерепное введение.

“PCSK9” относится к пропротеиновой конвертазе субтилизин/кексин типа 9, ферменту с важной ролью в метаболизме липопротеинов, и к любой нуклеиновой кислоте, кодирующей PCSK9, включая, например, последовательность ДНК, кодирующую PCSK9,



последовательность РНК, транскрибированную с ДНК, кодирующей PCSK9 (включая геномную ДНК, включая интроны и экзоны), или последовательность mRNA, кодирующую PCSK9. В одном аспекте PCSK9 представляет собой PCSK9 человека.

“Ингибитор PCSK9” относится к активному средству, способному специфически ингибировать экспрессию или активность PCSK9 или снижать уровень PCSK9 у субъекта. “Антисмысловый олигонуклеотид PCSK9” представляет собой антисмысловый олигонуклеотид, который способен ингибировать экспрессию или активность PCSK9 или снижать уровень PCSK9 у субъекта. В одном аспекте антисмысловый олигонуклеотид PCSK9 включает последовательность нуклеиновых оснований из по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 смежных нуклеиновых оснований последовательности под SEQ ID NO: 1. В одном аспекте антисмысловый олигонуклеотид PCSK9 включает последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1. В одном аспекте антисмысловый олигонуклеотид PCSK9 имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из SEQ ID NO: 1. В одном аспекте антисмысловый олигонуклеотид PCSK9 имеет химическую структуру формулы I или является его фармацевтически приемлемой солью. В одном аспекте антисмысловый олигонуклеотид PCSK9 включает модифицированный олигонуклеотид и конъюгированную группу или является его фармацевтически приемлемой солью. В одном аспекте модифицированный олигонуклеотид состоит из SEQ ID NO:1 и включает гэтап-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксирибонуклеозидов; 5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и 3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов. В одном аспекте гэтап-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом. В одном аспекте каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит 2'-О-этил (сEt)-сахар. В одном аспекте каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь. В одном аспекте каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин. В одном аспекте конъюгированная группа включает 5'-трисгексиламино-(ТНА)-C<sub>6</sub>GalNAc<sub>3</sub>, связанный с 5'-концом модифицированного олигонуклеотида.

“Предупреждение” относится к задержке или предотвращению начала проявления, развития или прогрессирования заболевания, нарушения или состояния в течение периода времени. В одном аспекте термин “предупреждение” относится к полному или частичному ингибированию развития, рецидива, возникновения или распространения заболевания или нарушения, ассоциированного с PCSK9, и/или симптома, связанного с ним.

“Снижение” означает доведение до меньшей степени, размера, количества или числа. “Пониженный уровень” относится к уровню, который снижается по сравнению с уровнем до введения активного средства.

“Пониженный уровень PCSK9” относится к пониженному уровню PCSK9 у субъекта, достигнутому после введения начальной нагрузочной дозы, а также к пониженному уровню PCSK9, поддерживаемому после введения одной или более поддерживающих доз.

“Пониженный уровень LDL-C” относится к пониженному уровню LDL-C у субъекта, достигнутому после введения начальной нагрузочной дозы, а также к пониженному уровню LDL-C, поддерживаемому после введения одной или более поддерживающих доз.

“Относительное снижение риска” относится к степени снижения риска плохого исхода в результате вмешательства, например, к степени снижения риска развития у субъекта сердечно-сосудистого заболевания или симптомов сердечно-сосудистого заболевания или смерти от сердечно-сосудистого заболевания.

“Субъект” и “пациент” могут быть использованы взаимозаменяемо в отношении млекопитающего, например, человека, который имеет заболевание или один или более симптомов заболевания, ассоциированного с PCSK9. В одном аспекте субъект является млекопитающим, например, человеком, подверженным риску развития заболевания или одного или более симптомов заболевания, ассоциированного с PCSK9.

“Целевая нуклеотидная последовательность” относится к смежной части нуклеотидной последовательности под PCSK9. В одном аспекте целевая нуклеотидная последовательность представляет собой последовательность ДНК. В одном аспекте целевая нуклеотидная последовательность представляет собой последовательность РНК. В одном аспекте целевая нуклеотидная последовательность представляет собой mRNA.

“Терапевтически эффективное количество” относится к количеству активного средства, например, антисмыслового олигонуклеотида, которое обеспечивает терапевтическую пользу для субъекта.

“Лечить”, “лечение” и “процесс лечения” используют взаимозаменяемо в отношении введения активного средства субъекту для обеспечения изменения или улучшения заболевания, нарушения или состояния у субъекта. В одном аспекте “процесс лечения” относится к снижению или уменьшению интенсивности проявлений прогрессирования, тяжести и/или продолжительности заболевания, ассоциированного с PCSK9, в результате введения одного или более видов терапии.

### **Общий обзор**

В данном документе описаны единичные дозировки, режимы введения дозы и способы лечения заболевания, ассоциированного с PCSK9. В одном аспекте представлена единичная

дозировка, которая включает ингибитор PCSK9. В одном аспекте представлен режим введения дозы для лечения заболевания, ассоциированного с PCSK9, при этом режим введения дозы включает введение ингибитора PCSK9 субъекту. В одном аспекте представлен способ лечения заболевания, ассоциированного с PCSK9, при этом способ включает введение ингибитора PCSK9 субъекту. В одном аспекте ингибитор PCSK9 представляет собой антисмысловой олигонуклеотид PCSK9. Антисмысловые олигонуклеотиды, ингибирующие экспрессию PCSK9, которые могут быть полезны для лечения, профилактики или уменьшения интенсивности проявлений заболевания, ассоциированного с PCSK9, раскрыты в патенте США № 10517953, выданном 31 декабря 2019 года, под названием "МОДУЛЯТОРЫ ЭКСПРЕССИИ PCSK9", раскрытие которого тем самым включено посредством ссылки в полном своем объеме.

В одном аспекте представлена единичная дозировка, которая включает соединение для снижения количества или активности mRNA PCSK9 у субъекта. В одном аспекте представлена единичная дозировка, которая включает антисмысловой олигонуклеотид PCSK9, для снижения количества или активности mRNA PCSK9 у субъекта. В одном аспекте представлен режим введения дозы для снижения количества или активности mRNA PCSK9 у субъекта. В одном аспекте представлен способ снижения количества или активности mRNA PCSK9 у субъекта.

В одном аспекте представлена единичная дозировка, которая включает соединение для снижения уровня экспрессии PCSK9 у субъекта. В одном аспекте представлена единичная дозировка, которая включает антисмысловой олигонуклеотид PCSK9, для снижения уровня экспрессии PCSK9 у субъекта. В одном аспекте представлен режим введения дозы для снижения уровня экспрессии PCSK9 у субъекта. В одном аспекте представлен способ снижения уровня экспрессии PCSK9 у субъекта.

В одном аспекте представлена единичная дозировка, которая включает соединение, для снижения уровня циркулирующего PCSK9 у субъекта. В одном аспекте представлена единичная дозировка, которая включает антисмысловой олигонуклеотид PCSK9, для снижения уровня циркулирующего PCSK9 у субъекта. В одном аспекте представлен режим введения дозы для снижения уровня циркулирующего PCSK9 у субъекта. В одном аспекте представлен способ снижения уровня циркулирующего PCSK9 у субъекта. В одном аспекте циркулирующий PCSK9 включает PCSK9 в плазме крови. В одном аспекте циркулирующий PCSK9 включает PCSK9 в сыворотке крови.

В одном аспекте представлена единичная дозировка для снижения уровня LDL-C у субъекта. В одном аспекте представлена единичная дозировка для снижения циркулирующего уровня LDL-C у субъекта. В одном аспекте циркулирующий LDL-C

включает LDL-C в сыворотке крови. В одном аспекте циркулирующий LDL-C включает LDL-C в плазме крови.

В одном аспекте единичная дозировка включает соединение, которое представляет собой ингибитор PCSK9. В одном аспекте единичная дозировка включает соединение, которое представляет собой антисмысловое соединение. В одном аспекте единичная дозировка включает соединение, которое представляет собой антисмысловой олигонуклеотид (ASO). В одном аспекте единичная дозировка включает соединение, которое представляет собой антисмысловой олигонуклеотид PCSK9. В одном аспекте антисмысловой олигонуклеотид PCSK9 включает модифицированный олигонуклеотид. В одном аспекте антисмысловой олигонуклеотид PCSK9 включает однонитевый олигонуклеотид. В одном аспекте антисмысловой олигонуклеотид PCSK9 включает двухнитевый олигонуклеотид. В одном аспекте антисмысловой олигонуклеотид PCSK9 включает дезоксирибонуклеотиды. В одном аспекте антисмысловой олигонуклеотид PCSK9 включает рибонуклеотиды.

В одном аспекте представлены единичная дозировка, режим введения дозы или способ лечения для лечения, предупреждения, уменьшения интенсивности проявлений или замедления прогрессирования сердечно-сосудистого заболевания у животного. В одном аспекте заболевание включает дислипидемию. В одном аспекте заболевание включает смешанную дислипидемию. В одном аспекте заболевание включает гиперхолестеринемию.

В одном аспекте представлен режим введения дозы. В одном аспекте режим введения дозы снижает количество или активность PCSK9 у субъекта. В одном аспекте режим введения дозы снижает экспрессию PCSK9 у субъекта. В одном аспекте режим введения дозы снижает уровень циркулирующего PCSK9 у субъекта. В одном аспекте циркулирующий PCSK9 включает PCSK9 в плазме крови. В одном аспекте циркулирующий PCSK9 включает PCSK9 в сыворотке крови.

В одном аспекте представлен режим введения дозы для снижения уровня LDL-C у субъекта. В одном аспекте режим введения дозы снижает циркулирующий уровень LDL-C у субъекта. В одном аспекте циркулирующий LDL-C включает LDL-C в сыворотке крови. В одном аспекте циркулирующий LDL-C включает LDL-C в плазме крови.

В одном аспекте представлен режим введения дозы, который включает режим ежемесячного введения дозы единичной дозировки антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 для получения пониженного уровня PCSK9 у субъекта. В одном аспекте представлен режим введения дозы, который включает режим ежемесячного введения дозы единичной дозировки антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 для получения пониженного уровня LDL-C у субъекта.

В одном аспекте представлен способ снижения количества или активности PCSK9 у субъекта. В одном аспекте способ снижает экспрессию PCSK9 у субъекта. В одном аспекте способ снижает уровень циркулирующего PCSK9 у субъекта. В одном аспекте циркулирующий PCSK9 включает PCSK9 в плазме крови. В одном аспекте циркулирующий PCSK9 включает PCSK9 в сыворотке крови.

В одном аспекте представлен способ снижения уровня LDL-C у субъекта. В одном аспекте способ снижает циркулирующий уровень LDL-C у субъекта. В одном аспекте циркулирующий LDL-C включает LDL-C в сыворотке крови. В одном аспекте циркулирующий LDL-C включает LDL-C в плазме крови.

Настоящее изобретение также относится к режимам введения дозы или способам, которые могут быть осуществлены как в клинических условиях, так и на дому у пациента. В по меньшей мере одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к режимам введения дозы или способам, которые могут осуществляться на дому у пациента. Кроме того, выяснили, что, как только у субъекта достигается сниженный уровень PCSK9 и/или LDL-C, доза может быть пропущена без значительного повышения пониженного уровня PCSK9 и/или LDL-C у пациента. В одном аспекте режим введения дозы включает введение поддерживающей дозы один раз в месяц. В одном аспекте режим введения дозы включает введение поддерживающей дозы один раз в месяц в течение поддерживающего периода. В одном аспекте пациент может пропустить дозу в рамках режима ежемесячного введения дозы. В одном аспекте пациент может пропустить более одной последовательной поддерживающей дозы в рамках режима ежемесячного введения дозы. В одном аспекте пациент может пропустить одну поддерживающую дозу в течение 6-месячного периода времени режима ежемесячного введения дозы. В одном аспекте пациент может пропустить до двух поддерживающих доз в течение 6-месячного периода времени режима ежемесячного введения дозы. В одном аспекте пациент может пропустить одну поддерживающую дозу в течение 12-месячного периода времени режима ежемесячного введения дозы. В одном аспекте пациент может пропустить до двух поддерживающих доз в течение 12-месячного периода времени режима ежемесячного введения дозы. В одном аспекте пациент может пропустить до двух последовательных поддерживающих доз в течение 6-месячного периода. В одном аспекте пациент может пропустить до двух последовательных поддерживающих доз в течение 12-месячного периода. В одном аспекте пациент может пропустить до двух непоследовательных доз в течение 6-месячного периода времени. В одном аспекте пациент может пропустить до двух непоследовательных доз в течение 12-месячного периода времени.

В одном аспекте соединение включает антисмысловой олигонуклеотид PCSK9 с последовательностью нуклеиновых оснований из по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 смежных нуклеиновых оснований последовательности под SEQ ID NO: 1. В одном аспекте соединение включает антисмысловой олигонуклеотид PCSK9 с последовательностью нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1. В одном аспекте соединение включает антисмысловой олигонуклеотид PCSK9 с последовательностью нуклеиновых оснований, состоящей из SEQ ID NO: 1. В одном аспекте антисмысловой олигонуклеотид PCSK9 имеет химическую структуру формулы I или является его фармацевтически приемлемой солью. На фиг. 1 показана протонированная форма соединения формулы I, а на фиг. 2 показана депротонированная форма. Натриевая соль соединения формулы I показана на фиг. 3. В одном аспекте фармацевтически приемлемая соль представляет собой натриевую соль. В одном аспекте фармацевтически приемлемая соль представляет собой калиевую соль.

В одном аспекте ингибитор PCSK9 включает модифицированный олигонуклеотид. В одном аспекте модифицированный олигонуклеотид включает по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь, по меньшей мере один модифицированный сахар, по меньшей мере одно модифицированное нуклеиновое основание или их комбинацию. В одном аспекте модифицированный олигонуклеотид включает по меньшей мере одну модифицированную межнуклеотидную связь. В одном аспекте модифицированный олигонуклеотид включает фосфоротиоатную межнуклеозидную связь.

В одном аспекте ингибитор PCSK9 представляет собой антисмысловой олигонуклеотид PCSK9, который включает модифицированный олигонуклеотид, который включает

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксирибонуклеозидов;

5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов.

В одном аспекте ингибитор PCSK9 представляет собой антисмысловой олигонуклеотид PCSK9, который включает модифицированный олигонуклеотид и конъюгированную группу, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном аспекте конъюгированная группа связана с модифицированным олигонуклеотидом на 5'-конце модифицированного олигонуклеотида. В одном аспекте конъюгированная группа связана с модифицированным олигонуклеотидом на 3'-конце модифицированного олигонуклеотида. В одном аспекте конъюгированная группа включает по меньшей мере один N-ацетилгалактозамин (GalNAc), по меньшей мере два N-ацетилгалактозамина (GalNAc) или по меньшей мере три N-ацетилгалактозамина (GalNAc).

В одном аспекте ингибитор PCSK9 включает модифицированный олигонуклеотид и конъюгированную группу, где модифицированный олигонуклеотид состоит из SEQ ID NO:1 и включает

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксирибонуклеозидов;

5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов,

при этом гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом; при этом каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит 2'-О-этил (сEt)-сахар; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

### **Уровни PCSK9**

В одном аспекте представлены единичная дозировка, режим введения дозы или способ снижения уровня PCSK9 у субъекта. В одном аспекте нуклеиновая кислота PCSK9 имеет последовательность, приведенную в RefSeq под номером доступа NM\_174936.3 (раскрыта в данном документе как SEQ ID NO: 2).

Используемый в данном документе термин “снижение уровня PCSK9” относится к снижению уровня белка PCSK9 и/или РНК PCSK9. В одном аспекте уровень нуклеиновой кислоты PCSK9 снижается у субъекта. В одном аспекте уровень белка PCSK9 снижается у субъекта. В одном аспекте циркулирующий уровень белка PCSK9 снижается. В одном аспекте уровень белка PCSK9 в сыворотке крови снижается. В одном аспекте уровень белка PCSK9 в плазме крови снижается.

Сниженный уровень PCSK9 может быть определен с помощью способов, известных специалистам в данной области. В одном аспекте уровень PCSK9 может быть определен с помощью, включающих без ограничения иммунопреципитацию, анализ вестернблоттинга (иммуноблоттинга), ферментный иммуносорбентный анализ (ELISA), количественные анализы белка, анализы активности белка, иммуногистохимию, иммуноцитохимию или сортировку клеток с активацией флуоресценции (FACS). Антитела, применимые для выявления PCSK9, могут быть получены из различных источников или могут быть получены с помощью способов, известных в уровне техники.

В одном аспекте введение единичной дозировки антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 приводит к снижению активности или количества PCSK9 на от приблизительно 10% до приблизительно 95% по сравнению с активностью или количеством PCSK9 перед введением единичной дозировки. В одном аспекте активность или количество PCSK9

снижается на по меньшей мере приблизительно 10%, приблизительно 20%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60% или приблизительно 70% и до приблизительно 80% или приблизительно 90% после введения единичной дозировки по сравнению с активностью или количеством PCSK9 у субъекта перед введением единичной дозировки. В одном аспекте активность или количество PCSK9 снижается на по меньшей мере приблизительно 10%. В одном аспекте активность или количество PCSK9 снижается на по меньшей мере приблизительно 20%. В одном аспекте активность или количество PCSK9 снижается на по меньшей мере приблизительно 30%. В одном аспекте активность или количество PCSK9 снижается на по меньшей мере приблизительно 40%. В одном аспекте активность или количество PCSK9 снижается на по меньшей мере или приблизительно 50%. В одном аспекте активность или количество PCSK9 снижается на по меньшей мере приблизительно 60%. В одном аспекте активность или количество PCSK9 снижается на по меньшей мере приблизительно 70%. В одном аспекте активность или количество PCSK9 снижается до приблизительно 80%. В одном аспекте активность или количество PCSK9 снижается до приблизительно 90%.

В одном аспекте введение единичной дозировки антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 приводит к снижению экспрессии PCSK9 от приблизительно 10% до приблизительно 95% по сравнению с экспрессией PCSK9 перед введением единичной дозировки. В одном аспекте экспрессия PCSK9 снижается на по меньшей мере приблизительно 10%. В одном аспекте экспрессия PCSK9 снижается на по меньшей мере приблизительно 20%. В одном аспекте экспрессия PCSK9 снижается на по меньшей мере приблизительно 30%. В одном аспекте экспрессия PCSK9 снижается на по меньшей мере приблизительно 40%. В одном аспекте экспрессия PCSK9 снижается на по меньшей мере приблизительно 50%. В одном аспекте экспрессия PCSK9 снижается на по меньшей мере приблизительно 60%. В одном аспекте экспрессия PCSK9 снижается на по меньшей мере приблизительно 70%. В одном аспекте экспрессия PCSK9 снижается на до приблизительно 80%. В одном аспекте экспрессия PCSK9 снижается на до приблизительно 90%.

В одном аспекте введение единичной дозировки антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 приводит к циркулирующему уровню PCSK9, который снижается на от приблизительно 10% до приблизительно 95% по сравнению с циркулирующим уровнем PCSK9 перед введением единичной дозировки. В одном аспекте циркулирующий уровень PCSK9 снижается на по меньшей мере приблизительно 10%. В одном аспекте циркулирующий уровень PCSK9 снижается на по меньшей мере приблизительно 20%. В одном аспекте циркулирующий уровень PCSK9 снижается на по меньшей мере приблизительно 30%. В одном аспекте циркулирующий уровень PCSK9 снижается на по



меньшей мере приблизительно 40%. В одном аспекте циркулирующий уровень PCSK9 снижается по меньшей мере или приблизительно 50%. В одном аспекте циркулирующий уровень PCSK9 снижается на по меньшей мере приблизительно 60%. В одном аспекте циркулирующий уровень PCSK9 снижается на по меньшей мере приблизительно 70%. В одном аспекте циркулирующий уровень PCSK9 снижается до приблизительно 80%. В одном аспекте циркулирующий уровень PCSK9 снижается до или приблизительно 90%.

### **Уровни LDL-C**

В одном аспекте введение единичной дозировки антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 приводит к снижению уровня LDL-C у субъекта. В одном аспекте введение единичной дозировки антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 приводит к снижению циркулирующего уровня LDL-C у субъекта. В одном аспекте введение единичной дозировки антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 приводит к снижению уровня LDL-C в плазме крови субъекта. В одном аспекте введение единичной дозировки антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 приводит к снижению уровня LDL-C в сыворотке крови субъекта. Способы определения концентраций LDL-C в плазме крови и сыворотке крови известны.

В некоторых вариантах осуществления форма единичной дозировки по настоящему изобретению вводят субъекту при необходимости этого. В одном аспекте единичную дозировку антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 вводят субъекту, характеризующемуся уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) в сыворотке крови по меньшей мере приблизительно 100 мг/дл. В одном аспекте единичную дозировку антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 вводят субъекту, характеризующемуся уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) в сыворотке крови по меньшей мере приблизительно 110 мг/дл. В одном аспекте единичную дозировку антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 вводят субъекту, характеризующемуся уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) в сыворотке крови по меньшей мере приблизительно 120 мг/дл. В одном аспекте единичную дозировку антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 вводят субъекту, характеризующемуся уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) в сыворотке крови по меньшей мере приблизительно 130 мг/дл. В одном аспекте единичную дозировку антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 вводят субъекту, характеризующемуся уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) в сыворотке крови по меньшей мере приблизительно 140 мг/дл. В одном аспекте единичную дозировку антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 вводят субъекту, характеризующемуся уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) в сыворотке крови по меньшей мере приблизительно 150 мг/дл. В одном аспекте единичную

дозировку антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 вводят субъекту, характеризующемуся уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) в сыворотке крови по меньшей мере приблизительно 160 мг/дл. В одном аспекте единичную дозировку антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 вводят субъекту, характеризующемуся уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) в сыворотке крови по меньшей мере приблизительно 170 мг/дл. В одном аспекте единичную дозировку антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 вводят субъекту, характеризующемуся уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) в сыворотке крови по меньшей мере приблизительно 180 мг/дл. В одном аспекте единичную дозировку антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 вводят субъекту, характеризующемуся уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) в сыворотке крови по меньшей мере приблизительно 190 мг/дл. В одном аспекте единичную дозировку антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 вводят субъекту, характеризующемуся уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) в сыворотке крови по меньшей мере приблизительно 200 мг/дл. В одном аспекте единичную дозировку антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 вводят субъекту, характеризующемуся уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) в сыворотке крови по меньшей мере приблизительно 300 мг/дл. В одном аспекте единичную дозировку антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 вводят субъекту, характеризующемуся уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) в сыворотке крови по меньшей мере приблизительно 400 мг/дл до введения единичной дозировки.

В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на от приблизительно 10% до приблизительно 90% после введения единичной дозировки по сравнению с уровнем LDL-C у субъекта перед введением единичной дозировки. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на приблизительно 10%. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на приблизительно 20%. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на приблизительно 30%. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на приблизительно 40%. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на приблизительно 50%. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на приблизительно 60%. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на приблизительно 70%. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается до приблизительно 80%. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается до приблизительно 90%. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на от приблизительно 20% до приблизительно 80%. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта

снижается на от приблизительно 30% до приблизительно 70%. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на от приблизительно 40% до приблизительно 70%. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на от приблизительно 50% до приблизительно 70%.

### **Единичная дозировка**

В одном аспекте представлена единичная дозировка, которая включает активное средство, которое снижает уровень PCSK9 у субъекта. В одном аспекте единичная дозировка включает активное средство, которое снижает уровень экспрессии PCSK9 у субъекта. В одном аспекте единичная дозировка включает активное средство, которое снижает циркулирующий уровень PCSK9 у субъекта. В одном аспекте единичная дозировка включает активное средство, которое снижает уровень PCSK9 в сыворотке крови у субъекта. В одном аспекте единичная дозировка включает активное средство, которое снижает уровень PCSK9 в плазме крови у субъекта. В одном аспекте активное средство представляет собой антисмысловой олигонуклеотид PCSK9, описанный в данном документе.

В одном аспекте единичная дозировка включает антисмысловой олигонуклеотид PCSK9 формулы I (показанной на фиг. 1-3) или его фармацевтически приемлемую соль. В одном аспекте фармацевтически приемлемая соль представляет собой натриевую соль. В одном аспекте фармацевтически приемлемая соль представляет собой калиевую соль. В одном аспекте единичная дозировка включает фармацевтически приемлемые носитель, адъювант или вспомогательное вещество. В одном аспекте единичная дозировка включает антисмысловой олигонуклеотид PCSK9 с последовательностью нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1. В одном аспекте антисмысловой олигонуклеотид PCSK9 имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из SEQ ID NO: 1.

В одном аспекте единичная дозировка включает от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9. В одном аспекте единичная дозировка включает от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте единичная дозировка включает от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 с последовательностью нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1. В одном аспекте единичная дозировка включает от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9, имеющего последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из последовательности под SEQ ID NO: 1.

В одном аспекте единичная дозировка включает антисмысловой олигонуклеотид PCSK9, который включает модифицированный олигонуклеотид и конъюгированную группу, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном аспекте модифицированный олигонуклеотид состоит из SEQ ID NO:1 и включает гэтап-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксирибонуклеозидов; 5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и 3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов. В одном аспекте гэтап-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом. В одном аспекте каждый нуклеозид каждого флангового сегмента включает 2'-О-этил (сEt)-сахар. В одном аспекте каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь. В одном аспекте каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин. В одном аспекте конъюгированная группа включает 5'-трисгексиламино-(ТНА)-С<sub>6</sub>GalNAC3, связанный с 5'-концом модифицированного олигонуклеотида.

В одном аспекте единичная дозировка включает от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9, который включает модифицированный олигонуклеотид и конъюгированную группу, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте единичная дозировка включает от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг модифицированного олигонуклеотида, который состоит из SEQ ID NO:1 и включает гэтап-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксирибонуклеозидов; 5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и 3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов. В одном аспекте гэтап-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом. В одном аспекте каждый нуклеозид каждого флангового сегмента включает 2'-О-этил (сEt)-сахар. В одном аспекте каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь. В одном аспекте каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин. В одном аспекте конъюгированная группа включает 5'-трисгексиламино-(ТНА)-С<sub>6</sub>GalNAC3, связанный с 5'-концом модифицированного олигонуклеотида.

В одном аспекте единичная дозировка включает по меньшей мере приблизительно 10 мг и до приблизительно 150 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте единичная дозировка включает по меньшей мере приблизительно 10 мг и до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте единичная дозировка включает по меньшей мере приблизительно 12 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно



приблизительно 40 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте единичная дозировка включает приблизительно 50 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте единичная дозировка включает приблизительно 60 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте единичная дозировка включает приблизительно 70 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте единичная дозировка включает приблизительно 80 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте единичная дозировка включает приблизительно 90 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте единичная дозировка включает приблизительно 100 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте единичная дозировка включает приблизительно 110 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте единичная дозировка включает приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте единичная дозировка включает от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте единичная дозировка включает приблизительно 15 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 70 мг или приблизительно 90 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте единичную дозировку составляют для парентерального введения. В одном аспекте парентерального введения включает подкожное, внутримышечное или внутривенное введение. В одном аспекте единичную дозировку составляют для подкожного введения.

В одном аспекте единичная дозировка включает фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В одном аспекте фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой солевой раствор.

В одном аспекте единичную дозировку, описанную в данном документе, используют в изготовлении лекарственного препарата для снижения уровня PCSK9 у субъекта. В одном аспекте единичную дозировку, описанную в данном документе, используют в изготовлении лекарственного препарата для снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) у субъекта. В одном аспекте единичную дозировку, описанную в данном документе, используют в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания, ассоциированного с PCSK9. В одном аспекте заболевание, ассоциированное с

PCSK9, выбрано из повышенных уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C), гиперлипидемии, дислипидемии, атеросклероза, сердечно-сосудистого заболевания, гиперхолестеринемии и их комбинаций. В одном аспекте заболевание, ассоциированное с PCSK9, представляет собой дислипидемию или гиперхолестеринемию.

#### **Режим введения доз**

В одном аспекте настоящее изобретение относится к режиму введения дозы, подходящему для введения форм единичной дозировки, описанных в данном документе, на протяжении определенного периода времени. В одном аспекте представлен режим введения дозы для снижения уровня PCSK9 у субъекта. В одном аспекте представлен режим введения дозы для снижения уровня экспрессии PCSK9 у субъекта. В одном аспекте представлен режим введения дозы для снижения циркулирующего уровня PCSK9 у субъекта. В одном аспекте представлен режим введения дозы для снижения уровня PCSK9 в сыворотке крови или плазме крови у субъекта. В одном аспекте представлен режим введения дозы для снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) у субъекта. В одном аспекте представлен режим введения дозы для снижения циркулирующего уровня LDL-C у субъекта. В одном аспекте представлен режим введения дозы для снижения уровня LDL-C в плазме крови у субъекта. В одном аспекте представлен режим введения дозы для снижения уровня LDL-C в сыворотке крови у субъекта. В одном аспекте представлен режим введения дозы для снижения уровня PCSK9 и уровня LDL-C у субъекта.

#### ***Режимы введения дозы без начальной нагрузочной дозы***

В одном аспекте режим введения дозы не включает отдельные нагрузочные и поддерживающие дозы, а просто одну или более доз ингибитора PCSK9 субъекту на протяжении определенного периода времени. В одном аспекте режим введения дозы включает введение субъекту дозы, которая включает единичную дозировку антисмыслового олигонуклеотида PCSK9. В одном аспекте единичные дозировки для каждой из доз являются одинаковыми. В одном аспекте не все единичные дозировки для доз являются одинаковыми. В одном аспекте единичные дозировки для доз повышают с течением времени. В одном аспекте единичные дозировки для доз понижают с течением времени.

В одном аспекте дозу вводят путем парентерального введения. В одном аспекте парентеральное введение включает подкожное, внутривенное или внутримышечное введение. В одном аспекте парентерального введения включает подкожное введение.

В одном аспекте антисмысловой олигонуклеотид PCSK9 вводят в виде "фиксированной дозы", например, когда одно и то же количество дозировок используют для всех субъектов

независимо от факторов, связанных с субъектом, таких как масса. В одном аспекте антисмысловой олигонуклеотид PCSK9 вводят в виде “основанной на массе” дозы, например, когда количество дозировок может изменяться в зависимости от массы субъекта.

В одном аспекте дозу вводят в начале лечения. В одном аспекте доза снижает уровень PCSK9 по сравнению с уровнем PCSK9 перед введением дозы. В одном аспекте доза снижает уровень экспрессии PCSK9 по сравнению с уровнем экспрессии PCSK9 до введения дозы. В одном аспекте доза снижает уровень циркулирующего PCSK9 по сравнению с уровнем экспрессии циркулирующего PCSK9 до введения дозы. В одном аспекте доза снижает уровень PCSK9 в сыворотке крови или плазме крови у субъекта.

В одном аспекте доза снижает уровень LDL-C по сравнению с уровнем LDL-C до введения дозы. В одном аспекте доза снижает циркулирующий уровень LDL-C по сравнению с уровнем LDL-C до введения дозы. В одном аспекте доза снижает уровень LDL-C в плазме крови. В одном аспекте доза снижает уровень LDL-C в сыворотке крови.

В одном аспекте одну или более доз вводят субъекту на протяжении определенного периода времени. Количество доз, вводимых на протяжении периода, или продолжительность периода может зависеть от желаемого результата, например, снижения уровня PCSK9 у субъекта, снижения экспрессии PCSK9 у субъекта, снижения уровня LDL-C у субъекта или снижения одного или более симптомов заболевания, ассоциированного с PCSK9, у субъекта. В одном аспекте период включает приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 11, приблизительно 12, приблизительно 13, приблизительно 14, приблизительно 15, приблизительно 16, приблизительно 17, приблизительно 18, приблизительно 19, или приблизительно 20, или более доз. В одном аспекте продолжительность периода составляет приблизительно 3 месяца, приблизительно 6 месяцев, приблизительно 9 месяцев, приблизительно 12 месяцев, приблизительно 15 месяцев, приблизительно 24 месяцев или приблизительно 2 года, приблизительно 3 года, приблизительно 4 года, приблизительно 5 лет, приблизительно 6 лет, приблизительно 7 лет, приблизительно 8 лет, приблизительно 9 лет, приблизительно 10 лет или более, например, хроническое введение. В одном аспекте период составляет всю жизнь субъекта. В одном аспекте период включает более одной дозы и все единичные дозировки, вводимые на протяжении определенного периода, являются одинаковыми. В одном аспекте не все единичные дозировки, вводимые на протяжении определенного периода, являются одинаковыми. В одном аспекте количество ингибитора PCSK9 в единичных дозировках, вводимых на протяжении определенного периода, повышается с течением времени. В













антисмысловой олигонуклеотид вводят в единичной дозировке, составляющей приблизительно 20 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 80 мг или приблизительно 90 мг.

В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на от приблизительно 10% до приблизительно 95% после введения дозы с обеспечением пониженного уровня LDL-C у субъекта. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 20% после введения дозы. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 30% после введения дозы. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 40% после введения дозы. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 50% после введения дозы. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 60% после введения дозы. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 70% после введения дозы. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается до приблизительно 80% после введения дозы. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается до приблизительно 90% после введения дозы.

В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на от приблизительно 20% до приблизительно 80% после введения дозы. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на от приблизительно 30% до приблизительно 70% после введения дозы. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на от приблизительно 40% до приблизительно 70% после введения дозы. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на от приблизительно 50% до приблизительно 70% после введения дозы.

В одном аспекте пониженный уровень LDL-C у субъекта повышается на менее чем приблизительно 10% в течение по меньшей мере приблизительно 2 недель после введения дозы. В одном аспекте пониженный уровень LDL-C у субъекта повышается на менее чем приблизительно 5% в течение по меньшей мере приблизительно 2 недель после введения дозы. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта повышается на менее чем приблизительно 2% в течение по меньшей мере приблизительно 2 недель после введения дозы.

В одном аспекте пониженный уровень LDL-C у субъекта повышается на менее чем приблизительно 10% в течение по меньшей мере приблизительно 3 недель после введения дозы. В одном аспекте пониженный уровень LDL-C у субъекта повышается на менее чем приблизительно 5% в течение по меньшей мере приблизительно 3 недель после введения дозы. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта повышается на менее чем приблизительно 2% в течение по меньшей мере приблизительно 3 недель после введения дозы.







по меньшей мере от приблизительно 2 недель и до приблизительно 6 недель после введения дозы. В одном аспекте субъект характеризуется уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) в сыворотке крови менее чем приблизительно 100 мг/дл в течение по меньшей мере от приблизительно 2 недель и до приблизительно 6 недель после введения дозы. В одном аспекте субъект характеризуется уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) в сыворотке крови менее чем приблизительно 110 мг/дл в течение по меньшей мере от приблизительно 2 недель и до приблизительно 6 недель после введения дозы. В одном аспекте субъект характеризуется уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) в сыворотке крови менее чем приблизительно 120 мг/дл в течение по меньшей мере от приблизительно 2 недель и до приблизительно 6 недель после введения дозы. В одном аспекте субъект характеризуется уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) в сыворотке крови менее чем приблизительно 130 мг/дл в течение по меньшей мере от приблизительно 2 недель и до приблизительно 6 недель после введения дозы.

В одном аспекте представлен режим введения дозы для снижения уровня PCSK9 у субъекта. В одном аспекте представлен режим введения дозы для снижения экспрессии PCSK9. В одном аспекте представлен режим введения дозы для снижения циркулирующего уровня PCSK9 у субъекта. В одном аспекте представлен режим введения дозы для снижения уровня PCSK9 в плазме крови у субъекта. В одном аспекте представлен режим введения дозы для снижения уровня PCSK9 в сыворотке крови у субъекта.

В одном аспекте уровень PCSK9 у субъекта снижается на от приблизительно 10% до приблизительно 95% после введения ингибитора PCSK9, описанного в данном документе. В одном аспекте уровень PCSK9 у субъекта снижается на от приблизительно 10% до приблизительно 95% после введения антисмыслового олигонуклеотида PCSK9, описанного в данном документе.

В одном аспекте уровень PCSK9 снижается на по меньшей мере приблизительно 10% после введения антисмыслового олигонуклеотида PCSK9. В одном аспекте уровень PCSK9 снижается на по меньшей мере приблизительно 20% после введения антисмыслового олигонуклеотида PCSK9. В одном аспекте уровень PCSK9 снижается на по меньшей мере приблизительно 30% после введения антисмыслового олигонуклеотида PCSK9. В одном аспекте уровень PCSK9 снижается на по меньшей мере приблизительно 40% после введения антисмыслового олигонуклеотида PCSK9. В одном аспекте уровень PCSK9 снижается на по меньшей мере приблизительно 50% после введения антисмыслового олигонуклеотида PCSK9. В одном аспекте уровень PCSK9 снижается на по меньшей мере приблизительно 60% после введения антисмыслового олигонуклеотида PCSK9. В одном









дозы включает введение нагрузочной дозы и одной или более поддерживающих доз антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 субъекту. В одном аспекте режим введения дозы включает введение субъекту нагрузочной дозы, которая включает единичную дозировку антисмыслового олигонуклеотида PCSK9. В одном аспекте режим введения дозы включает введение одной или более поддерживающих доз, которые включают единичную дозировку антисмыслового олигонуклеотида PCSK9. В одном аспекте нагрузочная доза включает большее количество антисмыслового олигонуклеотида PCSK9, чем поддерживающая доза. В одном аспекте нагрузочная доза включает такое же количество антисмыслового олигонуклеотида PCSK9, что и поддерживающая доза.

В одном аспекте единичные дозировки для каждой из поддерживающих доз являются одинаковыми. В одном аспекте не все единичные дозировки для поддерживающих доз являются одинаковыми. В одном аспекте единичные дозировки для поддерживающих доз повышаются с течением времени. В одном аспекте единичные дозировки для поддерживающих доз понижаются с течением времени.

В одном аспекте нагрузочную дозу, поддерживающую дозу или обе вводят путем парентерального введения. В одном аспекте парентеральное введение включает подкожное, внутривенное или внутримышечное введение. В одном аспекте парентерального введения включает подкожное введение.

В одном аспекте антисмысловой олигонуклеотид PCSK9 вводят в виде "фиксированной дозы", например, когда одно и то же количество дозировок используют для всех субъектов независимо от факторов, связанных с субъектом, таких как масса. В одном аспекте антисмысловой олигонуклеотид PCSK9 вводят в виде "основанной на массе" дозы, например, когда количество дозировок может изменяться в зависимости от массы субъекта.

В одном аспекте нагрузочную дозу вводят в начале лечения. В одном аспекте нагрузочная доза снижает уровень PCSK9 по сравнению с уровнем PCSK9 перед введением нагрузочной дозы. В одном аспекте нагрузочная доза снижает уровень экспрессии PCSK9 по сравнению с уровнем экспрессии PCSK9 до введения нагрузочной дозы. В одном аспекте нагрузочная доза снижает уровень циркулирующего PCSK9 по сравнению с уровнем экспрессии циркулирующего PCSK9 до введения нагрузочной дозы. В одном аспекте нагрузочная доза снижает уровень PCSK9 в сыворотке крови или плазме крови у субъекта.

В одном аспекте нагрузочная доза снижает уровень LDL-C по сравнению с уровнем LDL-C до введения нагрузочной дозы. В одном аспекте нагрузочная доза снижает циркулирующий уровень LDL-C по сравнению с уровнем LDL-C до введения нагрузочной дозы. В одном аспекте нагрузочная доза снижает уровень LDL-C в плазме крови. В одном аспекте нагрузочная доза снижает уровень LDL-C в сыворотке крови.

В одном аспекте одну или более поддерживающих доз вводят субъекту на протяжении поддерживающего периода. Количество поддерживающих доз, вводимых на протяжении поддерживающего периода, или продолжительность поддерживающего периода может зависеть от требуемого результата, например, снижения уровня PCSK9 у субъекта, снижения экспрессии PCSK9 у субъекта, снижения уровня LDL-C у субъекта или снижения одного или более симптомов заболевания, ассоциированного с PCSK9, у субъекта. В одном аспекте поддерживающий период включает приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 11, приблизительно 12, приблизительно 13, приблизительно 14, приблизительно 15, приблизительно 16, приблизительно 17, приблизительно 18, приблизительно 19 или приблизительно 20 или более поддерживающих доз. В одном аспекте продолжительность поддерживающего периода составляет приблизительно 3 месяца, приблизительно 6 месяцев, приблизительно 9 месяцев, приблизительно 12 месяцев, приблизительно 15 месяцев, приблизительно 24 месяцев или приблизительно 2 года, приблизительно 3 года, приблизительно 4 года, приблизительно 5 лет, приблизительно 6 лет, приблизительно 7 лет, приблизительно 8 лет, приблизительно 9 лет, приблизительно 10 лет или более, например, хроническое введение. В одном аспекте поддерживающий период составляет всю жизнь субъекта. В одном аспекте поддерживающий период включает более одной дозы, и все единичные дозировки, вводимые на протяжении поддерживающего периода, являются одинаковыми. В одном аспекте не все единичные дозировки, вводимые на протяжении поддерживающего периода, являются одинаковыми. В одном аспекте количество ингибитора PCSK9 в единичных дозировках, вводимых на протяжении поддерживающего периода, повышается с течением времени. В одном аспекте количество ингибитора PCSK9 в единичных дозировках, вводимых на протяжении поддерживающего периода, снижается с течением времени.

В одном аспекте поддерживающую дозу вводят субъекту от приблизительно каждые 2 недели до приблизительно каждые 6 недель. В одном аспекте поддерживающую дозу вводят субъекту с интервалом приблизительно один раз в неделю. В одном аспекте поддерживающую дозу вводят субъекту с интервалом приблизительно один раз каждые две недели. В одном аспекте поддерживающую дозу вводят субъекту с интервалом приблизительно один раз каждые три недели. В одном аспекте поддерживающую дозу вводят субъекту с интервалом приблизительно один раз каждые 4 недели. В одном аспекте поддерживающую дозу вводят субъекту с интервалом приблизительно один раз каждые 5











антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 приблизительно 70 мг. В одном аспекте режим введения дозы включает введение антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 в виде единичной дозировки антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 приблизительно 80 мг. В одном аспекте режим введения дозы включает введение антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 в виде единичной дозировки антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 приблизительно 90 мг. В одном аспекте режим введения дозы включает введение антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 в виде единичной дозировки антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 приблизительно 100 мг. В одном аспекте режим введения дозы включает введение антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 в виде единичной дозировки антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 приблизительно 110 мг. В одном аспекте режим введения дозы включает введение антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 в виде единичной дозировки антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 приблизительно 120 мг. В одном аспекте режим введения дозы включает введение антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 в виде единичной дозировки антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 приблизительно 130 мг. В одном аспекте режим введения дозы включает введение антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 в виде единичной дозировки антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 приблизительно 140 мг. В одном аспекте режим введения дозы включает введение антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 в виде единичной дозировки антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 приблизительно 150 мг. В одном аспекте антисмысловой олигонуклеотид вводят в единичной дозировке, составляющей приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 80 мг или приблизительно 90 мг.

В одном аспекте режим введения дозы включает введение нагрузочной дозы субъекту, где нагрузочная доза включает единичную дозировку антисмыслового олигонуклеотида PCSK9. В одном аспекте режим введения дозы дополнительно включает введение одной или более поддерживающих доз субъекту, где каждая поддерживающая доза включает единичную дозировку или антисмысловой олигонуклеотид PCSK9. В одном аспекте нагрузочная доза включает большее количество антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 или его фармацевтически приемлемой соли, чем поддерживающая доза. В одном аспекте нагрузочная доза включает такое же количество антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 или его фармацевтически приемлемой соли, что и поддерживающая доза. В одном аспекте каждые поддерживающие дозы включают одинаковое количество единичных дозировок. В одном аспекте одна или более поддерживающих доз не включают одинаковое количество единичных дозировок. В одном аспекте единичная дозировка поддерживающих доз













приблизительно каждые 2 недели, приблизительно каждые 3 недели, приблизительно каждые 4 недели или приблизительно каждые 5 недель и до приблизительно каждых 6 недель в течение по меньшей мере приблизительно 6 недель, по меньшей мере приблизительно 12 недель, по меньшей мере приблизительно 26 недель или по меньшей мере приблизительно 52 недель. В одном аспекте поддерживающую дозу вводят субъекту один раз в месяц в течение по меньшей мере приблизительно 3 месяцев. В одном аспекте поддерживающую дозу вводят субъекту приблизительно один раз в месяц в течение по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно 15 месяцев или по меньшей мере приблизительно 24 месяцев. В одном аспекте поддерживающую дозу вводят субъекту приблизительно каждый 21 день, приблизительно каждые 28 дней или приблизительно каждые 30 дней, в течение по меньшей мере приблизительно 90 дней, по меньшей мере приблизительно 120 дней, по меньшей мере приблизительно 180 дней или по меньшей мере приблизительно 365 дней.

В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на от приблизительно 10% до приблизительно 95% после введения нагрузочной дозы с обеспечением пониженного уровня LDL-C у субъекта. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 20% после введения нагрузочной дозы. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 30% после введения нагрузочной дозы. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 40% после введения нагрузочной дозы. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 50% после введения нагрузочной дозы. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 60% после введения нагрузочной дозы. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 70% после введения нагрузочной дозы. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается до приблизительно 80% после введения нагрузочной дозы. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается до приблизительно 90% после введения нагрузочной дозы.

В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на от приблизительно 20% до приблизительно 80% после введения нагрузочной дозы. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на от приблизительно 30% до приблизительно 70% после введения нагрузочной дозы. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на от приблизительно 40% до приблизительно 70% после введения нагрузочной дозы. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на от приблизительно 50% до приблизительно 70% после введения нагрузочной дозы.





поддерживающей дозы. В одном аспекте пониженный уровень LDL-C у субъекта повышается на менее чем приблизительно 5% в течение по меньшей мере приблизительно 5 недель после введения поддерживающей дозы. В другом аспекте пониженный уровень LDL-C у субъекта повышается на менее чем приблизительно 2% в течение по меньшей мере приблизительно 5 недель после введения поддерживающей дозы.

В одном аспекте пониженный уровень LDL-C у субъекта повышается на менее чем приблизительно 10% в течение до приблизительно 6 недель после введения поддерживающей дозы. В другом аспекте пониженный уровень LDL-C у субъекта повышается на менее чем приблизительно 5% в течение до приблизительно 6 недель после введения поддерживающей дозы. В другом аспекте пониженный уровень LDL-C у субъекта повышается на менее чем приблизительно 2% в течение до приблизительно 6 недель после введения поддерживающей дозы.

В одном аспекте пониженный уровень LDL-C у субъекта повышается на менее чем приблизительно 10% в течение до приблизительно 9 недель после введения поддерживающей дозы. В другом аспекте пониженный уровень LDL-C у субъекта повышается на менее чем приблизительно 5% в течение до приблизительно 9 недель после введения поддерживающей дозы. В другом аспекте пониженный уровень LDL-C у субъекта повышается на менее чем приблизительно 2% в течение до приблизительно 9 недель после введения поддерживающей дозы.

В одном аспекте пониженный уровень LDL-C у субъекта повышается на менее чем приблизительно 10% в течение до приблизительно 12 недель после введения поддерживающей дозы. В другом аспекте пониженный уровень LDL-C у субъекта повышается на менее чем приблизительно 5% в течение до приблизительно 12 недель после введения поддерживающей дозы. В другом аспекте пониженный уровень LDL-C у субъекта повышается на менее чем приблизительно 2% в течение до приблизительно 12 недель после введения поддерживающей дозы.

В одном аспекте циркулирующий уровень LDL-C снижается. В другом аспекте уровень LCL-C в сыворотке крови снижается. В другом аспекте уровень LDL-C в плазме крови у субъекта снижается.

В одном аспекте субъект характеризуется уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) в сыворотке крови по меньшей мере приблизительно 100 мг/дл до введения нагрузочной дозы. В другом аспекте субъект характеризуется уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) в сыворотке крови по меньшей мере приблизительно 110 мг/дл до введения нагрузочной дозы. В другом аспекте субъект характеризуется уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) в



характеризуется уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) в сыворотке крови менее чем приблизительно 100 мг/дл в течение по меньшей мере приблизительно 2 недель и до приблизительно 6 недель после введения нагрузочной дозы. В одном аспекте субъект характеризуется уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) в сыворотке крови менее чем приблизительно 110 мг/дл в течение по меньшей мере приблизительно 2 недель и до приблизительно 6 недель после введения нагрузочной дозы. В одном аспекте субъект характеризуется уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) в сыворотке крови менее чем приблизительно 120 мг/дл в течение по меньшей мере приблизительно 2 недель и до приблизительно 6 недель после введения нагрузочной дозы. В одном аспекте субъект характеризуется уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) в сыворотке крови менее чем приблизительно 130 мг/дл в течение по меньшей мере приблизительно 2 недель и до приблизительно 6 недель после введения нагрузочной дозы.

В одном аспекте представлен режим введения дозы для снижения уровня PCSK9 у субъекта. В одном аспекте представлен режим введения дозы для снижения экспрессии PCSK9. В одном аспекте представлен режим введения дозы для снижения циркулирующего уровня PCSK9 у субъекта. В одном аспекте представлен режим введения дозы для снижения уровня PCSK9 в плазме крови у субъекта. В одном аспекте представлен режим введения дозы для снижения уровня PCSK9 в сыворотке крови у субъекта.

В одном аспекте уровень PCSK9 у субъекта снижается на от приблизительно 10% до приблизительно 95% после введения ингибитора PCSK9, описанного в данном документе. В одном аспекте уровень PCSK9 у субъекта снижается на от приблизительно 10% до приблизительно 95% после введения антисмыслового олигонуклеотида PCSK9, описанного в данном документе.

В одном аспекте уровень PCSK9 снижается на по меньшей мере приблизительно 10% после введения антисмыслового олигонуклеотида PCSK9. В одном аспекте уровень PCSK9 снижается на по меньшей мере приблизительно 20% после введения антисмыслового олигонуклеотида PCSK9. В одном аспекте уровень PCSK9 снижается на по меньшей мере приблизительно 30% после введения антисмыслового олигонуклеотида PCSK9. В одном аспекте уровень PCSK9 снижается на по меньшей мере приблизительно 40% после введения антисмыслового олигонуклеотида PCSK9. В одном аспекте уровень PCSK9 снижается на по меньшей мере приблизительно 50% после введения антисмыслового олигонуклеотида PCSK9. В одном аспекте уровень PCSK9 снижается на по меньшей мере приблизительно 60% после введения антисмыслового олигонуклеотида PCSK9. В одном аспекте уровень PCSK9 снижается на по меньшей мере приблизительно 70% после













повышается на менее чем приблизительно 2% в течение до приблизительно 6 недель после введения поддерживающей дозы.

В одном аспекте пониженный уровень PCSK9 у субъекта повышается на менее чем приблизительно 10% в течение до приблизительно 9 недель после введения поддерживающей дозы. В одном аспекте пониженный уровень PCSK9 у субъекта повышается на менее чем приблизительно 5% в течение до приблизительно 9 недель после введения поддерживающей дозы. В одном аспекте пониженный уровень PCSK9 у субъекта повышается на менее чем приблизительно 2% в течение до приблизительно 9 недель после введения поддерживающей дозы.

В одном аспекте пониженный уровень PCSK9 у субъекта повышается на менее чем приблизительно 10% в течение до приблизительно 6 недель после введения поддерживающей дозы. В одном аспекте пониженный уровень PCSK9 у субъекта повышается на менее чем приблизительно 5% в течение до приблизительно 6 недель после введения поддерживающей дозы. В одном аспекте пониженный уровень PCSK9 у субъекта повышается на менее чем приблизительно 2% в течение до приблизительно 6 недель после введения поддерживающей дозы.

### **Наборы**

В одном аспекте представлен набор для лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности проявлений сердечно-сосудистого заболевания или одного или более его симптомов. В одном аспекте представлен набор для снижения уровня PCSK9 у субъекта. В одном аспекте представлен набор для снижения экспрессии PCSK9 у субъекта. В одном аспекте представлен набор для снижения уровня PCSK9 в сыворотке крови или плазме крови у субъекта. В одном аспекте представлен набор для снижения уровня LDL-C у субъекта. В одном аспекте представлен набор для снижения уровня LDL-C в сыворотке крови или плазме крови у субъекта.

В одном аспекте набор содержит однодозовый контейнер, который содержит антисмысловой олигонуклеотид PCSK9. В одном аспекте набор содержит антисмысловой олигонуклеотид PCSK9 формулы I (показанной на фиг. 1-3) или его фармацевтически приемлемую соль. В одном аспекте набор содержит одну или более единичных дозировок антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 с последовательностью нуклеиновых оснований, показанной под SEQ ID NO: 1. В одном аспекте набор содержит одну или более единичных дозировок антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 с последовательностью нуклеиновых оснований, состоящей из SEQ ID NO: 1.

В одном аспекте набор содержит однодозовый контейнер, который содержит от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9.

В одном аспекте набор содержит от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 формулы I (показанной на фиг. 1-3) или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте набор содержит одну или более единичных дозировок от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 с последовательностью нуклеиновых оснований, показанной под SEQ ID NO:1. В одном аспекте набор содержит одну или более единичных дозировок от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 с последовательностью нуклеиновых оснований, состоящей из SEQ ID NO: 1.

В одном аспекте набор содержит однодозовый контейнер, который содержит от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9, который включает модифицированный олигонуклеотид и конъюгированную группу. В одном аспекте модифицированный олигонуклеотид состоит из SEQ ID NO:1 и включает гэтап-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксирибонуклеозидов; 5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и 3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов. В одном аспекте гэтап-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом. В одном аспекте каждый нуклеозид каждого флангового сегмента включает 2'-O-этил (сEt)-сахар. В одном аспекте каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь. В одном аспекте каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин. В одном аспекте конъюгированная группа включает 5'-трисгексиламино-(ТНА)-C<sub>6</sub>GalNAc3, связанный с 5'-концом модифицированного олигонуклеотида.

В одном аспекте набор содержит единичную дозировку от приблизительно 10 мг или по меньшей мере приблизительно 20 мг до приблизительно 150 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9. В одном аспекте набор содержит единичную дозировку по меньшей мере приблизительно 10 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 80 мг, или приблизительно 90 мг и до приблизительно 100 мг, приблизительно 110 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 130 мг, приблизительно 140 мг или приблизительно 150 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9. В одном аспекте набор содержит единичную дозировку приблизительно 10 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 80 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 110 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 130 мг, приблизительно 140 мг или приблизительно 150 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9. В одном

аспекте набор содержит единичную дозировку приблизительно 15 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 80 мг или приблизительно 90 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9.

В одном аспекте набор содержит единичную дозировку антисмыслового олигонуклеотида PCSK9, содержащуюся в предварительно заполненном шприце. В одном аспекте набор содержит единичную дозировку олигонуклеотида PCSK9 в однодозовом предварительно заполненном шприце.

### **Способ лечения**

В одном аспекте представлен способ снижения уровня PCSK9 у субъекта. В одном аспекте представлен способ снижения или ингибирования экспрессии PCSK9 у субъекта. В одном аспекте представлен способ снижения уровня PCSK9 в сыворотке крови или плазме крови у субъекта. В одном аспекте представлены терапевтические и профилактические способы лечения или предупреждения заболевания, нарушения или состояния, ассоциированного с PCSK9. В одном аспекте представлены терапевтические и профилактические способы лечения или предупреждения заболевания, нарушения или состояния путем снижения уровня PCSK9 у субъекта. В одном аспекте представлены терапевтические и профилактические способы лечения или предупреждения заболевания, нарушения или состояния путем снижения экспрессии PCSK9 у субъекта. В одном аспекте субъект представляет собой человека.

PCSK9 регулирует уровни присутствующего у субъекта рецептора LDL, который отвечает за удаление богатых холестерином частиц LDL из плазмы крови. В одном аспекте снижение уровня PCSK9 у субъекта приводит к снижению уровней LDL-C в крови или сыворотке крови субъекта. В одном аспекте представлен способ снижения уровня LDL-C у субъекта. В одном аспекте представлен способ снижения уровня LDL-C в сыворотке крови или плазме крови у субъекта. В одном аспекте представлен способ снижения риска сердечно-сосудистого заболевания у субъекта.

В одном аспекте заболевание, ассоциированное с PCSK9, выбрано из повышенных уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C), гиперлипидемии, дислипидемии, атеросклероза, сердечно-сосудистого заболевания, гиперхолестеринемии и их комбинаций. В одном аспекте заболевание, ассоциированное с PCSK9, представляет собой дислипидемию или гиперхолестеринемию.

### ***PCSK9***

В одном аспекте уровень PCSK9 у субъекта снижается. В одном аспекте способ включает введение антисмыслового олигонуклеотида PCSK9. В одном аспекте уровень PCSK9 у субъекта снижается на от приблизительно 10% до приблизительно 95% после введения

антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 по сравнению с уровнем PCSK9 у субъекта перед введением антисмыслового олигонуклеотида PCSK9. В одном аспекте уровень PCSK9 у субъекта снижается на приблизительно 10%, приблизительно 20%, приблизительно 30%, приблизительно 40% или приблизительно 50% до приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80% или приблизительно 90% после введения антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 по сравнению с уровнем PCSK9 у субъекта перед введением антисмыслового олигонуклеотида PCSK9. В одном аспекте уровень PCSK9 у субъекта снижается на от приблизительно 10% до приблизительно 95%, от приблизительно 20% до приблизительно 80%, от приблизительно 30% до приблизительно 70%, от приблизительно 40% до приблизительно 70% или от приблизительно 50% до приблизительно 70% после введения антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 по сравнению с уровнем PCSK9 у субъекта перед введением антисмыслового олигонуклеотида PCSK9.

В одном аспекте уровень PCSK9 у субъекта снижается в течение по меньшей мере приблизительно 2 недель после введения антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 по сравнению с уровнем PCSK9 у субъекта перед введением антисмыслового олигонуклеотида PCSK9. В одном аспекте уровень PCSK9 у субъекта снижается в течение по меньшей мере приблизительно 3 недель, по меньшей мере приблизительно 4 недель или по меньшей мере приблизительно 5 недель и до приблизительно 6 недель, приблизительно 9 недель или приблизительно 12 недель после введения антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 по сравнению с уровнем PCSK9 у субъекта перед введением антисмыслового олигонуклеотида PCSK9.

В одном аспекте циркулирующий уровень PCSK9 у субъекта снижается. В одном аспекте уровень PCSK9 в плазме крови у субъекта снижается. В одном аспекте уровень PCSK9 в сыворотке крови у субъекта снижается. В одном аспекте экспрессия PCSK9 снижается.

В одном аспекте представлен способ лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности проявлений сердечно-сосудистого заболевания. В одном аспекте представлен способ лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности проявлений липидемии, в том числе, например, гиперлипидемии, или других заболеваний, нарушения или состояний, ассоциированных с дисбалансом липидов, такие как гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, и состояний, ассоциированных с этими нарушениями, включая, например, заболевания сердца и кровообращения.

В одном аспекте предусмотрен способ лечения субъекта, характеризующегося заболеванием, ассоциированным с PCSK9, или подверженного риску развития заболевания, ассоциированного с PCSK9, включая, например, гиперхолестеринемия или связанное с ней нарушения (например, атеросклероз), с введением субъекту единичной дозировки, которая



включает антисмысловой олигонуклеотид PCSK9. В одном аспекте антисмысловой олигонуклеотид PCSK9 вводят в сочетании с другим терапевтическим средством, например, статином. В другом аспекте антисмысловой олигонуклеотид PCSK9 не вводят в сочетании с другим терапевтическим средством, например, статином.

В одном аспекте представлен способ лечения заболевания, ассоциированного с PCSK9, у субъекта. В одном аспекте способ включает введение субъекту единичной дозировки, которая включает от приблизительно 20 до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, например, приблизительно 50 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 формулы I. В другом аспекте способ включает введение единичной дозировки, которая включает от приблизительно 10 до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 с последовательностью нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1 субъекту, например, приблизительно 50 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 формулы I. В одном аспекте способ включает введение единичной дозировки, которая включает от приблизительно 10 до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9, состоящего из последовательности нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1, субъекту, например, приблизительно 50 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 формулы I.

В одном аспекте способ включает введение единичная дозировка, которая включает от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9, который включает модифицированный олигонуклеотид и конъюгированную группу, или его фармацевтически приемлемой соли. В другом аспекте модифицированный олигонуклеотид состоит из SEQ ID NO:1 и включает гэтап-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксирибонуклеозидов; 5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и 3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов. В другом аспекте гэтап-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом. В другом аспекте каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит 2'-О-этил (сEt)-сахар. В другом аспекте каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь. В другом аспекте каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин. В другом аспекте конъюгированная группа включает 5'-трисгексиламино-(ТНА)-C<sub>6</sub>GalNAc<sub>3</sub>, связанный с 5'-концом модифицированного олигонуклеотида.

### ***LDL-C***

В другом аспекте представлен способ снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) у субъекта. В другом аспекте способ включает введение субъекту единичной дозировки, которая включает от приблизительно 10 мг или по меньшей мере

приблизительно 20 мг до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте способ включает введение субъекту единичной дозировки, которая включает от приблизительно 10 мг или по меньшей мере приблизительно 20 мг до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 с последовательностью нуклеиновых оснований под SEQ ID NO:1. В одном аспекте способ включает введение субъекту единичной дозировки, которая включает от приблизительно 10 мг или по меньшей мере приблизительно 20 мг до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 с последовательностью нуклеиновых оснований, состоящей из SEQ ID NO:1, например, приблизительно 50 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 с последовательностью нуклеиновых оснований, состоящей из SEQ ID NO:1.

В одном аспекте способ включает введение субъекту единичной дозировки, которая включает от приблизительно 10 мг, или по меньшей мере приблизительно 20 мг, или по меньшей мере приблизительно 50 мг до приблизительно 120 мг антисмыслового олигонуклеотида PCSK9, который включает модифицированный олигонуклеотид и конъюгированную группу, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте модифицированный олигонуклеотид состоит из SEQ ID NO:1 и включает гэтап-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксирибонуклеозидов; 5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и 3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов. В одном аспекте гэтап-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом, где каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит 2'-О-этил (сEt)-сахар; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин. В одном аспекте конъюгированная группа содержит 5'-трисгексиламино-(ТНА)-C<sub>6</sub>GalNAc<sub>3</sub>, связанный с 5'-концом модифицированного олигонуклеотида.

В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на от приблизительно 10% до приблизительно 90% после введения антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 по сравнению с уровнем LDL-C у субъекта перед введением антисмыслового олигонуклеотида PCSK9. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 10%, приблизительно 20%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60% или приблизительно 70% и до приблизительно 80% или приблизительно 90% после введения антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 по сравнению с уровнем LDL-C у субъекта перед введением антисмыслового олигонуклеотида PCSK9. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается от приблизительно 20% до

приблизительно 80%, от приблизительно 30% до приблизительно 70%, от приблизительно 40% до приблизительно 70% или от приблизительно 50% до приблизительно 70% после введения антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 по сравнению с уровнем LDL-C у субъекта перед введением антисмыслового олигонуклеотида PCSK9.

В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается в течение по меньшей мере приблизительно 2 недель после введения антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 по сравнению с уровнем LDL-C у субъекта перед введением антисмыслового олигонуклеотида PCSK9. В одном аспекте уровень LDL-C у субъекта снижается в течение от по меньшей мере приблизительно 3 недель, приблизительно 4 недель или приблизительно 5 недель и до приблизительно 6 недель, 9 недель или 12 недель после введения антисмыслового олигонуклеотида PCSK9 по сравнению с уровнем LDL-C у субъекта перед введением антисмыслового олигонуклеотида PCSK9.

В одном аспекте циркулирующий уровень LDL-C субъекта снижается. В одном аспекте уровень LDL-C в сыворотке крови субъекта снижается. В одном аспекте уровень LDL-C в плазме крови субъекта снижается.

В одном аспекте субъект характеризуется уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) в сыворотке крови по меньшей мере приблизительно 100 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 110 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 120 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 130 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 140 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 150 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 160 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 170 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 180 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 190 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 200 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 300 мг/дл или по меньшей мере приблизительно 400 мг/дл до введения антисмыслового олигонуклеотида PCSK9.

В одном аспекте единичную дозировку вводят субъекту от приблизительно каждые 2 недель до приблизительно каждые 6 недель. В одном аспекте единичную дозировку вводят субъекту приблизительно каждые 2 недели, приблизительно каждые 3 недели, приблизительно каждые 4 недели, приблизительно каждые 5 недель или приблизительно каждые 6 недель в течение по меньшей мере приблизительно 6 недель, по меньшей мере приблизительно 12 недель, по меньшей мере приблизительно 26 недель или по меньшей мере приблизительно 52 недель. В одном аспекте единичную дозировку вводят субъекту один раз в месяц в течение по меньшей мере приблизительно 3 месяцев. В одном аспекте единичную дозировку вводят субъекту один раз в месяц в течение по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно 15 месяцев или по меньшей мере

мере приблизительно 24 месяцев. В одном аспекте единичную дозировку вводят субъекту один раз в два месяца в течение по меньшей мере приблизительно 4 месяцев. В одном аспекте единичную дозировку вводят субъекту один раз в два месяца в течение по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев, по меньшей мере приблизительно 24 месяцев или по меньшей мере приблизительно 36 месяцев. В одном аспекте единичную дозировку вводят субъекту приблизительно каждый 21 день, приблизительно каждые 28 дней или приблизительно каждые 30 дней в течение по меньшей мере приблизительно 90 дней, по меньшей мере приблизительно 120 дней, по меньшей мере приблизительно 180 дней или по меньшей мере приблизительно 365 дней.

В одном аспекте единичную дозировку вводят путем парентерального введения. В одном аспекте парентеральное введение включает подкожное, внутривенное или внутримышечное введение. В одном аспекте парентерального введения включает подкожное введение.

В одном аспекте субъект представляет собой человека.

## ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

### SEQ ID NO: 1

Синтетический олигонуклеотид

aataatctca tgtcag

### SEQ ID NO: 2

Вариант 1 транскрипта пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9)

*Homo sapiens*, mRNA

№ доступа NM\_174936.3 в RefSeq

```

1  gtccgatggg gctctggtgg cgtgatctgc gcgccccagg cgtcaagcac ccacacccta
61  gaaggtttcc gcagcgacgt cagggcgctc atggttgtag gcgggcccgc ccgttcagtt
121  caggggtctga gcctggagga gtgagccagg cagtgagact ggctcgggcg ggccgggacg
181  cgtcgttgca gcagcggctc ccagctccca gccaggattc cgcgcgcccc ttcacgcgcc
241  ctgctcctga acttcagctc ctgcacagtc cccccaccg caaggctcaa ggcgcccgcg
301  gcgtggaccg cgcacggcct ctaggtctcc tcgccaggac agcaacctct cccctggccc
361  tcatgggacac cgtcagctcc aggcggctct ggtggccgct gccactgctg ctgctgctgc
421  tgctgctcct ggggtcccgc ggcgcccgtg cgcaggagga cgaggacggc gactacgagg
481  agctggtgct agccttgctg tccgaggagg acggcctggc cgaagcaccg gagcacggaa
541  ccacagccac cttccaccgc tgcgccaagg atccgtggag gttgcctggc acctacgtgg
601  tggtgctgaa ggaggagacc cacctctcgc agtcagagcg cactgcccgc cgctgcagg
661  cccaggctgc ccgcccggga tacctacca agatcctgca tgtcttccat ggccttcttc
721  ctggcttcct ggtgaagatg agtggcgacc tgctggagct ggccttgaag ttgccccatg

```

781 tcgactacat cgaggaggac tcctctgtct ttgccccagag catcccgtgg aacctggagc  
 841 ggattacccc tccacggtag cgggocggatg aataccagcc ccccgacgga ggcagcctgg  
 901 tggaggtgta tctcctagac accagcatac agagtgacca ccgggaaatc gagggcaggg  
 961 tcatggtcac cgacttcgag aatgtgcccg aggaggacgg gacccgcttc cacagacagg  
 1021 ccagcaagtg tgacagtcac ggcacccacc tggcaggggt ggtcagcggc cgggatgccg  
 1081 gcgtggccaa ggggtgccagc atgcgcagcc tgcgcgtgct caactgccaa gggaaagggca  
 1141 cggttagcgg caccctcata ggcctggagt ttattcggaa aagccagctg gtccagcctg  
 1201 tggggccact ggtggtgctg ctgcccctgg cgggtgggta cagccgcgtc ctcaacgccg  
 1261 cctgccagcg cctggcgagg gctggggctg tgctggtcac cgctgccggc aacttccggg  
 1321 acgatgcctg cctctactcc ccagcctcag ctcccagagt catcacagtt ggggccacca  
 1381 atgcccaga ccagccggtg accctgggga ctttggggac caactttggc cgctgtgtgg  
 1441 acctctttgc cccaggggag gacatcattg gtgcctccag cgactgcagc acctgctttg  
 1501 tgtcacagag tgggacatca caggctgctg cccacgtggc tggcattgca gccatgatgc  
 1561 tgtctgccga gccggagctc accctggccg agttgaggca gagactgatc cacttctctg  
 1621 ccaaagatgt catcaatgag gcoctggttc ctgaggacca gcgggtactg acccccaacc  
 1681 tgggtggccgc cctgcccccc agcaccatg gggcaggttg gcagctgttt tgcaggactg  
 1741 tatggtcagc aactcgggg cctacacgga tggccacagc cgtcgccgc tgcgccccag  
 1801 atgaggagct gctgagctgc tccagtttct ccaggagtgg gaagcggcgg ggcgagcgc  
 1861 tggaggccca agggggcaag ctggtctgcc gggcccacaa cgcttttggg ggtgagggtg  
 1921 tctacgccat tgccaggtgc tgcoctgtac cccaggccaa ctgcagcgtc cacacagctc  
 1981 caccagctga ggccagcatg gggaccctg tccactgcca ccaacagggc cacgtcctca  
 2041 caggctgcag ctcccactgg gaggtggagg accttggcac ccacaagccg cctgtgctga  
 2101 ggccacgagg tcagcccaac cagtgcgtgg gccacagggg ggcagcatc cacgcttct  
 2161 gctgccatgc cccaggtctg gaatgcaaag tcaaggagca tggaatcccg gccctcagg  
 2221 agcaggtgac cgtggcctgc gaggagggct ggaccctgac tggtctcagt gccctccctg  
 2281 ggacctccca cgtcctgggg gcoctacgcc tagacaacac gtgtgtagtc aggagccggg  
 2341 acgtcagcac tacaggcagc accagcgaag gggccgtgac agccgttgcc atctgtgcc  
 2401 ggagccggca cctggcgcag gcctcccagg agctccagtg acagcccat cccaggatgg  
 2461 gtgtctgggg agggtaagg gctggggctg agctttaaata tggttccgac ttgtccctct  
 2521 ctacagccctc catggcctgg cacgagggga tggggatgct tccgcctttc cggggctgct  
 2581 ggctggccc ttgagtgggg cagcctcctt gcctggaact cactcactct ggggtgcctcc  
 2641 tccccaggtg gaggtgccag gaagctccct ccctcactgt ggggcatttc accattcaaa  
 2701 caggctcagc tgtgctcggg tgctgccagc tgctccaat gtgcccagat cctggtggcag  
 2761 aatgactttt attgagctct tgttccgtgc caggcattca atcctcaggt ctccaccaag  
 2821 gaggcaggat tcttcccatg gataggggag ggggcggtag gggctgcagg gacaaacatc  
 2881 gttggggggg gagtgtgaaa ggtgctgatg gccctcatct ccagctaaact gtggagaagc  
 2941 ccctgggggc tccctgatta atggaggctt agctttctgg atggcatcta gccagaggct  
 3001 ggagacaggt gcgcccctgg tggtcacagg ctgtgccttg gtttctgag ccacctttac  
 3061 tctgctctat gccaggctgt gctagcaaca ccaaagggtg gcctgcgggg agccatcacc  
 3121 taggactgac tcggcagtgat gcagtgggtc atgcactgtc tcagccaacc cgctccacta  
 3181 cccggcaggg tacacattcg caccctact tcacagagga agaaacctgg aaccagaggg  
 3241 ggcgtgcctg ccaagctcac acagcaggaa ctgagccaga aacgcagatt gggctggctc

3301 tgaagccaag cctcttctta cttcaccocgg ctgggctcct cattttttacg ggtaacagtg  
 3361 aggcctgggaa ggggaacaca gaccaggaag ctccggtgagt gatggcagaa cgatgcctgc  
 3421 aggcctgggaa ctttttccgt tatcaccocag gcctgattca ctggcctggc ggagatgctt  
 3481 ctaaggcatg gtcgggggag agggccaaca actgtccctc cttgagcacc agccccacc  
 3541 aagcaagcag acatttatct tttgggtctg tcctctctgt tgccttttta cagccaactt  
 3601 ttctagacct gttttgcttt tgtaacttga agatatttat tctgggtttt gtagcatttt  
 3661 tattaatatg gtgacttttt aaaataaaaa caaacaacag ttgtcctaac aaaaaaaaaa  
 3721 aaaaaaaaaa a

## **ПРИМЕРЫ**

### **Пример 1. Эффективность и устойчивость Repatha по сравнению с введением AZD8233**

#### **Пример 1А. Эффект одной пропущенной дозы Repatha® на LDL-C**

Repatha® (эволокумаб) представляет собой моноклональное антитело человека, ингибирующее PCSK9, которое было одобрено Управлением по контролю за продуктами и лекарственными средствами США (FDA) для лечения пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Repatha® можно вводить каждые 2 недели с помощью одноразового предварительно заполненного автоинжектора или один раз в месяц с помощью одноразового размещенного на теле инфузора с предварительно заполненным картриджем.

На фиг. 4 показан фармакокинетический/фармакодинамический (PK/PD) профиль для Repatha®. Примечательно, что моноклональное антитело обладает низкой толерантностью к пропущенным дозам, с потерей 32% изменения LDL по сравнению с исходным уровнем после 1 пропущенной дозы.

#### **Пример 1В. Снижение LDL-C с помощью AZD8233 по сравнению с Repatha®**

На фиг. 11 показаны моделирования профилей изменения LDL-C от исходного уровня (%) для Repatha® (420 мг в месяц) по сравнению с AZD8233 (50 мг в месяц). AZD8233 показал снижение LDL-C на около 70% от исходного уровня по сравнению с Repatha®, который показал снижение LDL-C на около 55% от исходного уровня. На фиг. 12 показаны моделирования снижения LDL-C после одной пропущенной дозы Repatha®, вводимого дважды в месяц по 140 мг (снижение LDL-C около 37%), по сравнению с AZD8233, вводимым ежемесячно по 50 мг (снижение LDL-C около 60%). Время выхода уровня LDL-C за пределы целевого диапазона (больше 55 мг/дл) при отсутствии соблюдения режима лечения составляет 2 недели для Repatha®, вводимого дважды в месяц по 140 мг, и 6 недель для AZD8233, вводимого ежемесячно по 50 мг. Все прогнозы основаны на моделированиях

с использованием опубликованной модели Repatha и модели AZD8233, разработанной на основе SAD и литературных данных.

### **Пример 2. Сравнение одной пропущенной дозы AZD8233 по сравнению с Inclisiran® в отношении LDL-C**

Inclisiran® представляет собой двухнитевую молекулу малой интерферирующей РНК (siRNA), конъюгированную на смысловой нити с триантенарным N-ацетилгалактозамином (GalNAc), которая была одобрена FDA для лечения гиперхолестеринемии. Inclisiran® повышает рециклинг и экспрессию рецепторов LDL-C на поверхностях клеток гепатоцитов, что усиливает обновление LDL-C и снижает уровни LDL-C в циркуляции. Inclisiran® вводится врачом подкожно с начальной дозой, повторно через 3 месяца и затем каждые 6 месяцев.

AZD8233 вводится подкожно один раз в месяц на дому, самим пациентом.

На фиг. 5 показан PK/PD профиль для Inclisiran® и AZD8233. После начальной дозы AZD8233 достигается снижение LDL-C на 70% от исходного уровня. Примечательно, что пропуск дозы AZD8233 оказывает минимальное влияние на изменение LDL-C по сравнению с исходным уровнем. В отличие от этого, Inclisiran® обеспечивает снижение LDL-C только на 50% через три месяца от исходного уровня после начальной дозы, что свидетельствует о чувствительности эффективности к пропущенной дозе.

### **Пример 3. Относительное снижение риска для AZD8233 по сравнению с Inclisiran®**

На фиг. 6 показано относительное снижение риска (RRR) для AZD8233 по сравнению с плацебо, для Inclisiran® по сравнению с плацебо и для AZD8233 по сравнению с Inclisiran®. При непрямом сравнении AZD8233 обеспечивал снижение LDL-C на 70% и RRR на по меньшей мере 30% по сравнению с плацебо, а Inclisiran® обеспечивал снижение LDL-C на 51% и RRR на около 25% по сравнению с плацебо. При прямом сравнении AZD8233 снижал LDL-C на 19% больше, чем Inclisiran®, и обеспечивал на 15% больший расчетный RRR, чем Inclisiran®, в испытании по оценке сердечно-сосудистых исходов (CVOT).

Наклоны на фиг. 3 относятся ко вторичной профилактике. Все сценарии применяются в дополнение к введению комбинированной терапии со статинами и эзетимибом.

### **Пример 4. Исследование с однократной возрастающей дозой (SAD) AZD8233**

Для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетических параметров (PK) и фармакодинамических параметров (PD) однократных доз AZD8233 у субъектов с LDL-C, большим или равным 100 мг/дл, проводили рандомизированное, односторонне слепое, плацебо-контролируемое исследование с однократной возрастающей дозой.

Вкратце, AZD8233 вводили подкожно (SC) 56 субъектам, включенным в 7 когорт (6 для активного средства и 2 для плацебо в каждой когорте). Исследуемые дозы варьировали от 4 до 120 мг. После введения AZD8233 отбирали серийные образцы крови для оценки профилей РК, PCSK9 и LDL-C. РК параметры рассчитывали с использованием некомпартментных способов.

После SC введения AZD8233 в целом хорошо переносился, клинически значимых проявлений, касающихся безопасности и переносимости, не наблюдали, серьезных нежелательных явлений не было. Пиковые концентрации в плазме крови достигались в течение 1-3 часов после введения дозы. После достижения пика концентрации в плазме снижались бифазно с конечным периодом полужизни от 2 недель до 3 недель. Наблюдалось зависимое от дозы снижение уровней PCSK9 и LDL-C в плазме крови. Наибольшее средние процентные снижения от исходного уровня составляли больше 90% для PCSK9 и 70% для LDL-C. Уровни PCSK9 и LDL-C медленно возвращались к исходному уровню или близкому к исходному уровню в течение 16 недель периода последующего наблюдения после введения дозы. Эти данные позволяют предположить, что высокий уровень снижения PCSK9 и LDL-C может поддерживаться при интервале введения дозы менее 100 мг один раз в месяц или реже.

На фиг. 7А показаны среднее геометрическое и стандартная ошибка среднего (SEM) для уровней PCSK9 для AZD8233 при однократной дозе (12 мг, 30 мг и 90 мг) AZD8233 у людей с повышенными уровнями LDL-C. На фиг. 7В представлены те же данные, что и на фиг. 7А, но с поправкой на исходный уровень в логарифмическом масштабе. N = 6 на группу лечения и N = 14 для плацебо. Однократные дозы AZD8233 эффективно и зависимым от дозы образом снижали уровни белка PCSK9 в плазме у людей с повышенными уровнями LDL-C  $134 \pm 3,9$  мг/дл (среднее значение  $\pm$  SEM). При дозе 90 мг циркулирующий PCSK9 снижался на 95% и оставался сниженным более чем на 90% в течение по меньшей мере одного месяца.

На фиг. 8 показаны среднее геометрическое и стандартное отклонение (SD) изменения LDL-C от исходного уровня (%) для AZD8233 в исследовании с однократной возрастающей дозой (SAD) для доз 20 мг, 30 мг, 60 мг, 90 мг и 120 мг (N = 6 на когорту). Снижение LDL-C на 69% от исходного уровня наблюдали с дозами 90 мг и 120 мг (95% доверительный интервал (CI) -65%, -73%). Дозу 90 мг на неделе 4 корректировали по плацебо. Данные для плацебо, доз 4 мг и 12 мг не показаны. На фиг. 13А и фиг. 13В также показано изменение LDL-C (на фиг. 13А представлены измеренные данные, а на фиг. 13В представлены данные, скорректированные по исходному уровню) в исследовании с однократной возрастающей дозой (SAD) для доз 12 мг, 30 мг и 90 мг (N = 6 на когорту).



**Пример 5. Эффективность AZD8233 по сравнению с Inclisiran® в отношении LDL-C**

На фиг. 9 показаны моделирования (медиана и 90% доверительный интервал) профилей устойчивого состояния LDL-C для Inclisiran® (300 мг каждые 6 месяцев) по сравнению с AZD8233 (50 мг ежемесячно). AZD8233 показал около 70% снижение LDL-C от исходного уровня с вариабельностью менее  $\pm 5\%$  ( $\Delta$  LDL-C  $\pm 5\%$ ). Inclisiran® показал около 50% снижение LDL-C от исходного уровня с вариабельностью около 18% ( $\Delta$  LDL-C 18%).

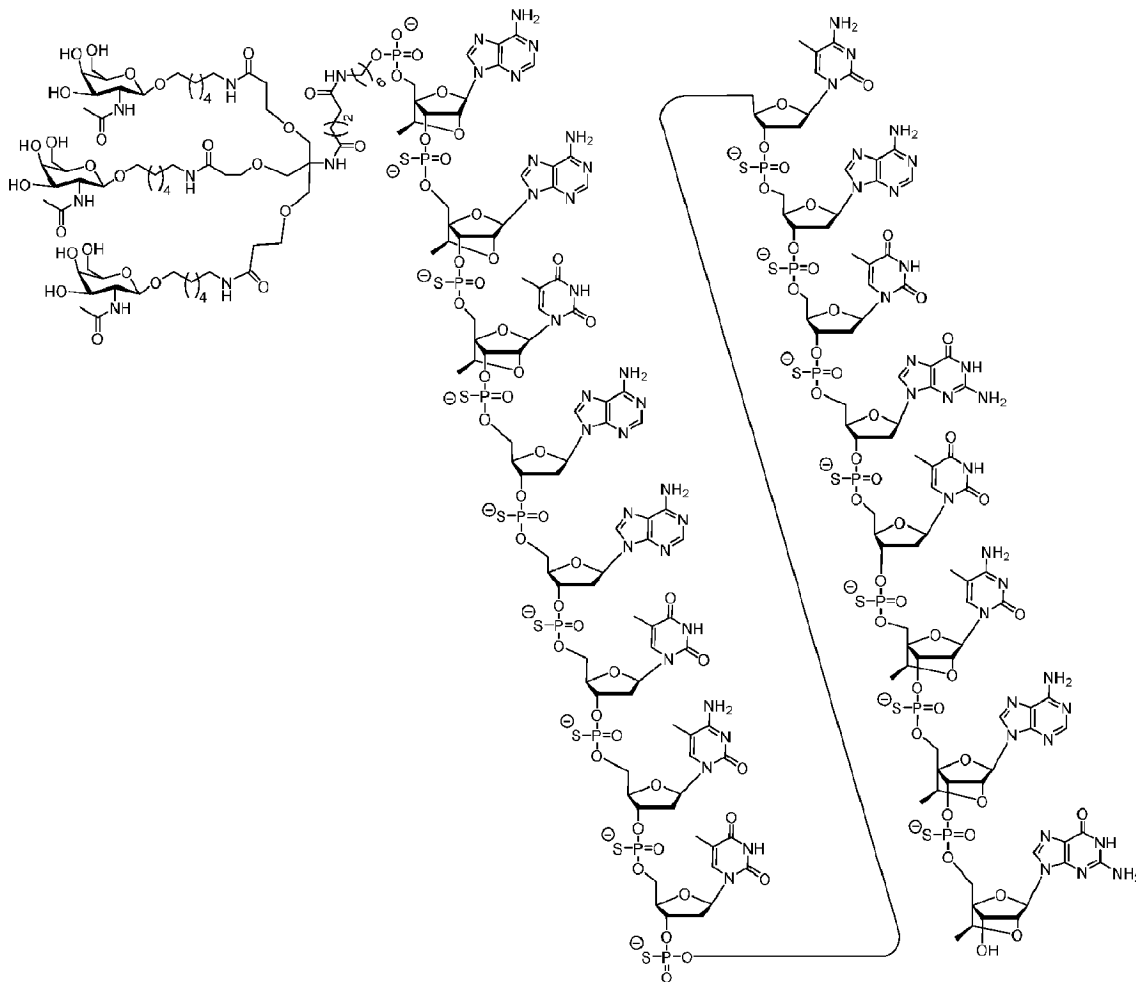
**Пример 6. Исследование в диапазоне доз AZD8233 ETESIAN Ph2B**

Рандомизированное параллельное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Ph2b в диапазоне доз проводили на людях для оценки эффекта AZD8233 в отношении LDL-C при различных уровнях дозы у субъектов с LDL-C натошак, больше или равным 70 и меньше 190 мг/дл, триглицеридами натошак меньше 400 мг/дл, получающих терапию статинами умеренной или высокой интенсивности и стабильно принимающих лекарственный препарат в течение периода, большего или равного 3 месяцам, до скрининга без запланированных изменений лекарственного препарата или дозы. Участников рандомизировали 1:1:1:1 для получения подкожных инъекций в течение 12-недельного периода (дни 1, 8, 29 и 57) либо AZD8233 90 мг, 50 мг, 15 мг, либо плацебо, и они находились под последующим наблюдением до 16 недель после последней дозы. Первичной целью ETESIAN была оценка эффекта доз AZD8233 в отношении уровней LDL-C по сравнению с плацебо на неделе 12; циркулирующий LDL-C измеряли непосредственно с использованием образцов плазмы крови. Планировали включить около 108 пациентов, чтобы по меньшей мере 80 пациентов, подлежащих оценке, завершили лечение к неделе 12; включали 119 пациентов. Абсолютное изменение от исходного уровня в логарифмически преобразованных уровнях LDL-C и PCSK9 анализировали с помощью смешанной модели повторных измерений с исходным уровнем в качестве ковариаты и лечением, временем и взаимодействием между лечением и временем в качестве факторов.

На фигурах 14A-B показано изменение циркулирующего PCSK9 и LDL-C (среднее геометрическое и 95% CI) у людей с повышенным уровнем LDL-C при варьирующем введении дозы (15 мг, 50 мг, 90 мг) AZD8233. На фиг. 14A показаны данные с поправкой на исходный уровень для уровней циркулирующего PCSK9, а на фиг. 14B показаны данные с поправкой на исходный уровень для уровней LDL-C (N = 29-30 на группу лечения, и N = 30 для плацебо). При дозе 50 мг в месяц уровни циркулирующей PCSK9 снижались на 88% на неделе 12 (95% CI -91, -84), а уровни циркулирующего LDL-C снижались на 72% на неделе 12 (95% CI -78, -65).

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Единичная дозировка, содержащая от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг соединения формулы I (SEQ ID NO: 1) или его фармацевтически приемлемой соли:

**формула I**

2. Единичная дозировка, содержащая от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг соединения или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение содержит модифицированный олигонуклеотид и конъюгированную группу, при этом модифицированный олигонуклеотид состоит из SEQ ID NO:1 и содержит

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов;

5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов,

при этом гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом; при этом каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит 2'-О-этил (сEt)-сахар; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

3. Единичная дозировка по п. 2, где конъюгированная группа содержит 5'-тригексиламино-(ТНА)-C6GalNAC3, связанный с 5'-концом модифицированного олигонуклеотида.

4. Единичная дозировка по любому из предыдущих пунктов, содержащая по меньшей мере приблизительно 15 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 40 мг или приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 80 мг или приблизительно 90 мг и до приблизительно 100 мг, приблизительно 110 мг или приблизительно 120 мг соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

5. Единичная дозировка по любому из предыдущих пунктов, содержащая приблизительно 15 мг, 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 80 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 110 мг или приблизительно 120 мг соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

6. Единичная дозировка по любому из предыдущих пунктов, содержащая от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

7. Единичная дозировка по любому из предыдущих пунктов, содержащая приблизительно 50 мг, приблизительно 70 мг или приблизительно 90 мг соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

8. Единичная дозировка по любому из предыдущих пунктов, составленная для парентерального введения.

9. Единичная дозировка по п. 8, где парентеральное введение включает подкожное, внутримышечное или внутривенное введение.

10. Единичная дозировка по п. 8 или п. 9, составленная для подкожного введения.

11. Единичная дозировка по любому из предыдущих пунктов, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой натриевую соль.

12. Единичная дозировка по любому из предыдущих пунктов, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой калиевую соль.

13. Единичная дозировка по любому из предыдущих пунктов, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемые носитель, адъювант или вспомогательное вещество.

14. Единичная дозировка по любому из предыдущих пунктов, содержащаяся в предварительно заполненном шприце.

15. Единичная дозировка по любому из предыдущих пунктов, содержащаяся в однодозовом предварительно заполненном шприце.

16. Способ снижения холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) у субъекта, при этом способ включает введение единичной дозировки по любому из пп. 1-15 субъекту.

17. Способ снижения уровня PCSK9 у субъекта, при этом способ включает введение единичной дозировки по любому из пп. 1-15 субъекту.

18. Способ снижения риска сердечно-сосудистого заболевания у субъекта, где способ включает введение единичной дозировки по любому из пп. 1-15 субъекту.

19. Применение единичной дозы по любому из пп. 1-15 в изготовлении лекарственного препарата для снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) у субъекта.

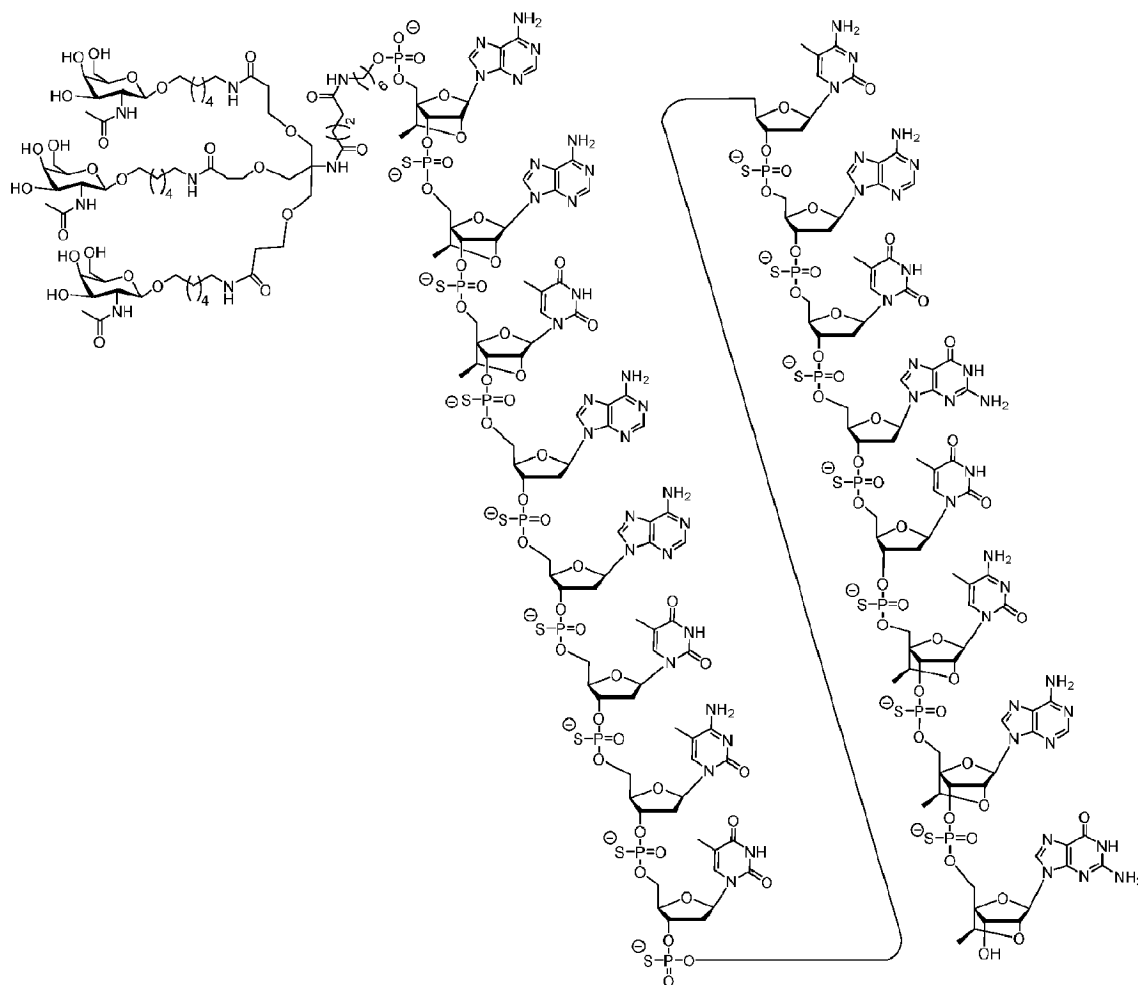
20. Применение единичной дозы по любому из пп. 1-15 в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания, ассоциированного с PCSK9.

21. Применение по п. 20, где заболевание, ассоциированное с PCSK9, выбрано из повышенных уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C), гиперлипидемии, дислипидемии, атеросклероза, сердечно-сосудистого заболевания, гиперхолестеринемии и их комбинаций.

22. Применение по п. 20 или п. 21, где заболевание, ассоциированное с PCSK9, представляет собой дислипидемию или гиперхолестеринемию.

23. Способ снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) у субъекта, включающий введение субъекту единичной дозировки, содержащей от приблизительно 10 до приблизительно 120 мг соединения формулы I (SEQ ID NO:1) или его фармацевтически приемлемой соли:

## формула I



24. Способ снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) у субъекта, включающий введение субъекту единичной дозировки, содержащей от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг соединения или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение содержит модифицированный олигонуклеотид и конъюгированную группу, при этом модифицированный олигонуклеотид состоит из SEQ ID NO:1 и содержит

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксирибонуклеозидов;

5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов,

при этом гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом; при этом каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит 2'-О-этил (сEt)-сахар; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

25. Способ по п. 24, где конъюгированная группа содержит 5'-трисгексиламино-(ТНА)-C<sub>6</sub>GalNAC<sub>3</sub>, связанный с 5'-концом модифицированного олигонуклеотида.

26. Способ по любому из пп. 23-25, где уровень LDL-C у субъекта снижается на от приблизительно 10% до приблизительно 90% после введения единичной дозировки по сравнению с уровнем LDL-C у субъекта перед введением единичной дозировки.

27. Способ по любому из пп. 23-26, где уровень LDL-C у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 10%, приблизительно 20%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60% или приблизительно 70% и до приблизительно 80% или приблизительно 90% после введения единичной дозировки по сравнению с уровнем LDL-C у субъекта перед введением единичной дозировки.

28. Способ по любому из пп. 23-27, где уровень LDL-C у субъекта снижается на от приблизительно 20% до приблизительно 80%, от приблизительно 30% до приблизительно 70%, от приблизительно 40% до приблизительно 70% или от приблизительно 50% до приблизительно 70% после введения единичной дозировки по сравнению с уровнем LDL-C у субъекта перед введением единичной дозировки.

29. Способ по любому из пп. 23-28, где уровень LDL-C у субъекта снижается в течение по меньшей мере приблизительно 2 недель после введения единичной дозировки по сравнению с уровнем LDL-C у субъекта перед введением единичной дозировки.

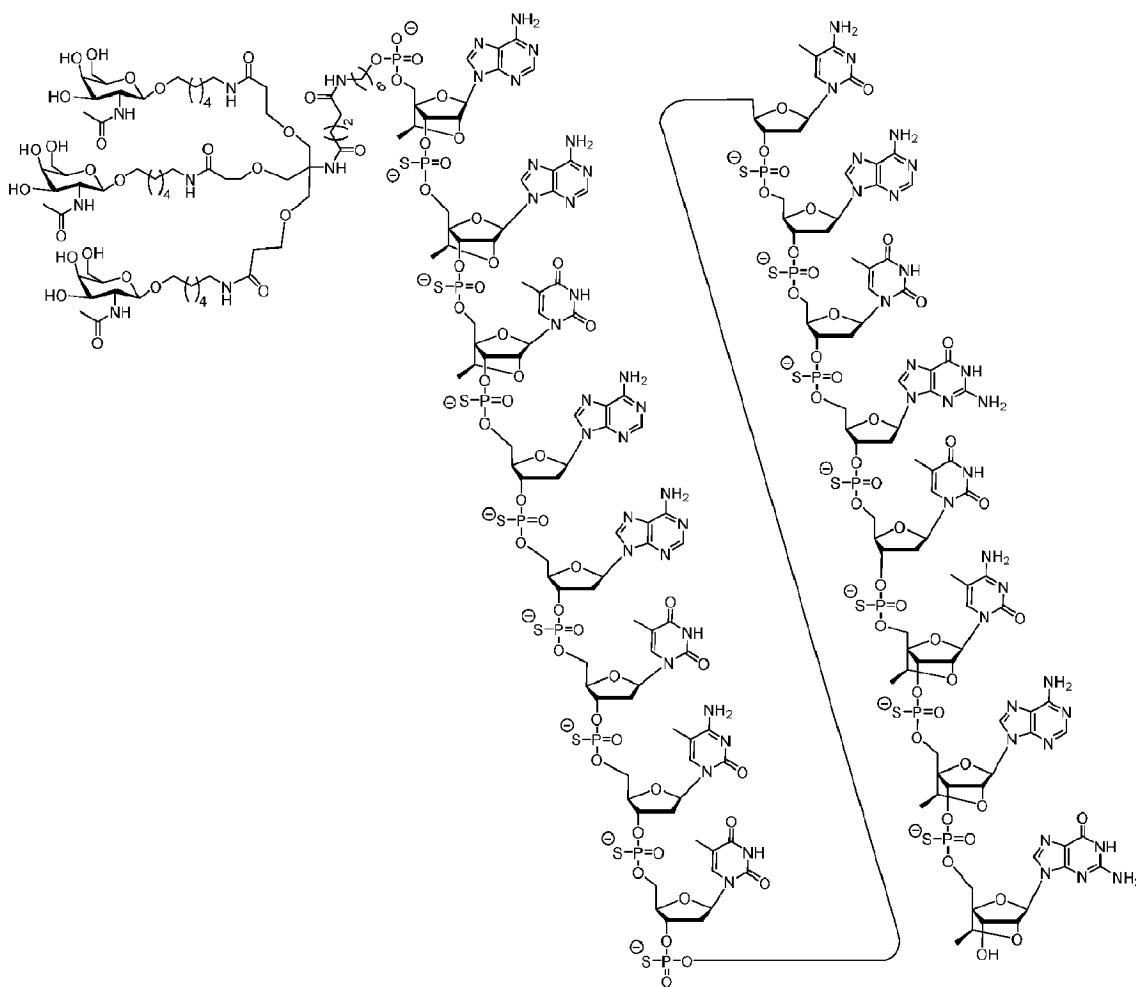
30. Способ по п. 29, где уровень LDL-C у субъекта снижается в течение по меньшей мере приблизительно 3 недель, приблизительно 4 недель, приблизительно 5 недель или приблизительно 6 недель после введения единичной дозировки по сравнению с уровнем LDL-C у субъекта перед введением единичной дозировки.

31. Способ по любому из пп. 23-30, где уровень LDL-C в плазме крови субъекта снижается.

32. Способ по любому из пп. 23-31, где субъект характеризуется уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) в сыворотке крови по меньшей мере приблизительно 100 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 110 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 120 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 130 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 140 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 150 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 160 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 170 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 180 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 190 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 200 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 300 мг/дл или по меньшей мере приблизительно 400 мг/дл до введения единичной дозировки.

33. Способ лечения заболевания, ассоциированного с PCSK9, у субъекта, включающий введение субъекту от приблизительно 10 до приблизительно 120 мг соединения формулы I (SEQ ID NO:1) или его фармацевтически приемлемой соли:

**формула I**



34. Способ лечения заболевания, ассоциированного с PCSK9, у субъекта, включающий введение субъекту единичной дозировки, содержащей от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг соединения или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение содержит модифицированный олигонуклеотид и конъюгированную группу, при этом модифицированный олигонуклеотид состоит из SEQ ID NO:1 и содержит

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксирибонуклеозидов;

5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов,

при этом гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом; при этом каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит 2'-О-этил (сEt)-сахар; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

35. Способ по п. 34, где конъюгированная группа содержит 5'-трисгексиламино-(ТНА)-C<sub>6</sub>GalNAc3, связанный с 5'-концом модифицированного олигонуклеотида.

36. Способ по любому из пп. 33-35, где заболевание, ассоциированное с PCSK9, выбрано из повышенных уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C),

гиперлипидемии, дислипидемии, атеросклероза, сердечно-сосудистого заболевания, гиперхолестеринемии и их комбинаций.

37. Способ по п. 36, где заболевание, ассоциированное с PCSK9, представляет собой дислипидемию или гиперхолестеринемию.

38. Способ по любому из пп. 33-37, где уровень PCSK9 у субъекта снижается.

39. Способ по п. 39, где уровень PCSK9 у субъекта снижается на от приблизительно 10% до приблизительно 95% после введения единичной дозировки по сравнению с уровнем PCSK9 у субъекта перед введением единичной дозировки.

40. Способ по любому из пп. 33-39, где уровень PCSK9 у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 10%, приблизительно 20%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60% или приблизительно 70% и до приблизительно 80% или приблизительно 90% после введения единичной дозировки по сравнению с уровнем LDL-C у субъекта перед введением единичной дозировки.

41. Способ по п. 38 или п. 40, где уровень PCSK9 у субъекта снижается на от приблизительно 10% до приблизительно 90%, от приблизительно 20% до приблизительно 80%, от приблизительно 30% до приблизительно 70%, от приблизительно 40% до приблизительно 70% или от приблизительно 50% до приблизительно 70% после введения единичной дозировки по сравнению с уровнем PCSK9 у субъекта перед введением единичной дозировки.

42. Способ по любому из пп. 33-41, где уровень PCSK9 у субъекта снижается в течение по меньшей мере приблизительно 2 недель после введения соединения по сравнению с уровнем PCSK9 у субъекта перед введением соединения.

43. Способ по п. 42, где уровень PCSK9 у субъекта снижается в течение по меньшей мере приблизительно 3 недель, по меньшей мере приблизительно 4 недель, по меньшей мере приблизительно 5 недель или по меньшей мере приблизительно 6 недель после введения единичной дозировки по сравнению с уровнем PCSK9 у субъекта перед введением единичной дозировки.

44. Способ по любому из пп. 33-43, где уровень PCSK9 в плазме крови у субъекта снижается.

45. Способ по любому из пп. 33-44, где экспрессия PCSK9 снижается.

46. Способ по любому из пп. 23-45, где единичную дозировку вводят субъекту от приблизительно каждые 2 недель до приблизительно каждые 6 недель.

47. Способ по п. 46, где единичную дозировку вводят субъекту приблизительно каждые 2 недели, приблизительно каждые 3 недели, приблизительно каждые 4 недели, приблизительно каждые 5 недель или приблизительно каждые 6 недель в течение по



меньшей мере приблизительно 6 недель, по меньшей мере приблизительно 12 недель, по меньшей мере приблизительно 26 недель или по меньшей мере приблизительно 52 недель.

48. Способ по любому из пп. 23-46, где единичную дозировку вводят субъекту один раз в месяц в течение по меньшей мере приблизительно 3 месяцев.

49. Способ по п. 48, где единичную дозировку вводят субъекту один раз в месяц в течение по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно 15 месяцев или по меньшей мере приблизительно 24 месяцев.

50. Способ по любому из пп. 23-45, где единичную дозировку вводят субъекту приблизительно каждый 21 день, приблизительно каждые 28 дней или приблизительно каждые 30 дней в течение по меньшей мере приблизительно 90 дней, по меньшей мере приблизительно 120 дней, по меньшей мере приблизительно 180 дней или по меньшей мере приблизительно 365 дней.

51. Способ по любому из пп. 23-50, где единичную дозировку вводят путем парентерального введения.

52. Способ по п. 51, где парентеральное введение включает подкожное, внутривенное или внутримышечное введение.

53. Способ по п. 52, где парентеральное введение включает подкожное введение.

54. Способ по любому из пп. 23-53, где субъект представляет собой человека.

55. Режим введения дозы для снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) у субъекта, при этом режим введения дозы включает

(a) введение субъекту нагрузочной дозы, содержащей единичную дозировку по любому из пп. 1-15, где уровень LDL-C у субъекта снижается на от приблизительно 10% до приблизительно 90% после введения нагрузочной дозы с обеспечением пониженного уровня LDL-C у субъекта; и

(b) введение одной или более поддерживающих доз, содержащих единичную дозировку по любому из пп. 1-15.

56. Режим введения дозы по п. 55, где нагрузочная доза содержит большее количество соединения формулы I (SEQ ID NO: 1) или его фармацевтически приемлемой соли, чем поддерживающая доза.

57. Режим введения дозы по п. 55, где нагрузочная доза содержит такое же количество соединения формулы I (SEQ ID NO: 1) или его фармацевтически приемлемой соли, что и поддерживающая доза.

58. Режим введения дозы по любому из пп. 55-57, где поддерживающая доза вводится субъекту от приблизительно каждые 2 недели до приблизительно каждые 6 недель.

59. Режим введения дозы по п. 46, где поддерживающая доза вводится субъекту приблизительно каждые 2 недели, приблизительно каждые 3 недели, приблизительно каждые 4 недели, приблизительно каждые 5 недель или приблизительно каждые 6 недель в течение по меньшей мере приблизительно 6 недель, по меньшей мере приблизительно 12 недель, по меньшей мере приблизительно 26 недель или по меньшей мере приблизительно 52 недель.

60. Режим введения дозы по любому из пп. 55-57, где поддерживающая доза вводится субъекту один раз в месяц в течение по меньшей мере приблизительно 3 месяцев.

61. Режим введения дозы по п. 60, где поддерживающая доза вводится субъекту один раз в месяц в течение по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев или по меньшей мере приблизительно 15 месяцев.

62. Режим введения дозы по любому из пп. 55-57, где поддерживающая доза вводится субъекту приблизительно каждый 21 день, приблизительно каждые 28 дней или приблизительно каждые 30 дней в течение по меньшей мере приблизительно 90 дней, по меньшей мере приблизительно 120 дней, по меньшей мере приблизительно 180 дней или по меньшей мере приблизительно 365 дней.

63. Режим введения дозы по любому из пп. 55-62, где нагрузочная доза, поддерживающая доза или обе вводятся путем парентерального введения.

64. Режим введения дозы по п. 63, где парентеральное введение включает подкожное, внутривенное или внутримышечное введение.

65. Режим введения дозы по п. 63, где парентеральное введение включает подкожное введение.

66. Режим введения дозы по любому из пп. 55-65, где уровень LDL-C у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 20%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60% или приблизительно 70% и до приблизительно 80% или приблизительно 90% после введения нагрузочной дозы.

67. Режим введения дозы по любому из пп. 55-66, где уровень LDL-C у субъекта снижается на от приблизительно 20% до приблизительно 80%, от приблизительно 30% до приблизительно 70%, от приблизительно 40% до приблизительно 70% или от приблизительно 50% до приблизительно 70% после введения нагрузочной дозы.

68. Режим введения дозы по любому из пп. 55-67, где пониженный уровень LDL-C у субъекта повышается на менее чем приблизительно 10% в течение по меньшей мере приблизительно 2 недель после введения нагрузочной дозы.

69. Режим введения дозы по любому из пп. 55-7, где пониженный уровень LDL-C у субъекта повышается на менее чем приблизительно 10%, на менее чем приблизительно 5% или на менее чем приблизительно 2% в течение по меньшей мере приблизительно 2 недель, по меньшей мере приблизительно 3 недель, по меньшей мере приблизительно 4 недель, по меньшей мере приблизительно 5 недель и до приблизительно 6 недель после введения нагрузочной дозы.

70. Режим введения дозы по любому из пп. 55-69, где пониженный уровень LDL-C у субъекта повышается на менее чем приблизительно 10% в течение по меньшей мере приблизительно 2 недель после введения поддерживающей дозы.

71. Режим введения дозы по любому из пп. 55-70, где пониженный уровень LDL-C у субъекта повышается на менее чем приблизительно 10%, на менее чем приблизительно 5% или на менее чем приблизительно 2% в течение по меньшей мере приблизительно 2 недель, по меньшей мере приблизительно 3 недель, по меньшей мере приблизительно 4 недель, по меньшей мере приблизительно 5 недель и до приблизительно 6 недель после введения поддерживающей дозы.

72. Режим введения дозы по любому из пп. 55-71, где уровень LDL-C в плазме крови у субъекта снижается.

73. Режим введения дозы по любому из пп. 55-72, где субъект характеризуется уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) в сыворотке крови по меньшей мере приблизительно 100 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 110 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 120 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 130 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 140 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 150 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 160 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 170 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 180 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 190 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 200 мг/дл, по меньшей мере приблизительно 300 мг/дл или по меньшей мере приблизительно 400 мг/дл до введения нагрузочной дозы.

74. Режим введения дозы по любому из пп. 55-74, где субъект представляет собой человека.

75. Режим введения дозы для снижения уровня PCSK9 у субъекта, где режим введения дозы включает

(а) введение субъекту нагрузочной дозы, содержащей единичную дозировку по любому из пп. 1-15, где уровень PCSK9 у субъекта снижается на от приблизительно 10% до приблизительно 95% после введения нагрузочной дозы с обеспечением пониженного уровня PCSK9 у субъекта; и

(b) введение одной или более поддерживающих доз, содержащих единичную дозировку по любому из пп. 1-15.

76. Режим введения дозы по п. 75, где нагрузочная доза содержит большее количество соединения формулы I (SEQ ID NO: 1) или его фармацевтически приемлемой соли, чем поддерживающая доза.

77. Режим введения дозы по п. 75, где нагрузочная доза содержит такое же количество соединения формулы I (SEQ ID NO: 1) или его фармацевтически приемлемой соли, что и поддерживающая доза.

78. Режим введения дозы по любому из пп. 75-77, где поддерживающая доза вводится субъекту от приблизительно каждые 2 недель до приблизительно каждые 6 недель.

79. Режим введения дозы по п. 78, где поддерживающая доза вводится субъекту от приблизительно каждые 2 недель, приблизительно каждые 3 недель, приблизительно каждые 4 недель, приблизительно каждые 5 недель и до приблизительно каждые 6 недель в течение по меньшей мере приблизительно 6 недель, по меньшей мере приблизительно 12 недель, по меньшей мере приблизительно 26 недель или по меньшей мере приблизительно 52 недель.

80. Режим введения дозы по любому из пп. 75-77, где поддерживающая доза вводится субъекту приблизительно один раз в месяц в течение по меньшей мере приблизительно 3 месяцев.

81. Режим введения дозы по п. 80, где поддерживающая доза вводится субъекту приблизительно один раз в месяц в течение по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно 15 месяцев или по меньшей мере приблизительно 24 месяцев.

82. Режим введения дозы по любому из пп. 75-81, где поддерживающая доза вводится субъекту приблизительно каждый 21 день, приблизительно каждые 28 дней или приблизительно каждые 30 дней в течение по меньшей мере приблизительно 90 дней, по меньшей мере приблизительно 120 дней, по меньшей мере приблизительно 180 дней или по меньшей мере приблизительно 365 дней.

83. Режим введения дозы по любому из пп. 75-82, где нагрузочная доза, поддерживающая доза или обе вводятся путем парентерального введения.

84. Режим введения дозы по п. 83, где парентеральное введение включает подкожное, внутривенное или внутримышечное введение.

85. Режим введения дозы по п. 84, где парентеральное введение включает подкожное введение.

86. Режим введения дозы по любому из пп. 75-85, где уровень PCSK9 у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 10%, приблизительно 20%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60% или приблизительно 70% и до приблизительно 80% или приблизительно 90% после введения нагрузочной дозы.

87. Режим введения дозы по любому из пп. 75-86, где уровень PCSK9 у субъекта снижается на от приблизительно 10% до приблизительно 90%, от приблизительно 20% до приблизительно 80%, от приблизительно 30% до приблизительно 70%, от приблизительно 40% до приблизительно 70% или от приблизительно 50% до приблизительно 70% после введения нагрузочной дозы.

88. Режим введения дозы по любому из пп. 75-87, где пониженный уровень PCSK9 у субъекта повышается на менее чем приблизительно 10%, на менее чем приблизительно 5% или на менее чем приблизительно 2% в течение по меньшей мере приблизительно 2 недель, по меньшей мере приблизительно 3 недель, по меньшей мере приблизительно 4 недель, по меньшей мере приблизительно 5 недель или по меньшей мере приблизительно 6 недель после введения нагрузочной дозы.

89. Режим введения дозы по любому из пп. 75-88, где пониженный уровень PCSK9 у субъекта повышается на менее чем приблизительно 10%, приблизительно 5% или приблизительно 2% в течение по меньшей мере приблизительно 2 недель, приблизительно 3 недель, приблизительно 4 недель, приблизительно 5 недель или приблизительно 6 недель после введения поддерживающей дозы.

90. Режим введения дозы по любому из пп. 75-89, где уровень PCSK9 в плазме крови у субъекта снижен.

91. Режим введения дозы по любому из пп. 75-90, где экспрессия PCSK9 снижена.

92. Режим введения дозы по любому из пп. 75-91, включающий введение 2 или более поддерживающих доз.

93. Режим введения дозы по любому из пп. 75-92, включающий введение 3 или более, 4 или более, 5 или более, 6 или более, 9 или более, 12 или более или 15 или более поддерживающих доз.

94. Режим введения дозы по п. 92 или п. 93, где одна поддерживающая доза вводится от приблизительно каждые 3 недель до приблизительно каждые 6 недель.

95. Режим введения дозы по п. 94, где поддерживающая доза вводится в течение по меньшей мере приблизительно 3 месяцев, приблизительно 6 месяцев или приблизительно 1 года.

96. Режим введения дозы по п. 95, где пониженный уровень LDL-C у субъекта повышается на менее чем приблизительно 10%, приблизительно 5% или приблизительно

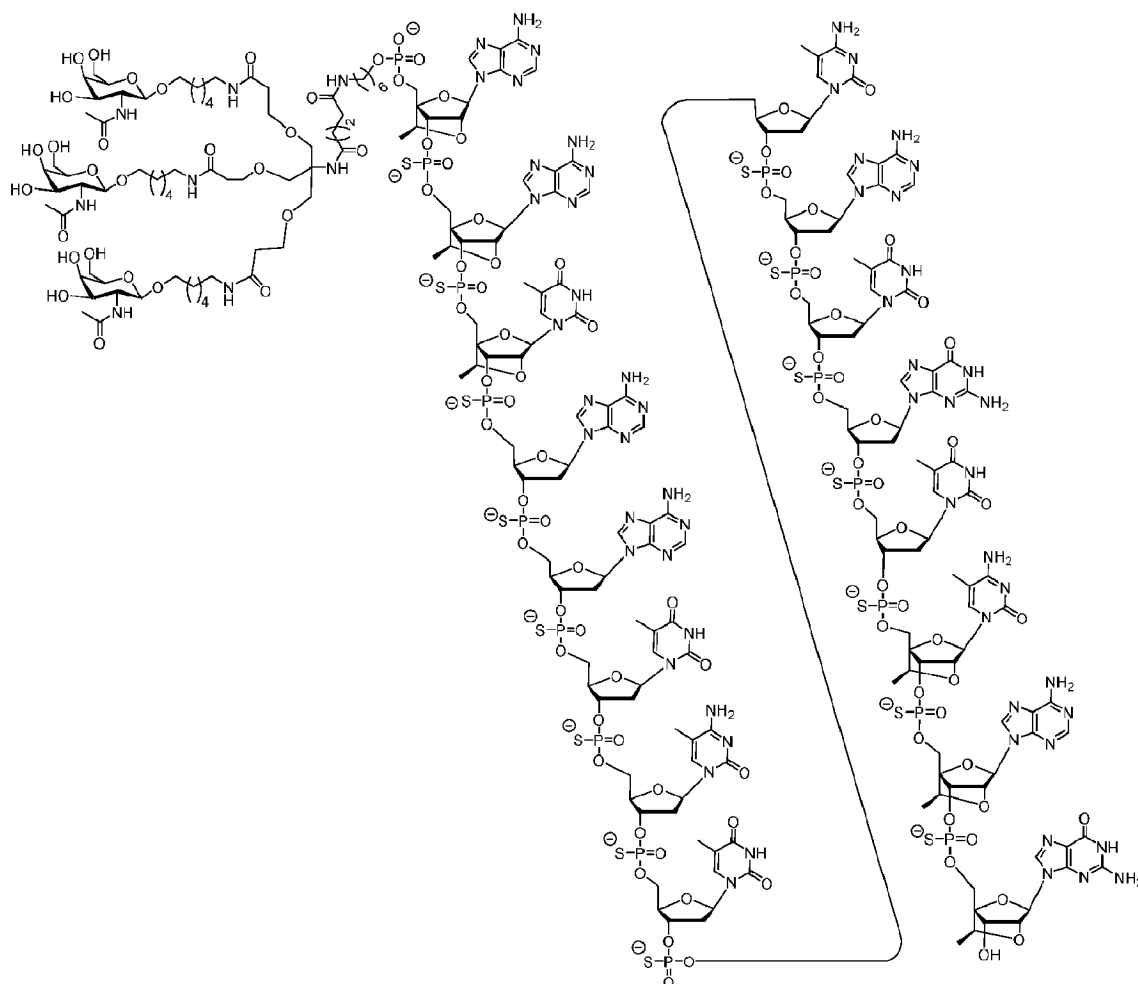
2% после приблизительно 6 недель, после приблизительно 9 недель или после приблизительно 12 недель после введения нагрузочной дозы.

97. Режим введения дозы по п. 95, где пониженный уровень PCSK9 у субъекта повышается на менее чем приблизительно 10%, приблизительно 5% или приблизительно 2% после приблизительно 6 недель, после приблизительно 9 недель или после приблизительно 12 недель после введения поддерживающей дозы.

98. Режим введения дозы по любому из пп. 75-97, где субъект представляет собой человека.

99. Однодозовый контейнер, содержащий от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг соединения формулы I (SEQ ID NO:1) или его фармацевтически приемлемой соли:

### формула I



100. Однодозовый контейнер, содержащий от приблизительно 10 мг до приблизительно 120 мг соединения или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение содержит модифицированный олигонуклеотид и конъюгированную группу, при этом модифицированный олигонуклеотид состоит из SEQ ID NO:1 и содержит

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов;

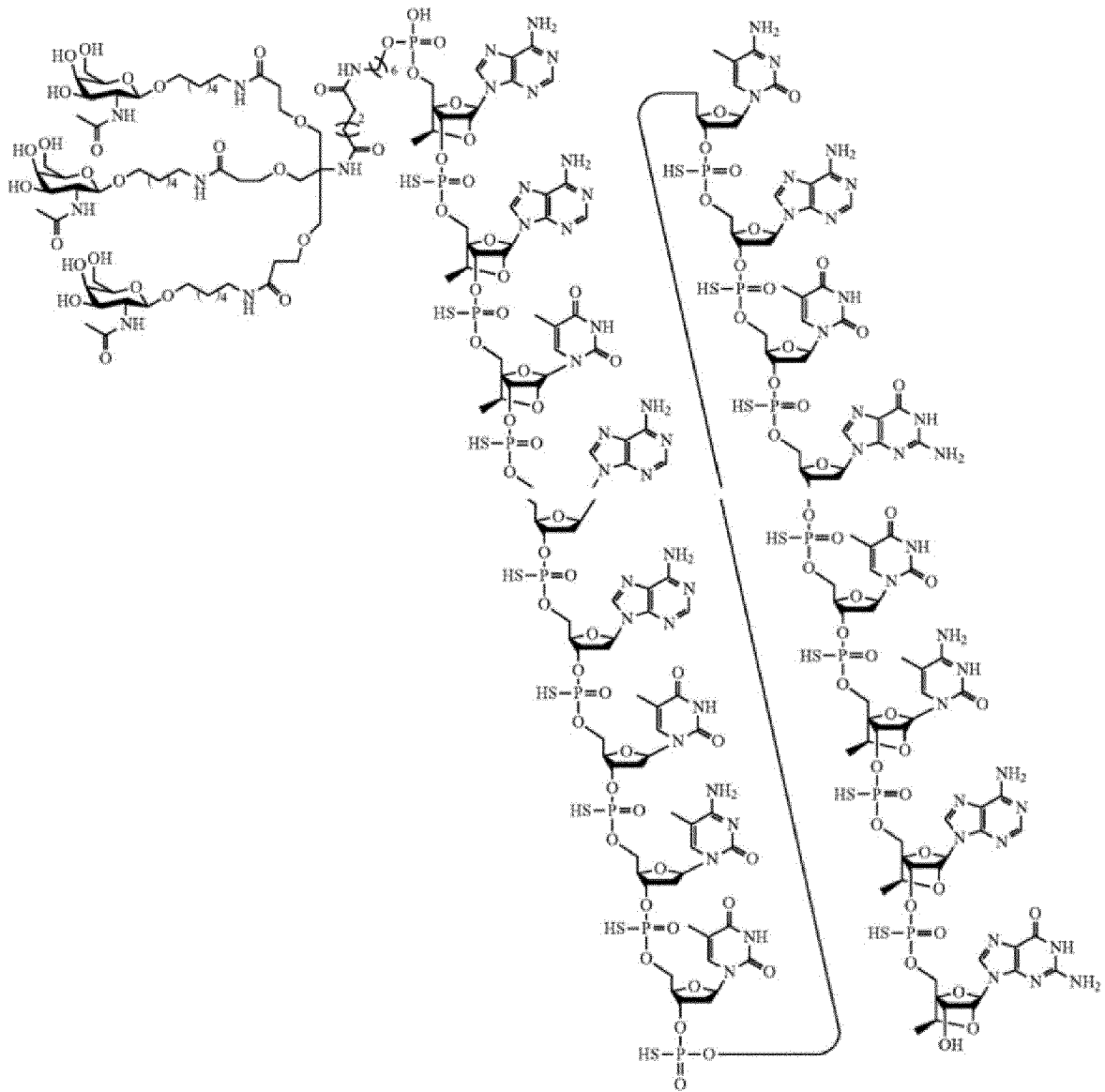
5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов, при этом гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом; при этом каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит 2'-О-этил (сEt)-сахар; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

101.Однодозовый контейнер по п. 100, где конъюгированная группа содержит 5'-трисгексиламино-(ТНА)-C<sub>6</sub>GalNAC<sub>3</sub>, связанный с 5'-концом модифицированного олигонуклеотида.

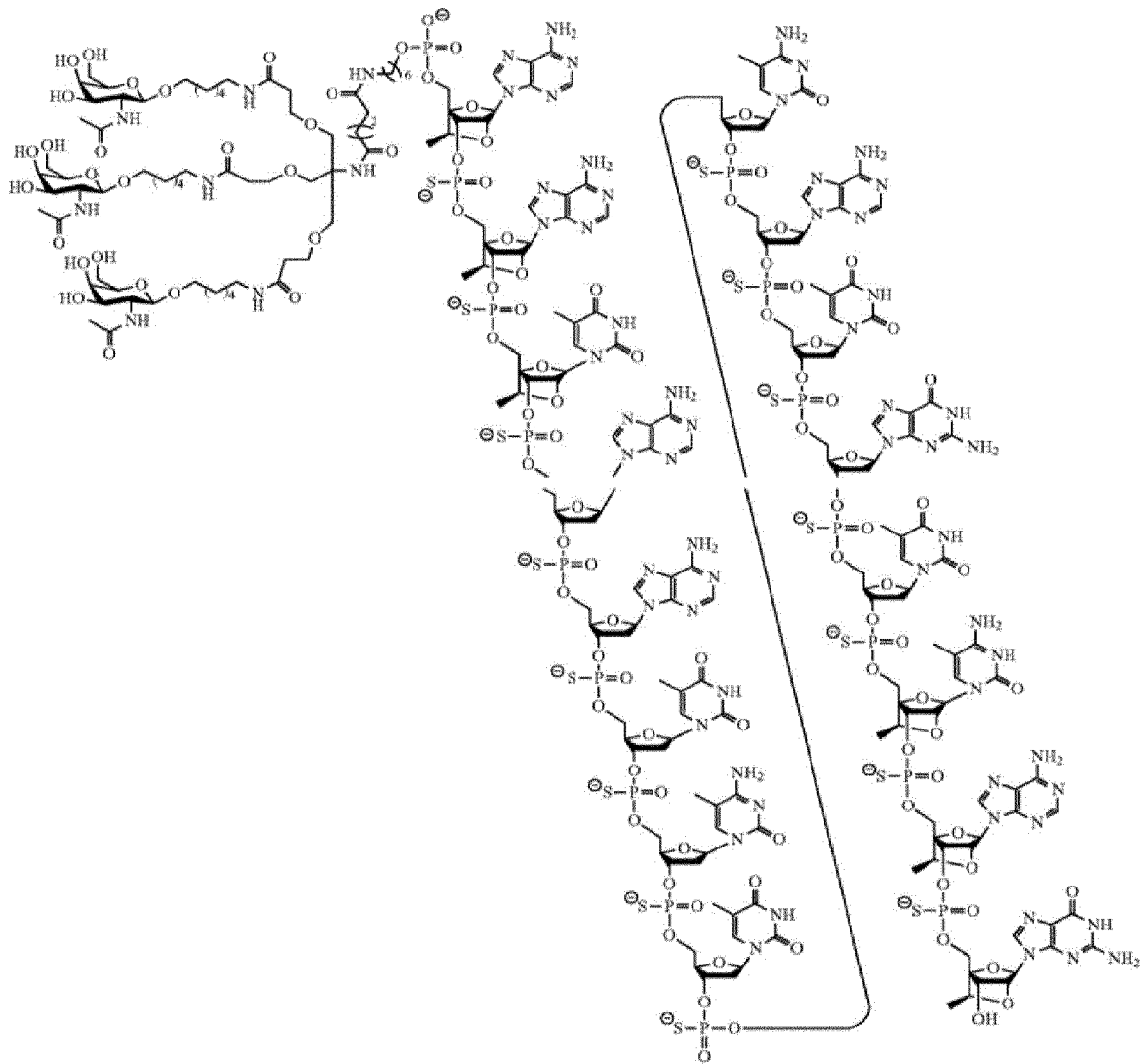
102.Однодозовый контейнер по любому из пп. 99-101, содержащий однодозовый предварительно заполненный шприц.

ФИГ. 1

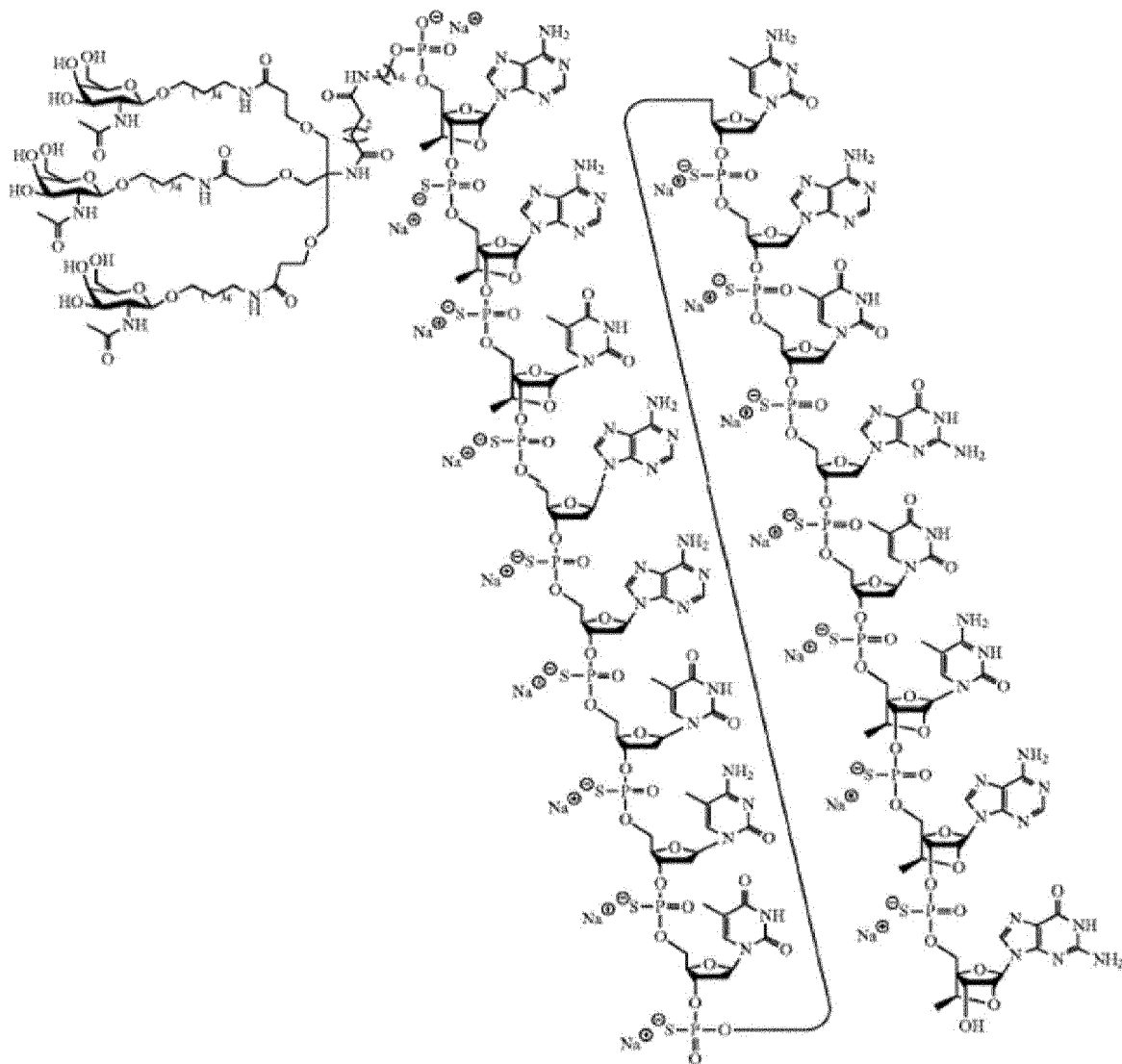


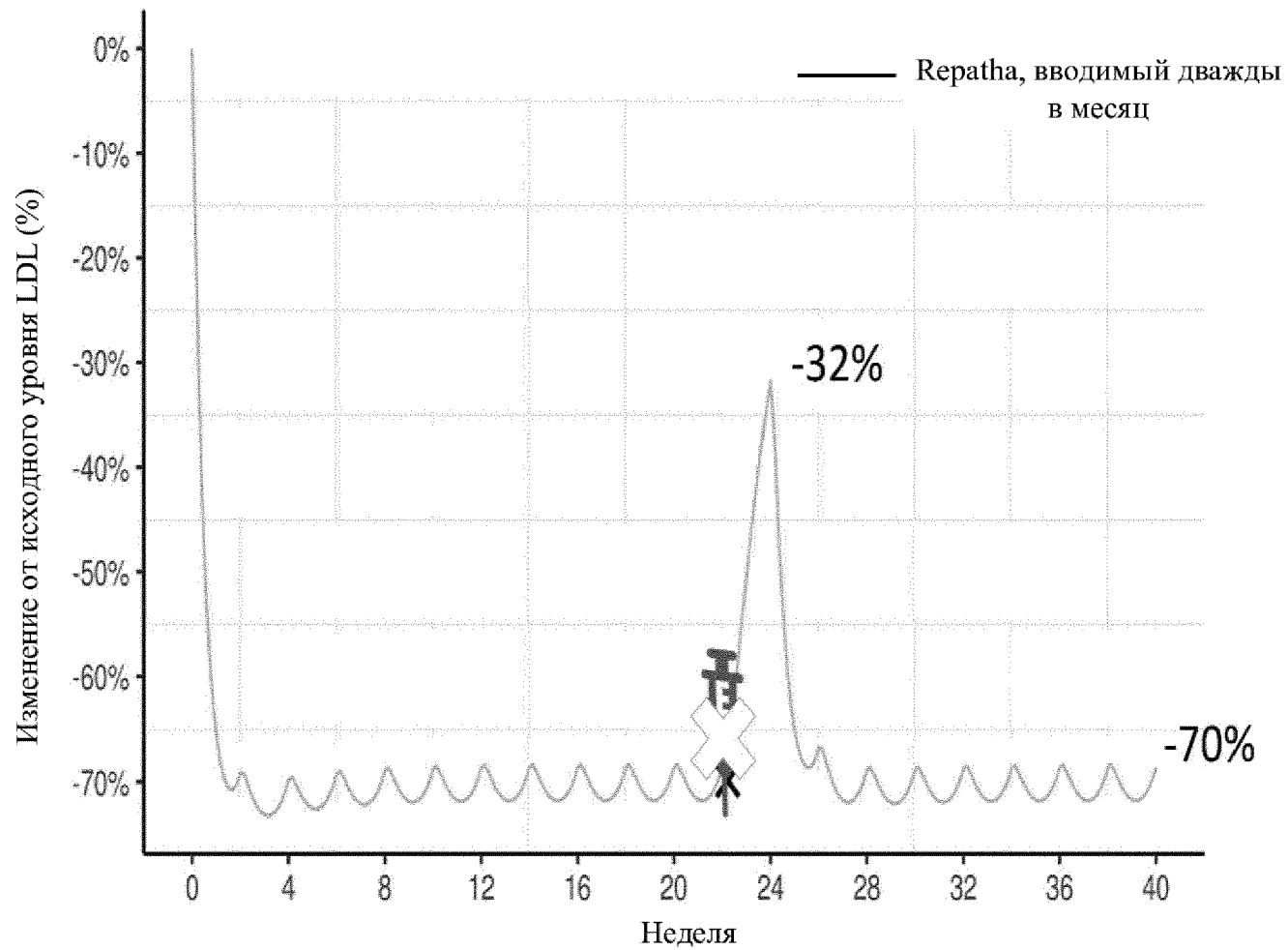


ФИГ. 2

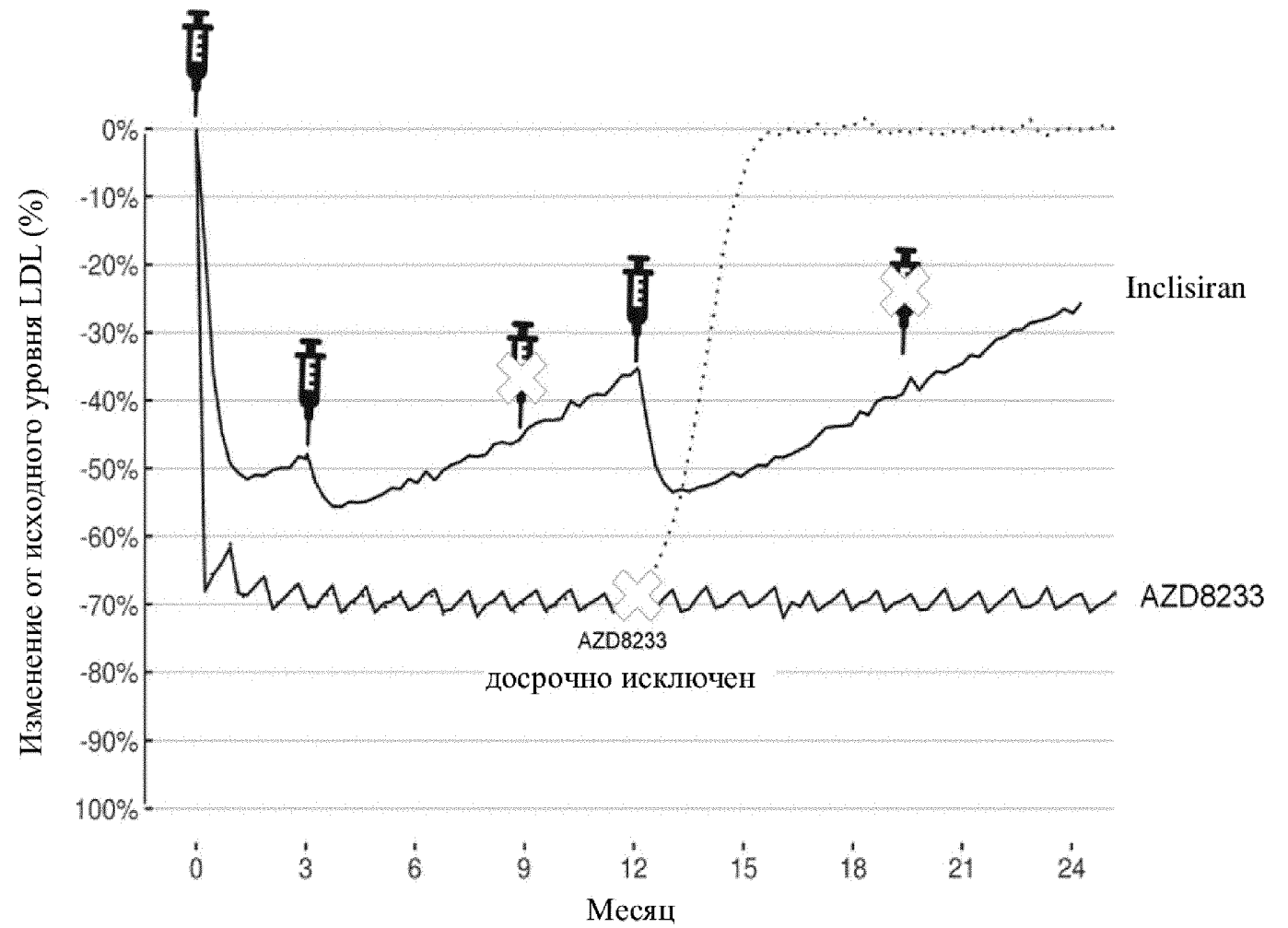


ФИГ. 3

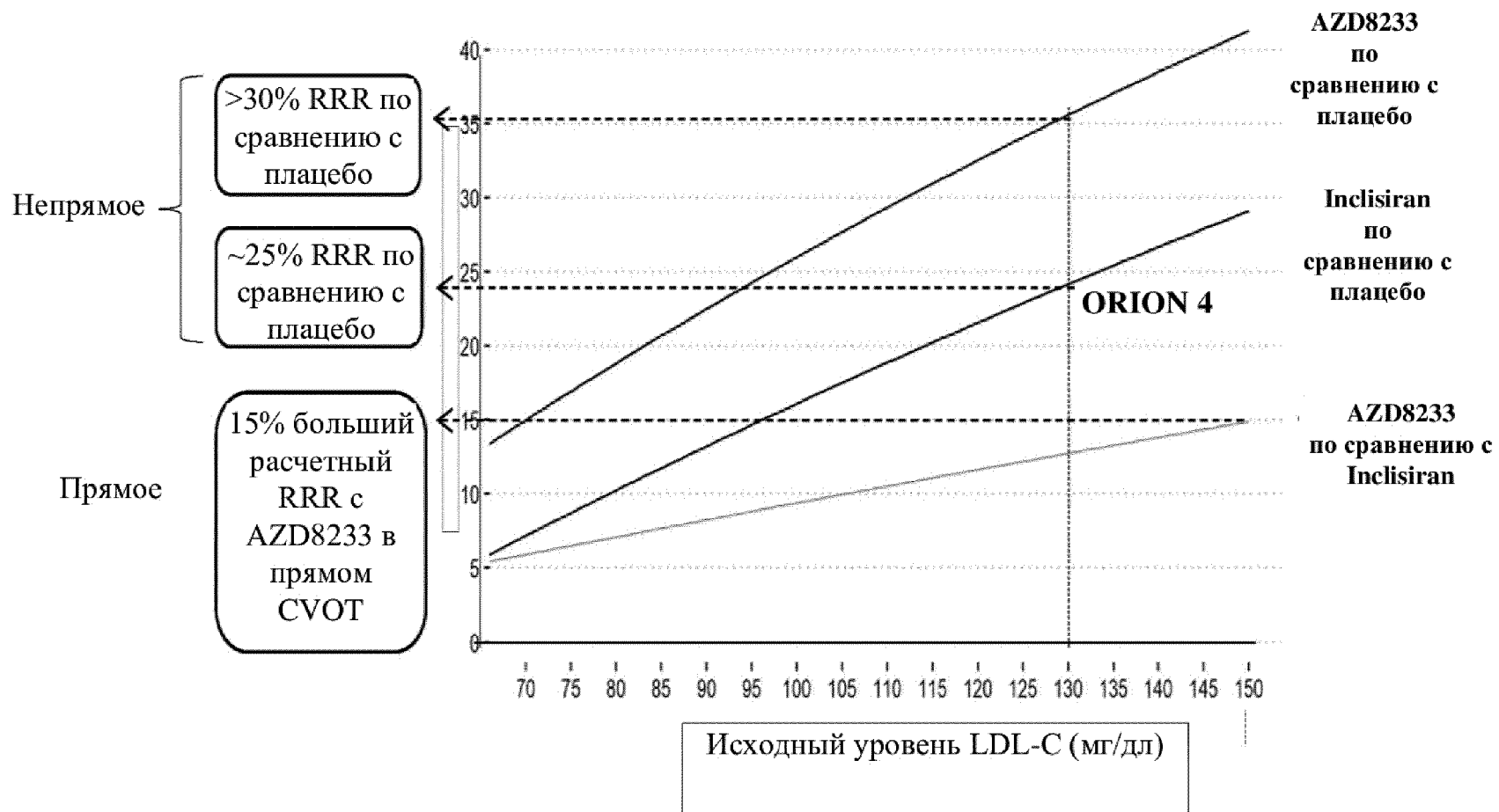




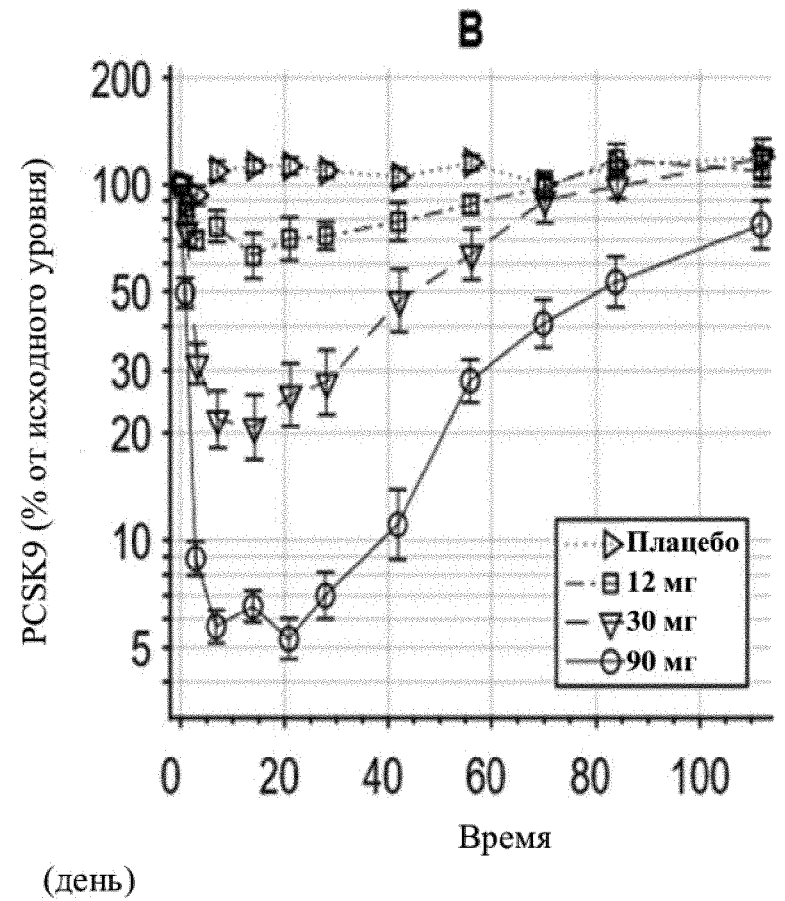
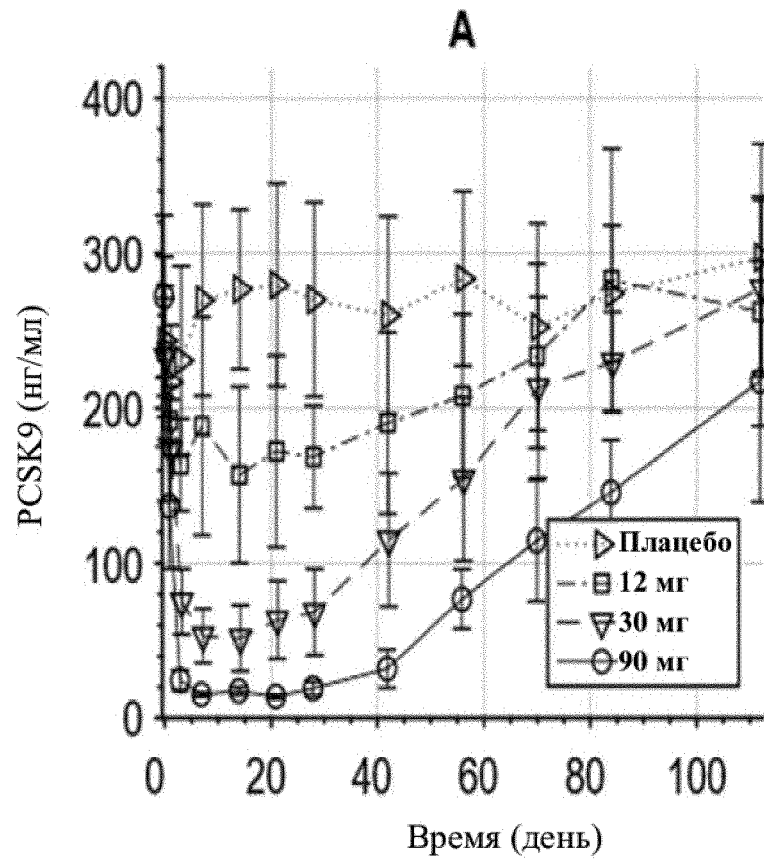
ФИГ. 4



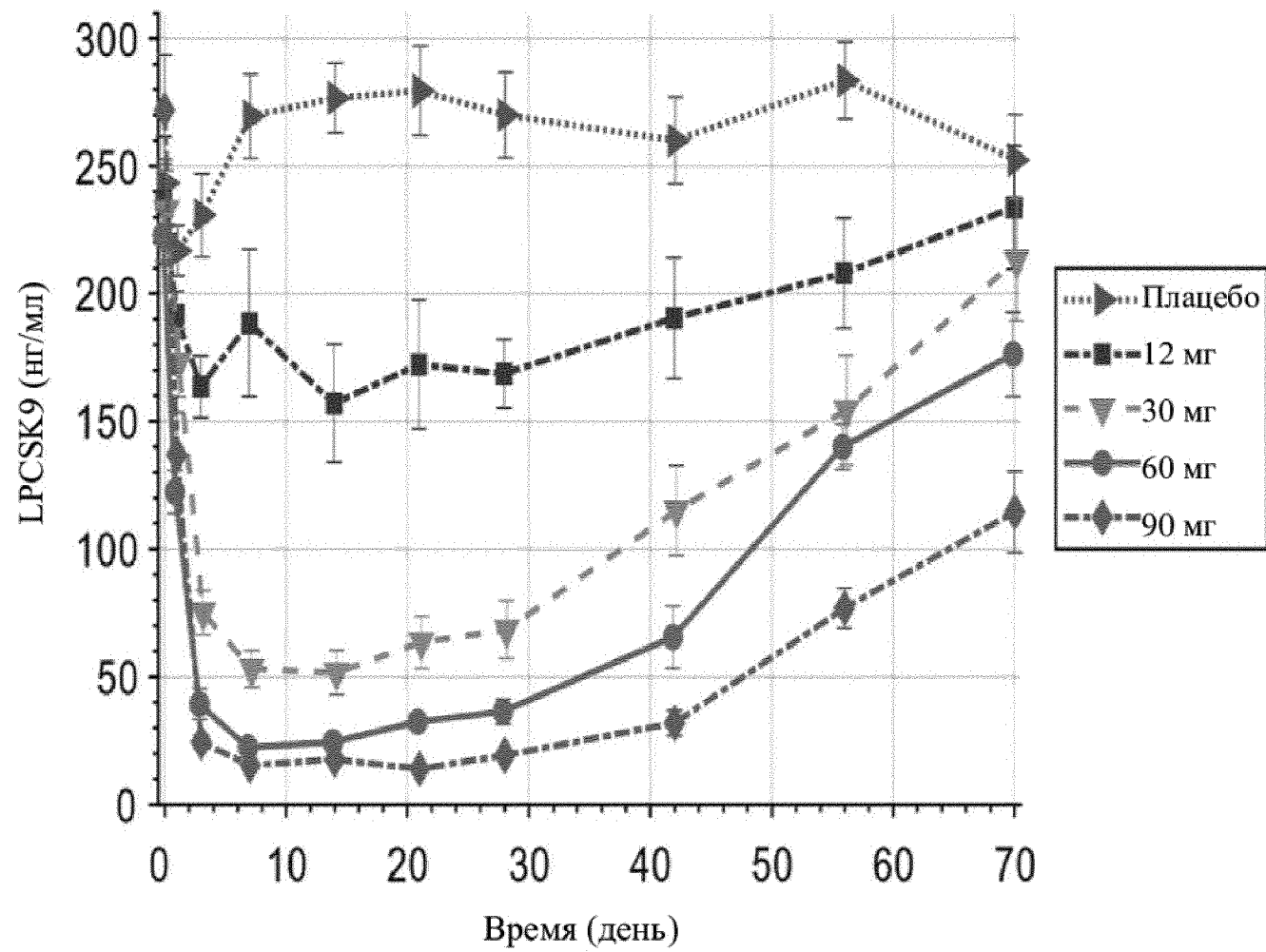
ФИГ. 5



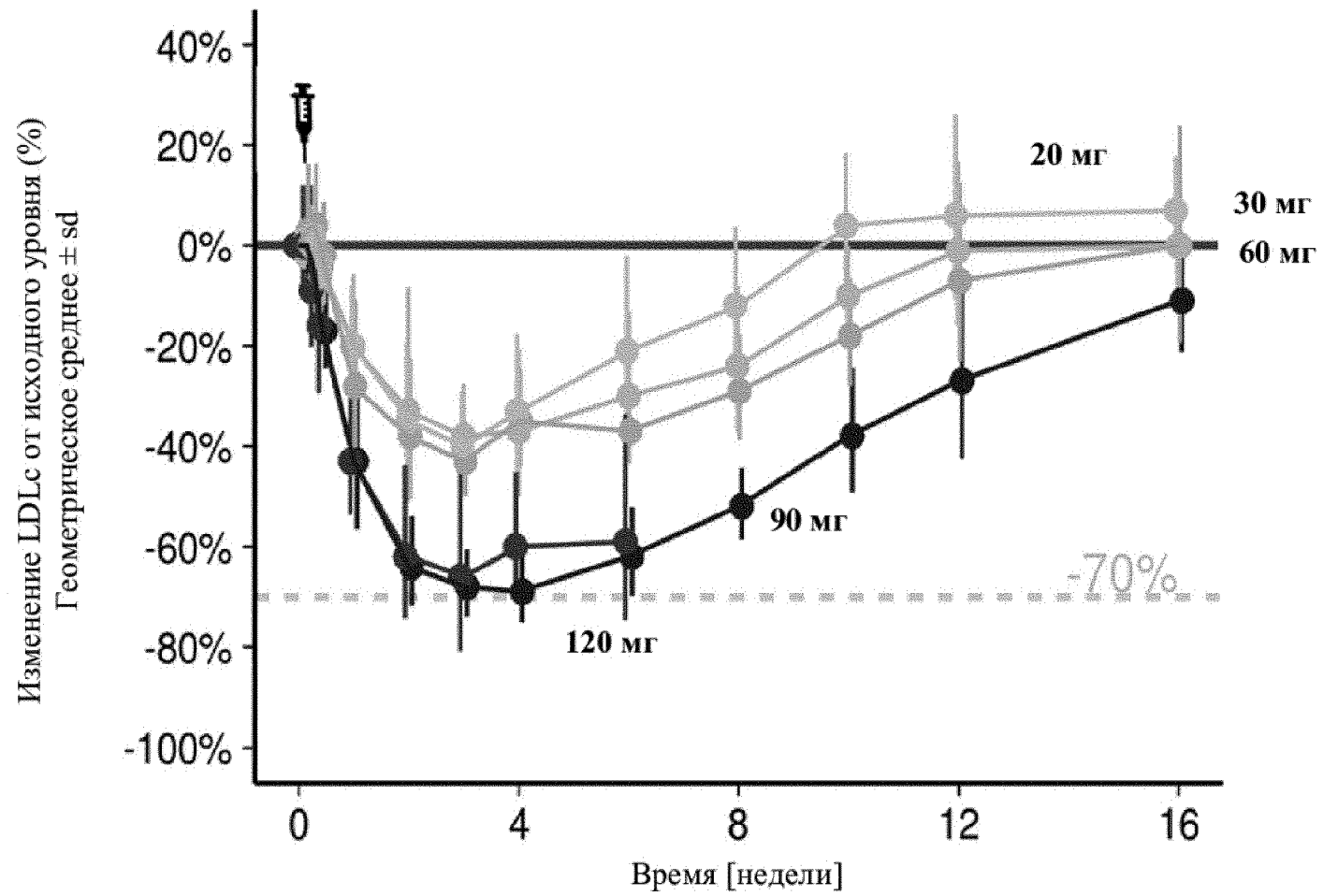
ФИГ. 6



ФИГ. 7А-В

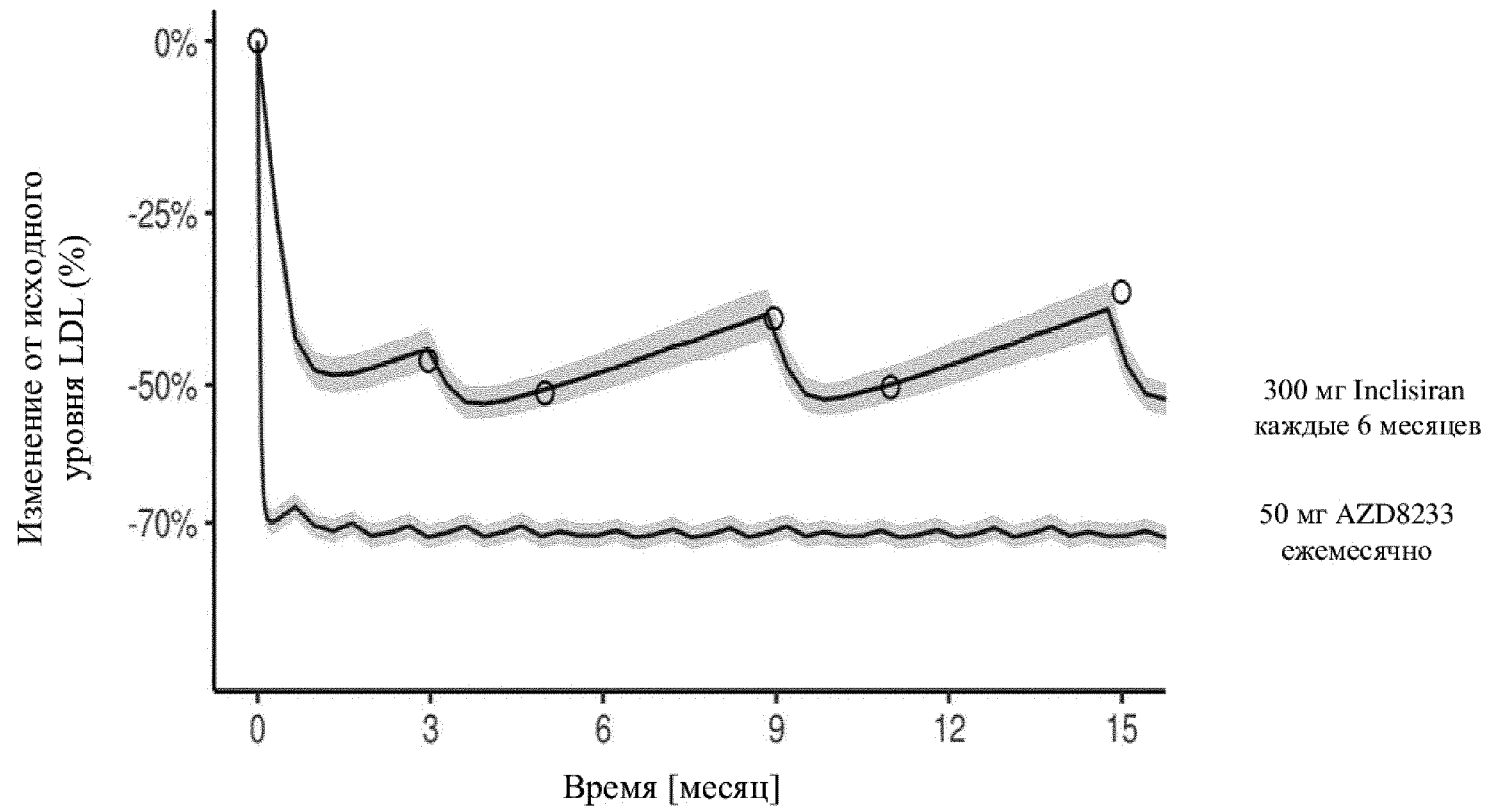


ФИГ. 7С

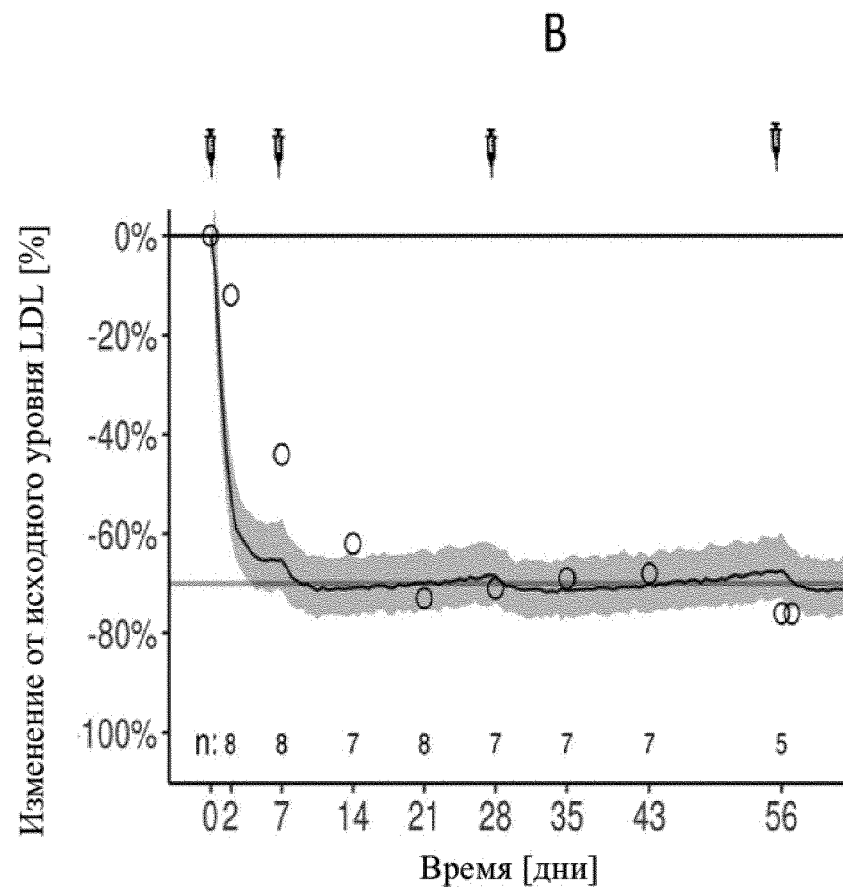
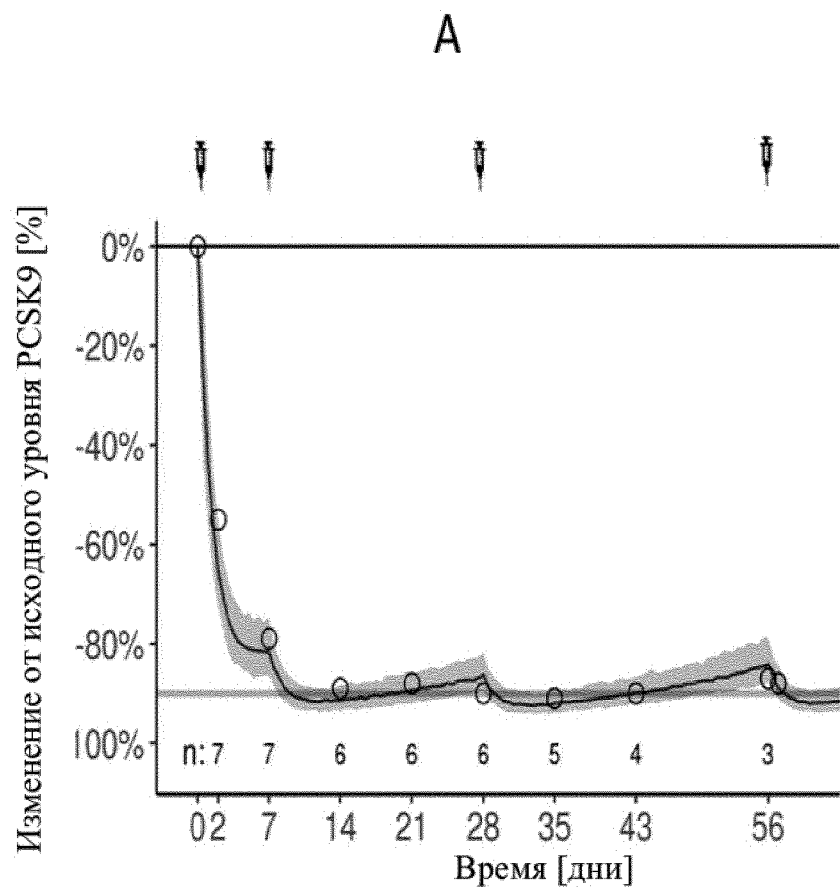


ФИГ. 8

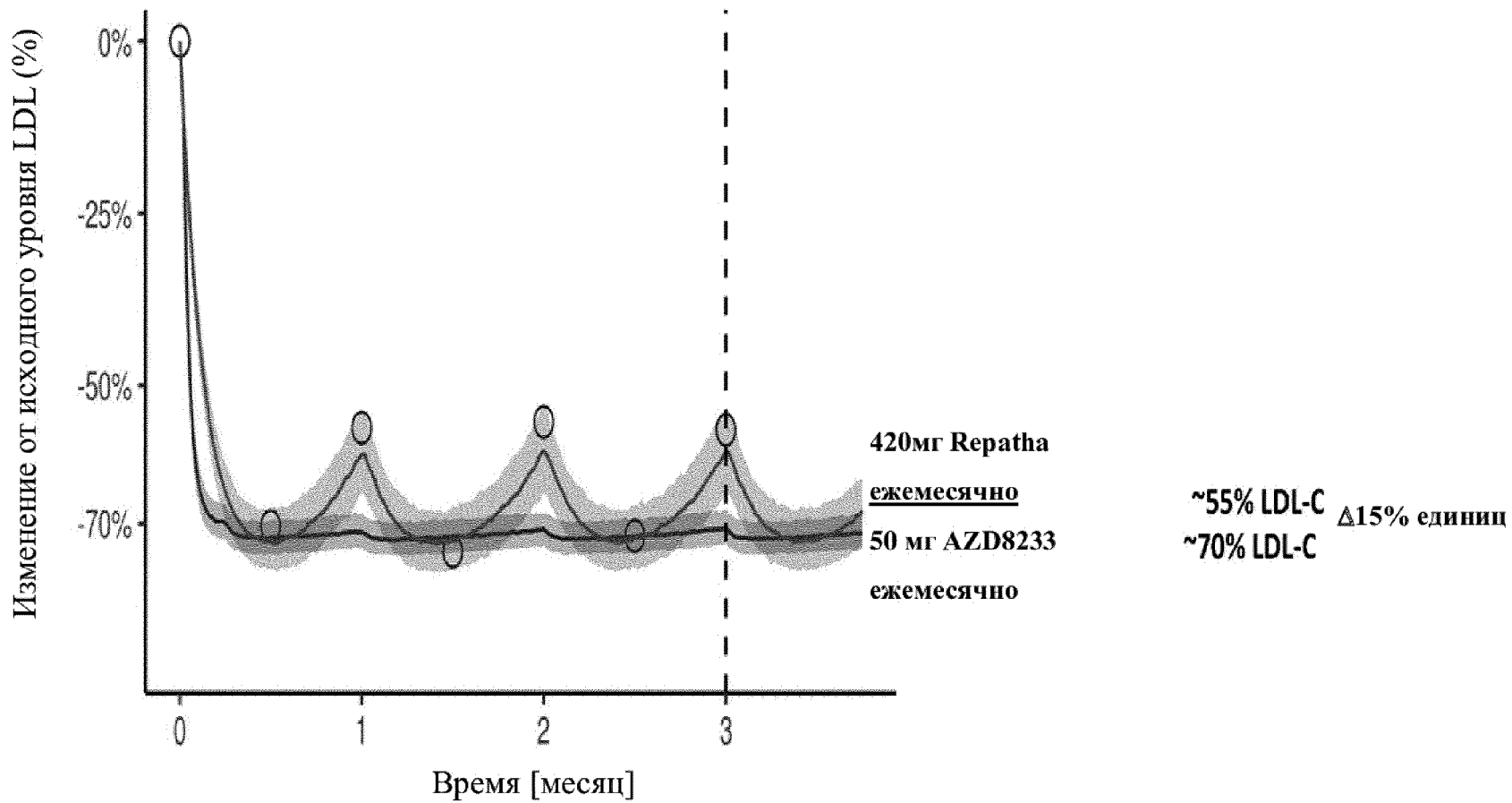




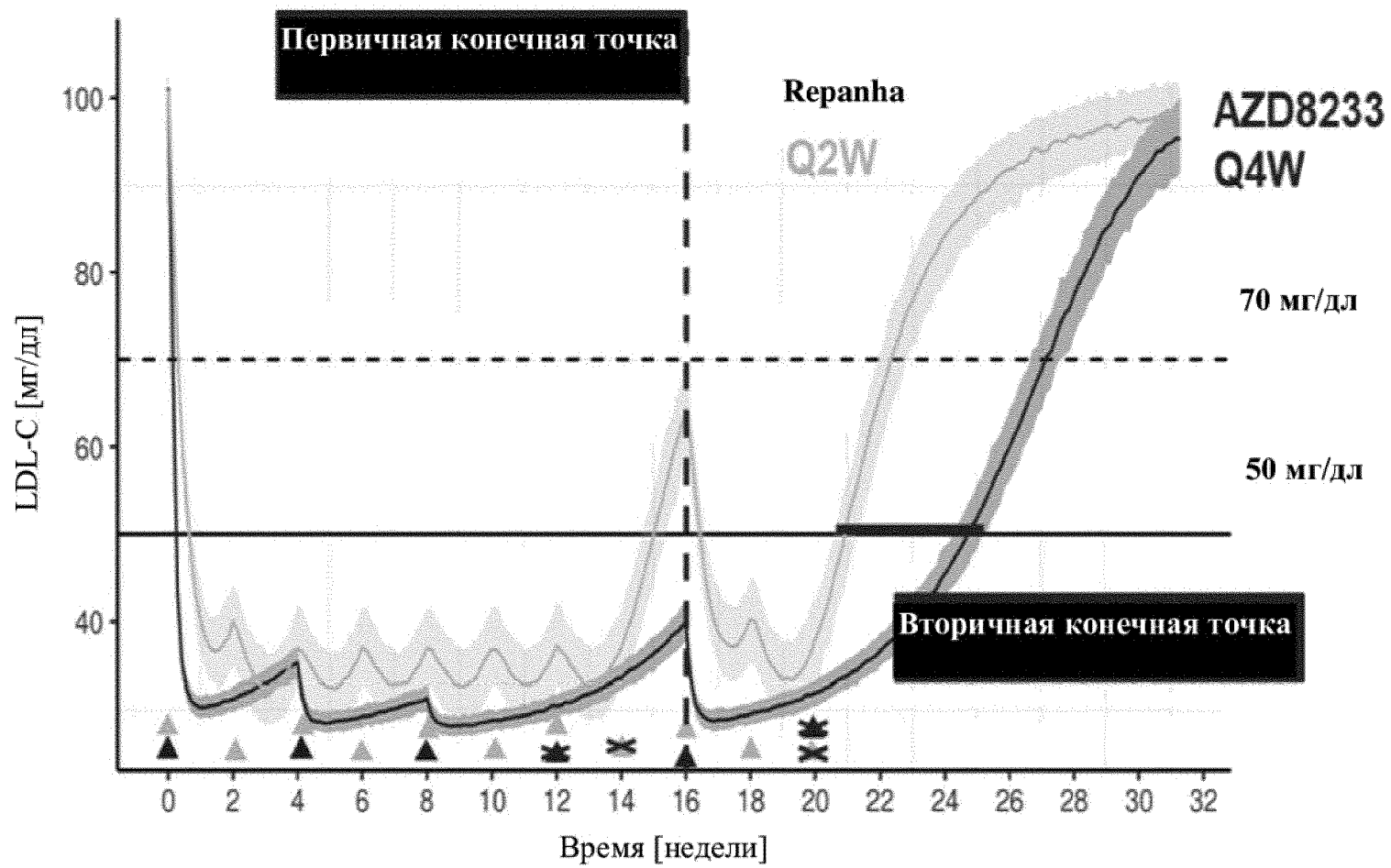
ФИГ. 9



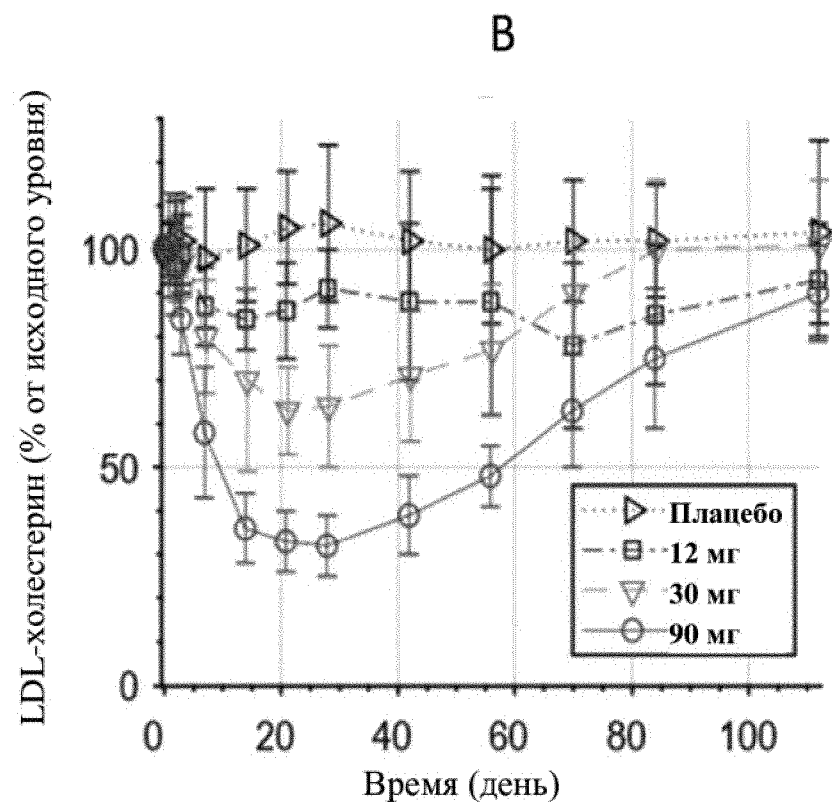
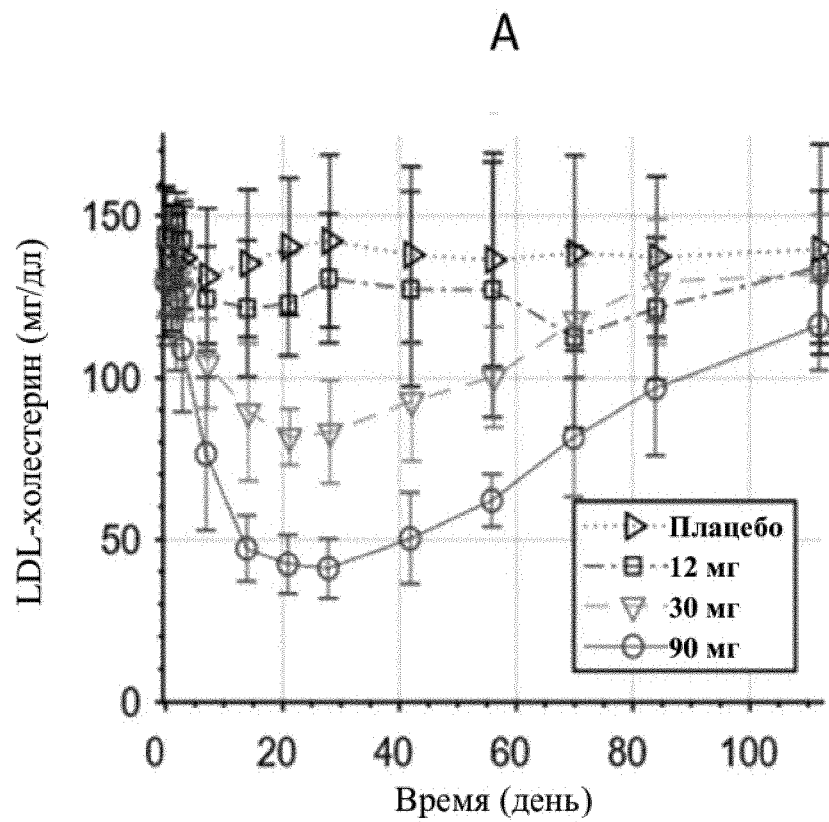
**ФИГ. 10А-В**



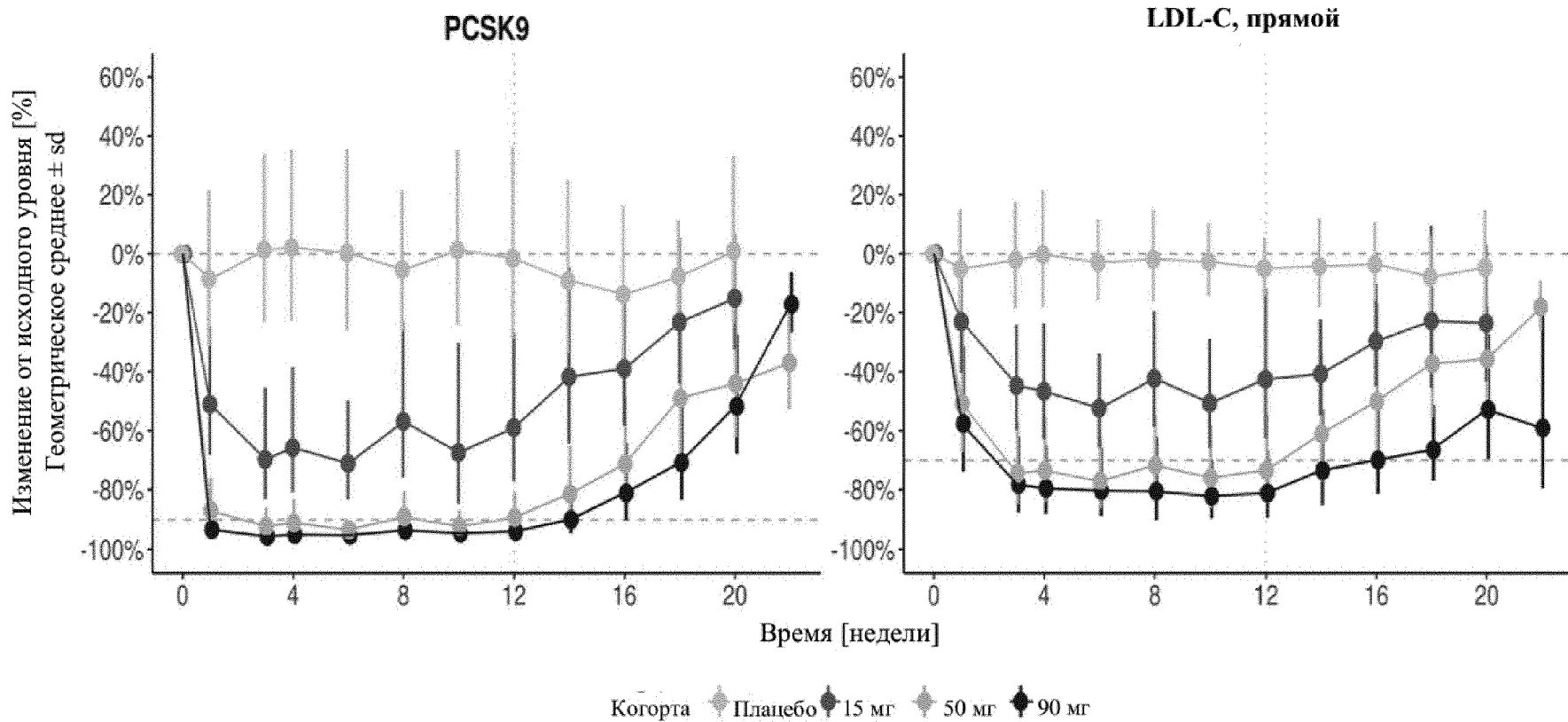
ФИГ. 11



ФИГ. 12



**ФИГ. 13А-В**



ФИГ. 14А-В