

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390848 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.06.28

(22) Дата подачи заявки
2021.09.16

(51) Int. Cl. *A61P 1/16* (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61K 31/711 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 38/48 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ АНТИСМЫСЛОВЫЙ ОЛИГОНУКЛЕОТИД, ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ

(31) 63/079,941; 63/114,232

(32) 2020.09.17; 2020.11.16

(33) US

(86) PCT/EP2021/075548

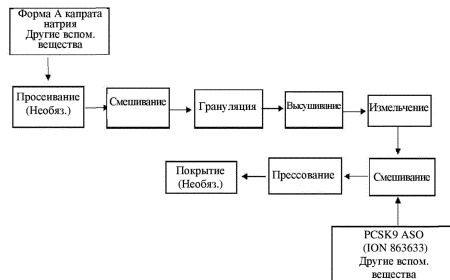
(87) WO 2022/058465 2022.03.24

(71) Заявитель:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE); АЙОНИС
ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК (US)

(72) Изобретатель:
Тивестен Анна, Девис Найджел,
Элебринг Мари, Геннемарк Петер,
Маруччи Марьяграция, Клемменсен
Никлас, Матик Ханна, Путра Окки,
Упадхья Пратик Панкадж, Уолтер
Кэтрин, Родевик Андреас (SE),
Тиллман Ллойд, Делламари Луис (US)

(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) Фармацевтическая композиция, содержащая А) один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемую соль; В) один или несколько усилителей проникновения; С) одно или несколько дополнительных фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и D) одно или несколько дополнительных покрытий. Указанная композиция предназначена для применения в лечении, предупреждении или облегчении проявлений заболевания, ассоциированного с PCSK9 или PNPLA3, у субъекта.



A1

202390848

202390848

A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ АНТИСМЫСЛОВЫЙ ОЛИГОНУКЛЕОТИД, ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0001] Настоящее раскрытие относится к фармацевтическим композициям в лекарственной форме, подходящей для перорального введения антисмысловых олигонуклеотидов или их фармацевтически приемлемой соли и усилителей проникновения, а также к лечению с применением таких составов.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Антисмысловые олигонуклеотиды (в дальнейшем ASO) представляют собой синтетические олигонуклеотиды, имеющие последовательность нуклеиновых оснований, содержащую примерно от 12 до 80 оснований, которые комплементарны целевой mRNA. В отличие от большинства традиционных (низкомолекулярных и крупномолекулярных) средств терапии, ASO могут достигать "не поддающихся лечению лекарственными средствами" мишеней и проникать в цитоплазму клетки с обеспечением отрицательной регуляции целевой mRNA и с предупреждением таким образом выработки белков, участвующих в различных патологических процессах. Таким образом с помощью ASO можно обеспечить перспективный подход к рациональной разработке эффективных терапевтических продуктов.

[0003] В настоящее время только пять видов ASO одобрены как терапевтические продукты для лечения различных нарушений, из которых ни один не одобрен для пероральной доставки в целевые ткани за пределами желудочно-кишечного тракта. Пероральная доставка ASO является сложной задачей, поскольку они представляют собой сильно заряженные гидрофильные макромолекулы, которые по своей природе обладают плохой стабильностью и проницаемостью в кишечнике и, следовательно, ожидается, что они будут иметь незначительную системную биодоступность после перорального введения (Maher, et al. *Adv Drug Deliv Rev*, 106(Pt B): 277-319 (2016)).

[0004] Разработаны новые химические структуры, такие как, например, конформационно затрудненная этилом химическая структура, придающие ASO улучшенную стабильность и активность в желудочно-кишечном тракте. Кроме того, когда целевая ткань находится в печени, химическая структура трехантенного *N*-ацетилгалактозамина (GalNAc) способствует поглощению печенью через рецептор асиалогликопротеина (ASGP), в основном экспрессируемый на гепатоцитах, что приводит к 10-30-кратному увеличению активности в выделенных гепатоцитах, а также в печени *in*

in vivo (Biessen et al., *Biochem J.*, 340(PT 3): 783-792 (1999); Prakash et al., *Nucleic Acids Res.*, 42: 8796-8807 (2014); Nair et al., *J Am Chem Soc.*, 136:16958-16961 (2014); Crooke et al., *Nucleic Acid Ther.*, (2018)).

[0005] Когда целевой тканью для ASO является печень, доставка сильнодействующих конъюгированных ASO может быть выгодна при доставке в печеночно-воротную вену, чтобы можно было использовать экстракцию из печени при первом прохождении. После перорального введения в печеночно-воротную вену достигается прямая доставка.

[0006] Ранее было показано, что системная биодоступность ASO после пероральной доставки может быть достигнута за счет совместного составления ASO с временным усилителем проникновения (Tillman, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97(1): 225-236 (2008)). Тем не менее, в случае предшествующих химических структур ASO терапевтические уровни ASO в системном кровотоке могли быть достигнуты только с помощью фармацевтических композиций, содержащих очень высокие дозы ASO и усилителя проникновения, что приводило к нежизнеспособным фармацевтическим композициям, неудобным для пациентов и увеличивающим риск нежелательных побочных эффектов. Например, при совместном введении 500 мг ASO с химической структурой 2'-O-(2-метоксиэтил) и 3,5 г капрата натрия в 5 больших капсулах размером 000 была продемонстрирована системная биодоступность около 10% (Tillman, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97(1): 225-236 (2008)). Таким образом, существует потребность в предоставлении пациентам лекарственной формы для перорального введения, обеспечивающей приемлемую системную биодоступность без ущерба для терапевтического эффекта, безопасности и удобства.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] Для достижения целенаправленной доставки ASO в печень или гепатоциты в терапевтически эффективной дозе в настоящем изобретении предусмотрены ASO, содержащие химически модифицированные олигонуклеотиды, например конъюгаты конформационно затрудненной этилом химической структуры и конъюгаты, нацеленные на печень, например конъюгаты GalNAc, в комбинации с усилителями проникновения, которые облегчают системную абсорбцию после перорального введения.

[0008] В соответствии с настоящим изобретением представлены фармацевтические композиции для перорального введения и способы лечения, включающие их введение, где фармацевтические композиции для перорального введения могут быть в твердой

лекарственной форме и содержать один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемую соль и один или несколько усилителей проникновения.

[0009] В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтические композиции, содержащие конъюгированные ASO. В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая конъюгаты с GalNAc ASO. В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие конъюгированные ASO, обеспечивают увеличение доставки, поглощения и активности в печени и гепатоцитах. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтические композиции, содержащие конъюгированный ASO, комплементарный транскрипту нуклеиновой кислоты.

[0010] В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтические композиции, содержащие ASO, которые содержат по меньшей мере один модифицированный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтические композиции, содержащие ASO, которые содержат по меньшей мере один сахарный фрагмент, имеющий 2'-OCH₃, и/или по меньшей мере один сахарный фрагмент, имеющий 2'-O(CH₂)₂OCH₃. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтические композиции, содержащие ASO, которые содержат по меньшей мере один сахарный фрагмент, содержащий затрудненный этил (сEt).

[0011] В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтические композиции, содержащие усилитель проникновения, выбранный из жирных кислот со средней длиной цепи и их солей. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтические композиции, содержащие усилитель проникновения, который представляет собой капрат натрия. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтические композиции, содержащие форму А капрата натрия. Как понимается в данном документе, под "формой А капрата натрия" понимают капрат натрия, характеризующийся по меньшей мере одним из следующих признаков:

- i) спектр широкоугольного рентгеновского рассеяния (WAXS), который включает пик в области от 0,1 до 0,15 Å⁻¹;
- ii) спектр широкоугольного рентгеновского рассеяния (WAXS), который включает пик при 0,12 и 0,23 Å⁻¹;

- iii) спектр малоуглового рентгеновского рассеяния (SAXS), который включает пик при 0,12 и 0,23 Å⁻¹;
- iv) спектр порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), который включает пик при 4° 2θ; или
- v) содержание воды менее приблизительно 3,5%, измеренное титрованием по методу Карла Фишера.

[0012] В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы лечения, включающие введение фармацевтических композиций, раскрытых в данном документе, субъекту, где фармацевтические композиции содержат один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемую соль и один или несколько усилителей проникновения для перорального введения ASO для лечения заболевания. В некоторых вариантах осуществления пероральная доставка ASO обеспечивает снижение трансляции транскрипта нуклеиновой кислоты в белки, участвующие в различных патологических процессах. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат один или несколько ASO в терапевтически эффективном количестве для предупреждения, облегчения или облегчения проявлений симптомов заболевания или для продления продолжительности выживания субъекта, проходящего лечение. В других вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтические композиции, содержащие ASO, нацеленные на нуклеиновую кислоту PCSK9, например, ASO, описанные в международной патентной заявке № PCT/US18/23936, поданной 23 марта 2018 г., раскрытие которой включено в настоящий документ посредством ссылки. В других вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтические композиции, содержащие ASO, нацеленные на нуклеиновую кислоту PNPLA3, например, ASO, описанные в международной патентной заявке № PCT/US19/051743, поданной 18 сентября 2019 г., раскрытие которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

[0013] В некоторых вариантах осуществления раскрыты способы лечения, предупреждения или облегчения проявлений заболевания, ассоциированного с PCSK9, у субъекта, включающие введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей ASO PCSK9. В определенных вариантах осуществления субъект имеет сердечно-сосудистое заболевание. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой дислипидемию. В определенных вариантах осуществления

заболевание представляет собой смешанную дислипидемию. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой гиперхолестеринемию. Также раскрыты способы снижения или подавления уровней холестерина LDL и уровней общего холестерина у субъекта, страдающего заболеванием, ассоциированным с PCSK9, или подверженного риску его появления, включающие введение фармацевтической композиции, содержащей ASO PCSK9, с обеспечением таким образом снижения или подавления уровней холестерина LDL и уровней общего холестерина у субъекта.

[0014] В некоторых вариантах осуществления раскрыты способы лечения, предупреждения или облегчения проявлений заболевания, ассоциированного с PNPLA3, у субъекта, включающие введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей ASO PNPLA3. В определенных вариантах осуществления у субъекта имеется заболевание печени, неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD), цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, алкогольная болезнь печени, алкогольный стеатогепатит (ASH), гепатит, вызванный HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит. Также в данном документе раскрыты способы снижения или подавления повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, воспаления печени, рубцевания или цирроза печени, печеночной недостаточности, увеличения печени, повышения уровня трансаминаз или накопления жира в печени у субъекта, который подвержен риску развития заболевания, ассоциированного с PNPLA3, или у которого оно имеется, включающие введение фармацевтической композиции, содержащей ASO PNPLA3, с обеспечением таким образом снижения или подавления повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, воспаления печени, рубцевания или цирроза печени, печеночной недостаточности, увеличения печени, повышения активности трансаминаз или накопления жира в печени у субъекта.

[0015] В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат:

- a) один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемую соль;
- b) один или несколько усилителей проникновения;
- c) одно или несколько дополнительных фармацевтически приемлемых

вспомогательных веществ и

- d) одно или несколько дополнительных покрытий.

[0016] В по меньшей мере одном варианте осуществления фармацевтические композиции содержат

- a) один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемую соль, присутствующие в количестве в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 100 мг;
- b) один или несколько усилителей проникновения, присутствующих в количестве в диапазоне от приблизительно 200 до приблизительно 1000 мг;
- c) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, присутствующих в количестве в диапазоне от приблизительно 0 мг до приблизительно 600 мг; и
- d) одно или несколько дополнительных покрытий, присутствующих в количестве в диапазоне от приблизительно 0 мг до приблизительно 200 мг.

[0017] В по меньшей мере одном варианте осуществления фармацевтические композиции содержат

- a) один или несколько ASO, которые нацеливают нуклеиновую кислоту PCSK9, или их фармацевтически приемлемую соль, присутствующие в количестве в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 100 мг;
- b) капрат натрия, присутствующий в количестве в диапазоне от приблизительно 200 до приблизительно 1000 мг;
- c) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, присутствующих в количестве в диапазоне от приблизительно 0 мг до приблизительно 600 мг; и
- d) одно или несколько дополнительных покрытий, присутствующих в количестве в диапазоне от приблизительно 0 мг до приблизительно 200 мг.

[0018] В по меньшей мере одном варианте осуществления фармацевтические композиции содержат

- a) ION-863633 или его фармацевтически приемлемую соль, присутствующие в количестве в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 100 мг;
- b) форму А капрата натрия, присутствующую в количестве в диапазоне от приблизительно 200 до приблизительно 1000 мг;
- c) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, присутствующих в количестве в диапазоне от приблизительно 0 мг до приблизительно 600 мг; и
- d) одно или несколько дополнительных покрытий, присутствующих в количестве в диапазоне от приблизительно 0 мг до приблизительно 200 мг.

[0019] В по меньшей мере одном варианте осуществления фармацевтические композиции содержат

- a) натриевую соль ION-863633, присутствующую в количестве в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 100 мг;
- b) форму А капрата натрия, присутствующую в количестве в диапазоне от приблизительно 200 до приблизительно 1000 мг;
- c) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, присутствующих в количестве в диапазоне от приблизительно 0 мг до приблизительно 600 мг; и
- d) одно или несколько дополнительных покрытий, присутствующих в количестве в диапазоне от приблизительно 0 мг до приблизительно 200 мг.

[0020] В по меньшей мере одном варианте осуществления фармацевтические композиции содержат

- a) один или несколько ASO, которые нацеливают нуклеиновую кислоту PCSK9, или их фармацевтически приемлемую соль, присутствующие в количестве в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 100 мг;
- b) капрат натрия, присутствующий в количестве в диапазоне от приблизительно 200 до приблизительно 1000 мг;
- c) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, присутствующих в количестве в диапазоне от приблизительно 0 мг до приблизительно 600 мг; и
- d) одно или несколько дополнительных покрытий, присутствующих в количестве в диапазоне от приблизительно 0 мг до приблизительно 200 мг.

[0021] В по меньшей мере одном варианте осуществления фармацевтические композиции содержат

- a) ION-975616 или его фармацевтически приемлемую соль, присутствующие в количестве в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 100 мг;
- b) форму А капрата натрия, присутствующую в количестве в диапазоне от приблизительно 200 до приблизительно 1000 мг;
- c) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, присутствующих в количестве в диапазоне от приблизительно 0 мг до приблизительно 600 мг; и
- d) одно или несколько дополнительных покрытий, присутствующих в количестве в диапазоне от приблизительно 0 мг до приблизительно 200 мг.

[0022] В по меньшей мере одном варианте осуществления фармацевтические композиции содержат

- a) натриевую соль ION-975616, присутствующую в количестве в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 100 мг;
- b) форму А капрата натрия, присутствующую в количестве в диапазоне от приблизительно 200 до приблизительно 1000 мг;
- c) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, присутствующих в количестве в диапазоне от приблизительно 0 мг до приблизительно 600 мг; и
- d) одно или несколько дополнительных покрытий, присутствующих в количестве в диапазоне от приблизительно 0 мг до приблизительно 200 мг.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0023] На фиг. 1 показана блок-схема получения таблеток, содержащих форму А капрата натрия и ASO PCSK9 (ION 863633).

[0024] На фиг. 2 показаны профили растворения таблеток, содержащих форму А капрата натрия и ASO PCSK9 (ION 863633).

[0025] На фиг. 3 показана биодоступность таблеток, содержащих форму А капрата натрия и ASO PCSK9 (ION 863633), вводимых собакам перорально один раз в день через 4 недели, по сравнению с подкожной инъекцией.

[0026] На фиг. 4 показана доза ASO PCSK9 (ION 863633) или специфичного для крыс средства ASO, направленного на *Malat-1*, вводимого крысам либо SC, либо IJ. На (A) показана концентрация неконъюгированного ASO PCSK9 (ION 863633) в печени через 48 ч. после введения дозы по сравнению с уровнями дозы ASO PCSK9 (ION 863633); на (B) показана концентрация в печени неконъюгированного ASO PCSK9 (ION 863633) через 48 ч. после введения дозы по сравнению с уровнями дозы ION-704361; на (C) показана относительная экспрессия mRNA *Malat-1* в печени по сравнению с дозой ION-704361 для SC и IJ введения; и на (D) показаны индивидуальные данные из (C) в зависимости от дозы.

[0027] На фиг. 5 показаны данные широкоугольного рентгеновского рассеяния (WAXS) для формы А капрата натрия.

[0028] На фиг. 6 показаны данные малоугольного рентгеновского рассеяния (SAXS) для формы А капрата натрия.

[0029] На фиг. 7 показана XRPD-дифрактограмма для форм А капрата натрия.

[0030] На фиг. 8 показано снижение уровня холестерина LDL у здоровых обезьян после многократного перорального введения таблеток ASO PCSK9 (ION 863633) (временные профили уровня холестерина до введения дозы LDL с поправкой после повторного перорального приема один раз в день AZD8823 с усилителем проникновения в течение 14 дней (N= по 2 на группу). Данные относятся к среднему значению двух значений до введения дозы, отобранных за две и одну неделю до начала лечения. Планки погрешностей обозначают стандартную ошибку среднего).

[0031] На фиг. 9А-В показаны профили растворения таблеток, содержащих форму А капрата натрия и ASO PNPLA3 (ION 975616) состава 1 (фиг. 9А) и состава 2 (фиг. 9В).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0032] Настоящее изобретение предусматривает фармацевтические композиции и способы применения, включающие введение субъекту одного или нескольких ASO, таких как конъюгированные ASO, после перорального введения. В определенных вариантах осуществления системная биодоступность может быть достигнута посредством перорального введения раскрытых в настоящее время фармацевтических композиций, содержащих один или несколько ASO. В данном документе под "системной биодоступностью" понимают долю перорально вводимой дозы соединения, которая достигает системного кровообращения. В другом варианте осуществления повышенная биодоступность ASO в целевой ткани, например, в печени или гепатоцитах печени, по сравнению с системным воздействием может быть достигнута путем перорального введения фармацевтических композиций и ASO, представленных в данном документе. В данном документе под "биодоступностью в тканях" понимают долю перорально вводимой дозы ASO, которая достигает целевого органа/клетки. В некоторых вариантах осуществления введение раскрытых фармацевтических композиций субъекту обеспечивает биодоступность в печени, составляющую до 8%, например до 5%, и продуктивную биодоступность в гепатоцитах, составляющую по меньшей мере 30%. В данном документе под "продуктивной биодоступностью" понимают долю перорально вводимой дозы ASO, которая индуцирует целевое взаимодействие в целевом органе/клетке. В данном документе под "целевым взаимодействием" понимают фармакодинамический эффект, такой как снижение уровня целевого белка.

[0033] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть в форме капсулы или таблетки, мини-таблетки, пеллеты или гранулы; все вышеперечисленное в совокупности называется твердыми лекарственными формами и будет включать один или несколько ASO и один или несколько усилителей

проникновения. Мини-таблетки, пеллеты или гранулы могут быть помещены в таблетки или капсулы или распределены по пакетикам или распределены другим подходящим способом. В некоторых вариантах осуществления твердая лекарственная форма представляет собой капсулу, при этом в данном документе понимается, что капсула может включать жидкую композицию с твердым или полутвердым внешним слоем или может включать полностью твердые композиции с твердым или полутвердым внешним слоем. В некоторых вариантах осуществления предусмотренные в данном документе фармацевтические композиции могут быть в форме твердой лекарственной формы с немедленным высвобождением, модифицированным высвобождением или отсроченным высвобождением.

[0034] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат один или несколько ASO в терапевтически эффективном количестве для предупреждения, облегчения или облегчения проявлений симптомов заболевания или для продления продолжительности выживания субъекта, проходящего лечение. Используемый в данном документе термин "эффективное количество" означает количество ASO, введение которого субъекту либо в виде однократной дозы, либо в виде части серии доз является эффективным для лечения, т. е. для уменьшения тяжести заболевания или нарушения (или их одного или нескольких симптомов), облегчения одного или нескольких симптомов такого заболевания или нарушения, предупреждения прогрессирования такого заболевания или нарушения, обеспечения ремиссии такого заболевания или нарушения или усиления или улучшения терапевтического(-их) эффекта(-ов) другого терапевтического средства. В определенных вариантах осуществления количество одного или нескольких ASO в фармацевтической композиции, раскрытой в данном документе, может варьироваться от приблизительно 1 мг до приблизительно 100 мг, например, от приблизительно 1 мг до приблизительно 40 мг, например, от приблизительно 5 мг до приблизительно 40 мг и в по меньшей мере одном варианте осуществления от приблизительно 50 мг до приблизительно 20 мг, например 20 мг. Количество ASO в раскрытых фармацевтических составах относится к количествам, которые должны быть введены в единичной дозированной форме, но могут быть разделены на мини-таблетки, пеллеты или гранулы. Например, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к мини-таблеткам, пеллетам или гранулам, где каждая пеллета или гранула в таблетке или капсуле имеет процентное содержание ASO, которое при суммировании масс каждого ASO в каждой таблетке или грануле равно количеству в диапазоне от приблизительно 1 мг до приблизительно 100 мг,

например, от приблизительно 1 мг до приблизительно 20 мг, например, от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг, и в по меньшей мере одном варианте осуществления от приблизительно 1 мг до приблизительно 5 мг, например 3 мг.

[0035] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, содержат один или несколько усилителей проникновения в количестве, обеспечивающем системное воздействие. В определенных вариантах осуществления количество одного или нескольких усилителей проникновения может варьироваться от приблизительно 200 мг до приблизительно 1500 мг, например, от приблизительно 500 мг до приблизительно 1000 мг, например, от приблизительно 650 мг до приблизительно 850 мг, например, от приблизительно 700 мг до приблизительно 800 мг и в по меньшей мере одном варианте осуществления приблизительно 700 мг. Количество усилителя проникновения в раскрытых фармацевтических составах относится к количествам, которые должны быть введены в единичной дозированной форме, но могут быть разделены на мини-таблетки, пеллеты или гранулы. Например, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к мини-таблеткам, в которых каждая пеллета или гранула в таблетке или капсуле содержит процентное содержание усилителей проникновения, которое при суммировании масс каждого усилителя проникновения в каждой пеллете или грануле равно количеству в диапазоне от приблизительно 200 мг до приблизительно 1500 мг, например, от приблизительно 500 мг до приблизительно 1000 мг, например, от приблизительно 650 мг до приблизительно 850 мг, например, от приблизительно 700 мг до приблизительно 800 мг, и в по меньшей мере одном варианте осуществления приблизительно 700 мг.

[0036] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут дополнительно включать одно или несколько приемлемых фармацевтических вспомогательных веществ для обеспечения производства и влияния на характеристики/функцию твердой лекарственной формы, такой как капсула, таблетка, мини-таблетка, пеллета или гранула. Соответственно, в одном или нескольких вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат один или несколько ASO, один или несколько усилителей проникновения и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ выбраны из разбавителей/наполнителей, средств, препятствующих слипанию, эмульгаторов, смазывающих веществ, средств, повышающих текучесть/глидантов, разрыхлителей, пластификаторов, солюбилизаторов, растворителей и связующих веществ. В некоторых

вариантах осуществления твердая лекарственная форма фармацевтических композиций может дополнительно содержать одно или несколько дополнительных покрытий, например функциональное покрытие, например внешнее защитное гастрорезистентное покрытие.

[0037] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены различными способами и посредством различных порядков добавления вспомогательных веществ. Твердые лекарственные формы могут быть изготовлены путем влажной грануляции, сухой грануляции, прямого смешивания, таблетирования, наполнения капсул, нанесения покрытия или любого другого фармацевтически приемлемого способа, а также стадий смешивания и высушивания, если это необходимо. Полезность этих фармацевтических композиций не ограничивается конкретной лекарственной формой или способом изготовления.

Антисмысловые олигонуклеотиды

[0038] В данном документе предусмотрены ASO, которые можно вводить перорально. Примеры ASO, используемые в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, могут содержать одну или несколько модификаций, например, ASO могут содержать одну или несколько модифицированных межнуклеозидных связей, модифицированный сахар и/или модифицированное нуклеиновое основание. В других вариантах осуществления ASO могут включать конъюгированную группу. В некоторых вариантах осуществления ASO содержат несколько модификаций. Понятно, что последовательность, приведенная под любым из SEQ ID NO в примерах, содержащихся в данном документе, не зависит от какой-либо модификации сахарного компонента, межнуклеозидной связи или нуклеинового основания. В силу этого соединения, определенные под SEQ ID NO, могут независимо содержать одну или несколько модификаций сахарного компонента, межнуклеозидной связи или нуклеинового основания. Номер ION у описанных под ним соединений указывает на комбинацию последовательности нуклеиновых оснований, химической модификации, мотива и/или конъюгата.

[0039] В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь, такую как фосфотиоатная межнуклеозидная связь.

[0040] В одном или нескольких вариантах осуществления ASO содержит по меньшей мере один модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один модифицированный сахар содержит 2'-OCH₃ ("OMe" или "О-метил")

и/или 2'-O(CH₂)₂OCH₃ ("МОЕ"). В других вариантах осуществления по меньшей мере один модифицированный сахар представляет собой фрагмент сахара, модифицированный сEt, где "сEt" или "затрудненный этил" означает бициклический фрагмент фуранозильного сахара, содержащий мостик, соединяющий 4'-углерод и 2'-углерод, где мостик имеет формулу: 4'-CH(CH₃)-O-2'. В определенных вариантах осуществления ASO содержит смесь модифицированных сахаров, например, ASO, содержащий по меньшей мере одну 2'-O-метоксиэтильную группу (МОЕ) и по меньшей мере один фрагмент сахара, модифицированный сEt.

[0041] В определенных вариантах осуществления ASO содержит по меньшей мере одно модифицированное нуклеиновое основание, такое как 5-метилцитозин.

[0042] ASO, используемые в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, могут дополнительно включать конъюгированную группу. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы модифицируют одно или несколько свойств присоединенного ASO, в том числе без ограничения фармакодинамику, фармакокинетику, стабильность, связывание, абсорбцию, распределение в тканях, распределение в клетках, поглощение клетками и клиренс.

[0043] В определенных вариантах осуществления ASO может быть конъюгирован с лигандом для нацеливания на рецептор, экспрессируемый на поверхности клетки. В определенных вариантах осуществления лиганд способствует распределению ASO в печени. В других вариантах осуществления лиганд способствует поглощению в гепатоцитах или других клетках печени. В некоторых вариантах осуществления конъюгат представляет собой полисахарид, витамин, антитело, пептид или аптамер или другие лиганды для рецепторов, экспрессируемых на клетках печени, в том числе без ограничения рецепторы трансферрина и липопротеинов низкой плотности. В одном или нескольких вариантах осуществления лиганд предназначен для рецептора асиалогликопротеина, экспрессируемого на гепатоцитах. В некоторых вариантах осуществления лиганд представляет собой N-ацетилгалактозамин (GalNAc), способный взаимодействовать с асиалогликопротеиновым рецептором, экспрессируемым на гепатоцитах.

[0044] Конъюгированные группы могут состоять из одного или нескольких конъюгируемых фрагментов и конъюгирующего линкера, который связывает конъюгируемый фрагмент с олигонуклеотидом. Конъюгированные группы могут быть присоединены к любому одному или обоим концам олигонуклеотида и/или в любом внутреннем положении. В определенных вариантах осуществления конъюгированные

группы присоединены к нуклеозиду модифицированного олигонуклеотида в 2'-положении. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы, присоединенные к любому одному или обоим концам олигонуклеотида, являются концевыми группами. В определенных подобных вариантах осуществления конъюгированные группы или концевые группы присоединены на 3'- и/или 5'-конце олигонуклеотидов. В определенных подобных вариантах осуществления конъюгированные группы (или концевые группы) присоединены на 3'-конце олигонуклеотидов. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы присоединены возле 3'-конца олигонуклеотидов. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы (или концевые группы) присоединены на 5'-конце олигонуклеотидов. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы присоединены возле 5'-конца олигонуклеотидов.

[0045] В одном или нескольких вариантах осуществления конъюгированная группа связана с ASO на 5'-конце ASO. В других вариантах осуществления конъюгированная группа связана с ASO на 3'-конце ASO. В некоторых вариантах осуществления конъюгированная группа содержит одно или несколько сахарных звеньев GalNAc, по меньшей мере два сахарных звена GalNAc или по меньшей мере три сахарных звена GalNAc.

[0046] ASO по настоящему изобретению могут составлять от 12 до 80, от 14 до 80, от 16 до 80, от 16 до 50, от 16 до 30, от 17 до 80, от 17 до 50, от 17 до 30, от 18 до 80, от 18 до 50, от 18 до 30, от 19 до 80, от 19 до 50, от 19 до 30, от 20 до 80, от 20 до 50 или от 20 до 30 связанных нуклеозидов в длину. В одном или нескольких вариантах осуществления ASO могут представлять собой 12-30 связанных нуклеозидов, например, модифицированный ASO может представлять собой 16-25 связанных нуклеозидов, а в одном или нескольких вариантах осуществления - 16 связанных нуклеозидов.

[0047] В одном или нескольких вариантах осуществления ASO содержит последовательность нуклеиновых оснований AATAATCTCATGTCAG (SEQ ID NO: 1). В одном или нескольких вариантах осуществления ASO содержит последовательность нуклеиновых оснований CTTTATTCAATGTGGC (SEQ ID NO: 2).

[0048] В определенных вариантах осуществления ASO содержит модифицированный олигонуклеотид длиной 12-80 связанных нуклеиновых оснований, имеющий последовательность азотистых оснований, содержащую последовательность SEQ ID NO: 1, или состоит из него, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из по меньшей мере десяти связанных дезоксиинуклеозидов;

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 сEt-сахар; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

[0049] В определенных вариантах осуществления ASO содержит модифицированный олигонуклеотид длиной 12-80 связанных нуклеиновых оснований, имеющий последовательность азотистых оснований, содержащую последовательность SEQ ID NO: 2, или состоит из него, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из по меньшей мере десяти связанных дезоксиинуклеозидов;

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 сEt-сахар; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

[0050] В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, предусмотренные в данном документе, содержат фармацевтически приемлемую соль ASO. В определенных вариантах осуществления соль представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соль представляет собой калиевую соль.

[0051] В определенных вариантах осуществления один или несколько ASO нацелены на нуклеиновую кислоту PCSK9. Используемый в данном документе термин "нуклеиновая кислота PCSK9" означает любую нуклеиновую кислоту, кодирующую PCSK9. Например, в определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота PCSK9 включает последовательность ДНК, кодирующую PCSK9, последовательность РНК, транскрибируемую из ДНК, кодирующей PCSK9 (включая геномную ДНК, содержащую интроны и экзоны), и последовательность mRNA, кодирующую PCSK9. "mRNA PCSK9" означает mRNA, кодирующую белок PCSK9. Мишень может быть указана в верхнем или нижнем регистре. В определенных вариантах осуществления один или несколько ASO нацелены на нуклеиновую кислоту PNPLA3. Используемый в данном документе термин

"нуклеиновая кислота PNPLA3" означает любую нуклеиновую кислоту, кодирующую PNPLA3. Например, в определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота PNPLA3 включает последовательность ДНК, кодирующую PNPLA3, последовательность РНК, транскрибируемую из ДНК, кодирующей PNPLA3 (включая геномную ДНК, содержащую интроны и экзоны), и последовательность mRNA, кодирующую PNPLA3. "mRNA PNPLA3" означает mRNA, кодирующую белок PNPLA3. Мишень может быть указана в верхнем или нижнем регистре.

[0052] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения один или несколько ASO включают ASO, описанные в международной патентной заявке № PCT/US18/23936. Например, ASO выбраны из ION 863633 и ION 848833 или соли ION 863633 и ION 848833 и комбинаций ION 863633 и ION 848833 и их солей. В по меньшей мере одном варианте осуществления ASO содержит ION 848833. В другом варианте осуществления ASO содержит соль ION 848833. В еще одном варианте осуществления ASO содержит натриевую соль ION 848833. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения один или несколько ASO включают ASO, описанные в международной патентной заявке № PCT/US19/051743. Например, ASO выбраны из ION 975616 и ION 916333 или соли ION 975616 и ION 916333 и комбинаций ION 975616 и ION 916333 и их солей. В по меньшей мере одном варианте осуществления ASO содержит ION 975616. В еще одном варианте осуществления ASO содержит соль ION 975616. В другом варианте осуществления ASO содержит натриевую соль ION 975616.

[0053] В определенных вариантах осуществления один или несколько ASO, описанных в данном документе, модифицированы и дополнительно содержат конъюгированную группу. В определенных вариантах осуществления модифицированные ASO содержат гэтамерный или полностью модифицированный мотив и конъюгированную группу, содержащую один или несколько, два или три GalNAc-лиганда. В еще одном варианте осуществления ASO, описанный в данном документе, содержит или состоит из ASO, нацеленного на нуклеиновую кислоту PCSK9, которая дополнительно конъюгирована с одним или несколькими GalNAc и содержит 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;

[0054] при этом гэта-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом, при этом каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит сEt-сахар; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой

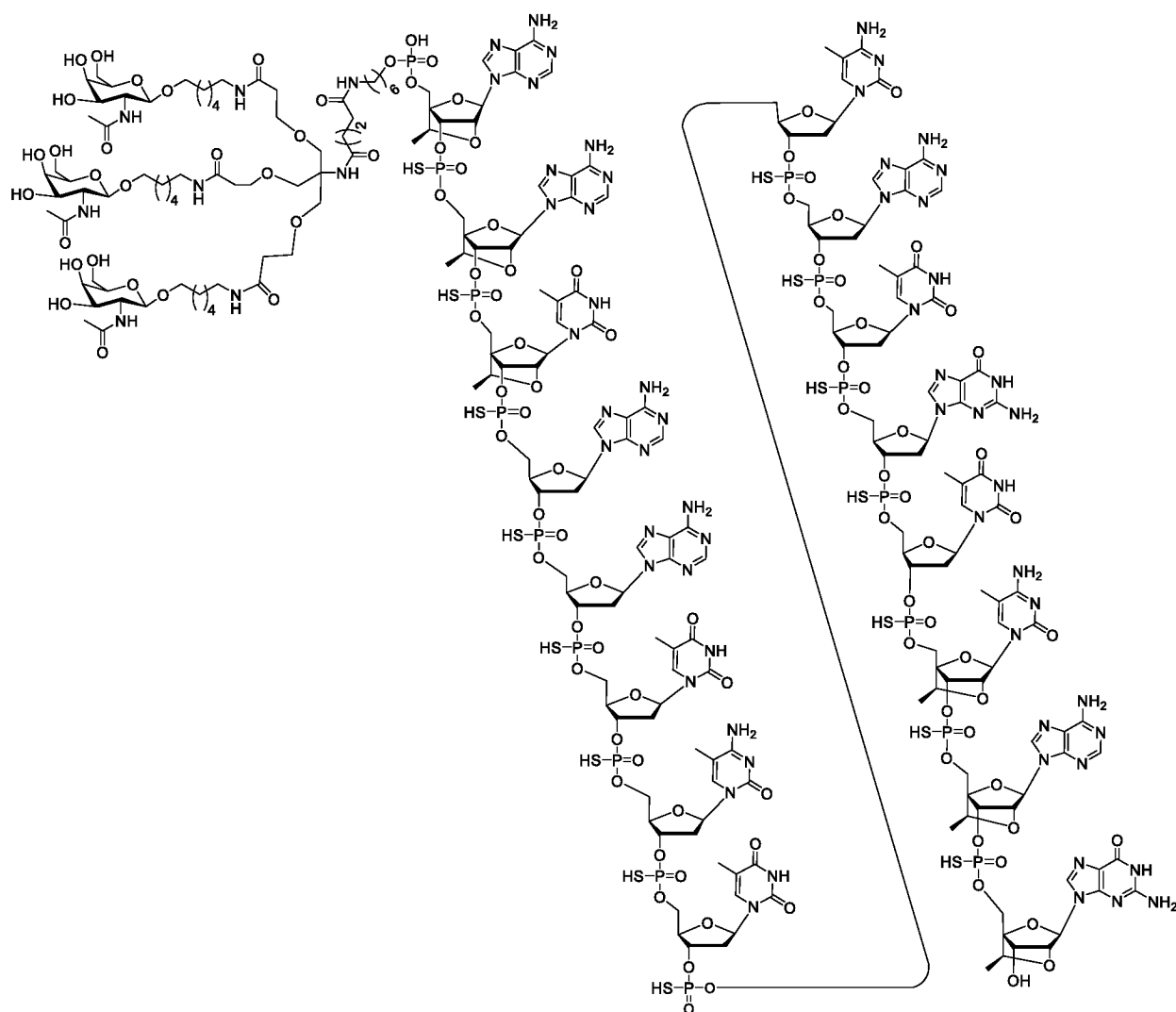
фосфотиоатную связь, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин. В еще одном варианте осуществления ASO, описанный в данном документе, содержит или состоит из ASO, нацеленного на нуклеиновую кислоту PNPLA3, которая дополнительно конъюгирована с одним или несколькими GalNAc и содержит гэта-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксирибонуклеозидов;

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

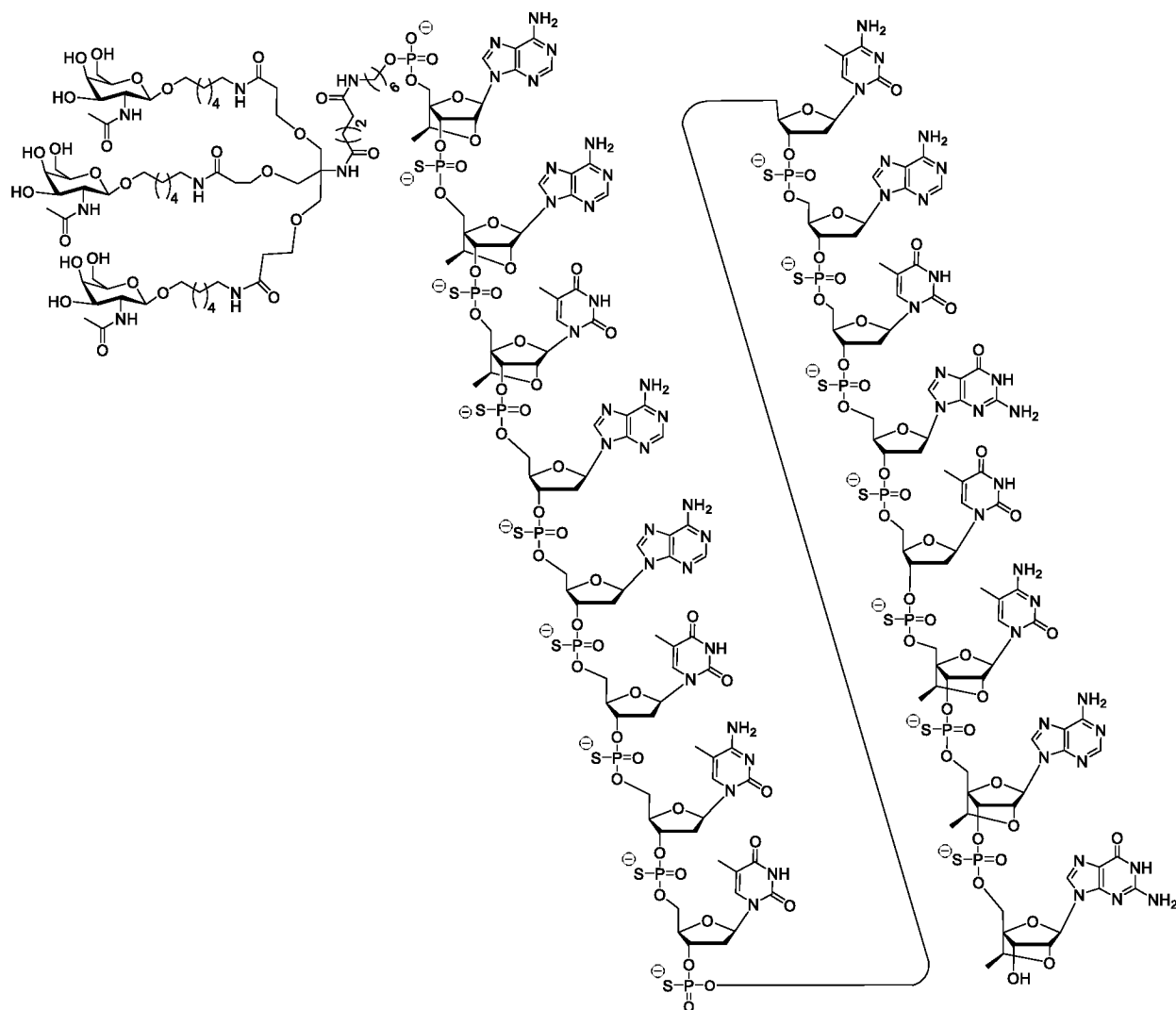
3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов;

при этом гэта-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом, при этом каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит сEt-сахар; при этом каждая межнауклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

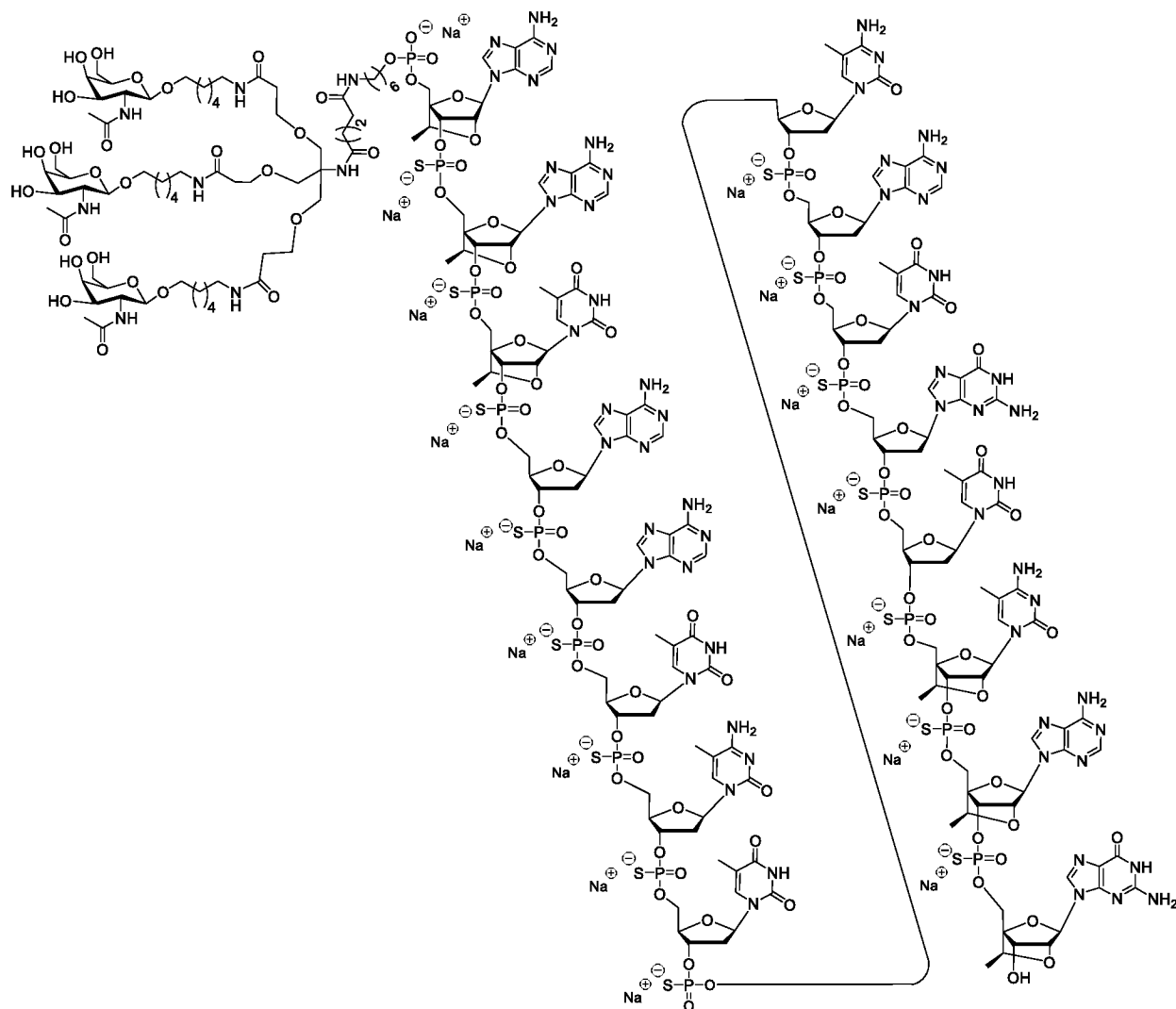
[0055] В одном или нескольких вариантах осуществления один или несколько ASO содержат ION 863633 или его соль или состоят из нее, при этом она имеет следующую химическую структуру (SEQ ID NO: 1):



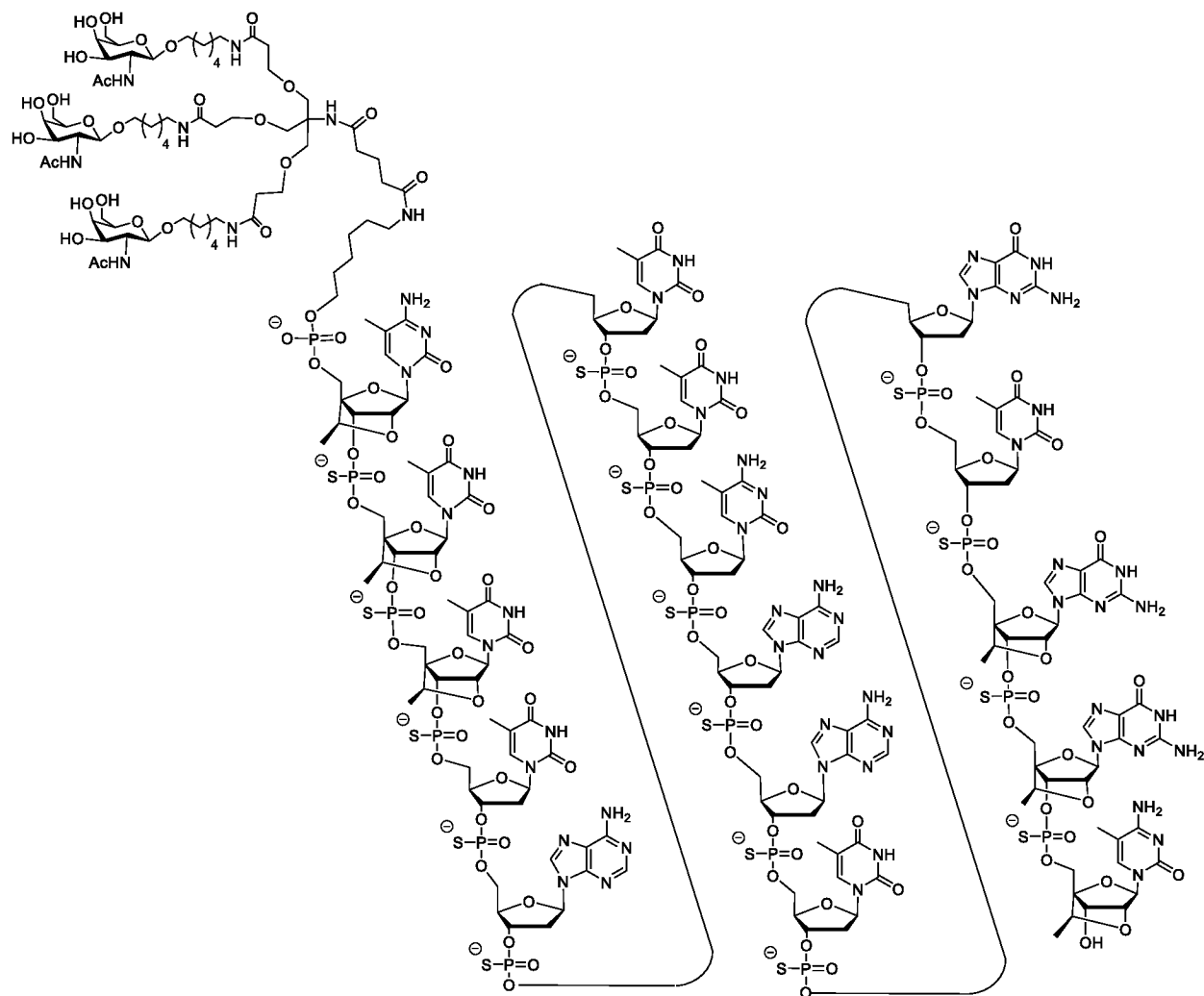
[0056] В другом варианте осуществления ASO содержит ION 863633 или его соль или состоит из нее, при этом она имеет следующую химическую структуру (SEQ ID NO: 1):



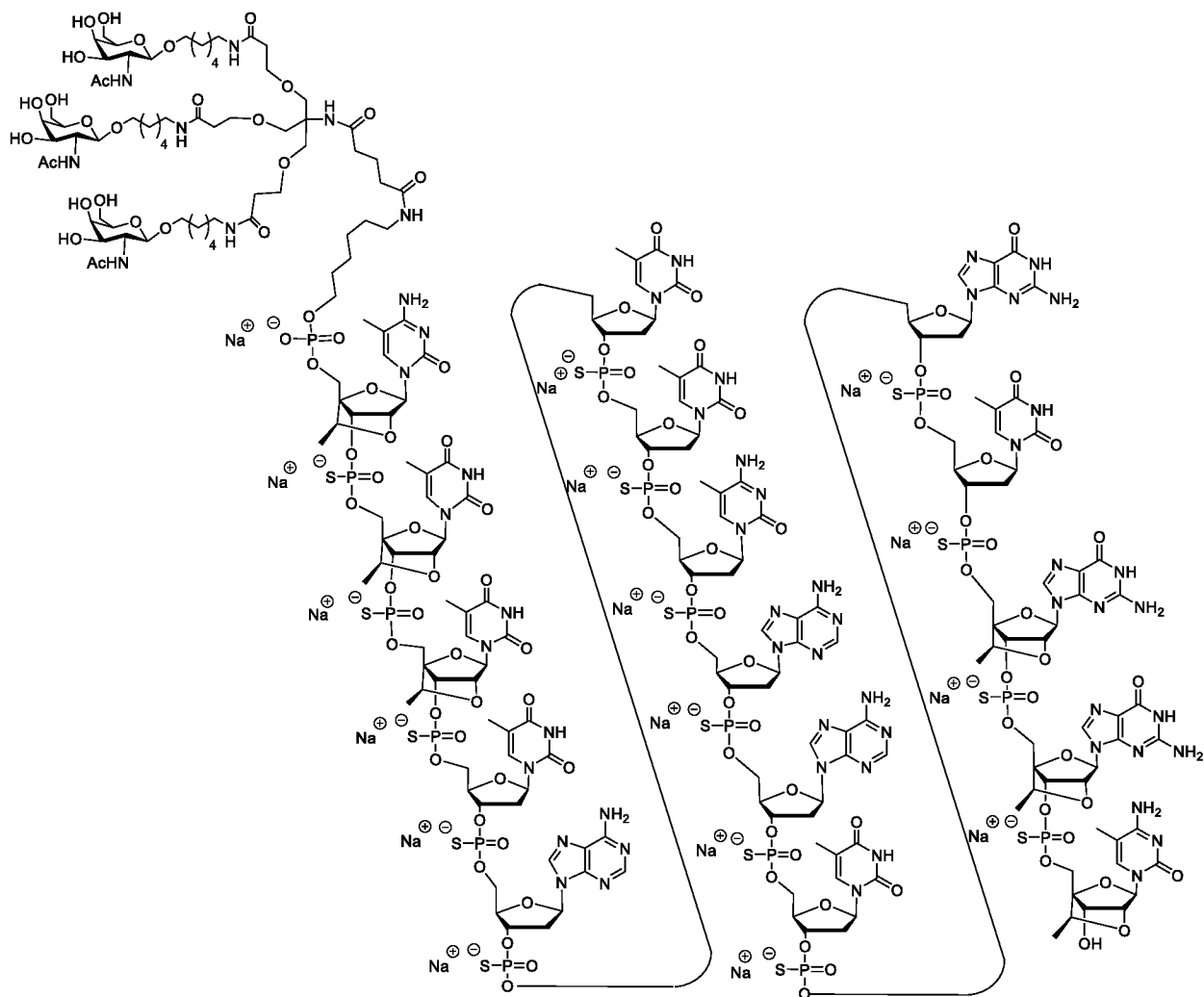
[0057] В определенных вариантах осуществления ASO содержит натриевую соль ION 863633 или состоит из нее, при этом она имеет следующую химическую структуру (SEQ ID NO: 1):



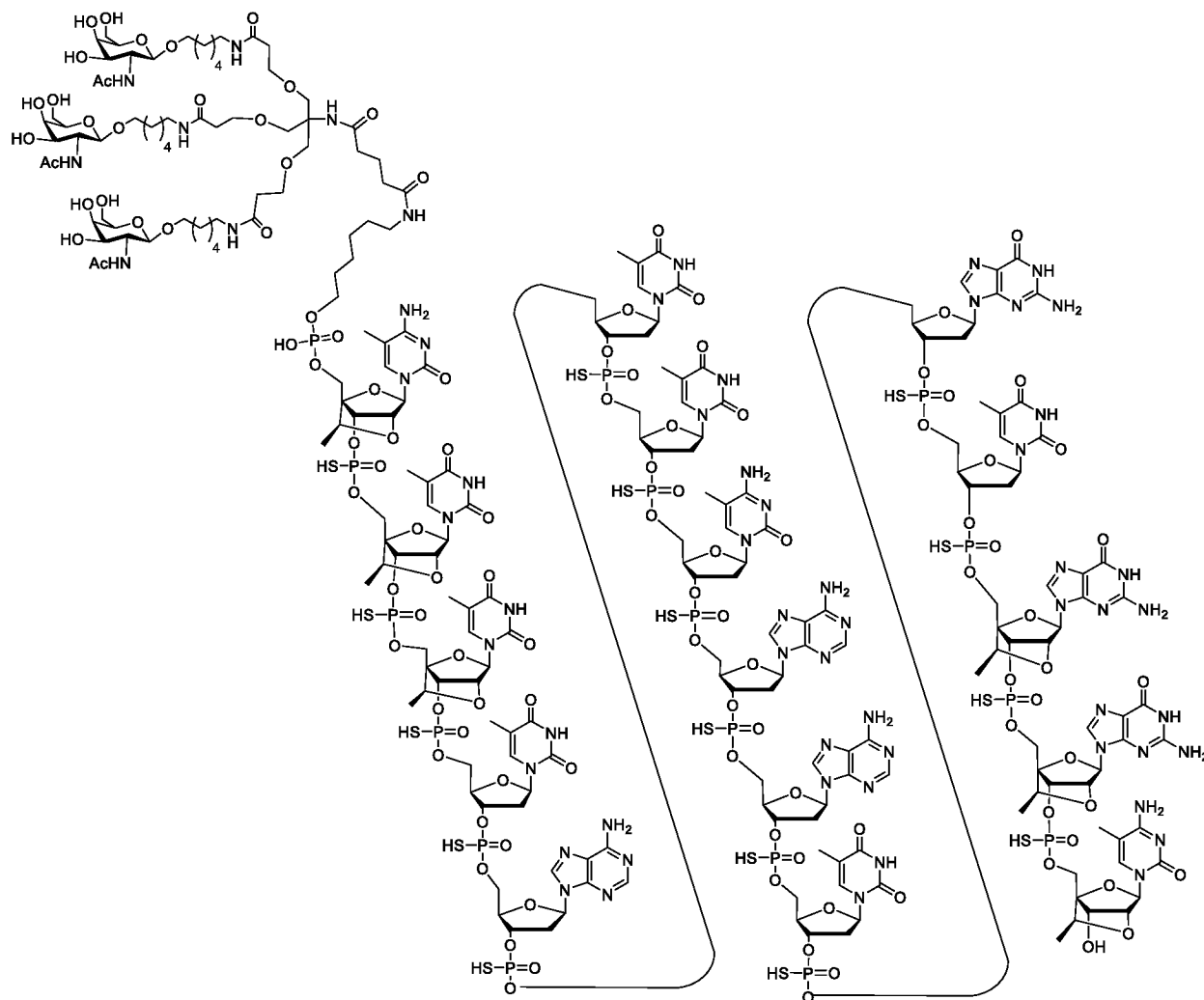
[0058] В одном или нескольких вариантах осуществления один или несколько ASO содержат ION 975616 или его соль или состоят из нее, при этом она имеет следующую химическую структуру (SEQ ID NO: 2):



[0059] В определенных вариантах осуществления один или несколько ASO содержат натриевую соль ION 975616 или состоят из нее, при этом она имеет следующую химическую структуру (SEQ ID NO: 2):



[0060] В одном или нескольких вариантах осуществления один или несколько ASO содержат ION 975616 или его соль или состоят из нее, при этом она имеет следующую химическую структуру (SEQ ID NO: 2):



[0061] В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления ASO может являться на по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% комплементарным нуклеиновой кислоте, кодирующей PCSK9.

[0062] Описанные в данном документе фармацевтические композиции могут быть составлены для конкретной твердой лекарственной формы. Схемы дозирования можно корректировать для обеспечения оптимального ответа. Для облегчения введения и обеспечения однородности дозирования может быть полезным составление композиций в виде стандартных лекарственных форм. Как используется в данном документе, единичные лекарственные формы относятся к физически дискретным единицам, пригодным в качестве однократных доз для субъектов, подлежащих лечению; при этом каждая единица содержит предварительно определенное количество одного или нескольких ASO или их фармацевтически приемлемой соли, рассчитанное для получения терапевтического эффекта в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Например, фармацевтические композиции, описанные в данном документе, могут содержать дозу

одного или нескольких ASO или их фармацевтически приемлемой соли в количестве в диапазоне от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 100 мг, а в некоторых вариантах осуществления от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 40 мг, например, от приблизительно 1 мг до приблизительно 40 мг, например, от приблизительно 5 мг до приблизительно 40 мг. В некоторых вариантах осуществления один или несколько ASO присутствуют в количестве в диапазоне приблизительно 0,1 мг, приблизительно 0,2 мг, приблизительно 0,3 мг, приблизительно 0,4 мг, приблизительно 0,5 мг, приблизительно 0,6 мг, приблизительно 0,7 мг, приблизительно 0,8 мг, приблизительно 0,9 мг, приблизительно 1 мг, приблизительно 2 мг, приблизительно 3 мг, приблизительно 4 мг, приблизительно 5 мг, приблизительно 6 мг, приблизительно 7 мг, приблизительно 8 мг, приблизительно 9 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 11 мг, приблизительно 12 мг, приблизительно 13 мг, приблизительно 14 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 16 мг, приблизительно 17 мг, приблизительно 18 мг, приблизительно 19 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 35 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 45 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 55 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 65 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 80 мг, приблизительно 85 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 95 мг и приблизительно 100 мг. В некоторых вариантах осуществления один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемая соль присутствуют в количестве в диапазоне от приблизительно 0,1% до приблизительно 12% по весу твердой лекарственной формы.

Усилители проникновения

[0063] Примеры усилителей проникновения, пригодных для применения по настоящему изобретению, включают без ограничения жирные кислоты со средней длиной цепи (C₆₋₂₀) и их соли, сложные или простые эфиры; производные жирных кислот со средней длиной цепи; моно-, ди- и триглицериды со средней длиной цепи и их производные; полиоксиглицериды; ацилированные аминокислоты; органические кислоты; ацилкарнитины; алкилсахариды; желчные соли; ароматические спирты, хелатирующие средства, полимеры, смешанные мицеллы, обращенные мицеллы и самоэмульгирующиеся системы (например, SEDDS, SMEDDS или SNEDDS); вместе с их смесями и комбинациями.

[0064] Неограничивающие примеры различных типов усилителей проникновения перечислены в таблице 1 ниже. Многие из этих усилителей проникновения могут быть доступны в нескольких различных торговых марках и качествах и их смесях.

Таблица 1. Усилители проникновения

Тип усилителя проникновения	Примеры
Жирные кислоты со средней длиной цепи и их соли	Каприлат натрия, капрат натрия, лаурат натрия, мирилат натрия, пальмитат натрия и стеарат натрия.
Производные жирных кислот или ацилированные аминокислоты	N-[8-(2-Гидроксibenзоил)амино]каприлат (SNAC), 8-(N-2-гидрокси-5-хлорбензоил)аминокаприлат (5-CNAC) и N-(4-хлорсалицилоил)-4-аминобутират (4-CNAB)
Моно-, ди- и триглицериды со средней длиной цепи и их смеси	Каприловый моно-, ди- и триглицерид, каприновый моно-, ди- и триглицерид, глицерилкаприлат и глицерилкапрат
Полиоксиглицериды	Монокаприлат пропиленгликоля, монокапрат пропиленгликоля, каприлокапроилполиоксиглицериды, лауроилполиоксиглицериды (например, LABRASOL®), сложные эфиры жирных кислот полиоксиэтиленглицерина, моно- и диглицериды полиоксиэтилена, глицериды макрогола и лауриловый эфир полиоксиэтилена
Органические кислоты и их соли	Лимонная кислота, винная кислота, глюконовая кислота, щавелевая кислота, герановая кислота и яблочная кислота
Ацилкарнитины	Лауроил-L-карнитин, миристоилкарнитин и пальмитоилкарнитин
Алкилсахариды	N-октил-бета-D-глюкопиранозид, н-додецил-бета-D-мальтозид, тридецил-бета-D-мальтозид, деканоил-N-метилглюкамин и сложные эфиры сахарозы, такие как лаурат сахарозы
Желчные кислоты и их соли	Хенодесоксихолевая кислота, урсодесоксихолевая кислота, таурохенодесоксихолевая кислота, гликодесоксихолевая кислота, таурохолевая кислота, гликохолевая кислота и холевая кислота,
Ароматические спирты	Пропилгаллат
Хелатирующие средства	Этилендиаминтетрауксусная кислота
Полимеры	Поликарбофилы/карбомеры, хитозан и производные, тиолированные полимеры

[0065] В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтические композиции, содержащие форму А капрата натрия. Форма А капрата натрия может характеризоваться по меньшей мере одним из следующих признаков:

- i) спектр широкоугольного рентгеновского рассеяния (WAXS), который включает пик в области от 0,1 до 0,15 \AA^{-1} ;
- ii) спектр широкоугольного рентгеновского рассеяния (WAXS), который включает пик при 0,12 и 0,23 \AA^{-1} ;
- iii) спектр малоугольного рентгеновского рассеяния (SAXS), который включает пик при 0,12 и 0,23 \AA^{-1} ;
- iv) спектр порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), который включает пик при $4^\circ 2\theta$; или
- v) содержание воды менее приблизительно 3,5%, измеренное титрованием по методу Карла Фишера.

[0066] В некоторых вариантах осуществления форму А капрата натрия идентифицируют с помощью малоугольного рентгеновского рассеяния (SAXS). В некоторых вариантах осуществления форму капрата натрия идентифицируют с помощью широкоугольного рентгеновского рассеяния (WAXS). SAXS и WAXS представляют собой методики рассеяния, при которых рентгеновские лучи рассеиваются за счет флуктуаций электронной плотности в образце. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления SAXS и WAXS используют для определения кристаллической структуры. SAXS обычно дифрагирует под меньшим углом, чем WAXS (т. е. расстояние между образцом и детектором больше для SAXS, чем WAXS). Способы приготовления экспериментальной установки SAXS или WAXS известны специалистам в данной области техники. На фиг. 5 показан спектр широкоугольного рентгеновского рассеяния (WAXS) для формы А капрата натрия.

[0067] В некоторых вариантах осуществления форма А капрата натрия имеет пик WAXS в области от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,15 \AA^{-1} . В некоторых вариантах осуществления форма А капрата натрия имеет более одного пика WAXS в области от приблизительно 0,12 до приблизительно 0,23 \AA^{-1} . В некоторых вариантах осуществления форма А капрата натрия имеет пик WAXS при приблизительно 0,12 \AA^{-1} . В некоторых вариантах осуществления форма А капрата натрия имеет пик WAXS при приблизительно 0,23 \AA^{-1} .

[0068] В некоторых вариантах осуществления форма А капрата натрия имеет пик SAXS в области от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,15 \AA^{-1} . В некоторых вариантах осуществления форма А капрата натрия содержит более одного пика SAXS в области от приблизительно 0,12 до приблизительно 0,23 \AA^{-1} . В некоторых вариантах

осуществления форма А капрата натрия имеет пик SAXS при приблизительно $0,12 \text{ \AA}^{-1}$. В некоторых вариантах осуществления форма А капрата натрия имеет пик SAXS при приблизительно $0,23 \text{ \AA}^{-1}$. На фиг. 6 показаны спектры малоуглового рентгеновского рассеяния (SAXS) для формы А капрата натрия.

[0069] В некоторых вариантах осуществления форму А капрата натрия идентифицируют с помощью порошковой рентгеновской дифракции (XRPD). XRPD представляет собой способ дифракции, т. е. рассеяния атомами в плоскостях в упорядоченной кристаллической решетке. В целом, XRPD можно использовать для обнаружения уникальных отпечатков кристаллографических элементарных ячеек, присутствующих в кристаллическом веществе, при этом каждый тип элементарной ячейки проявляется в виде пика в определенном положении на XRPD-дифрактограмме. Таким образом, кристаллические вещества можно различить по их элементарным ячейкам, идентифицируя пики, возникающие на дифракционной рентгенограмме. Способы приготовления экспериментальной установки XRPD известны специалистам в данной области техники.

[0070] В некоторых вариантах осуществления форма А капрата натрия имеет XRPD-дифрактограмму, по сути такую, как показано на фиг. 7. Термин "по сути такой, как показано в" при ссылке, например, на XRPD-дифрактограмму, относится к дифрактограмме, которая не обязательно идентична изображенной в данном документе, но которая находится в пределах экспериментальной ошибки или отклонения при рассмотрении специалистом в данной области техники. В данном документе описаны различные значения для XRPD. Как используется в настоящем изобретении (если не указано иное), все значения положения пика XRPD следует понимать как $\pm 0,5^\circ 2\theta$. В некоторых вариантах осуществления форма А капрата натрия имеет пик XRPD при приблизительно $4^\circ 2\theta$.

[0071] В некоторых вариантах осуществления содержание воды в форме А капрата натрия определяют титрованием по методике Карла Фишера. В титрование по методике Карла Фишера используют кулонометрическое или волюмометрическое титрование для определения следовых количеств воды в образце. Способы проведения титрования по Карлу Фишеру известны специалистам в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления форма А капрата натрия может характеризоваться содержанием воды при титровании по методике Карла Фишера, составляющим ниже 2%, ниже 1,9%, ниже 1,8%, ниже 1,7%, ниже 1,6%, ниже 1,5% или ниже 1,4%. В некоторых вариантах осуществления форма А капрата натрия имеет содержание воды, составляющее от приблизительно 0,4%

до приблизительно 2,0%. В некоторых вариантах осуществления форма А капрата натрия имеет содержание воды, составляющее приблизительно 1%, приблизительно 1,1%, приблизительно 1,2%, приблизительно 1,3%, приблизительно 1,4%, приблизительно 1,5%, приблизительно 1,6%, приблизительно 1,7%, приблизительно 1,8%, приблизительно 1,9% или приблизительно 2,0%.

[0072] Раскрытые в данном документе фармацевтические композиции могут содержать один или несколько усилителей проникновения в количестве от приблизительно 200 мг до приблизительно 1500 мг. В некоторых вариантах осуществления усилитель(и) проникновения присутствует(ют) в количестве от приблизительно 500 мг до приблизительно 1000 мг, например, приблизительно 525 мг, приблизительно 550 мг, приблизительно 575 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 625 мг, приблизительно 650 мг, приблизительно 675 мг, приблизительно 700 мг, приблизительно 725 мг, приблизительно 750 мг, приблизительно 775 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 825 мг, приблизительно 850 мг, приблизительно 875 мг, приблизительно 900 мг, приблизительно 925 мг, приблизительно 950 мг, приблизительно 975 мг и приблизительно 1000 мг.

Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества

[0073] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут дополнительно содержать одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут представлять собой любое соединение или смесь соединений, добавляемых к фармацевтическим композициям, подходящим для пероральной доставки. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества хорошо известны в данной области техники, и их выбор зависит от предполагаемого применения и способа введения фармацевтических композиций. Специалист в данной области техники может выбрать один или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ с учетом конкретных требуемых свойств твердой лекарственной формы для перорального введения. Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество включает, например, разбавители/наполнители, средства, препятствующие слипанию, эмульгаторы, смазывающие вещества, средства, повышающие текучесть/глиданты, разрыхлители, добавки для прессования, связующие вещества, пластификаторы, солубилизаторы, растворители и усилители проникновения, отличные от усилителей проникновения, уже задействованных в раскрытых в данном документе фармацевтических композициях. Фармацевтически приемлемые вспомогательные

вещества, подходящие для применения в данном документе, включают без ограничения примеры, перечисленные ниже. Каждое вспомогательное вещество может быть доступно в нескольких различных торговых марках и качествах и их смесях.

[0074] Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают микрокристаллическую целлюлозу, дикальцийфосфат, лактозу, маннит, стеарилфумарат натрия (PRUV), стеарат магния, коллоидно-гидратированный диоксид кремния, кросповидон, кроскармеллозу натрия, бикарбонат натрия, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу (L-HPC), крахмалгликолят натрия, воду, этанол, изопропиловый спирт или другие растворители, поливинилпирролидон (PVP), гидроксипропилцеллюлозу (HPC), гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), (триметамин) (TRIS), любые соли карбоната, бората, фосфата, винной кислоты, гидроксид магния, оксид магния, бикарбонат натрия, пропилгаллат, альфа-токоферол, бутилированный гидроксианизол (BHA), аскорбиновую кислоту, солютол, полисорбат 80 и этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA).

[0075] Количество вспомогательных веществ в раскрытых в данном документе фармацевтических композициях может варьироваться в диапазонах, общепринятых в данной области техники. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут присутствовать в фармацевтических композициях, раскрытых в данном документе, в количестве в диапазоне от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 600 мг. В определенных вариантах осуществления количество вспомогательного вещества может быть выражено в процентах от веса твердой лекарственной формы. Например, в некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, могут содержать вспомогательные вещества в диапазоне от приблизительно 0,001% до приблизительно 50% по весу твердой лекарственной формы.

Покрывтия

[0076] Как предусмотрено в данном документе, фармацевтические композиции могут представлять собой составы с немедленным, модифицированным или отсроченным высвобождением. Примеры составов с модифицированным или отсроченным высвобождением по настоящему изобретению могут включать одно или несколько гастрорезистентных покрытий, например, внешнее гастрорезистентное или полупроницаемое покрытие, которое может включать полимер покрытия на основе водного/органического растворителя, например гипромеллозы ацетата сукцинат (HPMCAS) или сополимеры метакриловой кислоты (например, EUDRAGIT®), в частности те, которые продаются как материалы для покрытий и их смеси под торговыми

марками EUDRAGIT® L, EUDRAGIT® S, EUDRAGIT® RL, EUDRAGIT® RS.

Гастрорезистентное покрытие может, например, обеспечить фармацевтическим композициям возможность оставаться интактными в жесткой среде желудка с низким pH и растворяться, когда таблетка достигает необходимого отдела кишечника.

[0077] Кроме того, между сердцевинной таблетки и гастрорезистентным покрытием может быть нанесено одно или несколько защитных покрытий, состоящих, например, из НРМС или талька. Под термином "сердцевина таблетки", используемым в данном документе, понимают фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению без какого-либо внешнего покрытия.

[0078] Гастрорезистентное покрытие может присутствовать в фармацевтических композициях, описанных в данном документе, в количестве в диапазоне от приблизительно 0 мг до приблизительно 200 мг, например, от приблизительно 1 мг до приблизительно 150 мг, например, от приблизительно 20 мг до приблизительно 100 мг, например, от приблизительно 5 мг до приблизительно 80 мг. В определенных вариантах осуществления гастрорезистентное покрытие выражено в процентах по весу твердой лекарственной формы, например, от приблизительно 0,0% до приблизительно 10% по весу твердой лекарственной формы, например, от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% по весу твердой лекарственной формы, например, от приблизительно 0,03% до приблизительно 10% по весу твердой лекарственной формы, например, от приблизительно 0,1% до приблизительно 8% по весу твердой лекарственной формы. В определенных вариантах осуществления гастрорезистентное покрытие составляет от приблизительно 0,3% до приблизительно 0,7%, например, приблизительно 0,6%, а в некоторых вариантах осуществления приблизительно 0,64% по весу твердой лекарственной формы. В других вариантах осуществления гастрорезистентное покрытие составляет приблизительно 5,0%, или приблизительно 6,0%, или приблизительно 7,0%, а в некоторых вариантах осуществления приблизительно 0,64% по весу твердой лекарственной формы. Фармацевтические композиции, содержащие защитные покрытия, могут содержать от приблизительно 0 до приблизительно 200 мг защитного покрытия.

Таблица 3. Пример гастрорезистентных покрытий для твердых лекарственных форм для перорального введения (например, таблеток или капсул)

Пример гастрорезистентного покрытия	% по весу
Глицеринмоностеарат 40-55 типа II	0,3
Метакриловая кислота – сополимер этилакрилата (1:1), дисперсия 30%	6,4
Полисорбат 80	0,03
Триэтилцитрат	0,64

Способы лечения посредством перорального введения одного или нескольких ASO

[0080] В данном документе предусмотрены способы перорального введения одного или нескольких ASO. В по меньшей мере одном варианте осуществления в данном документе раскрыты способы лечения субъекта, включающие пероральное введение одного или нескольких ASO или их фармацевтически приемлемой соли и одного или нескольких усилителей проникновения в твердой лекарственной форме субъекту, нуждающемуся в этом.

[0081] В определенных вариантах осуществления раскрыты способы уменьшения трансляции транскрипта нуклеиновой кислоты в белки, участвующие в различных патологических процессах у субъекта, включающие пероральное введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемую соль и один или несколько усилителей проникновения. В по меньшей мере одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит:

[0082] В определенных вариантах осуществления раскрыты способы лечения, предупреждения или облегчения проявлений заболевания, ассоциированного с PCSK9, у субъекта, включающие пероральное введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемую соль и один или несколько усилителей проникновения. В по меньшей мере одном варианте осуществления один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемая соль нацелены на нуклеиновую кислоту PCSK9 и содержат последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1. В другом варианте осуществления один или несколько усилителей проникновения представляют собой капрат натрия. В еще одном варианте осуществления один или несколько ASO представляют собой ION-863633. В по меньшей мере одном варианте осуществления один или несколько ASO представляют собой

натриевую соль ION-863633. В еще одном варианте осуществления один или несколько усилителей проникновения представляют собой форму А капрата натрия.

[0083] Примеры заболеваний, ассоциированных с PCSK9, поддающихся лечению, предупреждению и/или облегчению проявлений с помощью способов, предусмотренных в данном документе, включают сердечно-сосудистое заболевание, дислипидемию, смешанную дислипидемию, гиперхолестеринемию, снижение уровня холестерина LDL и снижение уровня атерогенного аполипопротеина (а) [Lp(a)].

[0084] В определенных вариантах осуществления раскрыты способы снижения уровней холестерина LDL у субъекта, включающие пероральное введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемую соль и один или несколько усилителей проникновения. В по меньшей мере одном варианте осуществления один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемая соль нацелены на нуклеиновую кислоту PCSK9 и содержат последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1. В другом варианте осуществления один или несколько усилителей проникновения представляют собой капрат натрия. В еще одном варианте осуществления один или несколько ASO представляют собой ION-863633. В по меньшей мере одном варианте осуществления один или несколько ASO представляют собой натриевую соль ION-863633. В еще одном варианте осуществления один или несколько усилителей проникновения представляют собой форму А капрата натрия.

[0085] Фармацевтические композиции, содержащие один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемую соль и один или несколько усилителей проникновения, также раскрыты для применения в лечении для снижения уровней холестерина LDL у субъекта в соответствии с настоящим изобретением. В по меньшей мере одном варианте осуществления один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемая соль нацелены на нуклеиновую кислоту PCSK9 и содержат последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1. В другом варианте осуществления один или несколько усилителей проникновения представляют собой капрат натрия. В еще одном варианте осуществления один или несколько ASO представляют собой ION-863633. В по меньшей мере одном варианте осуществления один или несколько ASO представляют собой натриевую соль ION-863633. В еще одном варианте осуществления один или несколько усилителей проникновения представляют собой форму А капрата натрия.

[0086] В определенных вариантах осуществления раскрыты способы снижения уровней Lp(a) у субъекта, включающие пероральное введение субъекту фармацевтической

композиции, содержащей один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемую соль и один или несколько усилителей проникновения. В по меньшей мере одном варианте осуществления один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемая соль нацелены на нуклеиновую кислоту PCSK9 и содержат последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1. В другом варианте осуществления один или несколько усилителей проникновения представляют собой капрат натрия. В еще одном варианте осуществления один или несколько ASO представляют собой ION-863633. В по меньшей мере одном варианте осуществления один или несколько ASO представляют собой натриевую соль ION-863633. В еще одном варианте осуществления один или несколько усилителей проникновения представляют собой форму А капрата натрия.

[0087] Фармацевтические композиции, содержащие один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемую соль и один или несколько усилителей проникновения, также раскрыты для применения в снижении уровней Lp(a) у субъекта в соответствии с настоящим изобретением. В по меньшей мере одном варианте осуществления один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемая соль нацелены на нуклеиновую кислоту PCSK9 и содержат последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1. В другом варианте осуществления один или несколько усилителей проникновения представляют собой капрат натрия. В еще одном варианте осуществления один или несколько ASO представляют собой ION-863633. В по меньшей мере одном варианте осуществления один или несколько ASO представляют собой натриевую соль ION-863633. В еще одном варианте осуществления один или несколько усилителей проникновения представляют собой форму А капрата натрия.

[0088] В определенных вариантах осуществления раскрыты способы индуцирования активности рецепторов LDL (LDL-R) у субъекта, включающие пероральное введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемую соль и один или несколько усилителей проникновения. В по меньшей мере одном варианте осуществления один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемая соль нацелены на нуклеиновую кислоту PCSK9 и содержат последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1. В другом варианте осуществления один или несколько усилителей проникновения представляют собой капрат натрия. В еще одном варианте осуществления один или несколько ASO представляют собой ION-863633. В по меньшей мере одном варианте осуществления один или несколько ASO представляют собой натриевую соль ION-

863633. В еще одном варианте осуществления один или несколько усилителей проникновения представляют собой форму А капрата натрия.

[0089] Фармацевтические композиции, содержащие один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемую соль и один или несколько усилителей проникновения, также раскрыты для применения в индуцировании активности рецептора LDL (LDL-R) у субъекта, которое предусматривает пероральное введение субъекту фармацевтической композиции по настоящему изобретению. В по меньшей мере одном варианте осуществления один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемая соль нацелены на нуклеиновую кислоту PCSK9 и содержат последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1. В другом варианте осуществления один или несколько усилителей проникновения представляют собой капрат натрия. В еще одном варианте осуществления один или несколько ASO представляют собой ION-863633. В по меньшей мере одном варианте осуществления один или несколько ASO представляют собой натриевую соль ION-863633. В еще одном варианте осуществления один или несколько усилителей проникновения представляют собой форму А капрата натрия.

[0090] В определенных вариантах осуществления раскрыты способы регулирования гомеостаза рецептор LDL-холестерин LDL у субъекта, включающие пероральное введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемую соль и один или несколько усилителей проникновения. В по меньшей мере одном варианте осуществления один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемая соль нацелены на нуклеиновую кислоту PCSK9 и содержат последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1. В другом варианте осуществления один или несколько усилителей проникновения представляют собой капрат натрия. В еще одном варианте осуществления один или несколько ASO представляют собой ION-863633. В по меньшей мере одном варианте осуществления один или несколько ASO представляют собой натриевую соль ION-863633. В еще одном варианте осуществления один или несколько усилителей проникновения представляют собой форму А капрата натрия.

[0091] Фармацевтические композиции, содержащие один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемую соль и один или несколько усилителей проникновения, также раскрыты для применения в регулировании гомеостаза рецептор LDL-холестерин LDL у субъекта, которое предусматривает пероральное введение субъекту фармацевтической композиции по настоящему изобретению. В по меньшей мере одном варианте осуществления один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемая

соль нацелены на нуклеиновую кислоту PCSK9 и содержат последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 1. В другом варианте осуществления один или несколько усилителей проникновения представляют собой капрат натрия. В еще одном варианте осуществления один или несколько ASO представляют собой ION-863633. В по меньшей мере одном варианте осуществления один или несколько ASO представляют собой натриевую соль ION-863633. В еще одном варианте осуществления один или несколько усилителей проникновения представляют собой форму А капрата натрия.

[0092] В определенных вариантах осуществления раскрыты способы лечения, предупреждения или облегчения проявлений заболевания, ассоциированного с PNPLA3, у субъекта, включающие пероральное введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемую соль и один или несколько усилителей проникновения. В по меньшей мере одном варианте осуществления один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемая соль нацелены на нуклеиновую кислоту PNPLA3 и содержат последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 2. В другом варианте осуществления один или несколько усилителей проникновения представляют собой капрат натрия. В еще одном варианте осуществления один или несколько ASO представляют собой ION-975616. В по меньшей мере одном варианте осуществления один или несколько ASO представляют собой натриевую соль ION-975616. В еще одном варианте осуществления один или несколько усилителей проникновения представляют собой форму А капрата натрия.

[0093] Примеры заболеваний, ассоциированных с PNPLA3, поддающихся лечению, предупреждению и/или облегчению проявления симптомов с помощью способов, представленных в данном документе, включают заболевание печени, неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), цирроз печени, гепатоцеллюлярную карциному, алкогольное заболевание печени, алкогольный стеатогепатит (ASH), гепатит, вызванный HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз и/или первичный склерозирующий холангит.

[0094] В определенных вариантах осуществления заболевание, связанное с PNPLA3, поддающееся лечению, предупреждению и/или облегчению с помощью способов, представленных в данном документе, включает NAFLD, стеатоз, NASH и цирроз печени.

[0095] В определенных вариантах осуществления раскрыты способы уменьшения и/или подавления повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, воспаления печени, рубцевания или цирроза печени, печеночной недостаточности, увеличения печени,

повышения уровня трансаминаз или накопления жира в печени у субъекта, включающие пероральное введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемую соль и один или несколько усилителей проникновения. В по меньшей мере одном варианте осуществления один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемая соль нацелены на нуклеиновую кислоту PNPLA3 и содержат последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 2. В другом варианте осуществления один или несколько усилителей проникновения представляют собой капрат натрия. В еще одном варианте осуществления один или несколько ASO представляют собой ION-975616. В по меньшей мере одном варианте осуществления один или несколько ASO представляют собой натриевую соль ION-975616. В еще одном варианте осуществления один или несколько усилителей проникновения представляют собой форму А капрата натрия.

[0096] Фармацевтические композиции, содержащие один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемую соль и один или несколько усилителей проникновения, также раскрыты для применения в лечении с целью уменьшения и/или подавления повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, воспаления печени, рубцевания или цирроза печени, печеночной недостаточности, увеличения печени, повышенного уровня трансаминаз или накопления жира в печени у субъекта в соответствии с настоящим изобретением. В по меньшей мере одном варианте осуществления один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемая соль нацелены на нуклеиновую кислоту PNPLA3 и содержат последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 2. В другом варианте осуществления один или несколько усилителей проникновения представляют собой капрат натрия. В еще одном варианте осуществления один или несколько ASO представляют собой ION-975616. В по меньшей мере одном варианте осуществления один или несколько ASO представляют собой натриевую соль ION-975616. В еще одном варианте осуществления один или несколько усилителей проникновения представляют собой форму А капрата натрия.

[0097] В определенных вариантах осуществления раскрыты способы уменьшения и/или подавления повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, воспаления печени, рубцевания или цирроза печени, печеночной недостаточности, увеличения печени, повышения уровня трансаминаз или накопления жира в печени у субъекта, включающие пероральное введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемую соль и один или несколько усилителей проникновения. В по меньшей мере одном варианте осуществления один или

несколько ASO или их фармацевтически приемлемая соль нацелены на нуклеиновую кислоту PNPLA3 и содержат последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 2. В другом варианте осуществления один или несколько усилителей проникновения представляют собой капрат натрия. В еще одном варианте осуществления один или несколько ASO представляют собой ION-975616. В по меньшей мере одном варианте осуществления один или несколько ASO представляют собой натриевую соль ION-975616. В еще одном варианте осуществления один или несколько усилителей проникновения представляют собой форму А капрата натрия.

[0098] Фармацевтические композиции, содержащие один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемую соль и один или несколько усилителей проникновения, также раскрыты для применения с целью уменьшения и/или подавления повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, воспаления печени, рубцевания или цирроза печени, печеночной недостаточности, увеличения печени, повышенного уровня трансаминаз или накопления жира в печени у субъекта в соответствии с настоящим изобретением. В по меньшей мере одном варианте осуществления один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемая соль нацелены на нуклеиновую кислоту PNPLA3 и содержат последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 2. В другом варианте осуществления один или несколько усилителей проникновения представляют собой капрат натрия. В еще одном варианте осуществления один или несколько ASO представляют собой ION-975616. В по меньшей мере одном варианте осуществления один или несколько ASO представляют собой натриевую соль ION-975616. В еще одном варианте осуществления один или несколько усилителей проникновения представляют собой форму А капрата натрия.

[0099] В определенных вариантах осуществления раскрыты способы уменьшения и/или подавления повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, воспаления печени, рубцевания или цирроза печени, печеночной недостаточности, увеличения печени, повышения уровня трансаминаз или накопления жира в печени у субъекта, включающие пероральное введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемую соль и один или несколько усилителей проникновения. В по меньшей мере одном варианте осуществления один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемая соль нацелены на нуклеиновую кислоту PNPLA3 и содержат последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 2. В другом варианте осуществления один или несколько усилителей проникновения представляют собой капрат натрия. В еще одном варианте осуществления один или

несколько ASO представляют собой ION-975616. В по меньшей мере одном варианте осуществления один или несколько ASO представляют собой натриевую соль ION-975616. В еще одном варианте осуществления один или несколько усилителей проникновения представляют собой форму А капрата натрия.

[00100] Фармацевтические композиции, содержащие один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемую соль и один или несколько усилителей проникновения, также раскрыты для применения с целью уменьшения и/или подавления повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, воспаления печени, рубцевания или цирроза печени, печеночной недостаточности, увеличения печени, повышенного уровня трансаминаз или накопления жира в печени у субъекта, которое предусматривает пероральное введение субъекту фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением. В по меньшей мере одном варианте осуществления один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемая соль нацелены на нуклеиновую кислоту PNPLA3 и содержат последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 2. В другом варианте осуществления один или несколько усилителей проникновения представляют собой капрат натрия. В еще одном варианте осуществления один или несколько ASO представляют собой ION-975616. В по меньшей мере одном варианте осуществления один или несколько ASO представляют собой натриевую соль ION-975616. В еще одном варианте осуществления один или несколько усилителей проникновения представляют собой форму А капрата натрия.

[00101] В определенных вариантах осуществления раскрыты способы регулирования повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, воспаления печени, рубцевания или цирроза печени, печеночной недостаточности, увеличения печени, повышения уровня трансаминаз или накопления жира в печени у субъекта, включающие пероральное введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемую соль и один или несколько усилителей проникновения. В по меньшей мере одном варианте осуществления один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемая соль нацелены на нуклеиновую кислоту PNPLA3 и содержат последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 2. В другом варианте осуществления один или несколько усилителей проникновения представляют собой капрат натрия. В еще одном варианте осуществления один или несколько ASO представляют собой ION-975616. В по меньшей мере одном варианте осуществления один или несколько ASO представляют собой натриевую соль ION-

975616. В еще одном варианте осуществления один или несколько усилителей проникновения представляют собой форму А капрата натрия.

[00102] Фармацевтические композиции, содержащие один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемую соль и один или несколько усилителей проникновения, также раскрыты для применения с целью регулирования повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, воспаления печени, рубцевания или цирроза печени, печеночной недостаточности, увеличения печени, повышенного уровня трансаминаз или накопления жира в печени у субъекта, которое предусматривает пероральное введение субъекту фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением. В по меньшей мере одном варианте осуществления один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемая соль нацелены на нуклеиновую кислоту PNPLA3 и содержат последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 2. В другом варианте осуществления один или несколько усилителей проникновения представляют собой капрат натрия. В еще одном варианте осуществления один или несколько ASO представляют собой ION-975616. В по меньшей мере одном варианте осуществления один или несколько ASO представляют собой натриевую соль ION-975616. В еще одном варианте осуществления один или несколько усилителей проникновения представляют собой форму А капрата натрия.

[00103] Субъекты, которым можно перорально вводить один или несколько ASO или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько усилителей проникновения в соответствии с различными способами, описанными в данном документе, включают млекопитающих, например, людей, собак, кошек, приматов и т. д. В по меньшей мере одном варианте осуществления субъектом является человек.

[00104] В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, можно вводить перорально один раз в день. В определенных вариантах осуществления фармацевтический состав вводят перорально два раза в день.

ПРИМЕРЫ

[00105] Хотя определенные фармацевтические композиции и способы, описанные в данном документе, были конкретно описаны в соответствии с некоторыми вариантами осуществления, нижеследующие примеры служат только для иллюстрации фармацевтических композиций, описанных в данном документе, и не подразумевают их ограничение. Каждый из литературных источников, указанных в настоящей заявке, включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Будет понятно,

что если указаны типичные или иллюстративные условия осуществления способа (т. е. значения температуры реакции, значения времени, растворители, значения давления и т. д.), также можно применять другие условия осуществления способа, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут изменяться в зависимости от конкретных применяемых реагентов или растворителей, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области техники.

ПРИМЕР 1. ПОЛУЧЕНИЕ ТАБЛЕТОК, СОДЕРЖАЩИХ ФОРМУ А КАПРАТА НАТРИЯ И ASO PCSK9 (ION 863633)

[00106] Получение формы А капрата натрия

Декановую кислоту растворяли в метаноле с последующим добавлением твердого бикарбоната натрия (контроль pH IPC). Суспензию нагревали с обратным холодильником. Затем полученный раствор охлаждали до температуры окружающей среды для кристаллизации. Твердые вещества собирали посредством центрифугирования, высушивали и, наконец, измельчали.

[00107] Получение таблетки, содержащей форму А капрата натрия и ASO PCSK9 (ION 863633)

[00108] Необходимое количество формы А капрата натрия и маннита отвешивали в смеситель с большими сдвиговыми усилиями объемом 60 л. Два компонента смешивали в сухом виде в течение 1 минуты в смесителе с большими сдвиговыми усилиями при скорости вращения лопастной мешалки 160 об./мин. В ходе непрерывного перемешивания в смесителе с большими сдвиговыми усилиями добавляли этанол до достижения соответствующей степени грануляции. После грануляции влажные гранулы переносили в сушилку с псевдооживленным слоем и высушивали при температуре на входе 70°C до тех пор, пока не были достигнуты заданные потери при высушивании гранул (<1,8%). Высушенные гранулы перемалывали через конусную мельницу с размером ячейки 1 мм. Измельченные гранулы затем смешивали в диффузионном смесителе на 160 л с ASO PCSK9 (ION 863633), коллоидно-гидратированным диоксидом кремния (через ячейки размером 0,5 мм) и стеарилфумаратом натрия (через ячейки с размером 0,5 мм) в течение 11 минут при скорости вращения 30 об./мин. Конечную смесь гранул прессовали в таблетки с сердцевинной без покрытия с применением роторного таблеточного пресса с восемью станциями. Таблетки без покрытия затем покрывали гастрорезистентным покрытием (просеянным через ячейки с размером 0,25 мм) в лотковой машине для нанесения покрытия (формат барабана на 5 кг) при температуре на входе от 50°C до 65°C. Блок-схема процесса схематично показана на фиг. 1. Профиль растворения таблеток,

содержащих форму А капрата натрия и ASO PCSK9 (ION 863633), показан на фиг. 2. График показывает, что имеет место одновременное высвобождение (растворение) ASO (AZD6615 представляет собой PCSK9 ASO (ION 863633) в этом примере) и формы А капрата натрия из таблеток в одно и то же время при pH 6,8 (имитируя состояние тонкого кишечника), что позволяет максимально увеличить абсорбцию.

ПРИМЕР 2. ВОЗДЕЙСТВИЕ GALNAC ASO НА ПЛАЗМУ КРОВИ И ПЕЧЕНЬ ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ДОЗИРОВАНИИ СОБАКАМ

[00109] Воздействие на плазму крови и печень измеряли при ежедневном пероральном дозировании таблетки, содержащей 700 мг капрата натрия, в состав которой входили 3 или 20 мг ASO PCSK9 (ION 863633) в течение 7 или 28 дней у собак породы бигль. В качестве контроля использовали однократное ежедневное SC введение 1 мг/кг. Вывод о биодоступности в плазме крови основан на площади под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени (AUC) в течение 24 часов, тогда как вывод о биодоступности в тканях основан на образцах, взятых через 24 часа после последней дозы. См. таблицу 4 ниже для сравнения воздействия на плазму крови и печень

Таблица 4. Воздействие ASO PCSK9 (ION 863633) на плазму крови и печень при пероральном введении собакам. Вывод о биодоступности в плазме крови основан на AUC в течение 24 часов, тогда как вывод о биодоступности в тканях основан на образцах, взятых через 24 часа после последней дозы.

Путь введения Состав	Суточная доза (мг)	Время (день)	Плазма крови, AUC _{0-t} Среднее значение (нг/мл х ч.; ± SEM)	Воздействие на печень через 24 часа после последней дозы (мкг/г; ±SEM)	Соотношение (плазма крови/печень)	Биодоступность в плазме крови* (%; ±SEM)	Биодоступность в печени* (%; ±SEM)
SC (n=2) раствор	1	7	60,2±н/о	10,8±н/о	5,6	н/о	н/о
перорально (n=5) Таблетка	20	7	18,3±5,6	15,0±3,6	1,2	1,5±0,46	7,0±0,74
SC (n=2) раствор	1	28	68,0±н/о	24,4±н/о	2,8	н/о	н/о
перорально (n=5) Таблетка	3	28	4,44±0,62	5,14±1,6	0,86	2,2±0,30	7,0±1,0
перорально (n=5) Таблетка	20	28	23,5±2,2	36,0±14	0,65	1,7±0,16	7,4±1,2

* по сравнению с ежедневным SC введением 1 мг в течение той же продолжительности

[00110] Результаты. Соотношение плазма крови/печень смещается между подкожным и пероральным дозированием в сторону более высокого относительного воздействия на печень после перорального дозирования. Данные подтверждают, что прямая доставка ASO в воротную вену посредством пероральной доставки дает дополнительные преимущества от экстракции при первом прохождении, т. е. соединение более эффективно распределяется в целевой ткани/печени по сравнению с плазмой крови (как видно из таблицы 4 выше). Избирательное поглощение печенью дополнительно поддерживается ограниченной биодоступностью в почках на уровне 1-2%, в том же диапазоне, что и биодоступность в плазме крови, как показано на фиг. 3.

[00111] Экспериментальная часть. ASO PCSK9 (ION-863633) ежедневно вводили 19 самцам породы бигль в виде таблетки для перорального применения или в виде раствора для SC введения в течение 7 или 28 дней. Перорально вводимые дозы составляли 3 (n=5) или 20 (n=10) мг/день, при этом половину животных, получавших высокие дозы, умерщвляли после 7 дней дозирования. SC доза составляла 1 мг/день (n=4), и половину этих животных также умерщвляли через 7 дней после дозирования. За тридцать минут или меньше до введения таблеток раствор 0,1 М HCl/KCl вводили перорально с помощью одноразового катетера, прикрепленного к пластиковому шприцу, в объеме 30 мл. При введении таблетку помещали как можно глубже в горло (с помощью пальцев), после чего с помощью шприца вводили в рот водопроводную воду (10 мл), чтобы стимулировать проглатывание таблетки. SC дозу вводили в лопаточную и среднедорсальную области. Воздействие на плазму крови оценивали на 1, 7 и 28 день путем взятия образцов крови из яремной вены в течение 24 часов после введения дозы. Раствор для SC введения содержал PCSK9 ASO (ION 863633) 1 мг/мл в PBS pH 7,4 (10 мМ фосфат + 150 мМ NaCl).

ПРИМЕР 3. ДАННЫЕ О КРЫСАХ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ ПОЛЕЗНЫЙ ЭФФЕКТ ОТ ПЕРВОГО ПРОХОЖДЕНИЯ

[00112] Поскольку ASO PCSK9 (ION 863633) не активен у грызунов, авторы настоящего изобретения также использовали специфический для крыс GalNAc-конъюгированный ASO *Malat-1* (16-мерный cEt, конъюгированный с GalNAc3, направленный на *Malat-1*; ION-704361), который имеет ту же химическую структуру, что и ASO PCSK9 (ION 863633), для подтверждения взаимодействия с мишенью в форме нокдауна mRNA после энтерального (И) введения растворов, содержащих ASO и усилитель проникновения. См. таблицу 5 ниже.

Таблица 5. Биодоступность в печени и продуктивное поглощение печенью измеряли путем нокдауна mRNA для однократной дозы ASO PCSK9 (ION 863633) или ION-704361,

вводимых крысам либо SC, либо IJ. Вывод о биодоступности в тканях основан на образцах, взятых через 48 часов после последней дозы.

Соединение	Биодоступность в печени* (%; 5-й и 95-й процентиля)	Продуктивная биодоступность** (%;5-й и 95-й процентиля)
ASO PCSK9 (n=16)	5,3 (4,2-6,2)	
ION-704361 (n=16)	5,0 (4,3-5,9)	29 (10-100)

* вывод сделан на основании воздействий на ткани печени при IJ введении по сравнению с SC введением

** целевое взаимодействие (нокдаун mRNA) при IJ введении по сравнению с SC введением

[00113] Результаты. Данные показывают, что продуктивное поглощение целевыми клетками еще более выражено после IJ введения растворов по сравнению с анализом биодоступности в печени на основе общего воздействия на ткани печени. Это подтверждает гипотезу о том, что пероральное дозирование и экстракция при первом прохождении полезны для поглощения GalNAc-ASO печенью.

[00114] Экспериментальная часть. Авторы настоящего изобретения использовали ASO с аналогичной химической структурой (16-мерный cEt, конъюгированный с GalNAc3), нацеленные на *Malat-1* крысы (ION-704361) или *PCSK9* человека. Специфический ASO для крыс позволил измерить как воздействие на печень, так и целевое взаимодействие, в то время как для специфического для человека ASO PCSK9 (ION 863633) наблюдали только воздействие на печень. Самцов крыс Sprague Dawley в возрасте от 6 до 8 недель и весом 200-250 г с хирургически имплантированным катетером IJ подвергали воздействию ION-704361 или ASO PCSK9 (ION 863633) с использованием однократной дозы IJ или SC (n=4 на группу). Всех животных умерщвляли через 48 часов. Капрат натрия в дозе 300 мг/кг использовали как усилитель проникновения при IJ введении. ASO и капрат натрия вводили в виде растворов. Образцы плазмы крови и ткани печени собирали через 48 часов. Гибридизационный ELISA выполняли для плазмы крови и анализ LC-MS/MS для ткани. ION-863633 и ION-704361 LLOQ в плазме крови: 0,15 нМ. Неконъюгированный ASO PCSK9 (ION 848833) и ION-704361 LLOQ в ткани: 0,054 и 0,0269 мг/г соответственно. Для всех тканей проводили иммуногистохимический анализ, окрашивание гематоксилином и эозином и гибридизацию *in situ*. Экспрессию мРНК

Malat-1 и нокдаун в печени оценивали с помощью ПЦР в реальном времени, и сообщали об относительных уровнях по отношению к контрольной группе с SC введением.

[00115] Сгенерированные данные анализировали следующими способами.

Биодоступность при IJ введении по сравнению с таковой при SC введении была основана на линейной регрессии данных для каждого пути введения отдельно и рассчитана на терапевтически релевантном уровне воздействия на печень или целевого взаимодействия. Линейная регрессия показана пунктирными линиями, а уровень для расчета биодоступности сплошными линиями на фиг. 4А, В и D. На фиг. 4С планки погрешностей обозначают стандартное отклонение, а горизонтальные полосы указывают на существенные различия между обработками ($***p \leq 0,005$) для теста Тьюки на достоверно значимые различия. Продуктивная биодоступность при введении IJ по сравнению с таковой при введении SC составила 29% (10%, 100%; 5-й и 95-й процентиля). На фиг. 4С ось x прервана, чтобы можно было включить контрольные группы с уровнем дозы 0. На фиг. 4D показаны отдельные данные с фиг. 4С в зависимости от дозы. Неопределенность оценок параметров определяли путем бутстрэппинга, выборки одиночных измерений случайным образом с заменой в каждом эксперименте.

ПРИМЕР 4. ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НА ЛЮДЯХ

[00116] Запланированы клинические испытания ASO PCSK9 (ION 863633) в виде твердой лекарственной формы на пациентах для установления безопасных и переносимых доз твердой лекарственной формы. Воздействие на плазму крови и уровни PCSK9 (соответствует воздействию на печень) будут измеряться при ежедневном пероральном дозировании 1–3 таблеток, каждая из которых содержит 700 мг капрата натрия, который составлен с 5, 10, 20 или 40 мг ASO PCSK9 (ION-863633), после однократной дозы, а также после многократного приема один раз в день в течение 28 дней у субъектов-людей. Период полувыведения в тканях ASO PCSK9 составляет порядка двух недель. Поэтому не ожидается, что однократная доза значительно снизит уровни PCSK9 в плазме крови, в то время как дозирование в течение 28 дней приведет к накоплению лекарственного средства в печени и выраженному снижению уровней PCSK9 и LDL.

ПРИМЕР 5. ПОЛУЧЕНИЕ ТАБЛЕТОК, СОДЕРЖАЩИХ ФОРМУ А КАПРАТА НАТРИЯ И ASO PNPLA3 (ION 975616)

[00117] **Получение формы А капрата натрия**

[00118] Метанол (234 л) и воду (12,3 л) добавляли к предварительно расплавленной декановой кислоте (24,6 кг, 143 моль) и бикарбонату натрия (11,0 кг, 131 моль).

Реакционную смесь нагревали при $65 \pm 5^\circ\text{C}$ и перемешивали в течение по меньшей мере 16

часов. По окончании реакции (декановая кислота ≤ 3 мг/мл) реакционный раствор фильтровали через фильтр доочистки. Температуру доводили до $50 \pm 5^\circ\text{C}$, смесь охлаждали ($5^\circ\text{C}/\text{ч.}$) до $27 \pm 3^\circ\text{C}$ и добавляли трет-бутилметиловый эфир (ТБМЕ, 492 л). Температуру доводили до $25 \pm 5^\circ\text{C}$ и раствор перемешивали по меньшей мере 12 часов. Твердые вещества собирали с помощью центрифугирования и промывали ТБМЕ (123 литра). Твердые вещества высушивали при пониженном давлении при $50 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение по меньшей мере 12 часов (потери при высушивании, $\text{LoD} \leq 2,0\%$) с получением 20,99 кг целевого продукта, выход 81,3%, LoD 0,6%.

[00119] Пример 5А (состав 1). Таблетки, содержащие форму А капрата натрия, микрокристаллическую целлюлозу и ASO PNPLA3 (ION 975616)

[00120] 1200 г формы А капрата натрия добавляли в оборудование для интенсивного смешивания и перемешивали всухую при скорости лопастной мешалки 250 об./мин. и скорости измельчителя 1500 об./мин. в течение 1 мин. перед добавлением 600 г абсолютного этанола (30 мл/мин.). После завершения добавления полученный материал перемешивали еще 1 мин. Материал высушивали в течение ночи в вытяжном шкафу при температуре окружающей среды до $< \text{LoD}$ 1,5%. Высушенный материал измельчали с помощью Quadro comil, оснащенного истирателем с сеткой на 0,061 дюйма и угловой лопастной мешалкой при 2000 об./мин.

[00121] Форму А капрата натрия (45,7 г), микрокристаллическую целлюлозу (Avicel PH-102, 2,5 г) и ASO PNPLA3 (ION 975616) (1,8 г, 77,9%) (пропущенные через ячейки с размером 250 мкм) предварительно смешивали вручную ложкой, в металлической посуде объемом 1 л в течение 1 мин. Дополнительное перемешивание проводили в турбулентном смесителе в течение 10 мин. Материал прессовали "как есть" в таблеточном прессе с пределом прочности при растяжении 1,4 МПа (766 мг, 8,5 мм x 17 мм).

[00122] Пример 5В (состав 2). Таблетки, содержащие форму А капрата натрия, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, стеарилфумарат натрия и ASO PNPLA3 (ION 975616)

[00123] Форму А капрата натрия (7700 г) и маннит ((Pearlitol 100SD, 3300 г) взвешивали в смесителе на 60 л с большими сдвиговыми усилиями. Два компонента смешивали всухую в течение 3 минут при скорости лопастной мешалки 140 об./мин. При непрерывном перемешивании добавляли этанол (4050 г) до достижения соответствующей степени грануляции. После грануляции влажные гранулы переносили в сушилку с псевдооживленным слоем и высушивали при температуре на входе 70°C до тех пор, пока не были достигнуты заданные потери при высушивании гранул ($< 1,8\%$). Высушенные

гранулы перемалывали через конусную мельницу с размером ячейки 1,27 мм. LoD после измельчения составляли 0,5% по весу.

[00124] Высушенные гранулы в верхней части (47,8 г), микрокристаллическую целлюлозу (Avicel PH-102, 2,5 г), диоксид кремния (Syloid 244FP, 0,5 г) и ASO PNPLA3 (ION 975616) (1,25 г, 77,9%), пропускали через ячейки с размером 250 мкм, предварительно перемешивали в металлическом сосуде объемом 1 л в течение 1 мин. вручную ложкой, дополнительное перемешивание проводили в турбулентном смесителе в течение 10 мин. Стеарилфумарат натрия (1,0 г) добавляли к приблизительно 10 г полученной выше смеси и предварительно перемешивали в течение 1 мин. вручную ложкой, добавляли оставшееся количество указанной выше смеси и дополнительно перемешивали вручную ложкой в течение 2 мин. Материал прессовали "как есть" в таблеточном прессе с пределом прочности при растяжении 2,0 МПа (1117 мг, 9,5 мм x 20 мм).

[00125] ПРИМЕР 6. ДАННЫЕ ПО ОБЕЗЬЯНАМ *IN VIVO* ПОСЛЕ МНОГОКРАТНОГО ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ASO PCSK9 (ION 863633)

[00126] Переносимость высоких доз таблеток ASO PCSK9 (ION 863633) здоровыми яванскими макаками после ежедневного перорального введения изучали в ходе 14-дневного исследования. ASO PCSK9 (ION 863633) составляли в виде таблетки, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, с капратом натрия (14 мг ASO PCSK9 (ION 863633) + 500 мг капрата натрия) в дозах 2, 3 или 4 таблетки в день. На фиг. 8 показано, что уровень холестерина LDL в плазме крови снижался на 45-50% на 14-й день (средний уровень до введения дозы составлял $55 \pm 2,7$ мг/дл (среднее значение \pm стандартная ошибка среднего)). Снижение не зависело от уровня дозы, отражая высокие дозы, использованные в исследовании. Нежелательных явлений в отношении клинических наблюдений, массы тела, потребления пищи, гематологии, коагуляции, клинической химии, массы органов, макроскопической и микроскопической патологии не наблюдали. Отдельные случаи рвоты наблюдались сразу после введения дозы у всех животных, получавших дозу ≥ 42 мг/день. Причина рвоты была сочтена процедурной по происхождению, поскольку не было никаких признаков присутствия таблеток в рвотных массах.

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция, содержащая
 - A) один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемую соль;
 - B) один или несколько усилителей проникновения;
 - C) одно или несколько дополнительных фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и
 - D) одно или несколько дополнительных покрытий.
2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемая соль предусматривают по меньшей мере один конъюгат с GalNAc.
3. Фармацевтическая композиция по п. 1, где один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемая соль нацелены на нуклеиновую кислоту PCSK9 и имеют последовательность нуклеиновых оснований, содержащую SEQ ID NO: 1.
4. Фармацевтическая композиция по п. 3, где ASO представляет собой соединение, выбранное из ION 863633 и ION 848833, или его фармацевтически приемлемую соль.
5. Фармацевтическая композиция по п. 1, где один или несколько усилителей проникновения выбраны из жирных кислот со средней длиной цепи и их солей.
6. Фармацевтическая композиция по п. 5, где один или несколько усилителей проникновения выбраны из каприлата натрия, капрата натрия, лаурата натрия, миристата натрия, пальмитата натрия и стеарата натрия.
7. Фармацевтическая композиция по п. 6, где один или несколько усилителей проникновения представляют собой капрат натрия.
8. Фармацевтическая композиция по п. 7, где один или несколько усилителей проникновения представляют собой форму А капрата натрия.
9. Фармацевтическая композиция по п. 1, где композиция содержит
 - A) ASO, выбранный из ION 863633 и ION 848833, или его фармацевтически приемлемую соль, присутствующие в количестве в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 100 мг;
 - B) форму А капрата натрия, присутствующую в количестве в диапазоне от приблизительно 10 до приблизительно 1000 мг;
 - C) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, присутствующих в количестве в диапазоне от приблизительно 0 мг до приблизительно 600 мг; и

D) одно или несколько дополнительных покрытий, присутствующих в количестве в диапазоне от приблизительно 0 мг до приблизительно 100 мг.

10. Способ лечения, предупреждения или облегчения проявлений заболевания, ассоциированного с PCSK9, у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по п. 1.

11. Способ по п. 10, где заболевание представляет собой сердечно-сосудистое заболевание, выбранное из дислипидемии, смешанной дислипидемии и гиперхолестеринемии.

12. Применение фармацевтической композиции по п. 1 для лечения, предупреждения или облегчения проявлений заболевания, ассоциированного с PCSK9.

13. Применение по п. 12, где заболевание представляет собой сердечно-сосудистое заболевание, выбранное из дислипидемии, смешанной дислипидемии и гиперхолестеринемии.

14. Фармацевтическая композиция по п. 1, где один или несколько ASO или их фармацевтически приемлемая соль нацелены на нуклеиновую кислоту PNPLA3 и имеют последовательность нуклеиновых оснований, содержащую SEQ ID NO: 2.

15. Фармацевтическая композиция по п. 14, где ASO представляет собой соединение, выбранное из ION 975616 и ION 916333, или его фармацевтически приемлемую соль.

16. Фармацевтическая композиция по п. 1, где композиция содержит

A) ASO, выбранный из ION 975616 и ION 916333, или его фармацевтически приемлемую соль, присутствующие в количестве в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 100 мг;

B) форму А капрата натрия, присутствующую в количестве в диапазоне от приблизительно 10 до приблизительно 1000 мг;

C) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, присутствующих в количестве в диапазоне от приблизительно 0 мг до приблизительно 600 мг; и

D) одно или несколько дополнительных покрытий, присутствующих в количестве в диапазоне от приблизительно 0 мг до приблизительно 100 мг.

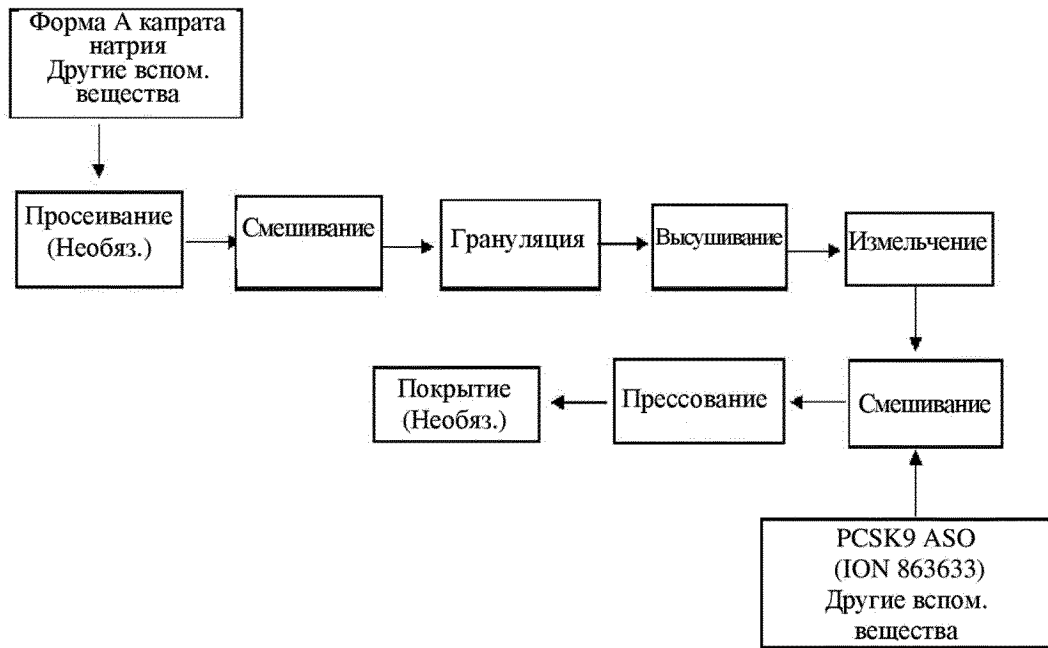
17. Способ лечения, предупреждения или облегчения проявлений заболевания, ассоциированного с PNPLA3, у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по п. 1.

18. Способ по п. 17, где заболевание выбрано из заболевания печени, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы,

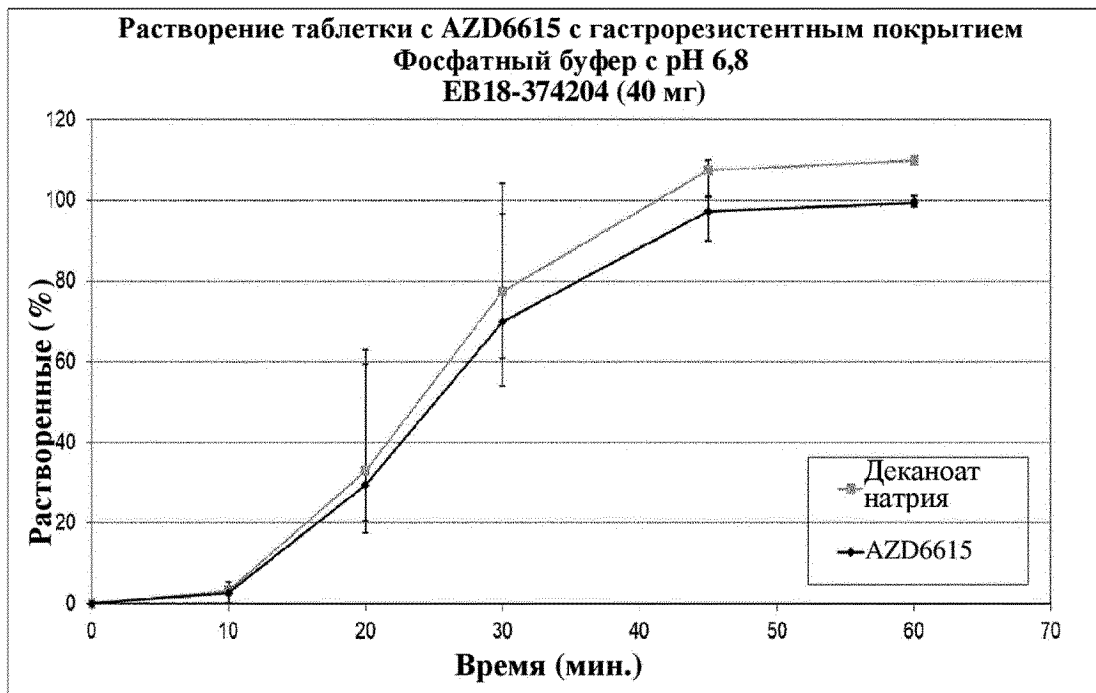
алкогольного заболевания печени, алкогольного стеатогепатита (ASH), гепатита, вызванного HCV, хронического гепатита, наследственного гемохроматоза и/или первичного склерозирующего холангита.

19. Применение фармацевтической композиции по п. 1 для лечения, предупреждения или облегчения проявлений заболевания, ассоциированного с PNPLA3.

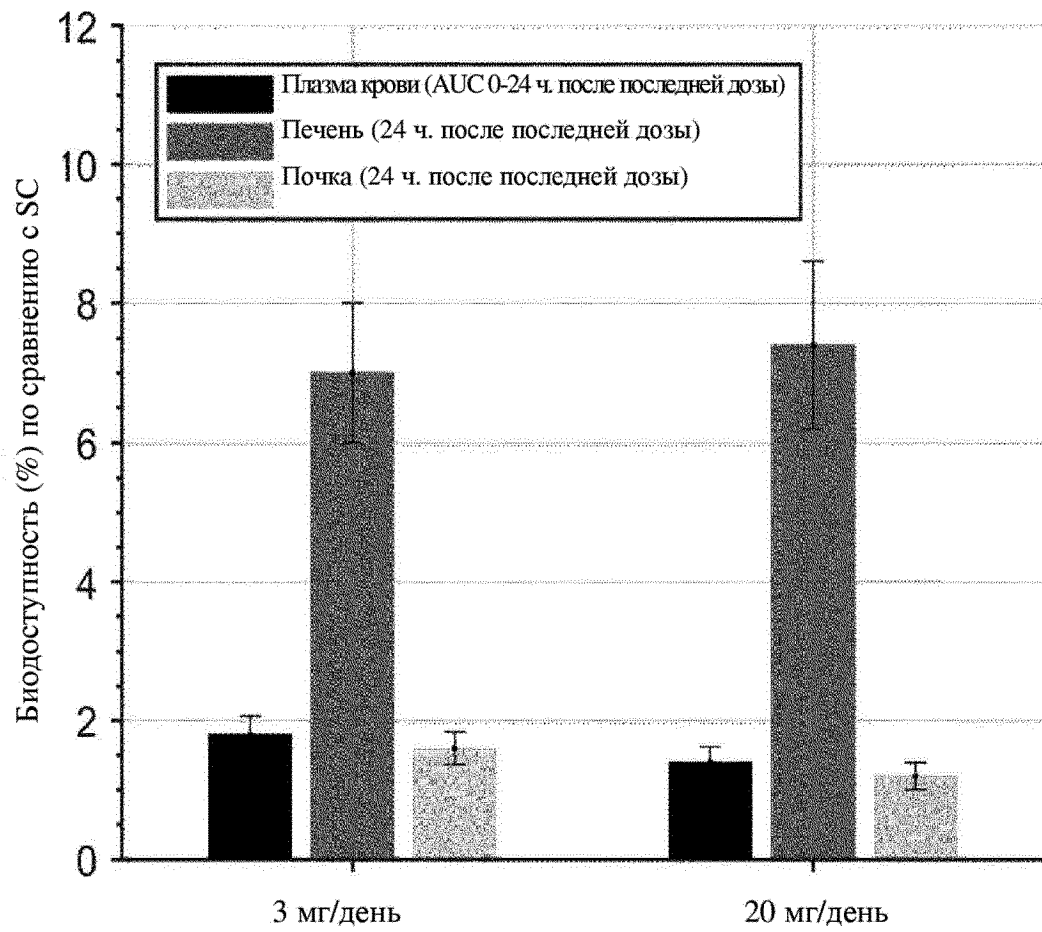
20. Применение по п. 19, где заболевание выбрано из заболевания печени, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы, алкогольного заболевания печени, алкогольного стеатогепатита (ASH), гепатита, вызванного HCV, хронического гепатита, наследственного гемохроматоза и/или первичного склерозирующего холангита.



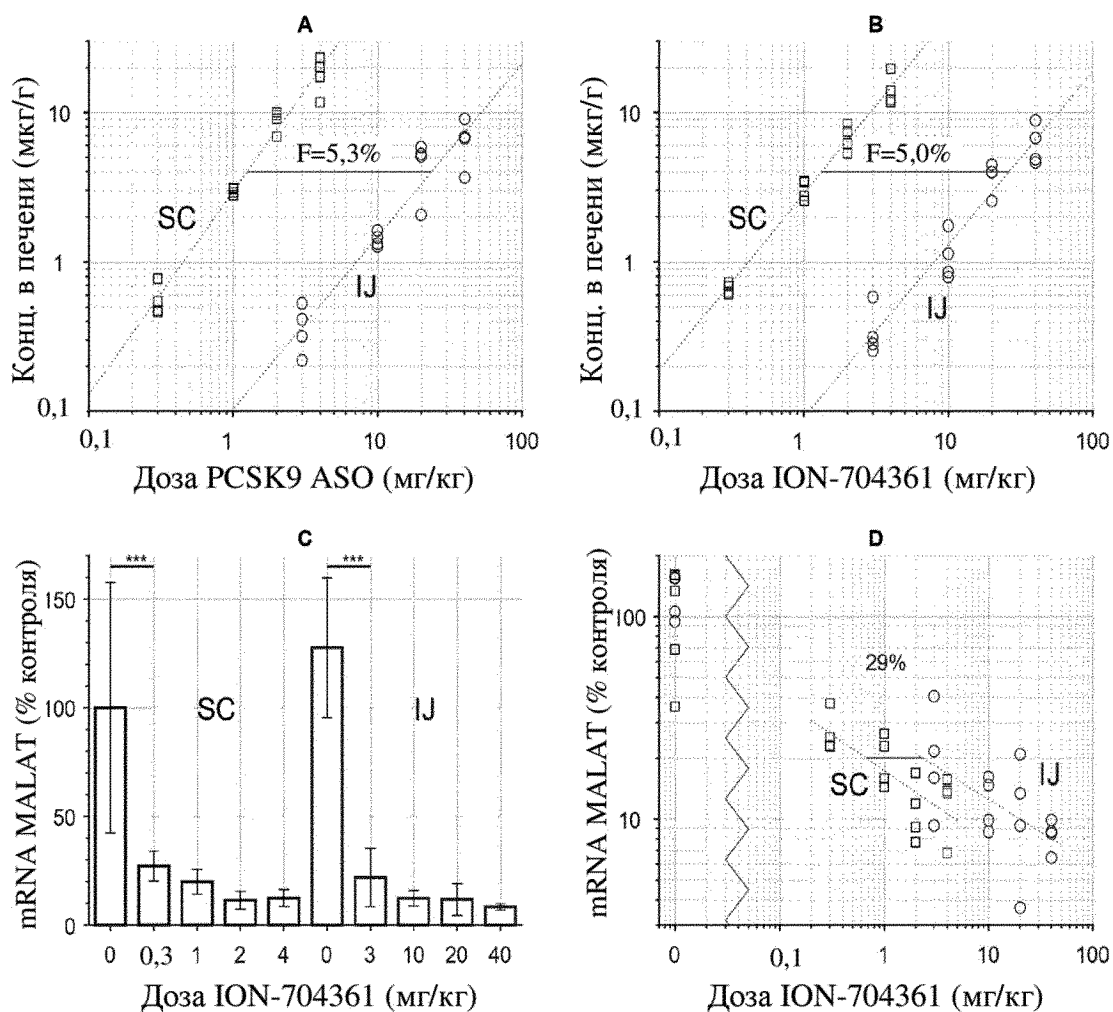
ФИГ. 1



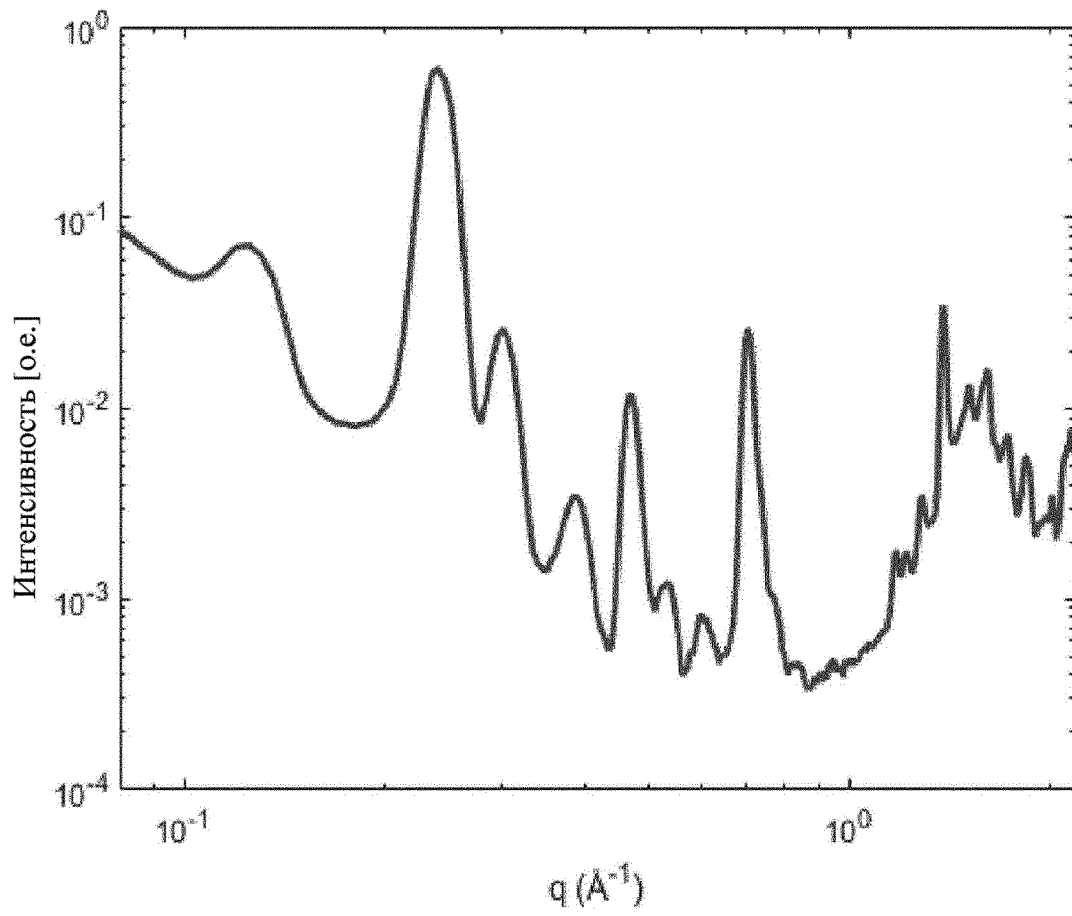
ФИГ. 2



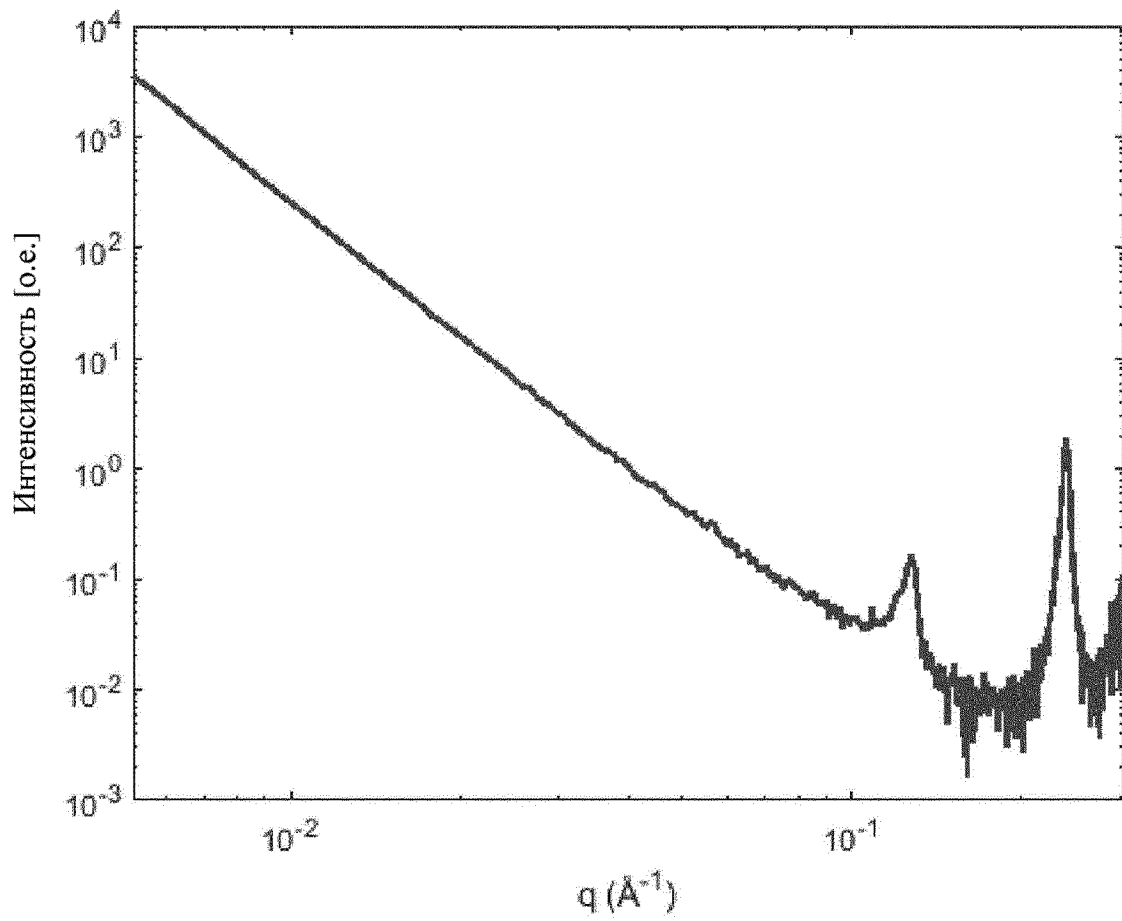
ФИГ. 3



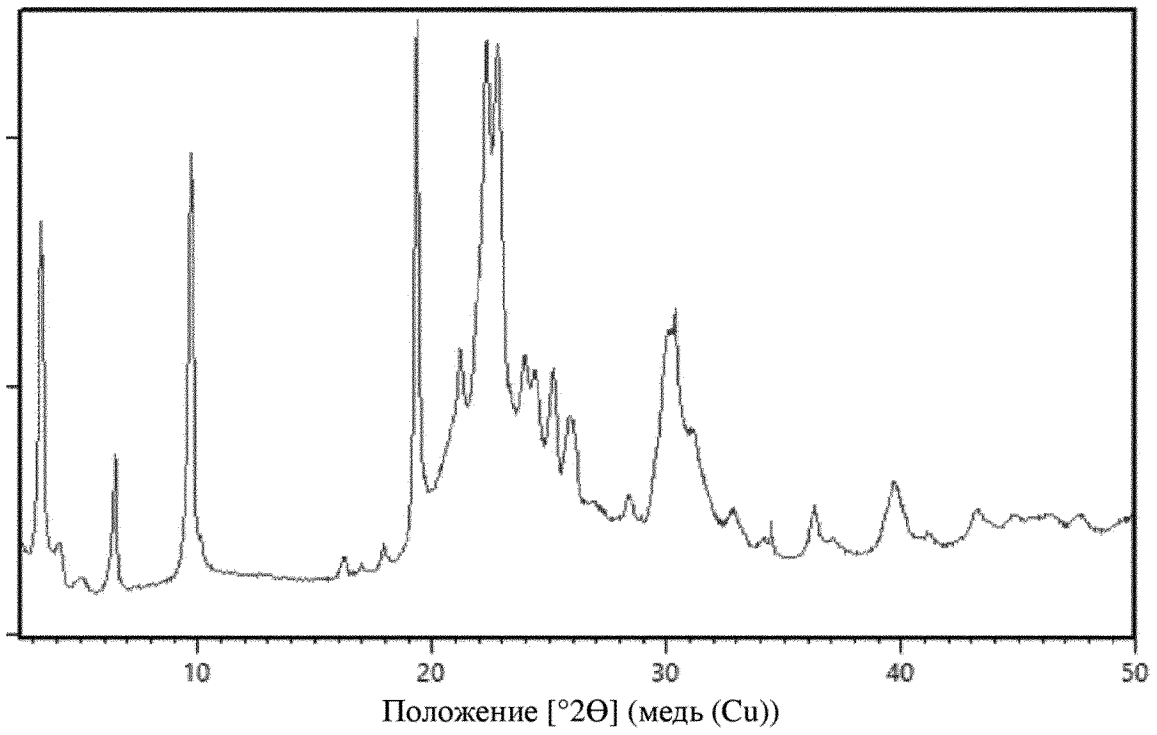
ФИГ. 4



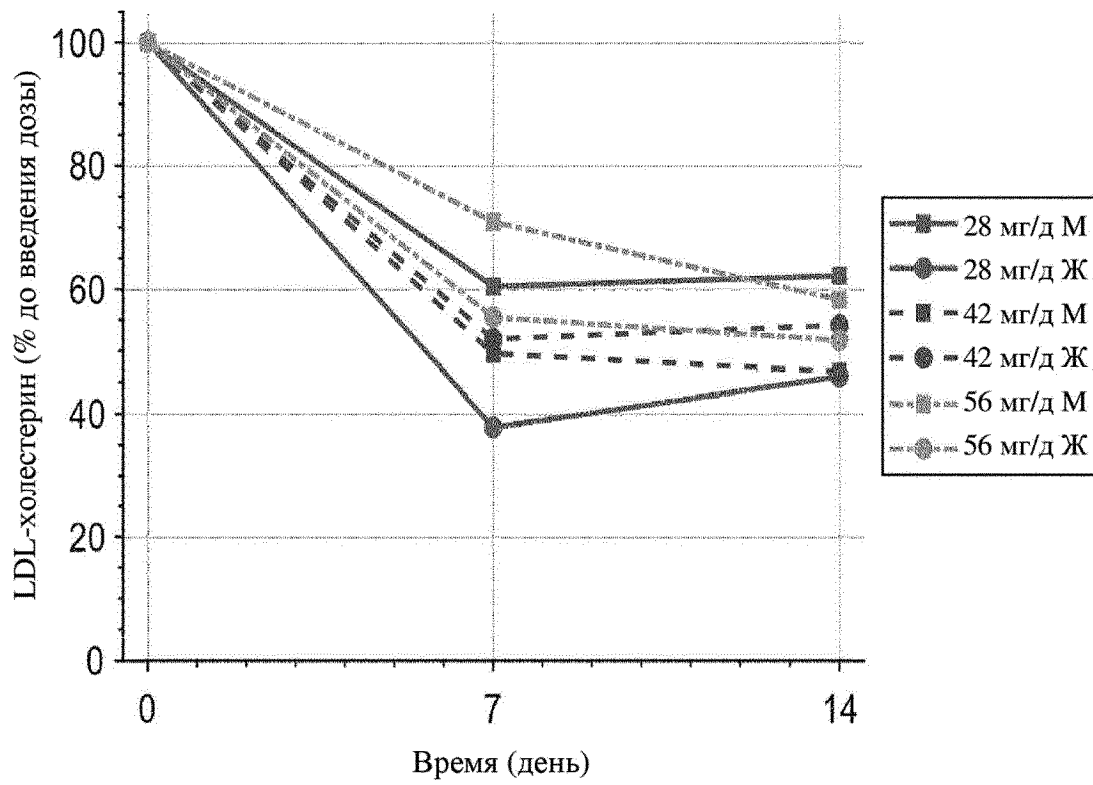
ФИГ. 5



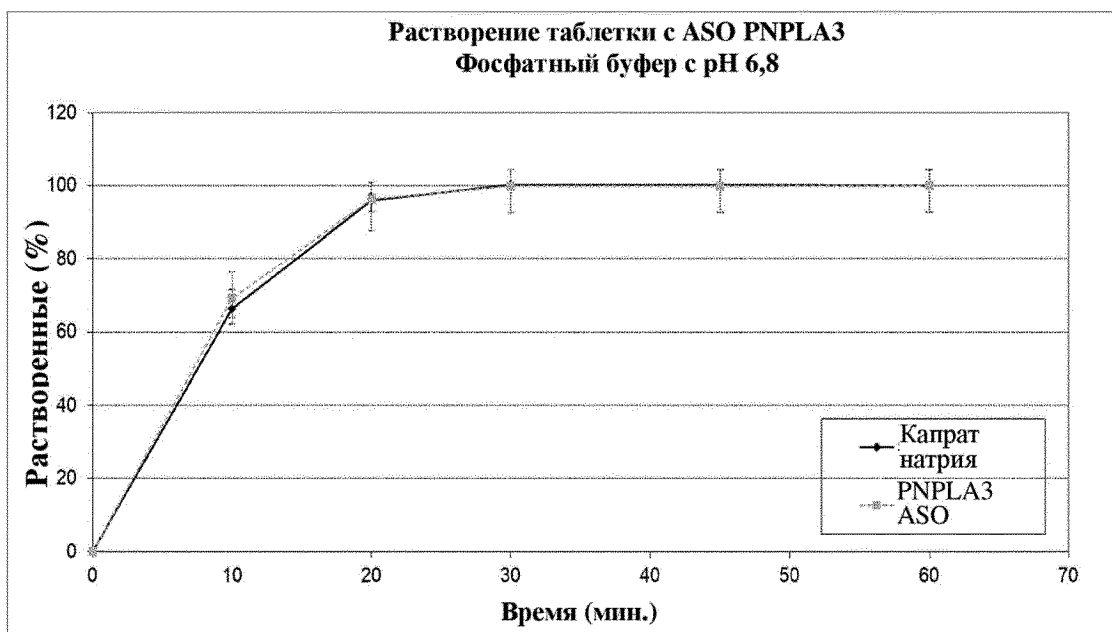
ФИГ. 6



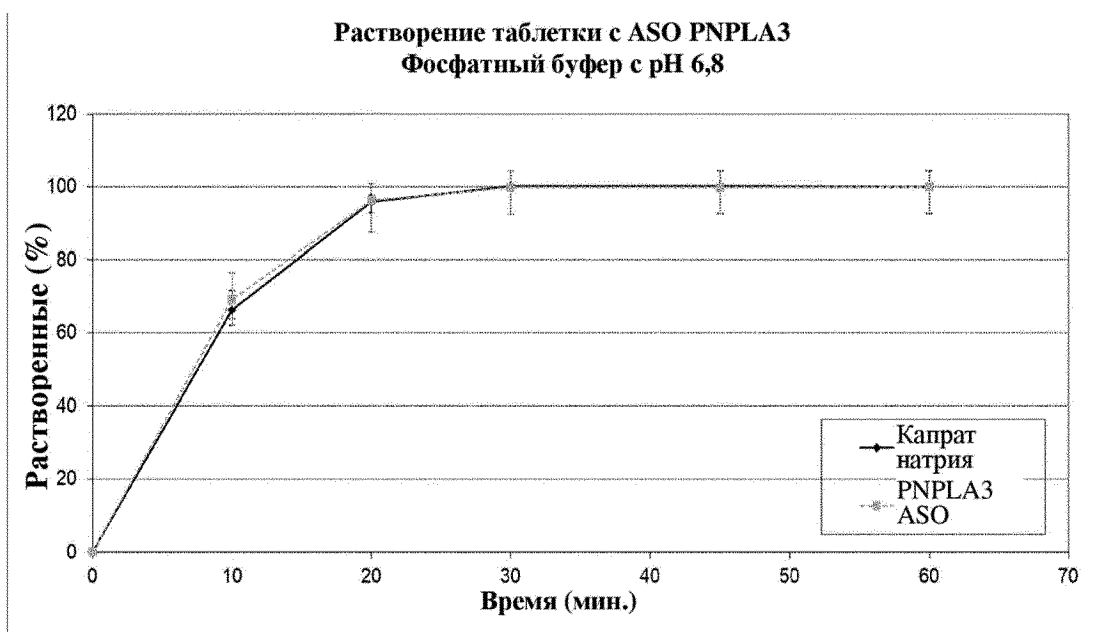
ФИГ. 7



ФИГ. 8



ФИГ. 9А



ФИГ. 9В

ФИГ. 9А-В