

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392976** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.10.16

(51) Int. Cl. *A61K 47/18* (2017.01)
C12N 15/113 (2010.01)
C07C 23/100 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.04.21

(54) **ПЕРОРАЛЬНАЯ ДОСТАВКА ОЛИГОНУКЛЕОТИДОВ**

(31) **63/178,361; 63/261,506; 63/288,379**

(32) **2021.04.22; 2021.09.22; 2021.12.10**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/025807**

(87) **WO 2022/226217 2022.10.27**

(71) Заявитель:
СИВИ БИОФАРМА, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

**Оерум Хенрик, Нобле Стьюарт
Алвил, Шеар Чарльз Лестер (US)**

(74) Представитель:

Суюндуков М.Ж. (KZ)

(57) Настоящее изобретение относится к олигонуклеотидным композициям, содержащим (1) олигонуклеотид настоящего изобретения, например АСО, миРНК, мшРНК, аптамер ДНК или РНК, вектор для генной терапии, микРНК, миметик микРНК, антимиР, ДНК или РНК-ловушка, CpG-олигонуклеотид или любой терапевтический или диагностический олигонуклеотид, известный в данной области техники, и (ii) производное каприловой кислоты, например 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция олигонуклеотида сформирована для доставки в желудочно-кишечный тракт. Таким образом, в некоторых аспектах настоящего изобретения обеспечивает олигонуклеотидные композиции для пероральной доставки, содержащие терапевтический или диагностический олигонуклеотид (например, АСО) и производное каприловой кислоты (например, 5-CNAC или ее производное).

A1

202392976

202392976

A1

ПЕРОРАЛЬНАЯ ДОСТАВКА ОЛИГОНУКЛЕОТИДОВ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка РСТ испрашивает приоритет предварительных заявок США №№ 63/178,361, поданной 22 апреля 2021 г., 63/261,506, поданной 22 сентября 2021 г., и 63/288,379, поданной 10 декабря 2021 г., которые полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ, ПРЕДСТАВЛЕННЫЙ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ ЧЕРЕЗ EFS-WEB

[0002] Содержимое представленного в электронном виде списка последовательностей (Название: 4009_023PC03_Seqlisting_ST25.txt; Размер: 35,805 байтов; и дата создания: 20 апреля 2022), поданного вместе с заявкой, полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0003] Настоящее изобретение относится к пероральным композициям, содержащим олигонуклеотиды, например, антисмысловые олигонуклеотиды (АСО), миРНК, мшРНК и по меньшей мере одно средство доставки, полученное из каприловой кислоты, например, SNAC или 5-CNAC.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0004] Пероральная доставка фармакологически активных агентов обычно является предпочтительным путем доставки, поскольку она удобна, относительно проста и, как правило, безболезненна, что приводит к большей приверженности пациента по сравнению с другими способами доставки. Однако, биологические, химические и физические барьеры, такие как изменение pH в желудочно-кишечном тракте, мощные пищеварительные ферменты и непроницаемость для активных агентов желудочно-кишечных мембран, делают проблематичной пероральную доставку некоторых фармакологически активных агентов млекопитающим, например, пероральную доставку терапевтических нуклеиновых кислот, таких как антисмысловые олигонуклеотиды.

[0005] Пероральная доставка гидрофильных макромолекул с молекулярной массой выше 1000 Да остается проблемой из-за чувствительности к pH и ферментам

желудка/тонкого кишечника, а также низкой проницаемости эпителиальных мембран кишечника. Низкая проницаемость является результатом минимальной пассивной или опосредованной переносчиками трансклеточной проницаемости через фосфолипидные бислои, а также ограниченного парацеллюлярного транспорта через плотные соединения.

[0006] Соответственно, существует необходимость в разработке систем, которые обеспечивают пероральную доставку терапевтических нуклеиновых кислот, таких как антисмысловые олигонуклеотиды.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] Настоящее изобретение обеспечивает способ увеличения (i) перорального поступления, (ii) биологического эффекта или терапевтического эффекта и/или (iii) уровней терапевтического олигонуклеотида в плазме крови, включающий совместное введение терапевтического олигонуклеотида и N-(5-хлорсалицилоил)-8-аминокаприловой кислоты (5-CNAC). В некоторых аспектах (i) пероральное поступление, (ii) биологический эффект или терапевтический эффект и/или (iii) уровни циркулирующие в плазме увеличиваются на по меньшей мере около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175% или около 200% по сравнению с пероральным поглощением, биологическим эффектом или терапевтическим эффектом и/или уровнем циркулирующие в плазме, наблюдаемые при введении терапевтического олигонуклеотида без 5-CNAC или совместном введении с N-(8-[2-гидроксибензоил]амино)каприловой кислотой (SNAC).

[0008] Настоящее изобретение относится к олигонуклеотидной композиции, содержащей терапевтический олигонуклеотид и 5-CNAC или ее соль, причем олигонуклеотидная композиция сформирована для доставки в желудочно-кишечный тракт. В некоторых аспектах соль 5-CNAC выбрана из группы, состоящей из натриевой соли, калиевой соли, кальциевой соли и любой их комбинации, причем соль 5-CNAC представляет собой моонатриевую соль или динатриевую соль. В некоторых аспектах терапевтический олигонуклеотид представляет собой антисмысловый олигонуклеотид (АСО), малую интерферирующую РНК (миРНК), малую шпилечную РНК (мшРНК), аптамер ДНК и/или РНК, микро РНК (микРНК), антимикро РНК (антимир), CpG-олигонуклеотид или ДНК- и/или РНК-ловушку.

[0009] Настоящее изобретение также обеспечивает способ получения олигонуклеотидной композиции, содержащей терапевтический олигонуклеотид и 5-CNAC или ее соль, где способ включает смешивание (i) терапевтического олигонуклеотида,

выбранного из группы, состоящей из АСО, миРНК, мшРНК, аптамера ДНК или РНК, миРНК, миметика миРНК, антимиР, ДНК- или РНК-ловушки и CpG-олигонуклеотида; и (ii) 5-CNAC или ее соли, где соль представляет собой моонатриевую или динатриевую соль. В некоторых аспектах смешивание включает сухое смешивание. В некоторых аспектах способ дополнительно включает инкапсулирование полученной на стадии сухого смешивания смеси в капсулу.

[0010] Также предлагается таблетка или капсула, содержащая олигонуклеотидную композицию, содержащую (i) терапевтический олигонуклеотид, выбранный из группы, состоящей из АСО, миРНК, мшРНК, аптамера ДНК или РНК, микРНК, миметика микРНК, антимиР, ДНК- или РНК-ловушки и CpG-олигонуклеотида; и (ii) 5-CNAC или ее соль, где соль представляет собой моонатриевую или динатриевую соль. В некоторых аспектах таблетка или капсула содержит энтеросолюбильное покрытие, pH-чувствительное покрытие или их комбинацию. В некоторых аспектах таблетка или капсула имеет массу от 10 мг до 500 мг. В некоторых аспектах таблетка или капсула содержит от 1 мг до 500 мг терапевтического олигонуклеотида.

[0011] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества олигонуклеотидной композиции, раскрытой в настоящем документе, или таблетки или капсулы, раскрытых в настоящем документе. В некоторых аспектах олигонуклеотидную композицию, таблетку или капсулу вводят перорально. В некоторых аспектах олигонуклеотидную композицию, таблетку или капсулу вводят в виде однократной дозы или нескольких доз. В некоторых аспектах олигонуклеотидную композицию, таблетку или капсулу вводят за по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60 минут до еды. В некоторых аспектах способов, олигонуклеотидных композиций, таблеток или капсул, раскрытых в настоящем документе, терапевтический олигонуклеотид выбран из группы, состоящей из 1018 ISS, АВ-729, абетимуса, AEG35156 (GEM640), афовирсена, аганирсена, агатолимода, аликафорсена, ALNAAT-02, амливирсена, анивамерсена, апаторсена, апринокарсена, АРТА-16, AR-177 (ЗИНТЕВИР™), ARC19499 (BAX-499), архексина, AROANG-3, AROAPOC-3, ARO-HSD, AS1411 (AGRO100), ASM-8, авасирана, атесидорсена, ATL-1102, ATU-027, авацинкаптада пеголя (ЗИМУРА™), AVI-4126 (Рестен-МР™), AVI-7288, AVI-7537, AVT-02, AZD-8233, AZD- 8701, балифорсена, бамосирана, базлиторана, BC007, бекланорсена, бельцесирана, бепировирсена, бевасираниба, ВПВ-080, BMN 044, BMN 053, бриволигида, касимерсена, кавротоломода, кемдисирана, ценерсена, цепадакурсена (CIVI 008), цимдерлирсена, кобитоломода, кобомарсена, CODA-001 (НЕКСАГОН™), кофирасерсена,

косдосирана, CpG 7909, CPG-8954, купабимода, кустирсена, данватирсена, даплюсирана, дефибротид (ДЕФИТЕЛИО™), дематирсена, донидалорсена, дрисаперсена (КИНДРИСА™), DYN-101, эдифолигида, эгаптивона пеголя, EIF-4E, элуфорсена, эмаптикапа пеголя, эплонтерсена, этеплирсена (ЭКСОНДИС 51™), фазисирана, фесомерсена, фитусирана, фомивирсена (ВИТРАВЕНЕ™), френлосирсена, гатапарсена, гивосирана (ГИВЛААРИ™), GNKG-168 (CPG-685), голодирсена (SRP-4053, ВИОНДИС 53™), GPI-2A, GTI-2040 (LOR-2040), GTI-2501, GTX-102, HBVAXPRO, иметелстата, IMT-504, инклисирана, инотерсена (ТЕГСЕДИ™), ION-224, ION-253, ION-363, ION-464, ION-541, ION-859, IONIS-AGTLRx, IONIS-APO(a)-Rx, IONISAR-2.5Rx, IONIS-C9Rx, IONIS-DNM2-2.5 Rx, IONISENAC-2.5Rx, IONIS-FB-LRx, IONIS-FXILRx, IONIS-FXIRx, IONIS-GCGRRx, IONIS-HBVLRx, IONIS-MAPTRx, IONIS-PKKRx, IONISTMPRSS-6LRx, IONIS-TTRRx, ISIS EIF4E Rx, ISIS-104838, ISIS-1082, ISIS-113715, ISIS-2503, ISIS-333611, ISIS-426115, ISIS-449884, ISIS-463588, ISIS-5132, ISIS-702843, ISIS-757456, ISIS-863633, ISTH-0036, JNJ-3989, ладемирсена, лексанерсена (WVE-120102), лексаптепида пеголя (NOX-H94), литенимода, LSP-GR3, лумасирана, мипомерсена (КИНАМРО™), миравирсена, монарсена, монгерсена, MT-5745, MTL-СЕВРА, ND-L02-s0201 (BMS-986263), недосирана, NS-089, нусинерсена (СПИНРАЗА™), облимерсена (SPC2996, ГЕНАСЕНС™), олаптезда пеголя (NOX-A12), олезарсена, олпасирана, OLX-101, патисирана (ОНПАТТРО™), пегаптаниба (МАКУГЕН™), ПЭГнивакогина, пегплераниба (ФОВИСТА™), пелакарсена, прексигеберсена, PUL-042, QPI-1007, QR-1123, QRX-421a, радавирсена, ремларсена, ренадирсена, ревусирана, RG-012, RG-101, RG-6346, RGLS-4326, римигорсена, розомиднара, рованерсена (WVE-120101), сапаблурсена, SB010, сепофарсена, siG-12D-LODER, SLN124, SR-063, SRP-5051, STK-001, STP-705, суводирсена, таднерсена, темавирсена, тепрасирана, тилсотолимода, тиванисирана (СИЛЕНТИС™), тоферсена, томинерсена, томлигисирана, TOP-1731, трабедерсена (AP-12009), трековирсена, вародарсена, ВЕГЛИН 3, видутолимода, вилтоларсена (ВИЛТЕПСО™), VIR-2218, воланесорсена (ВАЙЛИВРА™), вупанорсена, вутрисирана, WVE-003, WVE-004, WVEN-531, зилебесирана и зилганерсена.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ/ФИГУР

[0012] На **ФИГ. 1А** показана структура каприловой кислоты и двух производных каприловой кислоты, SNAС и 5-CNAC.

[0013] На **ФИГ. 1В** показана структура типичных производных каприловой кислоты.

[0014]

[0015] На **ФИГ. 2** показаны химические структуры типичных агентов для пероральной доставки.

[0016] На **ФИГ. 3** показана детальная химическая структура и полное название цепадакурсена, конъюгата антисмыслового олигонуклеотида, нацеленного на PCSK9. CIVI 008 представляет собой препарат цепадакурсена для пероральной доставки.

[0017] На **ФИГ. 4** показана детальная химическая структура ISIS 863633, конъюгат антисмыслового олигонуклеотида, нацеленного на PCSK9.

[0018] На **ФИГ. 5** показаны потенциальные топологии олигонуклеотидов, содержащих частично двухцепочечные нуклеиновые кислоты, например, РНК-губки или жесткие ловушки. Стрелки в структурах представляют антисмысловые последовательности, которые могут связываться с целевой РНК, например, микроРНК.

[0019] На **ФИГ. 6** показан дизайн клинического исследования, представленного в Примере 1.

[0020] На **ФИГ. 7** показаны уровни концентрации CIVI 008 в плазме после введения с SNAC или без него.

[0021] На **ФИГ. 8** показаны уровни AUC в плазме в группе ПК (подкожное введение) (P0001, P0002, P0901 и P0902) и ПО (пероральное введение) исследования Примера 1 (P0301, P0302, P0303, P1201, P1202, P1203, P0401, P0402, P0403, P1301, P1302, P1303, P0501 и P1401).

[0022] На **ФИГ. 9** показаны уровни концентрации CIVI 008 в печени в группах ПК и ПО исследования, представленного в Примере 1.

[0023] На **ФИГ. 10** показаны средние изменения уровней экспрессии PCSK9 по отношению к исходному уровню на 35-й и 42-й день после перорального введения CIVI 008.

[0024] На **ФИГ. 11А** и **11В** показаны изменения уровней холестерина ЛПНП в плазме по отношению к исходному уровню после введения одной или двух капсул CIVI 008 (**ФИГ. 11А**) или в контрольных условиях (**ФИГ. 11В**).

[0025] На **ФИГ. 12** показаны изменения уровней холестерина ЛПНП в плазме по отношению к исходному уровню во время исследования, представленного в Примере 1.

[0026] На **ФИГ. 13** показано схематическое описание исследования, представленного в Примере 3.

[0027] На **ФИГ. 14** показаны уровни концентрации CIVI 008 в плазме после введения с 5-CNAC.

[0028] На **ФИГ. 15** показано сравнение фармакокинетических параметров (среднее значение AUC_{0-5} и среднее значение C_{max}), соответствующих введению капсул CIVI 008, содержащих либо SNAC, либо 5-CNAC.

[0029] На **ФИГ. 16** показаны уровни концентрации в плазме и фармакокинетические параметры (среднее значение AUC_{0-5} и среднее значение C_{max}), соответствующие введению CIVI 008 с 5-CNAC в капсулах размера 4 (Группа А) или капсулах размера 0 (Группа В).

[0030] На **ФИГ. 17** показаны средняя AUC и средняя C_{max} в дни 1 и 3 у обезьян, которым вводили от 5 мг до 30 мг CIVI 008, сформированного с 5-CNAC.

[0031] На **ФИГ. 18А** и **ФИГ. 18В** показано сравнение средних фармакокинетических параметров в день 1 и 3 у обезьян, которым вводили одинаковые дозы CIVI 008 в капсулах, приготовленных либо сухим смешиванием (**ФИГ. 18А**), либо лиофилизацией (**ФИГ. 18В**).

[0032] На **ФИГ. 19** показано снижение PCSK9 и ЛПНП в плазме по сравнению с исходным уровнем после 22 дней приема дозы.

[0033] На **ФИГ. 20** показан % снижения ЛПНП по сравнению с исходным уровнем у обезьян, которым вводили CIVI 008, сформированный либо с SNAC, либо с 5-CNAC.

[0034] На **ФИГ. 21** показаны уровни концентрации в плазме и фармакокинетические параметры (среднее значение AUC_{0-5} , среднее значение C_{max} и T_{max}), соответствующие введению CIVI 008 с GalNac или без него и сформированного с 5-CNAC в капсулах размера 0.

[0035] На **ФИГ. 22** показаны уровни концентрации в плазме и фармакокинетические параметры (среднее значение AUC_{0-5} , средние значения C_{max} и T_{max}), соответствующие введению олигонуклеотида против Фактора VII с GalNac или без него и сформированного с 5-CNAC в капсулах размера 0.

[0036] На **ФИГ. 23** схематически показано типовые конструкции, содержащие одно или несколько производных каприловой кислоты по настоящему изобретению, включая 5'-ковалентное и/или 3'-ковалентное присоединение к одно- или двухцепочечным олигонуклеотидам, присоединение во внутренних местах (т. е. не 5'- или 3'- конец), присоединение нескольких конкатенированных производных каприловой кислоты, присоединение производных каприловой кислоты к петлям, присоединение производных каприловой кислоты к выступающим концам и присоединение производных каприловой кислоты к некомплементарным областям.

ДЕТАЛЬНОЕ ОПИСАНИЕ

[0037] Настоящее изобретение относится к композициям, содержащим олигонуклеотид или их комбинацию, содержащую, например, антисмысловой олигонуклеотид (АСО), малую интерферирующую РНК (миРНК), малую шпилечную РНК (мшРНК), аптамер РНК и/или ДНК, микроРНК (микРНК), антимиРНК (антимиР), ДНК или РНК-ловушку (см., например, **ФИГ. 5**), CpG-олигонуклеотид или любую их комбинацию, а также агент доставки, содержащий производное каприловой кислоты, например, SNAC или 5-CNAC. В некоторых аспектах олигонуклеотидные композиции по настоящему изобретению сформированы для доставки в желудочно-кишечный тракт, например, для пероральной доставки.

[0038] Производные каприловой кислоты, например, SNAC или 5-CNAC, действуют посредством ряда различных механизмов, улучшая абсорбцию нуклеиновых кислот в желудочно-кишечном тракте. Благодаря своим липофильным свойствам они способны встраиваться в плазматические мембраны и изменять их состав. Соответственно, внутриклеточное накопление терапевтических агентов возможно посредством трансклеточного процесса. Кроме того, производные каприловой кислоты, такие как SNAC или 5-CNAC, могут снижать склонность терапевтических средств к агрегации (например, к образованию мультимеров, которые могут влиять на абсорбцию). Производные каприловой кислоты, такие как SNAC или 5-CNAC, также могут действовать как буферы для нейтрализации кислой среды желудка (рН желудка обычно находится в диапазоне от 1 до 2,5), что может усиливать абсорбцию терапевтического агента по меньшей мере двумя способами. Во-первых, активность пищеварительных ферментов выше при кислом рН. Соответственно, локальное повышение рН нейтрализует деградирующие ферменты и, следовательно, снижает вероятность ферментативной деградации. Такое продление периода полувыведения терапевтического агента позволяет большему количеству лекарственного средства всасываться в клетки желудочно-кишечного тракта и достигать системного кровообращения. Во-вторых, буферная активность производных каприловой кислоты, таких как SNAC или 5-CNAC, может изменять (например, усиливать) растворимость терапевтического агента. Эти механизмы действия отличаются от механизмов действия других средств для пероральной доставки, таких как C_{10} (капрат натрия). C_{10} действует через открытие плотных эпителиальных соединений, что является результатом инозитол-1,4,5-трифосфат (IP3) и кальций-опосредованных клеточных сигнальных событий, которые запускают сокращение перимундионального актомиозинового кольца (PAMR), что позволяет увеличить

проницаемость плотных соединений. Важную озабоченность в отношении C₁₀ вызывает его антимикробное действие (см., например, Cox et al. 2008, Pharm. Res. 25:114-122; Petschow et al. 1996, Antimicrob. Agents Chemother. 40:302-306; Van Immerseel et al. al., 2004, Appl. Environ. Microbiol. 70:3582-3587 и Chadeganipour and Haims 2001, Mycoses 44:109-112), что может способствовать изменениям микробиомы желудочно-кишечного тракта. Эти изменения в желудочно-кишечном микробиоме могут привести к местному воспалению. Подобное антимикробное действие не наблюдается у производных каприловой кислоты, таких как SNAC или 5-CNAC.

[0039] В некоторых аспектах олигонуклеотид, используемый в композициях и способах по настоящему изобретению, содержит антисмысловой олигонуклеотид, например, конъюгат антисмыслового олигонуклеотида, который нацелен на нуклеиновую кислоту, например, мРНК, кодирующую PCSK9. Конкретными примерами терапевтических агентов на основе нуклеиновых кислот, которые можно доставлять в композициях и способах, раскрытых в настоящем документе, являются CIVI 008 и ISIS 863633, как показано на **ФИГ. 3** и **ФИГ. 4**, соответственно.

[0040] В некоторых аспектах олигонуклеотидные композиции, раскрытые в настоящем документе, содержат производное каприловой кислоты, такое как SNAC или 5-CNAC, которые защищают олигонуклеотид от условий, которые могут привести к деградации и/или агрегации олигонуклеотида, например, условий, обнаруженных в желудочно-кишечном тракте, например, в желудке. В некоторых аспектах олигонуклеотидные композиции, раскрытые в настоящем документе, можно использовать для введения терапевтических или диагностических олигонуклеотидов в другие участки тела, в которых определенные условия, такие как низкий pH, высокий pH или присутствие нуклеаз, могут привести к деградации олигонуклеотида. Например, уровень pH во влагалище составляет от 3,8 до 4,5, уровень pH в мочевом пузыре составляет около 6,0 (в диапазоне от 4,5 до около 8), а высокие уровни нуклеазы присутствуют в таких жидкостях, как слезы, слюна, слизь или пот. Другими словами, составы для лечения слизистых тканей, уrogenитального тракта или для местного применения также могут включать раскрытые в настоящем документе производные каприловой кислоты, например, SNAC или 5-CNAC.

[0041] Представленные в настоящем документе экспериментальные данные показывают, что, несмотря на структурное сходство, 5-CNAC неожиданно эффективен в увеличении абсорбции и биодоступности терапевтических олигонуклеотидов, например, ASCO, по сравнению с SNAC. Таким образом, получение терапевтических олигонуклеотидов с 5-CNAC приводит к гораздо более высоким концентрациям в плазме

при пероральном введении терапевтических олигонуклеотидов по сравнению с концентрациями в плазме, наблюдаемыми, когда те же олигонуклеотиды сформированы с SNAC. Также было замечено, что составы с 5-CNAC могут исключить необходимость использования фрагментов доставки, таких как GalNAC. Другими словами, можно избежать конъюгации терапевтических олигонуклеотидов с GalNAC и при этом достичь концентрации в плазме выше тех, которые наблюдаются, когда олигонуклеотид конъюгирован с GalNAC, когда терапевтический олигонуклеотид объединен с 5-CNAC.

[0042] Олигонуклеотидные композиции, раскрытые в настоящем документе, например, композиции, содержащие олигонуклеотид, например, в форме таблетки или капсулы, содержат по меньшей мере один агент доставки, который защищает полезное содержимое (т. е. терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты), например, во время прохождения через желудочно-кишечный тракт (например, через желудок и верхнюю часть тонкой кишки) после перорального введения. В некоторых аспектах агент доставки (например, для пероральной доставки) представляет собой соль (например, натриевую соль) жирной кислоты, такую как производное каприловой кислоты, например, 8-[2-гидроксibenzoил]амино)каприловая кислота, SNAC или 5-CNAC или их комбинацию. В конкретном аспекте агент доставки (например, для пероральной доставки) представляет собой соль, например, натриевую соль (например, моонатриевую или динатриевую соль) SNAC или натриевую соль (например, моонатриевую или динатриевую соль) 5-CNAC.

[0043] В настоящем документе также предложены способы производства олигонуклеотидных композиций и средств доставки, раскрытых в настоящем документе. В настоящем описании также предложены способы лечения субъекта, если это необходимо, включающие введение олигонуклеотидных композиций, раскрытых в настоящем документе.

Определения

[0044] Для облегчения понимания настоящего описания сначала даны определения некоторых терминов. Дополнительные определения приведены на протяжении всего подробного описания.

[0045] Следует отметить, что термины в единственном числе относятся к одному или нескольким из этих объектов; например, «последовательность нуклеотидов» понимается как представляющая одну или несколько последовательностей нуклеотидов. Таким образом, термины в единственном числе, «один или несколько» и «по меньшей мере один» могут использоваться в настоящем документе взаимозаменяемо.

[0046] Кроме того, термин «и/или», используемый в настоящем документе, следует понимать как конкретное раскрытие каждого из двух указанных признаков или компонентов вместе или без другого. Таким образом, термин «и/или», используемый в такой фразе, как «А и/или В» в настоящем документе, подразумевает включение «А и В», «А или В», «А» (отдельно) и «В» (отдельно). Аналогично, термин «и/или», используемый в такой фразе, как «А, В и/или С», предназначен для охвата каждого из следующих аспектов: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (отдельно); В (отдельно); и С (отдельно).

[0047] Понятно, что всякий раз, когда аспекты описываются в настоящем документе с использованием формулировки «содержащий», в противном случае также предоставляются аналогичные аспекты, описанные с использованием терминов «состоящий из» и/или «состоящий по существу из».

[0048] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области, к которой относится данное описание. Например, Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; and the Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press, предоставляют специалисту общий словарь многих терминов, используемых в этом описании.

[0049] Единицы, префиксы и символы обозначаются в их принятой Международной системой единиц (СИ) форме. Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон. Если не указано иное, нуклеотидные последовательности записываются слева направо в ориентации от 5' к 3'. Аминокислотные последовательности записываются слева направо в амино-карбоксильной ориентации. Представленные в настоящем документе заголовки не являются ограничениями различных аспектов раскрытия, которые могут быть получены путем ссылки на описание в целом. Соответственно, термины, определенные непосредственно ниже, более полно определены посредством ссылки на описание в целом.

[0050] Термин «около» используется в настоящем документе для обозначения примерно, в рамках, приблизительно или в областях. Когда термин «около» используется в комбинации с числовым диапазоном, он модифицирует этот диапазон, расширяя границы выше и ниже установленных числовых значений. В общем, термин «около» может модифицировать числовое значение выше и ниже указанного значения с отклонением, например, на 10 процентов, вверх или вниз (выше или ниже).

[0051] Термин «производное», используемый в настоящем документе, относится к химическому соединению, структурно родственному соединению, раскрытому в настоящем документе (например, C8, SNAC или 5-CNAC), например, соединению, имеющему тот же углеродный скелет, но химически модифицированному введением, например, боковой цепи или группы, раскрытой в настоящем документе, в одном или нескольких положениях, и при этом производное обладает биологической активностью (например, способностью функционировать в качестве средства для пероральной доставки), которая по существу аналогична биологической активности объекта или молекулы этого производного.

[0052] Термины «олигомер» или «олигонуклеотид» в контексте настоящего описания используются взаимозаменяемо и относятся к молекуле, образованной ковалентной связью двух или более нуклеотидов. В настоящем документе один нуклеотид (звено) также может называться мономером или звеном.

[0053] Термин «нуклеотид», используемый в настоящем документе, относится к гликозиду, содержащему сахарную часть, основную часть и ковалентно связывающую группу (группу связи), такую как фосфатная или фосфоротиоатная межнуклеозидная связующая группа, и охватывает оба встречающихся в природе нуклеотида, такие как ДНК или РНК, и не встречающиеся в природе нуклеотиды, содержащие модифицированные фрагменты сахара и/или основания, которые также упоминаются в настоящем документе как «аналоги нуклеотидов». В настоящем документе один нуклеотид может называться мономером или звеном. В некоторых аспектах термин «аналоги нуклеотидов» относится к нуклеотидам, имеющим модифицированные сахарные фрагменты. Неограничивающие примеры нуклеотидов, содержащих модифицированные сахарные фрагменты (например, LNA), раскрыты в другом месте настоящего документа. В других аспектах термин «аналоги нуклеотидов» относится к нуклеотидам, имеющим модифицированные фрагменты азотистых оснований. Нуклеотиды с модифицированными фрагментами азотистых оснований включают, но не ограничиваются ими, 5-метилцитозин, изоцитозин, псевдоизоцитозин, 5-бромурацил, 5-пропинилурацил, 6-аминопурин, 2-аминопурин, инозин, диаминопурин и 2-хлор-6-аминопурин. В некоторых аспектах термины «нуклеотид», «звено» и «мономер» используются взаимозаменяемо. Следует понимать, что, когда речь идет о последовательности нуклеотидов или мономеров, имеется в виду последовательность оснований, таких как А, Т, G, С или U, и их аналоги.

[0054] Термин «нуклеозид», используемый в настоящем документе, используется для обозначения гликозида, включающего сахарную часть и основную часть, и,

следовательно, может использоваться в отношении нуклеотидных звеньев, которые ковалентно связаны межнуклеозидными связями между нуклеотидами олигомера, например, АСО, раскрытый в настоящем документе. В области биотехнологии термин «нуклеотид» часто используется для обозначения мономера или звена нуклеиновой кислоты. В контексте полинуклеотида, например, АСО, раскрытого в настоящем документе, термин «нуклеотид» может относиться только к основанию, т. е. к последовательности нуклеиновых оснований, содержащей цитозин (ДНК и РНК), гуанин (ДНК и РНК), аденин (ДНК и РНК), тимин (ДНК) и урацил (РНК), в которых неявно присутствует сахарный остов и межнуклеозидные связи. Подобным образом, особенно в случае олигонуклеотидов, в которых модифицированы одна или несколько групп межнуклеозидной связи, термин «нуклеотид» может относиться к «нуклеозиду». Например, термин «нуклеотид» можно использовать даже при указании наличия или характера связей между нуклеозидами.

[0055] В некоторых аспектах термины «нуклеозид», «нуклеотид», «звено» и «мономер» используются взаимозаменяемо. Следует понимать, что когда речь идет о последовательности нуклеотидов или мономеров, имеется в виду последовательность оснований, таких как А, Т, G, С или U.

[0056] Термины «нуклеиновые кислоты» или «нуклеотиды» во множественном числе охватывают множество нуклеиновых кислот. В некоторых аспектах термин «нуклеиновые кислоты» или «нуклеотиды» относится к целевой последовательности, например, пре-мРНК, мРНК или ДНК *in vivo* или *in vitro*. Когда этот термин относится к нуклеиновым кислотам или нуклеотидам в целевой последовательности, нуклеиновые кислоты или нуклеотиды могут представлять собой последовательности, встречающиеся в природе в клетке. В некоторых аспектах «нуклеиновые кислоты» или «нуклеотиды» относятся к последовательности в олигонуклеотиде по настоящему изобретению, например, аптамеру АСО, миРНК, мшРНК, ДНК или РНК, микРНК, миметику микРНК, антимиР, ДНК- или РНК-ловушке, CpG-олигонуклеотиду или любому терапевтическому или диагностическому олигонуклеотиду, известному в данной области техники.

[0057] Когда термин относится к последовательности в олигонуклеотиде, например, АСО, раскрытом в настоящем документе, нуклеиновые кислоты или нуклеотиды могут быть неприродными, т. е. химически синтезированными, ферментативно полученными, рекомбинантно полученными или любой их комбинацией. В некоторых аспектах нуклеиновые кислоты или нуклеотиды в олигонуклеотиде, например, АСО, раскрытом в настоящем документе, получают синтетически или рекомбинантно, но не являются встречающейся в природе последовательностью или ее

фрагментом. В некоторых аспектах нуклеиновые кислоты или нуклеотиды в полинуклеотиде, например, АСО, раскрытом в настоящем документе, не встречаются в природе, поскольку они содержат по меньшей мере один аналог нуклеозида, который не встречается в природе.

[0058] Термины «обратный комплемент» и «обратная комплементарность», используемые в настоящем документе, взаимозаменяемы с терминами «комплемент» и «комплементарность».

[0059] Термин «комплементарный» означает, что две последовательности являются комплементарными, когда последовательность одной может связываться с последовательностью другой в антипараллельном смысле, при этом 3'-конец каждой последовательности связывается с 5'-концом другой последовательности, и каждый А, Т(У), G и С одной последовательности затем выравнивается с Т(У), А, С и G, соответственно, другой последовательности. Как правило, комплементарная последовательность олигонуклеотида имеет по меньшей мере 90%, предпочтительно 95%, наиболее предпочтительно 100% комплементарность определенной последовательности.

[0060] Термины «соответствующий аналог нуклеотида» и «соответствующий нуклеотид» предназначены для обозначения того, что нуклеотид в аналоге нуклеотида и встречающийся в природе нуклеотид идентичны. Например, когда звено 2-дезоксирибозы нуклеотида связано с аденином, «соответствующий аналог нуклеотида» содержит звено пентозы (отличное от 2-дезоксирибозы), связанное с аденином. Примеры азотистых оснований включают, но не ограничиваются ими, аденин, гуанин, цитозин, тимидин, урацил, ксантин, гипоксантин, 5-метилцитозин, изоцитозин, псевдоизоцитозин, 5-бромурацил, 5-пропинилурацил, 6-аминопурин, 2-аминопурин, инозин, диаминопурин и 2-хлор-6-аминопурин. В некоторых аспектах азотистые основания могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из аденина, гуанина, цитозина, тимидина, урацила, 5-метилцитозина. В некоторых аспектах азотистые основания могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из аденина, гуанина, цитозина, тимидина и 5-метилцитозина. В некоторых аспектах по меньшей мере одно из азотистых оснований, присутствующих в олигомере по настоящему изобретению, представляет собой модифицированное азотистое основание, выбранное из группы, состоящей из 5-метилцитозина, изоцитозина, псевдоизоцитозина, 5-бромурацила, 5-пропинилурацила, 6-аминопурина, 2-аминопурина, инозина, диаминопурина и 2-хлор-6-аминопурина.

[0061] «Аналоги нуклеотидов» представляют собой варианты природных нуклеотидов, таких как нуклеотиды ДНК или РНК, за счет модификаций сахаров и/или оснований. Аналоги в принципе могут быть просто «сайлент» или «эквивалентными»

природным нуклеотидам в контексте олигонуклеотида, т. е. не оказывать функционального влияния на то, как олигонуклеотид работает для ингибирования экспрессии целевого гена. Такие «эквивалентные» аналоги тем не менее могут быть полезны, если, например, они проще или дешевле в производстве, или более устойчивы к условиям хранения или изготовления, или представляют собой бирку или метку.

[0062] Термин «длина нуклеотида», используемый в настоящем документе, означает общее количество нуклеотидов (мономеров) в данной последовательности. Как понятно специалисту в данной области техники, 5'-концевой нуклеотид нуклеиновой кислоты, например, АСО, не содержит 5'-концевую группу межнуклеозидной связи, хотя он может содержать 5'-концевую группу.

[0063] Описанные в настоящем документе соединения, например, производные каприловой кислоты или олигонуклеотиды, могут содержать один или несколько центров асимметрии и могут присутствовать в форме оптически чистых энантиомеров, смесей энантиомеров, таких как, например, рацематы, смеси диастереоизомеров, диастереоизомерные рацематы или смеси диастереоизомерных рацематов. В некоторых аспектах асимметрический центр может представлять собой асимметрический атом углерода. Термин «асимметрический атом углерода» означает атом углерода с четырьмя различными заместителями. Согласно Конвенции Кана-Ингольда-Прелога асимметричный атом углерода может иметь конфигурацию «R» или «S».

[0064] Используемые в настоящем документе термины «кодирующая область», «кодирующая последовательность» или «открытая рамка считывания» представляют собой часть полинуклеотида, которая состоит из кодонов, транслируемых в аминокислоты. Хотя «стоп-кодон» (TAG, TGA или TAA) обычно не транслируется в аминокислоту, его можно рассматривать как часть кодирующей области, но любые фланкирующие последовательности, например, промоторы, сайты связывания рибосом, терминаторы транскрипции, интроны, нетранслируемые области («UTR») и т.п. не являются частью кодирующей области. Границы кодирующей области обычно определяются стартовым кодоном на 5'-конце, кодирующим аминоконец полученного полипептида, и стоп-кодом трансляции на 3'-конце, кодирующим карбоксильный конец полученного полипептида. В некоторых аспектах олигонуклеотид АСО, раскрытый в настоящем документе, такой как CIVI 008, может нацеливаться на кодирующую PCSK9 область нуклеиновой кислоты, кодирующей белок PCSK9, например, РНК.

[0065] Термин «некодирующая область», используемый в настоящем документе, означает нуклеотидную последовательность, которая не является кодирующей областью. Примеры некодирующих областей включают, но не ограничиваются ими, промоторы,

сайты связывания рибосом, терминаторы транскрипции, интроны, нетранслируемые области («UTR»), некодирующие экзоны и т.п. Некоторые из экзонов могут быть полностью или частью 5'-нетранслируемой области (5'-UTR) или 3'-нетранслируемой области (3'-UTR) каждого транскрипта. Нетранслируемые области важны для эффективной трансляции транскрипта и для контроля скорости трансляции и периода полужизни транскрипта. В некоторых аспектах олигомер (например, АСО) или конъюгат антисмыслового олигонуклеотида (например, ISIS 863633), раскрытые в настоящем документе, могут нацеливаться на некодирующую PCSK9 область нуклеиновой кислоты, кодирующей белок PCSK9, например, РНК.

[0066] Термин «область» при использовании в контексте нуклеотидной последовательности относится к части этой последовательности. Например, фраза «область в пределах нуклеотидной последовательности» или «область в пределах комплементарной последовательности нуклеотидов» относится к последовательности короче, чем нуклеотидная последовательность, но длиннее, чем по меньшей мере 10 нуклеотидов, расположенных в пределах конкретной нуклеотидной последовательности или комплементарной последовательности нуклеотидов, соответственно. Термин «подпоследовательность» или «подпоследовательность» может также относиться к области нуклеотидной последовательности.

[0067] Термин «нижележащий», когда он относится к нуклеотидной последовательности, означает, что нуклеиновая кислота или нуклеотидная последовательность расположены 3' относительно эталонной нуклеотидной последовательности. В некоторых аспектах нижележащие нуклеотидные последовательности относятся к последовательностям, которые следуют за начальной точкой транскрипции. Например, кодон инициации трансляции гена расположен ниже сайта начала транскрипции. В некоторых аспектах олигонуклеотид, например, АСО, раскрытый в настоящем документе, может нацеливаться на область нуклеиновой кислоты, кодирующей белок, например, РНК, расположенную ниже открытой рамки считывания (ОРС).

[0068] Термин «вышележащий» относится к нуклеотидной последовательности, которая расположена на 5'-конце относительно эталонной нуклеотидной последовательности. В некоторых аспектах олигонуклеотид, например, АСО, раскрытый в настоящем документе, может нацеливаться на область нуклеиновой кислоты, кодирующей целевой белок, например, РНК, расположенную выше ОРС целевого белка.

[0069] Используемый в настоящем документе термин «регуляторная область» относится к нуклеотидным последовательностям, расположенным выше (5'-

некодирующие последовательности), внутри или ниже (3'-некодирующие последовательности) кодирующей области и которые влияют на транскрипцию, процессинг РНК, стабильность или трансляцию соответствующей кодирующей области. Регуляторные области могут включать промоторы, лидерные последовательности трансляции, интроны, последовательности распознавания полиаденилирования, сайты процессинга РНК, сайты связывания эффекторов, UTR и структуры «стебель-петля». Если кодирующая область предназначена для экспрессии в эукариотической клетке, сигнал полиаденилирования и последовательность терминации транскрипции обычно располагаются на 3'-конце кодирующей последовательности. В некоторых аспектах олигонуклеотид, например, АСО, раскрытый в настоящем документе, может нацеливаться на регуляторную область.

[0070] Термин «транскрипт», используемый в настоящем документе, может относиться к первичному транскрипту, который синтезируется путем транскрипции ДНК и после процессинга становится матричной РНК (мРНК), т. е. предшественником матричной РНК (пре-мРНК), и процессированным самой мРНК. Термин «транскрипт» можно использовать взаимозаменяемо с терминами «пре-мРНК» и «мРНК». После того, как нити ДНК транскрибируются в первичные транскрипты, вновь синтезированные первичные транскрипты модифицируются несколькими способами для превращения в их зрелые функциональные формы с образованием различных белков и РНК, таких как мРНК, тРНК, рРНК, днРНК, микроРНК и другие. Таким образом, термин «транскрипт» может включать экзоны, интроны, 5'-UTR и 3'-UTR.

[0071] Используемый в настоящем документе термин «экспрессия» относится к процессу, посредством которого полинуклеотид продуцирует генный продукт, например, РНК или полипептид. Он включает, без ограничения, транскрипцию полинуклеотида в информационную РНК (мРНК) и трансляцию мРНК в полипептид. Экспрессия производит «генный продукт». В данном контексте продукт гена может представлять собой либо нуклеиновую кислоту, например, матричную РНК, полученную путем транскрипции гена, либо полипептид, который транслируется с транскрипта. Генные продукты, описанные в настоящем документе, дополнительно включают нуклеиновые кислоты с посттранскрипционными модификациями, например, полиаденилированием или сплайсингом, или полипептиды с посттрансляционными модификациями, например, метилированием, гликозилированием, добавлением липидов, ассоциацией с другими белковыми субъединицами или протеолитическим расщеплением.

[0072] Термины «индивидуум», «субъект», «хозяин» и «пациент» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к любому субъекту-

млекопитающему, для которого желательна диагностика, лечение или терапия, в частности к человеку. Описанные в настоящем документе композиции и способы применимы как для терапии человека, так и для ветеринарных применений. В некоторых аспектах субъектом является млекопитающее. В некоторых аспектах субъектом является человек.

[0073] Как используется в настоящем документе, «субъект-млекопитающее» включает всех млекопитающих, включая, помимо прочего, людей, домашних животных (например, собак, кошек и т.п.), сельскохозяйственных животных (например, коров, овец, свиней, лошадей и т.п.) и лабораторных животных (например, обезьян, крыс, мышей, кроликов, морских свинок и т.п.).

[0074] Термин «фармацевтическая композиция» относится к препарату, который находится в такой форме, которая позволяет биологической активности активного ингредиента быть эффективной, и который не содержит никаких дополнительных компонентов, которые являются неприемлемо токсичными для субъекта, в которого композиция может быть введена. Такая композиция может быть стерильной. Термин «пероральная фармацевтическая композиция» относится к фармацевтической композиции, которую можно вводить перорально. Пероральное введение представляет собой способ введения, при котором вещество вводится через рот. «Per os», сокращенно Р.О. иногда используется как указание для приема лекарств перорально. Многие лекарства принимаются перорально, поскольку они призваны оказывать системное воздействие, например, достигая различных частей тела через кровотоки.

[0075] Термин «средство доставки», используемый в настоящем документе, относится к соединению-носителю или молекуле-носителю, которая полезна для доставки терапевтического агента на основе нуклеиновой кислоты настоящего изобретения, например, АСО. Термин «средство для пероральной доставки», используемый в настоящем документе, относится к соединению-носителю или молекуле-носителю, которая полезна при пероральной доставке терапевтического агента на основе нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению, например, АСО.

[0076] В некоторых аспектах фармацевтическую композицию по настоящему изобретению вводят перорально. Термин «пероральный», используемый в настоящем документе, и его грамматические варианты (например, перорально) включает любой вид перорального пути доставки (включая буккальный, сублабиальный и подъязычный пути). Лекарства для перорального введения могут выпускаться в различных формах, включая твердые лекарственные формы (ТЛФ) для перорального применения (например, таблетки для проглатывания, жевания или растворения в воде или под языком; капсулы и

жевательные капсулы, например, с покрытием, которое растворяется в желудке) или кишечник для высвобождения лекарства там; таблетки и капсулы с пролонгированным высвобождением или пролонгированным высвобождением, которые высвобождают лекарство постепенно; порошки или гранулы) и пероральные жидкие лекарственные формы (например, чай, капли, жидкие лекарства, суспензии или сиропы).

[0077] «Введение» в контексте настоящего описания означает введение композиции, например, пероральной фармацевтической композиции, содержащей олигонуклеотид по настоящему изобретению, например, АСО, миРНК, мшРНК, аптамер ДНК или РНК, вектор для генной терапии, микРНК, миметик микРНК, антимиР, ДНК или РНК-ловушку, CpG-олигонуклеотид или любой терапевтический или диагностический олигонуклеотид, известный в данной области техники, в субъекта фармацевтически приемлемым путем, например, перорально. «Эффективное количество», например, пероральной фармацевтической композиции, содержащей раскрытый в настоящем документе олигонуклеотид, представляет собой количество, достаточное для достижения конкретно заявленной цели, например, для лечения заболевания или состояния. «Эффективное количество» может быть определено эмпирически и обычным способом в соответствии с заявленной целью.

[0078] «Лечить», «лечение» или «терапия», как используется в настоящем документе, относится, например, к снижению тяжести заболевания или состояния; сокращению продолжительности течения болезни; улучшению или устранению одного или нескольких симптомов, связанных с заболеванием или состоянием; оказание благоприятных эффектов субъекту с заболеванием или состоянием без обязательного излечения заболевания или состояния. Термин также включает профилактику или предотвращение заболевания или состояния или его симптомов.

[0079] «Предотвратить» или «предотвращение», как используется в настоящем документе, относится к уменьшению или уменьшению возникновения или тяжести конкретного исхода. В некоторых аспектах предотвращение результата достигается посредством профилактического лечения. В некоторых аспектах пероральную фармацевтическую композицию, содержащую терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты, описанный в настоящем документе, вводят субъекту профилактически. В некоторых аспектах субъект подвергается риску развития заболевания или состояния.

[0080] Термины «олигонуклеотидная композиция настоящего изобретения», «терапевтический олигонуклеотид настоящего изобретения» или «олигонуклеотид настоящего изобретения» относятся, например, к 1018 ISS, АВ-729, абетимусу, АЕG35156

(GEM640), афовирсену, аганирсену, агатолимоду, аликафорсену, ALNAAT-02, амливирсену, анивамерсену, апаторсену, апринокарсену, АРТА-16, AR-177 (ЗИНТЕВИР™), ARC19499 (ВАХ-499), архексину, AROANG-3, AROAPOC-3, ARO-HSD, AS1411 (AGRO100), ASM-8, авасирану, атесидорсену, ATL-1102, ATU-027, авацинкаптаду пеголя (ЗИМУРА™), AVI-4126 (Рестен-МР™), AVI-7288, AVI-7537, AVT-02, AZD-8233, AZD- 8701, балифорсену, бамосирану, базлиторану, BC007, бекланорсену, бельцесирану, бепировирсену, бевасиранибу, ВІВ-080, BMN 044, BMN 053, бриволигиду, касимерсену, кавроталимоду, кемдисирану, ценерсену, цепадакурсену (CIVI 008), цимдерлирсену, кобитолимоду, кобомарсену, CODA-001 (НЕКСАГОН™), кофирасерсену, косдосирану, CpG 7909, CPG-8954, купабимоду, кустирсену, данватирсену, даплусирану, дефибротиду (ДЕФИТЕЛИО™), дематирсену, донидалорсену, дрисаперсену (КИНДРИСА™), DYN-101, эдифолигиду, эгаптивону пеголя, EIF-4E, элуфорсену, эмаптикапу пеголя, эплонтерсену, этеплирсену (ЭКСОНДИС 51™), фазисирану, фесомерсену, фитусирану, фомивирсену (ВИТРАВЕНЕ™), френлосирсену, гатапарсену, гивосирану (ГИВЛААРИ™), GNKG-168 (CPG-685), голодирсену (SRP-4053, ВИОНДИС 53™), GPI-2A, GTI-2040 (LOR-2040), GTI-2501, GTX-102, HBVAXPRO, иметелстату, ІМТ-504, инклисирану, инотерсену (ТЕГСЕДИ™), ION-224, ION-253, ION-363, ION-464, ION-541, ION-859, IONIS-AGTLRx, IONIS-APO(a)-Rx, IONISAR-2.5Rx, IONIS-C9Rx, IONIS-DNM2-2.5 Rx, IONISENAC-2.5Rx, IONIS-FB-LRx, IONIS-FXILRx, IONIS-FXIRx, IONIS-GCGRRx, IONIS-HBVLRx, IONIS-MAPTRx, IONIS-PKKRx, IONISTMPRSS-6LRx, IONIS-TTRRx, ISIS EIF4E Rx, ISIS-104838, ISIS-1082, ISIS-113715, ISIS-2503, ISIS-333611, ISIS-426115, ISIS-449884, ISIS-463588, ISIS-5132, ISIS-702843, ISIS-757456, ISIS-863633, ISTH-0036, JNJ-3989, ладемирсену, лексанерсену (WVE-120102), лексаптепиду пеголя (NOX-H94), литенимоду, LSP-GR3, лумасирану, мипомерсену (КИНАМРО™), миравирсену, монарсену, монгерсену, MT-5745, MTL-СЕВРА, ND-L02-s0201 (BMS-986263), недосирану, NS-089, нусинерсену (СПИНПАЗА™), облимерсену (SPC2996, ГЕНАСЕНС™), олаптезеду пеголя (NOX-A12), олезарсену, олпасирану, OLX-101, патисирану (ОНПАТТРО™), пегаптанибу (МАКУГЕН™), ПЭГнивакогину, пегплеранибу (ФОВИСТА™), пелакарсену, прексигеберсену, PUL-042, QPI-1007, QR-1123, QRX-421a, радавирсену, ремларсену, ренадирсену, ревусирану, RG-012, RG-101, RG-6346, RGLS-4326, римигорсену, розомиднару, рованерсену (WVE-120101), сапаблурсену, SB010, сепофарсену, siG-12D-LODER, SLN124, SR-063, SRP-5051, STK-001, STP-705, суводирсену, таднерсену, темавирсену, тепрасирану, тилсотолимоду, тиванисирану (СИЛЕНТИС™), тоферсену, томинерсену, томлигисирану, TOP-1731, трабедерсену (AP-12009), трековирсену, вародарсену, БЕГЛИН 3, видутолимоду, вилтоларсену

(ВИЛТЕПСО™), VIR-2218, воланесорсену (ВАЙЛИВРА™), вупанорсену, вутрисирану, WVE-003, WVE-004, WVEN-531, зилебесирану и зилганерсену и их неконъюгированным формам, т. е. формам молекул, которые содержат нуклеотидную олигомерную часть, но не содержат конъюгированную часть, такую как часть GalNAc или полиэтиленгликоль (ПЭГ).

[0081] Используемый в настоящем документе термин «CIVI 008» относится к соединению, показанному на ФИГ. 3 (цепадакурсен), сформирован для перорального применения.

[0082] В настоящем документе термин «неконъюгированная форма» относится к олигонуклеотидной части олигонуклеотидного конъюгата (например, цепадакурсен, CIVI 008), как показано на ФИГ. 3. Как показано на ФИГ. 3, неконъюгированная форма АСО будет соответствовать антисмысловой олигомерной части АСО, т. е. АСО без фрагмента GalNAc. В случае двухцепочечного терапевтического олигонуклеотида, например, миРНК, неконъюгированная форма будет включать смысловой-антисмысловый дуплекс без фрагментов доставки (например, GalNAc), которые могут быть ковалентно присоединены к смысловой цепи.

I. Олигонуклеотидные композиции, содержащие производные каприловой кислоты

[0083] Настоящее изобретение относится к олигонуклеотидным композициям, содержащим:

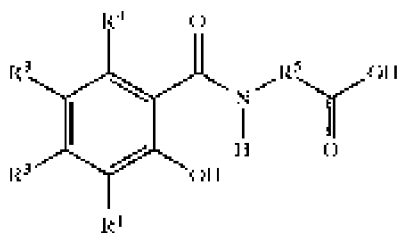
- (i) АСО, миРНК, мшРНК, аптамер ДНК или РНК, микРНК, миметик микРНК, антимиР, ДНК или РНК-ловушку, CpG-олигонуклеотид, любой терапевтический или диагностический олигонуклеотид, известный в данной области, или их комбинацию; и
- (ii) производное каприловой кислоты, например, SNAC или 5-CNAC, их соль или любую их комбинацию.

[0084] Некоторые аспекты относятся к олигонуклеотидным композициям по настоящему изобретению, которые доставляются в желудочно-кишечный тракт, например, перорально. Таким образом, в некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает олигонуклеотидные композиции для пероральной доставки, содержащие, например, АСО, миРНК, мшРНК, аптамер ДНК или РНК, микРНК, миметик микРНК, антимиР, ДНК или РНК-ловушку, CpG-олигонуклеотид или любой терапевтический или диагностический олигонуклеотид, известный в данной области, и производное каприловой кислоты, например, SNAC или 5-CNAC.

[0085] Используемый в настоящем документе термин «производное каприловой кислоты» относится к молекуле, содержащей карбоциклическое 6-членное кольцо с заместителем жирной кислоты, например, C8 (каприловая кислота), причем кольцо дополнительно содержит по меньшей мере одну полярную группу заместитель, например, группа –ОН или галоген.

[0086] В некоторых аспектах термин «производное каприловой кислоты» широко охватывает соединения ФИГ. 2, которые содержат, например, фрагменты масляной (C4), пентановой (C5) или гептановой (C7) жирной кислоты. В некоторых аспектах производные каприловой кислоты по настоящему изобретению (например, 5-CNAC) можно использовать в качестве средств доставки олигонуклеотидов. В некоторых аспектах производные каприловой кислоты по настоящему изобретению (например, 5-CNAC) можно использовать в качестве средств доставки в желудочно-кишечный тракт. В некоторых аспектах производные каприловой кислоты по настоящему изобретению (например, 5-CNAC) можно использовать в качестве средств пероральной доставки.

[0087] В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит соединение формулы, представленной ниже



(Формула I)

в которой

- (i) R¹, R², R³ и R⁴ независимо представляют собой водород, —ОН, —NR⁶R⁷, галоген, C₁-C₄ алкил или C₁-C₄ алкокси;
- (ii) R⁵ представляет собой замещенный или незамещенный C₂-C₁₆ алкилен, замещенный или незамещенный C₂-C₁₆ алкенилен, замещенный или незамещенный C₁-C₁₂ алкил(арил) или замещенный или незамещенный арил(C₁-C₄ алкилен); и
- (iii) R⁶ и R⁷ независимо представляют собой водород, кислород или C₁-C₄ алкил.

[0088] В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит соединение формулы, представленной ниже (см. ФИГ. 1B)



где бензольное кольцо содержит по меньшей мере один жирный заместитель между C2 и C12, например, C8, и по меньшей мере два полярных заместителя, где

- a. по меньшей мере один из R1, R2, R3, R4 или R5 независимо содержит или состоит из галогена, например, галогена, выбранного из F, Cl или Br;
- b. по меньшей мере один из R1, R2, R3, R4 или R5 независимо содержит или состоит из гидроксигруппы;
- c. по меньшей мере два из R1, R2, R3, R4 или R5 не являются H;
- d. X1, X2, X3, X4 и X5 представляют собой алкильные спейсеры, линейные или разветвленные, содержащие n звеньев CH₂, где n равен от 0 до 5 (например, линейные группы, такие как -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-).

[0089] «Галоген» относится к фтору, хлору, бромю или йоду.

[0090] «Гидрокси-функция» или «гидрокси-группа» представляет собой OH.

[0091] В некоторых аспектах кольцевая часть производного каприловой кислоты по настоящему изобретению, например, молекулы Формулы I или Формулы II, представляет собой бензольное кольцо. Однако в других аспектах кольцевая часть производного каприловой кислоты по настоящему изобретению может представлять собой карбоциклическое или гетероциклическое трех- или десятичленное кольцо, которое может быть насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим. В некоторых аспектах гетероцикл содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из O, S и N. В некоторых аспектах кольцо необязательно конденсировано с одним или четырьмя пяти- или шестичленными кольцами, где каждое кольцо может быть независимо насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим, карбоциклическим или гетероциклическим, и при этом каждый конденсированный гетероцикл может независимо содержать один или два гетероатома, выбранных из O, N и S.

[0092] «Карбоцикл» относится к 3-10-членному карбоциклическому кольцу, которое может быть насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим и которое связано с остальной частью молекулы через любой доступный атом C.

[0093] «Гетероцикл» относится к 3-10-членному циклическому кольцу, содержащему по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, который может

быть насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим и который связан с остальной частью молекулы через любой доступный атом С.

[0094] Примеры карбоциклов и гетероциклов включают, среди прочих, фенил, нафтил, тиенил, фурил, пирролил, тиазолил, изотиазолил, имидазолил, пиразолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, тетразолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, бензимидазолил, бензофуранил, изобензофуранил, индолил, изоиндолил, бензотиофенил, бензотиазолил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, азетидинил и азиридинил.

[0095] В некоторых аспектах по меньшей мере один из заместителей кольца присоединен к кольцу через эфирную, тиоэфирную, углерод-углеродную или амидную связь. В некоторых аспектах по меньшей мере один заместитель в кольце, не являющийся жирной кислотой, присоединен к кольцу через эфирную, тиоэфирную, углерод-углеродную или амидную связь. В некоторых аспектах заместитель жирной кислоты в кольце присоединен к кольцу через эфирную, тиоэфирную, углерод-углеродную или амидную связь. В некоторых аспектах по меньшей мере один, два, три, четыре или пять заместителей R^1 , R^2 , R^3 , R^4 или R^5 Формулы I или $R1$, $R2$, $R3$, $R4$ или $R5$ Формулы II, или заместители карбоциклического соединения или гетероциклического трех-десятичленного кольца, раскрытого выше, может быть независимо выбраны из группы, состоящей из алкильной цепи, аминогруппы, гидроксигруппы, карбоксильной группы, карбоксамидной группы, галогена или любой их комбинации.

[0096] Термин «алкил» или «алкильная цепь» в контексте настоящего изобретения относится к насыщенному углеводородному фрагменту, который может быть линейным, разветвленным, циклическим или циклическим с линейными или разветвленными боковыми цепями. Термин алкил включает частично ненасыщенные углеводороды, такие как пропенил. Примерами являются метил, этил, n- или изобутил, n- или циклогексил. Термин «алкил» может распространяться на алкильные группы, связанные или соединенные мостиком гетероатомами. Гетероатомами в контексте настоящего изобретения являются азот (N), сера (S) и кислород (O).

[0097] «Аминофункция» или «аминогруппа» представляет собой функцию NRR' , где R и R' выбраны независимо, например, из водорода (-H) и алкильной группы, такой как C_1 - C_n алкил, где n представляет собой целое число от 0 до 20.

[0098] «Функция карбоновой кислоты» или «карбоксильная группа» представляет собой $COOH$ или ее анион COO^- .

[0099] «Карбоксиамид» представляет собой CONRR', где R и R' выбраны независимо, например, из водорода (-H) и алкильной группы, такой как C₁-C_n алкил, где n представляет собой целое число от 0 до 20.

[00100] Производные каприловой кислоты по настоящему изобретению могут присутствовать в любой форме, обычно используемой в фармацевтической технологии. Конкретные аспекты включают, но не ограничиваются ими, соли натрия, соли магния, соли калия, соли аммония, свободные кислоты или смесь предыдущих форм. Другие фармацевтически приемлемые соли известны специалисту и могут быть получены, среди прочего, как описано в Haynes et al. (2005) J. Pharmaceutical Sci. 94:2111-2120.

[00101] В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит соединение Формулы I или Формулы II, как описано выше, где производное каприловой кислоты представляет собой свободную кислоту или натриевую соль, например, моноватриевую или динатриевую соль. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты представляет собой гидрат или сольват. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты представляет собой спиртовой сольват. В некоторых аспектах спиртовой сольват представляет собой этанольный сольват. В некоторых аспектах этанольный сольват представляет собой сольват соли. В некоторых аспектах этанольный сольват представляет собой этанольный сольват моноватриевой соли. В некоторых аспектах этанольный сольват представляет собой этанольный сольват динатриевой соли. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты представляет собой гидрат. В некоторых аспектах гидрат представляет собой гидрат соли. В некоторых аспектах гидрат представляет собой гидрат моноватриевой соли. В некоторых аспектах гидрат представляет собой гидрат динатриевой соли.

[00102] Таким образом, в некоторых аспектах производное каприловой кислоты может содержать свободную кислоту 5-CNAC, натриевую соль 5-CNAC, например, моноватриевую соль 5-CNAC, динатриевую соль 5-CAN или их комбинацию. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты представляет собой гидрат 5-CNAC. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты представляет собой сольват 5-CNAC. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты представляет собой спиртовой сольват 5-CNAC. В некоторых аспектах спиртовой сольват представляет собой этанольный сольват CNAC. В некоторых аспектах этанольный сольват представляет собой сольват соли 5-CNAC. В некоторых аспектах этанольный сольват представляет собой этанольный сольват моноватриевой соли 5-CNAC. В некоторых аспектах этанольный сольват представляет собой этанольный сольват динатриевой соли 5-CNAC. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты представляет собой гидрат 5-

CNAC. В некоторых аспектах гидрат представляет собой гидрат соли 5-CNAC. В некоторых аспектах гидрат представляет собой гидрат моноватриевой соли 5-CNAC. В некоторых аспектах гидрат представляет собой гидрат динатриевой соли 5-CNAC.

[00103] Некоторые аспекты относятся к производному каприловой кислоты, которое содержит одно соединение (например, SNAC или 5-CNAC). В других аспектах производное каприловой кислоты содержит комбинацию соединений (например, комбинацию SNAC или 5-CNAC). В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит C8, SNAC, 5-CNAC, 4-CNAB, 4-MOAC, SNAD, 4-HPO (8-(4-гидроксифенокси)октановая кислота), 5-PPA (5-фенилпентановая кислота), 2-PHOD (8-(2-гидроксифенокси)октилдиэтанолламин), 3-TBA (4-м-толилоксимасляная кислота), 2-HPOD (2-(5-пентановая кислота)-5-(2-гидроксифенил)-1,3,4-оксадиазол), 7-OPHA (7-оксо-7-фенилгептановая кислота), 3-HPSB (4-(3-гидроксифенилсульфанил)масляная кислота), 4-IBOA ((4-изопропилбензилокси)уксусная кислота), 3-FPSB (4-(3-фторфенилсульфанил)масляная кислота) или любую их комбинацию.

[00104] В некоторых аспектах производное каприловой кислоты по настоящему изобретению представляет собой соединение Формулы I или Формулы II, в котором каприловая кислота (C8) заменена другим фрагментом жирной кислоты. Таким образом, в некоторых аспектах настоящего изобретения фрагмент C8 производного каприловой кислоты, описанного в настоящем документе, необязательно может быть замещен другим фрагментом жирной кислоты длиной по меньшей мере 6 атомов углерода, например, длиной от 6 до 20 атомов углерода (C6 до C20), необязательно от 6 до 18 атомов углерода в длину (т. е. от C6 до C18), необязательно от 6 до 16 атомов углерода в длину (т. е. от C6 до C16), необязательно от 6 до 14 атомов углерода в длину (т. е. от C6 до C14), необязательно от 6 до 12 атомов углерода в длину (т. е. от C6 до C12) и необязательно от 6 до 10 атомов углерода в длину (т. е. от C6 до C10).

[00105] В некоторых аспектах фрагмент C8 любого из производных каприловой кислоты, описанных в настоящем документе (например, 5-CNAC), может быть заменен на C6, C7, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17, C18, C19 или C20 фрагмент жирной кислоты. В некоторых аспектах фрагмент C8 любого из описанных в настоящем документе производных каприловой кислоты (например, 5-CNAC) может быть заменен на C6, C7, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17, C18, C19 или C20 фрагмент ненасыщенной жирной кислоты. В некоторых аспектах фрагмент C8 любого из описанных в настоящем документе производных каприловой кислоты (например, 5-CNAC) может быть заменен на C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17, C18, C19 или C20 фрагмент насыщенной жирной кислоты.

[00106] В некоторых аспектах жирная кислота представляет собой незаменимую жирную кислоту. Учитывая благотворное воздействие на здоровье некоторых незаменимых жирных кислот, терапевтические преимущества пероральных композиций могут быть увеличены путем включения таких жирных кислот в производное каприловой кислоты. В некоторых аспектах незаменимая жирная кислота представляет собой n-6 или n-3 незаменимую жирную кислоту, выбранную из группы, состоящей из линоленовой кислоты, гамма-линоленовой кислоты, дигомо-гамма-линоленовой кислоты, арахидоновой кислоты, адениновой кислоты, докозапентаеновой n-6 кислоты, альфа-линоленовой кислоты или стеарионовой кислоты.

[00107] Цепи жирных кислот сильно различаются по длине своих цепей и могут быть классифицированы в соответствии с длиной цепи. Среднецепочечные жирные кислоты (СЦЖК) включают жирные кислоты с цепями примерно из 6-12 атомов углерода. В некоторых аспектах жирная кислота представляет собой СЦЖК. Длинноцепочечные жирные кислоты (ДЦЖК) включают жирные кислоты с цепочками из 13-20 атомов углерода и более. В некоторых аспектах жирная кислота представляет собой ДЦЖК.

[00108] Некоторые аспекты относятся к жирной кислоте, которая имеет цепь C6. В некоторых аспектах жирная кислота имеет цепь C7. В некоторых аспектах жирная кислота имеет цепь C8. В некоторых аспектах жирная кислота имеет цепь C9. В некоторых аспектах жирная кислота имеет цепь C10. В некоторых аспектах жирная кислота имеет цепь C11. В некоторых аспектах жирная кислота имеет цепь C12. В некоторых аспектах жирная кислота имеет цепь C13. В некоторых аспектах жирная кислота имеет цепь C14. В некоторых аспектах жирная кислота имеет цепь C15. В некоторых аспектах жирная кислота имеет цепь C16. В некоторых аспектах жирная кислота имеет цепь C17. В некоторых аспектах жирная кислота имеет цепь C18. В некоторых аспектах жирная кислота имеет цепь C19. В некоторых аспектах жирная кислота имеет цепь C20.

[00109] В некоторых аспектах жирная кислота имеет цепь C6-C7, C6-C8, C6-C9, C6-C10, C6-C11, C6-C12, C6-C13, C6-C14, C6-C15, C6-C16, C6-C17, C6-C18, C6-C19, C6-C20, C7-C8, C7-C9, C7-C10, C7-C11, C7-C12, C7-C13, C7-C14, C7-C15, C7-C16, C7-C17, C7-C18, C7-C19, C7-C20, C8-C9, C8-C10, C8-C11, C8-C12, C8-C13, C8-C14, C8-C15, C8-C16, C8-C17, C8-C18, C8-C19, C8-C20, C9-C10, C9-C11, C9-C12, C9-C13, C9-C14, C9-C15, C9-C16, C9-C17, C9-C18, C9-C19, C9-C20, C10-C11, C10-C12, C10-C13, C10-C14, C10-C15, C10-C16, C10-C17, C10-C18, C10-C19, C10-C20, C11-C12, C11-C13, C11-C14, C11-C15, C11-C16, C11-C17, C11-C18, C11-C19, C11-C20, C12-C13, C12-C14, C12-C15, C12-C16, C12-C17, C12-C18, C12-C19, C12-C20, C13-C14, C13-C15, C13-C16, C13-C17, C13-C18, C13-C19, C13-C20, C14-C15, C14-C16, C14-C17, C14-C18, C14-C19, C14-C20, C15-C16,

C15-C17, C15-C18, C15-C19, C15-C20, C16-C17, C16-C18, C16-C19, C16-C20, C17-C18, C17-C19, C17-C20, C18-C19, C18-C20 или C19-C20.

[00110] В некоторых аспектах жирная кислота представляет собой линейную жирную кислоту. В других аспектах жирная кислота представляет собой разветвленную жирную кислоту. Подходящие жирные кислоты включают насыщенные жирные кислоты с прямой цепью, насыщенные жирные кислоты с разветвленной цепью, ненасыщенные жирные кислоты, гидроксигирные кислоты и поликарбоновые кислоты.

[00111] Примеры полезных насыщенных жирных кислот с прямой цепью включают те, которые имеют четное число атомов углерода, такие как капроновая кислота (C6), каприловая кислота (C8), каприновая кислота (C10), лауриновая кислота (C12), миристиновая кислота (C14), пальмитиновая кислота (C16) или стеариновая кислота (C18), а также кислоты, имеющие нечетное число атомов углерода, такие как пропионовая кислота (C3), н-валериановая кислота (C5), энантовая кислота (C7), пеларгоновая кислота (C9), эндекановая кислота (C11), тридекановая кислота (C13), пентадекановая кислота (C15) или гептадекановая кислота (C17).

[00112] Примеры подходящих насыщенных разветвленных жирных кислот включают изокапроновую кислоту, изокаприловую кислоту, изокаприновую кислоту, изолауриновую кислоту, 11-метилдодекановую кислоту, изомиристиновую кислоту, 13-метилтетрадекановую кислоту, изопальмитиновую кислоту, 15-метилгексадекановую кислоту или изостеариновую кислоту. Подходящие насыщенные разветвленные жирные кислоты с нечетным количеством атомов углерода включают антеизожирные кислоты, оканчивающиеся изобутильной группой, такие как 6-метилоктановая кислота, 8-метилдекановая кислота, 10-метилдодекановая кислота, 12-метилтетрадекановая кислота или 14-метилгексадекановая кислота.

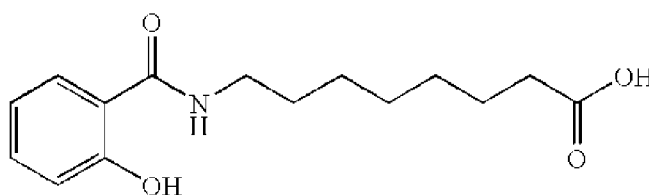
[00113] Примеры подходящих ненасыщенных жирных кислот включают 4-деценую кислоту, капролевуую кислоту, 4-додеценую кислоту, 5-додеценую кислоту, лауролевуую кислоту, 4-тетрадеценую кислоту, 5-тетрадеценую кислоту, 9-тетрадеценую кислоту, пальмитолеиновую кислоту, 6-октадеценую кислоту, олеиновую кислоту и т.п.

[00114] Примеры подходящих гидроксигирных кислот включают α -гидроксилауриновую кислоту, α -гидроксимиристиновую кислоту, α -гидроксипальмитиновую кислоту, α -гидроксистеариновую кислоту, ω -гидроксилауриновую кислоту, α -гидроксиарахиновую кислоту, 9-гидрокси-12-октадеценую кислоту, рицинолевуую кислоту, 9-гидрокси-транс-10,12-

октадекадиеновую кислоту, 9,10-дигидроксистеариновую кислоту, 12-гидроксистеариновую кислоту и т.п.

[00115] Примеры подходящих поликарбоновых кислот включают адипиновую кислоту, пимелиновую кислоту, субериновую кислоту, азелаиновую кислоту, себациновую кислоту и т.п. В некоторых аспектах каждая жирная кислота независимо выбрана из валериановой кислоты, энантовой кислоты, пеларгоновой кислоты, ундециловой кислоты, лауриновой кислоты, тридециловой кислоты, миристиновой кислоты, пентадециловой кислоты, пальмитиновой кислоты, маргариновой кислоты или стеариновой кислоты. В некоторых аспектах каждая жирная кислота независимо выбрана из α -линоленовой кислоты, стеаридоновой кислоты, эйкозапентаеновой кислоты, докозагексаеновой кислоты, линолевой кислоты, гамма-линолевой кислоты, дигомо-гамма-линолевой кислоты, арахидоновой кислоты, докозатетраеновой кислоты, пальмитолеиновой кислоты, вакценовой кислоты, пауллиновой кислоты, олеиновой кислоты, элаидиновой кислоты, боссеопентаеновой кислоты или другой мононенасыщенной или полиненасыщенной жирной кислоты.

[00116] В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит или состоит из N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты, как показано ниже.

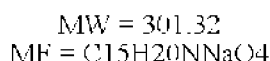
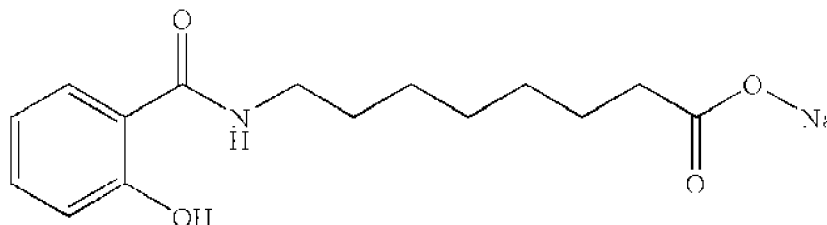


MW – 279.34
MF = C₁₅H₂₁NO₄

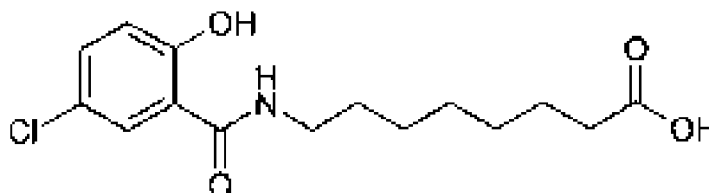
[00117] В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит соль N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит сольват N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит гидрат N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит соль, гидрат или сольват N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты или любую их комбинацию.

[00118] В некоторых аспектах соль N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты выбрана из группы, состоящей из натриевой соли, калиевой соли, кальциевой соли N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты и любой их комбинации. В некоторых аспектах соль N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты представляет собой натриевую соль. В некоторых аспектах соль N-(8-(2-

гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В некоторых аспектах соль N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты представляет собой мононатриевую соль (салкапрозат натрия 203787-91-1, SNAC, 8-(2-гидроксibenзамидо)октаноат натрия), как показано ниже.



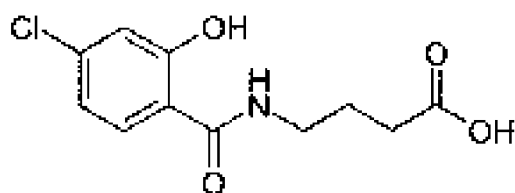
[00119] В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит 5-CNAC (N-(5-хлорсалицилоил)-8-аминокаприловая кислота), как показано ниже



[00120] В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит соль N-(5-хлорсалицилоил)-8-аминокаприловой кислоты. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит сольват N-(5-хлорсалицилоил)-8-аминокаприловой кислоты. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит гидрат N-(5-хлорсалицилоил)-8-аминокаприловой кислоты. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит соль, гидрат или сольват N-(5-хлорсалицилоил)-8-аминокаприловой кислоты или любую их комбинацию.

[00121] В некоторых аспектах соль N-(5-хлорсалицилоил)-8-аминокаприловой кислоты выбрана из группы, состоящей из натриевой соли, калиевой соли, кальциевой соли N-(5-хлорсалицилоил)-8-аминокаприловой кислоты и любой их комбинации. В некоторых аспектах соль N-(5-хлорсалицилоил)-8-аминокаприловой кислоты представляет собой натриевую соль. В некоторых аспектах соль N-(5-хлорсалицилоил)-8-аминокаприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В некоторых аспектах соль N-(5-хлорсалицилоил)-8-аминокаприловой кислоты представляет собой мононатриевую соль.

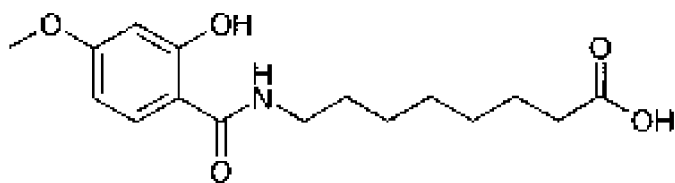
[00122] В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит 4-CNAB (4-[(4-хлор-2-гидроксibenзоил)амино]бутановая кислота; салклобузат), как показано ниже



[00123] В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит соль 4-[(4-хлор-2-гидроксibenзоил)амино]бутановой кислоты. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит сольват 4-[(4-хлор-2-гидроксibenзоил)амино]бутановой кислоты. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит гидрат 4-[(4-хлор-2-гидроксibenзоил)амино]бутановой кислоты. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит соль, гидрат или сольват 4-[(4-хлор-2-гидроксibenзоил)амино]бутановой кислоты или любую их комбинацию.

[00124] В некоторых аспектах соль 4-[(4-хлор-2-гидроксibenзоил)амино]бутановой кислоты выбрана из группы, состоящей из натриевой соли, калиевой соли, кальциевой соли 4-[(4-хлор-2-гидроксibenзоил)амино]бутановой кислоты и любой их комбинации. В некоторых аспектах соль 4-[(4-хлор-2-гидроксibenзоил)амино]бутановой кислоты представляет собой натриевую соль. В некоторых аспектах соль 4-[(4-хлор-2-гидроксibenзоил)амино]бутановой кислоты представляет собой динатриевую соль. В некоторых аспектах соль 4-[(4-хлор-2-гидроксibenзоил)амино]бутановой кислоты представляет собой мононатриевую соль.

[00125] В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит 4-МОАС (N-(8-[4-метокси-хлор-2-гидроксibenзоиламино)октановая кислота), как показано ниже

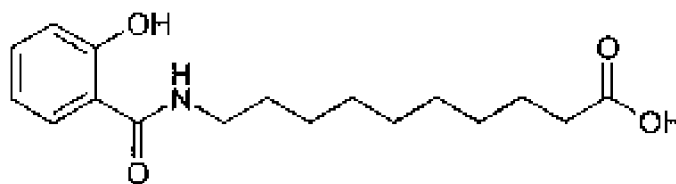


[00126] В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит соль N-(8-[4-метоксихлор-2-гидроксibenзоил]амино)октановой кислоты. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит сольват N-(8-[4-метоксихлор-2-гидроксibenзоил]амино)октановой кислоты. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит гидрат N-(8-[4-метоксихлор-2-гидроксibenзоил]амино)октановой кислоты. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит соль, гидрат или сольват N-(8-[4-метоксихлор-2-гидроксibenзоил]амино)октановой кислоты или любую их комбинацию.

[00127] В некоторых аспектах соль N-(8-[4-метоксихлор-2-гидроксibenзоил]амино)октановой кислоты выбрана из группы, состоящей из натриевой

соли, калиевой соли, кальциевой соли N-(8-[4-метоксихлор-2-гидроксибензоил]амино)октановой кислоты и любой их комбинации. В некоторых аспектах соль N-(8-[4-метоксихлор-2-гидроксибензоил]амино)октановой кислоты представляет собой натриевую соль. В некоторых аспектах соль N-(8-[4-метоксихлор-2-гидроксибензоил]амино)октановой кислоты представляет собой динатриевую соль. В некоторых аспектах соль N-(8-[4-метоксихлор-2-гидроксибензоил]амино)октановой кислоты представляет собой моонатриевую соль.

[00128] В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит SNAD (N-(10-[2-гидроксибензоил]амино)декановая кислота), как показано ниже



[00129] В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит соль N-(10-[2-гидроксибензоил]амино)декановой кислоты. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит сольват N-(10-[2-гидроксибензоил]амино)декановой кислоты. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит гидрат N-(10-[2-гидроксибензоил]амино)декановой кислоты. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит соль, гидрат или сольват N-(10-[2-гидроксибензоил]амино)декановой кислоты или любую их комбинацию.

[00130] В некоторых аспектах соль N-(10-[2-гидроксибензоил]амино)декановой кислоты выбрана из группы, состоящей из натриевой соли, калиевой соли, кальциевой соли N-(10-[2-гидроксибензоил]амино)декановой кислоты и любой их комбинации. В некоторых аспектах соль N-(10-[2-гидроксибензоил]амино)декановой кислоты представляет собой натриевую соль. В некоторых аспектах соль N-(10-[2-гидроксибензоил]амино)декановой кислоты представляет собой динатриевую соль. В некоторых аспектах соль N-(10-[2-гидроксибензоил]амино)декановой кислоты представляет собой моонатриевую соль.

[00131] В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит соединение, представленное на **ФИГ. 1А**, **ФИГ. 1В** или **ФИГ. 2**. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит соль соединения, представленного на **ФИГ. 1А**, **ФИГ. 1В** или **ФИГ. 2**. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит сольват соединения, представленного на **ФИГ. 1А**, **ФИГ. 1В** или **ФИГ. 2**. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит гидрат соединения, представленного на **ФИГ. 1А**, **ФИГ. 1В** или **ФИГ. 2**. В некоторых аспектах производное

каприловой кислоты содержит соль, гидрат или сольват соединения, представленного на **ФИГ. 1А, ФИГ. 1В** или **ФИГ. 2** или любую их комбинацию.

[00132] В некоторых аспектах соль соединения представленного на **ФИГ. 1А, ФИГ. 1В** или **ФИГ. 2** выбран из группы, состоящей из натриевой соли, калиевой соли, кальциевой соли соединения, представленного на **ФИГ. 1А, ФИГ. 1В** или **ФИГ. 2** и любой их комбинации. В некоторых аспектах соль соединения представленного на **ФИГ. 1А, ФИГ. 1В** или **ФИГ. 2** представляет собой натриевую соль. В некоторых аспектах соль соединения представленного на **ФИГ. 1А, ФИГ. 1В** или **ФИГ. 2** представляет собой динатриевую соль. В некоторых аспектах соль соединения представленного на **ФИГ. 1А, ФИГ. 1В** или **ФИГ. 2** представляет собой моонатриевую соль. См. патенты США №№ US5650386A, US6399798B2, US7384982B2, US7659311B2, US8003697B2, US8207227B2, US8658695B2, US7544833B2, US7659311, US8003697, US8207227, US8658695, US7384982, US9278123B2, US10086047B2, US8435946B2, US8748383B2 и US7569539B2, а также опубликованные заявки на патент США №№ US20180360918A1, US20110092426A1 и US20150283212A1, все из которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

[00133] В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит сольват солей SNAC, 5-CNAC, соединения Формулы I или Формулы II или их комбинации. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты представляет собой сольват соли 5-CNAC, например, сольват моонатриевой или динатриевой соли 5-CNAC или их комбинацию. Термин «сольват», используемый в настоящем документе, включает, помимо прочего, молекулярный или ионный комплекс молекул или ионов растворителя с молекулами или ионами производного каприловой кислоты или его соли, или его гидрата или сольвата.

[00134] В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит гидрат солей SNAC, 5-CNAC, соединения Формулы I или Формулы II или их комбинации. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты представляет собой гидрат соли 5-CNAC, например, гидрат моонатриевой соли или динатриевой соли 5-CNAC или их комбинацию. Термин «гидрат», используемый в настоящем документе, включает, помимо прочего, (i) вещество, содержащее воду, объединенную в молекулярную форму, и (ii) кристаллическое вещество, содержащее одну или несколько молекул кристаллизационной воды, или кристаллический материал, содержащий свободную воду.

[00135] В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит сольват соли SNAC, 5-CNAC или соединения Формулы I или Формулы II, где соль представляет собой натриевую соль, калиевую соль, кальциевую соль или их комбинацию. В некоторых

аспектах производное каприловой кислоты содержит сольват соли SNAC, 5-CNAC или соединения Формулы I или Формулы II, где соль представляет собой натриевую соль.

[00136] В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит сольват соли SNAC, 5-CNAC или соединения Формулы I или Формулы II, где соль представляет собой моонатриевую соль. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит натриевую соль соединения Формулы I. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит натриевую соль соединения Формулы II. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит натриевую соль SNAC, например, моонатриевую соль SNAC. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит натриевую соль 5-CNAC, например, моонатриевую соль 5-CNAC или динатриевую соль 5-CNAC.

[00137] В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит спиртовой сольват соли C8, C10, SNAC или 5-CNAC, где соль представляет собой натриевую соль. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит спиртовой сольват соли C8, C10, SNAC или 5-CNAC, где соль представляет собой моонатриевую соль. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит гидрат соли C8, C10, SNAC или 5-CNAC, где соль представляет собой натриевую соль. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит гидрат соли C8, C10, SNAC или 5-CNAC, где соль представляет собой моонатриевую соль. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты содержит гидрат соли C8, C10, SNAC или 5-CNAC, где соль представляет собой натриевую соль, а гидрат представляет собой моногидрат.

[00138] Способы получения натриевых солей, спиртовых сольватов и гидратов описаны, например, в международной публикации WO 00/059863, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. Например, натриевую соль можно получить из этанольного сольвата путем выпаривания или сушки этанольного сольвата способами, известными в данной области техники, с образованием безводной натриевой соли. Сушку обычно проводят при температуре от около 80°C до около 120°C, например, от около 85°C до около 90°C. В некоторых аспектах сушку проводят при температуре около 85°C. Стадию сушки обычно проводят при давлении около 660 мм рт. ст. (8,8 кПа) или выше. Безводная натриевая соль обычно содержит менее около 5% по массе этанола и предпочтительно менее около 2% по массе этанола в расчете на 100% общей массы безводной натриевой соли.

[00139] Натриевая соль производного каприловой кислоты, описанная в настоящем документе, также может быть получена путем получения суспензии агента доставки в

воде и добавления водного гидроксида натрия, алкоксида натрия или тому подобного. Подходящие алкоксиды натрия включают, помимо прочего, метоксид натрия, этоксид натрия и их комбинации. Еще один способ получения натриевой соли заключается в реакции агента доставки с гидроксидом натрия с получением натриевой соли.

[00140] Натриевую соль можно выделить в виде твердого вещества путем концентрирования раствора, содержащего натриевую соль, до густой пасты путем вакуумной перегонки. Эту пасту можно высушить в вакуумной печи с получением натриевой соли производного каприловой кислоты в виде твердого вещества. Твердое вещество также можно выделить распылительной сушкой водного раствора динатриевой соли. Производные каприловой кислоты, раскрытые в настоящем документе, могут быть получены способами, известными в данной области техники, например, как упомянуто выше, способами, описанными в патенте США №№ 5773647 и 5866536, которые полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

[00141] Этанольные сольваты производных каприловой кислоты, раскрытых в настоящем документе (например, C8, C10, SNAC, 5-CNAC или любая их комбинация), включают, помимо прочего, молекулярный или ионный комплекс молекул или ионов этанольного растворителя с молекулами или ионами натриевой соли производного каприловой кислоты. Обычно этанольный сольват содержит примерно одну молекулу или ион этанола на каждую молекулу натриевой соли производного каприловой кислоты.

[00142] Этанольные сольваты натриевых солей производного каприловой кислоты можно получить растворением производного каприловой кислоты в этаноле. Затем раствор производного каприловой кислоты/этанола подвергают реакции с молярным избытком натрийсодержащей соли, такой как мононатриевая соль, по отношению к производному каприловой кислоты, т. е. на каждый моль производного каприловой кислоты приходится более одного моля катионов натрия с образованием этанольного сольвата. Подходящие мононатриевые соли включают, помимо прочего, гидроксид натрия; алкоксиды натрия, такие как метоксид натрия и этоксид натрия; и любую комбинация вышеперечисленных. Обычно реакцию проводят при температуре кипения смеси или ниже, например, при температуре окружающей среды. Сольват этанола затем выделяют способами, известными в данной области техники, такими как концентрирование полученной суспензии при атмосферной перегонке, охлаждение концентрированной суспензии и фильтрование твердого вещества. Извлеченное твердое вещество затем можно высушить в вакууме с получением этанольного сольвата.

[00143] Гидраты натриевых солей производного каприловой кислоты можно получить путем сушки этанольного сольвата до безводной динатриевой соли, как описано

выше, и гидратации безводной натриевой соли. В некоторых аспектах образуется моногидрат натриевой соли. Поскольку безводные соли натрия очень гигроскопичны, под воздействием атмосферной влаги образуются гидраты. Обычно стадию гидратации проводят при температуре от около температуры окружающей среды до около 50°C, предпочтительно при температуре от около температуры окружающей среды до около 30°C, и в среде, имеющей относительную влажность по меньшей мере 50%.

Альтернативно, безводная натриевая соль может быть гидратирована водяным паром.

[00144] Производные каприловой кислоты по настоящему изобретению обычно содержат эффективное количество одного или более производных каприловой кислоты (например, SNAC, 5-CNAC или любая их комбинация), раскрытых в настоящем документе, т. е. количество, достаточное для доставки активный агент (например, ACO, такой как CIVI 008) для желаемого эффекта. Обычно производное каприловой кислоты (например, SNAC, 5-CNAC или любая их комбинация) присутствует в количестве от около 2,5% до около 99,4% по массе. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты (например, SNAC, 5-CNAC или любая их комбинация) присутствует в количестве от около 15% до около 75% по массе. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты (например, SNAC, 5-CNAC или любая их комбинация) присутствует в количестве по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30% или по меньшей мере около 35%, но эквивалентно или менее чем около 60 или около 70% по массе. Соответственно, в некоторых аспектах производное каприловой кислоты (например, SNAC, 5-CNAC или любая их комбинация) присутствует в количестве по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 65% или по меньшей мере около 70% по массе. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты (например, SNAC, 5-CNAC или любая их комбинация) присутствует в количестве около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65% или около 70% по массе.

[00145] В некоторых аспектах производное каприловой кислоты (например, 5-CNAC) может нековалентно взаимодействовать с олигонуклеотидом. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты (например, 5-CNAC) ковалентно присоединено к олигонуклеотиду, раскрытому в настоящем документе. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты (например, 5-CNAC) ковалентно присоединенному к 5'-концу олигонуклеотида. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты (например, 5-CNAC) ковалентно присоединенному к 3'-концу

олигонуклеотида. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты (например, 5-CNAC) может быть ковалентно присоединено к 5'-концу олигонуклеотида, а второе производное каприловой кислоты (например, 5-CNAC) может быть ковалентно присоединено к 3'-концу олигонуклеотида. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты (например, 5-CNAC) может быть ковалентно присоединено к олигонуклеотиду в положении, которое не является 5'-концом или 3'-концом олигонуклеотида. В некоторых аспектах, когда к олигонуклеотиду присоединено несколько остатков производного каприловой кислоты, каждый из остатков производного каприловой кислоты может быть таким же самым. В некоторых аспектах, когда к олигонуклеотиду присоединено несколько остатков производного каприловой кислоты, по меньшей мере один остаток производного каприловой кислоты может быть другим. В некоторых аспектах, когда к олигонуклеотиду присоединено несколько остатков производного каприловой кислоты, все остатки производного каприловой кислоты являются разными. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты (например, 5-CNAC) может быть ковалентно присоединено к олигонуклеотиду через спейсер или линкер. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты (например, 5-CNAC) может быть ковалентно присоединено к олигонуклеотиду через расщепляемый линкер. В некоторых аспектах расщепляемый линкер представляет собой рН-чувствительный расщепляемый линкер. В некоторых аспектах расщепляемый линкер может расщепляться ферментами, например, ферментами, присутствующими в желудочно-кишечном тракте, такими как ферменты, присутствующие в желудке или тонком кишечнике.

[00146] В некоторых аспектах расщепляемый линкер может содержать окислительно-восстановительно-расщепляемый линкер (например, дисульфидную связь), линкер, расщепляемый активными формами кислорода (например, расщепляемый тиокеталем), рН-зависимый расщепляемый линкер (например, низкий рН-лабильная гидразоновая связь), ферментативно расщепляемый линкер, расщепляемый протеазой линкер, расщепляемый эстеразой линкер, расщепляемый фосфатазой линкер, саморасщепляющийся линкер (например, п-аминобензилкарбамат, рАВС) или любую их комбинацию.

[00147] В некоторых аспектах расщепляемый линкер содержит или состоит из циннамильной группы, нафтильной группы, бифенильной группы, гетероциклического кольца, гомоароматической группы, кумарина, фурана, тиофена, тиазола, оксазола, изоксазола, пиррола, пиразола, пиридина, имидазона, триазола или любой их комбинации. В некоторых аспектах расщепляемый линкер содержит или состоит из дипептида, трипептида, тетрапептида, пентапептида или гексапептида. В некоторых аспектах

дипептид выбран из группы, состоящей из валин-аланин, валин-цитруллин, фенилаланин-лизин, N-метилвалин-цитруллин, циклогексилаланин-лизин и бета-аланин-лизин. В некоторых аспектах трипептид представляет собой глутаминовая кислота-валин-цитруллин. В некоторых аспектах расщепляемый линкер содержит валин-аланин-п-аминобензилкарбамат или валин-цитруллин-п-аминобензилкарбамат.

[00148] В некоторых аспектах настоящее изобретение предоставляет конструкции, показанные на схемах ниже:

[CAD]_m-[L]_n-Олигонуклеотид Схема А

Олигонуклеотид-[L]_o-[CAD]_p Схема В

[CAD]_m-[L]_n-Олигонуклеотид-[L]_o-[CAD]_p Схема С

в которой:

CAD представляет собой производное каприловой кислоты, например 5-CNAC;

L представляет собой линкер, например, расщепляемый или нерасщепляемый линкер; и,

m, n, o и p независимо представляют собой целые числа от 0 до 5.

[00149] В олигонуклеотиде, содержащем несколько цепей, средство для пероральной доставки (например, 5-CNAC) может быть присоединено к любому концу нуклеотидной последовательности, например, к 5'-концу или 3'-концу, или к обоим.

Соответственно, в некоторых аспектах настоящее изобретение предоставляет конструкции согласно следующим схемам:

[CAD]_m-[L]_n-Олигонуклеотид Схема D

[CAD]_o-[L]_p-Олигонуклеотид

Олигонуклеотид-[L]_m-[CAD]_n Схема E

Олигонуклеотид-[L]_o-[CAD]_p

[CAD]_m-[L]_n-Олигонуклеотид Схема F

Олигонуклеотид-[L]_o-[CAD]_p

Олигонуклеотид-[L]_m-[CAD]_n Схема G

[CAD]_o-[L]_p-Олигонуклеотид

[CAD]_m-[L]_n-Олигонуклеотид-[L]_o-[CAD]_p Схема H

[CAD]q-[L]r-Олигонуклеотид-[L]s-[CAD]t

[CAD]m-[L]n-Олигонуклеотид
[CAD]o-[L]p-Олигонуклеотид-[L]q-[CAD]r

Схема I

[CAD]m-[L]n-Олигонуклеотид-[L]o-[CAD]p
[CAD]q-[L]r-Олигонуклеотид

Схема J

Олигонуклеотид-[L]m-[CAD]n
[CAD]o-[L]p-Олигонуклеотид-[L]q-[CAD]r

Схема K

[CAD]m-[L]n-Олигонуклеотид-[L]o-[CAD]p
Олигонуклеотид-[L]q-[CAD]r

Схема L

в которой:

CAD представляет собой производное каприловой кислоты, например 5-CNAC;

L представляет собой линкер, например, расщепляемый или нерасщепляемый линкер; и, m, n, o, p, q, r, s или t независимо представляют собой целые числа от 0 до 5.

[00150] В некоторых аспектах m, n, o, p, q, r, s или t равны 1. В некоторых аспектах m равен 0. В некоторых аспектах m равен 1. В некоторых аспектах m больше 1. В некоторых аспектах n равен 0. В некоторых аспектах n равен 1. В некоторых аспектах n больше 1. В некоторых аспектах o равен 0. В некоторых аспектах o равен 1. В некоторых аспектах o больше 1. В некоторых аспектах p равен 0. В некоторых аспектах p равен 1. В некоторых аспектах p больше 1. В некоторых аспектах q равен 0. В некоторых аспектах q равен 1. В некоторых аспектах q больше 1. В некоторых аспектах r равен 0. В некоторых аспектах r равен 1. В некоторых аспектах r больше 1. В некоторых аспектах s равен 0. В некоторых аспектах s равен 1. В некоторых аспектах s больше 1. В некоторых аспектах t равен 0. В некоторых аспектах t равен 1. В некоторых аспектах t больше 1.

Иллюстративные конструкции изображены на **ФИГ. 23**.

[00151] Когда в конструкте присутствуют несколько CAD и L, они могут быть идентичными или разными. Так, например, в конструкте Схемы C оба фрагмента CAD могут быть одинаковыми (например, 5-CNAC) или разными. В конструкте Схемы C оба фрагмента L могут быть одинаковыми или разными.

[00152] В некоторых аспектах блок разветвления [B] расположена между [CAD] и [L] или между [L] и олигонуклеотидом. В некоторых аспектах блок разветвления [B] обеспечивает 2, 3 или 4 точки разветвления, т. е. блок разветвления [B] может быть

соединен с 2 блоками [CAD], 3 блоками [CAD] или 4 блоками [CAD], которые не связаны друг с другом и присоединены к конструкту через блок разветвления [B].

[00153] В некоторых аспектах производное каприловой кислоты, например, 5-CNAC, может быть ковалентно присоединено к соединительной петле, например, петле, соединяющей антисмысловую и смысловую цепи шпильки (например, в мшРНК). В некоторых аспектах производное каприловой кислоты, например, 5-CNAC, может быть присоединено к олигонуклеотиду через неконцевое местоположение, т. е. местоположение, отличное от 5'-конца или 3'-конца.

[00154] В некоторых аспектах производное каприловой кислоты (например, 5-CNAC) представляет собой средство для пероральной доставки. В некоторых аспектах средство для пероральной доставки (например, 5-CNAC) ковалентно присоединено к антисмысловому олигонуклеотиду (например, олигонуклеотидному фрагменту CIVI 008 или ISIS 863633 без фрагмента GalNAc) или конъюгату антисмыслового олигонуклеотида, описанному в настоящем документе (например, CIVI 008 или ISIS 863633), либо напрямую, либо через линкер или комбинацию линкеров, причем линкер или комбинация линкеров могут содержать расщепляемый линкер. В некоторых аспектах средство для пероральной доставки (например, 5-CNAC) ковалентно присоединено к антисмысловому олигонуклеотиду непосредственно или через спейсер.

[00155] В некоторых аспектах средство для пероральной доставки (например, 5-CNAC) ковалентно присоединено к нуклеотидному или непонуклеотидному фрагменту конъюгата антисмыслового олигонуклеотида, описанного в настоящем документе (например, GalNAc фрагменту CIVI 008 или ISIS 863633), напрямую или через линкер, спейсер или их комбинацию. Соответственно, в некоторых аспектах средство для пероральной доставки (например, 5-CNAC) или его комбинация присоединены, например, к фрагменту конъюгата GalNAc, содержащему расщепляемый линкер. Расщепление расщепляемого линкера или его комбинации может привести к высвобождению как GalNAc, так и средства для пероральной доставки (например, 5-CNAC) из конъюгата. В других аспектах фрагмент GalNAc и средство для пероральной доставки соединены посредством двух отдельных расщепляемых линкеров, которые могут быть одинаковыми или разными. В некоторых аспектах оба расщепляемых линкера могут расщепляться по одному и тому же механизму (например, два pH-чувствительных линкера). В других аспектах каждый расщепляемый линкер может расщепляться по разному механизму (например, линкер может представлять собой pH-чувствительный линкер, а второй линкер может расщепляться ферментативно, например, эстеразами).

[00156] В некоторых аспектах средство для пероральной доставки (например, 5-CNAC) может быть ковалентно присоединено к 5'-концу олигонуклеотида, раскрытого в настоящем документе, например, АСО. В некоторых аспектах средство для пероральной доставки (например, 5-CNAC) может быть ковалентно присоединено к 3'-концу олигонуклеотида, раскрытого в настоящем документе, например, АСО. В некоторых аспектах средство для пероральной доставки (например, 5-CNAC) может быть ковалентно присоединено непосредственно к 5'- или 3'-концу олигонуклеотида, раскрытого в настоящем документе, например, АСО (например, к 5'- или 3'-нуклеотидам). В некоторых аспектах средство для пероральной доставки (например, 5-CNAC) может быть ковалентно присоединено к 5'- или 3'-концу олигонуклеотида, раскрытого в настоящем документе, например, АСО, опосредованно к 5'- или 3'-нуклеотиду через линкер, спейсер или их комбинацию.

[00157] В некоторых аспектах средство для пероральной доставки (например, 5-CNAC) может быть ковалентно присоединено к конъюгату антисмыслового олигонуклеотида, описанному в настоящем документе, например, CIVI 008. В некоторых аспектах средство для пероральной доставки (например, 5-CNAC) могут быть ковалентно присоединено к фрагменту нуклеиновой кислоты конъюгата антисмыслового олигонуклеотида, описанного в настоящем документе. В некоторых аспектах средство для пероральной доставки (например, 5-CNAC) может быть ковалентно присоединено к ненуклеотидному или неполинуклеотидному фрагменту (например, фрагменту GalNAc) конъюгата антисмыслового олигонуклеотида, описанному в настоящем документе, например, CIVI 008 или его неконъюгированной форме, т. е. без фрагмента GalNAc.

[00158] В некоторых аспектах средство для пероральной доставки (например, 5-CNAC) может быть ковалентно присоединено к конъюгату антисмыслового олигонуклеотида, описанному в настоящем документе, например, АСО, через линкер, спейсер или их комбинацию. В некоторых аспектах средство для пероральной доставки (например, 5-CNAC) может быть ковалентно присоединено к фрагменту нуклеиновой кислоты конъюгата антисмыслового олигонуклеотида, описанного в настоящем документе, например, CIVI 008, через линкер, спейсер или их комбинацию. В некоторых аспектах средство для пероральной доставки (например, 5-CNAC) может быть ковалентно присоединено к ненуклеотидному или неполинуклеотидному фрагменту (например, фрагменту GalNAc) конъюгата антисмыслового олигонуклеотида, описанного в настоящем документе, через линкер, спейсер или их комбинацию.

[00159] Некоторые аспекты относятся к терапевтическому агенту на основе нуклеиновой кислоты, например, антисмысловому олигонуклеотиду (АСО), малой

интерферирующей РНК (миРНК), малой шпилечной РНК (мшРНК), аптамеру ДНК или РНК, вектору генной терапии, микроРНК (микРНК), антимикро РНК (антимир), ДНК или РНК-ловушке, CpG-олигонуклеотиду, рибозиме, кольцевой РНК (цирРНК) или любой другой терапевтический олигонуклеотид, известный в данной области техники, могут быть ковалентно присоединены к более чем одному средству для пероральной доставки, описанному в настоящем документе, например, производное каприловой кислоты, такое как SNAC, 5-CNAC, SNAD, 4-CNAB, 4-MOAC, 4-NPO, 3-TVA, 3-NPSB, 5-PPA, 2-NPOD, 4-IBOA, 2-PHOD, 7-OPHA, 3-FPSB, молекула, представленная на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В или ФИГ. 2, его производное, фармацевтически приемлемый гидрат, сольват или соль или любую их комбинацию. Некоторые аспекты относятся к терапевтическому агенту на основе нуклеиновой кислоты, который не конъюгирован с фрагментом GalNAc.

[00160] В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты, например, АСО, миРНК, мшРНК, аптамер ДНК или РНК, вектор для генной терапии, микРНК, миметику микРНК, антимир, ДНК или РНК-ловушка, CpG-олигонуклеотиду или любой терапевтический или диагностический олигонуклеотид, известный в данной области техники, может содержать более одного средства для пероральной доставки, раскрытого в настоящем документе, например, производное каприловой кислоты, такое как SNAC, 5-CNAC, SNAD, 4-CNAB, 4-MOAC, 4-NPO, 3-TVA, 3-NPSB, 5-PPA, 2-NPOD, 4-IBOA, 2-PHOD, 7-OPHA, 3-FPSB, молекулу, раскрытую на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В или ФИГ. 2, его производное, фармацевтически приемлемый гидрат, сольват или соль или любую их комбинацию, ковалентно присоединенную в различных положениях (например, один или несколько агентов для пероральной доставки, ковалентно присоединенных к фрагменту нуклеиновой кислоты, и один или несколько средств для пероральной доставки, средства, ковалентно присоединенные к гетерологичной группировке, такой как фрагмент GalNAc; или одно или более средств для пероральной доставки, ковалентно присоединенных к нуклеиновой кислоте, не конъюгированной с фрагментом средства доставки, таким как фрагмент GalNAc).

[00161] Композиции для пероральной доставки могут быть получены, например, путем смешивания

(i) терапевтического агента на основе нуклеиновой кислоты, например, АСО, миРНК, мшРНК, аптамер ДНК или РНК, вектор для генной терапии, микРНК, миметик микРНК, антимир, ДНК или РНК-ловушка, CpG-олигонуклеотид или любой терапевтический или диагностический олигонуклеотид, известный в данной области техники (например, CIVI 008 или его неконъюгированная форма, т. е. без фрагмента GalNAc), где терапевтический

агент на основе нуклеиновой кислоты содержит или не содержит конъюгированный фрагмент GalNAc; и,

(ii) средство для пероральной доставки (например, 5-CNAC), содержащий производное каприловой кислоты, такое как SNAC, 5-CNAC, SNAD, 4-CNAB, 4-МОАС, 4-НРО, 3-ТВА, 3-НPSB, 5-PPA, 2-НРОD, 4-ИВОА, 2-РНОD, 7-ОРНА, 3-FPSB, молекулу, раскрытую на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В или ФИГ. 2, его производное, фармацевтически приемлемый гидрат, сольват или соль или любую их комбинацию.

[00162] Соответственно, настоящее изобретение обеспечивает способ получения композиции для пероральной доставки (например, пилюли или таблетки), включающий добавление (i) терапевтического агента на основе нуклеиновой кислоты, например, АСО, миРНК, мшРНК, аптамер ДНК или РНК, вектор для генной терапии, микРНК, миметик микРНК, антимиР, ДНК или РНК-ловушка, CpG-олигонуклеотид или любой терапевтический или диагностический олигонуклеотид, известный в данной области техники (например, CIVI 008 или его неконоъюгированная форма, т. е. без фрагмента GalNAc), где терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты содержит или не содержит конъюгированную часть GalNAc; и (ii) средство для пероральной доставки (например, 5-CNAC), содержащий производное каприловой кислоты, такое как SNAC, 5-CNAC, SNAD, 4-CNAB, 4-МОАС, 4-НРО, 3-ТВА, 3-НPSB, 5-PPA, 2-НРОD, 4-ИВОА, 2-РНОD, 7-ОРНА, 3-FPSB, молекулу, раскрытую на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В или ФИГ. 2, его производное, фармацевтически приемлемый гидрат, сольват или соль или любую их комбинацию.

[00163] В некоторых аспектах когда производное каприловой кислоты ковалентно присоединено к олигонуклеотиду, например, терапевтическому агенту на основе нуклеиновой кислоты, такому как АСО, миРНК, мшРНК, ДНК или РНК-аптамер, вектор для генной терапии, микРНК, миметик микРНК, антимиР, ДНК или РНК-ловушка, олигонуклеотид CpG или любой терапевтический или диагностический олигонуклеотид, известный в данной области техники (например, CIVI 008), присоединение производного каприловой кислоты (например, 5-CNAC) можно проводить посредством твердофазного синтеза. Таким образом, в некоторых аспектах настоящее изобретение относится к любому из производных каприловой кислоты, раскрытых в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2, или любую их комбинацию в фосфорамидитной форме. Соответственно, настоящее изобретение обеспечивает фосфорамидит 5-CNAC. Также предложены фосфорамидитные формы производных каприловой кислоты, таких как SNAC, 5-CNAC, SNAD, 4-CNAB, 4-МОАС, 4-НРО, 3-ТВА, 3-НPSB, 5-PPA, 2-НРОD, 4-

ИВОА, 2-PHOD, 7-OPHA, 3-FPSB, молекула, раскрытая на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В или ФИГ. 2. В некоторых аспектах настоящее изобретение предоставляет набор, содержащий фосфорамидит 5-CNAC и инструкции по конъюгации такого фосфорамита 5-CNAC с олигонуклеотидом.

[00164] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает способ производства терапевтического олигонуклеотидного конъюгата, включающий ковалентное присоединение по меньшей мере одного описанного в настоящем документе производного каприловой кислоты (например, 5-CNAC) к олигонуклеотидному олигомеру (например, антисмысловому олигонуклеотиду). В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает способ получения терапевтического олигонуклеотидного конъюгата, включающий ковалентное или нековалентное присоединение по меньшей мере одного производного каприловой кислоты, раскрытого в настоящем документе (например, 5-CNAC), к олигонуклеотидному олигомеру с SEQ ID NO: 134 (олигонуклеотидный олигомер в CIVI008, цепадакурсен).

[00165] В некоторых аспектах олигонуклеотид содержит, состоит или по существу состоит из одноцепочечного олигонуклеотида, имеющего длину от 10 до 100 смежных нуклеотидов. В некоторых аспектах олигонуклеотид содержит одноцепочечный олигонуклеотид, имеющего длину 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100 смежных нуклеотидов.

[00166] В некоторых аспектах олигонуклеотид состоит из одноцепочечного олигонуклеотида, имеющего длину 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100 смежных нуклеотидов.

[00167] В некоторых аспектах олигонуклеотид содержит одноцепочечный олигонуклеотид, имеющий длину по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22, по меньшей мере 23, по меньшей мере 24, по меньшей мере 25, по меньшей мере 26, по меньшей мере 27, по меньшей мере 28, по меньшей мере 29, по меньшей мере 30, по меньшей мере 31, по меньшей мере 32, по

меньшей мере 73, по меньшей мере 74, по меньшей мере 75, по меньшей мере 76, по меньшей мере 77, по меньшей мере 78, по меньшей мере 79, по меньшей мере 80, по меньшей мере 81, по меньшей мере 82, по меньшей мере 83, по меньшей мере 84, по меньшей мере 85, по меньшей мере 86, по меньшей мере 87, по меньшей мере 88, по меньшей мере 89, по меньшей мере 90, по меньшей мере 91, по меньшей мере 92, по меньшей мере 93, по меньшей мере 94, по меньшей мере 95, по меньшей мере 96, по меньшей мере 97, по меньшей мере 98, по меньшей мере 99 или по меньшей мере 100 смежных нуклеотидов.

[00169] В некоторых аспектах олигонуклеотид содержит одноцепочечный олигонуклеотид, имеющий длину от около 10 до около 15, от около 15 до около 20, от около 20 до около 25, от около 25 до около 30, от около 30 до около 35, от около 35 до около 40, от около 40 до около 45, от около 45 до около 50, от около 50 до около 55, от около 55 до около 60, от около 60 до около 65, от около 65 до около 70, от около 70 до около 75, от около 75 до около 80, от около 80 до около 85, от около 85 до около 90, от около 90 до около 95, от около 95 до около 100, от около 10 до около 20, от около 20 до около 30, от около 30 до около 40, от около 40 до около 50, от около 50 до около 60, от около 60 до около 70, от около 70 до около 80, от около 80 до около 90, от около 90 до около 100, от около 15 до около 25, от около 25 до около 35, от около 35 до около 45, от около 45 до около 55, от около 55 до около 65, от около 65 до около 75, от около 75 до около 85, от около 85 до около 95, от около 10 до около 25, от около 15 до около 30, от около 20 до около 35, от около 25 до около 40, от около 30 до около 45, от около 35 до около 50, от около 40 до около 55, от около 45 до около 60, от около 50 до около 65, от около 55 до около 70, от около 60 до около 75, от около 65 до около 80, от около 70 до около 85, от около 75 до около 90, от около 80 до около 95, от около 85 до около 100, от около 10 до около 30, от около 15 до около 35, от около 20 до около 40, от около 25 до около 45, от около 30 до около 50, от около 35 до около 55, от около 40 до около 60, от около 45 до около 65, от около 50 до около 70, от около 55 до около 75, от около 60 до около 80, от около 65 до около 85, от около 70 до около 90, от около 75 до около 95 или от около 80 до около 100 смежных нуклеотидов.

[00170] В некоторых аспектах олигонуклеотид состоит из одноцепочечного олигонуклеотида, имеющего длину от около 10 до около 15, от около 15 до около 20, от около 20 до около 25, от около 25 до около 30, от около 30 до около 35, от около 35 до около 40, от около 40 до около 45, от около 45 до около 50, от около 50 до около 55, от около 55 до около 60, от около 60 до около 65, от около 65 до около 70, от около 70 до около 75, от около 75 до около 80, от около 80 до около 85, от около 85 до около 90, от

около 90 до около 95, от около 95 до около 100, от около 10 до около 20, от около 20 до около 30, от около 30 до около 40, от около 40 до около 50, от около 50 до около 60, от около 60 до около 70, от около 70 до около 80, от около 80 до около 90, от около 90 до около 100, от около 15 до около 25, от около 25 до около 35, от около 35 до около 45, от около 45 до около 55, от около 55 до около 65, от около 65 до около 75, от около 75 до около 85, от около 85 до около 95, от около 10 до около 25, от около 15 до около 30, от около 20 до около 35, от около 25 до около 40, от около 30 до около 45, от около 35 до около 50, от около 40 до около 55, от около 45 до около 60, от около 50 до около 65, от около 55 до около 70, от около 60 до около 75, от около 65 до около 80, от около 70 до около 85, от около 75 до около 90, от около 80 до около 95, от около 85 до около 100, от около 10 до около 30, от около 15 до около 35, от около 20 до около 40, от около 25 до около 45, от около 30 до около 50, от около 35 до около 55, от около 40 до около 60, от около 45 до около 65, от около 50 до около 70, от около 55 до около 75, от около 60 до около 80, от около 65 до около 85, от около 70 до около 90, от около 75 до около 95 или от около 80 до около 100 смежных нуклеотидов.

[00171] В некоторых аспектах олигонуклеотид содержит, состоит или по существу состоит из двухцепочечной нуклеиновой кислоты, содержащей смысловую и антисмысловую цепь, причем смысловая цепь и/или антисмысловая цепь имеют длину от 10 до 100 смежных нуклеотидов.

[00172] В некоторых аспектах олигонуклеотид содержит двухцепочечную нуклеиновую кислоту, содержащей смысловую и антисмысловую цепь, причем смысловая цепь и/или антисмысловая цепь имеют длину 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100 смежных нуклеотидов.

[00173] В некоторых аспектах олигонуклеотид состоит из двухцепочечной нуклеиновой кислоты, содержащей смысловую и антисмысловую цепь, причем смысловая цепь и/или антисмысловая цепь имеют длину 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100 смежных нуклеотидов.

[00174] В некоторых аспектах олигонуклеотид содержит двухцепочечную нуклеиновую кислоту, содержащую смысловую и антисмысловую цепь, причем

меньшей мере 44, по меньшей мере 45, по меньшей мере 46, по меньшей мере 47, по меньшей мере 48, по меньшей мере 49, по меньшей мере 50, по меньшей мере 51, по меньшей мере 52, по меньшей мере 53, по меньшей мере 54, по меньшей мере 55, по меньшей мере 56, по меньшей мере 57, по меньшей мере 58, по меньшей мере 59, по меньшей мере 60, по меньшей мере 61, по меньшей мере 62, по меньшей мере 63, по меньшей мере 64, по меньшей мере 65, по меньшей мере 66, по меньшей мере 67, по меньшей мере 68, по меньшей мере 69, по меньшей мере 70, по меньшей мере 71, по меньшей мере 72, по меньшей мере 73, по меньшей мере 74, по меньшей мере 75, по меньшей мере 76, по меньшей мере 77, по меньшей мере 78, по меньшей мере 79, по меньшей мере 80, по меньшей мере 81, по меньшей мере 82, по меньшей мере 83, по меньшей мере 84, по меньшей мере 85, по меньшей мере 86, по меньшей мере 87, по меньшей мере 88, по меньшей мере 89, по меньшей мере 90, по меньшей мере 91, по меньшей мере 92, по меньшей мере 93, по меньшей мере 94, по меньшей мере 95, по меньшей мере 96, по меньшей мере 97, по меньшей мере 98, по меньшей мере 99 или по меньшей мере 100 смежных нуклеотидов.

[00176] В некоторых аспектах олигонуклеотид содержит двухцепочечную нуклеиновую кислоту, содержащую смысловую и антисмысловую цепь, причем смысловая цепь и/или антисмысловая цепь имеют длину от около 10 до около 15, от около 15 до около 20, от около 20 до около 25, от около 25 до около 30, от около 30 до около 35, от около 35 до около 40, от около 40 до около 45, от около 45 до около 50, от около 50 до около 55, от около 55 до около 60, от около 60 до около 65, от около 65 до около 70, от около 70 до около 75, от около 75 до около 80, от около 80 до около 85, от около 85 до около 90, от около 90 до около 95, от около 95 до около 100, от около 10 до около 20, от около 20 до около 30, от около 30 до около 40, от около 40 до около 50, от около 50 до около 60, от около 60 до около 70, от около 70 до около 80, от около 80 до около 90, от около 90 до около 100, от около 15 до около 25, от около 25 до около 35, от около 35 до около 45, от около 45 до около 55, от около 55 до около 65, от около 65 до около 75, от около 75 до около 85, от около 85 до около 95, от около 10 до около 25, от около 15 до около 30, от около 20 до около 35, от около 25 до около 40, от около 30 до около 45, от около 35 до около 50, от около 40 до около 55, от около 45 до около 60, от около 50 до около 65, от около 55 до около 70, от около 60 до около 75, от около 65 до около 80, от около 70 до около 85, от около 75 до около 90, от около 80 до около 95, от около 85 до около 100, от около 10 до около 30, от около 15 до около 35, от около 20 до около 40, от около 25 до около 45, от около 30 до около 50, от около 35 до около 55, от около 40 до около 60, от около 45 до около 65, от около 50 до около 70, от около 55 до около 75, от

около 60 до около 80, от около 65 до около 85, от около 70 до около 90, от около 75 до около 95 или от около 80 до около 100 смежных нуклеотидов.

[00177] В некоторых аспектах олигонуклеотид состоит из двухцепочечной нуклеиновой кислоты, содержащей смысловую и антисмысловую цепь, причем смысловая цепь и/или антисмысловая цепь имеют длину от около 10 до около 15, от около 15 до около 20, от около 20 до около 25, от около 25 до около 30, от около 30 до около 35, от около 35 до около 40, от около 40 до около 45, от около 45 до около 50, от около 50 до около 55, от около 55 до около 60, от около 60 до около 65, от около 65 до около 70, от около 70 до около 75, от около 75 до около 80, от около 80 до около 85, от около 85 до около 90, от около 90 до около 95, от около 95 до около 100, от около 10 до около 20, от около 20 до около 30, от около 30 до около 40, от около 40 до около 50, от около 50 до около 60, от около 60 до около 70, от около 70 до около 80, от около 80 до около 90, от около 90 до около 100, от около 15 до около 25, от около 25 до около 35, от около 35 до около 45, от около 45 до около 55, от около 55 до около 65, от около 65 до около 75, от около 75 до около 85, от около 85 до около 95, от около 10 до около 25, от около 15 до около 30, от около 20 до около 35, от около 25 до около 40, от около 30 до около 45, от около 35 до около 50, от около 40 до около 55, от около 45 до около 60, от около 50 до около 65, от около 55 до около 70, от около 60 до около 75, от около 65 до около 80, от около 70 до около 85, от около 75 до около 90, от около 80 до около 95, от около 85 до около 100, от около 10 до около 30, от около 15 до около 35, от около 20 до около 40, от около 25 до около 45, от около 30 до около 50, от около 35 до около 55, от около 40 до около 60, от около 45 до около 65, от около 50 до около 70, от около 55 до около 75, от около 60 до около 80, от около 65 до около 85, от около 70 до около 90, от около 75 до около 95 или от около 80 до около 100 смежных нуклеотидов.

[00178] Некоторые аспекты относятся к олигонуклеотиду, который содержит, состоит или по существу состоит из частично двухцепочечной нуклеиновой кислоты, содержащей смысловую и антисмысловую цепь, причем смысловая цепь и/или антисмысловая цепь имеют длину от 10 до 100 смежных нуклеотидов. В некоторых аспектах частично двухцепочечная молекула содержит область комплементарности между смысловой и антисмысловой цепью и один или несколько выступающих концов. В некоторых аспектах на 5'-конце смысловой цепи может присутствовать выступ. В некоторых аспектах выступающая часть может присутствовать на 3'-конце смысловой цепи. В некоторых аспектах на 5'-конце антисмысловой цепи может присутствовать выступ. В некоторых аспектах выступающий конец может присутствовать на 3'-конце антисмысловой цепи. В некоторых аспектах выступающий конец может присутствовать

на 5'-конце смысловой цепи, на 3'-конце смысловой цепи, на 5'-конце антисмысловой цепи, на 3'-конце антисмысловой цепи или любая их комбинация.

[00179] Потенциальные топологии олигонуклеотидов, содержащих частично двухцепочечные нуклеиновые кислоты, например, РНК-ловушка или жесткие ловушки, показаны на **ФИГ. 13**.

[00180] В некоторых аспектах двухцепочечная нуклеиновая кислота представляет собой одноцепочечную молекулу, содержащую смысловую и антисмысловую цепи, соединенные петлей. В некоторых аспектах двухцепочечная нуклеиновая кислота, представляющей собой двухцепочечную молекулу, в которой смысловая и антисмысловая цепи не соединены петлей.

[00181] В некоторых аспектах олигонуклеотид представляет собой АСО. В некоторых аспектах АСО представляет собой гепмер. В некоторых аспектах олигонуклеотид представляет собой АСО, содержащий по меньшей мере один нуклеотидный аналог, например, фрагмент LNA или фрагмент 5-МОЕ. В некоторых аспектах длина АСО составляет около 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 или 22 нуклеотида. В некоторых аспектах длина АСО составляет 12 нуклеотидов. В некоторых аспектах длина АСО составляет 13 нуклеотидов. В некоторых аспектах длина АСО составляет 14 нуклеотидов. В некоторых аспектах длина АСО составляет 15 нуклеотидов. В некоторых аспектах длина АСО составляет 16 нуклеотидов. В некоторых аспектах длина АСО составляет 17 нуклеотидов. В некоторых аспектах длина АСО составляет 18 нуклеотидов. В некоторых аспектах длина АСО составляет 19 нуклеотидов. В некоторых аспектах длина АСО составляет 20 нуклеотидов. В некоторых аспектах длина АСО составляет 21 нуклеотид. В некоторых аспектах длина АСО составляет 22 нуклеотида.

[00182] В некоторых аспектах АСО может быть конъюгирована с фрагментом, способным воздействовать на конкретную ткань, например, печень. В некоторых аспектах конъюгат АСО содержит АСО длиной около 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 или 22 нуклеотидов. В некоторых аспектах конъюгат АСО содержит АСО длиной 12 нуклеотидов. В некоторых аспектах конъюгат АСО содержит АСО длиной 13 нуклеотидов. В некоторых аспектах конъюгат АСО содержит АСО длиной 14 нуклеотидов. В некоторых аспектах конъюгат АСО содержит АСО длиной 15 нуклеотидов. В некоторых аспектах конъюгат АСО содержит АСО длиной 16 нуклеотидов. В некоторых аспектах конъюгат АСО содержит АСО длиной 17 нуклеотидов. В некоторых аспектах конъюгат АСО содержит АСО длиной 18 нуклеотидов. В некоторых аспектах конъюгат АСО содержит АСО длиной 19 нуклеотидов. В некоторых аспектах конъюгат АСО содержит АСО длиной 20

нуклеотидов. В некоторых аспектах конъюгат АСО содержит АСО длиной 21 нуклеотид. В некоторых аспектах конъюгат АСО содержит АСО длиной 22 нуклеотида.

[00183] В некоторых аспектах настоящего изобретения олигонуклеотид представляет собой терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты.

[00184] В качестве некоторых конкретных аспектов раскрытые в настоящем документе композиции и способы относятся к следующим терапевтическим агентам. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00185] **1018 ISS:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой 1018 ISS. 1018 ISS, также известный как ISS-1018, представляет собой CpG-олигонуклеотид, который действует как иммуностимулятор. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую 1018 ISS и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую 1018 ISS и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую 1018 ISS и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки. Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей 1018 ISS, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая 1018 ISS и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая 1018 ISS и производное каприловой кислоты, описанное в настоящем документе, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00186] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей 1018 ISS, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая 1018 ISS и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая 1018 ISS и описанное в настоящем

документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00187] Олигонуклеотидная последовательность 1018 ISS представляет собой TGACTGTGAACGTTTCGAGATGA (SEQ ID NO: 1). В некоторых аспектах 1018 ISS является неконъюгированной формой, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00188] **AEG35156 (GEM640):** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой AEG35156. AEG35156 представляет собой антисмысловую олигонуклеотид для лечения гепатоцеллюлярной карциномы, острого миелолейкоза, В-клеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, рассеянного склероза, немелкоклеточного рака легких или рака поджелудочной железы, который нацелен на X-связанный ингибитор апоптоза (XIAP). В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую AEG35156 и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую AEG35156 и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую AEG35156 и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00189] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей AEG35156, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая AEG35156 и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая AEG35156 и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00190] Олигонуклеотидная последовательность AEG35156 представляет собой UGCACCCTGGATACCAUUU (SEQ ID NO: 136). В некоторых аспектах AEG35156 представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма

(например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00191] АВ-729: В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой АВ-729. АВ-729 представляет собой анти-микРНК (антимир) для лечения инфекции гепатита В, нацеленную на HBsAg вируса гепатита В. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую АВ-729 и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую АВ-729 и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую АВ-729 и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00192] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей АВ-729, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая АВ-729, раскрытую в настоящем документе и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая АВ-729 и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах АВ-729 представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00193] Абетимус: В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой абетимус. Абетимус представляет собой иммунодепрессантный олигонуклеотид для лечения волчаночного нефрита. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую абетимус и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В

одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую абетимус и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую абетимус и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00194] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей абетимус, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая абетимус и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая абетимус и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00195] Олигонуклеотидные последовательности абетимуса включают GTGTGTGTGTGTGTGTGTGT (субъединица 1) (SEQ ID NO: 2), CACACACACACACACACA (субъединица 2) (SEQ ID NO: 3), CACACACACACACACACA (субъединица 3) (SEQ ID NO: 4), CACACACACACACACACA (субъединица 4) (SEQ ID NO: 5), CACACACACACACACACA (субъединица 5) (SEQ ID NO: 6), GTGTGTGTGTGTGTGTGTGT (субъединица 6) (SEQ ID NO: 7), GTGTGTGTGTGTGTGTGTGT (субъединица 7) (SEQ ID NO: 8), и GTGTGTGTGTGTGTGTGTGT (субъединица 8) (SEQ ID NO: 9). В некоторых аспектах абетимус представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00196] **Афовирсен:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой афовирсен. Афовирсен представляет собой антисмысловой олигонуклеотид для лечения инфекции, вызванной вирусом папилломы человека, который нацелен на мРНК вируса папилломы человека. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую афовирсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию,

содержащую афовирсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую афовирсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00197] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей афовирсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая афовирсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая афовирсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00198] Олигонуклеотидная последовательность афовирсена представляет собой TTGCTTCCATCTTCCTCGTC (SEQ ID NO: 10). В некоторых аспектах афовирсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00199] **Аганирсен:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой аганирсен. Аганирсен, также известный как GS101, представляет собой антисмысловой олигонуклеотид, используемый для ингибирования неоваскуляризации роговицы, основного фактора риска отторжения трансплантата роговицы, который нацелен на субстрат инсулинового рецептора-1 (IRS1). В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую аганирсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую аганирсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую аганирсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00200] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей аганирсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция,

содержащая аганирсен и мононатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая аганирсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, мононатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00201] Олигонуклеотидная последовательность аганирсена представляет собой TATCCGGAGGGCTCGCCATGCTGCT (SEQ ID NO: 11). В некоторых аспектах аганирсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00202] **Агатолимод:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой агатолимод. Агатолимод, также известный как CPG-7909, AMA1-C1 или PF-3512676, представляет собой CpG-олигодезоксинуклеотид для лечения таких видов рака, как базальноклеточный рак, неходжкинская лимфома, рак молочной железы, метастатические или рецидивирующие злокачественные новообразования, немелкоклеточный рак легкого, инфекционные заболевания, аллергии и астма, который действует как агонист toll-подобного рецептора 9 (TLR9). В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую агатолимод и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, 5-CNAC или его производное или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую агатолимод и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую агатолимод и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00203] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей агатолимод, раскрытый в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая агатолимод и мононатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая агатолимод и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, мононатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00204] Олигонуклеотидная последовательность агатолимода представляет собой TCGTCGTTTTGTCGTTTTGTCGTT (SEQ ID NO: 12). В некоторых аспектах агатолиמוד, который представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00205] **Аликафорсен:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой аликафорсен. Аликафорсен представляет собой антисмысловой олигонуклеотид для лечения острых приступов дистресса при среднетяжелых и тяжелых воспалительных заболеваниях кишечника, нацеленный на ICAM-1. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую аликафорсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую аликафорсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую аликафорсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00206] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей аликафорсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая аликафорсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая аликафорсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00207] Олигонуклеотидная последовательность аликафорсена представляет собой GCCCAAGCTGGCATCCGTCA (SEQ ID NO: 13). В некоторых аспектах аликафорсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00208] **AGRO100:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой AGRO100. AGRO100, также известный как AS1411, представляет собой аптамер, используемый для лечения острого миелолейкоза, запущенных солидных опухолей, метастатического почечно-клеточного рака и миелолейкоза, нацеленного на IKBKG. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую AGRO100 и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую AGRO100 и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую AGRO100 и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00209] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей AGRO100, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая AGRO100 и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая AGRO100 и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00210] Олигонуклеотидная последовательность AGR0100 представляет собой GGTGGTGGTGGTTGTGGTGGTGGTGG (SEQ ID NO: 14). В некоторых аспектах AGRO100 представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00211] **Амливирсен:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой амливирсен. Амливирсен представляет собой противовирусный антисмысловый олигонуклеотид. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую амливирсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем

документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую амливирсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую амливирсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00212] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей амливирсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая амливирсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая амливирсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00213] Олигонуклеотидная последовательность амливирсена представляет собой GCAGAGGTGAAGCGAAGUGC (SEQ ID NO: 15). В некоторых аспектах амливирсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00214] **Анивамерсен/ПЭГнивакогин:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой анивамерсен и/или пегнивакогин. Анивамерсен и пегнивакогин являются компонентами антикоагулянтной системы REG1. Пегнивакогин представляет собой РНК-аптамерный ингибитор фактора свертывания крови IXa, а анивамерсен представляет собой комплементарный олигонуклеотид с обращением последовательности. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую анивамерсен или пегнивакогин и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую анивамерсен или пегнивакогин и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую анивамерсен или пегнивакогин и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00215] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей анивамерсен или пегнивакогин, раскрытые в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая анивамерсен или пегнивакогин и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая анивамерсен или пегнивакогин и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00216] Олигонуклеотидная последовательность пегнивакогина представляет собой GUGGACUAUACCGCGUAAUGCUGCCUCCACT (SEQ ID NO: 16). Олигонуклеотидная последовательность анивамерсена представляет собой CGCGGUAUAGUCCAC (SEQ ID NO: 17). В некоторых аспектах анивамерсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc или ПЭГ. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00217] **Апаторсен:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой апаторсен. Апаторсен, также известный как OGX-427, представляет собой антисмысловой олигонуклеотид, используемый для лечения распространенного плоскоклеточного рака легких, нацеленного на Hsp27. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую апаторсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую апаторсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую апаторсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00218] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей апаторсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая апаторсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая апаторсен и производное каприловой

кислоты раскрытое в настоящем документе средство, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00219] Олигонуклеотидная последовательность апаторсена представляет собой GGGACGCGGCGCTCGGUCAU (SEQ ID NO: 18). В некоторых аспектах апаторсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00220] **Апринокарсен:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой апринокарсен. Апринокарсен представляет собой антисмысловый олигонуклеотид для лечения рака, нацеленного на РКС- α . В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую апринокарсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую апринокарсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую апринокарсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00221] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей апринокарсен, раскрытый в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая апринокарсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая апринокарсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00222] Олигонуклеотидная последовательность апринокарсена представляет собой GGTGGTGGTGGTTGTGGTGGTGGTGG (SEQ ID NO: 19). В некоторых аспектах апринокарсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00223] **АРТА-16:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой АРТА-16. АРТА-16 представляет собой аптамер для лечения острого миелолейкоза, миелодиспластического синдрома или рака печени, нацеленный на гистон метилтрансферазу. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую АРТА-16 и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую АРТА-16 и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую АРТА-16 и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00224] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей АРТА-16, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая АРТА-16, раскрытая в настоящем документе, и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая АРТА-16 и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах АРТА-16 представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00225] **ЗИНТЕВИР™:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой AR-177. AR-177, также известный как ЗИНТЕВИР™, представляет собой аналог олигонуклеотида, который действует как ингибитор интегразы и может использоваться для лечения инфекции ВИЧ-1. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую AR-177 и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию,

содержащую AR-177 и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую AR-177 и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00226] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей AR-177, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая AR-177 и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая AR-177 и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00227] Олигонуклеотидная последовательность AR-177 представляет собой GTGGTGGGTGGGTGGGT (SEQ ID NO: 20). В некоторых аспектах AR-177 представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00228] **ARC19499**: В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой ARC19499. ARC19499, также известный как BAX-499, представляет собой РНК-аптамер для лечения гемофилии, нацеленный на TFPI. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую ARC19499 и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую ARC19499 и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую ARC19499 и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00229] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей ARC19499, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая ARC19499 и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая ARC19499 и описанное в

настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00230] Олигонуклеотидная последовательность ARC19499 представляет собой GGAAUUAUACUUGGCUCGUUAGGUGCGUAUAUA (SEQ ID NO: 21). В некоторых аспектах ARC19499 представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00231] **Архексин:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой архексин. Архексин, также известный как RX-201, представляет собой антисмысловый олигонуклеотид для лечения метастатического рака почки, рака яичников, почечно-клеточного рака, глиобластомы, рака желудка, рака поджелудочной железы, рака легких или рака шейки матки, который нацелен на протеинкиназу АКТ-1. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую архексин и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую архексин и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую архексин и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00232] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей архексин, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая архексин и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая архексин и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00233] Олигонуклеотидная последовательность архексина представляет собой GCTGCATGATCTCCTTGGCG (SEQ ID NO: 22). В некоторых аспектах архексин представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма

(например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00234] Асвасиран: В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой асвасиран. Асвасиран представляет собой миРНК для лечения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, нацеленной на ген RSV N. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую асвасиран и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую асвасиран и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую асвасиран и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00235] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей асвасиран, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая асвасиран и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая асвасиран и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00236] Олигонуклеотидная последовательность асвасирана представляет собой дуплексную РНК, содержащую антисмысловую последовательность CUUGACUUUGC UAAGAGCCTT (SEQ ID NO: 23) и смысловую последовательность GGCUCUUAGCAAAGUCAAGTT (SEQ ID NO: 24). В некоторых аспектах асвасиран представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00237] Атесидорсен: В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой атесидорсен. Атесидорсен, также известный как ATL1103, представляет собой антисмысловой олигонуклеотид для лечения акромегалии, рака или диабетической ретинопатии, который нацелен на рецепторы соматотропина. В

некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую атесидорсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую атесидорсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую атесидорсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00238] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей атесидорсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая атесидорсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая атесидорсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00239] Олигонуклеотидная последовательность атесидорсена представляет собой UCAGGGCATTCCTTTCCAUC (SEQ ID NO: 25). В некоторых аспектах атесидорсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00240] **ATU-027:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой ATU-027. ATU-027 представляет собой миРНК, нацеленную на протеинкиназу N3, которая ингибирует прогрессирование рака, например, при раке простаты и поджелудочной железы. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую ATU-027 и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую ATU-027 и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию,

содержащую ATU-027 и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00241] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей ATU-027, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая ATU-027 и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая ATU-027 и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00242] Олигонуклеотидная последовательность ATU-027 представляет собой дуплексную РНК, содержащий антисмысловую последовательность AGACUUGAGGACUCCUGGACAA (SEQ ID NO: 26) и смысловую последовательность UUGUCCAGGAAGUCCCUCAAGUCU (SEQ ID NO: 27). В некоторых аспектах ATU-027 представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00243] AVT-02: В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой AVT-02, разработанный Avontec GmbH. AVT-02 представляет собой короткий двухцепочечный олигонуклеотид-ловушку для лечения вульгарного псориаза, нацеленный на STAT-1. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую AVT-02 и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую AVT-02 и 5-CNAC. В другом конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую AVT-02 и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00244] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей AVT-02, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция,

содержащая AVT-02 и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая AVT-02 и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах AVT-02 представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00245] **ЗИМУРА™**: В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой авацинкаптад пеголь (ЗИМУРА™).

Авацинкаптада пеголь представляет собой конъюгированный с ПЭГ олигонуклеотид для лечения полиплоидной хориоидальной васкулопатии, болезни Штаргардта или экссудативной возрастной дегенерации желтого пятна, который действует как ингибитор комплемента C5. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую авацинкаптада пеголь и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую авацинкаптада пеголь и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую авацинкаптада пеголь и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00246] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей авацинкаптада пеголь, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая авацинкаптада пеголь и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая авацинкаптада пеголь и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00247] Олигонуклеотидная последовательность авацинкаптада пеголя представляет собой CGCCGCGGUCUCAGGCGCUGAGUCUGAGUUUACCUGCGT (SEQ ID NO: 28). В некоторых аспектах авацинкаптад представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc или ПЕГ. В

некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00248] **AVI-7537**: В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой AVI-7537. AVI-7537 представляет собой морфолино-антисмысловой олигонуклеотид, нацеленный на ген VP24 вируса Эбола. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую AVI-7537 и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую AVI-7537 и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую AVI-7537 и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00249] Настоящее изобретение также предлагает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей AVI-7537, описанной в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая AVI-7537 и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая AVI-7537 и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00250] Олигонуклеотидная последовательность AVI-7537 представляет собой GCCATGGTTTTTTTCTCAGG (SEQ ID NO: 29). В некоторых аспектах AVI-7537 представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00251] **AVI-7288**: В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой AVI-7288. AVI-7288 представляет собой морфолино-антисмысловой олигонуклеотид, нацеленный на нуклеопротеин (NP) вируса Марбурга. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую AVI-7288 и раскрытое в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых

аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую AVI-7288 и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую AVI-7288 и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00252] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или предотвращения заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей AVI-7288, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая AVI -7288 и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая AVI-7288 и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах AVI-7288 представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00253] **Балифорсен:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой балифорсен. Балифорсен, также известный как IONIS-598769, представляет собой антисмысловой олигонуклеотид для лечения миотонической дистрофии. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую балифорсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую балифорсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую балифорсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00254] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей балифорсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция,

содержащая балифорсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая балифорсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00255] Олигонуклеотидная последовательность балифорсена представляет собой TCCCGAATGTCCGACA (SEQ ID NO: 30). В некоторых аспектах балифорсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00256] **Бамосиран:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой бамосиран. Бамосиран, также известный как SYL-040012, представляет собой миРНК для лечения глаукомы или глазной гипертензии, которая нацелена на бета-2-адренергические рецепторы. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую бамосиран и раскрытое в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую бамосиран и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую бамосиран и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00257] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей бамосиран, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая бамосиран и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая бамосиран и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00258] Олигонуклеотидная последовательность бамосирана представляет собой дуплексную РНК, содержащую антисмысловую цепь с последовательностью CAUUGUGCAUGUGAUCCAGTT (SEQ ID NO: 31) и смысловую цепь с последовательностью CUGGAUCACAUGCACAAUGTT (SEQ ID NO: 32). В некоторых

аспектах бамосиран представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00259] **Базлиторан:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой базлиторан. Базлиторан, также известный как IMO-8400, представляет собой ДНК-олигонуклеотид для лечения макроглобулинемии Вальденстрема, который нацелен на толл-подобные рецепторы TLR7, TLR8 и TLR9. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую базлиторан и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую базлиторан и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую базлиторан и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00260] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей базлиторан, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая базлиторан и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая базлиторан и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00261] Олигонуклеотидная последовательность базлиторана представляет собой СТАТСТГUCGTTCTCTGU (SEQ ID NO: 33). В некоторых аспектах базлиторан представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00262] **BC007:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой BC007. BC007 представляет собой немодифицированный ДНК-аптамер из семейства аптамеров, которые связываются и приводят к нейтрализации аутоантител, направленных против рецепторов, связанных с G-

белком (GPCR-AAB). BC007 связывается с аутоантителами к β 1-адренергическим рецепторам. BC007 можно использовать для лечения дилатационной кардиомиопатии или синдрома хронической усталости. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую BC007 и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую BC007 и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую BC007 и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00263] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей BC007, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая BC007 и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Таким образом, предложена таблетка или капсула, содержащая BC007 и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах BC007 представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00264] **Бекланорсен:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой бекланорсен. Бекланорсен, также известный как SPC-2996, представляет собой антисмысловой олигонуклеотид для лечения лимфоидных лейкозов, нацеленный на Bcl-2. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую бекланорсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую бекланорсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию,

содержащую бекланорсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00265] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей бекланорсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая бекланорсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая бекланорсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00266] Олигонуклеотидная последовательность бекланорсена представляет собой CUCCCAACGTGCGCCA (SEQ ID NO: 34). В некоторых аспектах бекланорсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00267] **Бепировирсен:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой бепировирсен. Бепировирсен, также известный как ISIS-505358, ISIS-GSK3RX, GSK-3228836 или IONIS HBVRX, представляет собой антисмысловый олигонуклеотид для лечения гепатита В. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую бепировирсен и производное каприловой кислоты, описанное в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую бепировирсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую бепировирсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00268] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей бепировирсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая бепировирсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая бепировирсен и описанное в

настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00269] Олигонуклеотидная последовательность бепировирсена представляет собой GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC (SEQ ID NO: 35). В некоторых аспектах бепировирсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00270] **Бевасириб:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой бевасириб. Бевасириб представляет собой миРНК для лечения экссудативной возрастной дегенерации желтого пятна, нацеленную на VEGF. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую бевасириб и производное каприловой кислоты, описанное в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую бевасириб и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую бевасириб и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00271] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей бевасириб, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая бевасириб и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая бевасириб и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00272] Олигонуклеотидная последовательность бевасириба представляет собой дуплексную РНК, содержащий антисмысловую цепь с последовательностью ACCUCACCAAGGCCAGCACTT (SEQ ID NO: 36) и смысловую цепь с последовательностью GUGCUGGCCUUGGUGAGGUTT (SEQ ID NO: 37). В некоторых аспектах бевасириб представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых

аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00273] **BMN 044:** В некоторых аспектах терапевтическим агентом на основе нуклеиновой кислоты является BMN 044. BMN 044, также известный как PRO44, представляет собой антисмысловой олигонуклеотид для лечения мышечной дистрофии Дюшенна, который нацелен на мРНК, кодирующую дистрофин. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую BMN 044 и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую BMN 044 и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую BMN 044 и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00274] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей BMN 044, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая BMN 044 и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая BMN 044 и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах BMN 044 представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00275] **BMN 053:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой BMN 053. BMN 053, также известный как PRO53, представляет собой антисмысловой олигонуклеотид для лечения мышечной дистрофии Дюшенна, нацеленный на дистрофин. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую BMN 053 и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте

настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую BMN 053 и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую BMN 053 и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00276] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей BMN 053, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая BMN 053 и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая BMN 053 и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах BMN 053 представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00277] **Бриволигид:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой бриволигид. Бриволигид представляет собой ложную ДНК длиной 23 п.н., которая действует как ингибитор белка 1 раннего ответа роста. Бриволигид можно использовать для лечения боли, например, послеоперационной боли. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую бриволигид и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую бриволигид и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую бриволигид и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00278] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей бриволигид, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая бриволигид и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая бриволигид и описанное в

настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00279] Олигонуклеотидная последовательность бриволигида представляет собой дуплексную ДНК, содержащую CTACGCCACCGCCACGCATAC (SEQ ID NO: 38) и GTATGCGTGGGCGGTGGGCGTAG (SEQ ID NO: 39). В некоторых аспектах бриволигид представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00280] **Касимерсен:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой касимерсен. Касимерсен представляет собой морфолино-антисмысловую олигонуклеотид для лечения мышечной дистрофии Дюшенна, который нацелен на экзон 45 дистрофина. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую касимерсен и производное каприловой кислоты, описанное в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую касимерсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую касимерсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00281] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей касимерсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая касимерсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая касимерсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00282] Олигонуклеотидная последовательность касимерсена представляет собой CAATGCCATCCTGGAGTTCCTG (SEQ ID NO: 40). В некоторых аспектах касимерсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма

(например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00283] Кавротолимод: В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой кавротолимод. Кавротолимод представляет собой иммуностимулирующий олигонуклеотид, который действует как агонист TLR9 и может использоваться для лечения гематологических злокачественных новообразований, карциномы клеток Меркеля, солидных опухолей или плоскоклеточного рака. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую кавротолимод и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую кавротолимод и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую кавротолимод и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00284] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей кавротолимод, раскрытый в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая кавротолимод и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая кавротолимод и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00285] Олигонуклеотидная последовательность кавротолимода представляет собой TCGTCGTTTTGTCGTTTTGTCGTT (SEQ ID NO: 41). В некоторых аспектах кавротолимод представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00286] Кемдисиран: В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой кемдисиран. Кемдисиран, также известный как AD062643, представляет собой миРНК для лечения гемолитико-уремического синдрома, IgA-нефропатии, пароксизмальной ночной гемоглобинурии или миастении, которая нацелена на комплемент C5. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает

композицию, содержащую кемдисиран и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую кемдисиран и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую кемдисиран и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00287] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей кемдисиран, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая кемдисиран и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая кемдисиран и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00288] Олигонуклеотидная последовательность кемдисирана представляет собой дуплексную РНК, содержащую антисмысловую цепь с последовательностью UAUUUAAAAAUAUCUUGCUUUUTT (SEQ ID NO: 42) и смысловую цепь с последовательностью AAGCAAGAUUUUUUAUAAUAN (SEQ ID NO: 43). В некоторых аспектах кемдисиран представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00289] **Ценерсен:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой ценерсен. Ценерсен представляет собой антисмысловой олигонуклеотид для лечения миелодиспластических синдромов, острого миелолейкоза или хронического лимфоцитарного лейкоза, нацеленный на p53. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую ценерсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает

композицию, содержащую ценерсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую ценерсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00290] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей ценерсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая ценерсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая ценерсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00291] Олигонуклеотидная последовательность ценерсена представляет собой CCCTGCTCCCCCTGGCTCC (SEQ ID NO: 44). В некоторых аспектах ценерсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00292] **Кобитолимод:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой кобитолимод. Кобитолимод представляет собой олигодезоксирибонуклеотид для лечения язвенного колита или отека головного мозга, который является агонистом Toll-подобных 9 рецепторов. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую кобитолимод и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую кобитолимод и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую кобитолимод и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00293] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей кобитолимод, раскрытый в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая кобитолимод и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту.

Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая кобитолимок и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00294] Олигонуклеотидная последовательность кобитолимод представляет собой GGAACAGTTCGTCCATGGC (SEQ ID NO: 45). В некоторых аспектах кобитолимок представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00295] **Кобомарсен:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой кобомарсен. Кобомарсен, также известный как MRG-106 или M11667, представляет собой антимиР (антимиР) для лечения кожной Т-клеточной лимфомы, Т-клеточного лейкоза-лимфомы взрослых, хронического лимфоцитарного лейкоза, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы или латерального амиотрофического склероза, который нацелен на миР-155. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую кобомарсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую кобомарсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую кобомарсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00296] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей кобомарсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая кобомарсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая кобомарсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах кобомарсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например,

без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00297] НЕКСАГОН™: В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой CODA-001. CODA-001, также известный как НЕКСАГОН™, представляет собой антисмысловой олигонуклеотид для лечения ран, язв на ногах, язв диабетической стопы или повреждений роговицы, направленных на щелевые соединения. НЕКСАГОН™ это природный немодифицированный олигонуклеотид (30-мер), который подавляет экспрессию ключевого белка щелевого соединения Sx43. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую CODA-001 и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую CODA-001 и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую CODA-001 и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00298] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей CODA-001, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая CODA -001 и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая CODA-001 и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00299] Олигонуклеотидная последовательность CODA-001 представляет собой GTAATTGCGGCAAGAAGAATTGTTTCGTC (SEQ ID NO: 46). В некоторых аспектах CODA-001 представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00300] Кофирасерсен: В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой кофирасерсен. Кофирасерсен, также известный как IONIS-ENACRX и ION-827359, представляет собой антисмысловой олигонуклеотид для лечения заболеваний легких, хронического бронхита или муковисцидоза, нацеленный

на ENaC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую кофирасерсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую кофирасерсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую кофирасерсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00301] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей кофирасерсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая кофирасерсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая кофирасерсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00302] Олигонуклеотидная последовательность кофирасерсена представляет собой CCCGATAGCTGGTUGU (SEQ ID NO: 47). В некоторых аспектах кофирасерсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00303] **Косдосиран:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой косдосиран. Косдосиран, также известный как QPI-1007, представляет собой нейропротекторную миРНК для лечения неартериальной передней ишемической нейропатии зрительного нерва, которая ингибирует синтез каспазы 2. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую косдосиран и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую косдосиран и 5-CNAC. В одном

конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую кодосиран и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00304] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей кодосиран, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая кодосиран и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая кодосиран и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00305] Олигонуклеотидная последовательность кодосирана представляет собой дуплексную РНК, содержащий антисмысловую цепь с последовательностью GCCAGAAUGUGGAACUCCU (SEQ ID NO: 48) и смысловую цепь с последовательностью AGGAGUCCACAUCUGGC (SEQ ID NO: 49). В некоторых аспектах кодосиран представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00306] **CPG-8954:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой CPG-8954. CPG-8954 представляет собой CpG-олигонуклеотид для лечения рака и вирусных инфекций. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую CPG-8954 и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую CPG-8954 и 5-CNAC. В другом конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую CPG-8954 и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00307] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей CPG-8954, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция,

содержащая CPG -8954 и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая CPG-8954 и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00308] Олигонуклеотидная последовательность CPG-8954 представляет собой GGGGGGGTGTTCGCAGCAGGGG (SEQ ID NO: 50). В некоторых аспектах CPG-8954 представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00309] **Купабимод:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой купабимод. Купабимод, также известный как AMG-0103, представляет собой олигонуклеотид для лечения боли, например, хронической дискогенной боли в пояснице. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую купабимод и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую купабимод и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую купабимод и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00310] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей купабимод, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая купабимод и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая купабимод и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00311] Олигонуклеотидная последовательность купабимода представляет собой двухцепочечную ДНК, содержащую последовательности GGAGGGAAATCCCTTCAAGG (SEQ ID NO: 51) и CCTTGAAGGGATTTCCCTCCC (SEQ ID NO: 52). В некоторых аспектах купабимоду представляет собой неконъюгированную форму, т. е.

олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00312] Кустирсен: В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой кустирсен. Кустирсен, также известный как OGX-011 и ISIS-112989, представляет собой антисмысловый олигонуклеотид для лечения метастатического кастрат-резистентного рака простаты, нацеленного на кластерин. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую кустирсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую кустирсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую кустирсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00313] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей кустирсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая кустирсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая кустирсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00314] Олигонуклеотидная последовательность кустирсена представляет собой CAGCAGCAGAGTCTTCAUCAU (SEQ ID NO: 53). В некоторых аспектах кустирсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00315] Данватирсен: В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой данватирсен. Данватирсен, также известный как AZD 9150 и ISIS-481464, представляет собой антисмысловый олигонуклеотид для лечения рака мочевого пузыря, колоректального рака, рака головы и шеи, злокачественного асцита, немелкоклеточного рака легких, рака поджелудочной железы, солидных опухолей,

рака печени, неходжкинской лимфомы или диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, и нацелена на фактор транскрипции STAT3. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую данватирсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую данватирсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую данватирсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00316] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей данватирсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая данватирсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая данватирсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00317] Олигонуклеотидная последовательность данватирсена представляет собой CUATTTGGATGTCAGC (SEQ ID NO: 54). В некоторых аспектах данватирсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00318] Даплусиран: В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой даплусиран. Даплусиран представляет собой противовирусную миРНК. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую даплусиран и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую даплусиран и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую

даплюсиран и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00319] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей даплюсиран, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая даплюсиран и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая даплюсиран и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00320] Олигонуклеотидная последовательность даплюсирана представляет собой дуплекс РНК, содержащий антисмысловую цепь с последовательностью GUGGACUUCUCUCUCAUUUCU (SEQ ID NO: 55) и смысловую цепь с последовательностью AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 56). В некоторых аспектах даплюсиран представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00321] **Дефибротид (ДЕФИТЕЛИО™):** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой дефибротид (ДЕФИТЕЛИО™). Дефибротид, также известный как ДАКОВАСТ™, НОРАВИД™ или ПРОЦИКЛИД™, представляет собой ингибитор гепараназы, который действует как ингибитор ангиогенеза и агрегации тромбоцитов. Дефибротид представляет собой смесь одноцепочечных олигонуклеотидов, выделенную из слизистой оболочки кишечника свиней. Дефибротид можно использовать для лечения веноокклюзионных нарушений, реакции «трансплантат против хозяина», неврологических расстройств, тромботических микроангиопатий, тромбозов глубоких вен, тромбозов, диабетических нефропатий или множественной миеломы. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую дефибротид и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую дефибротид и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую

дефибротид и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00322] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей дефибротид, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая дефибротид и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая дефибротид и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах дефибротид представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00323] **Дематирсен:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой антисмысловой олигонуклеотид дематирсен. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую дематирсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую дематирсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую дематирсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00324] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей дематирсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая дематирсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая дематирсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00325] Олигонуклеотидная последовательность дематирсена представляет собой GUUGCCUCCGGUUCUGAAGGUGUUC (SEQ ID NO: 57). В некоторых аспектах

дематирсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00326] **Донидалорсен:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой антисмысловой олигонуклеотид донидалорсен. Донидалорсен, также известный как ISIS-721744, представляет собой ингибитор калликрейна плазмы, который можно использовать для лечения инфекций COVID 2019, наследственного ангионевротического отека или острых респираторных заболеваний. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую донидалорсен и раскрытое в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую донидалорсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую донидалорсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00327] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей донидалорсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая донидалорсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая донидалорсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00328] Олигонуклеотидная последовательность донидалорсена представляет собой TGCAAGTCTCTTGGCAAACA (SEQ ID NO: 58). В некоторых аспектах донидалорсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00329] **Дрисаперсен (КИНДРИСА™):** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой дрисаперсен (КИНДРИСА™).

Дрисаперсен, также известный как GSK 2402968A, представляет собой антисмысловой олигонуклеотид для лечения мышечной дистрофии Дюшенна, нацеленный на мРНК, кодирующую дистрофин. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую дрисаперсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую дрисаперсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую дрисаперсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00330] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей дрисаперсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая дрисаперсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая дрисаперсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00331] Олигонуклеотидная последовательность дрисаперсена представляет собой UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU (SEQ ID NO: 59). В некоторых аспектах дрисаперсену, который представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00332] **Эдифолигид:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой эдифолигид. Эдифолигид представляет собой ложную ДНК длиной 14 п.н., которая действует как ингибитор киназы CDC2 и может использоваться для лечения рестеноза коронарной артерии или окклюзии сосудистого трансплантата. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую эдифолигид и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты

представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую эдифолигид и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую эдифолигид и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00333] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей эдифолигид, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая эдифолигид и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая эдифолигид и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00334] Олигонуклеотидная последовательность эдифолигида представляет собой двухцепочечную ДНК, содержащую последовательности CTAGATTTCCCGCG (SEQ ID NO: 60) и GATCCGCGGGAAAT (SEQ ID NO: 61). В некоторых аспектах эдифолигид представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00335] **Эгаптивона пеголь:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой эгаптивона пеголь. Эгаптивона пеголь, также известный как ARC1779, представляет собой аптамер для лечения внутричерепной эмболии, церебральной тромбоэмболии, стеноза сонных артерий, болезни фон Виллебранда, тромботической тромбоцитопенической пурпуры, тромботической микроангиопатии, тромбоза или острого инфаркта миокарда, который нацелен на VWF GPIBA. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую эгаптивона пеголь и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую эгаптивона пеголь и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию,

содержащую эгаптивона пеголь и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00336] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей эгаптивона пеголь, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая эгаптивона пеголь и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая эгаптивона пеголь и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00337] Олигонуклеотидная последовательность эгаптивона пеголя представляет собой GCGUGCAGUGCCUUCGGCCGTGCGGTGCCUCCGUUCACGCT (SEQ ID NO: 62). В некоторых аспектах эгаптивон представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc или ПЭГ. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00338] **EIF-4E**: В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой EIF-4E ASO. EIF-4E ASO представляет собой бессмысловый олигонуклеотид для лечения рака простаты, раскрытый в заявке США 20140323543A1, которая включена в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую EIF-4E ASO и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую EIF-4E ASO и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую EIF-4E ASO и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00339] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей EIF-4E ASO, раскрытую в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая EIF-4E ASO и моонатрий или динатриевая соль 5-CNAC) субъекту. Также

обеспечивается таблетка или капсула, содержащая EIF-4E ASO и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00340] Олигонуклеотидная последовательность EIF-4E ASO представляет собой TGTTATATTCCTGGATCCTT (SEQ ID NO: 63). В некоторых аспектах EIF-4E представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00341] **Элуфорсен:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой элуфорсен. Элуфорсен, также известный как QR-010, представляет собой олигонуклеотид, частично комплементарный РНК Phe508del-CFTR. Элуфорсен, также известный как QR-010, предназначен для восстановления мРНК, кодируемой CFTR. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую элуфорсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую элуфорсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую элуфорсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00342] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей элуфорсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая элуфорсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая элуфорсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00343] Олигонуклеотидная последовательность элуфорсена представляет собой AUCAUAGGAAACACCAAAGAUGAUUUUCUUU (SEQ ID NO: 64). В некоторых аспектах элуфорсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах

неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00344] **Эмаптикапа пеголь:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой эмаптикапа пеголь. Эмаптикапа пеголь, также известный как NOX-E36, представляет собой аптамер для лечения системной красной волчанки 2 типа, сахарного диабета, хронических воспалительных заболеваний, альбуминурии и нарушений функции почек, нацеленный на CCL2. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую эмаптикапа пеголь и производное каприловой кислоты, описанное в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую эмаптикапа пеголь и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую эмаптикапа пеголь и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00345] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей эмаптикапа пеголь, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая эмаптикапа пеголь и моноватриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая эмаптикапа пеголь и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моноватриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00346] Олигонуклеотидная последовательность эмаптикапа пеголя представляет собой GCACGUCCCUCACCGGUGCAAGUGAAGCCGUGGCUCUGCG (SEQ ID NO: 65). В некоторых аспектах эмаптикап представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc или ПЭГ. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00347] **Эплонтерсен:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой эплонтерсен. Эплонтерсен, также известный как ION-TTR-LRX или AKCEA-TTR-LRX, представляет собой антисмысловой олигонуклеотид, который действует как ингибитор экспрессии преальбумина и может

использоваться для лечения амилоидоза или наследственного амилоидоза, связанного с транстиретином. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую эплонтерсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую эплонтерсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую эплонтерсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00348] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей эплонтерсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая эплонтерсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая эплонтерсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00349] Олигонуклеотидная последовательность эплонтерсена представляет собой UCUUGGTTACATGAAAUCCC (SEQ ID NO: 66). В некоторых аспектах эплонтерсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00350] **Этеплирсен (ЭКСОНДИС 51™):** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой этеплирсен (ЭКСОНДИС 51™). Этеплирсен, также известный как AVI-4658, представляет собой антисмысловый олигонуклеотид для лечения мышечной дистрофии Дюшенна, который нацелен на экзон 51 DMD. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую этеплирсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее

изобретение обеспечивает композицию, содержащую этеплирсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую этеплирсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00351] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей этеплирсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая этеплирсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая этеплирсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00352] Олигонуклеотидная последовательность этеплирсена представляет собой CTCСААСАТСААГГААГАТGGCАТТТСТАG (SEQ ID NO: 67). В некоторых аспектах этеплирсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00353] **Фесомерсен:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой антисмысловой олигонуклеотид фесомерсен. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую фесомерсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую фесомерсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую фесомерсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00354] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей фесомерсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая фесомерсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту.

Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая фесомерсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00355] Олигонуклеотидная последовательность фесомерсена представляет собой ACGGCATTGGTGCACAGUUU (SEQ ID NO: 68). В некоторых аспектах фесомерсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00356] **Фитусиран:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой фитусиран. Фитусиран, также известный как ALN-57213, представляет собой миРНК для лечения гемофилии А и В, нацеленную на SERPINC1. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую фитусиран и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую фитусиран и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую фитусиран и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00357] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей фитусиран, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая фитусиран и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая фитусиран и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00358] Олигонуклеотидная последовательность фитусирана представляет собой дуплексную РНК, содержащий антисмысловую цепь с последовательностью UUGAAGUAAAUGGUGUUAACCAG (SEQ ID NO: 69) и смысловую цепь с последовательностью GGUUAACACCAUUUACUCAA (SEQ ID NO: 70). В некоторых аспектах фитусиран представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид

не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00359] Фомивирсен (ВИТРАВЕНЕ™): В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой фомивирсен (ВИТРАВЕНЕ™). Фомивирсен представляет собой антисмысловой олигонуклеотид для лечения ретинита, вызванного цитомегаловирусом, и ВИЧ-инфекций, нацеленный на мРНК цитомегаловируса. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую фомивирсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую фомивирсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую фомивирсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00360] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей фомивирсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая фомивирсен и моноватриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая фомивирсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моноватриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00361] Олигонуклеотидная последовательность фомивирсена представляет собой GCGTTTGGCTCTTCTTCTTGCG (SEQ ID NO: 71). В некоторых аспектах фомивирсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00362] Гатапарсен: В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой гатапарсен. Гатапарсен представляет собой антисмысловой олигонуклеотид для лечения острого миелолейкоза, немелкоклеточного рака легких или рака предстательной железы, нацеленный на BIRC5. В некоторых

аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую гатапарсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую гатапарсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую гатапарсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00363] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей гатапарсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая гатапарсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая гатапарсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00364] Олигонуклеотидная последовательность гатапарсена представляет собой TGTGСТАТТСТGTGAАТТ (SEQ ID NO: 72). В некоторых аспектах гатапарсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00365] **Гивосиран (ГИВЛААРИ™)**: В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой гивосиран (ГИВЛААРИ™). Гивосиран представляет собой миРНК для лечения острой печеночной порфирии, нацеленную на 5-аминолевулинатсинтетазу (ALAS1). В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую гивосиран и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую гивосиран и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение

обеспечивает композицию, содержащую гивосиран и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00366] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей гивосиран, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая гивосиран и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая гивосиран и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00367] Олигонуклеотидная последовательность гивосирана представляет собой антисмысловую AAUGAUGAGACACUCUUUCUGGU (SEQ ID NO: 73) и смысловую CAGAAAGAGUGUCUCAUCUUA (SEQ ID NO: 74). В некоторых аспектах гивосиран представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00368] **GNKG-168:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой GNKG-168. GNKG-168, также известный как CPG-685, представляет собой олигонуклеотид, который действует как агонист TLR9. GNKG-168 можно использовать для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую GNKG-168 и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую GNKG-168 и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую GNKG-168 и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00369] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей GNKG-168, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая GNKG -168 и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту.

Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая GNKG-168 и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00370] Олигонуклеотидная последовательность GNKG-168 представляет собой TCGTCGACGTCGTTCTCTC (SEQ ID NO: 75). В некоторых аспектах GNKG-168 представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00371] **Голодирсен (ВИОНДИС 53™):** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой голодирсен (ВИОНДИС 53™). Голодирсен, также известный как SRP-4053 и ВИОНДИС 53™, представляет собой антисмысловой олигонуклеотид, используемый для лечения мышечной дистрофии Дюшенна посредством модуляции сплайсинга, нацеленной на экзон 53 DMD. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую голодирсен и раскрытое производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую голодирсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую голодирсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00372] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей голодирсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая голодирсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая голодирсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00373] Олигонуклеотидная последовательность голодирсена представляет собой GTTGCCTCCGTTCTGAAGGTGTTT (SEQ ID NO: 76). В некоторых аспектах голодирсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не

конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00374] **GPI-2A:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой GPI-2A. GPI-2A представляет собой антисмысловой олигонуклеотид для лечения ВИЧ, который ингибирует экспрессию капсида вируса иммунодефицита человека типа 1. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую GPI-2A и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую GPI-2A и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую GPI-2A и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00375] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей GPI-2A, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая GPI-2A и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая GPI-2A и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00376] Олигонуклеотидная последовательность GPI-2A представляет собой GGTTCTTTTGGTCCTTGTCT (SEQ ID NO: 77). В некоторых аспектах GPI-2A представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00377] **GPI-2040:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой GPI-2040. GPI-2040, также известный как LOR-2040, представляет собой антисмысловой олигонуклеотид для лечения почечно-клеточной карциномы, который действует как ингибитор синтеза ДНК. GPI-2040 также можно использовать для лечения острого миелолейкоза, рака мочевого пузыря, рака молочной

железы, хронического миелолейкоза, колоректального рака, миелодиспластических синдромов, немелкоклеточного рака легких или рака простаты. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую GTI-2040 и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую GTI-2040 и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую GTI-2040 и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00378] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей GTI-2040, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая GTI-2040 и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая GTI-2040 и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00379] Олигонуклеотидная последовательность GTI-2040 представляет собой GGCTAAATCGCTCCACCAAG (SEQ ID NO: 78). В некоторых аспектах GTI-2040 представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00380] **GTI-2501:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой GTI-2501. GTI-2501 представляет собой антисмысловый олигонуклеотид для лечения карциномы клеток почек, который действует как ингибитор синтеза ДНК, воздействуя на большую субъединицу рибонуклеозиддифосфатредуктазы. GTI-2501 также может использоваться для лечения острого миелолейкоза, рака мочевого пузыря, рака молочной железы, хронического миелолейкоза, колоректального рака, миелодиспластических синдромов, немелкоклеточного рака легкого или рака простаты. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую GTI-2501 и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или

любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую GTI-2501 и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую GTI-2501 и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00381] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей GTI-2501, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая GTI-2501 и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая GTI-2501 и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00382] Олигонуклеотидная последовательность GTI-2501 представляет собой CTTAGCGTCTTAAAGCCGA (SEQ ID NO: 79). В некоторых аспектах GTI-2501 представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00383] **HBVAXPRO**: В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой HBVAXPRO. HBVAXPRO представляет собой ловушку для лечения гепатита В, нацеленного на HBV. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую HBVAXPRO и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую HBVAXPRO и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую HBVAXPRO и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00384] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий

введение эффективного количества композиции, содержащей HBVAXPRO, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая HBVAXPRO и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая HBVAXPRO и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах HBVAXPRO представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00385] **ИМТ-504:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой ИМТ-504. ИМТ-504 представляет собой иммуностимулирующий В-клеточный олигонуклеотид для лечения сахарного диабета, бешенства, рака молочной железы, хронического лимфоцитарного лейкоза, гепатита В, вирусных инфекций гриппа, нейропатической боли, остеопороза или сепсиса. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую ИМТ-504 и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую ИМТ-504 и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую ИМТ-504 и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00386] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей ИМТ-504, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая ИМТ-504 и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая ИМТ-504 и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00387] Олигонуклеотидная последовательность ИМТ-504 представляет собой TCATCATTTTGTCAATTTGTCATT (SEQ ID NO: 80). В некоторых аспектах ИМТ-504 представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со

средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00388] **Инклизирин:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой инклизирин. Инклизирин, также известный как ALN-60212, представляет собой миРНК для лечения гиперхолестеринемии, нацеленную на PCSK9. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую инклизирин и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую инклизирин и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую инклизирин и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00389] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей инклизирин, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая инклизирин и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая инклизирин и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00390] Олигонуклеотидная последовательность инклизиринана представляет собой дуплекс РНК, содержащий антисмысловую цепь с последовательностью CUAGACCUGUTUUGCUUUUGUN (SEQ ID NO: 81) и смысловую цепь с последовательностью ACAAAAGCAAACAGGUCUAGAA (SEQ ID NO: 82). В некоторых аспектах инклизирин представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00391] **Инотерсен:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой инотерсен (ТЕГСЕДИ™). Инотерсен представляет собой антисмысловую олигонуклеотид для лечения наследственного

транстретин-опосредованного амилоидоза или полинейропатии, нацеленной на TTR. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую инотерсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую инотерсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую инотерсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00392] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей инотерсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая инотерсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая инотерсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00393] Олигонуклеотидная последовательность инотерсена представляет собой UCUUGGTTACATGAAAUCCC (SEQ ID NO: 83). В некоторых аспектах инотерсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00394] **Иметелстат:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой иметелстат. Иметелстат представляет собой олигонуклеотид-ингибитор теломеразы для лечения миелодиспластических синдромов, миелофиброза, множественной миеломы, острого миелолейкоза, хронического миелолейкоза, рака молочной железы, эссенциальной тромбоцитемии, лимфопролиферативных заболеваний, немелкоклеточного рака легкого, истинной полицитемии или солидных опухолей. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую иметелстат и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное

каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую иметелстат и 5-CNAC. В другом конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую иметелстат и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00395] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей иметелстат, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая иметелстат и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая иметелстат и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00396] Олигонуклеотидная последовательность иметелстата представляет собой TAGGGTTAGACAA (SEQ ID NO: 84). В некоторых аспектах иметелстат представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00397] **IONIS-APO(a)-Rx**: В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой IONIS-APO(a)-Rx. IONIS-APO(a)-Rx представляет собой антисмысловый олигонуклеотид для лечения высоких уровней липопротеина, нацеленного на аполипопротеин А. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую IONIS-APO(a)-Rx и производное каприловой кислоты, описанное в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую IONIS-APO(a)-Rx и 5-CNAC. В другом конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую IONIS-APO(a)-Rx и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00398] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающий

введение эффективного количества композиции, содержащей IONIS-APO(a)-Rx, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическую композицию, содержащую IONIS-APO(a)-Rx и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая IONIS-APO(a)-Rx и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах IONIS-APO(a)-Rx представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00399] IONIS-C9Rx: В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой IONIS-C9Rx. IONIS-C9Rx представляет собой антисмысловый олигонуклеотид для лечения ALS, нацеленный на C9ORF72. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую IONIS-C9Rx и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую IONIS-C9Rx и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую IONIS-C9Rx и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00400] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей IONIS-C9Rx, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая IONIS-C9Rx и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая IONIS-C9Rx и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах IONIS-C9Rx представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00401] IONIS-DNM2-2.5Rx: В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой IONIS-DNM2-2.5Rx. IONIS-DNM2-2.5Rx представляет собой антисмысловый олигонуклеотид для лечения центроядерной миопатии, нацеленной на DNM2. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую IONIS-DNM2-2.5Rx и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую IONIS-DNM2-2.5Rx и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую IONIS-DNM2-2.5Rx и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00402] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей IONIS-DNM2-2.5Rx, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтический препарат) композицию, содержащую IONIS-DNM2-2.5Rx и моноватриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая IONIS-DNM2-2.5Rx и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моноватриевую или динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах IONIS-DNM2-2.5Rx представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00403] IONIS-FXIRx: В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой IONIS-FXIRx. IONIS-FXIRx представляет собой антисмысловый олигонуклеотид для лечения тотального эндопротезирования коленного сустава, нацеленный на Фактор XI. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую IONIS-FXIRx и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую IONIS-FXIRx и 5-CNAC.

В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую IONIS-FXIRx и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00404] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей IONIS-FXIRx, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая IONIS-FXIRx и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая IONIS-FXIRx и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах IONIS-FXIRx представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00405] **IONIS-GCGRRx:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой IONIS-GCGRRx. IONIS-GCGRRx представляет собой антисмысловый олигонуклеотид для лечения диабета 2 типа, нацеленный на рецептор глюкагона. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую IONIS-GCGRRx и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую IONIS-GCGRRx и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую IONIS-GCGRRx и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00406] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей IONIS-GCGRRx, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая IONIS-GCGRRx и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая IONIS-GCGRRx и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или

динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах IONIS-GCGRRx представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAC. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAC) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00407] IONIS-MAPTRx: В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой IONIS-MAPTRx. IONIS-MAPTRx представляет собой антисмысловый олигонуклеотид для лечения болезни Альцгеймера, нацеленный на MAPT. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую IONIS-MAPTRx и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую IONIS-MAPTRx и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую IONIS-MAPTRx и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00408] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей IONIS-MAPTRx, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая IONIS -MAPTRx и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая IONIS-MAPTRx и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах IONIS-MAPTRx представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAC. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAC) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00409] IONIS-TTRRx: В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой IONIS-TTRRx. IONIS-TTRRx представляет собой антисмысловый олигонуклеотид для лечения наследственной амилоидной полинейропатии (FAP), нацеленной на транстиретин. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую IONIS-TTRRx и производное

каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую IONIS-TTRRx и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую IONIS-TTRRx и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00410] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей IONIS-TTRRx, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая IONIS-TTRRx и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая IONIS-TTRRx и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах IONIS-TTRRx представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00411] **ISIS EIF4E Rx:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой ISIS EIF4E Rx. ISIS EIF4E Rx представляет собой антисмысловой олигонуклеотид для лечения кастрационно-резистентного рака простаты, нацеленный на eIF-4E. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую ISIS EIF4E Rx и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую ISIS EIF4E Rx и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую ISIS EIF4E Rx и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00412] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий

введение эффективного количества композиции, содержащей ISIS EIF4E Rx, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая ISIS EIF4E Rx и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая ISIS EIF4E Rx и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах ISIS EIF4E Rx представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAC. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAC) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00413] ISIS-104838, ISIS-1082, ISIS-2503, ISIS-333611, ISIS-113715, ISIS-426115, ISIS-449884, ISIS-463588, ISIS-5132, ISIS-702843 и ISIS-757456. В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой ISIS-104838, ISIS-1082, ISIS-2503, ISIS-333611, ISIS-113715, ISIS-426115, ISIS-449884, ISIS-463588, ISIS-5132, ISIS-702843 или ISIS-757456. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую ISIS-104838, ISIS-1082, ISIS-2503, ISIS-333611, ISIS-113715, ISIS-426115, ISIS-449884, ISIS-463588, ISIS-5132, ISIS-702843 или ISIS-757456 и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую ISIS-104838, ISIS-1082, ISIS-2503, ISIS-333611, ISIS-113715, ISIS-426115, ISIS-449884, ISIS-463588, ISIS-5132, ISIS-702843 или ISIS-757456 и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую ISIS-104838, ISIS-1082, ISIS-2503, ISIS-333611, ISIS-113715, ISIS-426115, ISIS-449884, ISIS-463588, ISIS-5132, ISIS-702843 или ISIS-757456 и динатриевая соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00414] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей ISIS-104838, ISIS-1082, ISIS-2503, ISIS-333611, ISIS-113715, ISIS-426115, ISIS-449884, ISIS-463588, ISIS-5132, ISIS-702843 или ISIS-757456, раскрытые в настоящем документе (например, композиция, такая как фармацевтическая композиция, содержащая ISIS-104838, ISIS-1082, ISIS-2503, ISIS-333611, ISIS-113715, ISIS-426115, ISIS-449884, ISIS-463588, ISIS-5132, ISIS-702843 или

ISIS-757456 и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая ISIS-104838, ISIS-1082, ISI-2503, ISIS-333611, ISIS-113715, ISIS-426115, ISIS-449884, ISIS-463588, ISIS-5132, ISIS-702843 или ISIS-757456 и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах ISIS-104838, ISIS-1082, ISI-2503, ISIS-333611, ISIS-113715, ISIS-426115, ISIS-449884, ISIS-463588, ISIS-5132, ISIS-702843 или ISIS-757456 являются неконъюгированная форма, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00415] **Ладемирсен:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой ладемирсен. Ладемирсен представляет собой антисмысловой олигонуклеотид, нацеленный на miP-21. В некоторых аспектах ладемирсен можно использовать для лечения синдрома Альпорта. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую ладемирсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую ладемирсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую ладемирсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00416] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей ладемирсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая ладемирсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая ладемирсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00417] Олигонуклеотидная последовательность ладемирсена представляет собой ACATCAGTCTGAUAAGCTA (SEQ ID NO: 85). В некоторых аспектах ладемирсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма

(например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00418] **Лексаптепида пеголь:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой лексаптепида пеголь. Лексаптепида пеголь, также известный как NOX-H94, представляет собой аптамер для лечения анемии, терминальной стадии заболевания почек, анемии хронических заболеваний, хронических заболеваний или воспалений, нацеленный на гепсидин. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую лексаптепида пеголь и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую лексаптепида пеголь и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую лексаптепида пеголь и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00419] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей лексаптепида пеголь, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая лексаптепида пеголь, и моноватриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая лексаптепида пеголь и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моноватриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00420] Олигонуклеотидная последовательность лексаптепида пеголя представляет собой GCGCCGUAUGGGAUUAAGUAAAUGAGGAGUUGGAGGAAGGGCGC (SEQ ID NO: 86). В некоторых аспектах лексаптепид представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc или ПЭГ. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00421] **Литенимод:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой литенимод. Литенимод представляет собой 26-мерный модифицированный олигодезоксинуклеотид (ОДН), который действует как агонист TLR9. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию,

содержащую литенимод и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую литенимод и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую литенимод и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00422] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей литенимод, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая литенимод и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая литенимод и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00423] Олигонуклеотидная последовательность литенимода представляет собой TAAACGTTATAACGTTATGACGTCAT (SEQ ID NO: 87). В некоторых аспектах литенимод представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00424] **Лумасиран:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой лумасиран. Лумасиран представляет собой миРНК для лечения первичной гипероксалурии типа 1, нацеленную на HAO1. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую лумасиран и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую лумасиран и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую лумасиран и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00425] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей лумасиран, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая лумасиран и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая лумасиран и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00426] Олигонуклеотидная последовательность люмасирана представляет собой двухцепочечную РНК (дцРНК), содержащую антисмысловую цепь с последовательностью GACUUUCACUCCUGGAAAUUAUA (SEQ ID NO: 88) и смысловую цепь с последовательностью UAUUUUCCAGGAUGAAAGUCCA (SEQ ID NO: 89). В некоторых аспектах лумасиран представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00427] **Мипомерсен:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой мипомерсен (КИНАМРО™). Мипомерсен представляет собой антисмысловой олигонуклеотид для лечения наследственной гиперхолестеринемии, нацеленный на АРОВ. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую мипомерсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую мипомерсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую мипомерсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00428] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей мипомерсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая мипомерсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая мипомерсен и описанное в

настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00429] Олигонуклеотидная последовательность мипомерсена представляет собой GCCUCAGTCTGCTTCGCACC (SEQ ID NO: 90). В некоторых аспектах мипомерсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00430] **Миравирсен:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой миравирсен. Миравирсен, также известный как SPC3649, представляет собой антисмысловой олигонуклеотид для лечения инфекции хронического гепатита С (ХГС), нацеленный на микРНК-122. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую миравирсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую миравирсен и 5-CNAC. В другом конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую миравирсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00431] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей миравирсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая миравирсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая миравирсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00432] Олигонуклеотидная последовательность миравирсена представляет собой CCATTGTCACACTCC (SEQ ID NO: 91). В некоторых аспектах миравирсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00433] **Монгерсен:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой Монгерсен. Монгерсен, также известный как GED-0301, представляет собой антисмысловой олигонуклеотид для лечения болезни Крона, нацеленный на SMAD7. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую монгерсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую монгерсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую монгерсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00434] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей монгерсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая монгерсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая монгерсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00435] Олигонуклеотидная последовательность монгерсена представляет собой GTCGCCCCTTCTCCCGCAGC (SEQ ID NO: 92). В некоторых аспектах монгерсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00436] **MTL-СЕВРА:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой MTL-СЕВРА. MTL-СЕВРА представляет собой малую активирующую РНК (мaРНК), предназначенную для уменьшения иммуносупрессии миелоидных клеток путем восстановления белка С/ЕВР-α до нормального уровня с использованием механизма активации РНК. MTL-СЕВРА можно использовать для лечения рака печени, солидных опухолей, колоректального рака, гепатоцеллюлярной карциномы или заболеваний печени. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую MTL-СЕВРА и производное

каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую MTL-СЕВРА и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую MTL-СЕВРА и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00437] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей MTL-СЕВРА, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая MTL-СЕВРА и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая MTL-СЕВРА и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC. См., например, Setten et al. (2018) «Development of MTL-СЕВРА: Small Activating RNA Drug for Hepatocellular Carcinoma» *Curr. Pharm. Biotechnol.* 19(8):611-621. В некоторых аспектах MTL-СЕВРА представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00438] **ND-L02-s0201**: В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой ND-L02-s0201. ND-L02-s0201, также известная как BMS-986263, представляет собой миРНК для лечения обширного фиброза печени, нацеленную на HSP47. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую ND-L02-s0201 и раскрытое в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую ND-L02-s0201 и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую ND-L02-s0201 и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00439] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей ND-L02-s0201, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая ND-L02-s0201 и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая ND-L02-s0201 и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах ND-L02-s0201 представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00440] Недосиран: В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой недосиран. Недосиран представляет собой миРНК для лечения первичной гипероксалурии, нацеленную на LDHA. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую недосиран и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую недосиран и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую недосиран и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00441] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей недосиран, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая недосиран и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая недосиран и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00442] Олигонуклеотидная последовательность недосирана представляет собой двухцепочечную РНК (дцРНК), содержащую антисмысловую цепь с последовательностью UCAGAUAAAAGGACAACAUGG (SEQ ID NO: 93) и смысловую цепь с

последовательностью AUGUUGUCCUUUUUAUCUGAGCAGCCGAAAGGCUGC (SEQ ID NO: 94). В некоторых аспектах недосиран представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00443] **Нусинерсен:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой нусинерсен (СПИНРАЗА™). Нусинерсен представляет собой антисмысловый олигонуклеотид (модулятор сплайсинга) для лечения спинальной мышечной атрофии с началом в детском возрасте, который нацелен на экзон 7 модулятора сплайсинга Survival of Motor Neuron 2 (SMN2). В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую нусинерсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую нусинерсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую нусинерсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00444] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей нусинерсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая нусинерсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая нусинерсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00445] Олигонуклеотидная последовательность нусинерсена представляет собой TCACCTTTATAATGCTGG (SEQ ID NO: 95). В некоторых аспектах нусинерсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00446] **Облимерсен:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой облимерсен (ГЕНАСЕНС™). Облимерсен

представляет собой антисмысловой олигонуклеотид для лечения меланомы, нацеленный на Vcl-2. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую облимерсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую облимерсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую облимерсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00447] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей облимерсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая облимерсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая облимерсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00448] Олигонуклеотидная последовательность облимерсена представляет собой TCTCCAGCGTGCGCCAT (SEQ ID NO: 96). В некоторых аспектах облимерсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00449] **Олаптеседа пеголь:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой олаптеседа пеголь. Олаптеседа пеголь, также известный как NOX-A12, представляет собой аптамер для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза, множественной миеломы, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, трансплантации аутологичных стволовых клеток, глиобластомы, метастатического колоректального рака или метастатического рака поджелудочной железы, нацеленного на CXCL12. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую олаптеседа пеголь и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их

комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую олаптесед пеголь и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую олаптесед пеголь и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00450] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей олаптесед пеголь, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая олаптесед пеголь и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая олаптесед пеголь и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00451] Олигонуклеотидная последовательность олаптесед пеголь представляет собой GCGUGGUGUGAUCUAGAUGUAUUGGCUGAUCCUAGUCAGGUACGC (SEQ ID NO: 97). В некоторых аспектах олаптесед представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc или ПЭГ. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00452] **Олпасиран:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой олпасиран. Олпасиран представляет собой миРНК для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, которая нацелена на липопротеин(ы) (Lp(a)). В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую олпасиран и раскрытое в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, 5-CNAC или ее производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2, или любой их комбинации. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте Настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую олпасиран и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее описание предлагает композицию, содержащую олпасиран и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция составлена для пероральной доставки.

[00453] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий

введение эффективного количества композиции, содержащей олпасиран, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая олпасиран и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая олпасиран и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00454] Олигонуклеотидная последовательность олпасирана представляет собой двухцепочечную РНК (дцРНК), содержащую антисмысловую цепь с последовательностью CAGCCCCUUAUUGUUAUACGA (SEQ ID NO: 98) и смысловую цепь с последовательностью UCGUAUAACAUAAGGGGCUG (SEQ ID NO: 99). В некоторых аспектах олпасиран представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00455] **Патисиран:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой патисиран (ОНПАТТРО™). Патисиран представляет собой миРНК для лечения наследственного транстиретин-опосредованного амилоидоза и нейропатии, нацеленную на транстиретин. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую патисиран и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую патисиран и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую патисиран и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00456] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей патисиран, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая патисиран и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая патисиран и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00457] Олигонуклеотидная последовательность патисирана представляет собой двухцепочечную РНК (дцРНК), содержащую антисмысловую цепь с последовательностью GUAACCAAGAGUAUCCAUTT (SEQ ID NO: 100) и смысловую цепь с последовательностью AUGGAAUACUCUUGGUUACTT (SEQ ID NO: 101). В некоторых аспектах патисиран представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00458] **Пегаптаниб:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой пегаптаниб (МАКУГЕН™). Пегаптаниб является аптамером для лечения экссудативной макулярной дегенерации, неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации, нацеленным на VEGF. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую пегаптаниб и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую пегаптаниб и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую пегаптаниб и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00459] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей пегаптаниб, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая пегаптаниб и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая пегаптаниб и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00460] Олигонуклеотидная последовательность пегаптаниба представляет собой CGGAAUCAGUGAAUGCUUAUACAUCCGT (SEQ ID NO: 102). В некоторых аспектах пегаптаниб представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc или ПЭГ. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00461] Пегплераниб: В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой пегплераниб (ФОВИСТА™). Пегплераниб представляет собой аптамер для лечения субфовеальной неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации, нацеленный на PDGF-В. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую пегплераниб и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую пегплераниб и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую пегплераниб и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00462] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей пегплераниб, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая пегплераниб и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая пегплераниб и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00463] Олигонуклеотидная последовательность пегплераниба представляет собой CAGGCUACGCGTAGAGCAUCATGATCCUGT (SEQ ID NO: 103). В некоторых аспектах пегплераниб представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc или ПЭГ. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00464] Пелакарсен: В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой пелакарсен. Пелакарсен, также известный как IONIC-APO(a)-LRX и ISIS-681257, представляет собой антисмысловый олигонуклеотид для лечения гиперлипопротеинемии, нацеленный на аполипопротеин А. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую пелакарсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем

документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую пелакарсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую пелакарсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00465] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей пелакарсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая пелакарсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая пелакарсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00466] Олигонуклеотидная последовательность пелакарсена представляет собой TGCTCCGTTGGTGCTTGTTTC (SEQ ID NO: 104). В некоторых аспектах пелакарсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00467] **Прексигеберсен:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой прексигеберсен. Прексигеберсен представляет собой антисмысловой олигонуклеотид для лечения острого миелолейкоза, миелодиспластических синдромов, хронического миелолейкоза, лимфобластного лейкоза из клеток-предшественников-лимфомы, колоректального рака, рака головы и шеи, лимфомы, солидных опухолей, рака щитовидной железы или рака молочной железы, нацеленный на GRB2. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую прексигеберсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую прексигеберсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую прексигеберсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00468] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей прексигеберсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая прексигеберсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая прексигеберсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00469] Олигонуклеотидная последовательность прексигеберсена представляет собой ATATTTGGCGATGGCTTC (SEQ ID NO: 105). В некоторых аспектах прексигеберсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00470] **Радавирсен:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой радавирсен. Радавирсен, также известный как AVI-7100, представляет собой антисмысловый олигонуклеотид для лечения инфекций, вызванных вирусом гриппа А. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую радавирсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую радавирсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую радавирсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00471] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей радавирсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая радавирсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая радавирсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00472] Олигонуклеотидная последовательность радавирсена представляет собой СТССААСАТСААГГААГАТГГСАТТТСТАГ (SEQ ID NO: 106). В некоторых аспектах радавирсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00473] Ремларсен: В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой ремларсен. Ремларсен является миметиком микроРНК для лечения фиброза кожи. Ремларсен имитирует miR-29. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую ремларсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую ремларсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую ремларсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00474] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей ремларсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая ремларсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая ремларсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00475] Олигонуклеотидная последовательность ремларсена представляет собой двухцепочечную РНК (дцРНК), содержащую антисмысловую цепь с последовательностью UAGCACCАUUGАААUСAGUGUUU (SEQ ID NO: 107) и смысловую цепь с последовательностью AACACUGUUACAААUGGUCCUA (SEQ ID NO: 108). В некоторых аспектах ремларсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00476] **Ренадирсен:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой ренадирсен. Ренадирсен, также известный как ренаперсен, представляет собой антисмысловой олигонуклеотид для лечения мышечной дистрофии Дюшенна, который действует путем стимуляции экспрессии дистрофина. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую ренадирсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую ренадирсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую ренадирсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00477] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей ренадирсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая ренадирсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая ренадирсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00478] Олигонуклеотидная последовательность ренадирсена представляет собой CCUACCGUAACCCGUCGC (SEQ ID NO: 109). В некоторых аспектах ренадирсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00479] **Рестен-MP™:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой Рестен-MP™. Рестен-MP™, также известный как AVI-4126, представляет собой антисмысловой олигонуклеотид для лечения нативных поражений коронарных артерий de novo, который нацелен на c-тус. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую Рестен-MP и производное каприловой кислоты, раскрытые в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем

документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую Рестен-МР и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую Рестен-МР и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00480] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей Рестен-МР, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая Рестен-МР и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая Рестен-МР и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00481] Олигонуклеотидная последовательность AVI-4126 представляет собой ACGTTGAGGGGCATCGTCGC (SEQ ID NO: 110). В некоторых аспектах AVI-4126 представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00482] **Ревусиран:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой ревусиран. Ревусиран, также известный как AD-51547, представляет собой миРНК для лечения наследственного амилоидоза, нацеленного на TTR. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую ревусиран и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую ревусиран и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую ревусиран и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00483] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей ревусиран, раскрытой в

настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая ревусиран и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая ревусиран и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00484] Олигонуклеотидная последовательность ревусирана представляет собой двухцепочечную РНК (дцРНК), содержащую антисмысловую цепь с последовательностью UGGGAUUUCAUGUAACCAAGA (SEQ ID NO: 111) и смысловую цепь с последовательностью UCUUGGUUACAUGAAAUCCCAUC (SEQ ID NO: 112). В некоторых аспектах ревусиран представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00485] **RG-012:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой RG-012. RG-012 представляет собой антисмысловой олигонуклеотид антимир для лечения синдрома Апорта, нацеленный на miP-21. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую RG-012 и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую RG-012 и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую RG-012 и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00486] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей RG-012, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая RG-012 и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая RG-012 и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах RG-012 представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc.

В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00487] **RGLS-4326:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой RGLS-4326. RGLS-4326 представляет собой антисмысловой олигонуклеотид антимиР для лечения аутосомно-доминантного поликистозного заболевания почек, нацеленного на миР-17. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую RGLS 4326 и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую RGLS-4326 и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую RGLS-4326 и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00488] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей RGLS-4326, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая RGLS-4326 и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая RGLS-4326 и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00489] Олигонуклеотидная последовательность RGLS-4326 представляет собой AGCACUUUG (SEQ ID NO: 113). В некоторых аспектах RGLS-4326 представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00490] **Римигорсен:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой римигорсен. Римигорсен представляет собой антисмысловой олигонуклеотид для лечения мышечной дистрофии Дюшенна, который способствует синтезу функционального дистрофина. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую римигорсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его

производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую римигорсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую римигорсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00491] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей римигорсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая римигорсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая римигорсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00492] Олигонуклеотидная последовательность римигорсена представляет собой UCAGCUUCUGUUAGCCACUG (SEQ ID NO: 114). В некоторых аспектах римигорсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00493] **Розомиднар:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой розомиднар. Розомиднар, также известный как PNT-100, представляет собой олигонуклеотидный ингибитор регулятора апоптоза Bcl2, который можно использовать для лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, синдрома Рихтера, неходжкинской лимфомы или солидных опухолей. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую розомиднар и раскрытое в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую розомиднар и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую розомиднар и

динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00494] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей розомиднар, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая розомиднар и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая розомиднар и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00495] Олигонуклеотидная последовательность розомиднара представляет собой CACGCACGCGCATCCCCGCCCGTG (SEQ ID NO: 115). В некоторых аспектах розомиднар представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00496] **SB010:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой SB010. SB010 представляет собой антисмысловой олигонуклеотид для лечения легкой аллергической астмы, нацеленный на GATA-3. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую SB010 и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую SB010 и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую SB010 и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00497] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей SB010, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая SB010 и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая SB010 и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую

соль 5-CNAC. См., например, Clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01743768. В некоторых аспектах SB-10 представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00498] **SLN124**: В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой SLN124. SLN124 представляет собой миРНК для лечения β -талассемии, нацеленную на TMPRSS6. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую SLN124 и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую SLN124 и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую SLN124 и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00499] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей SLN124, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая SLN124 и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая SLN124 и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC. См. Altamura et al. (2019) «SLN124, a GalNAc-siRNA Conjugate Targeting TMPRSS6, Efficiently Prevents Iron Overload in Hereditary Hemochromatosis Type 1» *Hemanshere* 3(6):e301. В некоторых аспектах SLN124 представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00500] **SRP-5051**: В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой SRP-5051. SRP-5051 представляет собой антисмысловой олигонуклеотид РРМО для лечения мышечной дистрофии Дюшенна, нацеленный на экзон 51 DMD. SRP-5051 представляет собой этеплирсен следующего

поколения, поскольку он нацелен на ту же популяцию, которая поддается пропуску экзона 51, но соединение «заряжено», что означает, что его способность проникать в клетки увеличивается. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую SRP-5051 и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую SRP-5051 и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую SRP-5051 и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00501] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей SRP-5051, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая SRP-5051 и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая SRP-5051 и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах SRP-5051 представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00502] **Суводирсен:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой суводирсен. Суводирсен, также известный как WVE-210201, представляет собой антисмысловый олигонуклеотид для лечения мышечной дистрофии Дюшенна, который нацелен на экзон 51 DMD. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую суводирсен и раскрытое в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую суводирсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение

обеспечивает композицию, содержащую суводирсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00503] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей суводирсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая суводирсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая суводирсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00504] Олигонуклеотидная последовательность суводирсена представляет собой UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU (SEQ ID NO: 116). В некоторых аспектах суводирсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00505] **Темавирсен:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой темавирсен. Темавирсен, также известный как RG-101 и RG-2459, представляет собой противовирусный антисмысловый олигонуклеотид, нацеленный на вирус гепатита С. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую темавирсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую темавирсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую темавирсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00506] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей темавирсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая темавирсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая темавирсен и описанное в

настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00507] Олигонуклеотидная последовательность темавирсена представляет собой ACACCAUTGUCACACTCCA (SEQ ID NO: 117). В некоторых аспектах темавирсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00508] **Тепрасиран:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой тепрасиран. Тепрасиран, также известный как QPI-1002, представляет собой ингибитор миРНК белка-супрессора опухоли p53. Тепрасиран можно использовать для лечения острого повреждения почек или задержки функции трансплантата. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую тепрасиран и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую тепрасиран и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую тепрасиран и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00509] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей тепрасиран, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая тепрасиран и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая тепрасиран и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00510] Олигонуклеотидная последовательность тепрасирана представляет собой двухцепочечную РНК (дцРНК), содержащую антисмысловую цепь с последовательностью UGAAGGGUGAAUAUUCUC (SEQ ID NO: 118) и смысловую цепь с последовательностью GAGAAUAUUUCACCCUUCA (SEQ ID NO: 119). В некоторых аспектах тепрасиран представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид

не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00511] **Тиванисиран:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой тиванисиран (СИЛЕНТИСТ™). Тиванисиран, также известный как SYL-1001, представляет собой миРНК, нацеленный на семейство канальных ванилоидных рецепторов временного рецепторного потенциала 1 (TRPV1). Тиванисиран можно использовать для лечения боли в глазах. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую тиванисиран и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую тиванисиран и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую тиванисиран и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00512] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей тиванисиран, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая тиванисиран и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая тиванисиран и производное каприловой кислоты, описанное в настоящем документе, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00513] Олигонуклеотидная последовательность тиванисирана представляет собой двухцепочечную РНК (дцРНК), содержащую антисмысловую цепь с последовательностью AAGCGCAUCUUCUACUUCA (SEQ ID NO: 120) и смысловую цепь с последовательностью UGAAGUAGAAGAUGCUCUU (SEQ ID NO: 121). В некоторых аспектах тиванисиран представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00514] **Тоферсен:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой тоферсен. Тоферсен, также известный как

IONIS-SOD1Rx и ВПВ-067, представляет собой антисмысловой олигонуклеотид для лечения латерального амиотрофического склероза (ЛАС), нацеленный на SOD1. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую тоферсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую тоферсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую тоферсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00515] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей тоферсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая тоферсен и мононатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая тоферсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, мононатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00516] Олигонуклеотидная последовательность тоферсена представляет собой CAGGATACATTTCTACAGCU (SEQ ID NO: 122). В некоторых аспектах тоферсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00517] **Томинерсен:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой томинерсен. Томинерсен, также известный как IONIS-HTTRx, RG-6042 и ISIS-443139, представляет собой антисмысловой олигонуклеотид для лечения болезни Хантингтона, нацеленный на HTT. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую томинерсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию,

содержащую томинерсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую томинерсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00518] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей томинерсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая томинерсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая томинерсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00519] Олигонуклеотидная последовательность томинерсена представляет собой CUCAGTAACATTGACACCAC (SEQ ID NO: 123). В некоторых аспектах томинерсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00520] **Трабедерсен:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой трабедерсен. Трабедерсен, также известный как AP-12009 и A-12009, представляет собой антисмысловой олигонуклеотид, который является ингибитором трансформирующего фактора роста бета 2. Трабедерсен можно использовать для лечения глиобластомы, злокачественной меланомы, рака поджелудочной железы, инфекций COVID-2019, пневмонии COVID-19, рака яичников, колоректального рака или анапластической астроцитомы. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую трабедерсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую трабедерсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую трабедерсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00521] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий

введение эффективного количества композиции, содержащей трабедерсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая трабедерсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая трабедерсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00522] Олигонуклеотидная последовательность трабедерсена представляет собой CGGCATGTCTATTTTGTA (SEQ ID NO: 124). В некоторых аспектах трабедерсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00523] **Трековирсен:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой трековирсен. Трековирсен представляет собой антисмысловый олигонуклеотид для лечения СПИДа, нацеленный на GAG. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую трековирсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую трековирсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую трековирсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00524] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей трековирсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая трековирсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая трековирсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00525] Олигонуклеотидная последовательность трековирсена представляет собой TCTTCCTCTCTACCCACGCTCTC (SEQ ID NO: 125). В некоторых аспектах трековирсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не

конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00526] **Видутолимод:** В некоторых аспектах терапевтическим средством на основе нуклеиновой кислоты является видутолимод. Видутолимод, также известный как CMP-001, представляет собой иммуностимулирующий олигонуклеотид для лечения злокачественной меланомы, рака головы и шеи, лимфомы, солидных опухолей, плоскоклеточного рака, колоректального рака, немелкоклеточного рака легких, аллергической астмы, атопического дерматита, гепатита В, круглогодичного аллергического ринита или сезонного аллергического ринита. Видутолимод является агонистом TLR9. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую видутолимод и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую видутолимод и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую видутолимод и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00527] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей видутолимод, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая видутолимод и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая видутолимод и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00528] Олигонуклеотидная последовательность видутолимода представляет собой GGGGGGGGGGACGATCGTCTGGGGGGGGG (SEQ ID NO: 126). В некоторых аспектах видутолимод представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00529] **Вилтоларсен:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой вилтоларсен (ВИЛТЕПСО™). Вилтоларсен представляет собой антисмысловой олигонуклеотид для лечения мышечной дистрофии Дюшенна, который нацелен на экзон 53 DMD. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую вилтоларсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое другое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую вилтоларсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую вилтоларсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00530] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей вилтоларсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая вилтоларсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая вилтоларсен и производное каприловой кислоты, описанное в настоящем документе, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00531] Олигонуклеотидная последовательность вилтоларсена представляет собой CCTCCGGTTCTGAAGGTGTTTC (SEQ ID NO: 127). В некоторых аспектах вилтоларсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00532] **Воланесорсен:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой воланесорсен (ВАЙЛИВРА™). Воланесорсен, также известный как ISIS-304801, представляет собой антисмысловой олигонуклеотид для лечения гипертриглицеридемии, синдрома наследственной хиломикронемии или наследственной частичной липодистрофии, нацеленный на ApoC-III. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую воланесорсен и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ.

1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую воланесорсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую воланесорсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00533] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей воланесорсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая воланесорсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая воланесорсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00534] Олигонуклеотидная последовательность воланесорсена представляет собой AGCUUCTTGTCCAGCUUUAU (SEQ ID NO: 128). В некоторых аспектах воланесорсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00535] **Вупанорсен:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой вупанорсен. Вупанорсен, также известный как IONIS-ANGPTL3-LRx, AKCEA-ANGPTL3-LRx и ISIS-703802, представляет собой конъюгат антисмысловых олигонуклеотидов (GalNAc3) для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и снижения уровня триглицеридов и холестерина, который нацелен на ангиопэтин-подобный 3 (ANGPTL3). В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую вупанорсен и раскрытое в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую вупанорсен и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую вупанорсен и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00536] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей вупанорсен, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая вупанорсен и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая вупанорсен и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00537] Олигонуклеотидная последовательность вупанорсена представляет собой GGACATTGCCAGTAATCGCA (SEQ ID NO: 129). В некоторых аспектах вупанорсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00538] **Вутрисиран:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой вутрисиран. Вутрисиран, также известный как ALN-TTRsc02 и ALN-65492, представляет собой миРНК для лечения наследственного амилоидоза, нацеленную на TTR. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую вутрисиран и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую вутрисиран и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую вутрисиран и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00539] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей вутрисиран, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая вутрисиран и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая вутрисиран и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00540] Олигонуклеотидная последовательность вутрисирана представляет собой двухцепочечную РНК (дцРНК), содержащую антисмысловую цепь с последовательностью UGGGAUUUCAUGUAACCAAGA (SEQ ID NO: 130) и смысловую цепь с последовательностью UCUUGGUUACAUGAAAUCCCAUC (SEQ ID NO: 131). В некоторых аспектах вутрисиран представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00541] **Рованерсен / Лексанерсен:** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой WVE-120101 (рованерсен, также известный как WV-1092) или WVE-120102 (лексанерсен, также известный как WV-2603). WVE-120101 и WVE-120102 представляют собой антисмысловые олигонуклеотиды для лечения болезни Хантингтона, нацеленный на мутантный HTT. WVE-120101 и WVE-120102 мешают мутантной копии мРНК гена HTT. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую WVE-120101 или WVE-120102 и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую WVE-120101 или WVE-120102 и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую WVE-120101 или WVE-120102 и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки.

[00542] Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей WVE-120101 или WVE-120102, раскрытые в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая WVE-120101 или WVE-120102 и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая WVE-120101 или WVE-120102 и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00543] Олигонуклеотидная последовательность WVE-120101 (рованерсен) представляет собой GGCACAAGGGCACAGACUUC (SEQ ID NO: 132). В некоторых

аспектах рованерсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00544] Олигонуклеотидная последовательность WVE-120102 (лексанерсен) представляет собой GUGCACACAGTAGATGAGGG (SEQ ID NO: 133). В некоторых аспектах лексанерсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00545] **Цепадакурсен (CIVI 008):** В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой CIVI 008 (цепадакурсен для перорального применения) (см. ФИГ. 3). Олигонуклеотидная последовательность CIVI 008 представляет собой AATGCTACAAAACCCA (SEQ ID NO: 134). В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую CIVI 008 (цепадакурсен для перорального применения) и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую CIVI 008 (цепадакурсен для перорального применения) и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую CIVI 008 (цепадакурсен для перорального применения) и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки. Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей CIVI 008 (цепадакурсен для перорального применения), раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая CIVI 008 и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая CIVI 008 (цепадакурсен для перорального применения) и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00546] В некоторых аспектах композиции, раскрытые в настоящем документе, содержат цепадакурсен без его трехантенного фрагмента GalNAc. Таким образом, в

некоторых аспектах композиции для перорального применения CIVI 008 по настоящему изобретению содержат 4'-С-метилен Аденозил-(3'>5' О,О-фосфоротиоил)-2'-О,4'-С-метилен Тимидил-(3'>5' О,О-фосфоротиоил)- 2'-дезоксигуанозил-(3'>5' О,О-фосфоротиоил)- 2'-дезоксидидинил-(3'>5' О,О-фосфоротиоил)-2'-дезоксидидинил-(3'>5' О,О-фосфоротиоил)- 2'-дезоксидидинил-(3'>5' О,О-фосфоротиоил)- 2'-дезоксидидинил-(3'>5' О,О-фосфоротиоил)- 2'-дезоксидидинил-(3'>5' О,О-фосфоротиоил)- 2'-дезоксидидинил-(3'>5' О,О-фосфоротиоил)- 2'-дезоксидидинил-(3'>5' О,О-фосфоротиоил)- 2'-О,4'-С-метилен (5-метил-Цитидинил)-(3'>5' О,О-фосфоротиоил)- 2'-О,4'-С-метилен (5-метил-Цитидинил)-(3'>5' О,О-фосфоротиоил)- 2'-О,4'-С-метилен-Аденозил гексадеканатриевая соль. В некоторых аспектах вместо гексадеканатриевой соли композиция представляет собой другую соль (например, калиевую соль, натриево-калиевую соль и т.д.), гидрат, сольват, алкоголь или их комбинацию.

[00547] Олигонуклеотидная последовательность цепадакурсена представляет собой ААТГСТАСAAAACCCA (SEQ ID NO: 134). См. заявку США № 17/547,879 и международную заявку № PCT/US21/62831, которые полностью включены в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых аспектах цепадакурсен представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00548] В некоторых аспектах CIVI 008 (пероральный цепадакурсен) можно использовать для лечения заболеваний или состояний, вызванных аномальными уровнями экспрессии и/или активности PCSK9. Соответственно, настоящее изобретение обеспечивает способы лечения заболевания или состояния, вызванного аномальными уровнями экспрессии и/или активности PCSK9, у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту эффективного количества раскрытой в настоящем документе пероральной фармацевтической композиции, содержащей CIVI 008, причем введение фармацевтической композиции снижает уровень PCSK9 в сыворотке и/или снижает уровень холестерина ЛПНП в сыворотке у субъекта. В некоторых аспектах заболевание или состояние выбирают из группы, состоящей из атеросклероза, гиперхолестеринемии (например, наследственной гиперхолестеринемии или резистентной к статинам гиперхолестеринемии), дисбаланса холестерина ЛПВП/ЛПНП, дислипидемии (например, наследственной гиперлипидемии (НГЛ) или приобретенной гиперлипидемии),

заболевания коронарных артерий (CAD) и ишемической болезни сердца (CHD).

Соответственно, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из атеросклероза, гиперхолестеринемии (например, наследственной гиперхолестеринемии или резистентной к статинам гиперхолестеринемии), дисбаланса холестерина ЛПВП/ЛПНП, дислипидемии (например, наследственной гиперлипидемии (НГЛ) или приобретенной гиперлипидемии), заболевания коронарных артерий (CAD) и ишемической болезни сердца (CHD) у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение эффективного количества пероральной фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, содержащей CIVI 008 и средство для пероральной доставки, такой как 5-CNAC.

[00549] В некоторых аспектах настоящего изобретения, CIVI 008 сформирован в форме капсулы, причем капсула представляет собой желатиновую капсулу с твердой оболочкой. В некоторых аспектах капсула представляет собой капсулу размера 0 (длина в закрытом состоянии 21,7 мм x внешний диаметр 7,6 мм). В некоторых аспектах капсула представляет собой капсулу размера 4 (длина в закрытом состоянии 14,3 мм x внешний диаметр 5,05 мм). В некоторых аспектах капсула содержит от около 5 мг до около 30 мг CIVI 008 (цепадакурсена натрия), например, около 5 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг или около 30 мг CIVI 008. В некоторых аспектах капсула содержит около 100 мг или около 200 мг 5-CNAC, например, около 100 мг, около 125 мг, около 150 мг, около 175 мг или около 200 мг 5-CNAC. В некоторых аспектах наполнение капсулы производится путем сухого смешивания ингредиентов (т. е. сухого CIVI 008 и сухого 5-CNAC). В некоторых аспектах наполнение капсулы производится путем лиофилизации совместно растворенной смеси ингредиентов (т. е. CIVI 008 и 5-CNAC). В некоторых аспектах капсула содержит около 10 мг CIVI 008 и около 100 мг 5-CNAC. В некоторых аспектах капсула содержит около 20 мг CIVI 008 и около 200 мг 5-CNAC. В некоторых аспектах капсула содержит около 5 мг CIVI 008 и около 200 мг 5-CNAC. В некоторых аспектах капсула содержит около 25 мг CIVI 008 и около 200 мг 5-CNAC. В некоторых аспектах капсула содержит около 30 мг CIVI 008 и около 200 мг 5-CNAC.

[00550] В некоторых случаях настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, например, в форме капсулы, содержащую, например, около 10 мг CIVI 008 и около 100 мг 5-CNAC, около 20 мг CIVI 008 и около 200 мг 5-CNAC, около 5 мг CIVI 008 и около 200 мг 5-CNAC, около 25 мг CIVI 008 и около 200 мг 5-CNAC или около 30 мг CIVI 008 и около 200 мг 5-CNAC, при этом введение фармацевтической композиции у субъекта приводит к увеличению среднего значения

AUC_{0-50} на по меньшей мере около 10%, на по меньшей мере около 20%, на по меньшей мере около 30%, на по меньшей мере около 40%, на по меньшей мере около 50%, на по меньшей мере около 60%, на по меньшей мере около 70%, на по меньшей мере около 80%, на по меньшей мере около 90% или на по меньшей мере около 100% по отношению к среднему значению AUC_{0-50} , измеренному, когда субъекту вводят соответствующую фармацевтическую композицию, содержащую SNAC вместо 5-CNAC. В конкретном аспекте увеличение среднего значения AUC_{0-50} по сравнению со средним значением AUC_{0-50} , измеренным при введении субъекту соответствующей фармацевтической композиции, содержащей SNAC вместо 5-CNAC, составляет около 80%.

[00551] Термин «соответствующая фармацевтическая композиция, содержащая SNAC вместо 5-CNAC», как он используется в настоящем документе, относится к эталонной фармацевтической композиции, которая содержит те же компоненты, что и тестируемые фармацевтические композиции, причем разница между эталонной фармацевтической композицией и тестируемой композицией состоит в замене SNAC, присутствующего в эталонной фармацевтической композиции, на 5-CNAC. Например, если тестируемая фармацевтическая композиция находилась в капсуле размера 4, содержащей 10 мг CIVI 008 и 100 мг 5-CNAC, соответствующая эталонная фармацевтическая композиция также находилась бы в капсуле размера 4 и содержала бы 10 мг CIVI 008 и 100 мг SNAC.

[00552] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, например, в форме капсулы, содержащую, например, около 10 мг CIVI 008 и около 100 мг 5-CNAC, около 20 мг CIVI 008 и около 200 мг 5-CNAC, около 5 мг CIVI 008 и около 200 мг 5-CNAC, около 25 мг CIVI 008 и около 200 мг 5-CNAC или около 30 мг CIVI 008 и около 200 мг 5-CNAC, причем введение фармацевтической композиции у субъекта приводит к увеличению среднего значения C_{max} на по меньшей мере около 10%, на по меньшей мере около 20%, на по меньшей мере около 30%, на по меньшей мере около 40%, на по меньшей мере около 50%, на по меньшей мере около 60%, на по меньшей мере около 70%, на по меньшей мере около 80%, на по меньшей мере около 90%, на по меньшей мере около 100%, на по меньшей мере около 110%, на по меньшей мере около 120%, на по меньшей мере около 130%, на по меньшей мере около 140% или на по меньшей мере около 150 % по отношению к среднему значению C_{max} , измеренному при введении субъекту соответствующей фармацевтической композиции, содержащей SNAC вместо 5-CNAC. В конкретном аспекте увеличение среднего значения C_{max} по сравнению со средним значением C_{max} ,

измеренным при введении субъекту соответствующей фармацевтической композиции, содержащей SNAC вместо 5-CNAC, составляет около 110%.

[00553] ISIS-863633: В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой ISIS-863633 (см. ФИГ. 4). См. патент США № 10517953, который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую ISIS-863633 и раскрытое в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например, на ФИГ. 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую ISIS-863633 и 5-CNAC. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую ISIS-863633 и динатриевую соль 5-CNAC. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки. Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей ISIS-863633, раскрытой в настоящем документе (например, композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая ISIS-863633 и моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC) субъекту. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая ISIS-863633 и описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-CNAC.

[00554] Олигонуклеотидная последовательность ISIS-863633 представляет собой ААТААТСТСАТГТСАГ (SEQ ID NO: 135). В некоторых аспектах ISIS-863633 представляет собой неконъюгированную форму, т. е. олигонуклеотид не конъюгирован со средством доставки, таким как GalNAc. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-CNAC, например, в виде капсулы для перорального применения.

[00555] В некоторых аспектах терапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой олигонуклеотид (например, АСО или аптамер) или их комбинацию (например, миРНК), раскрытые в ТАБЛИЦЕ 1. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую олигонуклеотид (например, АСО или аптамер) или их комбинацию (например, миРНК), раскрытый в ТАБЛИЦЕ 1, и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, 5-CNAC или его производное, или любое из соединений, раскрытых, например,

на ФИГ. . 1А, ФИГ. 1В, ФИГ. 2 или любую их комбинацию. В некоторых аспектах описанное в настоящем документе производное каприловой кислоты представляет собой динатриевую соль. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую олигонуклеотид (например, АСО или аптамер) или их комбинацию (например, миРНК), раскрытые в ТАБЛИЦЕ 1, и 5-СНАС. В одном конкретном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую олигонуклеотид (например, АСО или аптамер) или их комбинацию (например, миРНК), раскрытые в ТАБЛИЦЕ 1, и динатриевую соль 5-СНАС. В некоторых аспектах композиция сформирована для пероральной доставки. Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции, содержащей описанный олигонуклеотид (например, АСО или аптамер) или их комбинацию (например, миРНК). в ТАБЛИЦЕ 1 (например, композиция, такая как фармацевтическая композиция, содержащая олигонуклеотид (например, АСО или аптамер) или их комбинацию (например, миРНК), раскрытый в ТАБЛИЦЕ 1, и моонатриевую или динатриевую соль 5-СНАС. Также обеспечивается таблетка или капсула, содержащая олигонуклеотид (например, АСО или аптамер) или их комбинацию (например, миРНК), раскрытые в ТАБЛИЦЕ 1, и производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе, например, моонатриевую или динатриевую соль 5-СНАС. См. Moumne et al. (2022) *Pharmaceutics* 14: 260; Crooke et al. (2021) *J. Biol. Chem.* 296: 100416, которые полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

[00556] В некоторых аспектах олигонуклеотид (например, АСО или аптамер) или их комбинация (например, миРНК), раскрытые в ТАБЛИЦЕ 1, представляют собой неконъюгированную форму, например, олигонуклеотид не конъюгирован с фрагментом доставки, таким как GalNAc или ПЭГ. В некоторых аспектах неконъюгированная форма (например, без GalNAc) объединена с 5-СНАС, например, в виде капсулы для перорального применения.

ТАБЛИЦА 1: Типичные терапевтические олигонуклеотиды.

| Олигонуклеотид | Мишень | Последовательность |
|----------------|---------------|---|
| ALNAAT-02 | SERPINA1 | |
| AROANG-3 | ANGPTL3 | |
| AROАРОС-3 | АРОС3 | |
| ARO-HSD | HSD17B13 | |
| AS1411 | Нуклеолин | GGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGG (SEQ ID NO: 137) |
| ASM-8 | CCR4 и CSF2RB | |

| Олигонуклеотид | Мишень | Последовательность |
|-----------------------|----------------|---|
| ATL-1102 | ITGA4 | |
| AZD-8233 | PCSK9 | |
| AZD-8701 | FOXP3 | |
| Белцесиран | SERPINA1 | UUUAAGAAGACAAAGGGUUUGG (SEQ ID NO: 138) AAACCCUUUGUCUUCUUAAGCAGCCGAAA GGCUGC (SEQ ID NO: 139) |
| ВПВ-080 | МАРТ | |
| Цимдерлирсен | GHR | CCACCTTTGGGTGAATAGCA (SEQ ID NO: 140) |
| СрG 7909 | TLR9 | |
| DYN-101 | DYN2 | |
| Фазисиран | SERPINA1 | |
| Френлосирсен | IRF4 | AGTTGTAAATGAGUCG (SEQ ID NO: 141) |
| GTX-102 | UBE2A | |
| ION-224 | DGAT2 | |
| ION-253 | Не описан | |
| ION-363 | FUS | |
| ION-464 | SNCA | |
| ION-541 | ATXN2 | |
| ION-859 | LRRK2 | |
| IONIS-AGTLRx | AGT | |
| IONISAR-2.5Rx | AR | |
| IONISENAC-2.5Rx | SCNN1A | |
| IONIS-FB-LRx | CFB | |
| IONIS-FXILRx | F11 | |
| IONIS-HBVLRX | Вирусный HBV | |
| IONIS-PKCRx | KLKB1 | |
| IONISTMPRSS-6LRx | TMPRSS6 | |
| ISTH-0036 | TGFB2 | |
| JNJ-3989 | Вирусный HBV | |
| LSP-GR3 | GR3 | GCUAGGUUUACGGGACCUCU (SEQ ID NO: 142) |
| Монарсен | AchE | CTGCGATATTTTCTTGTACC (SEQ ID NO: 143) |
| MT-5745 | CHST15 | |
| NS-089 | DMD | |
| Олезарсен | APOC3 | AGCUUCTTGTCCAGCUUUAU (SEQ ID NO: 144) |
| OLX-101 | CTGF | |
| PUL-042 | TLR2/TLR6/TLR9 | TCGTCGTCGTTCCGAACGACGTTGAT (SEQ ID NO: 145) |
| QPI-1007 | CASP2 | |
| QR-1123 | RHO | |
| QRX-421a | USH2A | |
| RG-101 | miR-122 | |
| RG-6346 | HBsAg | |

| Олигонуклеотид | Мишень | Последовательность |
|-----------------------|---------------|---|
| Сапаблурсен | TMPRSS6 | CUUUATTCCAAAGGGCAGCU (SEQ ID NO: 146) |
| Сепофарсен | CEP290 | GGUGGAUCACGAGUUCA (SEQ ID NO: 147) |
| siG-12D-LODER | KRAS | |
| SR-063 | AR | |
| STK-001 | SVN1A | |
| STP-705 | PTGS2/TGFB1 | |
| Таднерсен | C9orf72 | GCCCCTAGCGCGGACUC (SEQ ID NO: 148) |
| Тилсотолимод | TLR9 | TCGAACGTTTCG (SEQ ID NO: 149) TCGAACGTTTCG (SEQ ID NO: 150) |
| Томлигисира | | UACCAAUUUAUGCCUACAGCG (SEQ ID NO: 151) CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 152) |
| TOP-1731 | | TCATGAGTGGCAGCTGCAATT (SEQ ID NO: 153) |
| Вародарсен | | UUUGCCGCUGCCCAAUGCCAUCUG (SEQ ID NO: 154) |
| VEGLIN 3 | VEGF | TGGCTTGAAGATGTACTCGAT (SEQ ID NO: 155) |
| VIR-2218 | HBsAg | |
| WVE-003 | HTT | |
| WVE-004 | C9orf72 | |
| WVEN-531 | DMD | |
| Зилебесира | AGT | UGUACUCUCAUUGUGGAUGACGA (SEQ ID NO: 156) GUCAUCCACAAUGAGAGUACAX (SEQ ID NO: 157) |
| Зилганерсен | GFAP | |

[00557] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) 1018 ISS (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) AB-729 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) абетимус (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) AEG35156

(GEM640) (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC.

[00558] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) афовирсен (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) аганирсен (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) агатолимод (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) аликафорсен (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC.

[00559] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) ALNAAT-02 и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) амливирсен (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) анивамерсен (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) апаторсен (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) апринокарсен (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или

дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) АРТА-16 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC.

[00560] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) AR-177 (ЗИНТЕВИР™) (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) ARC19499 (ВАХ-499) (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата), и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) архексин (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) AROANG-3 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) AROAPOC-3 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC.

[00561] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) ARO-HSD (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата), и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) AS1411 (AGRO100) (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) ASM-8 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) авасиран (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть

конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) атесидорсен (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) ATL-1102 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC.

[00562] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) ATU-027 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата), и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) авацинкаптада пеголь (ЗИМУРА™) (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата), и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) AVI-4126 (Рестен-МР™) (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) AVI-7288 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) AVI-7537 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC.

[00563] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) AVT-02 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата), и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) AZD-8233 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает

(или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) кобомарсен (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) CODA-001 (НЕКСАГОН™) (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC.

[00568] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) кофирасерсен (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) косдосиран (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) CpG 7909 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащий (i) CPG-8954 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) купабимод (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) кустирсен (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC.

[00569] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) данватирсен (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых

аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) даплусиран (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) дефибротид (ДЕФИТЕЛИО™) (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) дематирсен (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) донидалорсен (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) дрисаперсен (КИНДРИСА™) (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC.

[00570] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) DYN-101 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата), и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) эдифолигид (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) эгаптивона пеголь (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) EIF-4E (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) элуфорсен (или его неконъюгированную форму, т. е.

исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) эмалтикапа пеголь (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) эплонтерсен (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) этеплирсен (ЭКСОНДИС 51™) (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата), и (ii) 5-CNAC.

[00571] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) фазизиран (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) фесомерсен (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) фитусиран (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) фомивирсен (ВИТРАВЕНЕ™) (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) френлосирсен (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC.

[00572] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) гатапарсен (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых

аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) гивосиран (ГИВЛААРИ™) (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) GNKG-168 (CPG-685) (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) голодирсен (SRP-4053, ВИОНДИС 53™) (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) GPI-2A (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) GTI-2040 (LOR-2040) (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC.

[00573] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) GTI-2501 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата), и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) GTX-102 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) HBVAXPRO (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) иметелстат (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или

капсулу), содержащую (i) ИМТ-504 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC.

[00574] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) инклизиран (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) инотерсен (ТЕГСЕДИ™) (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) ION-224 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) ION-253 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) ION-363 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) ION-464 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) ION-541 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) ION-859 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC.

[00575] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) IONIS-AGTLRx (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата), и (ii) 5-CNAC. В некоторых

конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) IONIS-MAPTRx (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC.

[00577] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) IONIS-PKRRx (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата), и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) IONISTMPRSS-6LRx (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) IONIS-TTRRx (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) ISIS EIF4E Rx (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) ISIS-104838 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) ISIS-1082 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC.

[00578] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) ISIS-113715 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата), и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) ISIS-2503 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или

капсулу), содержащую (i) ISIS-333611 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) ISIS-426115 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) ISIS-449884 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) ISIS-463588 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC.

[00579] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу) содержащую (i) ISIS-5132 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) ISIS-702843 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) ISIS-757456 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) ISIS-863633 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) ISTH-0036 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC.

[00580] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) JNJ-3989 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата), и (ii) 5-CNAC. В некоторых

аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) ладемирсен (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) лексанерсен (WVE-120102) (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата), и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) лексаптепида пеголь (NOX-H94) (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) литенимод (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) LSP-GR3 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) люмасаиран (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC.

[00581] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) мипомерсен (КИНАМРО™) (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) миравирсен (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) монарсен (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) монгерсен (или

его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) MT-5745 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) MTL-CEBPA (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC.

[00582] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) ND-L02-s0201 (BMS-986263) (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) недосиран (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) NS-089 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) нусинерсен (СПИНЗАРА™) (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC.

[00583] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) облимерсен (SPC2996, ГЕНАСЕНСЕ™) (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) олаптеседа пеголь (NOX-A12) (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или лекарственную форму (например, таблетка или капсула), содержащую (i) олезарсен (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть

конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) олпасиран (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) OLX-101 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC.

[00584] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) патисиран (ОНПАТРО™) (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) пегаптаниб (МАКУГЕН™) (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) ПЭГнивакогин (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) пегплераниб (ФОВИСТА™) (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) пелакарсен (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) прексигеберсен (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) PUL-042 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC.

дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) SR-063 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) SRP-5051 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) STK-001 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) STP-705 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) суводирсен (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC.

[00588] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) таднерсен (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) темавирсен (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) тепрасиран (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) тилсоталимод (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) тиванисиран (СИЛЕНТИС™) (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В

некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) тоферсен (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC.

[00589] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) томинерсен (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) томлигисиран (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) TOP-1731 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) трабедерсен (AP-12009) (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) трековирсен (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC.

[00590] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) вародарсен (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) ВАГЛИН³ (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) видутолимод (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) вилтоларсен

(ВИЛТЕПСО™) (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) VIR-2218 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC.

[00591] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) воланесорсен (ВАЙЛИВРА™) (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) вупанорсен (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) вутрисиран (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) WVE-003 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) WVE-004 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) WVEN-531 (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) зилебезиран (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) зилганерсен (или его неконъюгированную форму, т. е. исключительно олигонуклеотидную часть конъюгата) и (ii) 5-CNAC.

[00592] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или дозированную форму (например, таблетку или капсулу), содержащую (i) терапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из 1018 ISS, АВ-729, абетимуса, АЕG35156 (GEM640), афовирсена, аганирсена, агатолимода, аликафорсена, ALNAAT-02, амливирсена, анивамерсена, апаторсена, апринокарсена, АРТА-16, AR-177 (ЗИНТЕВИР™), ARC19499 (ВАХ-499), архексина, АROANG-3, АROАРОС-3, АRO-HSD, AS1411 (AGRO100), ASM-8, асвасирана, атесидорсена, ATL-1102, ATU-027, авацинкаптада пеголя (ЗИМУРА™), AVI-4126 (Рестен-МР™), AVI-7288, AVI-7537, AVT-02, AZD-8233, AZD- 8701, балифорсена, бамосирана, базлиторана, ВС007, бекланорсена, бельцесирана, бепировирсена, бевасираниба, ВІВ-080, BMN 044, BMN 053, бриволигида, касимерсена, кавроталимода, кемдисирана, ценерсена, цепадакурсена (CIVI 008), цимдерлирсена, кобитолимода, кобомарсена, CODA-001 (НЕКСАГОН™), кофирасерсена, косдосирана, CpG 7909, СРG-8954, купабимода, кустирсена, данватирсена, даплюсирана, дефибротида (ДЕФИТЕЛИО™), дематирсена, донидалорсена, дрисаперсена (КИНДРИСА™), DYN-101, эдифолигида, эгаптивона пеголя, EIF-4E, элуфорсена, эмаптикапа пеголя, эплонтерсена, этеплирсена (ЭКСОНДИС 51™), фазисирана, фесомерсена, фитусирана, фомивирсена (ВИТРАВЕНЕ™), френлосирсена, гатапарсена, гивосирана (ГИВЛААРИ™), GNKG-168 (СРG-685), голодирсена (SRP-4053, ВИОНДИС 53™), GPI-2A, GTI-2040 (LOR-2040), GTI-2501, GTX-102, HBVAXPRO, иметелстата, ІМТ-504, инклизирана, инотерсена (ТЕГСЕДИ™), ION-224, ION-253, ION-363, ION-464, ION-541, ION-859, IONIS-AGTLR_x, IONIS-APO(a)-R_x, IONISAR-2.5R_x, IONIS-C9R_x, IONIS-DNM2-2.5 R_x, IONISENAC-2.5R_x, IONIS-FB-LR_x, IONIS-FXILR_x, IONIS-FXIR_x, IONIS-GCGRR_x, IONIS-HBVLRX, IONIS-MAPTR_x, IONIS-PKKR_x, IONISTMPRSS-6LR_x, IONIS-TTRR_x, ISIS EIF4E R_x, ISIS-104838, ISIS-1082, ISIS-113715, ISIS-2503, ISIS-333611, ISIS-426115, ISIS-449884, ISIS-463588, ISIS-5132, ISIS-702843, ISIS-757456, ISIS-863633, ISTH-0036, JNJ-3989, ладемирсена, лексанерсена (WVE-120102), лексаптепида пеголя (NOX-H94), литенимода, LSP-GR3, лумасирана, мипомерсена (КИНАМРО™), миравирсена, монарсена, монгерсена, МТ-5745, MTL-СЕВРА, ND-L02-s0201 (BMS-986263), недосирана, NS-089, нусинерсена (СПИНРАЗА™), облимерсена (SPC2996, ГЕНАСЕНС™), олаптезеда пеголя (NOX-A12), олезарсена, олпасирана, OLX-101, патисирана (ОНПАТТРО™), пегаптаниба (МАКУГЕН™), ПЭГнивакогина, пегплераниба (ФОВИСТА™), пелакарсена, прексигеберсена, PUL-042, QPI-1007, QR-1123, QRX-421a, радавирсена, ремларсена, ренадирсена, ревусирана, RG-012, RG-101, RG-6346, RGLS-4326, римигорсена, розомиднара, рованерсена (WVE-120101), сапаблурсена, SB010, сепофарсена, siG-12D-LODER, SLN124, SR-063, SRP-5051, STK-001, STP-705, суводирсена, таднерсена,

темавирсена, тепрасирана, тилсотолимода, тиванисирана (СИЛЕНТИС™), тоферсена, томинерсена, томлигисирана, TOP-1731, трабедерсена (AP-12009), трековирсена, вародарсена, ВЕГЛИН 3, видутолимода, вилтоларсена (ВИЛТЕПСО™), VIR-2218, воланесорсена (ВАЙЛИВРА™), вупанорсена, вутрисирана, WVE-003, WVE-004, WVEN-531, зилебесирана и зилганерсена (или его неконъюгированной формы), т. е. исключительно олигонуклеотидной части конъюгата) и (ii) 5-CNAC.

[00593] Термин «пероральная композиция по настоящему изобретению» относится к композиции, содержащей (i) олигонуклеотид, например, любой из терапевтических агентов на основе нуклеиновой кислоты, раскрытых выше, и (ii) производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе (например, 5-CNAC) в виде единичной дозы для перорального применения. В некоторых аспектах пероральную фармацевтическую композицию по настоящему изобретению вводят в виде однократной дозы. В некоторых аспектах пероральную фармацевтическую композицию по настоящему изобретению вводят в виде нескольких доз, например, ее вводят пациенту-человеку или животному по меньшей мере двух дозах в соответствии с интервалом дозирования, подходящим для этой композиции.

[00594] Используемый в настоящем документе термин «пероральная единичная лекарственная форма» относится к физически дискретной единице, подходящей для потребления человеком и животным и упакованной индивидуально, как известно в данной области техники. Для целей настоящего изобретения предполагается, что лекарственная форма, содержащая эффективное количество (например, терапевтически эффективное количество) олигонуклеотидной композиции, содержащей (i) олигонуклеотид, например, любой из терапевтических агентов на основе нуклеиновой кислоты, раскрытых выше (например, CIVI 008), и (ii) производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе (например, 5-CNAC), может включать одну или несколько единичных доз (например, таблеток, капсул) для достижения терапевтического эффекта.

[00595] Пероральные лекарственные формы (например, таблетки или капсулы) олигонуклеотидных композиций по настоящему изобретению (например, пероральные фармацевтические композиции, содержащие олигонуклеотид, такой как CIVI 008, в комбинации с производным каприловой кислоты, действующим в качестве средства пероральной доставки, таким как 5-CNAC) можно вводить за около 5-60 минут до еды. В некоторых аспектах пероральные лекарственные формы олигонуклеотидных композиций по настоящему изобретению можно вводить за около 30-60 минут до еды. В некоторых аспектах пероральные лекарственные формы олигонуклеотидных композиций по настоящему изобретению можно вводить за около 45 минут до около 90 минут до еды. В

некоторых аспектах лекарственные формы олигонуклеотидных композиций по настоящему изобретению можно вводить за около 60 минут (1 час) до около 120 минут (2 часа) до еды.

[00596] В некоторых аспектах пероральные лекарственные формы олигонуклеотидных композиций по настоящему изобретению можно вводить за по меньшей мере около 5, за по меньшей мере около 10, за по меньшей мере около 15, за по меньшей мере около 20, за по меньшей мере около 25, за по меньшей мере около 30, за по меньшей мере около 35, за по меньшей мере около 40, за по меньшей мере около 45, за по меньшей мере около 50, за по меньшей мере около 55, за по меньшей мере около 60, за по меньшей мере около 65, за по меньшей мере около 70, за по меньшей мере около 75, за по меньшей мере около 80, за по меньшей мере около 85, за по меньшей мере около 90, за по меньшей мере около 95, за по меньшей мере около 100, за по меньшей мере около 105, за по меньшей мере около 110, за по меньшей мере около 115 или за по меньшей мере около 120 минут до еды.

[00597] В некоторых аспектах пероральные лекарственные формы олигонуклеотидных композиций по настоящему изобретению можно вводить за около 5, за около 10, за около 15, за около 20, за около 25, за около 30, за около 35, за около 40, за около 45, за около 50, за около 55, за около 60, за около 65, за около 70, за около 75, за около 80, за около 85, за около 90, за около 95, за около 100, за около 105, за около 110, за около 115 или около 120 минут до еды.

[00598] В некоторых аспектах пероральные лекарственные формы олигонуклеотидных композиций по настоящему изобретению можно вводить за по меньшей мере около 30 минут до еды. В некоторых аспектах пероральные лекарственные формы олигонуклеотидных композиций по настоящему изобретению можно вводить за по меньшей мере около за 45 минут до еды. В некоторых аспектах пероральные лекарственные формы олигонуклеотидных композиций по настоящему изобретению можно вводить за по меньшей мере около 60 минут до еды. В некоторых аспектах пероральные лекарственные формы олигонуклеотидных композиций по настоящему изобретению можно вводить за по меньшей мере около 2 часа до еды.

[00599] В некоторых аспектах пероральные лекарственные формы олигонуклеотидных композиций по настоящему изобретению могут предоставляться в твердой форме. В некоторых аспектах твердая форма представляет собой капсулу, например, капсулу с мягким гелем или капсулу, наполненную жидкостью (жидкая капсула). В некоторых аспектах пероральные лекарственные формы олигонуклеотидных композиций по настоящему изобретению также могут быть представлены в виде таблеток,

каплет или другой твердой пероральной лекарственной формы, причем все они могут быть получены способами, хорошо известными в данной области техники.

[00600] В некоторых аспектах пероральная лекарственная форма (например, таблетка или капсула) может иметь массу от около 5 мг до около 1000 мг, от около 10 мг до около 500 мг, от около 10 мг до около 250 мг, около 100 мг и около 200 мг или около 250 мг и около 500 мг. В некоторых аспектах масса пероральной лекарственной формы (например, таблетки или капсулы) составляет около 5 мг, около 10 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 50 мг, около 100 мг, около 200 мг, около 250 мг, около 375 мг, около 500 мг, около 750 мг или около 1000 мг.

[00601] В некоторых аспектах количество олигонуклеотида, например, количество АСО, в пероральной лекарственной форме (например, таблетке или капсуле) находится в диапазоне от около 1 мг до около 100 мг, от около 5 мг до около 100 мг, от около 10 до около 100 мг, от около 20 до около 100 мг или от около 20 до около 50 мг. В некоторых аспектах количество олигонуклеотида по настоящему изобретению составляет около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 30 мг, около 35 мг, около 40 мг, около 45 мг, около 50 мг, около 60 мг, около 70 мг, около 80 мг, около 90 мг, около 100 мг, около 110 мг, около 120 мг, около 130 мг, около 140 мг, около 150 мг, около 160 мг, около 170 мг, около 180 мг, около 190 мг, около 200 мг, около 210 мг, около 220 мг, около 230 мг, около 240 мг, около 250 мг, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 450 мг или около 500 мг. В некоторых аспектах количество производного каприловой кислоты, например, 5-CNAC, составляет около 5 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 30 мг, около 35 мг, около 40 мг, около 45 мг, около 50 мг, около 60 мг, около 70 мг, около 80 мг, около 90 мг, около 100 мг, около 110 мг, около 120 мг, около 130 мг, около 140 мг, около 150 мг, около 160 мг, около 170 мг, около 180 мг, около 190 мг, около 200 мг, около 210 мг, около 220 мг, около 230 мг, около 240 мг, около 250 мг, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 450 мг, около 500 мг, около 550 мг, около 600 мг, около 650 мг, около 700 мг, около 750 мг, около 800 мг, около 850 мг, около 900 мг или около 1000 мг.

[00602] В некоторых аспектах количество олигонуклеотида, например, количество АСО, в пероральной лекарственной форме (например, таблетке или капсуле) составляет около 1, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9, около 10, около 11, около 12, около 13, около 14, около 15, около 16, около 17, около 18, около 19, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24, около 25, около 26, около 27, около 28, около 29, около 30, около 31, около 32, около 33, около 34, около 35, около 36, около 37, около 38, около 39, около 40, около 41, около 42, около 43, около 44, около 45, около 46,

около 47, около 48, около 49, около 50, около 51, около 52, около 53, около 54, около 55, около 56, около 57, около 58, около 59, около 60, около 61, около 62, около 63, около 64, около 65, около 66, около 67, около 68, около 69, около 70, около 71, около 72, около 73, около 73, около 75, около 76, около 77, около 78, около 79, около 80, около 81, около 82, около 83, около 84, около 85, около 86, около 87, около 88, около 89, около 90, около 91, около 92, около 93, около 94, около 95, около 96, около 97, около 98, около 99 или около 100 мг.

[00603] В настоящем документе термин «фармацевтическая композиция по настоящему изобретению» относится к фармацевтической композиции, содержащей олигонуклеотидную композицию, содержащую (i) олигонуклеотид, например, любой из терапевтических агентов на основе нуклеиновой кислоты, раскрытых выше (например, CIVI 008), (ii) производное каприловой кислоты, раскрытое в настоящем документе (например, 5-CNAC), и (iii) необязательно по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель или его комбинацию.

[00604] В некоторых аспектах пероральная фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать, помимо олигонуклеотида (например, АСО, такой как CIVI 008), раскрытого в настоящем документе, и средства для пероральной доставки (например, производного каприловой кислоты, такого как 5-CNAC), по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель или их комбинацию. В некоторых аспектах по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель или его комбинация, например, в обычно используемых количествах, выбран из группы, состоящей из, помимо прочего, регулятора рН, консерванта, ароматизатора, агента, маскирующего вкус, отдушки, увлажнителя, тоника, красителя, поверхностно-активного вещества, пластификатора, смазки, такой как стеарат магния, добавки, улучшающей текучесть, добавки, улучшающей пресеумость, солюбилизатора, наполнителя, разбавителя, такого как микрокристаллическая целлюлоза (например, Avicel PH 102) или любой их комбинации.

[00605] В некоторых аспектах пероральная фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит микрокристаллическую целлюлозу. В некоторых аспектах пероральная фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит фосфатные буферные соли, лимонную кислоту, гликоли, другие диспергирующие агенты или любую их комбинацию.

[00606] В некоторых аспектах пероральная фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может включать разбавитель, например, такой как микрокристаллическая целлюлоза (например, Avicel), и смазывающее вещество,

например, стеарат магния. В некоторых аспектах пероральная фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать повидон и/или кросповидон. Кросповидон может представлять собой любой кросповидон. Кросповидон представляет собой синтетический сшитый гомополимер N-винил-2-пирролидона, также называемый 1-этилен-2-пирролидиноном, с молекулярной массой 1000000 или более. Коммерчески доступные кросповидоны включают Polyplasdone XL, Polyplasdone XL-10, Polyplasdone IHF-10, доступные от ISP, Kollidon CL, доступный от BASF Corporation. В некоторых аспектах кросповидон представляет собой Polyplasdone XL. Повидон представляет собой синтетический полимер, состоящий из линейных 1-винил-2-пирролидиноновых групп, имеющих молекулярную массу обычно от 2500 до 3000000. Коммерчески доступные повидоны включают Kollidon K-30, Kollidon K-90F, доступные от BASF Corporation, и Plasdone K-30 и Plasdone K-29/32, доступные от ISP. Как упоминалось выше, кросповидоны и повидоны коммерчески доступны. Альтернативно, они могут быть синтезированы известными способами. Кросповидон, повидон или их комбинация могут присутствовать в пероральной фармацевтической композиции по настоящему изобретению в количестве от 0,5 до 50 процентов по массе относительно общей массы всей пероральной фармацевтической композиции, например, от около 2 до около 25 процентов или от около 5 до около 20 процентов по массе относительно общей массы пероральной фармацевтической композиции.

[00607] В некоторых аспектах пероральная лекарственная форма (например, таблетка или капсула), содержащая пероральную фармацевтическую композицию по настоящему изобретению (например, конъюгат антисмыслового олигонуклеотида, такой как CIVI 008, и средство для пероральной доставки, такое как 5-CNAC (и необязательно статин) может содержать покрытие, например, энтеросолюбильное покрытие и/или pH-чувствительное покрытие, и необязательно содержать агенты, ингибирующие ферменты. Соответственно, в некоторых аспектах твердая пероральная лекарственная форма по существу не распадается и не растворяется в желудке, но существенно распадается или растворяется в кишечнике. В некоторых аспектах пероральная фармацевтическая композиция по настоящему изобретению (например, конъюгат антисмыслового олигонуклеотида, такой как CIVI 008, и средство для пероральной доставки, такое как 5-CNAC, и необязательно статин) может дополнительно содержать один или несколько агентов, ингибирующих ферменты, которые предотвращают ферментативную деградацию активных агентов в фармацевтической композиции, например, олигонуклеотида (например, CIVI 008) и/или необязательного терапевтического агента, такого как статин, в желудке или верхних отделах кишечника.

[00608] В некоторых аспектах пероральная фармацевтическая композиция по настоящему изобретению или пероральная лекарственная форма, раскрытая в настоящем документе (например, таблетка или капсула), имеют энтеросолюбильное покрытие для замедления распада в желудке. Энтеросолюбильные покрытия включают, помимо прочего, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат фталат поливинила, ацетат тримеллитат целлюлозы, ацетат фталат целлюлозы, поли(метакриловая кислота-этилакрилат), поли(метакриловая кислота-метилметакрилат) и их комбинации. В еще одном аспекте пероральные фармацевтические композиции могут быть сформированы так, чтобы разрушаться с поверхности пероральной лекарственной формы, а не распадаться.

[00609] В некоторых аспектах пероральная фармацевтическая композиция по настоящему изобретению или пероральная лекарственная форма, раскрытая в настоящем документе (например, таблетка или капсула), дополнительно содержат рН-чувствительное покрытие, например, рН-чувствительный полимер, который защищает пероральную фармацевтическую композицию или ее пероральную лекарственную форму от кислой среды желудка. В некоторых аспектах рН-чувствительный полимер содержит целлюлозу, акриловую кислоту или ее производное. В некоторых аспектах рН-чувствительное покрытие содержит рН-чувствительный гидрогель, рН-активируемую систему доставки лекарственного средства, рН-чувствительную липосому, мицеллярную или липидную наночастицу, рН-чувствительную микросферу, рН-чувствительную наночастицу или любую их комбинацию. Энтеросолюбильные (гастроустойчивые) покрытия, рН-чувствительные покрытия, агент, ингибирующий ферменты, и композиции на основе желатина, используемые, например, в жидких или гелевых капсулах, более подробно описаны ниже.

[00610] В некоторых аспектах пероральные фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут содержать, помимо олигонуклеотида (например, АСО, такой как CIVI 008), раскрытого в настоящем документе, и средства для пероральной доставки (например, 5-CNAC), второе терапевтически активное соединение (терапевтический агент).

[00611] В некоторых аспектах пероральные фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут содержать, помимо олигонуклеотида (например, АСО, такой как CIVI 008) для лечения гиперхолестеринемии, раскрытого в настоящем документе, и средства для пероральной доставки (например, 5-CNAC), второе терапевтически активное соединение (терапевтический агент), выбранное из группы, состоящей из статина (например, ловастатина, церивастатина, правастатина,

аторвастатина, симвастатина, розувастатина, флувастатина или их комбинации), эзетимиба, смолы, связывающей желчь, никотиновой кислоты, производного фибриновой кислоты, пробукола, неомицина, декстротироксина, эфира растительного станола, ингибитора абсорбции холестерина, имплитапида, ингибитора переносчика желчных кислот, регулятора печеночного СYP7a, заместительной эстрогенной терапии и противовоспалительного средства.

[00612] В некоторых аспектах пероральные фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут содержать, помимо олигонуклеотида, который нацеливается на PCSK9 и снижает его активность, раскрытую в настоящем документе (например, АСО, такой как CIVI 008), и средство для пероральной доставки (например, 5-CNAC), второе терапевтически активное соединение, используемое в данной области техники для лечения заболевания или состояния, связанного с увеличением экспрессии PCSK9 и/или активности PCSK9.

[00613] Пероральные фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены обычными способами, например, путем смешивания смеси активного агента или активных агентов, средства для пероральной доставки и других ингредиентов, замешивания и наполнения капсул или, вместо наполнения капсул, формования с последующим таблетированием или прессованием с получением таблеток. Кроме того, твердая дисперсия может быть получена известными способами с последующей обработкой для получения таблетки или капсулы. В некоторых аспектах ингредиенты пероральных фармацевтических композиций по настоящему изобретению гомогенно или однородно смешаны по всей твердой лекарственной форме.

[00614] Термин «капсула», используемый в настоящем документе, предназначен для обозначения фармацевтического препарата.

[00615] В настоящем документе термин «сухое смешивание» означает тщательное смешивание нескольких компонентов вместе (например, АСО, такой как CIVI 008 или его неконъюгированная форма, и 5-CNAC) в отсутствие жидкой среды. В некоторых аспектах компонент сухой смеси (например, АСО, такой как CIVI 008 или его неконъюгированная форма, 5-CNAC или оба) может находиться в форме порошка. В некоторых аспектах компонент сухой смеси (например, АСО, такой как CIVI 008 или его неконъюгированная форма и 5-CNAC) может находиться в форме частиц, например, в гранулированной форме.

[00616] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую 10 мг активного агента или активных агентов, раскрытых в настоящем документе (например, АСО, такой как CIVI 008,

цепадакурсен; или его неконъюгированная форма) и 100 мг 5-CNAC, где оба компонента находятся в форме сухой смеси. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую 20 мг активного агента или активных агентов, раскрытых в настоящем документе (например, АСО, такой как CIVI 008, цепадакурсен) и 200 мг 5-CNAC, где оба компонента находятся в форме сухой смеси. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую 5 мг активного агента или активных агентов, раскрытых в настоящем документе (например, АСО, такой как CIVI 008, цепадакурсен) и 200 мг 5-CNAC, где оба компонента находятся в форме сухой смеси. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую 10 мг активного агента или активных агентов, раскрытых в настоящем документе (например, АСО, такой как CIVI 008, цепадакурсен) и 200 мг 5-CNAC, где оба компонента находятся в форме сухой смеси. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую 25 мг активного агента или активных агентов, раскрытых в настоящем документе (например, АСО, такой как CIVI 008, цепадакурсен) и 200 мг 5-CNAC, где оба компонента находятся в форме сухой смеси. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую 30 мг активного агента или активных агентов, раскрытых в настоящем документе (например, АСО, такой как CIVI 008, цепадакурсен) и 200 мг 5-CNAC, где оба компонента находятся в форме сухой смеси.

[00617] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает капсулу (например, желатиновую капсулу с твердой оболочкой, покрытую энтеросолюбильным покрытием), содержащую 10 мг активного агента или активных агентов, раскрытых в настоящем документе (например, АСО, такой как CIVI 008, цепадакурсен) и 100 мг 5-CNAC, где оба компонента находятся в форме сухой смеси. В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает капсулу, содержащую 20 мг активного агента или активных агентов, раскрытых в настоящем документе (например, АСО, такой как CIVI 008, цепадакурсен) и 200 мг 5-CNAC, где оба компонента находятся в форме сухой смеси. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает капсулу, содержащую 5 мг активного агента или активных агентов, раскрытых в настоящем документе (например, АСО, такой как CIVI 008, цепадакурсен) и 200 мг 5-CNAC, где оба компонента находятся в форме сухой смеси. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает капсулу, содержащую 10 мг активного агента или активных агентов, раскрытых в настоящем документе (например, АСО, такой как CIVI 008, цепадакурсен) и 200 мг 5-CNAC, где оба компонента находятся в форме сухой смеси. В некоторых аспектах

настоящее изобретение обеспечивает капсулу, содержащую 25 мг активного агента или активных агентов, раскрытых в настоящем документе (например, АСО, такой как CIVI 008, цепадакурсен) и 200 мг 5-CNAC, где оба компонента находятся в форме сухой смеси. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает капсулу, содержащую 30 мг активного агента или активных агентов, раскрытых в настоящем документе (например, АСО, такой как CIVI 008, цепадакурсен) и 200 мг 5-CNAC, где оба компонента находятся в форме сухой смеси.

[00618] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает способ лечения заболевания или состояния, вызванного высокими уровнями экспрессии и/или активности целевого гена, например, PCSK9, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей 10 мг активного агента или активных агентов, раскрытых в настоящем документе (например, АСО, такой как CIVI 008, цепадакурсен) и 100 мг 5-CNAC, где оба компонента находятся в форме сухой смеси и необязательно, где компоненты находятся в капсуле (например, желатиновая капсула с твердой оболочкой, покрытая энтеросолюбильным покрытием). В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает способ лечения заболевания или состояния, вызванного высокими уровнями экспрессии и/или активности целевого гена, например, PCSK9, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей 20 мг активного агента или активных агентов, раскрытых в настоящем документе (например, АСО, такой как CIVI 008, цепадакурсен) и 200 мг 5-CNAC, где оба компонента находятся в форме сухой смеси и необязательно, где компоненты находятся в капсуле. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает способ лечения заболевания или состояния, вызванного высокими уровнями экспрессии и/или активности целевого гена, например, PCSK9, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей 5 мг активного агента или активных агентов, раскрытых в настоящем документе (например, АСО, такой как CIVI 008, цепадакурсен; или его неконъюгированная форма) и 200 мг 5-CNAC, где оба компонента находятся в форме сухой смеси и, необязательно, компоненты находятся в капсуле. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает способ лечения заболевания или состояния, вызванного высокими уровнями экспрессии и/или активности целевого гена, например, PCSK9, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей 10 мг активного агента или активных агентов, раскрытых в настоящем документе (например, АСО, такой как CIVI 008, цепадакурсен) и 200 мг 5-CNAC, где оба компонента находятся

в форме сухой смеси и необязательно, где компоненты находятся в капсуле. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает способ лечения заболевания или состояния, вызванного высокими уровнями экспрессии и/или активности целевого гена, например, PCSK9, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей 25 мг активного агента или активных агентов, раскрытых в настоящем документе (например, АСО, такой как CIVI 008, цепадакурсен; или его неконъюгированная форма) и 200 мг 5-CNAC, где оба компонента находятся в форме сухой смеси, и необязательно, где компоненты находятся в капсуле. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает способ лечения заболевания или состояния, вызванного высокими уровнями экспрессии и/или активности целевого гена, например, PCSK9, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей 30 мг активного агента или активных агентов, раскрытых в настоящем документе (например, АСО, такой как CIVI 008, цепадакурсен; или его неконъюгированная форма) и 200 мг 5-CNAC, где оба компонента находятся в сухой смеси, и необязательно, где компоненты находятся в капсуле.

[00619] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую активный агент или активные агенты, раскрытые в настоящем документе (например, АСО, такой как CIVI 008, цепадакурсен; или его неконъюгированная форма) и 5-CNAC в соотношении 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 1:30, 1:40 или 1:50, где оба компонента находятся в форме сухой смеси. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую активный агент или активные агенты, раскрытые в настоящем документе (например, АСО, такой как CIVI 008, цепадакурсен; или его неконъюгированная форма) и 5-CNAC в соотношении 1:5, где оба компонента находятся в форме сухой смеси. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую активный агент или активные агенты, раскрытые в настоящем документе (например, АСО, такой как CIVI 008, цепадакурсен; или его неконъюгированная форма) и 5-CNAC в соотношении 1:10, где оба компонента находятся в форме сухой смеси. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую активный агент или активные агенты, раскрытые в настоящем документе (например, АСО, такой как CIVI 008, цепадакурсен; или его неконъюгированная форма) и 5-CNAC в соотношении 1:20, где оба компонента находятся в форме сухой смеси. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую активный агент

или активные агенты, раскрытые в настоящем документе (например, АСО, такой как CIVI 008, цепадакурсен; или его неконъюгированная форма) и 5-CNAC в соотношении 1:40, где оба компонента находятся в форме сухой смеси.

[00620] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает капсулу, содержащую активный агент или активные агенты, раскрытые в настоящем документе (например, АСО, такой как CIVI 008, цепадакурсен; или его неконъюгированная форма) и 5-CNAC в соотношении 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 1:30, 1:40 или 1:50, где оба компонента находятся в форме сухой смеси. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает капсулу, содержащую активный агент или активные агенты, раскрытые в настоящем документе (например, АСО, такой как CIVI 008, цепадакурсен) и 5-CNAC в соотношении 1:5, где оба компонента находятся в форме сухой смеси. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает капсулу, содержащую активный агент или активные агенты, раскрытые в настоящем документе (например, АСО, такой как CIVI 008, цепадакурсен) и 5-CNAC в соотношении 1:10, где оба компонента находятся в форме сухой смеси. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает капсулу, содержащую активный агент или активные агенты, раскрытые в настоящем документе (например, АСО, такой как CIVI 008, цепадакурсен) и 5-CNAC в соотношении 1:20, где оба компонента находятся в форме сухой смеси. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает капсулу, содержащую активный агент или активные агенты, раскрытые в настоящем документе (например, АСО, такой как CIVI 008, цепадакурсен) и 5-CNAC в соотношении 1:40, где оба компонента находятся в форме сухой смеси.

[00621] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает способ лечения заболевания или состояния, вызванного высокими уровнями экспрессии и/или активности целевого гена, например, PCSK9, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей активный агент или активные агенты, раскрытые в настоящем документе (например, АСО, такой как CIVI 008, цепадакурсен) и 5-CNAC в соотношении 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 1:30, 1:40 или 1:50, где оба компонента находятся в форме сухой смеси и необязательно, где компоненты находятся в капсуле.

[00622] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает способ лечения заболевания или состояния, вызванного высокими уровнями экспрессии и/или активности целевого гена, например, PCSK9, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей активный агент или активные агенты, раскрытые в настоящем документе (например, АСО,

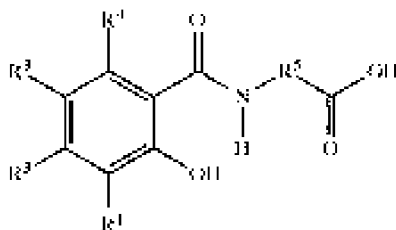
такой как CIVI 008, цепадакурсен) и 5-CNAC в соотношении 1:5, где оба компонента находятся в форме сухой смеси и необязательно, где компоненты находятся в капсуле.

[00623] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает способ лечения заболевания или состояния, вызванного высокими уровнями экспрессии и/или активности целевого гена, например, PCSK9, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей активный агент или активные агенты, раскрытые в настоящем документе (например, АСО, такой как CIVI 008, цепадакурсен) и 5-CNAC в соотношении 1:10, где оба компонента находятся в форме сухой смеси и необязательно, где компоненты находятся в капсуле.

[00624] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает способ лечения заболевания или состояния, вызванного высокими уровнями экспрессии и/или активности целевого гена, например, PCSK9, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей активный агент или активные агенты, раскрытые в настоящем документе (например, АСО, такой как CIVI 008, цепадакурсен) и 5-CNAC в соотношении 1:20, где оба компонента находятся в форме сухой смеси и необязательно, где компоненты находятся в капсуле.

[00625] В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает способ лечения заболевания или состояния, вызванного высокими уровнями экспрессии и/или активности целевого гена, например, PCSK9, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей активный агент или активные агенты, раскрытые в настоящем документе (например, АСО, такой как CIVI 008, цепадакурсен) и 5-CNAC в соотношении 1:40, где оба компонента находятся в форме сухой смеси и необязательно, где компоненты находятся в капсуле.

[00626] Настоящее изобретение обеспечивает способ увеличения перорального поступления терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению, включающий совместное введение терапевтического олигонуклеотида и средства доставки, содержащего производное каприловой кислоты (C8), причем производное каприловой кислоты представляет собой



в которой

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород, -OH, -NR⁶R⁷, галоген, C₁-C₄ алкил или C₁-C₄ алкокси;

R^5 представляет собой замещенный или незамещенный C₂-C₁₆ алкилен, замещенный или незамещенный C₂-C₁₆ алкенилен, замещенный или незамещенный C₁-C₁₂ алкил(арилен) или замещенный или незамещенный арил(C₁-C₄ алкилен); и

R^6 и R^7 независимо представляют собой водород, кислород или C₁-C₄ алкил.

[00627] Термин «пероральное поступление» является синонимом пероральной биодоступности, которая представляет собой процент соединения, например, терапевтического олигонуклеотида, которое попадает в кровоток после перорального введения

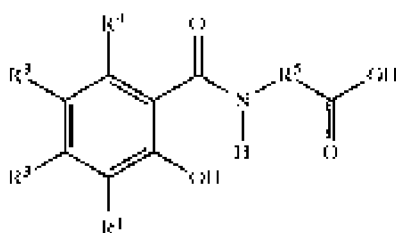
[00628] Настоящее изобретение обеспечивает способ увеличения перорального поступления терапевтического олигонуклеотида, включающий совместное введение терапевтического олигонуклеотида и средства доставки, содержащего производное каприловой кислоты (C8), причем производное каприловой кислоты выбрано из группы, состоящей из N-(8-[2-гидроксибензоил]амино)каприловой кислоты (SNAC), N-(5-хлорсалицилоил)-8-аминокаприловой кислоты (5-CNAC), N-(10-[2-гидроксибензол]амино)декановой кислоты (SNAD), 4-[(4-хлор-2-гидроксибензоил)амино]бутановой кислоты (4-CNAB), N-(8-[4-метоксихлор-2-гидроксибензоил]амино)октановой кислоты (4-MOAC), 8-(4-гидроксифенокси)октановой кислоты (4-HPO), 4-м-толилоксимасляной кислоты (3-TBA), 4-(3-гидроксифенилсульфанил)масляной кислоты (3-HPSB), 5-фенилпентановой кислоты (5-PPA), 8-(2-гидроксифенокси)октилдиэтанолamina (2-HPOD), (4-изопропилбензилокси)уксусной кислоты (4-IBOA), 2-(5-пентановая кислота)-5-(2-гидроксифенил)-1,3,4-оксадиазола (2-PHOD), 7-оксо-7-фенилгептановой кислоты (7-OPHA), 4-(3-фторфенилсульфанил)масляной кислоты (3-FPSB) или любой их комбинации. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты (C8) не является SNAC. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты (C8) представляет собой 5-CNAC.

[00629] Настоящее изобретение обеспечивает способ увеличения перорального поглощения терапевтического олигонуклеотида, включающий совместное введение терапевтического олигонуклеотида и 5-CNAC. В некоторых аспектах терапевтический нуклеотид представляет собой терапевтический олигонуклеотид по настоящему изобретению, например, цепадакурсен (CIVI 008) или его неконъюгированную форму. В некоторых аспектах терапевтический олигонуклеотид (например, CIVI 008) и средство доставки (например, 5-CAN) вводятся совместно в виде препарата в форме пилюли,

таблетки или капсулы. В некоторых аспектах пероральное поступление терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению (например, CIVI 008), вводимого совместно с производным каприловой кислоты (C8) (например, 5-CNAC), увеличивается на по меньшей мере около 10%, на по меньшей мере около 20%, на по меньшей мере около 30%, на по меньшей мере около 40%, на по меньшей мере около 50%, на по меньшей мере около 60%, на по меньшей мере около 70%, на по меньшей мере около 80%, на по меньшей мере около 90%, на по меньшей мере около 100 %, на по меньшей мере около 125%, на по меньшей мере около 150%, на по меньшей мере около 175% или на по меньшей мере около 200% по сравнению с пероральным поступлением терапевтического олигонуклеотида при введении без производного каприловой кислоты (C8), например, без 5-CNAC.

[00630] В некоторых аспектах пероральное поглощение терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению (например, CIVI 008), вводимого совместно с производным каприловой кислоты (C8) (например, 5-CNAC), увеличивается на по меньшей мере около 10%, на по меньшей мере около 20%, на по меньшей мере около 30%, на по меньшей мере около 40%, на по меньшей мере около 50%, на по меньшей мере около 60%, на по меньшей мере около 70%, на по меньшей мере около 80%, на по меньшей мере около 90%, на по меньшей мере около 90% на по меньшей мере около 100%, на по меньшей мере около 125%, на по меньшей мере около 150%, на по меньшей мере около 175% или на по меньшей мере около 200% по сравнению с пероральным поглощением терапевтического олигонуклеотида при совместном введении с SNAC (т. е. при замене 5-CNAC на эквивалентное количество SNAC).

[00631] Настоящее изобретение обеспечивает способ увеличения (i) биологического эффекта (например, снижения экспрессии целевого белка) или терапевтического эффекта (например, лечения заболевания или состояния или уменьшения по меньшей мере одного симптома), (ii) уровня в циркулирующей плазме, (iii) уровня в целевой ткани, (iv) биодоступности или (v) их комбинации, терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению (например, CIVI 008), включающий совместное введение терапевтического олигонуклеотида и средства доставки, включающего производное каприловой кислоты (C8), причем производное каприловой кислоты представляет собой



в которой

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород, -ОН, -NR⁶R⁷, галоген, C₁-C₄ алкил или C₁-C₄ алкокси;

R^5 представляет собой замещенный или незамещенный C₂-C₁₆ алкилен, замещенный или незамещенный C₂-C₁₆ алкенилен, замещенный или незамещенный C₁-C₁₂ алкил(арил)ен или замещенный или незамещенный арил(C₁-C₄ алкилен); и

R^6 и R^7 независимо представляют собой водород, кислород или C₁-C₄ алкил.

[00632] Настоящее изобретение обеспечивает способ увеличения (i) биологического эффекта (например, снижения экспрессии целевого белка) или терапевтического эффекта (например, лечения заболевания или состояния или уменьшения по меньшей мере одного симптома), (ii) уровня в циркулирующей плазме, (iii) уровня в целевой ткани, (iv) биодоступности или (v) их комбинации, терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению (например, CIVI 008), включающий совместное введение терапевтического олигонуклеотида и средства доставки, включающего производное каприловой кислоты (C8), где производное каприловой кислоты выбрано из группы, состоящей из N-(8-[2-гидроксibenзоил]амино)каприловой кислоты (SNAC), N-(5-хлорсалицилоил)-8-аминокаприловой кислоты (5-CNAC), N-(10-[2-гидроксibenзол]амино)декановой кислоты (SNAD), 4-[(4-хлор-2-гидроксibenзоил)амино]бутановой кислоты (4-CNAB), N-(8-[4-метоксихлор-2-гидроксibenзоиламино)октановой кислоты (4-MOAC), 8-(4-гидроксифенокси)октановой кислоты (4-HPO), 4-м-толилоксимасляной кислоты (3-TVA), 4-(3-гидроксифенилсульфанил)масляной кислоты (3-HPSB), 5-фенилпентановой кислоты (5-PPA), 8-(2-гидроксифенокси)октилдиэтанолamina (2-HPOD), (4-изопропилбензилокси)уксусной кислоты (4-IBOA), 2-(5-пентановая кислота)-5-(2-гидроксифенил)-1,3,4-оксадиазола (2-PHOD), 7-оксо-7-фенилгептановой кислоты (7-OPHA), 4-(3-фторфенилсульфанил)масляной кислоты (3-FPSB) или любой их комбинации. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты (C8) не является SNAC. В некоторых аспектах производное каприловой кислоты (C8) представляет собой 5-CNAC.

[00633] Настоящее изобретение обеспечивает способ увеличения (i) биологического эффекта (например, снижения экспрессии целевого белка) или терапевтического эффекта (например, лечения заболевания или состояния или уменьшения по меньшей мере одного симптома), (ii) уровня в циркулирующей плазме, (iii) уровня в целевых тканях, (iv) биодоступности или (v) их комбинации, терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению, включающий совместное введение терапевтического

олигонуклеотида и 5-CNAC. В некоторых аспектах терапевтический нуклеотид представляет собой терапевтический олигонуклеотид по настоящему изобретению, например, цепадакурсен (CIVI 008) или его неконъюгированную форму. В некоторых аспектах терапевтический олигонуклеотид (например, CIVI 008) и средство доставки (например, 5-CAN) вводятся совместно в виде препарата в форме пилюли, таблетки или капсулы. В некоторых аспектах (i) биологический эффект (например, снижение экспрессии целевого белка) или терапевтический эффект (например, лечение заболевания или состояния или уменьшение по меньшей мере одного симптома), (ii) уровни в циркулирующей плазме, (iii) уровни в целевых тканях, (iv) биодоступность или (v) их комбинации, терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению (например, CIVI 008), вводимого совместно с производным каприловой кислоты (C8) (например, 5-CNAC) увеличивается на по меньшей мере около 10%, на по меньшей мере около 20%, на по меньшей мере около 30%, на по меньшей мере около 40%, на по меньшей мере около 50%, на по меньшей мере около 60%, на по меньшей мере около 70%, на по меньшей мере около 80 %, на по меньшей мере около 90%, на по меньшей мере около 100%, на по меньшей мере около 125%, на по меньшей мере около 150%, на по меньшей мере около 175% или на по меньшей мере около 200% по сравнению с (i) биологическим эффектом (например, снижением в экспрессии целевого белка) или терапевтическим эффектом (например, лечение заболевания или состояния или уменьшение по меньшей мере одного симптома), (ii) уровнем в циркулирующей плазме, (iii) уровнем в целевых тканях, (iv) биодоступностью или (v) их комбинацией, терапевтического олигонуклеотида при введении без производного каприловой кислоты (C8). В некоторых аспектах (i) биологический эффект (например, снижение экспрессии целевого белка) или терапевтический эффект (например, лечение заболевания или состояния или уменьшение по меньшей мере одного симптома), (ii) уровни в циркулирующей плазме, (iii) уровни в целевых тканях, (iv) биодоступность или (v) их комбинация, терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению (например, CIVI 008), вводимого совместно с производным каприловой кислоты (C8) (например, 5-CNAC) увеличивается на по меньшей мере около 10%, на по меньшей мере около 20%, на по меньшей мере около 30%, на по меньшей мере около 40%, на по меньшей мере около 50%, на по меньшей мере около 60%, на по меньшей мере около 70%, на по меньшей мере около 80 %, на по меньшей мере около 90%, на по меньшей мере около 100%, на по меньшей мере около 125%, на по меньшей мере около 150%, на по меньшей мере около 175% или на по меньшей мере около 200% по сравнению с (i) биологическим эффектом (например, снижением в экспрессии целевого белка) или терапевтическим эффектом (например, лечение

заболевания или состояния или уменьшение по меньшей мере одного симптома), (ii) уровнями в циркулирующей плазме, (iii) уровнями в целевых тканях, (iv) биодоступностью или (v) их комбинацией, терапевтического олигонуклеотида при совместном введении с SNAC (т. е., заменяя 5-CNAC на эквивалентное количество SNAC). В конкретных аспектах терапевтический эффект (например, снижение % ЛПНП по отношению к исходному уровню, когда олигонуклеотид представляет собой антисмысловый анти-PCSK9, такой как CIVI 008) увеличивается на по меньшей мере около 10%, на по меньшей мере около 20%, на по меньшей мере около 20%. 30%, на по меньшей мере около 40%, на по меньшей мере около 50%, на по меньшей мере около 60%, на по меньшей мере около 70%, на по меньшей мере около 80%, на по меньшей мере около 90%, на по меньшей мере около 100%, на по меньшей мере около 125%, на по меньшей мере около 150%, на по меньшей мере около 175% или на по меньшей мере около 200% по сравнению с биологическим эффектом, наблюдаемым при использовании соответствующей олигонуклеотидной композиции, содержащей SNAC вместо 5-CNAC.

[00634] В некоторых аспектах увеличение или улучшение (i) биологического эффекта (например, снижения экспрессии целевого белка) или терапевтического эффекта (например, лечения заболевания или состояния или уменьшения по меньшей мере одного симптома), (ii) уровней в циркулирующей плазме, (iii) уровней в целевых тканях, (iv) биодоступности или (v) их комбинации, когда терапевтический олигонуклеотид вводится совместно с 5-CNAC, по отношению к соответствующей композиции, содержащей SNAC, наблюдается на протяжении по меньшей мере около 5 дней, по меньшей мере около 10 дней, по меньшей мере около 15 дней, по меньшей мере около 20 дней, по меньшей мере около 25 дней, по меньшей мере около 30 дней, по меньшей мере около 35 дней, по меньшей мере около 40 дней, по меньшей мере около 45 дней, по меньшей мере около 50 дней, по меньшей мере около 55 дней, по меньшей мере около 60 дней, по меньшей мере около 65 дней, по меньшей мере около 70 дней, по меньшей мере около 75 дней, по меньшей мере около 80 дней, по меньшей мере около 85 дней или по меньшей мере около через 90 дней после введения.

[00635] Настоящее изобретение также обеспечивает способ улучшенного нацеливания терапевтических олигонуклеотидов на непеченочные ткани, включающий совместное введение терапевтического олигонуклеотида без фрагмента GalNAc и производного каприловой кислоты (C8), раскрытого в настоящем документе, например, 5-CNAC.

[00636] В некоторых аспектах совместное введение терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению без фрагмента, нацеленного на печень

(например, GalNAc), такого как неконъюгированная форма CIVI 008, с 5-CNAC приводит к увеличению концентрации терапевтического олигонуклеотида в плазме через около 30 минут после введения, причем концентрация терапевтического олигонуклеотида на по меньшей мере около 10%, на по меньшей мере около 20%, на по меньшей мере около 30%, на по меньшей мере около 40%, на по меньшей мере около 50%, на по меньшей мере около 60%, на по меньшей мере около 70%, на по меньшей мере около 80%, на по меньшей мере около 90% или на по меньшей мере около 100% выше концентрации соответствующего конъюгированного терапевтического олигонуклеотида (например, CIVI 008). В некоторых аспектах совместное введение терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению без фрагмента, нацеленного на печень (например, GalNAc), такого как неконъюгированная форма CIVI 008, с 5-CNAC приводит к увеличению концентрации терапевтического олигонуклеотид в плазме через около 30 минут после введения, при этом концентрация терапевтического олигонуклеотида в по меньшей мере около 2 раза, в по меньшей мере около 3 раза, в по меньшей мере около 4 раза, в по меньшей мере около 5 раз, в по меньшей мере около 6 раз, в по меньшей мере около 7 раз, в по меньшей мере около 8 раз, в по меньшей мере около 9 раз, в по меньшей мере около 10 раз выше, чем концентрация соответствующего конъюгированного терапевтического олигонуклеотида (например, CIVI 008).

[00637] В некоторых аспектах совместное введение терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению без фрагмента, нацеленного на печень (например, GalNAc), такого как неконъюгированная форма CIVI 008, с 5-CNAC приводит к увеличению концентрации терапевтического олигонуклеотида в плазме через около 1 час после введения, при этом концентрация терапевтического олигонуклеотида на по меньшей мере около 10%, на по меньшей мере около 20%, на по меньшей мере около 30%, на по меньшей мере около 40%, на по меньшей мере около 50%, на по меньшей мере около 60%, на по меньшей мере около 70%, на по меньшей мере около 80%, на по меньшей мере около 90% или на по меньшей мере около 100% выше концентрации соответствующего конъюгированного терапевтического олигонуклеотида (например, CIVI 008). В некоторых аспектах совместное введение терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению без фрагмента, нацеленного на печень (например, GalNAc), такого как неконъюгированная форма CIVI 008, с 5-CNAC приводит к увеличению концентрации терапевтического олигонуклеотид в плазме через около 1 час после введения, при этом концентрация терапевтического олигонуклеотида в по меньшей мере около 2 раза, в по меньшей мере около 3 раза, в по меньшей мере около 4 раза, в по меньшей мере около 5 раз, в по меньшей мере около 6 раз, в по меньшей мере около 7 раз,

в по меньшей мере около 8 раз, в по меньшей мере около 9 раз, в по меньшей мере около 10 раз выше, чем концентрация соответствующего конъюгированного терапевтического олигонуклеотида (например, CIVI 008).

[00638] В некоторых аспектах совместное введение терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению без фрагмента, нацеленного на печень (например, GalNAc), такого как неконъюгированная форма CIVI 008, с 5-CNAC приводит к увеличению концентрации терапевтического олигонуклеотида в плазме через около 2 часа после введения, при этом концентрация терапевтического олигонуклеотида на по меньшей мере около 10%, на по меньшей мере около 20%, на по меньшей мере около 30%, на по меньшей мере около 40%, на по меньшей мере около 50%, на по меньшей мере около 60%, на по меньшей мере около 70%, на по меньшей мере около 80%, на по меньшей мере около 90% или на по меньшей мере около 100% выше концентрации соответствующего конъюгированного терапевтического олигонуклеотида (например, CIVI 008). В некоторых аспектах совместное введение терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению без фрагмента, нацеленного на печень (например, GalNAc), такого как неконъюгированная форма CIVI 008, с 5-CNAC приводит к увеличению концентрации терапевтического олигонуклеотид в плазме через около 2 часа после введения, при этом концентрация терапевтического олигонуклеотида в по меньшей мере около 2 раза, в по меньшей мере около 3 раза, в по меньшей мере около 4 раза, в по меньшей мере около 5 раз, в по меньшей мере около 6 раз, в по меньшей мере около 7 раз, в по меньшей мере около 8 раз, в по меньшей мере около 9 раз, в по меньшей мере около 10 раз выше, чем концентрация соответствующего конъюгированного терапевтического олигонуклеотида (например, CIVI 008).

[00639] В некоторых аспектах совместное введение терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению без фрагмента, нацеленного на печень (например, GalNAc), такого как неконъюгированная форма CIVI 008, с 5-CNAC приводит к увеличению концентрации терапевтического олигонуклеотида в плазме через около 3 часа после введения, при этом концентрация терапевтического олигонуклеотида на по меньшей мере около 10%, на по меньшей мере около 20%, на по меньшей мере около 30%, на по меньшей мере около 40%, на по меньшей мере около 50%, на по меньшей мере около 60%, на по меньшей мере около 70%, на по меньшей мере около 80%, на по меньшей мере около 90% или на по меньшей мере около 100% выше концентрации соответствующего конъюгированного терапевтического олигонуклеотида (например, CIVI 008). В некоторых аспектах совместное введение терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению без фрагмента, нацеленного на печень (например, GalNAc),

такого как неконъюгированная форма CIVI 008, с 5-CNAC приводит к увеличению концентрации терапевтического олигонуклеотид в плазме через около 3 часа после введения, при этом концентрация терапевтического олигонуклеотида в по меньшей мере около 2 раза, в по меньшей мере около 3 раза, в по меньшей мере около 4 раза, в по меньшей мере около 5 раз, в по меньшей мере около 6 раз, в по меньшей мере около 7 раз, в по меньшей мере около 8 раз, в по меньшей мере около 9 раз, в по меньшей мере около 10 раз выше, чем концентрация соответствующего конъюгированного терапевтического олигонуклеотида (например, CIVI 008).

[00640] В некоторых аспектах совместное введение терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению без фрагмента, нацеленного на печень (например, GalNAc), такого как неконъюгированная форма CIVI 008, с 5-CNAC приводит к увеличению концентрации терапевтического олигонуклеотида в плазме через около 4 часа после введения, при этом концентрация терапевтического олигонуклеотида на по меньшей мере около 10%, на по меньшей мере около 20%, на по меньшей мере около 30%, на по меньшей мере около 40%, на по меньшей мере около 50%, на по меньшей мере около 60%, на по меньшей мере около 70%, на по меньшей мере около 80%, на по меньшей мере около 90% или на по меньшей мере около 100% выше концентрации соответствующего конъюгированного терапевтического олигонуклеотида (например, CIVI 008). В некоторых аспектах совместное введение терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению без фрагмента, нацеленного на печень (например, GalNAc), такого как неконъюгированная форма CIVI 008, с 5-CNAC приводит к увеличению концентрации терапевтического олигонуклеотид в плазме через около 4 часа после введения, при этом концентрация терапевтического олигонуклеотида в по меньшей мере около 2 раза, в по меньшей мере около 3 раза, в по меньшей мере около 4 раза, в по меньшей мере около 5 раз, в по меньшей мере около 6 раз, в по меньшей мере около 7 раз, в по меньшей мере около 8 раз, в по меньшей мере около 9 раз, в по меньшей мере около 10 раз выше, чем концентрация соответствующего конъюгированного терапевтического олигонуклеотида (например, CIVI 008).

[00641] В некоторых аспектах совместное введение терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению без фрагмента, нацеленного на печень (например, GalNAc), такого как неконъюгированная форма CIVI 008, с 5-CNAC приводит к увеличению концентрации терапевтического олигонуклеотида в плазме через около 5 часов после введения, при этом концентрация терапевтического олигонуклеотида на по меньшей мере около 10%, на по меньшей мере около 20%, на по меньшей мере около 30%, на по меньшей мере около 40%, на по меньшей мере около 50%, на по меньшей мере

около 60%, на по меньшей мере около 70%, на по меньшей мере около 80%, на по меньшей мере около 90% или на по меньшей мере около 100% выше концентрации соответствующего конъюгированного терапевтического олигонуклеотида (например, CIVI 008). В некоторых аспектах совместное введение терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению без фрагмента, нацеленного на печень (например, GalNAc), такого как неконъюгированная форма CIVI 008, с 5-CNAC приводит к увеличению концентрации терапевтического олигонуклеотид в плазме через около 5 часов после введения, при этом концентрация терапевтического олигонуклеотида в по меньшей мере около 2 раза, в по меньшей мере около 3 раза, в по меньшей мере около 4 раза, в по меньшей мере около 5 раз, в по меньшей мере около 6 раз, в по меньшей мере около 7 раз, в по меньшей мере около 8 раз, в по меньшей мере около 9 раз, в по меньшей мере около 10 раз выше, чем концентрация соответствующего конъюгированного терапевтического олигонуклеотида (например, CIVI 008).

[00642] В некоторых аспектах совместное введение терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению без фрагмента, нацеленного на печень (например, GalNAc), такого как неконъюгированная форма CIVI 008, с 5-CNAC приводит к увеличению среднего значения AUC_{0-5} терапевтического олигонуклеотида в плазме через около 30 минут после введения, где среднее значение AUC_{0-5} на по меньшей мере около 10%, на по меньшей мере около 20%, на по меньшей мере около 30%, на по меньшей мере около 40%, на по меньшей мере около 50%, на по меньшей мере около 60 %, на по меньшей мере около 70 %, на по меньшей мере около 80 %, на по меньшей мере около 90 % или на по меньшей мере около 100 % выше, чем среднее значение AUC_{0-5} соответствующего конъюгированного терапевтического олигонуклеотида (например, CIVI 008). В некоторых аспектах совместное введение терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению без фрагмента, нацеленного на печень (например, GalNAc), такого как неконъюгированная форма CIVI 008, с 5-CNAC приводит к увеличению среднего значения AUC_{0-5} терапевтического олигонуклеотида в плазме через около 30 минут после введения, где среднее значение AUC_{0-5} в по меньшей мере около 2 раза, в по меньшей мере около 3 раза, в по меньшей мере около 4 раза, в по меньшей мере около 5 раз, в по меньшей мере около 6 раз, в по меньшей мере около 7 раз, в по меньшей мере около 8 раз, в по меньшей мере около 9 раз, в по меньшей мере около 10 раз выше, чем среднее значение AUC_{0-5} соответствующего конъюгированного терапевтического олигонуклеотида (например, CIVI 008).

[00643] В некоторых аспектах совместное введение терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению без фрагмента, нацеленного на печень

(например, GalNAc), такого как неконъюгированная форма CIVI 008, с 5-CNAC приводит к увеличению среднего значения AUC_{0-5} терапевтического олигонуклеотида в плазме через около 1 час после введения, где среднее значение AUC_{0-5} на по меньшей мере около 10%, на по меньшей мере около 20%, на по меньшей мере около 30%, на по меньшей мере около 40%, на по меньшей мере около 50%, на по меньшей мере около 60%, на по меньшей мере около 70%, на по меньшей мере около 80%, на по меньшей мере около 90% или на по меньшей мере около 100% выше, чем среднее значение AUC_{0-5} соответствующего конъюгированного терапевтического олигонуклеотида (например, CIVI 008). В некоторых аспектах совместное введение терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению без фрагмента, нацеленного на печень (например, GalNAc), такого как неконъюгированная форма CIVI 008, с 5-CNAC приводит к увеличению среднего значения AUC_{0-5} терапевтического олигонуклеотида в плазме через около 1 час после введения, где среднее значение AUC_{0-5} в по меньшей мере около 2 раза, в по меньшей мере около 3 раза, в по меньшей мере около 4 раза, в по меньшей мере около 5 раз, в по меньшей мере около 6 раз, в по меньшей мере около 7 раз, в по меньшей мере около 8 раз, в по меньшей мере около 9 раз, в по меньшей мере около 10 раз выше, чем среднее значение AUC_{0-5} соответствующего конъюгированного терапевтического олигонуклеотида (например, CIVI 008).

[00644] В некоторых аспектах совместное введение терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению без фрагмента, нацеленного на печень (например, GalNAc), такого как неконъюгированная форма CIVI 008, с 5-CNAC приводит к увеличению среднего значения AUC_{0-5} терапевтического олигонуклеотида в плазме через около 2 часа после введения, где среднее значение AUC_{0-5} составляет на по меньшей мере около 10%, на по меньшей мере около 20%, на по меньшей мере около 30%, на по меньшей мере около 40%, на по меньшей мере около 50%, на по меньшей мере около 60%, на по меньшей мере около 70%, на по меньшей мере около 80%, на по меньшей мере около 90% или на по меньшей мере около 100% выше, чем среднее значение AUC_{0-5} соответствующего конъюгированного терапевтического олигонуклеотида (например, CIVI 008). В некоторых аспектах совместное введение терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению без фрагмента, нацеленного на печень (например, GalNAc), такого как неконъюгированная форма CIVI 008, с 5-CNAC приводит к увеличению среднего значения AUC_{0-5} терапевтического олигонуклеотида в плазме через около 2 часа после введения, где среднее значение AUC_{0-5} в по меньшей мере около 2 раза, в по меньшей мере около 3 раза, в по меньшей мере около 4 раза, в по меньшей мере около 5 раз, в по меньшей мере около 6 раз, в по меньшей мере около 7 раз, в по меньшей мере

около 8 раз, в по меньшей мере около 9 раз, в по меньшей мере около 10 раз выше, чем среднее значение $AUC_{0.5}$ соответствующего конъюгированного терапевтического олигонуклеотида (например, CIVI 008).

[00645] В некоторых аспектах совместное введение терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению без фрагмента, нацеленного на печень (например, GalNAc), такого как неконъюгированная форма CIVI 008, с 5-CNAC приводит к увеличению среднего значения $AUC_{0.5}$ терапевтического олигонуклеотида в плазме через около 3 часа после введения, где среднее значение $AUC_{0.5}$ составляет на по меньшей мере около 10%, на по меньшей мере около 20%, на по меньшей мере около 30%, на по меньшей мере около 40%, на по меньшей мере около 50%, на по меньшей мере около 60%, на по меньшей мере около 70%, на по меньшей мере около 80%, на по меньшей мере около 90% или на по меньшей мере около 100% выше, чем среднее значение $AUC_{0.5}$ соответствующего конъюгированного терапевтического олигонуклеотида (например, CIVI 008). В некоторых аспектах совместное введение терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению без фрагмента, нацеленного на печень (например, GalNAc), такого как неконъюгированная форма CIVI 008, с 5-CNAC приводит к увеличению среднего значения $AUC_{0.5}$ терапевтического олигонуклеотида в плазме через около 3 часа после введения, где среднее значение $AUC_{0.5}$ в по меньшей мере около 2 раза, в по меньшей мере около 3 раза, в по меньшей мере около 4 раза, в по меньшей мере около 5 раз, в по меньшей мере около 6 раз, в по меньшей мере около 7 раз, в по меньшей мере около 8 раз, в по меньшей мере около 9 раз, в по меньшей мере около 10 раз выше, чем среднее значение $AUC_{0.5}$ соответствующего конъюгированного терапевтического олигонуклеотида (например, CIVI 008).

[00646] В некоторых аспектах совместное введение терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению без фрагмента, нацеленного на печень (например, GalNAc), такого как неконъюгированная форма CIVI 008, с 5-CNAC приводит к увеличению среднего значения $AUC_{0.5}$ терапевтического олигонуклеотида в плазме через около 4 часа после введения, где среднее значение $AUC_{0.5}$ составляет на по меньшей мере около 10%, на по меньшей мере около 20%, на по меньшей мере около 30%, на по меньшей мере около 40%, на по меньшей мере около 50%, на по меньшей мере около 60%, на по меньшей мере около 70%, на по меньшей мере около 80%, на по меньшей мере около 90% или на по меньшей мере около 100% выше, чем среднее значение $AUC_{0.5}$ соответствующего конъюгированного терапевтического олигонуклеотида (например, CIVI 008). В некоторых аспектах совместное введение терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению без фрагмента, нацеленного на печень (например, GalNAc),

такого как неконъюгированная форма CIVI 008, с 5-CNAC приводит к увеличению среднего значения AUC_{0-5} терапевтического олигонуклеотида в плазме через около 4 часа после введения, где среднее значение AUC_{0-5} в по меньшей мере около 2 раза, в по меньшей мере около 3 раза, в по меньшей мере около 4 раза, в по меньшей мере около 5 раз, в по меньшей мере около 6 раз, в по меньшей мере около 7 раз, в по меньшей мере около 8 раз, в по меньшей мере около 9 раз, в по меньшей мере около 10 раз выше, чем среднее значение AUC_{0-5} соответствующего конъюгированного терапевтического олигонуклеотида (например, CIVI 008).

[00647] В некоторых аспектах совместное введение терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению без фрагмента, нацеленного на печень (например, GalNAc), такого как неконъюгированная форма CIVI 008, с 5-CNAC приводит к увеличению среднего значения AUC_{0-5} терапевтического олигонуклеотида в плазме через около 5 часов после введения, где среднее значение AUC_{0-5} составляет на по меньшей мере около 10%, на по меньшей мере около 20%, на по меньшей мере около 30%, на по меньшей мере около 40%, на по меньшей мере около 50%, на по меньшей мере около 60%, на по меньшей мере около 70%, на по меньшей мере около 80%, на по меньшей мере около 90% или на по меньшей мере около 100% выше, чем среднее значение AUC_{0-5} соответствующего конъюгированного терапевтического олигонуклеотида (например, CIVI 008). В некоторых аспектах совместное введение терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению без фрагмента, нацеленного на печень (например, GalNAc), такого как неконъюгированная форма CIVI 008, с 5-CNAC приводит к увеличению среднего значения AUC_{0-5} терапевтического олигонуклеотида в плазме через около 5 часов после введения, где среднее значение AUC_{0-5} в по меньшей мере около 2 раза, в по меньшей мере около 3 раза, в по меньшей мере около 4 раза, в по меньшей мере около 5 раз, в по меньшей мере около 6 раз, в по меньшей мере около 7 раз, в по меньшей мере около 8 раз, в по меньшей мере около 9 раз, в по меньшей мере около 10 раз выше, чем среднее значение AUC_{0-5} соответствующего конъюгированного терапевтического олигонуклеотида (например, CIVI 008).

[00648] В некоторых аспектах совместное введение терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению без фрагмента, нацеленного на печень (например, GalNAc), такого как неконъюгированная форма CIVI 008, с 5-CNAC приводит к увеличению среднего значения C_{max} терапевтического олигонуклеотида в плазме через около 30 минут после введения, при этом средняя значение AUC_{0-5} на по меньшей мере около 10%, на по меньшей мере около 20%, на по меньшей мере около 30%, на по меньшей мере около 40%, на по меньшей мере около 50%, на по меньшей мере около

60%, на по меньшей мере около 70%, на по меньшей мере около 80%, на по меньшей мере около 90% или на по меньшей мере около 100% выше среднее значение St_{max} соответствующего конъюгированного терапевтического олигонуклеотида (например, CIVI 008). В некоторых аспектах совместное введение терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению без фрагмента, нацеленного на печень (например, GalNAc), такого как неконъюгированная форма CIVI 008, с 5-CNAC приводит к увеличению среднего значения St_{max} терапевтического олигонуклеотида в плазме через около 30 минут после введения, где среднее значение AUC_{0-5} в по меньшей мере около 2 раза, в по меньшей мере около 3 раза, в по меньшей мере около 4 раза, в по меньшей мере около 5 раз, в по меньшей мере около 6 раз, в по меньшей мере около 7 раз, в по меньшей мере около 8 раз, в по меньшей мере около 9 раз, в по меньшей мере около 10 раз выше, чем среднее значение St_{max} соответствующего конъюгированного терапевтического олигонуклеотида (например, CIVI 008).

[00649] В некоторых аспектах совместное введение терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению без фрагмента, нацеленного на печень (например, GalNAc), такого как неконъюгированная форма CIVI 008, с 5-CNAC приводит к увеличению среднего значения St_{max} терапевтического олигонуклеотида в плазме через около 1 час после введения, при этом средняя значение AUC_{0-5} на по меньшей мере около 10%, на по меньшей мере около 20%, на по меньшей мере около 30%, на по меньшей мере около 40%, на по меньшей мере около 50%, на по меньшей мере около 60%, на по меньшей мере около 70%, на по меньшей мере около 80%, на по меньшей мере около 90% или на по меньшей мере около 100% выше среднее значение St_{max} соответствующего конъюгированного терапевтического олигонуклеотида (например, CIVI 008). В некоторых аспектах совместное введение терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению без фрагмента, нацеленного на печень (например, GalNAc), такого как неконъюгированная форма CIVI 008, с 5-CNAC приводит к увеличению среднего значения St_{max} терапевтического олигонуклеотида в плазме через около 1 час после введения, где среднее значение AUC_{0-5} в по меньшей мере около 2 раза, в по меньшей мере около 3 раза, в по меньшей мере около 4 раза, в по меньшей мере около 5 раз, в по меньшей мере около 6 раз, в по меньшей мере около 7 раз, в по меньшей мере около 8 раз, в по меньшей мере около 9 раз, в по меньшей мере около 10 раз выше, чем среднее значение St_{max} соответствующего конъюгированного терапевтического олигонуклеотида (например, CIVI 008).

[00650] В некоторых аспектах совместное введение терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению без фрагмента, нацеленного на печень

(например, GalNAc), такого как неконъюгированная форма CIVI 008, с 5-CNAC приводит к увеличению среднего значения C_{max} терапевтического олигонуклеотида в плазме через около 2 часа после введения, при этом средняя значение AUC_{0-5} на по меньшей мере около 10%, на по меньшей мере около 20%, на по меньшей мере около 30%, на по меньшей мере около 40%, на по меньшей мере около 50%, на по меньшей мере около 60%, на по меньшей мере около 70%, на по меньшей мере около 80%, на по меньшей мере около 90% или на по меньшей мере около 100% выше среднее значение C_{max} соответствующего конъюгированного терапевтического олигонуклеотида (например, CIVI 008). В некоторых аспектах совместное введение терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению без фрагмента, нацеленного на печень (например, GalNAc), такого как неконъюгированная форма CIVI 008, с 5-CNAC приводит к увеличению среднего значения C_{max} терапевтического олигонуклеотида в плазме через около 2 часа после введения, где среднее значение AUC_{0-5} в по меньшей мере около 2 раза, в по меньшей мере около 3 раза, в по меньшей мере около 4 раза, в по меньшей мере около 5 раз, в по меньшей мере около 6 раз, в по меньшей мере около 7 раз, в по меньшей мере около 8 раз, в по меньшей мере около 9 раз, в по меньшей мере около 10 раз выше, чем среднее значение C_{max} соответствующего конъюгированного терапевтического олигонуклеотида (например, CIVI 008).

[00651] В некоторых аспектах совместное введение терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению без фрагмента, нацеленного на печень (например, GalNAc), такого как неконъюгированная форма CIVI 008, с 5-CNAC приводит к увеличению среднего значения C_{max} терапевтического олигонуклеотида в плазме через около 3 часа после введения, при этом средняя значение AUC_{0-5} на по меньшей мере около 10%, на по меньшей мере около 20%, на по меньшей мере около 30%, на по меньшей мере около 40%, на по меньшей мере около 50%, на по меньшей мере около 60%, на по меньшей мере около 70%, на по меньшей мере около 80%, на по меньшей мере около 90% или на по меньшей мере около 100% выше среднее значение C_{max} соответствующего конъюгированного терапевтического олигонуклеотида (например, CIVI 008). В некоторых аспектах совместное введение терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению без фрагмента, нацеленного на печень (например, GalNAc), такого как неконъюгированная форма CIVI 008, с 5-CNAC приводит к увеличению среднего значения C_{max} терапевтического олигонуклеотида в плазме через около 3 часа после введения, где среднее значение AUC_{0-5} в по меньшей мере около 2 раза, в по меньшей мере около 3 раза, в по меньшей мере около 4 раза, в по меньшей мере около 5 раз, в по меньшей мере около 6 раз, в по меньшей мере около 7 раз, в по меньшей мере около 8 раз,

в по меньшей мере около 9 раз, в по меньшей мере около 10 раз выше, чем среднее значение C_{max} соответствующего конъюгированного терапевтического олигонуклеотида (например, CIVI 008).

[00652] В некоторых аспектах совместное введение терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению без фрагмента, нацеленного на печень (например, GalNAc), такого как неконъюгированная форма CIVI 008, с 5-CNAC приводит к увеличению среднего значения C_{max} терапевтического олигонуклеотида в плазме через около 4 часа после введения, при этом средняя значение AUC_{0-5} на по меньшей мере около 10%, на по меньшей мере около 20%, на по меньшей мере около 30%, на по меньшей мере около 40%, на по меньшей мере около 50%, на по меньшей мере около 60%, на по меньшей мере около 70%, на по меньшей мере около 80%, на по меньшей мере около 90% или на по меньшей мере около 100% выше среднее значение C_{max} соответствующего конъюгированного терапевтического олигонуклеотида (например, CIVI 008). В некоторых аспектах совместное введение терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению без фрагмента, нацеленного на печень (например, GalNAc), такого как неконъюгированная форма CIVI 008, с 5-CNAC приводит к увеличению среднего значения C_{max} терапевтического олигонуклеотида в плазме через около 4 часа после введения, где среднее значение AUC_{0-5} в по меньшей мере около 2 раза, в по меньшей мере около 3 раза, в по меньшей мере около 4 раза, в по меньшей мере около 5 раз, в по меньшей мере около 6 раз, в по меньшей мере около 7 раз, в по меньшей мере около 8 раз, в по меньшей мере около 9 раз, в по меньшей мере около 10 раз выше, чем среднее значение C_{max} соответствующего конъюгированного терапевтического олигонуклеотида (например, CIVI 008).

[00653] В некоторых аспектах совместное введение терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению без фрагмента, нацеленного на печень (например, GalNAc), такого как неконъюгированная форма CIVI 008, с 5-CNAC приводит к увеличению среднего значения C_{max} терапевтического олигонуклеотида в плазме через около 5 часов после введения, при этом средняя значение AUC_{0-5} на по меньшей мере около 10%, на по меньшей мере около 20%, на по меньшей мере около 30%, на по меньшей мере около 40%, на по меньшей мере около 50%, на по меньшей мере около 60%, на по меньшей мере около 70%, на по меньшей мере около 80%, на по меньшей мере около 90% или на по меньшей мере около 100% выше среднее значение C_{max} соответствующего конъюгированного терапевтического олигонуклеотида (например, CIVI 008). В некоторых аспектах совместное введение терапевтического олигонуклеотида по настоящему изобретению без фрагмента, нацеленного на печень (например, GalNAc),

такого как неконъюгированная форма CIVI 008, с 5-CNAC приводит к увеличению среднего значения St_{max} терапевтического олигонуклеотида в плазме через около 5 часов после введения, где среднее значение AUC_{0-5} в по меньшей мере около 2 раза, в по меньшей мере около 3 раза, в по меньшей мере около 4 раза, в по меньшей мере около 5 раз, в по меньшей мере около 6 раз, в по меньшей мере около 7 раз, в по меньшей мере около 8 раз, в по меньшей мере около 9 раз, в по меньшей мере около 10 раз выше, чем среднее значение St_{max} соответствующего конъюгированного терапевтического олигонуклеотида (например, CIVI 008).

II. Композиции контролируемого высвобождения

[00654] В некоторых аспектах олигонуклеотидные композиции по настоящему изобретению содержат компоненты, облегчающие прохождение через желудок и верхний отдел кишечника, например, энтеросолюбильные покрытия, pH-чувствительные материалы и ингибиторы ферментов. В некоторых аспектах олигонуклеотидные композиции по настоящему изобретению также могут содержать желатин, например, в качестве покрытия или агента, повышающего вязкость.

[00655] Материал энтеросолюбильного (гастроустойчивого) покрытия, например, полимер может быть таким, который растворяется в кишечном соке при уровне pH выше, чем в желудке, например, pH более 4,5, например, в тонком кишечнике, и, следовательно, обеспечивает высвобождение активного вещества в участках тонкого кишечника, а не в верхней части желудочно-кишечного тракта. В одном аспекте энтеросолюбильный материал начинает растворяться в водном растворе при pH от около 4,5 до около 5,5. В другом аспекте энтеросолюбильный материал быстро растворяется в водном растворе при pH около 5. В другом аспекте кишечнорастворимый материал быстро растворяется в водном растворе при pH около 5,5.

[00656] Подходящие энтеросолюбильные (гастроустойчивые) материалы включают, но не ограничиваются ими, сшитый поливинилпирролидон; несшитый поливинилпирролидон; фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцинат ацетат гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцинат ацетат целлюлозы; фталат ацетат целлюлозы, сукцинат ацетат гидроксипропилметилцеллюлозы, тримеллитат ацетат целлюлозы; фталат ацетат крахмала; фталат поливинилацетата; карбоксиметилцеллюлоза; фталат метилцеллюлозы; сукцинат метилцеллюлозы; сукцинат фталат метилцеллюлозы; полуэфир метилцеллюлозы и фталевой кислоты; сукцинат этилцеллюлозы; карбоксиметиламид; сополимер дивинилбензола метакрилата калия; поливиниловые спирты; полиоксиэтиленгликоли; полиэтиленгликоль; альгинат натрия; галактоманнан;

карбоксополиметилен; карбоксиметилкрахмал натрия; сополимеры акриловой кислоты и/или метакриловой кислоты с мономером, выбранным из следующих: метилметакрилат, этилметакрилат, этилакрилат, бутилметакрилат, гексилметакрилат, децилметакрилат, лаурилметакрилат, фенилметакрилат, метилакрилат, изопропилакрилат, изобутилакрилат, или октадецилакрилат, например серии EUDRAGIT™-L и -S, включая L 100-55, L 30 D-55, L 100, S 100, L 12,5 и S 12,5, доступны от Evonik Industries; поливинилацетат; жиры; масла; воски; жирные спирты; шеллак; зеин; глютен; сополимер этилакрилата и ангидрида малеиновой кислоты; сополимер ангидрида малеиновой кислоты и винилметилового эфира; сополимер стирола и малеиновой кислоты; ангидрид малеиновой кислоты 2-этилгексилакрилата; сополимер кротоновой кислоты и винулацетата; сополимер глутаминовой кислоты/эфира глутаминовой кислоты; монооктаноат глицерина карбоксиметилэтилцеллюлозы; полиаргинин; поли(этилен); поли(пропилен); полиэтиленоксид; полиэтилентерефталат); поли(винилизобутиловый эфир); поливинил хлорид); и полиуретан.

[00657] Также можно использовать комбинацию энтеросолюбильных материалов. В некоторых аспектах, энтеросолюбильное вещество быстро растворяется при уровне pH 5,5 и выше, обеспечивая быстрое растворение в верхних отделах кишечника. Например, энтеросолюбильное вещество может быть выбрано из сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата и сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата. Например, энтеросолюбильным полимером является сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата 1:1 (EUDRAGIT™ L 30 D-55 и EUDRAGIT™ L 100-55).

[00658] Другие подходящие примеры энтеросолюбильных покрытий включают пчелиный воск и глицерилмоностеарат; пчелиный воск, шеллак и целлюлоза; и цетиловый спирт, мастика и шеллак, а также шеллак и стеариновая кислота; поливинилацетат и этилцеллюлоза; и нейтральный сополимер сложных эфиров полиметакриловой кислоты (EUDRAGIT™ L 30D); сополимеры метакриловой кислоты и метилового эфира метакриловой кислоты или нейтральный сополимер сложных эфиров полиметакриловой кислоты, содержащий стеараты металлов. Такие покрытия включают смеси жиров и жирных кислот, шеллака и производных шеллака и фталатов целлюлозных кислот, например, содержание свободные карбоксильные группы.

[00659] Как известно в данной области техники, к энтеросолюбильным полимерам можно добавить один или более пластификаторов для повышения их пластичности и снижения хрупкости. Подходящие пластификаторы включают, например, бутилцитраты, триэтилцитрат, диэтилфталат, дибутилсебагинат, полиэтиленгликоли (ПЭГ, такие как ПЭГ 6000), ацетилтриэтилцитрат и триацетин. В одном из аспектов, пластификатор

представляет собой триэтилцитрат. В то время как некоторые энтеросолюбильные материалы являются гибкими и не требуют пластификаторов, более хрупкие полимеры (например, типы EUDRAGIT™ L/S, EUDRAGIT™ RL/RS и EUDRAGIT™ FS 30 D) выигрывают от пластификаторов, например, в диапазоне от 5 мас. % и 30 мас. % в расчете на массу сухого полимера, от около 8 мас. % до около 12 мас. % триэтилцитрата с поли(метакриловая кислота соэтилакрилат) 1:1.

[00660] В некоторых аспектах, энтеросолюбильные покрытия содержат один или несколько агентов, препятствующих склеиванию (антиадгеренты) для снижения липкости пленки и предотвращения агломерации, как это известно в данной области техники. Агенты, препятствующие склеиванию, включают, но не ограничиваются ими, тальк, глицерилмоностеарат, пирогенный диоксид кремния (например, AEROSIL™ 200), осажденный диоксид кремния (например, SIPERNAT™ PQ) и стеарат магния.

[00661] Агенты, препятствующие склеиванию, можно использовать в любом подходящем количестве, например, в диапазоне от около 10 мас. % до 100 мас. % в пересчете на сухую массу, от около 10 мас. % до около 50 мас. %, от около 10 мас. % до около 30 мас. % или от около 15 мас. % до около 30 мас. %. Например, в одном аспекте в пределах от 15 мас. % до около 30 мас. % в пересчете на массу сухого полимера. В некоторых аспектах агенты, препятствующие склеиванию, можно использовать в количестве около 10 мас. %, около 20 мас. %, около 30 мас. %, около 40 мас. %, около 50 мас. %, около 60 мас. %, около 70 мас., около 80 мас. %, около 90 мас. % или около 100 мас. % в пересчете на сухую массу.

[00662] Одно или несколько поверхностно-активных веществ также могут быть добавлены в смесь энтеросолюбильного покрытия для повышения смачиваемости субстрата и/или стабилизации суспензий, как это известно в данной области техники. Поверхностно-активные вещества включают полисорбат 80, моноолеат сорбитана и додецилсульфат натрия, а также другие поверхностно-активные вещества, описанные в настоящем документе.

[00663] Энтеросолюбильное покрытие может быть сформировано любым подходящим способом. Процессы нанесения покрытия включают, например, дражирование, покрытие в псевдооживленном слое и сухое покрытие (например, тепловое сухое покрытие и электростатическое сухое покрытие). Дражирование и покрытие в псевдооживленном слое с использованием растворителя являются хорошо зарекомендовавшими себя процессами. В жидком покрытии энтеросолюбильное вещество и необязательные вспомогательные вещества (например, пигменты, пластификаторы, агенты, препятствующие склеиванию) смешивают с органическим растворителем или

водой с образованием раствора или дисперсии. Раствор или дисперсию покрытия распыляют на твердые лекарственные формы в тарельчатой машине для нанесения покрытий или в сушилке с псевдооживленным слоем и сушат горячим воздухом.

Например, в процессе нанесения покрытия с псевдооживленным слоем Вурстера жидкость для нанесения покрытия распыляется снизу аппарата с псевдооживленным слоем. В качестве альтернативы жидкость для нанесения покрытия наносится распылением сверху. В некоторых аспектах, применяют тангенциальное распыление.

[00664] Количество применяемого энтеросолюбильного материала достаточно для достижения желаемых характеристик кислотостойкости и высвобождения. Например, в одном аспекте количество энтеросолюбильного покрытия соответствует требованиям USP <711> (USP 36-NF 31) для лекарственных форм с отсроченным высвобождением, таким образом, не высвобождается 10,0 мас. % препарата через 2 часа в 0,1 N HCl. В некоторых аспектах, состав высвобождает по меньшей мере 80% активного вещества за 20 минут в буферном растворе с уровнем pH 6,8, например, с использованием метода растворения USP 36-NF 31, раздел <711>.

[00665] В одном из аспектов, энтеросолюбильное покрытие присутствует в количестве в диапазоне от около 10% до 40% или от 25% до около 35% при измерении прироста массы по сравнению с ядрами частиц без покрытия или в диапазоне от прироста массы от около 25% до около 31%, прироста массы от около 27% до около 31% или прироста массы от около 28,5% до около 31% в расчете на массу ядер частиц без покрытия. В одном аспекте энтеросолюбильное покрытие присутствует в количестве около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45% или около 50% при измерении прироста массы по сравнению с ядрами частиц без покрытия.

[00666] Композиция может включать оболочку капсулы. Известны мягкие и твердые оболочки капсул. В одном из аспектов, оболочка капсулы представляет собой оболочку твердой капсулы, т. е. оболочка желатиновой капсулы или оболочка твердой капсулы на растительной основе. В некоторых аспектах, оболочка капсулы содержит одно или несколько энтеросолюбильных покрытий, описанных в настоящем документе. При ускоренном хранении желатиновые капсулы могут разрушаться. Таким образом, в некоторых аспектах, состав может включать оболочку капсулы из гидроксипропилметилцеллюлозы.

[00667] Твердые лекарственные формы по настоящему изобретению могут быть получены таким образом, чтобы предотвращать или замедлять расщепление в желудке. Композиции с контролируемым высвобождением, подходящие для использования в

настоящем изобретении, могут, например, включать энтеросолюбильное покрытие или могут быть составлены таким образом, чтобы разрушаться с поверхности.

[00668] В соответствии с одним из аспектов, твердые лекарственные формы для перорального применения содержат терапевтически эффективное количество пероральной фармацевтической композиции по настоящему изобретению, при этом твердая пероральная лекарственная форма имеет время распада от около 250 секунд до около 650 секунд при пероральном введении. В другом аспекте время распада составляет от около 350 до около 550 секунд при пероральном введении. В одном аспекте время распада составляет более 60 секунд при пероральном введении. В другом аспекте время распада составляет более 400 секунд при пероральном введении. В некоторых аспектах твердая пероральная лекарственная форма имеет время распада около 60 секунд, около 70 секунд, около 80 секунд, около 90 секунд, около 100 секунд, около 110 секунд, около 120 секунд, около 130 секунд, около 140 секунд, около 150 секунд, около 160 секунд, около 170 секунд, около 180 секунд, около 190 секунд, около 200 секунд, около 210 секунд, около 220 секунд, около 230 секунд, около 240 секунд, около 250 секунд, около 260 секунд, около 270 секунд, около 280 секунд, около 290 секунд, около 300 секунд, около 310 секунд, около 320 секунд, около 330 секунд, около 340 секунд, около 350 секунд, около 360 секунд, около 370 секунд, около 380 секунд, около 390 секунд, около 400 секунд, около 410 секунд, около 420 секунд, около 430 секунд, около 440 секунд, около 450 секунд, около 460 секунд, около 470 секунд, около 480 секунд, около 490 секунд, около 500 секунд, около 510 секунд, около 520 секунд, около 530 секунд, около 540 секунд, около 550 секунд, около 560 секунд, около 570 секунд, около 580 секунд, около 590 секунд, около 600 секунд, около 610 секунд, около 620 секунд, около 630 секунд, около 640 секунд или около 650 секунд при пероральном введении. Время распада можно определить в воде при температуре $37\pm 2^\circ\text{C}$ с использованием метода, описанного в USP <701>.

[00669] Твердые лекарственные формы по настоящему изобретению (например, таблетки или капсулы) могут быть покрыты энтеросолюбильным покрытием. Энтеросолюбильное покрытие может служить первичным контролем задержки высвобождения лекарственной композиции или композиций в твердой лекарственной форме. Энтеросолюбильное покрытие остается интактным в желудке и предотвращает или замедляет высвобождение в желудок твердой лекарственной формы. Высвобождение активного агента задерживается до тех пор, пока твердая лекарственная форма не достигнет кишечника. Попадая в кишечник, более высокий уровень pH вызывает высвобождение активного агента. Энтеросолюбильные покрытия включают, но не

ограничиваются ими, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцинат ацетат гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат поливинилацетата, тримеллитат ацетат целлюлозы, ацетат фталат целлюлозы, поли(метакриловая кислота-этилакрилат) и поли(метакриловая кислота-метилметакрилат). Другие энтеросолюбильные покрытия, которые можно использовать в соответствии с настоящим изобретением, описаны в патенте США № 5851579, который включен в настоящий документ посредством ссылки.

[00670] В одном из аспектов настоящего изобретения энтеросолюбильное покрытие наносится на всю таблетку или другую дозированную форму. В одном из аспектов, энтеросолюбильное покрытие наносят на систему, состоящую из множества частиц, такую как система, содержащая микрочастицы и/или наночастицы.

[00671] Твердые лекарственные формы по настоящему изобретению могут быть сформированы таким образом, чтобы они разрушались с поверхности таблетки (или другой лекарственной формы) или с поверхности системы, состоящей из множества частиц (например, системы, содержащей микрочастицы). Эти составы для поверхностной эрозии медленно растворяются с поверхности, а не распадаются. Контролируя скорость эрозии поверхности, можно отсрочить высвобождение активного агента и лекарственной композиции из твердой лекарственной формы. Препараты для поверхностной эрозии могут быть сформованы таким образом, что существенное высвобождение активных агентов или лекарственных композиций не происходит до тех пор, пока твердая пероральная лекарственная форма не достигнет кишечника.

[00672] В некоторых аспектах, твердые лекарственные формы по настоящему изобретению могут также содержать защитный агент, такой как ингибитор нуклеазы. В некоторых аспектах, ингибитор нуклеазы содержит ауринтрикарбоную кислоту. В некоторых аспектах, ингибитор нуклеазы включает ингибитор нуклеазы с широкой специфичностью, такой как РНКзин. В некоторых аспектах, ингибитор нуклеазы включает GS-6620, IDX184, PSI-7777, PSI-938, RG7128, TMC649128 или ABT-072.

[00673] В некоторых аспектах твердые лекарственные формы по настоящему изобретению также могут содержать защитный агент, который предотвращает или снижает деградиацию конъюгатного фрагмента, например, GalNAc, ковалентно или нековалентно присоединенного к нуклеиновой кислоте терапевтического агента. настоящего изобретения, например, аптамер АСО, миРНК, мшРНК, ДНК или РНК, микРНК, антимиР или ДНК или РНК-ловушка. В некоторых аспектах защитный агент предотвращает или уменьшает отщепление фрагмента конъюгата, например, GalNAc, от терапевтического агента на основе нуклеиновой кислоты. В некоторых аспектах защитный агент предотвращает или уменьшает расщепление или деградиацию одного или

более фрагментов конъюгата или их частей, например, звеньев N-ацетилгалактозамина в фрагменте конъюгата GalNAc.

[00674] В некоторых аспектах твердые лекарственные формы по настоящему изобретению также могут содержать антацидное соединение. Термин «антацидное соединение» относится к любому фармацевтически приемлемому соединению, способному нейтрализовать желудочную кислоту (например, HCl в водном растворе), предпочтительно, где один моль антацидного соединения способен нейтрализовать по меньшей мере 0,5 моля HCl, и более предпочтительно способен нейтрализовать не менее 1 моля HCl. Терапевтически активные агенты (например, CIVI 008 отдельно или в комбинации со вторым агентом, таким как статин), агенты для пероральной доставки (например, SNAC или 5-CNAC) и ингибиторы протеазы, описанные в настоящем документе, исключены из объема фразы «антацид». соединение», даже несмотря на то, что в некоторых вариантах реализации изобретения они могут проявлять некоторую способность нейтрализовать желудочную кислоту.

[00675] Примеры антацидных соединений, которые можно использовать в любом из аспектов, описанных в настоящем документе, в отношении одного или нескольких антацидных соединений (в соответствии с любым из аспектов изобретения, описанных в настоящем документе), включают, без ограничения, карбонат кальция, глюконат кальция, цитрат кальция, карбонат натрия, бикарбонат натрия, глюконат натрия, цитрат натрия, гидроксид натрия, карбонат калия, гидрокарбонат калия, глюконат калия, цитрат калия, гидроксид калия, карбонат магния, глюконат магния, цитрат магния, гидроксид магния, оксид магния, карбонат алюминия, глюконат алюминия, цитрат алюминия и гидроксид алюминия.

[00676] В некоторых аспектах, твердые лекарственные формы по настоящему изобретению могут также включать ингибитор секреции желудочного сока. Термин «ингибитор секреции желудочной кислоты» относится к любому агенту, который снижает секрецию кислоты в желудке, хотя он не обязательно оказывает какое-либо влияние на уже секретлируемую кислоту. Примеры ингибиторов секреции желудочного сока, которые могут быть использованы в любом из аспектов, описанных в настоящем документе в отношении антацидной композиции, включают, без ограничения, антагонисты H₂-рецепторов, такие как циметидин, фамотидин, низатидин и ранитидин; и ингибиторы протонной помпы, такие как омепразол, лансопризол, декслансопризол, эзомепразол, рабепразол и илапризол.

[00677] Твердые лекарственные формы по настоящему изобретению могут также включать агенты, ингибирующие ферменты. Агенты, ингибирующие ферменты,

включенные в твердые стандартные лекарственные формы, могут предотвращать распад олигомеров или других активных агентов, которые могут быть чувствительны к ферментативному расщеплению. Агенты, ингибирующие ферменты, описаны в патенте США № 6458383, который включен в настоящий документ посредством ссылки. Выбор и уровни ингибитора фермента основаны на токсичности и силе ингибирования и будут очевидны специалистам в данной области. Не желая быть связанными какой-либо теорией, полагают, что ингибитор может функционировать отдельно или в комбинации как: конкурентный ингибитор, связываясь с сайтом связывания субстрата фермента, тем самым предотвращая доступ к субстрату; неконкурентный ингибитор, который может одновременно связываться с сайтом фермента вместе с субстратом, так как их сайты связывания не идентичны; и/или комплексообразующий агент из-за потери ферментативной активности, вызванной лишением основных ионов металлов из структуры фермента.

[00678] В одном из аспектов, ингибитор протеазы, включенный в любую из композиций (включая стандартные лекарственные формы композиции), описанных в настоящем документе, содержит по меньшей мере один ингибитор трипсина. В некоторых аспектах, ингибитор протеазы состоит по существу из одного или нескольких ингибиторов трипсина.

[00679] Примеры ингибитора трипсина, который может быть использован, включают, без ограничения, ингибитор трипсина фасоли лимской, апротинин, ингибитор трипсина сои, ингибитор трипсина овомукоид и любую их комбинацию. В некоторых аспектах, ингибитор трипсина включает ингибитор трипсина сои (SBTI). В некоторых аспектах, ингибитор трипсина (необязательно по меньшей мере один ингибитор протеазы) состоит по существу из SBTI.

[00680] В некоторых аспектах, ингибитор протеазы содержит по меньшей мере один серпин. В некоторых аспектах, ингибитор протеазы состоит по существу из одного или нескольких серпинов. Примеры серпинов, которые можно использовать в любом из аспектов, описанных в настоящем документе, включают, без ограничения, альфа-1-антитрипсин, родственный антитрипсину белок, альфа-1-антихимотрипсин, каллистратин, ингибитор протеина С, глобулин, связывающий кортизол, глобулин, связывающий тироксин, ангиотензиноген, центерин, ингибитор протеазы, родственной белку Z, васпин, ингибитор эластазы моноцитов/нейтрофилов, ингибитор активатора пламиногена-2, антиген-1 плоскоклеточной карциномы (SCCA-1), антиген-2 плоскоклеточной карциномы (SCCA-2), маспин, ингибитор протеиназы 6 (PI-6), мегсин, серпин В8 (PI-8), серпин В9 (PI-9), бомалин, юкопин, хурпи/хадпин, антитромбин, кофактор гепарина II, ингибитор

активатора плазминогена 1, глиа-производный нексин, фактор пигмента эпителия, альфа-2-антиплазмин, ингибитор комплемента-1, белок теплового шока 47 кДа (HSP47), нейросерпин и панципин.

[00681] В некоторых аспектах, ингибитор протеазы содержит по меньшей мере один ингибитор цистеиновой протеазы. В некоторых аспектах, ингибитор протеазы состоит по существу из одного или нескольких ингибиторов цистеиновых протеаз. Примеры ингибиторов цистеинпротеазы, которые могут быть использованы в любом из аспектов, описанных в настоящем документе, включают, без ограничения, цистатин типа 1, цистатин типа 2, цистатин человека C, D, S, SN и SA, цистатин E/M, цистатин F и цистатин типа 3 (включая кининогены).

[00682] В некоторых аспектах, ингибитор протеаз содержит по меньшей мере один ингибитор треонинпротеазы. В некоторых аспектах, ингибитор протеазы состоит по существу из одного или нескольких ингибиторов треонинпротеазы. Примеры ингибиторов треонинпротеазы, которые можно использовать в любом из описанных в настоящем документе аспектов, включают, без ограничения, бортезомиб, MLN-519, ER-807446 и TMC-95A.

[00683] В некоторых аспектах, ингибитор протеазы содержит по меньшей мере один ингибитор аспарагиновой протеазы. В некоторых аспектах, ингибитор протеазы состоит по существу из одного или нескольких ингибиторов аспарагиновой протеазы. Примеры ингибиторов аспарагиновой протеазы, которые можно использовать в любом из аспектов, описанных в настоящем документе, включают, помимо прочего, α 2-макроглобулин, пепстатин A, ингибитор аспарагиновой протеазы 11, ингибитор аспарагиновой протеазы 1, ингибитор аспарагиновой протеазы 2, ингибитор аспарагиновой протеазы 3, ингибитор аспарагиновой протеазы 4, ингибитор аспарагиновой протеазы 5, ингибитор аспарагиновой протеазы 6, ингибитор аспарагиновой протеазы 7, ингибитор аспарагиновой протеазы 8, ингибитор аспарагиновой протеазы 9, ингибитор пепсина D133 и ингибитор 3 протеазы A.

[00684] В некоторых аспектах, ингибитор протеазы содержит по меньшей мере один ингибитор металлопротеазы. В некоторых аспектах, ингибитор протеазы состоит по существу из одного или нескольких ингибиторов металлопротеазы. Примеры ингибиторов металлопротеаз, которые можно использовать в любом из аспектов, описанных в настоящем документе, включают, без ограничения, пептид, ингибирующий ангиотензин-1-превращающий фермент, антигеморрагический фактор BJ46a, бета-казеин, ингибитор протеиназы CeKI, ингибитор яда металлопротеиназы DM43, ингибитор карбоксипептидазы A, smpl, IMP1, щелочная протеиназа, латексин, ингибитор

карбокисептидазы, антигеморрагический фактор HSF, тесикан-3, SPOCK3, TIMP1, ингибитор металлопротеиназы 1, ингибитор металлопротеиназы 2, TIMP2, ингибитор металлопротеиназы 3, TIMP3, ингибитор металлопротеиназы 4, TIMP4, предполагаемый ингибитор металлопротеиназы tag-225, тканевый ингибитор металлопротеазы, WAP, ингибитор казал, иммуноглобулин и белок 1, содержащий домен Кунитца и NTR.

[00685] Примеры ингибиторов протеазы, которые можно использовать в любом из аспектов, описанных в настоящем документе, также включают, без ограничения, AEBSF-HCl, ϵ -аминокапроновую кислоту, α 1-антихимотипсин, антипаин, антитромбин III, α 1-антитрипсин, APMSF (4-амидинофенилметансульфонилфторид), спротинин, бензамидин, химостатин, DFP (диизопропилфторфосфат), лейпептин, гидрохлорид 4-(2-аминоэтил)бензолсульфонилфторида, PMSF (фенилметилсульфонилфторид), TLCK (1-хлор-3-тозиламидо-7-амино-2-гептанон), TPCK (1-хлор-3-тозиламидо-4-фенил-2-бутанон), изотионат пентамидина, пепстатин, гуанидиум, α 2-макроглобулин, хелатирующий агент цинка и йодоацетат.

[00686] В некоторых аспектах, таблетка или капсула могут быть покрыты pH-чувствительным покрытием, чтобы они не растворялись при низком уровне pH желудка. Например, вещества, чувствительные к уровню pH, не растворяются в значительной степени до тех пор, пока лекарственная форма не покинет желудок. Уровень pH тонкого кишечника постепенно увеличивается от около 4,5 до около 6,5 в луковице двенадцатиперстной кишки до около 7,2 в дистальных отделах тонкого кишечника (подвздошной кишке). Для обеспечения прогнозируемого растворения, соответствующего времени транзита по тонкому кишечнику, равного около 3 часам (например, 2-3 часа), и обеспечения воспроизводимого высвобождения в ней покрытие должно начинать растворяться в диапазоне уровня pH двенадцатиперстной кишки и продолжать растворяться при уровне pH тонкого кишечника. Таким образом, количество (толщина) энтеросолюбильного покрытия должно быть достаточным для его существенного растворения в течение около трехчасового транзита в тонком кишечнике (например, в проксимальном и среднем отделах тонкого кишечника).

[00687] В некоторых аспектах, фармацевтическая лекарственная форма по настоящему изобретению высвобождает активное(ые) соединение(я) в тонком кишечнике, например, в терминальном отделе тонкого кишечника, субъекта, например, человека, за счет особой конструкции pH-чувствительного покрытия. Покрытие в значительной степени разлагается и/или растворяется в тонком кишечнике путем специального выбора энтеросолюбильного покрытия, которое предпочтительно выбирают из pH-чувствительных полимеров, существенно разлагающихся и/или растворяющихся при

значении уровня pH от около 5,5 до около 7,5, предпочтительно от около 7,2 до около 7,3. Такие полимеры, чувствительные к уровню pH, предпочтительно выбирают из гидроксипропилметилцеллюлозы (также называемой в дальнейшем «гипромеллоза») и анионных сополимеров метакриловой кислоты и метакрилметакрилата. В некоторых аспектах, чувствительное к уровню pH энтеросолюбильное покрытие, содержащее или изготовленное из гидроксипропилметилцеллюлозы, представляет собой ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы. Коммерчески доступным продуктом такого типа является AQOAT®, например, AQOAT®-HF (Shin-Etsu Chemical Co., Chiyoda, Japan). В других аспектах типа анионных сополимеров метакриловой кислоты и метакрилметакрилата также могут быть использованы различные формы полимеров EUDRAGIT®. EUDRAGIT® коммерчески доступен от Evonik Healthcare & Nutrition GmbH, Essen, Germany. В некоторых аспектах, EUDRAGIT® FS30D используется в качестве pH-чувствительного полимера покрытия или, по меньшей мере, его части.

[00688] В дополнительных аспектах изобретения различные покрытия могут наноситься в комбинации. Согласно одному из аспектов, покрытие содержит или изготовлено из комбинации гидроксипропилметилцеллюлозы и анионного сополимера метакриловой кислоты и метакрилметакрилата. В некоторых аспектах, применяется комбинация покрытий, так что обычно внутреннее покрытие из одного pH-чувствительного полимера наносится в качестве первого слоя, а покрытие из второго pH-чувствительного полимера наносится на внутреннее покрытие в качестве второго слоя. Например, pH-чувствительное покрытие может включать внутреннее покрытие из гидроксипропилметилцеллюлозы или содержащее, соответственно, в качестве первого слоя, и второе покрытие, содержащее или состоящее из анионного сополимера метакриловой кислоты и метакрилметакрилата, обеспечиваемое в качестве второго слоя на субпокрытие. В еще одном аспекте покрытие фармацевтической пероральной лекарственной формы по изобретению включает покрытие, включающее первый слой (субпокрытие), содержащий или изготовленный из анионного полимера метакриловой кислоты и метакрилата, такого как EUDRAGIT®, например, EUDRAGIT® FS30D, и второй слой, содержащий или изготовленный из гидроксипропилметилцеллюлозы, такой как AQOAT®, более предпочтительно AQOAT®-HF. Более предпочтительно, анионный сополимер метакриловой кислоты и метакрилметакрилата, например, EUDRAGIT®, такой как EURDRAGIT® FS30D, присутствует в меньшем количестве, чем гидроксипропилметилцеллюлоза, такая как AQOAT®, например, AQOAT®-HF. Другими словами, толщина первого слоя этого типа комбинации меньше, чем толщина второго слоя в этой комбинации. Более конкретно, отношение количества или толщины,

соответственно, между первым слоем и вторым слоем обычно составляет от около 1:10 до около 1:50, например, от около 1:20 до около 1:30.

[00689] В одном из аспектов настоящего изобретения предложены конкретные фармацевтические лекарственные формы, описанные выше, которые имеют малый размер, предпочтительно менее 3 мм в наибольшем измерении, более предпочтительно от около 0,6 мм до около 1,7 мм в наибольшем измерении. Такие малые лекарственные формы могут удобно принимать форму гранул или пилюль. Преимущество малых лекарственных форм по изобретению заключается в том, что они ведут себя подобно жидкости в желудке субъекта, вызывая быстрое и постоянное поступление фармацевтической пероральной дозированной формы по изобретению в кишечный тракт и, следовательно, более равномерно транспортируют ее к целевому взрывному высвобождению в тонком кишечнике субъекта, предпочтительно в терминальной части (т. е. дистальный отдел) тонком кишечнике субъекта.

[00690] В других аспектах настоящего изобретения также может быть удобно, чтобы фармацевтическая пероральная лекарственная форма имела больший размер, т. е. формы, в которых наибольший размер лекарственной формы составляет около 3 мм или более, причем верхний предел размера удобно выбирается специалистом в данной области таким образом, чтобы лекарственная форма могла хорошо проглатываться субъектом. Типичным диапазоном фармацевтических пероральных лекарственных форм по изобретению являются лекарственные формы, имеющие наибольший размер от около 3 до около 10 мм. Следует понимать, что этот диапазон включает все целые числа в мм, а именно, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10 мм, а также любые их части.

[00691] Желатин представляет собой смесь очищенных белковых фракций, которую можно получить путем частичного гидролиза животного коллагена кислотой или щелочью. Процесс кислотного гидролиза относится к типу А, а процесс щелочного гидролиза к типу В. Желатин представляет собой линейный полимер, состоящий из аминокислот, молекулярная масса которых может варьироваться от 15000 до 250000. Используемый в настоящем документе термин «желатин» включает кислотные и щелочные гидролизаты коллагена животного происхождения.

[00692] Желатин можно применять в композициях по настоящему изобретению для выполнения многих функций, таких как покрытие, суспендирующий агент, связующее вещество для таблеток и/или в качестве агента, повышающего вязкость. В воде желатин набухает и размягчается и может поглощать в 5-10 раз больше воды, чем его собственный вес. В некоторых аспектах, вместо желатина можно применять несколько гидрофильных природных и синтетических полимеров. Например, (а) анионные полимеры, такие как

альгиновая кислота, сульфат декстрана или пектин; (б) катионные кислоты, такие как хитозан или полилизин; (в) амфифатические полимеры, такие как карбоксиметилхитин или фибрин; или (г) нейтральные полимеры, такие как декстран, агароза или пуллулан.

[00693] Используемый в настоящем документе термин «желатин» включает желатин и его альтернативы, раскрытые в Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1980), страница 1245 и страницы 1576-1582, который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки. Термин «желатин» также включает композиции, раскрытые в патенте США № № 6090915, патент США № 4043996, патент США № 4064008, патент США № 4176117, патент США № 4889920, патент США № 4374063, патент США № 5210182, патент США № 4232425, патент США № 4402873, патент США № 4427583, патент США № 5093474, патент США № 5288408 и патент США № 5459241, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

[00694] Термин «желатин», используемый в настоящем документе, также включает заменители и альтернативы желатина. Как правило, такая альтернатива желатину может быть изготовлена из легкодоступных (например, растительных) материалов, имеющих однородный состав и обладающих всеми основными характеристиками желатина. При изготовлении мягких гелевых пленок и капсул мягкая гелевая композиция предпочтительно обладает такими свойствами, как хорошая прочность влажной и сухой пленки, нерастворимость в холодной воде, масле и спирте, растворимость в горячей воде, сворачиваемость при температуре и давлении, прозрачность пленки, пленкообразующая способность, гибкость, съедобность, инертность к лекарственным средствам или другим материалам, подлежащим инкапсулированию, и быстрое отвердевание из горячей жидкости с образованием геля.

[00695] Одна из альтернатив желатину представляет собой пленкообразующую композицию, которая содержит крахмальный материал, выбранный из модифицированного крахмала и воскообразного крахмала; смолу; и пластификатор, как описано в патенте США № 6375981, который включен в настоящий документ посредством ссылки. Модифицированный крахмал или воскообразный крахмал предпочтительно имеет эквивалент декстрозы (DE) менее около 1 и, более предпочтительно, не имеет измеримого DE. Эта композиция может, но не обязательно, быть на 100% свободной от желатина. Таким образом, композицию можно использовать в качестве заменителя желатина или в качестве наполнителя в желатиновых препаратах.

[00696] Другой альтернативой желатину является гель пшеничных волокон, раскрытый в патенте США № 6440480, который включен в настоящий документ

посредством ссылки. Гель пшеничных волокон производится путем термической/физической обработки пшеничных волокон. Для обработки пшеничного материала используется специальная технология помола, в результате чего получается продукт, содержащий большую долю мелкодисперсных частиц. Конкретные улучшения достигаются при смешивании продукта с мальтодекстрином. Полученный таким образом продукт продается под торговой маркой VITACEL® от FMC Biopolymer, Филадельфия, Пенсильвания. Этот продукт представляет собой сухой порошок, который легко диспергируется в воде. При перемешивании дисперсии за счет сил сдвига образуется гель. Сообщается, что гель пшеничных волокон можно использовать в качестве заменителя желатина в йогурте или мороженом. (I. I. Bollinger, Food Marketing & Techn. October 1995, 4-6).

[00697] Каррагинан является еще одной альтернативой желатину. Каррагинан это природный гидроколлоид, полисахаридный гидроколлоид, получаемый из морских водорослей. Он включает углеводный полимер из повторяющихся сахарных звеньев, который является линейным, без значительного количества разветвлений или замен.

III. Наборы и промышленные изделия

[00698] Настоящее изобретение также обеспечивает наборы и промышленные изделия, содержащие раскрытые в настоящем документе олигонуклеотиды и производные каприловой кислоты, например, 5-CNAC. В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает изготовление набора или промышленного изделия, содержащего (i) один или несколько олигонуклеотидов, раскрытых в настоящем документе, например, ACO (например, CIVI 008), нацеленных на конкретную мишень (например, PCSK9), (ii) одну или несколько производных каприловой кислоты (например, 5-CNAC) для пероральной доставки олигонуклеотида, (iii) необязательно растворитель и (iv) инструкции, объясняющие, например, как смешивать олигонуклеотиды и производные каприловой кислоты и как доставлять полученную смесь (например, за по меньшей мере 30 минут до еды).

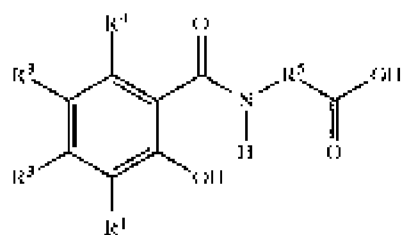
[00699] Такие наборы и промышленные изделия могут содержать контейнеры, каждый из которых содержит один или несколько различных компонентов (например, в концентрированной форме или твердой форме), используемых в способах лечения, раскрытых в настоящем документе, включая, например, один или несколько олигонуклеотидов, раскрытых в настоящем документе, и одно или несколько производных каприловой кислоты, раскрытых в настоящем документе. В некоторых аспектах олигонуклеотид и производное каприловой кислоты (например, CIVI 008 и 5-

CNAC) находятся в одном контейнере. В некоторых аспектах олигонуклеотид (например, CIVI 008) и производное каприловой кислоты (например, 5-CNAC) находятся в разных контейнерах. В некоторых аспектах набор или промышленное изделие содержит олигонуклеотид (например, CIVI 008) и производное каприловой кислоты (например, 5-CNAC) в форме таблетки, капсулы или порошка. В некоторых аспектах таблетки или капсулы могут быть упакованы в блистерную упаковку. В некоторых аспектах композиция в форме порошка упакована в пакет или конверт. В некоторых аспектах таблетки или капсулы упакованы во флакон. В некоторых аспектах блистерная упаковка(и), пакеты или конверты упаковываются в коробку. В некоторых аспектах коробка содержит печатные инструкции. Таким образом, набор, предоставленный согласно настоящему изобретению, также может содержать брошюры или инструкции. Инструкции, включенные в наборы, могут быть прикреплены к упаковочному материалу или включены в качестве вкладыша в упаковку. Хотя инструкции обычно представляют собой письменные или печатные материалы, они этим не ограничиваются. Предполагается любой носитель, способный хранить такие инструкции и передавать их конечному пользователю. Такие носители включают, помимо прочего, электронные носители данных (например, магнитные диски, ленты, картриджи, чипы), оптические носители (например, CD-ROM) и т.п. Используемый в настоящем документе термин «инструкции» может включать адрес интернет-сайта, на котором представлены инструкции.

Варианты реализации

[00700] E1. Олигонуклеотидная композиция, содержащая олигонуклеотид и средство доставки, где средство доставки ковалентно или нековалентно присоединен к олигонуклеотиду, и где средство доставки содержит производное каприловой кислоты (C8).

[00701] E2. Олигонуклеотидная композиция согласно варианту реализации E1, где производное каприловой кислоты представляет собой



в которой

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород, $—OH$, $—NR^6R^7$, галоген, C_1-C_4 алкил или C_1-C_4 алкокси;

R^5 представляет собой замещенный или незамещенный C_2-C_{16} алкилен, замещенный или незамещенный C_2-C_{16} алкенилен, замещенный или незамещенный C_1-C_{12} алкил(арилен) или замещенный или незамещенный арил(C_1-C_4 алкилен); и

R^6 и R^7 независимо представляют собой водород, кислород или C_1-C_4 алкил.

[00702] E3. Олигонуклеотидная композиция согласно варианту реализации E1 или варианту реализации E2, где производное каприловой кислоты выбрано из группы, состоящей из N-(8-[2-гидроксibenзоил]амино)каприловой кислоты (SNAC), N-(5-хлорсалицилоил)-8-аминокаприловой кислоты (5-CNAC), N-(10-[2-гидроксibenзол]амино)декановой кислоты (SNAD), 4-[(4-хлор-2-гидроксibenзоил)амино]бутановой кислоты (4-CNAB), N-(8-[4-метоксихлор-2-гидроксibenзоиламино)октановой кислоты (4-MOAC), 8-(4-гидроксифенокси)октановой кислоты (4-HPO), 4-м-толилоксимасляной кислоты (3- TBA), 4-(3-гидроксифенилсульфанил)масляной кислоты (3-HPSB), 5-фенилпентановой кислоты (5-PPA), 8-(2-гидроксифенокси)октилдиэтанолamina (2-HPOD), (4-изопропилбензилокси)уксусной кислоты (4-IBOA), 2-(5-пентановая кислота)-5-(2-гидроксифенил)-1,3,4-оксадиазола (2-PHOD), 7-оксо-7-фенилгептановой кислоты (7-OPHA), 4-(3-фторфенилсульфанил)масляной кислоты (3-FPSB) или любой их комбинации.

[00703] E4. Олигонуклеотидная композиция по любому из вариантов реализации E1-E3, где производное каприловой кислоты представляет собой соль, гидрат или сольват SNAC или их комбинацию.

[00704] E5. Олигонуклеотидная композиция согласно варианту реализации E4, где соль SNAC выбрана из группы, состоящей из натриевой соли, калиевой соли, кальциевой соли и любой их комбинации.

[00705] E6. Олигонуклеотидная композиция согласно варианту реализации E4, где соль SNAC представляет собой натриевую соль.

[00706] E7. Олигонуклеотидная композиция согласно варианту реализации E4, где соль SNAC представляет собой моонатриевую соль.

[00707] E8. Олигонуклеотидная композиция согласно варианту реализации E4, где соль SNAC представляет собой динатриевую соль.

[00708] E9. Олигонуклеотидная композиция по любому из вариантов реализации E1-E8, где производное каприловой кислоты представляет собой соль, гидрат или сольват 5-CNAC или их комбинацию.

- [00709]** E10. Олигонуклеотидная композиция согласно варианту реализации E9, где соль 5-CNAC выбрана из группы, состоящей из натриевой соли, калиевой соли, кальциевой соли и любой их комбинации.
- [00710]** E11. Олигонуклеотидная композиция по варианту реализации E9, где соль 5-CNAC представляет собой натриевую соль.
- [00711]** E12. Олигонуклеотидная композиция по варианту реализации E9, где соль 5-CNAC представляет собой моонатриевую соль.
- [00712]** E13. Олигонуклеотидная композиция по варианту реализации E9, где соль 5-CNAC представляет собой динатриевую соль.
- [00713]** E14. Олигонуклеотидная композиция по любому из вариантов реализации E1 - E13, где олигонуклеотид представляет собой антисмысловый олигонуклеотид (АСО), малую интерферирующую РНК (миРНК), малую шпилечную РНК (мшРНК), аптамер ДНК и/или РНК, микроРНК (микРНК), антимикро РНК (антимир), CpG-олигонуклеотид или ДНК и/или РНК-ловушку.
- [00714]** E15. Олигонуклеотидная композиция согласно варианту реализации E14, где АСО представляет собой CIVI 008 или ISIS 863633.
- [00715]** E16. Олигонуклеотидная композиция по любому из вариантов реализации E1 - E15, где олигонуклеотидная композиция является твердой.
- [00716]** E17. Олигонуклеотидная композиция по любому из вариантов реализации E1 - E16, где олигонуклеотидная композиция сформирована для доставки в желудочно-кишечный тракт.
- [00717]** E18. Олигонуклеотидная композиция по любому из вариантов реализации E1 - E17, где олигонуклеотидная композиция сформирована для пероральной доставки.
- [00718]** E19. Олигонуклеотидная композиция по любому из вариантов реализации E1 - E18, где олигонуклеотидная композиция находится в форме таблетки или капсулы.
- [00719]** E20. Олигонуклеотидная композиция по варианту реализации E19, где капсула представляет собой жидкую капсулу.
- [00720]** E21. Олигонуклеотидная композиция по любому из вариантов реализации E1-E20, где олигонуклеотидная композиция имеет энтеросолюбильное покрытие.
- [00721]** E22. Олигонуклеотидная композиция по варианту реализации E19, где таблетка или капсула имеет энтеросолюбильное покрытие.
- [00722]** E23. Олигонуклеотидная композиция по любому из вариантов реализации от E1 до E22, где олигонуклеотидная композиция дополнительно содержит pH-чувствительное покрытие.

- [00723]** E24. Олигонуклеотидная композиция по варианту реализации E23, где чувствительное к рН покрытие представляет собой чувствительный к рН полимер.
- [00724]** E25. Олигонуклеотидная композиция по варианту реализации E24, где рН-чувствительный полимер содержит целлюлозу, акриловую кислоту или ее производное.
- [00725]** E26. Олигонуклеотидная композиция согласно вариантам реализации E23 - E25, где чувствительное к рН покрытие содержит чувствительный к рН гидрогель, активируемую рН систему доставки лекарственного средства, чувствительную к рН липосому, мицеллу или липидную наночастицу, чувствительную к рН микросферу, чувствительную к рН наночастицу или любую другую их комбинация.
- [00726]** E27. Олигонуклеотидная композиция согласно вариантам реализации E19 - E26, где таблетка или капсула имеет массу от 5 до 1000 мг, от 10 до 500 мг, от 10 до 250 мг, от 100 до 200 мг или от 250 до 500 мг.
- [00727]** E28. Олигонуклеотидная композиция по любому из вариантов реализации E19 - E27, где количество терапевтического агента на основе нуклеиновой кислоты в таблетке или капсуле находится в диапазоне от 1 мг до 100 мг, от 5 мг до 100 мг, от 10 мг до 100 мг, от 20 мг до 100 мг, от 20 мг до 50 мг.
- [00728]** E29. Олигонуклеотидная композиция по любому из вариантов реализации E1 - E28, дополнительно содержащая по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель или его комбинацию.
- [00729]** E30. Олигонуклеотидная композиция по варианту реализации E29, где по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель или его комбинация выбрана из группы, состоящей из регулятора рН, консерванта, ароматизатора; агента, маскирующего вкус; аромата; увлажнителя; тоника; красителя; поверхностно-активного вещества; пластификатора; смазки; добавки, улучшающей текучесть; добавки, улучшающей пресуемость; солюбилизатора; вспомогательного вещества; разбавителя; фосфатной буферной соли; лимонной кислоты, гликоля, диспергирующего агента, кросповидона, повидона или любой их комбинации.
- [00730]** E31. Способ получения олигонуклеотидной композиции для пероральной доставки, включающий смешивание (i) олигонуклеотида; и (ii) средства для пероральной доставки, где средство для пероральной доставки представляет собой производное каприловой кислоты.
- [00731]** E32. Способ по варианту реализации E31, отличающийся тем, что олигонуклеотид представляет собой АСО, миРНК, мшРНК, аптамер ДНК или РНК, микРНК, миметик микРНК, антимиР, ДНК или РНК-ловушку или CpG-олигонуклеотид.

[00732] E33. Способ по варианту реализации E31 или E32, где производное каприловой кислоты выбрано из группы, состоящей из SNAC, 5-CNAC, SNAD, 4-CNAB, 4-МОАС, 4-НРО, 3-ТВА, 3-НPSB, 5- PPA, 2-НРОD, 4-ИBOA, 2-РHOD, 7-OPHA, 3-FPSB и любой их комбинации.

[00733] E34. Способ по варианту реализации E31, где олигонуклеотид представляет собой АСО, а производное каприловой кислоты представляет собой SNAC или 5-CNAC.

[00734] E35. Способ по варианту реализации E34, где SNAC представляет собой моонатриевую соль.

[00735] E36. Способ по варианту реализации E34, где SNAC представляет собой динатриевую соль.

[00736] E37. Способ по варианту реализации E34, где 5-CNAC представляет собой моонатриевую соль.

[00737] E38. Способ по варианту реализации E34, где 5-CNAC представляет собой динатриевую соль.

[00738] E39. Таблетка или капсула, содержащая олигонуклеотидную композицию, содержащую

(i) олигонуклеотид, выбранный из группы, состоящей из АСО, миРНК, мшРНК, аптамера ДНК и/или РНК, микРНК, антимиР и ДНК и/или РНК-ловушки; и,

(ii) производное каприловой кислоты, выбранное из группы, состоящей из SNAC, 5-CNAC, SNAD, 4-CNAB, 4-МОАС, 4-НРО, 3-ТВА, 3-НPSB, 5-PPA, 2-НРОD, 4-ИBOA, 2-РHOD, 7-OPHA, 3-FPSB и любой их комбинации.

[00739] E40. Таблетка или капсула по варианту реализации E39, где производное каприловой кислоты представляет собой SNAC.

[00740] E41. Таблетка или капсула по варианту реализации E40, где SNAC представляет собой моонатриевую соль.

[00741] E42. Таблетка или капсула по варианту реализации E40, где SNAC представляет собой динатриевую соль.

[00742] E43. Таблетка или капсула по варианту реализации E39, где производное каприловой кислоты представляет собой 5-CNAC.

[00743] E44. Таблетка или капсула по варианту реализации E43, где 5-CNAC представляет собой моонатриевую соль.

[00744] E45. Таблетка или капсула по варианту реализации E43, где 5-CNAC представляет собой динатриевую соль.

[00745] E46. Способ лечения заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества олигонуклеотидной

композиции согласно любому из вариантов реализации E1 - E30 или таблетки или капсулы согласно вариантам реализации E39 - E45.

[00746] E47. Способ по варианту реализации E46, где олигонуклеотидную композицию, таблетку или капсулу вводят перорально.

[00747] E48. Способ по варианту реализации E46 или E47, где олигонуклеотидную композицию, таблетку или капсулу вводят в виде однократной дозы.

[00748] E49. Способ по варианту реализации E46 или E47, где олигонуклеотидную композицию вводят в виде нескольких доз.

[00749] E50. Способ по любому из вариантов реализации E46 - E49, где олигонуклеотидную композицию, таблетку или капсулу вводят за 5-60 минут до еды.

[00750] E51. Способ по любому из вариантов реализации E46 - E50, где олигонуклеотидную композицию, таблетку или капсулу вводят за по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60 минут до еды.

[00751] E52. Олигонуклеотидные согласно вариантам реализации E1 - E30, способ согласно вариантам реализации E31 - E38, таблетка или капсула согласно вариантам реализации E39 - E45 или способ согласно вариантам реализации E46 - E51, где олигонуклеотид выбран из группы, состоящей из 1018 ISS, AB-729, абетимуса, AEG35156 (GEM640), афовирсена, аганирсена, агатолимода, аликафорсена, ALNAAT-02, амливирсена, анивамерсена, апаторсена, апринокарсена, АРТА-16, AR-177 (ЗИНТЕВИР™), ARC19499 (BAX-499), архексина, AROANG-3, AROAPOC-3, ARO-HSD, AS1411 (AGRO100), ASM-8, асвасирана, атесидорсена, ATL-1102, ATU-027, авацинкаптада пеголя (ЗИМУРА™), AVI-4126 (Рестен-МР™), AVI-7288, AVI-7537, AVT-02, AZD-8233, AZD- 8701, балифорсена, бамосирана, базлиторана, BC007, бекланорсена, бельцесирана, бепировирсена, бевасираниба, ВПВ-080, BMN 044, BMN 053, бриволигида, касимерсена, кавртолимода, кемдисирана, ценерсена, цепадакурсена (CIVI 008), цимдерлирсена, кобитолимода, кобомарсена, CODA-001 (НЕКСАГОН™), кофирасерсена, косдосирана, CpG 7909, CPG-8954, купабимода, кустирсена, данватирсена, даплусирана, дефибротид (ДЕФИТЕЛИО™), дематирсена, донидалорсена, дрисаперсена (КИНДРИСА™), DYN-101, эдифолигида, эгаптивона пеголя, EIF-4E, элуфорсена, эмаптикапа пеголя, эплонтерсена, этеплирсена (ЭКСОНДИС 51™), фазисирана, фесомерсена, фитусирана, фомивирсена (ВИТРАВЕНЕ™), френлосирсена, гатапарсена, гивосирана (ГИВЛААРИ™), GNKG-168 (CPG-685), голодирсена (SRP-4053, ВИОНДИС 53™), GPI-2A, GTI-2040 (LOR-2040), GTI-2501, GTX-102, HBVAXPRO, иметелстата, IMT-504, инклизсирана, инотерсена (ТЕГСЕДИ™), ION-224, ION-253, ION-363, ION-464, ION-541, ION-859, IONIS-AGTLRx, IONIS-APO(a)-Rx, IONISAR-2.5Rx, IONIS-C9Rx, IONIS-

DNM2-2.5 Rx, IONISENAC-2.5Rx, IONIS-FB-LRx, IONIS-FXILRx, IONIS-FXIRx, IONIS-GCGRRx, IONIS-HBVLRx, IONIS-MAPTRx, IONIS-PKKRx, IONISTMPRSS-6LRx, IONIS-TTRRx, ISIS EIF4E Rx, ISIS-104838, ISIS-1082, ISIS-113715, ISIS-2503, ISIS-333611, ISIS-426115, ISIS-449884, ISIS-463588, ISIS-5132, ISIS-702843, ISIS-757456, ISIS-863633, ISTH-0036, JNJ-3989, ладемирсена, лексанерсена (WVE-120102), лексаптепида пеголя (NOX-H94), литенимода, LSP-GR3, лумасирана, мипомерсена (КИНАМРО™), миравирсена, монарсена, монгерсена, MT-5745, MTL-СЕВРА, ND-L02-s0201 (BMS-986263), недосирана, NS-089, нусинерсена (СПИНРАЗА™), облимерсена (SPC2996, ГЕНАСЕНС™), олаптезеда пеголя (NOX-A12), олезарсена, олпасирана, OLX-101, патисирана (ОНПАТТРО™), пегаптаниба (МАКУГЕН™), ПЭГ нивакогина, пегплераниба (ФОВИСТА™), пелакарсена, прексигеберсена, PUL-042, QPI-1007, QR-1123, QRX-421a, радавирсена, ремларсена, ренадирсена, ревусирана, RG-012, RG-101, RG-6346, RGLS-4326, римигорсена, розомиднара, рованерсена (WVE-120101), сапаблурсена, SB010, сепофарсена, siG-12D-LODER, SLN124, SR-063, SRP-5051, STK-001, STP-705, суводирсена, таднерсена, темавирсена, тепрасирана, тилсотоломода, тиванисирана (СИЛЕНТИС™), тоферсена, томинерсена, томлигисирана, TOP-1731, трабедерсена (AP-12009), трековирсена, вародарсена, ВЕГЛИН 3, видутолимода, вилтоларсена (ВИЛТЕПСО™), VIR-2218, воланесорсена (ВАЙЛИВРА™), вупанорсена, вутрисирана, WVE-003, WVE-004, WVEN-531, зилебесирана и зилганерсена.

[00752] E53. Капсула, содержащая

(i) АСО, миРНК, мшРНК, аптамер ДНК или РНК, микРНК, миметик микРНК, антимиР, ДНК или РНК-ловушка или CpG-олигонуклеотид;

(ii) 5-CNAC.

[00753] E54. Капсула по варианту реализации E53, где АСО, миРНК, мшРНК, аптамер ДНК или РНК, микРНК, миметик микРНК, антимиР, ДНК или РНК-ловушка или CpG-олигонуклеотид и 5-CNAC находятся в форме сухой смеси.

[00754] E55. Капсула по варианту реализации E53 или E54, где капсула представляет собой желатиновую капсулу.

[00755] E56. Капсула по варианту реализации E55, где гелевая капсула представляет собой желатиновую капсулу с твердой оболочкой.

[00756] E57. Капсула по любому из вариантов реализации E53 - E56, где капсула имеет энтеросолюбильное покрытие.

[00757] E58. Капсула по любому из вариантов реализации E53 - E57, где капсула содержит от 5 до 30 мг АСО, миРНК, мшРНК, аптамера ДНК или РНК, микРНК,

миметика микРНК, антимиР, ДНК или РНК-ловушки или олигонуклеотида CpG и от 100 до 200 мг 5-CNAC.

[00758] E59. Капсула по варианту реализации E58, где капсула содержит около 5 мг, около 10 мг, около 20 мг, около 25 мг или около 30 мг АСО, миРНК, мшРНК, аптамера ДНК или РНК, микРНК, миметика микРНК, антимиР, ДНК или РНК-ловушки или CpG-олигонуклеотида.

[00759] E60. Капсула по любому из вариантов реализации E53 - E59, где капсула содержит:

10 мг АСО, миРНК, мшРНК, аптамера ДНК или РНК, микРНК, миметика микРНК, антимиР, ДНК или РНК-ловушки или олигонуклеотида CpG и 100 мг 5-CNAC;

20 мг АСО, миРНК, мшРНК, аптамера ДНК или РНК, микРНК, миметика микРНК, антимиР, ДНК или РНК-ловушки или олигонуклеотида CpG и 200 мг 5-CNAC;

5 мг АСО, миРНК, мшРНК, аптамера ДНК или РНК, микРНК, миметика микРНК, антимиР, ДНК или РНК-ловушки или олигонуклеотида CpG и 200 мг 5-CNAC;

10 мг АСО, миРНК, мшРНК, аптамера ДНК или РНК, микРНК, миметика микРНК, антимиР, ДНК или РНК-ловушки или олигонуклеотида CpG и 200 мг 5-CNAC;

25 мг АСО, миРНК, мшРНК, аптамера ДНК или РНК, микРНК, миметика микРНК, антимиР, ДНК или РНК-ловушки или олигонуклеотида CpG и 200 мг 5-CNAC; или,

30 мг АСО, миРНК, мшРНК, аптамера ДНК или РНК, микРНК, миметика микРНК, антимиР, ДНК или РНК-ловушки или олигонуклеотида CpG и 200 мг 5-CNAC.

[00760] E61. Капсула по любому из вариантов реализации E53 - E60, дополнительно содержащая терапевтический агент, например, низкомолекулярный.

[00761] E62. Способ снижения уровней экспрессии и/или активности целевого гена у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту капсулы по любому из вариантов реализации E53 - E61.

[00762] E63. Капсула по любому из вариантов реализации E53 - E61 для применения в качестве лекарственного средства для снижения уровней экспрессии и/или активности целевого гена у субъекта.

[00763] E64. Способ получения капсулы по любому из вариантов реализации E53 - E61, включающий:

(i) сухое смешивание первой композиции, содержащей АСО, миРНК, мшРНК, аптамер ДНК или РНК, микРНК, миметик микРНК, антимиР, ДНК или РНК-ловушку или CpG-олигонуклеотид, и второй композиции, содержащей 5-CNAC; и,

(ii) инкапсулирование полученной сухой смеси, полученной на стадии (i), в капсулу.

Примеры

Пример 1

CIVI008: Исследование токсичности и токсикокинетики CIVI 008 при подкожном или пероральном (капсульном) многократном введении яванским макакам с использованием SNAC в качестве носителя

[00764] Цели этого исследования заключались в оценке токсичности и обратимости CIVI008, а также в определении фармакологии, экспозиции в плазме и накоплении CIVI008 в целевых органах при ежедневном пероральном введении в виде капсул яванским макакам маврикийского происхождения в течение 42 дней по сравнению с введением подкожным путем один раз в две недели (исследовано ранее). Испытываемое изделие, CIVI008, представляет собой антисмысловый олигонуклеотид, нацеленный на PCSK9, в состав которого входит салькапрозат натрия [SNAC, 8-[(2-гидроксibenзоил)амино]октаноат натрия], производитель: abcr GmbH, Im Schleht 10, 76187 Карлсруэ, Германия, каталожный номер: AB 304409], который, как было показано ранее, способен повышать пероральную биодоступность пептидов у животных и человека. Цель этого исследования состояла в том, чтобы предоставить информацию о дозировке CIVI 008 в капсулах для дальнейших клинических испытаний на людях. Схематическое описание исследования представлено на **ФИГ. 6**.

Распределение по группам, дизайн исследования и уровни доз

Подкожная и пероральная капсула

ТАБЛИЦА 2: Условия эксперимента

| Группа | Путь введения | Уровень дозы ^{А, В} | Количество капсул | Дни введения | Количество животных | | | |
|--------|---------------------|--------------------------------------|-------------------|----------------|---------------------|-------|----------------|-------|
| | | | | | Токсичность | | Восстановление | |
| | | | | | Самец | Самка | Самец | Самка |
| 1 | Подкожно | 3 мг/кг CIVI 008 в DPBS ^А | - | 1, 15 & 29 | 2 | 2 | - | - |
| 2 | Пероральная капсула | 10 мг CIVI 008/100 мг SNAC | 1 | Ежедневно x 42 | 2 | 2 | 1 | 1 |
| 3 | Пероральная капсула | 20 мг CIVI 008/200 мг SNAC | 2 | Ежедневно x 42 | 2 | 2 | 1 | 1 |
| 4 | Пероральная капсула | 20 мг CIVI 008 | 2 | Ежедневно x 42 | 1 | 1 | | |
| 5 | Пероральная капсула | 200 мг SNAC | 2 | Ежедневно x 42 | 1 | 1 | | |
| 6 | Пероральная капсула | 0 | 2 | Ежедневно x 42 | 1 | 1 | | |

А Животным группы 1 вводили дозу 3 мг/кг CIVI 008 подкожно, используя самую последнюю массу тела каждого животного. Для введения рассчитанную дозу CIVI 008 растворяли в стерильном растворе фосфатно-солевого буфера Дульбекко (DPBS) до объема 1 мл/кг.

В Группам 2-6 животных вводили перорально капсулы, предназначенные для группы, используя либо 1 капсулу (группа 2), либо две капсулы (группы 3-6). Капсулу (капсулы) вводили непосредственно в нижнюю часть желудка с помощью катетера и выталкивали воздухом. Сразу после введения капсулы вводили примерно 5 мл воды для облегчения растворения.

[00765] Пероральная капсула: Капсулы, содержащие CIVI 008 (10 мг)/SNAC (100 мг), были изготовлены в виде однородных сухих смесей, которыми были наполнены твердые желатиновые капсулы размера 4, которые после наполнения были покрыты энтеросолюбильным покрытием. Состав лекарственного препарата CIVI 008 в виде кишечнорастворимой капсулы оправдан, поскольку известно, что лекарственное вещество CIVI 008 чувствительно к кислотной деградации. Инкапсуляция в капсулах размера 4 (длина в закрытом виде 14,3 мм x внешний диаметр 5,05 мм) была выбрана для облегчения прохождения интактной капсулы через пилорический сфинктер обезьяны.

[00766] Результаты фармакокинетики и биораспределения: Как показано на **ФИГ. 7**, введение животным двух капсул, содержащих 10 мг CIVI 008 и 100 мг SNAC, приводило к измеримым концентрациям CIVI 008 в плазме, при этом среднее значение T_{max} достигалось в течение 30 минут после введения дозы. В соответствии с тем, что SNAC необходим для поглощения CIVI 008, очень небольшое количество CIVI 008 было отмечено в плазме контрольных животных, получавших одну капсулу, содержащую 20 мг CIVI 008, без носителя SNAC.

[00767] CIVI 008 представляет собой конъюгированный с GalNac LNA-гэпмер. CIVI 008, обнаруженный в образцах плазмы через 1,5 часа после введения дозы, показал время удерживания исходного соединения в анализах ВЭРХ, демонстрируя, что лекарство всасывается из кишечника в неизменном виде. Образцы из более поздних временных

точек показали более широкий пик, указывающий на смесь исходного соединения и метаболитов, т. е. олигонуклеотиды с неполным сахарным фрагментом.

[00768] При пероральном введении CIVI 008 подвергается эффектам первого прохождения через печень, что из-за присутствия в печени фрагмента GalNAc должно приводить к быстрой абсорбции в печени. Таким образом, при дозах ниже абсорбционной способности печени можно ожидать, что большая часть абсорбированного лекарственного средства будет накапливаться в печени, и очень небольшое количество лекарственного средства будет поступать в общую циркуляцию. Это ожидание было подтверждено сравнением между AUC в плазме и концентрациями в печени (измеренными в конце периода дозирования) в группах ПК (подкожно) и ПО (перорально). В частности, наблюдалось, что AUC в плазме в группе ПК была на 2-3 порядка выше, чем AUC в группах перорального введения (**ФИГ. 8**), в то время как концентрации в печени различались только около на один порядок между группами ПК и ПО (**ФИГ. 9**). Таким образом, при использовании РНК-терапевтических средств для ингибирования мишеней в печени изменение отношения воздействия на плазму/печень при пероральном приеме и подкожном или внутривенном введении дает средства для значительного снижения воздействия на непеченочные ткани/плазменный компартмент и, следовательно, снижению потенциальных проблем безопасности в нецелевых тканях.

[00769] **Фармакодинамические результаты:** ежедневный пероральный прием 1 или 2 капсул CIVI 008/SNAC в течение 42 дней приводил к измеримому снижению первичной мишени, PCSK9, обычно отмечаемому через две недели приема. Среднее процентное снижение PCSK9 на 35/42-й день различалось у разных животных, причем у животных с лучшим ответом снижение PCSK9 > 60% по сравнению с исходным уровнем (**ФИГ. 10**). Среднее снижение PCSK9 у контрольных животных (только CIVI 008, только SNAC и пустые капсулы) было сравнительно небольшим, что подтверждает тот факт, что значительное снижение в активных группах было вызвано опосредованной SNAC абсорбцией CIVI 008.

[00770] PCSK9 негативно регулирует ЛПНП-рецептор клеточной поверхности, который отвечает за импорт холестерина в печень. Таким образом, фармакологическое снижение PCSK9 увеличивает количество рецептора ЛПНП, вызывая увеличение импорта в печень и снижение уровня холестерина ЛПНП в плазме. В соответствии с этой функцией PCSK9 опосредованное CIVI 008/SNAC снижение уровня PCSK9 приводило к измеримому снижению ЛПНП-с, начиная с около 3 недель после введения дозы и стабилизируясь с 4 недели (**ФИГ. 11А**). Снижение ЛПНП-Х у контрольных животных

(только CIVI 008, только SNAC и пустые капсулы) колебалось вокруг исходных значений на протяжении всего исследования (**ФИГ. 11В**).

[00771] Как показано на **ФИГ. 9**, концентрация CIVI 008 в печени снижалась в течение периода восстановления, но все еще присутствовала в измеримых количествах через 3 недели. В соответствии с присутствием лекарственного средства в печени на протяжении всего периода выздоровления уровни ЛПНП в конце введения дозы сохранялись в течение двух недель после введения дозы и еще не полностью возвращались к исходному уровню в конце восстановления (**ФИГ. 12**).

[00772] **Результаты токсичности:** исследование проводилось в соответствии со стандартами GLP, и на протяжении всего исследования (до введения дозы, 14-й, 29-й, 42-й день и конец восстановления):

[00773] *Гематология:* количество красных кровяных телец (эритроцитов), гемоглобин, гематокрит, средний объем эритроцитов, средний корпускулярный гемоглобин, средний корпускулярный гемоглобин, концентрация, ширина распределения эритроцитов, абсолютное количество ретикулоцитов, количество тромбоцитов, количество лейкоцитов (лейкоцитов), абсолютное количество нейтрофилов, абсолютное количество лимфоцитов, абсолютное количество моноцитов, абсолютное количество эозинофилов, абсолютное количество базофилов, абсолютное количество неокрашенных клеток, мазок крови.

[00774] *Клиническая химия, PCSK9 и липиды:* азот мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, глобулин, соотношение альбумин:глобулин, общий билирубин, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза, креатинкиназа, кальций, неорганический фосфор, натрий, калий, хлорид, липопротеины высокой плотности, липопротеины низкой плотности, липопротеины очень низкой плотности, общий холестерин, триглицериды.

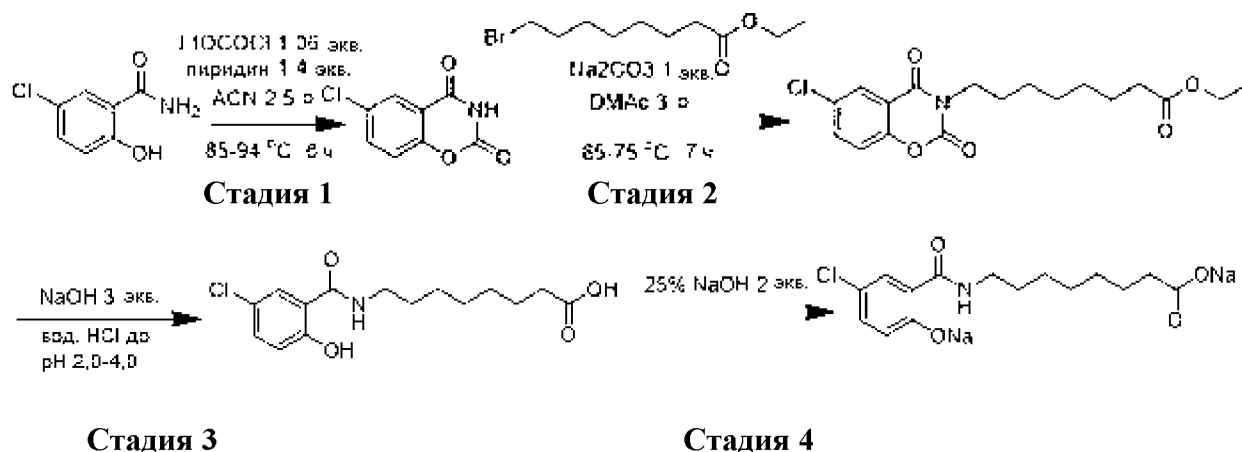
[00775] CIVI 008 приготовленный с SNAC, хорошо переносился без признаков токсикологически значимых клинических наблюдений после введения дозы. Ни у одного из животных во время фазы введения или фазы восстановления не было никаких изменений клинических биохимических параметров или гематологических маркеров.

[00776] Не было никаких изменений массы органов, которые свидетельствовали бы о действии лекарственного средства после перорального введения капсул. Кроме того, не было обнаружено макроскопических или микроскопических данных, указывающих на местное или системное действие препарата в конце лечения и в конце восстановления. В частности, не было никаких локальных гистопатологических изменений в любом сегменте кишечного тракта (двенадцатиперстной, тонкой, подвздошной и толстой кишке) после

перорального приема QD в течение 42 дней, несмотря на то, что во всех сегментах были обнаружены измеримые концентрации CIVI 008.

Пример 2

Получение N-(5-хлорсалицилоил)-8-аминокаприлата динатрия



N-(5-хлорсалицилоил)-8-аминокаприлата динатрий (5-CNAC динатриевая соль)

[00777] **Стадия 1:** 5-хлор-2-гидроксибензамид (30,0 г, 99,9%, 1,0 экв.), ацетонитрил (90 мл, 3 объема), пиридин 19,4 г, 1,403 экв. загружали в реактор и смесь перемешивали при 8-16 °C в течение 10-30 минут. Этилхлорформиат (20,3 г, 1,07 экв.) загружали в реактор при 8-16 °C и реакцию смесь перемешивали при 10-18 °C в течение 30-60 минут. Затем смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником и перемешивали при 80-90 °C в течение 4 часов. Смесь концентрировали до 3,5 объемов перегонкой при температуре ниже 80-90 °C при пониженном давлении (< 1 бар). Затем в реактор загружали ацетонитрил (45 мл, 1,5 объема), снова концентрировали до 3,5 объема, затем охлаждали до 18-28 °C. Добавляли воду (60 мл, 2 объема) и смесь перемешивали при 18-28 °C в течение 1-3 часов. Смесь охлаждали до 4-8 °C, осадок собирали фильтрованием и осадок промывали водой (30 мл, 1 объем). Влажный осадок сушили при 58 °C в течение 6 часов с получением 6-хлор-2Н-1,3-бензоксазин-2,4(3Н)-диона (31,5 г, чистота 92,6%) с выходом неочищенного продукта 92,6%.

[00778] **Стадия 2:** Сухой диметилацетамид (150 мл, 3 объема), гранулированный карбонат натрия (25,1 г, 1,0 эквивалента), 6-хлор-2Н-1,3-бензоксазин-2,4(3Н)-дион (50,0 г, после корректировки после анализа 93,4 мас. %, 1 эквивалент) и этил-8-бромоктаноат (56,8 г, после корректировки после анализа 99,2 мас. %, 0,95 эквивалента) и давление

снижали до -0,3 МПа. Затем перемешиваемую смесь нагревали при 70 °С в течение 14 часов. Затем смесь охлаждали до 35-45 °С и собирали осадок фильтрованием. Влажный осадок загружали в реактор, обозначенный как Реактор 1 (R1), фильтрат загружали во второй реактор, обозначенный как Реактор 2 (R2). Этанол (60 мл) загружали в R1 и смесь влажного осадка и этанола перемешивали при 35-45 °С в течение 10-30 минут. Смесь фильтровали и фильтрат объединяли с уже присутствующим в R2. Содержимое перемешиваемого раствора R2 охлаждали до 25-30 °С и медленно добавляли воду (100 мл, 2 объема) непосредственно в раствор. Смесь охлаждали до 5-10 °С и после выдержки в течение 9,5 часов собирали образовавшийся осадок с получением этил 8-(6-хлор-2Н-1,3-бензоксазин-2,4(3Н)-дионил)октаноата (100 г, чистота 97,5%) в виде влажного осадка.

[00779] Стадия 3: Воду (240 мл, 3 объема), гидроксид натрия (30 г, 3,3 эквивалента) и этил 8-(6-хлор-2Н-1,3-бензоксазин-2,4(3Н)-дионил)октаноат (83 г, 1,0 эквивалента) загружали в реактор (Реактор 1 (R1)) и перемешивали при 25 °С в течение 10 минут. Перемешиваемую смесь нагревали при 98 °С в течение 3 часов с перегонкой, за это время исходный материал был израсходован. Затем реакционной смеси давали остыть до 27 °С. Воду (240 мл) и HCl (66 мл, 3,5 эквивалента) загружали при перемешивании в соседний реактор (Реактор 2 (R2)) и давали остыть до 20-25 °С. Омыленную реакционную смесь (R1) медленно добавляли к R2 в течение 5 часов, что сопровождалось выделением диоксида углерода и осаждением продукта. Уровень pH смеси доводили до pH 2-3 с помощью 50% раствора гидроксида натрия и перемешивали при 8 °С в течение 3 часов. Продукт собирали фильтрованием, промывали водой и сушили в вакууме с получением N-(5-хлорсалицилоил)-8-аминокаприловой кислоты (5-CNAC, 63 г, чистота 95,7%) с выходом неочищенного продукта 88,9%.

[00780] Стадия 4: N-(5-хлорсалицилоил)-8-аминокаприловую кислоту (5-CNAC) (1,0 г, 1,0 эквивалент), гидроксид натрия (0,26 г, 2 эквивалента) и воду (5 мл, 5 объемов) объединяли в реакторе и перемешивали при 55 °С в течение 2 часов. Смеси давали остыть до 20 °С и раствор фильтровали для удаления нерастворимых твердых веществ. Фильтрат концентрировали при температуре ниже 50 °С при пониженном давлении и влажный остаток сушили при 50 °С в течение 12 часов с получением N-(5-хлорсалицилоил)-8-аминокаприлата динатрия (1,1 г, чистота 97,9%) с выходом неочищенного продукта 96,5%.

Пример 3

CIVI 008: Пероральное (капсулы) токсикокинетическое исследование CIVI 008 на яванских макаках с использованием 5-CNAC в качестве носителя

[00781] Цели данного исследования заключались в определении способности 5-CNAC [N-(5-хоросалицилоил)-8-аминокаприлата динатрий] способствовать пероральному поглощению CIVI 008, а также в определении способа производства и схемы дозирования капсул CIVI 008/5-CNAC, которые обеспечивают наиболее эффективное пероральное поглощение CIVI 008 при введении яванским макакам маврикийского происхождения. Цель этого исследования состояла в том, чтобы предоставить информацию о дозировке CIVI008 в капсулах для дальнейших клинических испытаний на людях. Схематический план исследования представлен на **ФИГ. 13**.

[00782] **Пероральная капсула:** Было изготовлено несколько различных капсул, как описано ниже.

ТАБЛИЦА 3: Капсулы.

| Группа капсул | CIVI 008 (мг) | 5-CNAC (мг) | Способ получения | Размер капсулы |
|---------------|---------------|-------------|--------------------------|----------------|
| A | 10 | 100 | Сухая смесь ¹ | 4 |
| B | 10 | 100 | Сухая смесь ¹ | 0 |
| C | 20 | 200 | Сухая смесь ¹ | 0 |
| D | 5 | 200 | Сухая смесь ¹ | 0 |
| E | 10 | 200 | Сухая смесь ¹ | 0 |
| F | 25 | 200 | Сухая смесь ¹ | 0 |
| G | 30 | 200 | Сухая смесь ¹ | 0 |
| H | 5 | 200 | Сублимация ² | 0 |
| I | 10 | 200 | Сублимация ² | 0 |
| J | 25 | 200 | Сублимация ² | 0 |
| K | 30 | 200 | Сублимация ² | 0 |

¹Капсулы с сухой смесью получали из однородных сухих смешанных составов, которыми наполняли либо в i) твердые желатиновые капсулы размера 4 (длина в закрытом виде 14,3 мм x внешний диаметр 5,05 мм) с энтеросолюбильным покрытием после наполнения, либо ii) желатиновые капсулы размера 0 с энтеросолюбильным покрытием с твердой оболочкой (длина в закрытом виде 21,7 мм x внешний диаметр 7,6 мм)

²Лиофилизированные капсулы получали путем совместного растворения CIVI 008 и 5-CNAC в [воде] с последующей лиофилизацией и заполнением твердых желатиновых капсул с энтеросолюбильным покрытием размера 0.

[00783] **Схема исследования:** В общей сложности 10 яванских макак (5 самцов и 5 самок) получали по 2 капсулы группы А в понедельник и среду на 1-й неделе, после чего следовали 4 дня перерыва в дозировании. Эта схема дозирования по понедельникам и средам была продолжена на 2, 3, 5, 6, 7, 8, 13, 14, 15 и 17 неделях с использованием 2 капсул группы В на один прием на неделе 2 и 1 капсулы групп С-К за дозу в соответствующие недели. В течение периода лечения отбирали образцы крови для фармакокинетического анализа до введения дозы и через 0,5, 1,5, 3 и 5 часов после введения дозы по понедельникам и средам. Отбирали образцы для клинической химии и гематологии (см. пример 1) до исследования и в конце исследования.

[00784] **Фармакокинетические результаты:** Как показано на **ФИГ. 14** введение животным двух капсул группы А приводило к измеримым концентрациям CIVI 008 в плазме, при этом средняя T_{max} достигалась в течение 30 минут после введения дозы.

[00785] По сравнению с аналогичной дозой CIVI 008 с использованием SNAC в качестве носителя (Пример 9, **ФИГ. 7**), применение носителя 5-CNAC приводило к увеличению как AUC_{0-5} , так и C_{max} (**ФИГ. 15**), что указывает на то, что 5-CNAC является более эффективным из двух носителей в облегчении перорального приема CIVI 008.

[00786] Капсулы, использованные в исследовании, были покрыты энтеросолюбильным покрытием для облегчения высвобождения CIVI 008/5-CNAC в кишечнике в зависимости от уровня pH. Увеличение размера капсул с размера 4 (группа А) до размера 0 (группа В) не изменило средний фармакокинетический профиль CIVI 008 в плазме или среднее значение T_{max} , что указывает на то, что капсулы большего размера 0 способны проходить через желудок с той же кинетикой, что и капсулы меньшего 4 размера.

[00787] При доставке в виде капсулы совместный состав создает высокую локальную концентрацию каждого компонента в месте нахождения в кишечнике, что важно для способности носителя облегчать поглощение комбинированного лекарственного средства. Следовательно, доставка одинакового количества лекарственного средства/носителя в 1 или 2 капсулах может повлиять на эффективность всасывания лекарственного средства. Как показано на **ФИГ. 16**, это так. Хотя кинетика фармакокинетических профилей плазмы была очень схожей, одна капсула, содержащая 20 мг CIVI 008/200 мг 5-CNAC (капсулы группы С), вызывала более высокие C_{max} и AUC_{0-5} , чем такое же количество лекарственного средства/носителя, вводимого в 2 капсулах, при этом каждая содержала половину количества лекарственного средства/носителя.

[00788] Увеличение дозы CIVI 008 при постоянной дозе 5-CNAC пропорционально увеличивало AUC и C_{max} дозы до 25 мг. Дальнейшее увеличение дозы приводит к

большому, чем пропорциональное дозе, увеличению AUC и C_{max}, что указывает на то, что поглощение печенью достигает насыщения (**ФИГ. 17**).

[00789] Изменение способа получения с сухого смешивания CIVI 008 и 5-CNAC (**ФИГ. 18A**) на совместное растворение CIVI 008 и 5-CNAC с последующей сублимацией (**ФИГ. 18B**), по-видимому, не повлияло на всасывание кишечником препарата CIVI 008. Таким образом, очень похожие профили AUC и C_{max} CIVI 008 наблюдались в диапазоне доз от 5 мг до 30 мг, когда капсулы были изготовлены любым способом.

Пример 4

CIVI 008: Пероральное (капсулы) фармакологическое исследование CIVI 008 на яванских макаках с использованием 5-CNAC в качестве носителя

[00790] Цели этого исследования заключались в определении способности 5-CNAC [N-(5-хоросалицилоил)-8-аминокаприлата динатрия] снижать PCSK9 в плазме при введении один раз в день в течение 7 недель. Период полувыведения CIVI 008 в печени приматов, не являющихся человеком, составляет от 2 до 3 недель, поэтому ожидается, что после 7 недель приема концентрация в печени достигнет >80% от его равновесного уровня.

[00791] **Схема исследования:** Капсулы с сухой смесью (20 мг CIVI 008/200 мг 5-CNAC) изготавливали из однородных сухих смешанных составов, которыми наполняли твердые желатиновые капсулы размера 0 с энтеросолюбильным покрытием. В общей сложности 10 яванским макакам (5 самцов и 5 самок) вводили по одной капсуле через желудочный зонд один раз в день в течение 49 дней. Двое животных (самец и самка), не получавшие лечения, были включены в исследование в качестве контрольных животных. В течение периода введения отбирали образцы крови для анализа фармакокинетики до введения дозы и через 0,5, 1,5, 3 и 5 часов после введения дозы в начале исследования и на 49-й день. Отбирали образцы крови для анализа PCSK9 и липидов на неделе -2 и -1 перед исследованием, перед введением в День 1 и затем еженедельно в течение всего исследования. Отбирали образцы для клинической химии, коагуляции и гематологии на неделе -2 и -1 перед исследованием, а также на 22 и 49 день.

[00792] **Фармакодинамические результаты:** На **ФИГ. 19** показано снижение PCSK9 и ЛПНП на 22 день из запланированных 49 дней лечения. Значительное снижение PCSK-9 и ЛПНП было очевидно у всех животных, при этом у пациентов с самым высоким ответом было достигнуто снижение уровня ЛПНП в плазме >70%. Уровень PCSK9 начал снижаться уже на 8-й день, а PCSK9 и ЛПНП были явно снижены у большинства животных на 15-й день. По сравнению с предыдущим экспериментом с использованием

SNAC в качестве носителя для CIVI 008 (Пример 1, **ФИГ. 11А**), введение CIVI 008 в комбинации с 5-CNAC, вызывал более быстрое и более существенное снижение уровня ЛПНП (**ФИГ. 20**), указывая на то, что 5-CNAC был существенно более эффективным, чем SNAC, в облегчении перорального поглощения CIVI 008.

Пример 5

CIVI 008: Пероральное (капсулы) ФК исследование CIVI 008 на яванских макаках с использованием 5-CNAC в качестве носителя

[00793] Как показано в предыдущих Примерах 1 и 3, перорально вводимый CIVI 008 с GalNAc быстро интернализуется в печени рецептором GalNAc, при этом очень небольшое количество CIVI 008 выходит в общий кровоток при дозах ниже тех, которые необходимы для насыщения рецептора GalNAc. Во многих случаях цель состоит в том, чтобы воздействовать на гены, которые экспрессируются не в печени, а в других органах. Потенциально этого можно достичь, используя либо неконъюгированные олигонуклеотиды, либо олигонуклеотиды с нацеливающими лигандами, отличными от GalNAc, оба из которых должны увеличивать системное воздействие и, следовательно, накопление в целевом органе. Целью данного исследования было определить системное воздействие перорально введенного CIVI 008 без конъюгата GalNAc и сравнить воздействие с воздействием аналогичной пероральной дозы CIVI 008 с GalNAc.

[00794] **Схема исследования:** Капсулы с сухой смесью (20 мг CIVI 008 без GalNac/200 мг 5-CNAC) изготавливали из однородных сухих смешанных составов, которыми наполняли твердые желатиновые капсулы размера 0 с энтеросолюбильным покрытием. В общей сложности 10 яванским макакам (5 самцов и 5 самок) вводили по одной капсуле перорально через зонд, а образцы крови для фармакокинетического анализа отбирали перед введением дозы и через 0,5, 1,5, 3 и 5 часов после введения. **Результаты:** Как показано на **ФИГ. 21**, введение животным 20 мг CIVI 008 без GalNac приводило к измеримым концентрациям CIVI 008 в плазме. Профиль в плазме был очень похож на профиль CIVI 008 с GalNac, причем T_{max} наблюдался в течение 0,5-1,5 часов после введения дозы. Однако, как и ожидалось, C_{max} и AUC были значительно больше (~ в 8 раз), чем соответствующие значения для аналогичной дозы CIVI 008 с GalNac, что указывает на то, что олигодизайн (т. е. отсутствие конъюгата/выбор конъюгата) может быть использован для улучшения нацеливание на непеченочные ткани при пероральном пути введения.

Пример 6

Пероральное (капсульное) ФК исследование олигонуклеотида против Фактора VII, с или без GalNac, у яванских макак с использованием 5-CNAC в качестве носителя

[00795] Целью данного исследования было продемонстрировать способность 5-CNAC увеличивать пероральное поглощение антисмысловых олигонуклеотидов в целом.

[00796] **Схема исследования:** Капсулы с сухой смесью (20 мг фактора FVII с или без GalNac/200 мг 5-CNAC) изготавливали из однородных сухих смешанных составов, которыми наполняли твердые желатиновые капсулы размера 0 с энтеросолюбильным покрытием. В общей сложности 10 яванским макакам (5 самцов и 5 самок) вводили по одной капсуле любого олигонуклеотида перорально через зонд, и образцы крови для фармакокинетического анализа отбирали перед введением дозы и через 0,5, 1,5, 3 и 5 часов после введения.

[00797] **Результаты:** Как показано на **ФИГ. 22**, введение животным 20 мг любого из двух олигонуклеотидов FVII приводило к измеримым концентрациям в плазме, а T_{max} наблюдался в течение 0,5-1,5 часов после введения дозы. Подобно наблюдению с CIVI 008, с GalNac и без него, AUC и C_{max} для неконъюгированного олигофактора FVII были значительно выше (в ~3,5 раза), чем для олигофактора FVII, конъюгированного с GalNac. Более того, параметры ФК были очень похожи на параметры соответствующих олигонуклеотидов CIVI 008, с GalNac и без него, что подтверждает способность 5-CNAC облегчать пероральное введение терапевтических олигонуклеотидов в целом.

[00798] Образцы через 0,5 часа показали исходное соединение, образцы через 1,5 часа показали смесь исходного соединения и потерю углеводного фрагмента. В образцах, полученных через 3 и 5 часов, были обнаружены смеси тестируемых объектов с прогрессирующей потерей углеводного фрагмента.

ТАБЛИЦА 4: Конъюгированные и неконъюгированные олигонуклеотиды.

| Соединение | Свободная кислота [Да] Na ⁺ соль [Да] | SEQ ID NO | Длина [nt] | Шаблоны модификации последовательности [s: тиосульфатная связь; b: модифицированное нуклеоснование (LNA); d: ДНК; (GalNAc3)(NHC6): GalNAc заместитель] |
|---------------------------------------|---|-----------|------------|---|
| Фактор VII АСО с заместителем GalNAc | 5.911,20 6.196,97 | 158 | 13 | (GalNAc3)(NHC6)sGbsCbsdAsdCsdCsdAsdCsdGsdGsdTsCbsCbsAb |
| Factor VII АСО без заместителя GalNAc | 4.279,48 4.543,26 | 158 | 13 | GbsCbsdAsdCsdCsdAsdCsdGsdGsdTsCbsCbsAb |
| CIVI 008 с заместителем GalNAc | 6.896,02 7.247,73 | 134 | 16 | (GalNAc3)(NHC6)sAbsAbsTbsdGsdCsdTsdAsdCsdAsdAsdAsdCsCbsCbsAb |
| CIVI 008 без заместителя GalNAc | 5.264,29 5.594,02 | 134 | 16 | AbsAbsTbsdGsdCsdTsdAsdCsdAsdAsdAsdAsdCsCbsCbsAb |

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[00799] Содержание всех цитируемых ссылок (включая ссылки на литературу, патенты, патентные заявки и веб-сайты), которые могут цитироваться в настоящей заявке, настоящим прямо включено посредством ссылки во всей своей полноте для любых целей, как и ссылки, цитируемые в ней, в общедоступных версиях. доступен с 10 декабря 2021 г. Последовательности белков и нуклеиновых кислот, идентифицированные по номеру доступа в базу данных, и другая информация, содержащаяся в записях базы данных по субъекту (например, содержимое, не связанное с последовательностями в записях базы

данных, соответствующих конкретным номерам доступа в Genbank), включены посредством ссылки, и соответствуют соответствующей версии базы данных, публично доступной 22 апреля 2021 года.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

[00800] Хотя были проиллюстрированы и описаны различные конкретные аспекты, приведенное выше описание не является ограничивающим. Следует понимать, что различные изменения могут быть сделаны без отклонения от сущности и рамок изобретения(й). Многие изменения станут очевидными для специалистов в данной области техники после ознакомления с данным описанием.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ увеличения (i) перорального поглощения, (ii) биологического эффекта или терапевтического эффекта и/или (iii) уровней терапевтического олигонуклеотида в плазме крови, включающий совместное введение терапевтического олигонуклеотида и N-(5-хлорсалицилоил)-8-аминокаприловой кислоты (5-CNAC).

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что (i) пероральное поглощение, (ii) биологический эффект или терапевтический эффект и/или (iii) уровни циркулирующие в плазме увеличивается на по меньшей мере около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175% или около 200% по сравнению с пероральным поглощением, биологическим эффектом или терапевтическим эффектом и/или уровнем циркулирующим в плазме, наблюдаемым при введении терапевтического олигонуклеотида без 5-CNAC или при совместном введении с N-(8-[2-гидроксибензоил]амино)каприловой кислотой (SNAC).

3. Олигонуклеотидная композиция содержащая терапевтический олигонуклеотид и 5-CNAC или ее соль, отличающаяся тем, что олигонуклеотидная композиция сформирована для доставки в желудочно-кишечный тракт.

4. Олигонуклеотидная композиция по п. 3, отличающаяся тем, что соль 5-CNAC выбрана из группы, состоящей из натриевой соли, калиевой соли, кальциевой соли и любой их комбинации, и при этом соль 5-CNAC представляет собой моонатриевую соль или динатриевую соль.

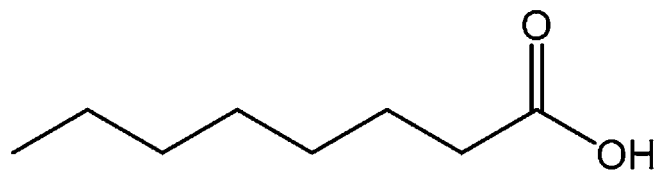
5. Олигонуклеотидная композиция по п. 3, отличающаяся тем, что терапевтический олигонуклеотид представляет собой антисмысловый олигонуклеотид (АСО), малую интерферирующую РНК (миРНК), малую шпилечную РНК (мшРНК), аптамер ДНК и/или РНК, микро РНК (микРНК), антимикро РНК (антимир), CpG-олигонуклеотид или ДНК и/или РНК-ловушку.

6. Способ получения олигонуклеотидной композиции по п. 3, включающий смешивание (i) терапевтического олигонуклеотида, выбранного из группы, состоящей из АСО, миРНК, мшРНК, аптамера ДНК или РНК, микРНК, миметика микРНК, антимир, ДНК или РНК-ловушки и CpG-олигонуклеотида; и (ii) 5-CNAC или ее соль, при этом соль представляет собой моонатриевую или динатриевую соль.

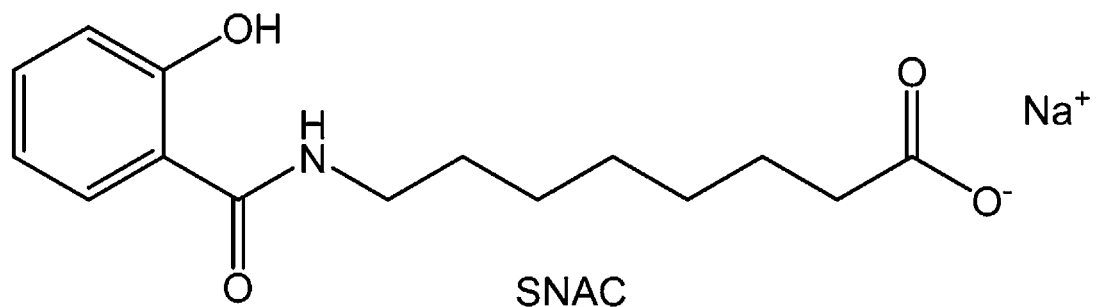
7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что смешивание включает сухое смешивание.
8. Способ по п. 7, дополнительно включающий стадию инкапсулирования полученной сухой смеси в капсулу.
9. Таблетка или капсула, содержащая олигонуклеотидную композицию, содержащую (i) терапевтический олигонуклеотид, выбранный из группы, состоящей из АСО, миРНК, мшРНК, аптамера ДНК или РНК, микРНК, миметика микРНК, антимиР, ДНК или РНК - ловушки и CpG-олигонуклеотида; и (ii) 5-CNAC или ее соль, при этом соль представляет собой моонатриевую или динатриевую соль.
10. Таблетка или капсула по п. 9, отличающаяся тем, что содержит энтеросолюбильное покрытие, рН-чувствительное покрытие или их комбинацию.
11. Таблетка или капсула по п. 9, отличающаяся тем, что имеет массу от 10 до 500 мг.
12. Таблетка или капсула по п. 9, отличающаяся тем, что содержит от 1 до 500 мг терапевтического олигонуклеотида.
13. Способ лечения заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества олигонуклеотидной композиции по пп. 3-5 или таблетки или капсулы по пп. 9-12.
14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что олигонуклеотидную композицию, таблетку или капсулу вводят перорально.
15. Способ по п. 13, отличающийся тем, что олигонуклеотидную композицию, таблетку или капсулу вводят в виде однократной дозы или нескольких доз.
16. Способ по п. 13, отличающийся тем, что олигонуклеотидную композицию, таблетку или капсулу вводят за по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60 минут до еды.
17. Способ по пп. 1, 2, 6-8 или 13-15, олигонуклеотидная композиция по пп. 3-5, или таблетка или капсула по пп. 9-12, отличающиеся тем, что терапевтический олигонуклеотид выбран из

группы, состоящей из 1018 ISS, АВ-729, абетимуса, АЕG35156 (GEM640), афовирсена, аганирсена, агатолимода, аликафорсена, ALNAAT-02, амливирсена, анивамерсена, апаторсена, апринокарсена, АРТА-16, АR-177 (ЗИНТЕВИР™), АRС19499 (ВАХ-499), архексина, АROANG-3, АROАРОС-3, АRO-HSD, АS1411 (АGRO100), АSM-8, авасирана, атесидорсена, АТL-1102, АТУ-027, авацинкаптада пеголя (ЗИМУРА™), АVІ-4126 (Рестен-МР™), АVІ-7288, АVІ-7537, АVТ-02, АZD-8233, АZD- 8701, балифорсена, бамосирана, базлиторана, ВС007, бекланорсена, бельцесирана, бепировирсена, бевасираниба, ВПВ-080, ВМN 044, ВМN 053, бриволигида, касимерсена, кавртолимода, кемдисирана, ценерсена, цепадакурсена (СIVІ 008), цимдерлирсена, кобитолимода, кобомарсена, СОDА-001 (НЕКСАГОН™), кофирасерсена, косдосирана, СрG 7909, СРG-8954, купабимода, кустирсена, данватирсена, даплусирана, дефибротида (ДЕФИТЕЛИО™), дематирсена, донидалорсена, дрисаперсена (КИНДРИСА™), DYN-101, эдифолигида, эгаптивона пеголя, EIF-4E, элуфорсена, эмаптикапа пеголя, эплонтерсена, этеплирсена (ЭКСОНДИС 51™), фазисирана, фесомерсена, фитусирана, фомивирсена (ВИТРАВЕНЕ™), френлосирсена, гатапарсена, гивосирана (ГИВЛААРИ™), GNKG-168 (СРG-685), голодирсена (SRP-4053, ВИОНДИС 53™), GPI-2A, GTI-2040 (LOR-2040), GTI-2501, GTX-102, HBVAXPRO, иметелстата, IMT-504, инклизирана, инотерсена (ТЕГСЕДИ™), ION-224, ION-253, ION-363, ION-464, ION-541, ION-859, IONIS-AGTLRx, IONIS-АPO(a)-Rx, IONISAR-2.5Rx, IONIS-C9Rx, IONIS-DNM2-2.5 Rx, IONISENAC-2.5Rx, IONIS-FB-LRx, IONIS-FXILRx, IONIS-FXIRx, IONIS-GCGRRx, IONIS-HBVLRX, IONIS-MAPTRx, IONIS-PKKRx, IONISTMPRSS-6LRx, IONIS-TTRRx, ISIS EIF4E Rx, ISIS-104838, ISIS-1082, ISIS-113715, ISIS-2503, ISIS-333611, ISIS-426115, ISIS-449884, ISIS-463588, ISIS-5132, ISIS-702843, ISIS-757456, ISIS-863633, ISTH-0036, JNJ-3989, ладемирсена, лексанерсена (WVE-120102), лексаптепида пеголя (NOX-H94), литенимода, LSP-GR3, лумасирана, мипомерсена (КИНАМРО™), миравирсена, монарсена, монгерсена, МТ-5745, МТL-СЕВРА, ND-L02-s0201 (BMS-986263), недосирана, NS-089, нусинерсена (СПИНПАЗА™), облимерсена (SPC2996, ГЕНАСЕНС™), олаптезда пеголя (NOX-A12), олезарсена, олпасирана, ОLX-101, патисирана (ОНПАТТРО™), пегаптаниба (МАКУГЕН™), ПЭГнивакогина, пепплераниба (ФОВИСТА™), пелакарсена, прексигеберсена, PUL-042, QPI-1007, QR-1123, QRX-421a, радавирсена, ремларсена, ренадирсена, ревусирана, RG-012, RG-101, RG-6346, RGLS-4326, римигорсена, розомиднара, рованерсена (WVE-120101), сапаблурсена, SB010, сепофарсена, siG-12D-LODER, SLN124, SR-063, SRP-5051, STK-001, STP-705, суводирсена, таднерсена, темавирсена, тепрасирана, тилсотолимода, тиванисирана (СИЛЕНТИС™), тоферсена, томинерсена, томлигисирана, TOP-1731, трабедерсена (AP-12009), трековирсена, вародарсена, ВЕГЛИН 3, видутолимода, вилтоларсена (ВИЛТЕПСО™), VIR-2218,

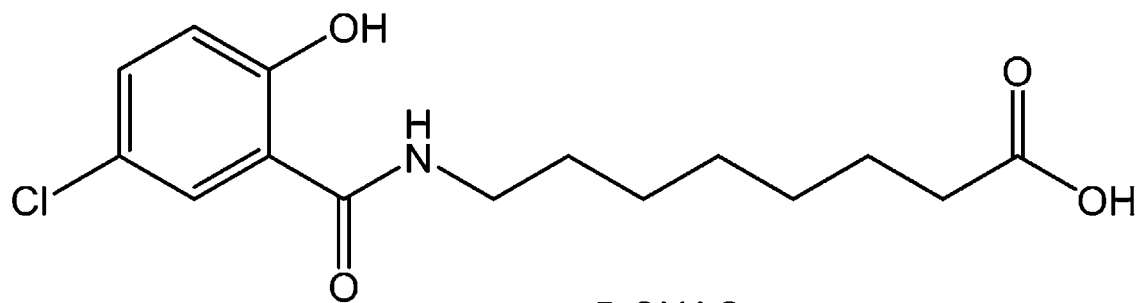
воланесорсена (ВАЙЛИВРА™), вупанорсена, вутрисирана, WVE-003, WVE-004, WVEN-531,
зилебесирана и зилганерсена.



Каприловая (октановая) кислота, C8

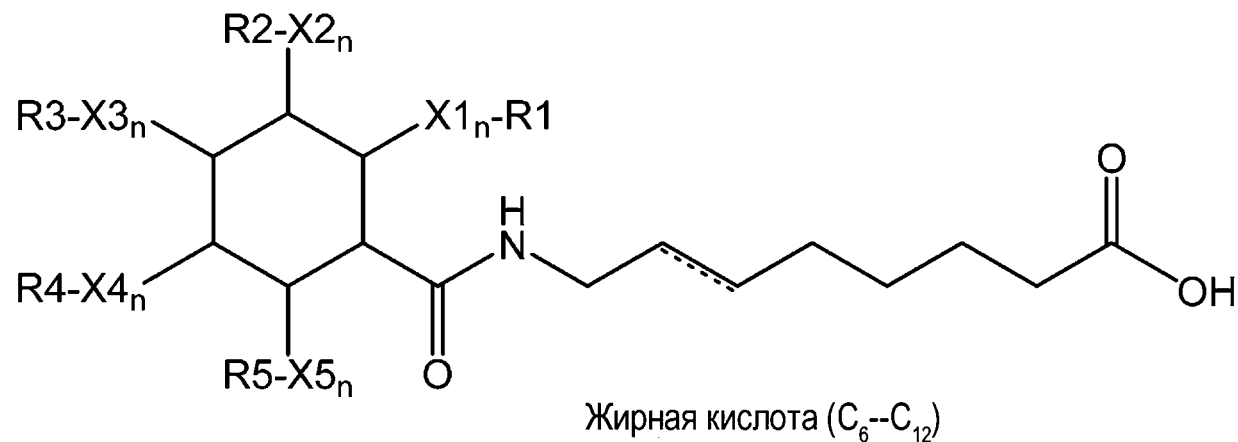


SNAC



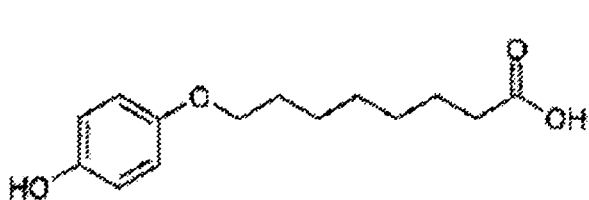
5-CNAC

Фиг. 1А



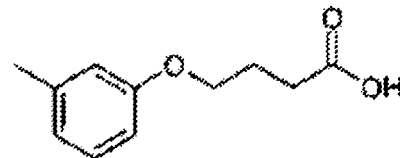
- ❖ Кольцо содержит по меньшей мере один заместитель - жирная кислота C₆-C₁₂, например, C₈, и по меньшей мере два полярных заместителя, где:
 - ❖ По меньшей мере один из R1...R5 содержит или состоит из галогена (например, F, Cl или Br)
 - ❖ По меньшей мере, один из R1...R5 содержит или состоит из OH группы
- ❖ По меньшей мере два из R1...R5 не являются H.
- ❖ X1 - X5 представляют собой алкильные спейсеры, например, CH₂, где n независимо находится в диапазоне от 0 до 5

Фиг. 1В



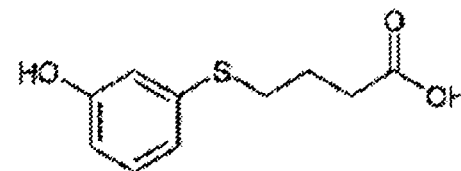
4-HPO

8-(4-гидроксифенокси)октановая кислота



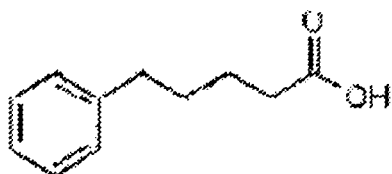
3-TBA

4-м-толилоксимасляная кислота



3-HPSB

4-(3-гидроксифенилсульфанил)масляная кислота



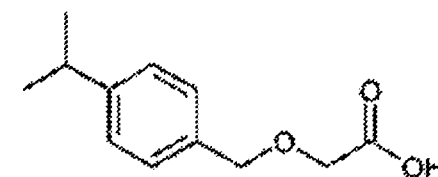
5-PPA

5-фенилпентановая кислота



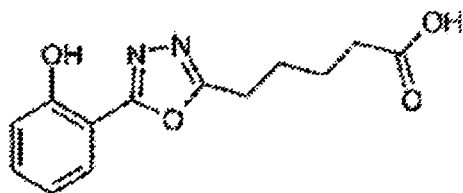
2-HPOD

8-(2-гидроксифенокси)октилдиэтаноламин



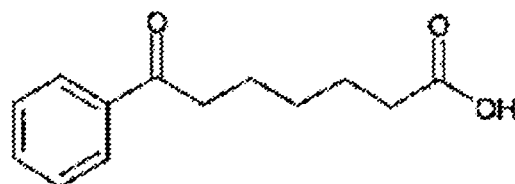
4-IBOA

(4-изопропилбензилокси)уксусная кислота



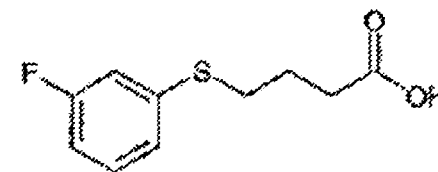
2-PHOD

2-(5-пентановая кислота)-5-(2-гидроксифенил)-1,3,4-оксадиазол



7-OPHA

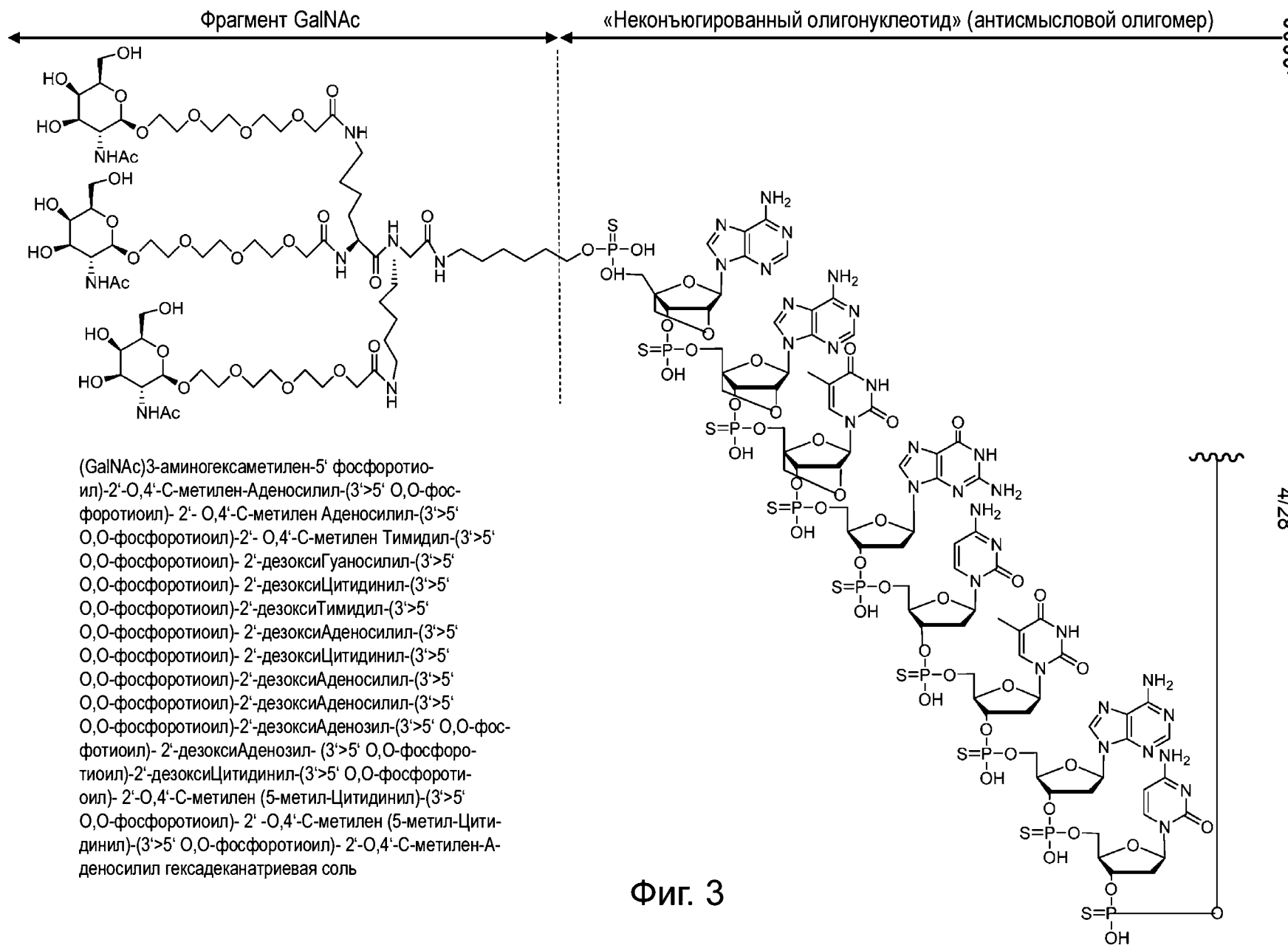
7-оксо-7-фенилгептановая кислота



3-FPSB

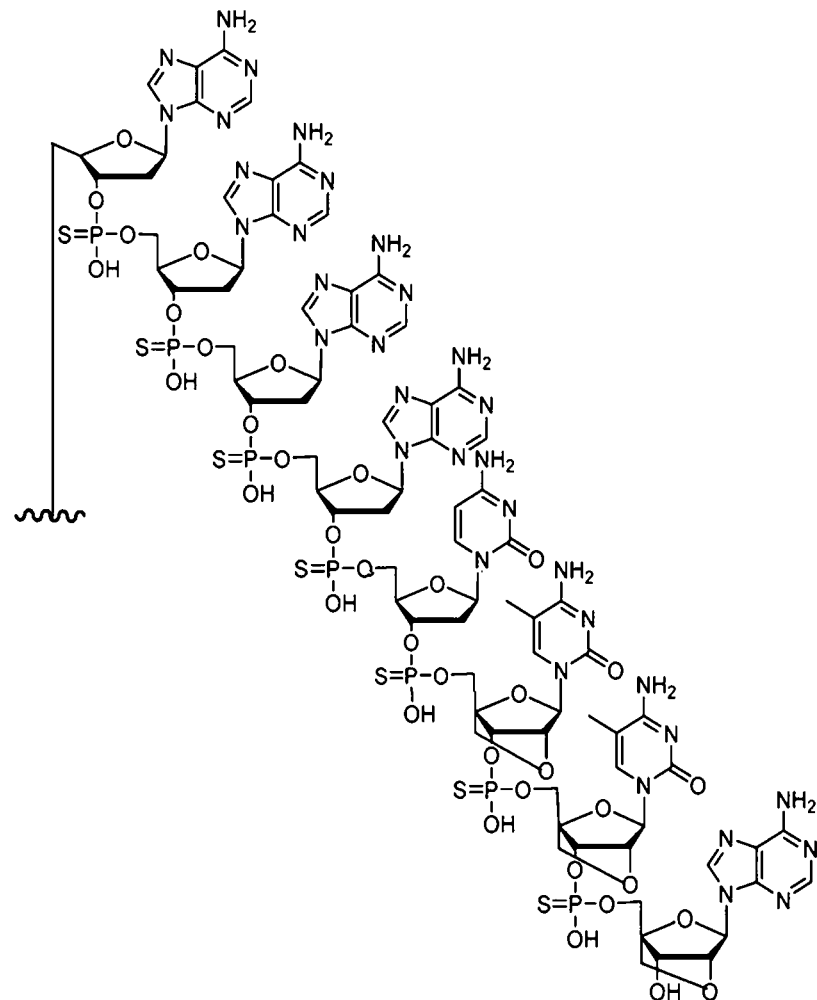
4-(3-фторфенилсульфанил)масляная кислота

Фиг. 2



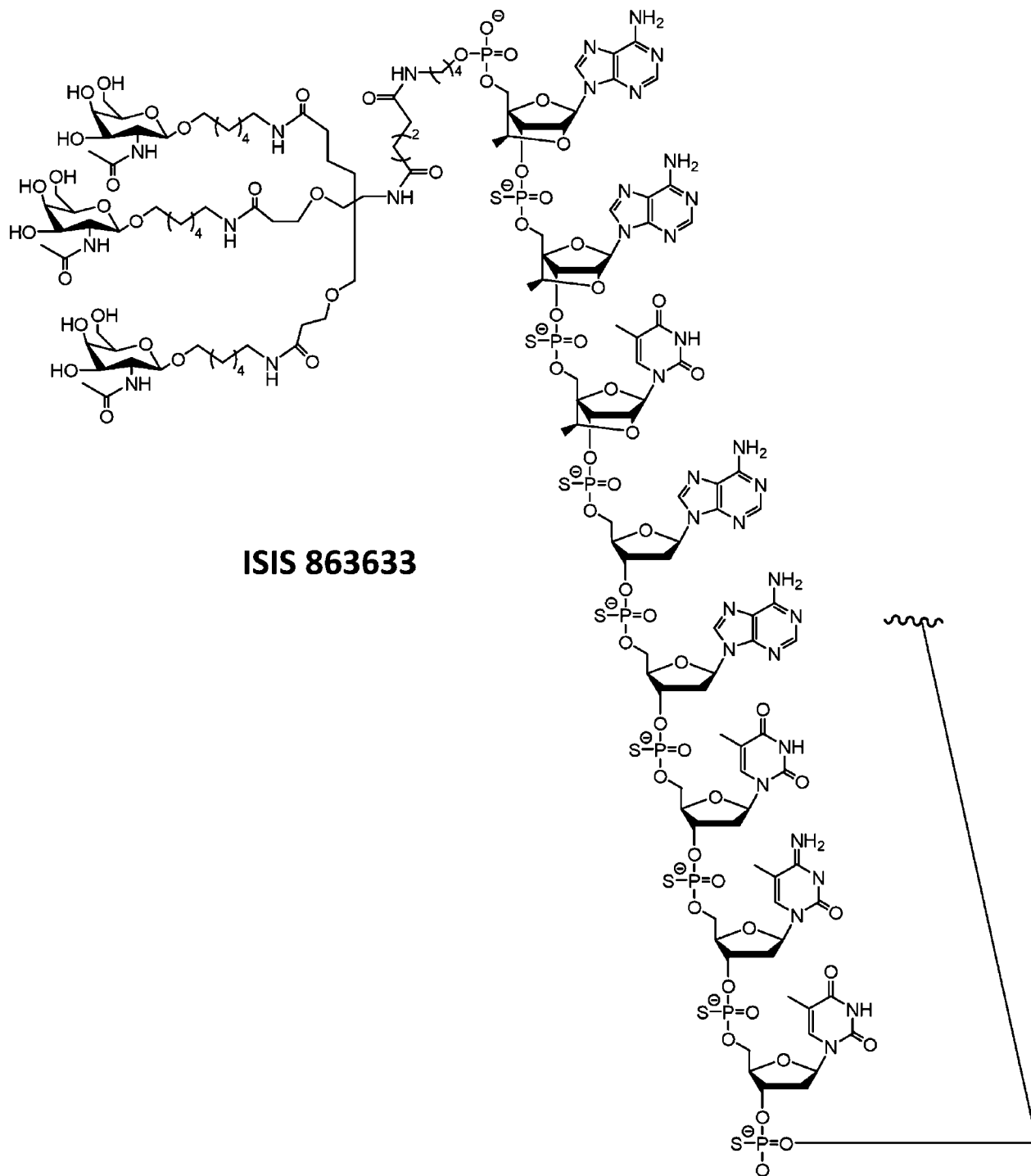
Фиг. 3

«Неконъюгированный олигонуклеотид» (антисмысловой олигомер)

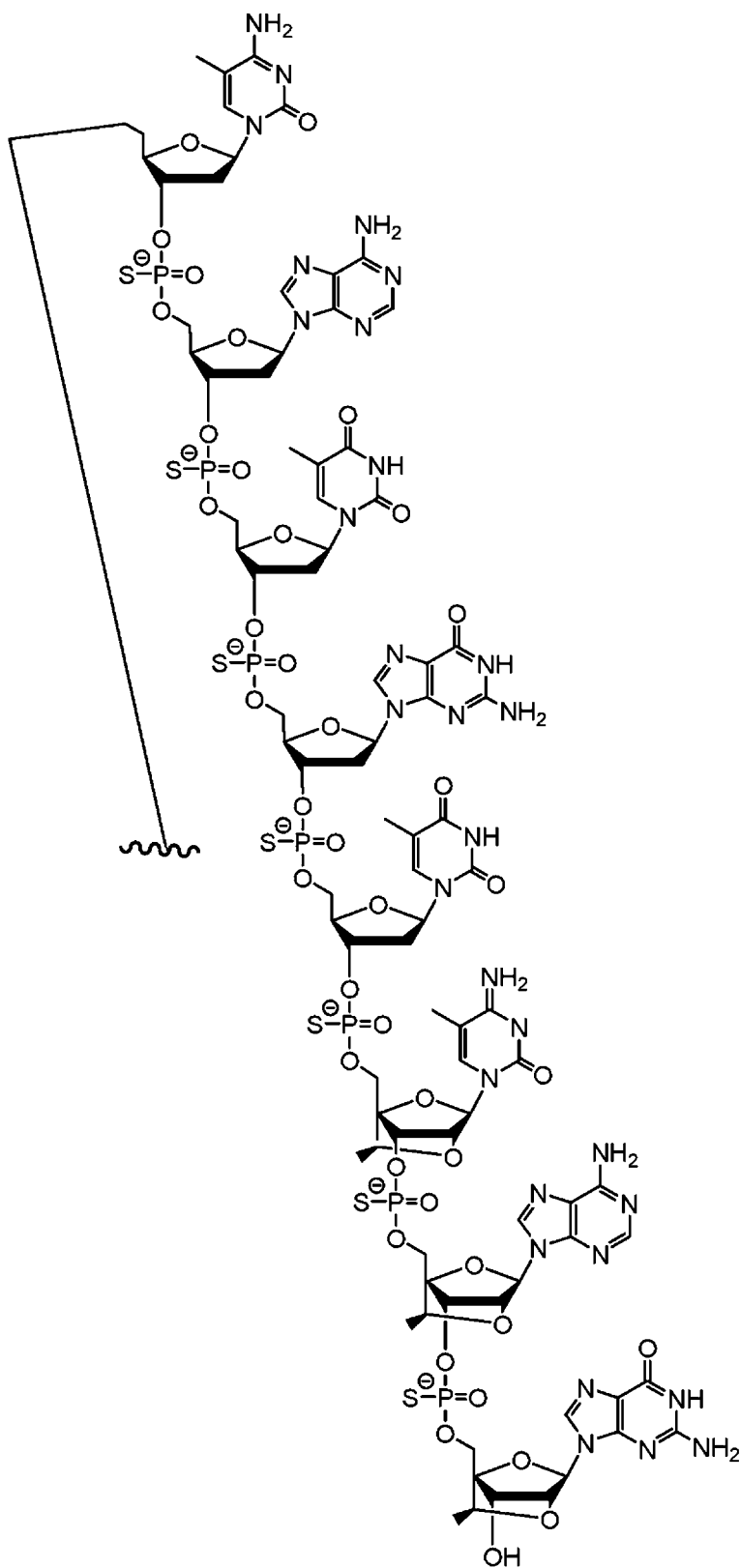


Цепадакурсен

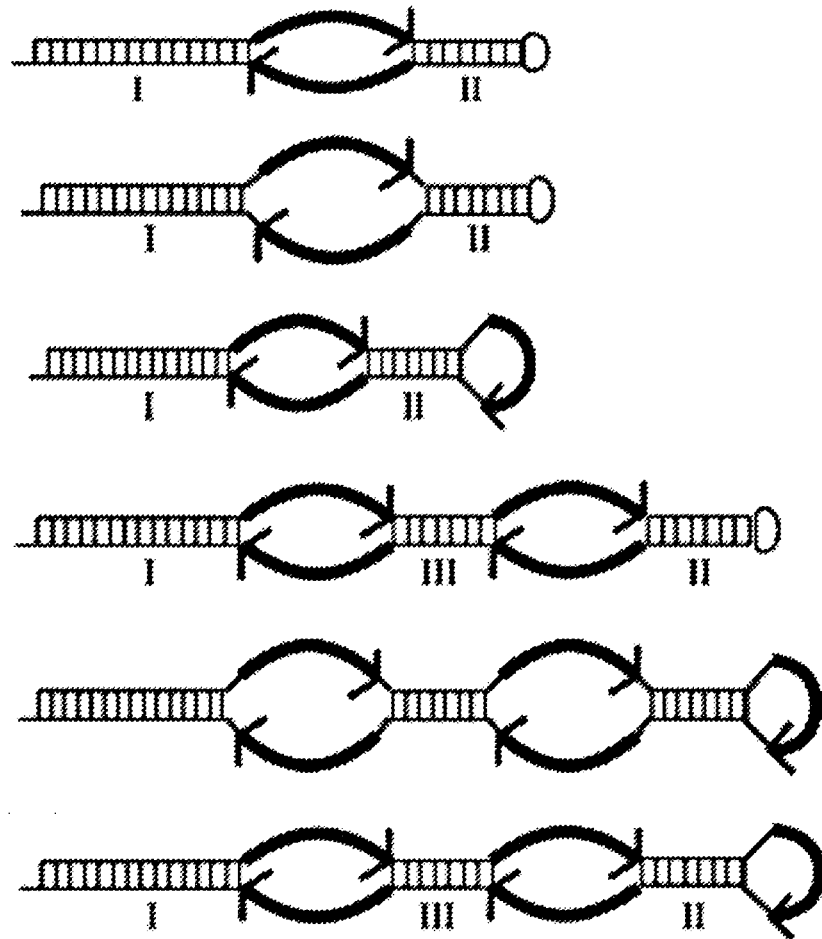
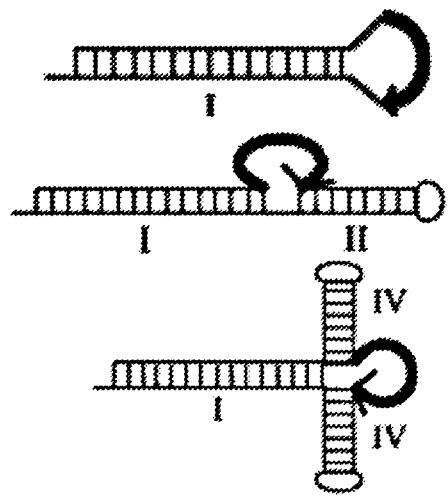
Фиг. 3



Фиг. 4



ФИГ. 4



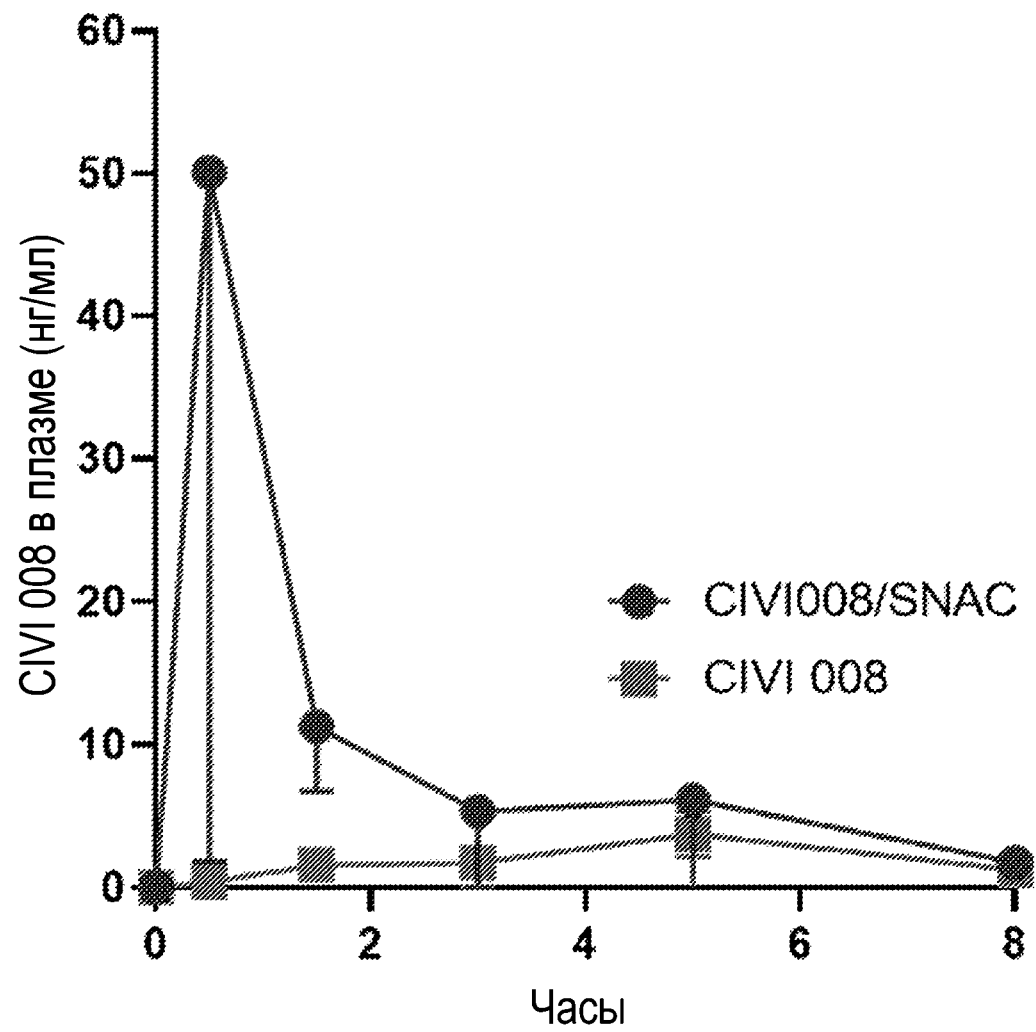
Фиг. 5



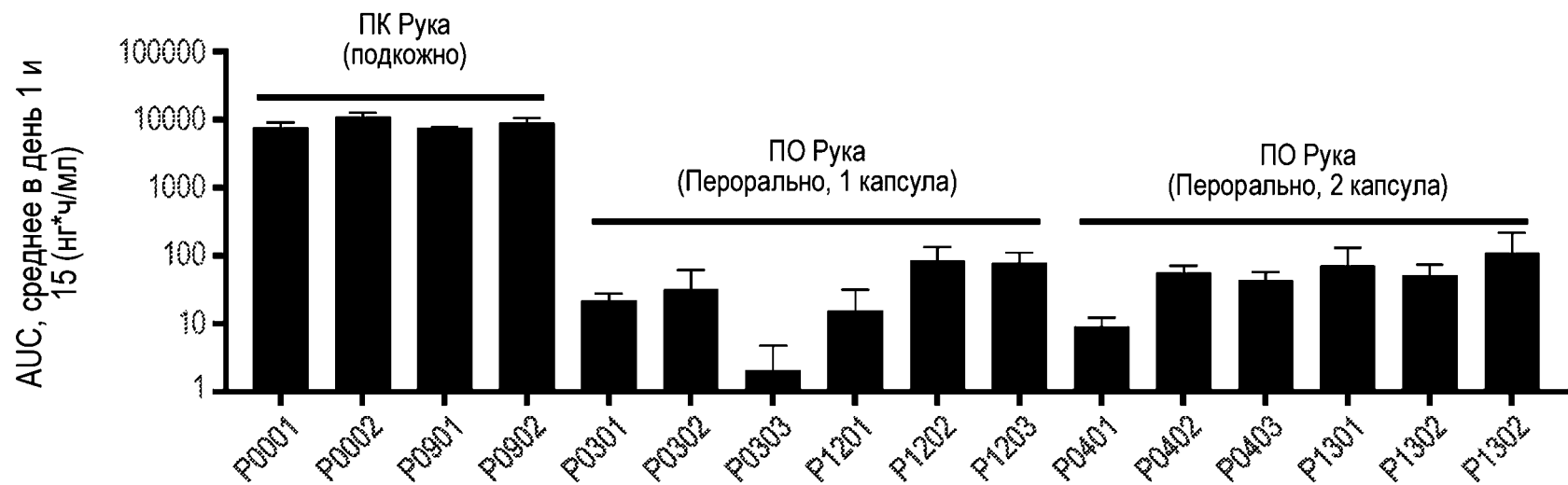
- PD: (PCSK9 и липиды) в день -7, перед введением, 4, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57 и 64
- PK: (G1-6) до введения и 0,5, 1,5, 3, 5 и 8 часов после введения в дни 1, 15 и 29
- Клиническая химия и Хематология в дни -7, перед введением, 15, 29, 43 и 64
- Клинические наблюдения: Обычные параметры + показатели повышенной подвижности кишечника (т.е. жидкий стул)

- Умерщвление: конец лечения, конец восстановления
- Гистопат: Печень/почки/ЖКТ (обширный)
- Биораспределение: Печень/почки/кишечник (двенадцатиперстная кишка, тощая кишка, подвздошная кишка и толстая кишка)

Фиг. 6



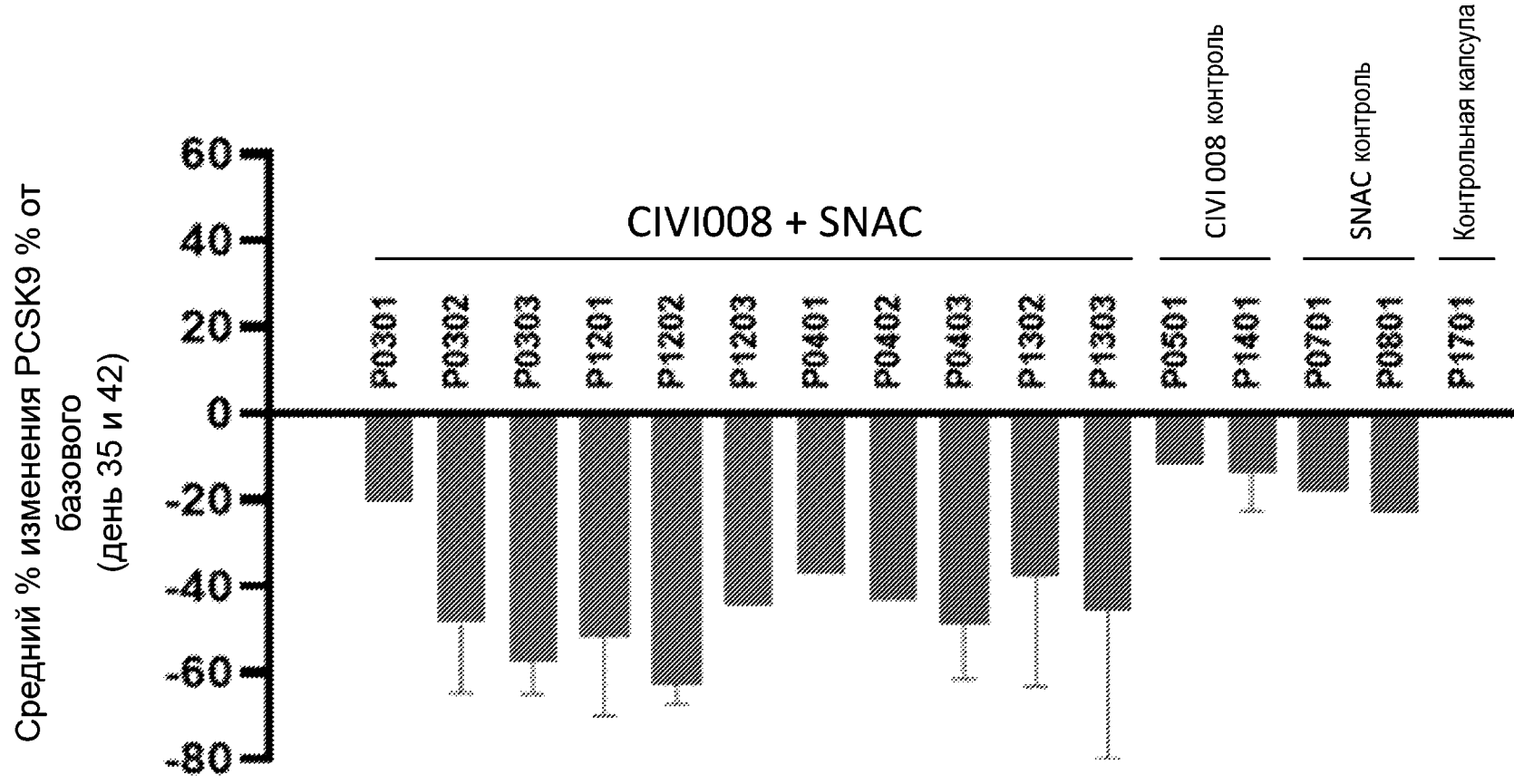
Фиг. 7



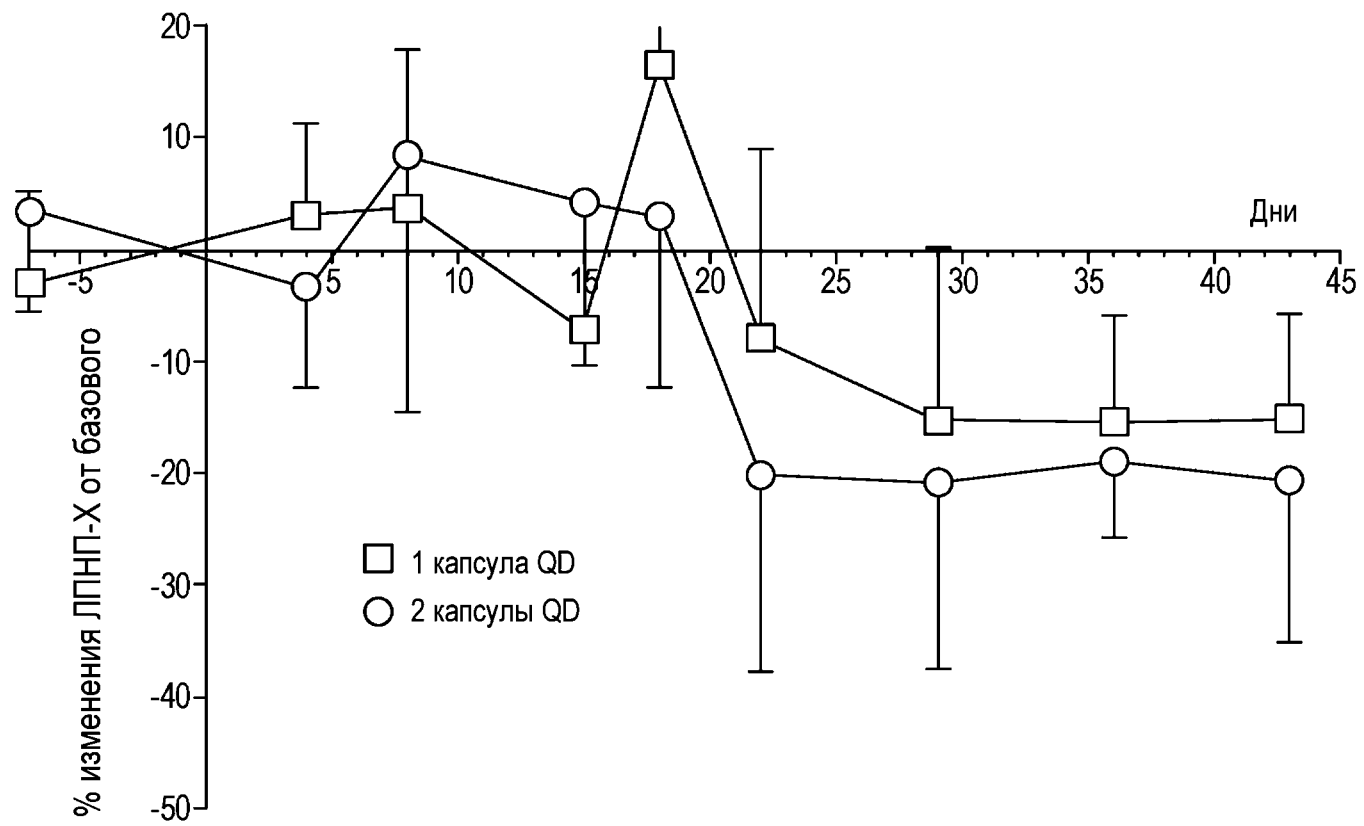
Фиг.8

| Группа лечения | Окончание лечения (мкг/грамм ткани) | Окончание восстановления (мкг/грамм ткани) |
|--------------------------|--|---|
| SQ Q2W x 3 | 33,8 (19,1) | N.A. |
| 1 капсула QD x 42 | 2,3 (1,2) | 0,6 (0,2) |
| 2 капсулы QD x 42 | 4,0 (1,6) | 0,9 (0,7) |

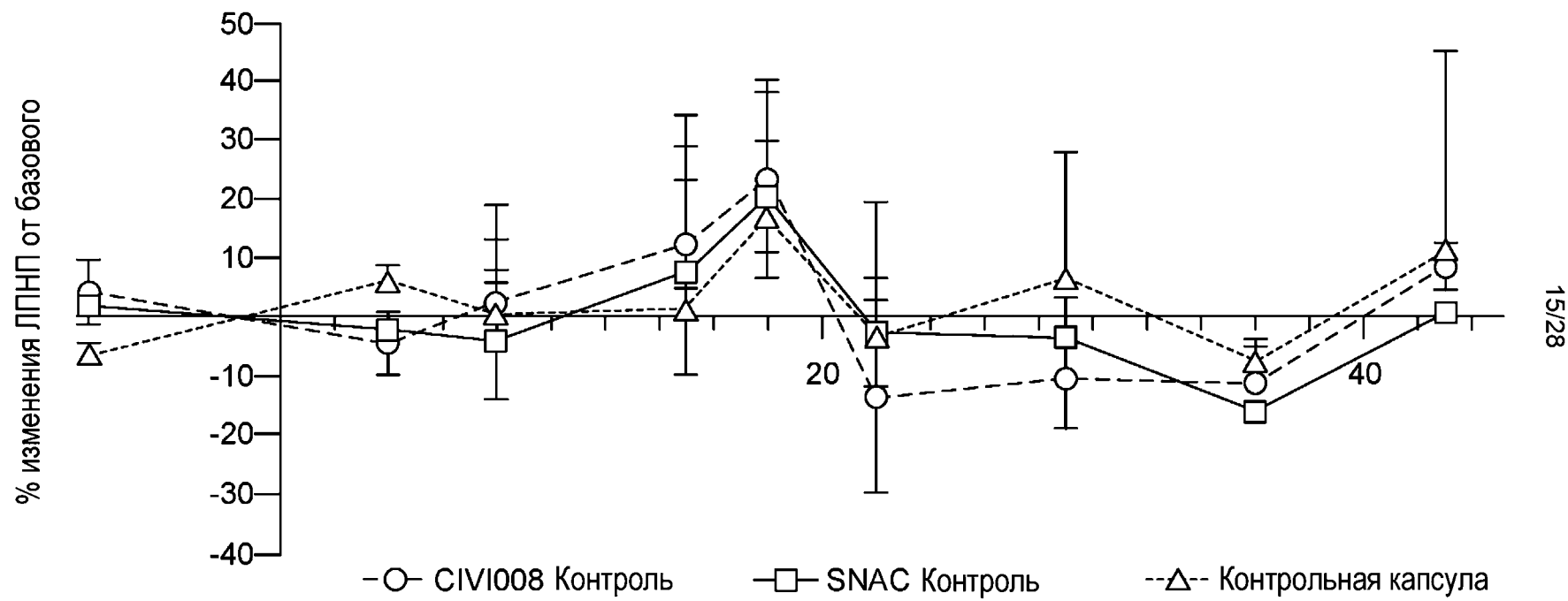
Фиг. 9



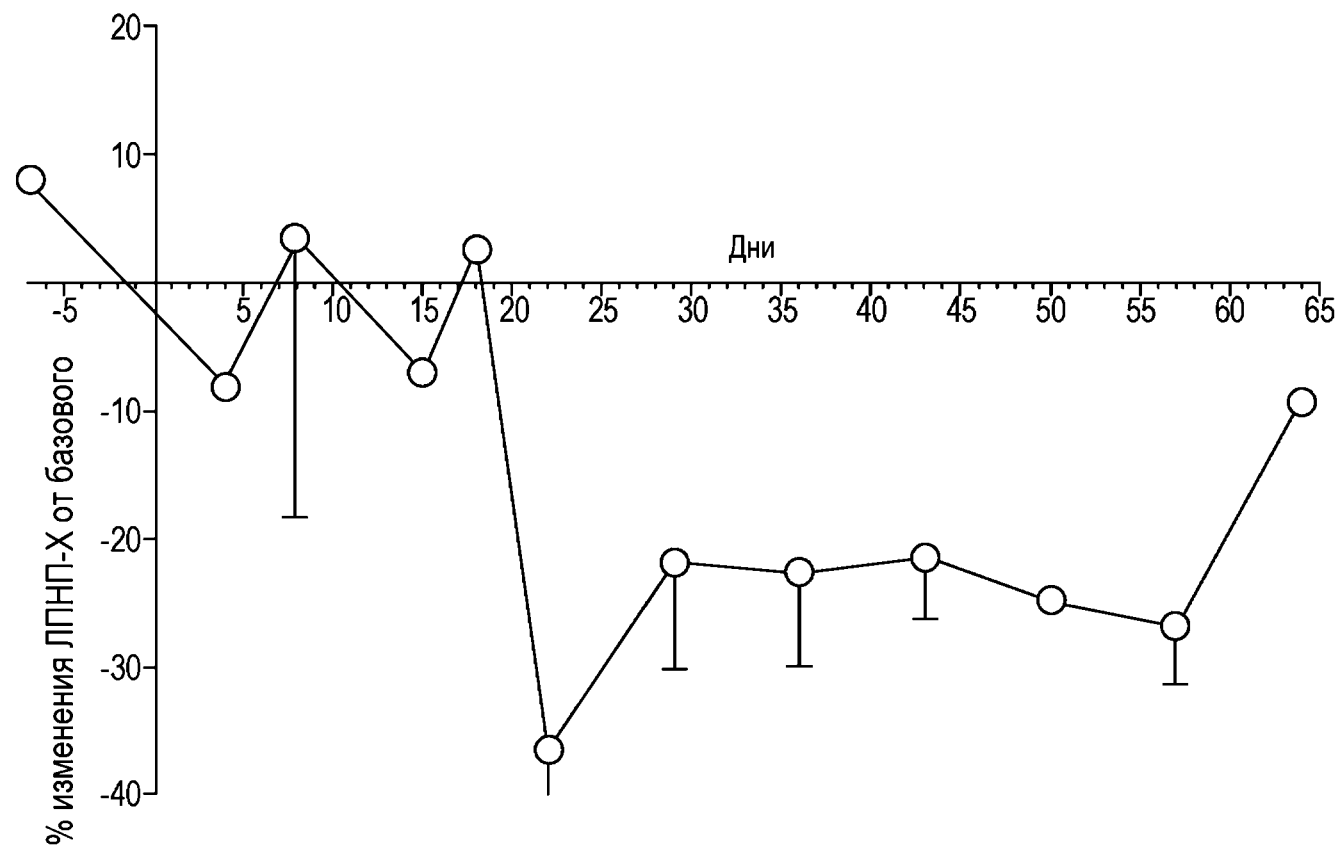
Фиг. 10



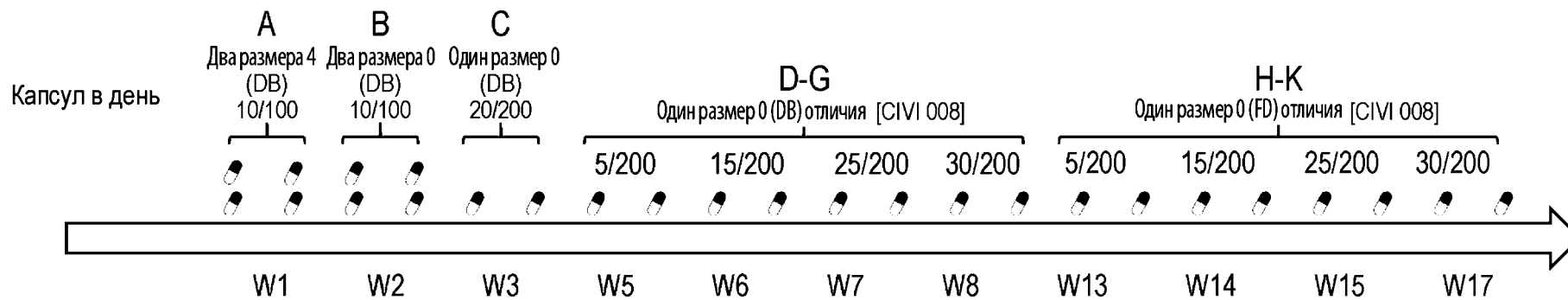
Фиг. 11А



Фиг. 11В



Фиг. 12



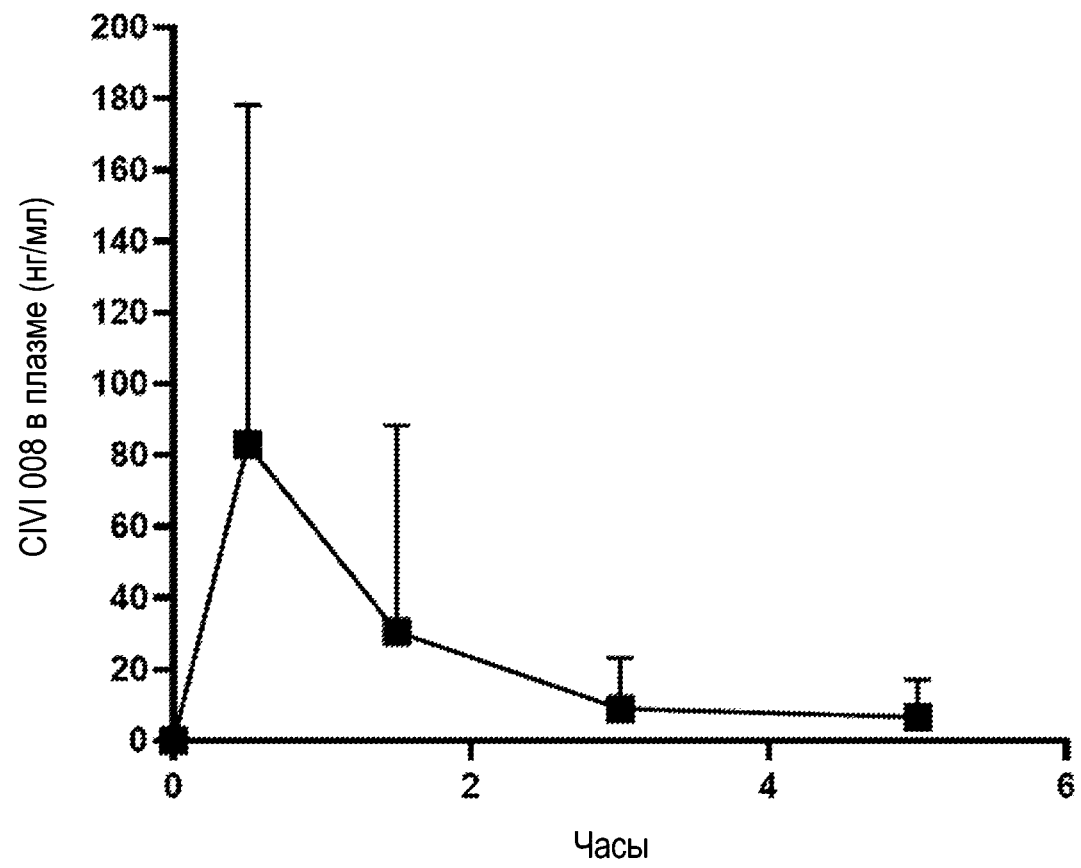
Животные: 10 ненаивных ННР (5m/5F)

РК: до введения и 0,5, 1,5, 3 и 5 часов после введения в дни введения

Клинические наблюдения: 2 раза в неделю.

Клиническая химия: дни -7 и конец введения

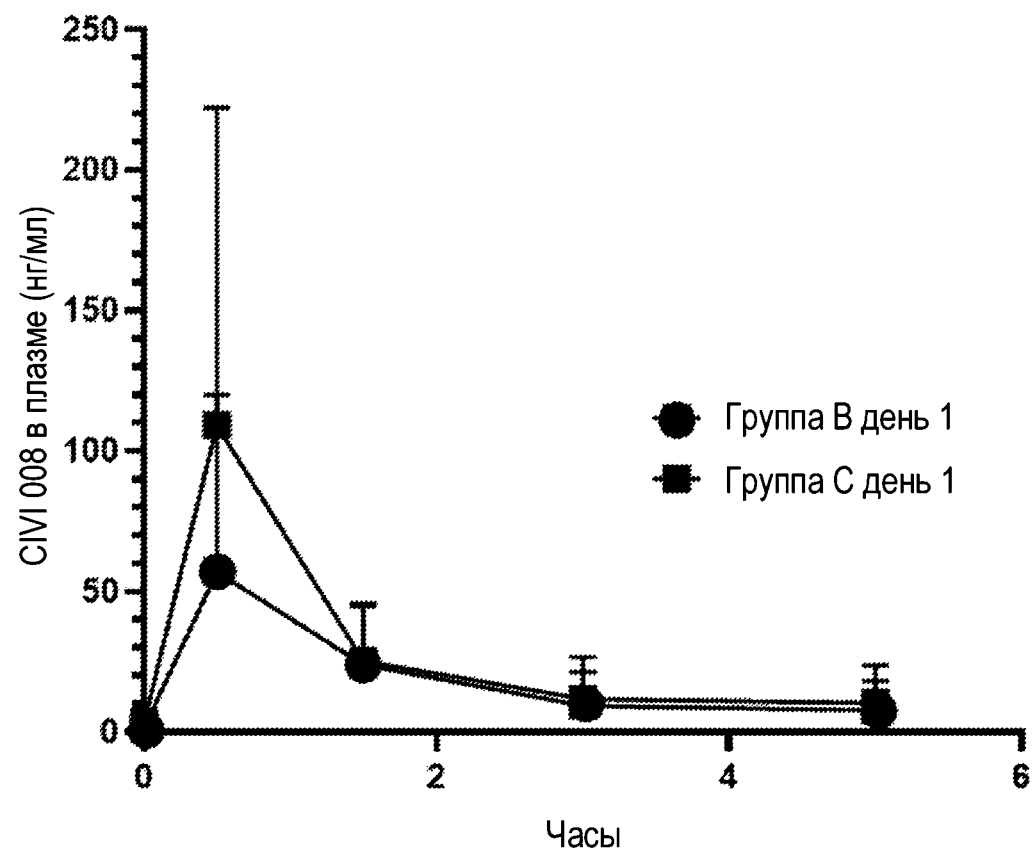
Фиг. 13



Фиг. 14

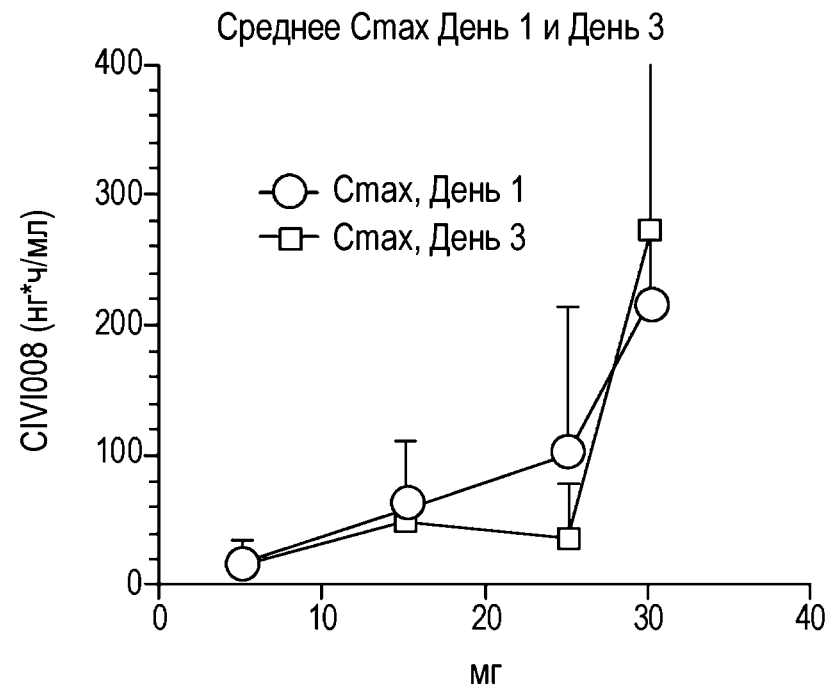
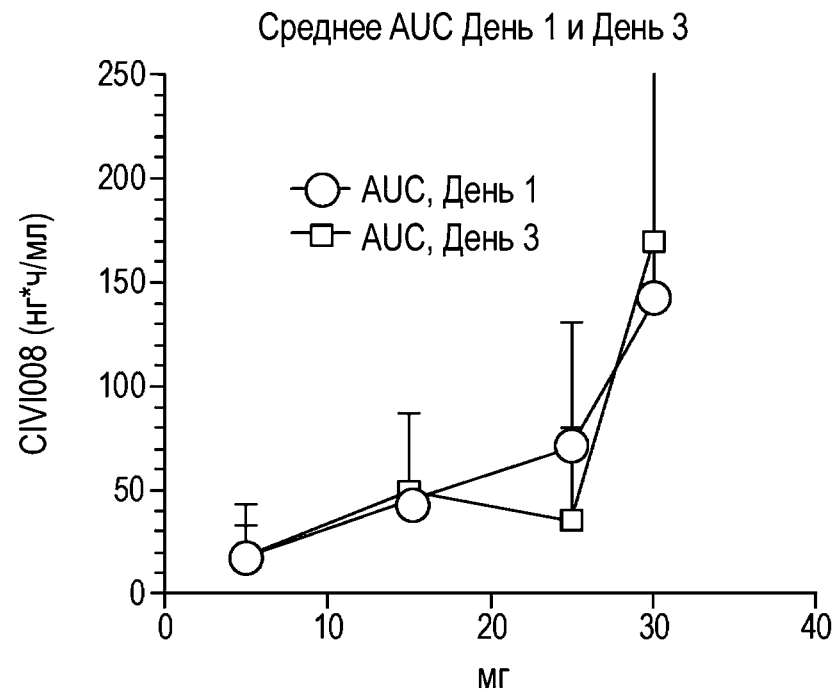
| | Кол. ЖИВОТНЫХ | Среднее AUC_{0-5} (нг*мл*ч) | SD | Среднее C_{max} (нг/мл) | SD |
|----------------|------------------|----------------------------------|------|------------------------------|------|
| CIVI008/SNAC | 6 | 67,1 | 50,7 | 50,7 | 52,3 |
| CIVI008/5-CNAC | 10 | 122,5 | 98,6 | 106,9 | 91,2 |

Фиг. 15



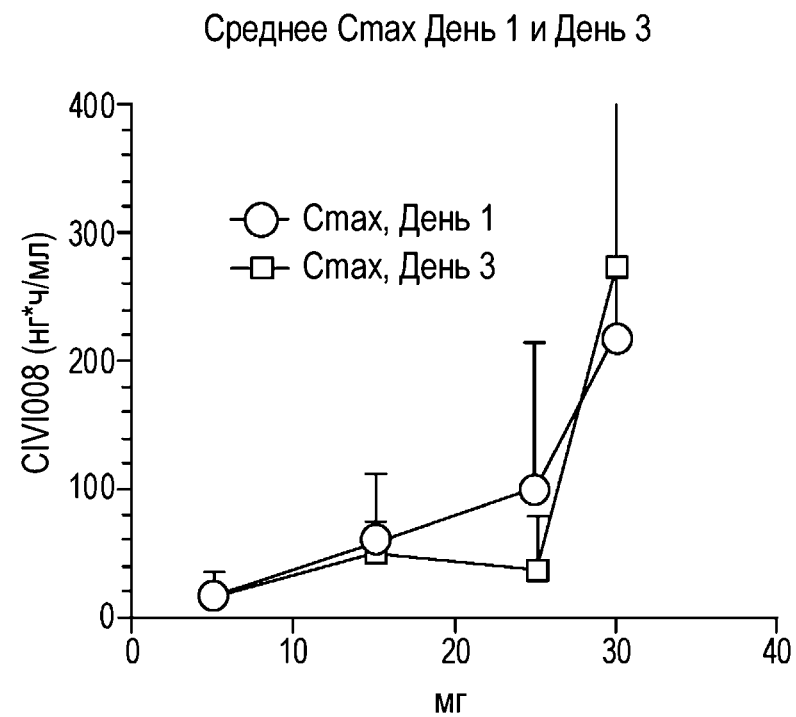
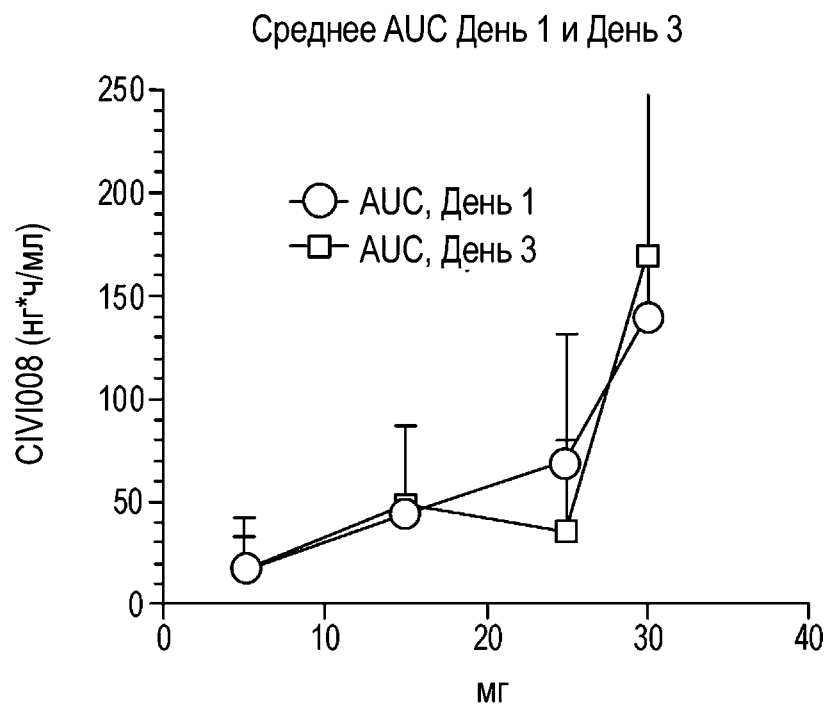
| | Кол. капсул | Кол. животных | Среднее AUC_{0-5} (нг*мл*ч) | SD | Среднее C_{max} (нг/мл) | SD |
|----------|-------------|---------------|----------------------------------|-------|------------------------------|-------|
| Группа В | 2 | 10 | 97,0 | 87,9 | 60,8 | 64,6 |
| Группа С | 1 | 10 | 144,8 | 101,2 | 116,9 | 114,1 |

Фиг. 16



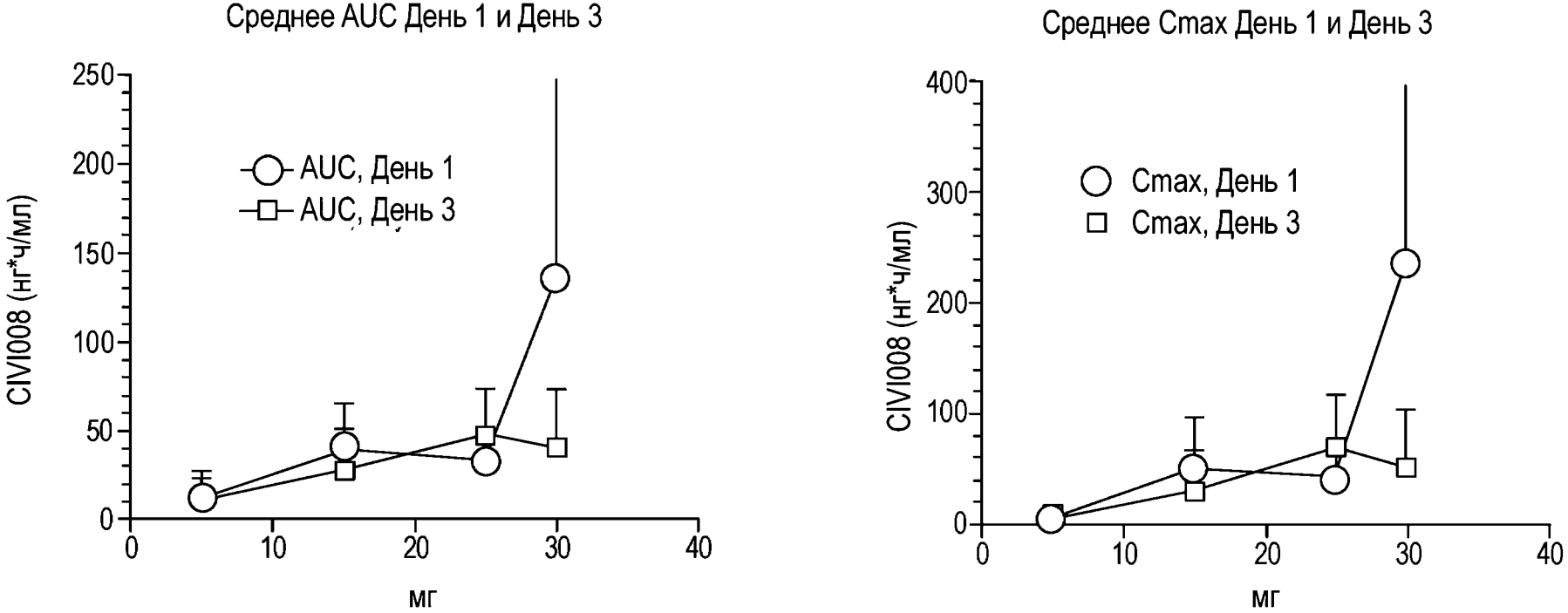
Фиг. 17

Сухая смесь

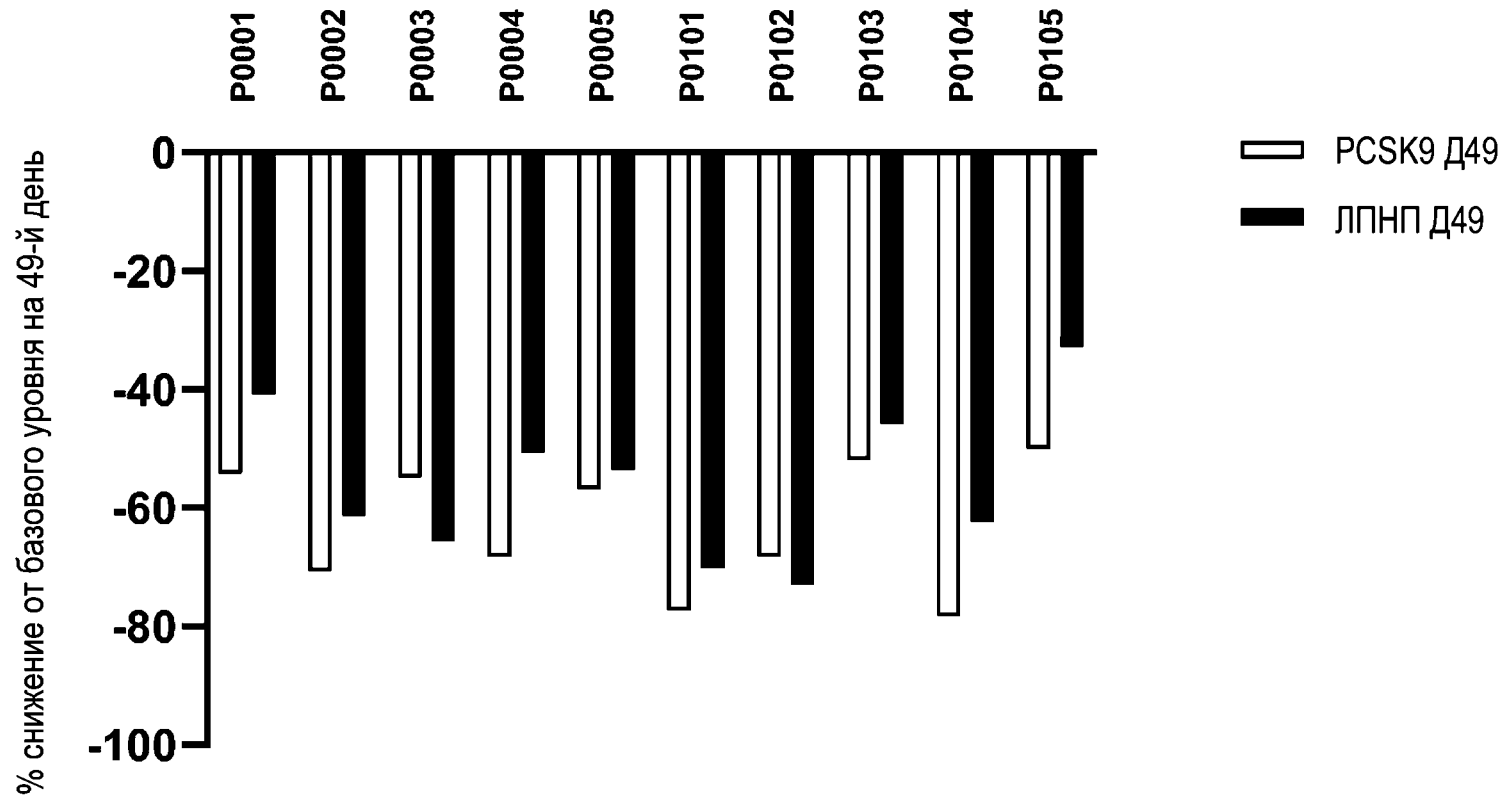


Фиг. 18А

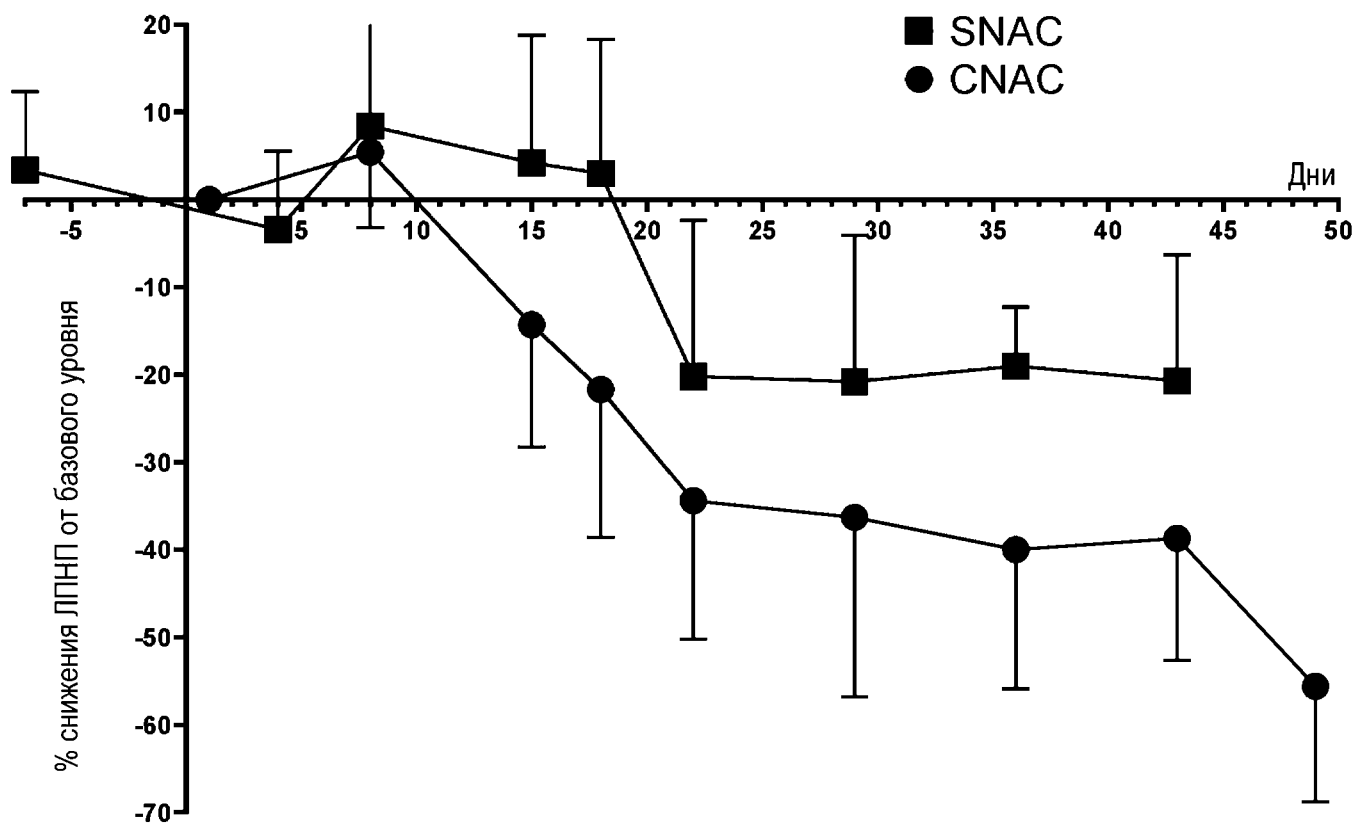
Лиофилизация



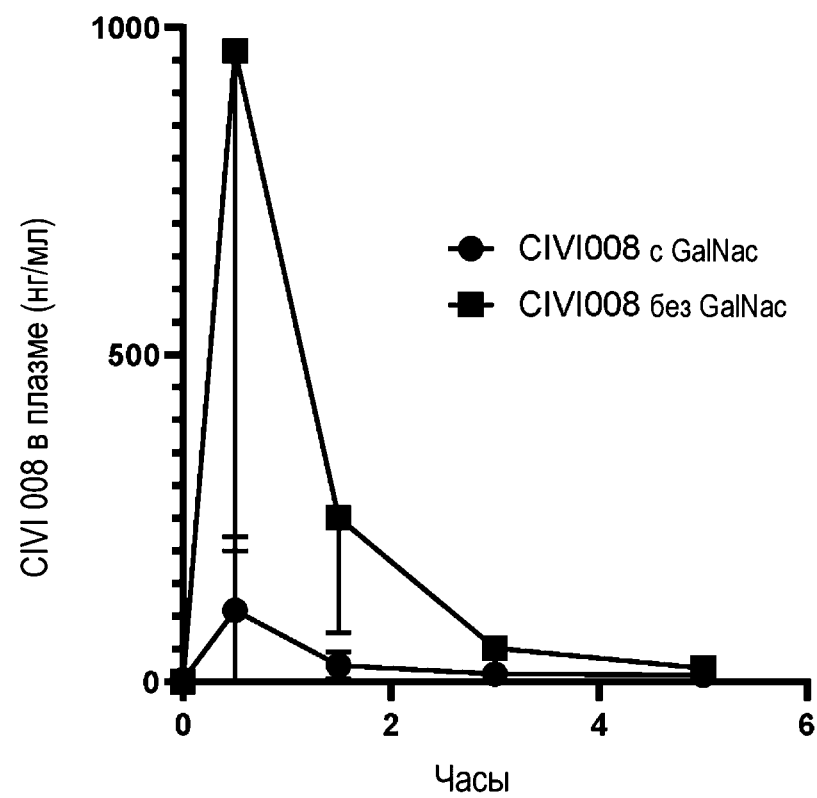
Фиг. 18В



Фиг. 19

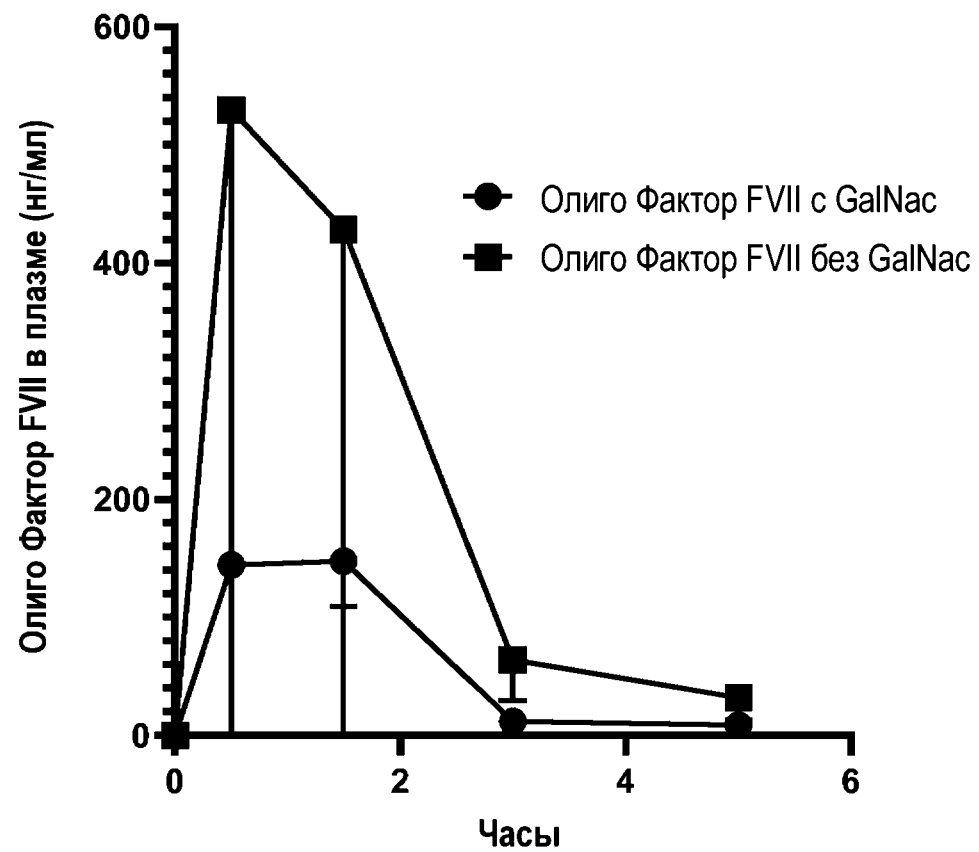


Фиг. 20



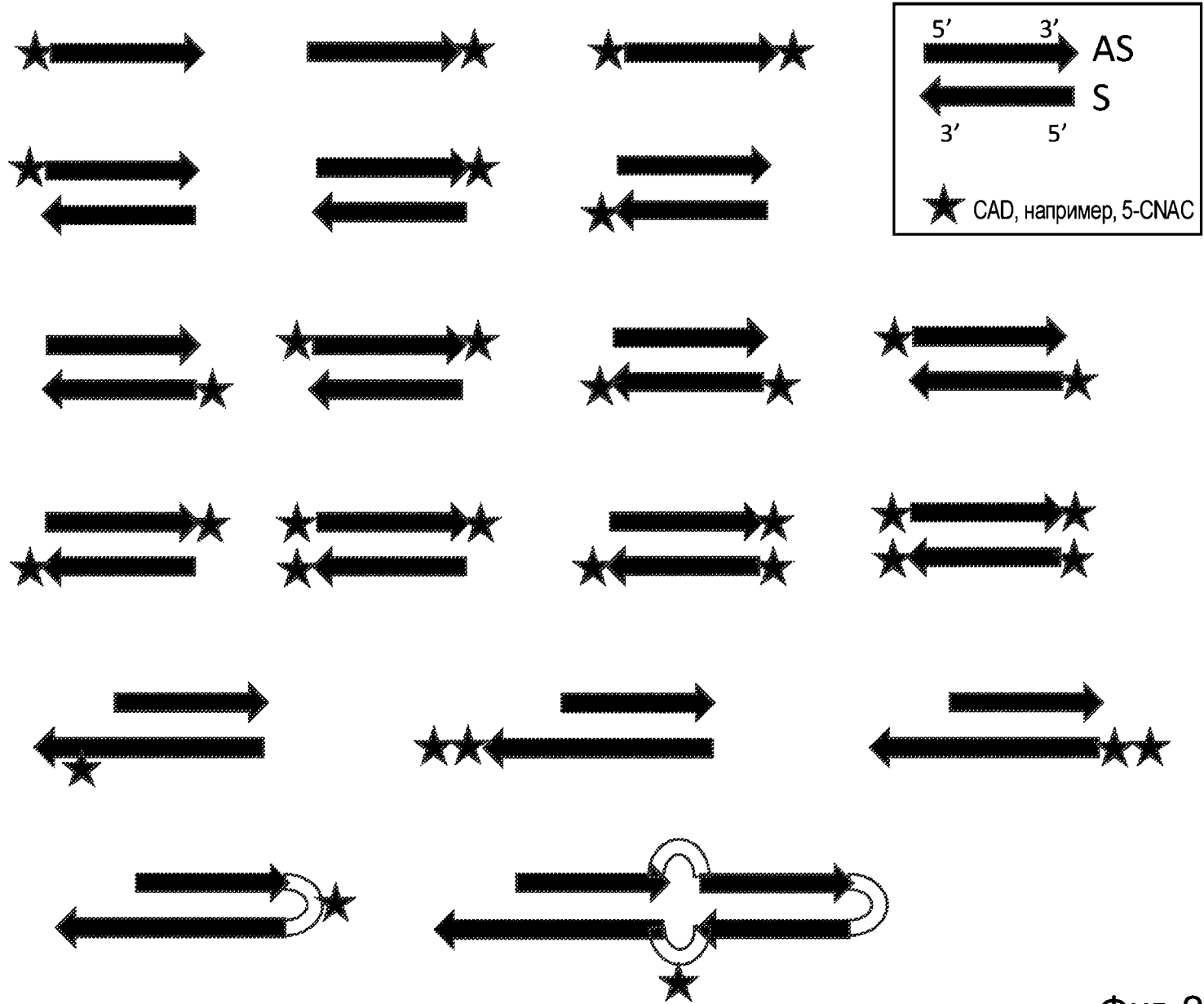
| | Кол. животных | Среднее AUC ₀₋₅ (нг*мл*ч) | SD | Среднее C _{max} (нг/мл) | SD | T _{max} (часы) |
|---------------------|---------------|--------------------------------------|-------|----------------------------------|-------|-------------------------|
| CIVI 008 с GalNac | 10 | 144,8 | 101,2 | 116,9 | 114,1 | 0,5-1,5 |
| CIVI 008 без GalNac | 10 | 1147,7 | 756,3 | 968,0 | 760,4 | 0,5-1,5 |

Фиг. 21



| | Кол. животных | Среднее AUC ₀₋₅ (нг*мл*ч) | SD | Среднее C _{max} (нг/мл) | SD | T _{max} (часы) |
|------------------------------|---------------|--------------------------------------|-------|----------------------------------|-------|-------------------------|
| Олиго Фактор FVII с GalNac | 10 | 322,5 | 358,6 | 184,9 | 179,2 | 0,5-1,5 |
| Олиго Фактор FVII без GalNac | 8 | 1109,5 | 811,1 | 743,3 | 646,4 | 0,5-1,5 |

Фиг. 22



Фиг. 23