

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491606 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.10.08

(51) Int. Cl. C12N 15/113 (2010.01)

(22) Дата подачи заявки
2023.02.08

(54) ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ИНГИБИРОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ LPA

(31) 63/308,167; 63/320,381; 63/395,246;
63/420,195

(72) Изобретатель:

Райдер Дэвид (DE), Свердлов
Даниэль, Кампион Жиль, Скримджер
Элисон, Рамбаран Кёртис, Уилсон
Розамунд (GB), Махачек Магтиас,
Шультесс Паскаль, Уэйд Джеймс (CH)

(32) 2022.02.09; 2022.03.16; 2022.08.04;
2022.10.28

(33) US

(86) PCT/EP2023/053136

(87) WO 2023/152194 2023.08.17

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(71) Заявитель:

САЙЛЕНС ТЕРАПЬЮТИКС ГМБХ
(DE)

(57) Настоящее изобретение относится к терапевтическому ингибированию экспрессии гена LPA и, в частности, к эффективным дозам и режимам дозирования для терапевтического применения молекулы SLN360 при профилактике или лечении состояний, связанных с повышенными уровнями Lp(a). Такие состояния включают инсульт, атеросклероз, тромбоз и сердечно-сосудистые заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца и стеноз аорты.

A1

202491606

202491606

A1

ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ИНГИБИРОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ *LPA*

Область техники

Настоящее изобретение относится к терапевтическому ингибированию экспрессии гена *LPA* и, в частности, к эффективным дозам и режимам дозирования для терапевтического применения молекулы SLN360 при профилактике или лечении состояний, связанных с повышенными уровнями Lp(a). Такие состояния включают инсульт, атеросклероз, тромбоз и сердечно-сосудистые заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца и стеноз аорты.

10

Уровень техники

Липопротеин(a) [Lp(a)] давно признан генетически обусловленным независимым фактором риска атеротромботических сердечно-сосудистых заболеваний.¹ Исследования с менделевской рандомизацией последовательно демонстрируют причинно-следственную связь между концентрациями Lp(a) в плазме и риском инфаркта миокарда, инсульта, заболевания периферических артерий и сердечно-сосудистой смерти.² Пациенты с концентрациями Lp(a) в самом высоком дециле (приблизительно 350 нмоль/л) имеют пожизненный риск сердечно-сосудистых заболеваний, эквивалентный семейной гиперхолестеринемии.³⁻⁴ Повышенные уровни Lp(a) также связаны с кальцификацией клапана аорты, развитием и более быстрым прогрессированием стеноза клапана аорты и более высокой скоростью замены клапана аорты.⁵⁻⁶ Хотя некоторые средства лечения обеспечивают умеренные эффекты снижения Lp(a), такие как введение ниацина или ингибиторов PCSK9, в настоящее время нет лекарственных средств для лечения повышенных концентраций Lp(a), получивших одобрение регулирующих органов.

25

Ген *LPA* кодирует аполипопротеин(a), [apo(a)], доминантный и ограничивающий скорость компонент в печеночном синтезе частицы Lp(a).⁷ В течение нескольких лет предпринимаются усилия по разработке нацеленных на РНК терапевтических средств, которые снижают печеночную продукцию apo(a) и, таким образом, снижают концентрации Lp(a) в плазме. Предыдущие исследования фазы 1 и 2 продемонстрировали, что антисмысловый олигонуклеотид (ASO), пелакарсен, может снижать концентрации Lp(a) в плазме до 80% при еженедельном введении.⁸

30

SLN360 представляет собой короткую интерферирующую РНК (киРНК) для нацеливания на информационную РНК *LPA*. SLN360 представляет собой 19-мерную киРНК, ковалентно связанную с триантенным N-ацетил-галактозаминным фрагментом (GalNAc). Конъюгат GalNAc связывается с рецепторами

35

асиалогликопротеина, которые экспрессируются почти исключительно на гепатоцитах. Такой подход приводит к селективному поглощению и концентрированию SLN360 в гепатоцитах, что позволяет лекарственному средству связывать и разрушать матричную РНК, кодирующую apo(a), как описано в WO 2020/099476.

Краткое описание изобретения

В первом аспекте изобретение относится к SLN360 для применения в профилактике или лечении состояния, связанного с повышенными уровнями Lp(a), где указанный SLN360 предназначен для введения в индивидуальной дозе от 100 мг до 600 мг.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен способ профилактики или лечения состояния, связанного с повышенными уровнями Lp(a) у нуждающегося в этом субъекта, при этом указанный SLN360 вводят в индивидуальной дозе от 100 мг до 600 мг.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено применение SLN360 для получения лекарственного средства или фармацевтической композиции для профилактики или лечения состояния, связанного с повышенными уровнями Lp(a), где указанный SLN360 предназначен для введения в индивидуальной дозе от 100 мг до 600 мг.

Таким образом, во всех аспектах индивидуальная доза может обеспечивать SLN360 в количестве, например:

100-600 мг, 125-600 мг, 150-600 мг, 175-600 мг, 200-600 мг, 225-600 мг, 250-600 мг, 275-600 мг, 300-600 мг, 325-600 мг, 350-600 мг, 375-600 мг, 400-600 мг, 425-600 мг, 450-600 мг, 475-600 мг, 500-600 мг, 525-600 мг, 550-600 мг или 575-600 мг;

100-575 мг, 125-575 мг, 150-575 мг, 175-575 мг, 200-575 мг, 225-575 мг, 250-575 мг, 275-575 мг, 300-575 мг, 325-575 мг, 350-575 мг, 375-575 мг, 400-575 мг, 425-575 мг, 450-575 мг, 475-575 мг, 500-575 мг, 525-575 мг или 550-575 мг;

100-550 мг, 125-550 мг, 150-550 мг, 175-550 мг, 200-550 мг, 225-550 мг, 250-550 мг, 275-550 мг, 300-550 мг, 325-550 мг, 350-550 мг, 375-550 мг, 400-550 мг, 425-550 мг, 450-550 мг, 475-550 мг, 500-550 мг или 525-550 мг;

- 100-525 мг, 125-525 мг, 150-525 мг, 175-525 мг, 200-525 мг, 225-525 мг, 250-525 мг,
275-525 мг, 300-525 мг, 325-525 мг, 350-525 мг, 375-525 мг, 400-525 мг, 425-525 мг,
450-525 мг, 475-525 мг или 500-525 мг;
- 100-500 мг, 125-500 мг, 150-500 мг, 175-500 мг, 200-500 мг, 225-500 мг, 250-500 мг,
5 275-500 мг, 300-500 мг, 325-500 мг, 350-500 мг, 375-500 мг, 400-500 мг, 425-500 мг,
450-500 мг или 475-500 мг;
- 100-475 мг, 125-475 мг, 150-475 мг, 175-475 мг, 200-475 мг, 225-475 мг, 250-475 мг,
275-475 мг, 300-475 мг, 325-475 мг, 350-475 мг, 375-475 мг, 400-475 мг, 425-475 мг
или 450-475 мг;
- 10 100-450 мг, 125-450 мг, 150-450 мг, 175-450 мг, 200-450 мг, 225-450 мг, 250-450 мг,
275-450 мг, 300-450 мг, 325-450 мг, 350-450 мг, 375-450 мг, 400-450 мг или 425-450
мг;
- 100-425 мг, 125-425 мг, 150-425 мг, 175-425 мг, 200-425 мг, 225-425 мг, 250-425 мг,
275-425 мг, 300-425 мг, 325-425 мг, 350-425 мг, 375-425 мг или 400-425 мг;
- 15 100-400 мг, 125-400 мг, 150-400 мг, 175-400 мг, 200-400 мг, 225-400 мг, 250-400 мг,
275-400 мг, 300-400 мг, 325-400 мг, 350-400 мг или 375-400 мг;
- 100-375 мг, 125-375 мг, 150-375 мг, 175-375 мг, 200-375 мг, 225-375 мг, 250-375 мг,
275-375 мг, 300-375 мг, 325-375 мг или 350-375 мг;
- 100-350 мг, 125-350 мг, 150-350 мг, 175-350 мг, 200-350 мг, 225-350 мг, 250-350 мг,
20 275-350 мг, 300-350 мг или 325-350 мг;
- 100-325 мг, 125-325 мг, 150-325 мг, 175-325 мг, 200-325 мг, 225-325 мг, 250-325 мг,
275-325 мг или 300-325 мг;
- 100-300 мг, 125-300 мг, 150-300 мг, 175-300 мг, 200-300 мг, 225-300 мг, 250-300 мг
или 275-300 мг;
- 25 100-275 мг, 125-275 мг, 150-275 мг, 175-275 мг, 200-275 мг, 225-275 мг или 250-275
мг;
- 100-250 мг, 125-250 мг, 150-250 мг, 175-250 мг, 200-250 мг или 225-250 мг;
- 100-225 мг, 125-225 мг, 150-225 мг, 175-225 мг или 200-225 мг;
- 100-200 мг, 125-200 мг, 150-200 мг или 175-200 мг;
- 30 100-175 мг, 125-175 мг или 150-175 мг;

100-150 мг или 125-150 мг; или

100-125 мг.

Может быть желательно, чтобы индивидуальная доза обеспечивала SLN360 в

5 количестве от 300 мг до 600 мг, например:

300-600 мг, 325-600 мг, 350-600 мг, 375-600 мг, 400-600 мг, 425-600 мг, 450-600 мг,
475-600 мг, 500-600 мг, 525-600 мг, 550-600 мг или 575-600 мг;

300-575 мг, 325-575 мг, 350-575 мг, 375-575 мг, 400-575 мг, 425-575 мг, 450-575 мг,
475-575 мг, 500-575 мг, 525-575 мг или 550-575 мг;

10 300-550 мг, 325-550 мг, 350-550 мг, 375-550 мг, 400-550 мг, 425-550 мг, 450-550 мг,
475-550 мг, 500-550 мг или 525-550 мг;

300-525 мг, 325-525 мг, 350-525 мг, 375-525 мг, 400-525 мг, 425-525 мг, 450-525 мг,
475-525 мг или 500-525 мг;

15 300-500 мг, 325-500 мг, 350-500 мг, 375-500 мг, 400-500 мг, 425-500 мг, 450-500 мг
или 475-500 мг;

300-475 мг, 325-475 мг, 350-475 мг, 375-475 мг, 400-475 мг, 425-475 мг или 450-475
мг;

300-450 мг, 325-450 мг, 350-450 мг, 375-450 мг, 400-450 мг или 425-450 мг;

300-425 мг, 325-425 мг, 350-425 мг, 375-425 мг или 400-425 мг;

20 300-400 мг, 325-400 мг, 350-400 мг или 375-400 мг;

300-375 мг, 325-375 мг или 350-375 мг;

300-350 мг или 325-350 мг; или

300-325 мг.

Например, индивидуальная доза может обеспечивать SLN360 в количестве

25 примерно 100 мг, примерно 125 мг, примерно 150 мг, примерно 175 мг, примерно
200 мг, примерно 225 мг, примерно 250 мг, примерно 275 мг, примерно 300 мг,
примерно 325 мг, примерно 350 мг, примерно 375 мг, примерно 400 мг, примерно
425 мг, примерно 450 мг, примерно 475 мг, примерно 500 мг, примерно 525 мг,
примерно 550 мг, примерно 575 мг или примерно 600 мг.

Термин «примерно» по отношению к числовому значению следует понимать как означающий +/- 10%, например, +/- 5%.

Таким образом, индивидуальная доза может обеспечивать SLN360 в количестве 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 525 мг, 550 мг, 575 мг или 600 мг.

Согласно определенным вариантам реализации индивидуальная доза предпочтительно обеспечивает SLN360 в количестве 300 мг или в количестве 450 мг.

Понятно, что количество SLN360, подлежащее введению в индивидуальной дозе, обычно не зависит от массы тела субъекта-реципиента.

Может быть желательным, чтобы SLN360 вводили субъекту с использованием режима дозирования, содержащего множество или курс доз.

Как правило, введение в режиме дозирования будет осуществляться один раз в месяц или реже, например, раз в 2 месяца, раз в 3 месяца, раз в 4 месяца (один раз в 4 месяца), раз в 5 месяцев (один раз в 5 месяцев), раз в 6 месяцев один (один раз в 6 месяцев), раз в 7 месяцев (один раз в 7 месяцев), раз в 8 месяцев (один раз в 8 месяцев), раз в 9 месяцев (один раз в 9 месяцев), раз в 10 месяцев (один раз в 10 месяцев), раз в 11 месяцев (один раз в 11 месяцев) или раз в 12 месяцев (один раз в 12 месяцев).

Согласно определенным вариантам реализации введение в режиме дозирования предпочтительно осуществляют раз в 4 месяца или раз в 6 месяцев.

Согласно определенным вариантам реализации индивидуальная доза предпочтительно обеспечивает SLN360 в количестве 300 мг, и введение в режиме дозирования осуществляют каждые 4 месяца.

Согласно определенным вариантам реализации индивидуальная доза предпочтительно обеспечивает SLN360 в количестве 300 мг, и введение в режиме дозирования осуществляют раз в 6 месяцев.

Согласно определенным вариантам реализации индивидуальная доза предпочтительно обеспечивает SLN360 в количестве 450 мг, и введение в режиме дозирования осуществляют раз в 6 месяцев.

Таким образом, интервал между последовательными дозами обычно составляет один или более месяцев. Например, интервал между дозами может составлять по

меньшей мере 1 месяц, по меньшей мере 2 месяца, по меньшей мере 3 месяца, по меньшей мере 4 месяца, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев или по
5 меньшей мере 12 месяцев.

Согласно определенным вариантам реализации интервал может предпочтительно составлять по меньшей мере 4 месяца или по меньшей мере 6 месяцев.

Согласно определенным вариантам реализации индивидуальная доза обеспечивает SLN360 предпочтительно в количестве 300 мг, и интервал между
10 последовательными дозами предпочтительно составляет по меньшей мере 4 месяца.

Согласно определенным вариантам реализации индивидуальная доза предпочтительно обеспечивает SLN360 в количестве 300 мг, и интервал между последовательными дозами предпочтительно составляет по меньшей мере 6
15 месяцев.

Согласно определенным вариантам реализации индивидуальная доза предпочтительно обеспечивает SLN360 в количестве 450 мг, и интервал между последовательными дозами предпочтительно составляет по меньшей мере 6
месяцев.

20 Например, интервал может составлять 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев или 12 месяцев.

Согласно определенным вариантам реализации интервал может предпочтительно составлять 4 месяца или 6 месяцев.

25 Согласно определенным вариантам реализации индивидуальная доза предпочтительно обеспечивает SLN360 в количестве 300 мг, и интервал между последовательными дозами предпочтительно составляет 4 месяца.

Согласно определенным вариантам реализации индивидуальная доза предпочтительно обеспечивает SLN360 в количестве 300 мг, и интервал между
30 последовательными дозами предпочтительно составляет 6 месяцев.

Согласно определенным вариантам реализации индивидуальная доза предпочтительно обеспечивает SLN360 в количестве 450 мг, и интервал между последовательными дозами предпочтительно составляет 6 месяцев.

5 В контексте настоящего изобретения месяц может представлять собой календарный месяц или период от 28 до 31 дня, например, период 30 дней. Однако понятно, что дозирование с интервалом, составляющим точно месяц, может быть неосуществимым для какого-либо отдельного субъекта. Таким образом, последовательные дозы могут быть разделены соответствующим количеством месяцев, плюс или минус 7 дней, например, плюс или минус 5 дней, например, плюс
10 или минус 3 дня, например, плюс или минус 2 дня, например, плюс или минус 1 день.

Таким образом, если указано ежемесячное введение дозы, последовательные дозы могут быть разделены 1 календарным месяцем или 30 днями, плюс или минус 7 дней, например, плюс или минус 5 дней, например, плюс или минус 3 дня,
15 например, плюс или минус 2 дня, например, плюс или минус 1 день;

если указано введение дозы раз в 2 месяца, последовательные дозы могут быть разделены 2 календарными месяцами или 60 днями, плюс или минус 7 дней, например, плюс или минус 5 дней, например, плюс или минус 3 дня, например, плюс или минус 2 дня, например, плюс или минус 1 день;

20 если указана дозировка раз в 3 месяца, последовательные дозы могут быть разделены 3 календарными месяцами или 90 днями, плюс или минус 7 дней, например, плюс или минус 5 дней, например, плюс или минус 3 дня, например, плюс или минус 2 дня, например, плюс или минус 1 день;

25 если указано введение дозы раз в 4 месяца, последовательные дозы могут быть разделены 4 календарными месяцами или 120 днями, плюс или минус 7 дней, например, плюс или минус 5 дней, например, плюс или минус 3 дня, например, плюс или минус 2 дня, например, плюс или минус 1 день;

30 если указано введение дозы раз в 5 месяцев, последовательные дозы могут быть разделены 5 календарными месяцами или 150 днями, плюс или минус 7 дней, например, плюс или минус 5 дней, например, плюс или минус 3 дня, например, плюс или минус 2 дня, например, плюс или минус 1 день;

если указано введение дозы раз в 6 месяцев, последовательные дозы могут быть разделены 6 календарными месяцами или 180 днями, плюс или минус 7 дней,

например, плюс или минус 5 дней, например, плюс или минус 3 дня, например, плюс или минус 2 дня, например, плюс или минус 1 день;

- если указано введение дозы раз в 7 месяцев, последовательные дозы могут быть разделены 7 календарными месяцами или 210 днями, плюс или минус 7 дней,
- 5 например, плюс или минус 5 дней, например, плюс или минус 3 дня, например, плюс или минус 2 дня, например, плюс или минус 1 день;

- если указано введение дозы раз в 8 месяцев, последовательные дозы могут быть разделены 8 календарными месяцами или 240 днями, плюс или минус 7 дней,
- 10 например, плюс или минус 5 дней, например, плюс или минус 3 дня, например, плюс или минус 2 дня, например, плюс или минус 1 день;

- если указано введение дозы раз в 9 месяцев, последовательные дозы могут быть разделены 9 календарными месяцами или 270 днями, плюс или минус 7 дней,
- например, плюс или минус 5 дней, например, плюс или минус 3 дня, например, плюс или минус 2 дня, например, плюс или минус 1 день;

- 15 если указана дозировка раз в 10 месяцев, последовательные дозы могут быть разделены на 10 календарных месяцев или 300 дней, плюс или минус 7 дней, например, плюс или минус 5 дней, например, плюс или минус 3 дня, например, плюс или минус 2 дня, например, плюс или минус 1 день;

- 20 если указана дозировка раз в 11 месяцев, последовательные дозы могут быть разделены на 11 календарных месяцев или 330 дней, плюс или минус 7 дней, например, плюс или минус 5 дней, например, плюс или минус 3 дня, например, плюс или минус 2 дня, например, плюс или минус 1 день;

- 25 где указано введение дозы каждые 12 месяцев, последовательные дозы могут быть разделены 365 днями или 12 календарными месяцами, плюс или минус 7 дней, например, плюс или минус 5 дней, например, плюс или минус 3 дня, например, плюс или минус 2 дня, например, плюс или минус 1 день.

В некоторых вариантах реализации SLN360 вводят субъекту с использованием режима дозирования, включающего, например, первую дозу, вторую дозу, третью дозу и необязательно одну или более последующих доз.

- 30 Интервал между первыми двумя дозами может составлять 4 недели, а интервал между второй и третьей дозами и между любыми последующими дозами может составлять 5 недель.

Интервал между первыми двумя дозами может составлять 1 неделю, а интервал между второй и третьей дозами и между любыми последующими дозами может составлять 5 недель.

5 Интервал между первыми двумя дозами может составлять 1 неделю, а интервал между второй и третьей дозами и между любыми последующими дозами может составлять 6 недель.

В определенных вариантах реализации интервал между первыми двумя дозами составляет 4 недели, а интервал между второй и третьей дозами и между любыми последующими дозами может составлять 6 недель.

10 В определенных вариантах реализации интервал между первыми двумя дозами составляет 3 недели, а интервал между второй и третьей дозами и между любыми последующими дозами может составлять 4 недели.

15 В определенных вариантах реализации интервал между первыми двумя дозами составляет 3 недели, а интервал между второй и третьей дозами и между любыми последующими дозами может составлять 6 недель.

В определенных вариантах реализации интервал между первыми двумя дозами составляет 2 недели, а интервал между второй и третьей дозами и между любыми последующими дозами может составлять 4 недели.

20 В определенных вариантах реализации интервал между первыми двумя дозами составляет 2 недели, а интервал между второй и третьей дозами и между любыми последующими дозами может составлять 6 недель.

25 Первая доза обеспечивает SLN360 в количестве 100 мг – 600 мг, а вторая, третья и любая последующая доза обеспечивает SLN360 в количестве 200 мг – 600 мг. В некоторых вариантах реализации первая доза обеспечивает SLN360 в количестве 200 мг, а вторая, третья и любая последующая доза обеспечивает SLN360 в количестве 200 мг.

В некоторых вариантах реализации первая доза обеспечивает SLN360 в количестве 200 мг, а вторая, третья и любая последующая доза обеспечивает SLN360 в количестве 300 мг.

30 Согласно определенным вариантам реализации первая доза обеспечивает SLN360 в количестве 200 мг, а вторая, третья и любая последующая доза обеспечивает SLN360 в количестве 450 мг.

В некоторых вариантах реализации первая доза обеспечивает SLN360 в количестве 300 мг, а вторая, третья и любая последующая доза обеспечивает SLN360 в количестве 200 мг.

5 В некоторых вариантах реализации первая доза обеспечивает SLN360 в количестве 300 мг, а вторая, третья и любая последующая доза обеспечивает SLN360 в количестве 300 мг.

В некоторых вариантах реализации первая доза обеспечивает SLN360 в количестве 300 мг, а вторая, третья и любая последующая доза обеспечивает SLN360 в количестве 450 мг.

10 Согласно определенным вариантам реализации первая доза обеспечивает SLN360 в количестве 450 мг, а вторая, третья и любая последующая доза обеспечивает SLN360 в количестве 200 мг.

15 В некоторых вариантах реализации первая доза обеспечивает SLN360 в количестве 450 мг, а вторая, третья и любая последующая доза обеспечивает SLN360 в количестве 300 мг.

В некоторых вариантах реализации первая доза обеспечивает SLN360 в количестве 450 мг, а вторая, третья и любая последующая доза обеспечивает SLN360 в количестве 450 мг.

20 В некоторых вариантах реализации интервал между первыми двумя дозами составляет 4 недели, а интервал между второй и третьей дозами и между любыми последующими дозами составляет 6 недель, при этом первая доза обеспечивает SLN360 в количестве 200 мг, а вторая, третья и любая последующая доза обеспечивает SLN360 в количестве 200 мг.

25 В некоторых вариантах реализации изобретения интервал между первыми двумя дозами составляет 4 недели, а интервал между второй и третьей дозами и между любыми последующими дозами составляет 6 недель, при этом первая доза обеспечивает SLN360 в количестве 200 мг, а вторая, третья и любая последующая доза обеспечивает SLN360 в количестве 300 мг.

30 В некоторых вариантах реализации изобретения интервал между первыми двумя дозами составляет 4 недели, а интервал между второй и третьей дозами и между любыми последующими дозами составляет 6 недель, при этом первая доза обеспечивает SLN360 в количестве 200 мг, а вторая, третья и любая последующая доза обеспечивает SLN360 в количестве 450 мг.

В некоторых вариантах реализации изобретения интервал между первыми двумя дозами составляет 3 недели, а интервал между второй и третьей дозами и между любыми последующими дозами составляет 4 недели, при этом первая доза обеспечивает SLN360 в количестве 450 мг, а вторая, третья и любая последующая
5 доза обеспечивает SLN360 в количестве 300 мг.

В некоторых вариантах реализации изобретения интервал между первыми двумя дозами составляет 3 недели, а интервал между второй и третьей дозами и между любыми последующими дозами составляет 4 недели, при этом первая доза обеспечивает SLN360 в количестве 450 мг, а вторая, третья и любая последующая
10 доза обеспечивает SLN360 в количестве 450 мг.

В некоторых вариантах реализации изобретения интервал между первыми двумя дозами составляет 2 недели, в то время интервал между второй и третьей дозами, и также между любыми последующими дозами составляет 4 недели, при этом первая доза обеспечивает SLN360 в количестве 200 мг, а вторая, третья и любая
15 последующая доза обеспечивает SLN360 в количестве 200 мг.

В некоторых вариантах реализации изобретения интервал между первыми двумя дозами составляет 2 недели, а интервал между второй и третьей дозами и между любыми последующими дозами составляет 4 недели, при этом первая доза обеспечивает SLN360 в количестве 200 мг, а вторая, третья и любая последующая
20 доза обеспечивает SLN360 в количестве 300 мг.

В некоторых вариантах реализации изобретения интервал между первыми двумя дозами составляет 2 недели, а интервал между второй и третьей дозами и между любыми последующими дозами составляет 4 недели, при этом первая доза обеспечивает SLN360 в количестве 200 мг, а вторая, третья и любая последующая
25 доза обеспечивает SLN360 в количестве 450 мг.

В некоторых вариантах реализации изобретения интервал между первыми двумя дозами составляет 2 недели, а интервал между второй и третьей дозами и между любыми последующими дозами составляет 4 недели, при этом первая доза обеспечивает SLN360 в количестве 300 мг, а вторая, третья и любая последующая
30 доза обеспечивает SLN360 в количестве 200 мг.

В некоторых вариантах реализации изобретения интервал между первыми двумя дозами составляет 2 недели, а интервал между второй и третьей дозами и между любыми последующими дозами составляет 4 недели, при этом первая доза

обеспечивает SLN360 в количестве 300 мг, а вторая, третья и любая последующая доза обеспечивает SLN360 в количестве 300 мг.

5 В некоторых вариантах реализации изобретения интервал между первыми двумя дозами составляет 2 недели, а интервал между второй и третьей дозами и между любыми последующими дозами составляет 4 недели, при этом первая доза обеспечивает SLN360 в количестве 300 мг, а вторая, третья и любая последующая доза обеспечивает SLN360 в количестве 450 мг.

10 В некоторых вариантах реализации изобретения интервал между первыми двумя дозами составляет 2 недели, а интервал между второй и третьей дозами и между любыми последующими дозами составляет 4 недели, при этом первая доза обеспечивает SLN360 в количестве 450 мг, а вторая, третья и любая последующая доза обеспечивает SLN360 в количестве 200 мг.

15 В некоторых вариантах реализации изобретения интервал между первыми двумя дозами составляет 2 недели, а интервал между второй и третьей дозами и между любыми последующими дозами составляет 4 недели, при этом первая доза обеспечивает SLN360 в количестве 450 мг, а вторая, третья и любая последующая доза обеспечивает SLN360 в количестве 300 мг.

20 В некоторых вариантах реализации изобретения интервал между первыми двумя дозами составляет 2 недели, а интервал между второй и третьей дозами и между любыми последующими дозами составляет 4 недели, при этом первая доза обеспечивает SLN360 в количестве 450 мг, а вторая, третья и любая последующая доза обеспечивает SLN360 в количестве 450 мг.

25 В некоторых вариантах реализации изобретения интервал между первыми двумя дозами составляет 2 недели, а интервал между второй и третьей дозами, и между любыми последующими дозами составляет 6 недель, при этом первая доза обеспечивает SLN360 в количестве 200 мг, а вторая, третья и любая последующая доза обеспечивает SLN360 в количестве 200 мг.

30 В некоторых вариантах реализации изобретения интервал между первыми двумя дозами составляет 2 недели, а интервал между второй и третьей дозами и между любыми последующими дозами составляет 6 недель, при этом первая доза обеспечивает SLN360 в количестве 200 мг, а вторая, третья и любая последующая доза обеспечивает SLN360 в количестве 300 мг.

обеспечивает SLN360 в количестве 450 мг, а вторая, третья и любая последующая доза обеспечивает SLN360 в количестве 450 мг.

5 В некоторых вариантах реализации изобретения интервал между первыми двумя дозами составляет 3 недели, при этом интервал между второй и третьей дозами, и между любыми последующими дозами составляет 6 недель, при этом первая доза обеспечивает SLN360 в количестве 200 мг, а вторая, третья и любая последующая доза обеспечивает SLN360 в количестве 200 мг.

10 В некоторых вариантах реализации изобретения интервал между первыми двумя дозами составляет 3 недели, а интервал между второй и третьей дозами и между любыми последующими дозами составляет 6 недель, при этом первая доза обеспечивает SLN360 в количестве 200 мг, а вторая, третья и любая последующая доза обеспечивает SLN360 в количестве 300 мг.

15 В некоторых вариантах реализации изобретения интервал между первыми двумя дозами составляет 3 недели, а интервал между второй и третьей дозами и между любыми последующими дозами составляет 6 недель, при этом первая доза обеспечивает SLN360 в количестве 200 мг, а вторая, третья и любая последующая доза обеспечивает SLN360 в количестве 450 мг.

20 В некоторых вариантах реализации изобретения интервал между первыми двумя дозами составляет 3 недели, а интервал между второй и третьей дозами и между любыми последующими дозами составляет 6 недель, при этом первая доза обеспечивает SLN360 в количестве 300 мг, а вторая, третья и любая последующая доза обеспечивает SLN360 в количестве 200 мг.

25 В некоторых вариантах реализации изобретения интервал между первыми двумя дозами составляет 3 недели, а интервал между второй и третьей дозами и между любыми последующими дозами составляет 6 недель, при этом первая доза обеспечивает SLN360 в количестве 300 мг, а вторая, третья и любая последующая доза обеспечивает SLN360 в количестве 300 мг.

30 В некоторых вариантах реализации изобретения интервал между первыми двумя дозами составляет 3 недели, а интервал между второй и третьей дозами и между любыми последующими дозами составляет 6 недель, при этом первая доза обеспечивает SLN360 в количестве 300 мг, а вторая, третья и любая последующая доза обеспечивает SLN360 в количестве 450 мг.

В некоторых вариантах реализации изобретения интервал между первыми двумя дозами составляет 3 недели, а интервал между второй и третьей дозами и между любыми последующими дозами составляет 6 недель, при этом первая доза обеспечивает SLN360 в количестве 450 мг, а вторая, третья и любая последующая
5 доза обеспечивает SLN360 в количестве 200 мг.

В некоторых вариантах реализации изобретения интервал между первыми двумя дозами составляет 3 недели, а интервал между второй и третьей дозами и между любыми последующими дозами составляет 6 недель, при этом первая доза обеспечивает SLN360 в количестве 450 мг, а вторая, третья и любая последующая
10 доза обеспечивает SLN360 в количестве 300 мг.

В некоторых вариантах реализации изобретения интервал между первыми двумя дозами составляет 3 недели, а интервал между второй и третьей дозами и между любыми последующими дозами составляет 6 недель, при этом первая доза обеспечивает SLN360 в количестве 450 мг, а вторая, третья и любая последующая
15 доза обеспечивает SLN360 в количестве 450 мг.

SLN360

SLN360 представляет собой двухцепочечную РНК (дцРНК) или кРНК, способную ингибировать экспрессию гена LPA человека. Без привязки к теории, полагают, что ингибирование происходит за счет РНК-интерференции.

20 SLN360 состоит из:

(i) первой (антисмысловой) цепи, имеющей последовательность:

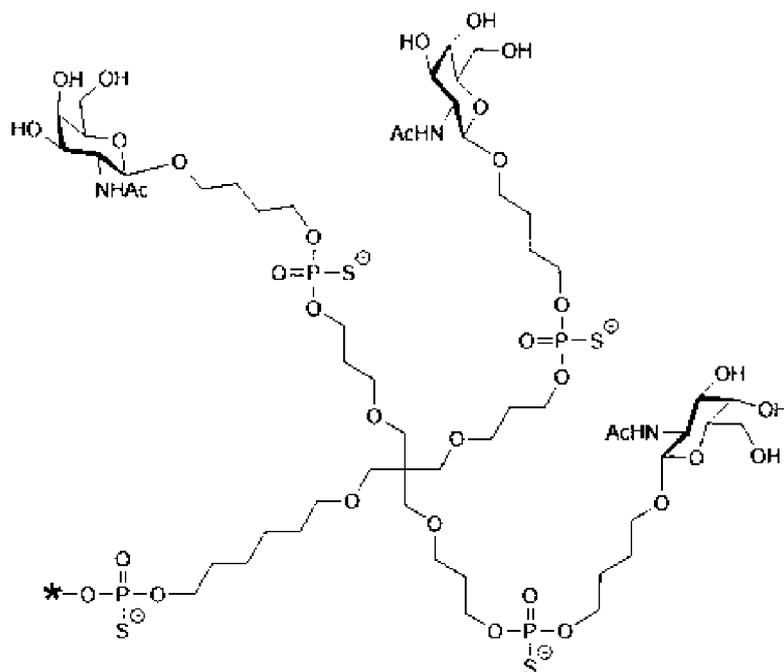
mA (ps) fU (ps) mA fA mC fU mC fU mG fU mC fC mA fU mU fA mC (ps) fC (ps) mG

и

(ii) второй (смысловой) цепи, имеющей последовательность:

25 [M]-mC mG mG mU mA mA fU fG fG mA mC mA mG mA mG mU mU (ps) mA (ps) mU

где [M] представляет собой триантенный лигандный фрагмент, соединенный с 5' - концом второй цепи и имеющий структуру:



- Таким образом, концевая тиофосфатная группа лигандного фрагмента [M] напрямую связана (через «свободную» связь, обозначенную «*») с 5'-положением 5'-концевого нуклеотида второй цепи (то есть, с 5'-углеродом 2'-О-метилрибозного фрагмента остатка mC на 5'-конце второй цепи).

В контексте приведенной выше формулы используются следующие сокращения:

Сокращение	Значение
mA, mU, mC, mG	2'-О-метилрибонуклеотид (аденин, урацил, цитозин, гуанин)
fA, fU, fC, fG	2'-фтор-рибонуклеотид (аденин, урацил, цитозин, гуанин) [Взаимозаменяем с 2'-фтор-2'-дезоксирибонуклеотидом.]
(ps)	тиофосфатная (фосфоротиоатная) связь между соседними нуклеотидами

- Если между соседними нуклеотидами конкретно не указана группа, они связаны обычной фосфодиэфирной связью. Таким образом, первая цепь содержит тиофосфатные связи между каждым из трех концевых нуклеотидов на 5'-конце и каждым из трех концевых нуклеотидов на 3'-конце (т.е. 2 тиофосфатные связи на каждом конце цепи). Другие нуклеотиды первой цепи связаны фосфодиэфирными связями. Вторая цепь содержит тиофосфатные связи между каждым из трех

концевых нуклеотидов на 3'-конце (т.е. 2 тиофосфатные связи только на 3'-конце цепи). Другие нуклеотиды первой цепи связаны фосфодиэфирными связями.

Последовательности показаны в обычном направлении от 5' к 3'.

5 Первая и вторая цепи описаны в SEQ ID NO: 165 и 164, соответственно, заявки WO 2020/099476, в которой SLN360 описывается как «конъюгат 21». Лигандный фрагмент [M] (включая его тиофосфатную связь со второй цепью) обозначен в этом документе как «[ST23 (ps)]₃ C6XLT (ps)».

Состояния

10 Состояния, связанные с повышенными уровнями липопротеина Lp(a), например, с повышенными уровнями частиц, содержащих Lp(a), включают сердечно-сосудистые заболевания и некоторые виды рака (включая рак предстательной железы).

15 Таким образом, состояние может, например, представлять собой сердечно-сосудистое заболевание (например, атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание или атеросклеротическое цереброваскулярное заболевание), такое как инсульт (например, ишемический инсульт), атеросклероз, тромбоз, ишемическая
20 болезнь сердца, стеноз аорты (например, кальциевый стеноз аорты), гиперлипидемия, дислипидемия, ишемическая болезнь сердца, заболевание периферических артерий, аневризма брюшной аорты, сердечная недостаточность (например, сердечная недостаточность, вторичная по отношению к ишемической кардиомиопатии) или семейная гиперхолестеринемия, предпочтительно, когда все они связаны с повышенными уровнями Lp(a).

В альтернативном варианте патологическое состояние может представлять собой рак, например, рак предстательной железы.

25 Указанное состояние связано с повышенным уровнем Lp(a) (т.е. липопротеина A) у субъекта, например, с повышенными уровнями частиц, содержащих Lp(a), у субъекта. Субъект может быть взрослым (в возрасте 18 лет и старше) или ребенком (в возрасте до 18 лет).

30 Понятно, что соответствующий уровень Lp(a) или частиц, содержащих Lp(a), обычно измеряют в сыворотке субъекта. Желательный уровень частиц, содержащих Lp(a), в сыворотке обычно описывается как уровень ниже 14 мг/дл. Повышенный уровень частиц, содержащих Lp(a), представляет собой уровень, составляющий по меньшей мере 14, предпочтительно по меньшей мере 20, более предпочтительно по меньшей мере 30, более предпочтительно по меньшей мере 40 и наиболее

предпочтительно по меньшей мере 50 мг/дл или по меньшей мере 60 мг/дл частиц, содержащих Lp(a), в сыворотке субъекта.

Термины «частицы, содержащие Lp(a)» и «частицы Lp(a)» могут использоваться взаимозаменяемо.

5 Фармацевтические композиции

SLN360 может быть приготовлен для введения, например, как часть фармацевтической композиции, отдельно или в комбинации с одним или более другими агентами. Фармацевтическая композиция может содержать фармацевтически приемлемый эксципиент, такой как стабилизатор, консервант, разбавитель, буфер или тому подобное. Например, молекула SLN360 может быть объединена со средством доставки (например, липосомами) и/или вспомогательными веществами, такими как носители или разбавители. Также могут быть добавлены другие агенты, такие как консерванты и стабилизаторы. Способы доставки нуклеиновых кислот известны в данной области техники и известны специалисту в данной области техники.

Фармацевтическая композиция может представлять собой стерильную инъекруемую водную суспензию или раствор, или может быть в лиофилизированной форме, или может быть адгезирована, абсорбирована или включена в любое другое подходящее галеновое транспортирующее вещество или внутрь его, такое как гранулы, таблетки, капсулы, наночастицы, гели, таблетки, гранулы или сходные структуры.

Однако простой водный раствор может быть подходящим, например, при физиологически приемлемом значении pH 6,4-8,4. Может быть желательным, чтобы композиция имела pH 7,6 +/- 0,1.

SLN360 или фармацевтическую композицию могут быть введены (или составлены для введения) любым подходящим способом, например, путем подкожного, внутривенного, перорального, ректального или внутрибрюшинного введения. Он может быть введен (или приготовлен для введения) путем инъекции.

Предпочтительно введение осуществляют путем подкожной инъекции, например, в брюшную полость, плечо или бедро.

Согласно настоящему изобретению также предложена индивидуальная дозированная форма SLN360, обеспечивающая индивидуальную дозу SLN360, как

описано в настоящем документе. Предпочтительно индивидуальная дозированная форма предназначена для введения путем подкожной инъекции. Это может быть водный раствор, как описано, например, имеющий pH 6,4-8,4, например, имеющий pH 7,6 +/- 0,1.

- 5 Термины «пациент», «субъект» и «индивидуум» могут использоваться взаимозаменяемо и относятся либо к человеку, либо к животному, не являющемуся человеком. Эти термины включают млекопитающих, таких как люди, нечеловекообразные приматы (например, человекообразные обезьяны, обезьяны Старого Света или обезьяны Нового Света), домашние животные (например, крупный рогатый скот, свиньи), домашние животные (например, собаки, кошки) и грызуны (например, мыши и крысы). Однако в контексте настоящего изобретения субъект обычно является человеком. Субъект может быть взрослым (в возрасте 18 лет или старше) или ребенком (в возрасте до 18 лет). Таким образом, термины LPA, LPA, Lp(a), «частицы, содержащие Lp(a)» и «частицы Lp(a)», как правило, следует понимать как относящиеся к белкам (или липопротеинам) и нуклеиновым кислотам человека, если контекст не требует иного.

- В настоящем документе «лечение» или «лечить» и их грамматические варианты относятся к подходу для получения полезных или желаемых клинических результатов. Термин может относиться к замедлению возникновения или скорости развития состояния, нарушения или заболевания, уменьшению или облегчению симптомов, связанных с ним, обеспечению полной или частичной регрессии состояния или некоторой комбинации любых из вышеперечисленных вариантов. Для целей настоящего изобретения полезные или желаемые клинические результаты включают, без ограничения, уменьшение или облегчение симптомов, уменьшение степени заболевания, стабилизацию (т.е. отсутствие ухудшения) состояния заболевания, отсрочивание или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или временное облегчение состояния заболевания и ремиссию (частичную или полную), обнаруживаемые или необнаруживаемые.
- 30 Термин «лечение» также может означать увеличение выживаемости по сравнению с ожидаемым временем выживаемости в случае не получения лечение. Таким образом, субъект (например, человек), нуждающийся в лечении, может быть субъектом, уже страдающим рассматриваемым заболеванием или нарушением. Термин «лечение» включает ингибирование или уменьшение увеличения тяжести патологического состояния или симптомов по сравнению с отсутствием лечения и не обязательно подразумевает полное устранение соответствующего заболевания, нарушения или состояния.

- В настоящем документе термин «профилактика» и его грамматические варианты относятся к подходу для подавления или предотвращения развития, прогрессирования, или времени, или скорости возникновения состояния, заболевания или нарушения и могут относиться к патологии и/или симптомам. Для целей настоящего изобретения полезные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничены перечисленными: предотвращение, подавление или замедление симптомов, прогрессирования или развития заболевания, обнаруживаемые или необнаруживаемые. Таким образом, субъект (например, человек), нуждающийся в профилактике, может быть субъектом, еще не пораженным рассматриваемым заболеванием или нарушением. Термин «профилактика» включает замедление начала заболевания по сравнению с отсутствием лечения и не обязательно подразумевает постоянное предотвращение соответствующего заболевания, нарушения или состояния. Таким образом, «профилактика» состояния может в определенных контекстах относиться к уменьшению риска развития состояния или предотвращению, подавлению или задержке развития симптомов, связанных с состоянием. Понятно, что профилактика может рассматриваться как лечение или терапия.
- Фармацевтические композиции и лекарственные средства согласно настоящему изобретению могут быть введены субъекту в терапевтически или профилактически эффективном количестве, т.е. в эффективной дозе. В настоящем документе термины «эффективное количество», «профилактически эффективное количество», «терапевтически эффективное количество» или «эффективная доза» представляет собой количество композиции (например, терапевтической композиции или агента), которое обеспечивает по меньшей мере один желаемый терапевтический эффект у субъекта, такой как предотвращение или лечение целевого состояния или эффективное облегчение симптома, связанного с этим состоянием.
- В настоящем документе термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли, которая не является вредной для пациента или субъекта, которому вводят рассматриваемую соль. Она может быть солью, выбранной, например, из солей присоединения кислот и основных солей. Примеры солей присоединения кислот включают хлоридные соли, цитратные соли и ацетатные соли. Примеры основных солей включают соли, где катион выбран из катионов щелочных металлов, таких как ионы натрия или калия, катионы щелочноземельных металлов, такие как ионы кальция или магния, а также замещенные ионы аммония, такие как ионы типа

$N(R^1)(R^2)(R^3)(R^4)_+$, где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо обозначают обычно водород, необязательно замещенные C1-6-алкильные группы или необязательно замещенные C2-6-алкенильные группы. Примеры соответствующих C1-6-алкильных групп включают метильные, этильные, 1-пропильные и 2-пропильные группы.

- 5 Примеры C2-6-алкенильных групп, которые могут иметь значение, включают этенил, 1-пропенил и 2-пропенил. Другие примеры фармацевтически приемлемых солей описаны в "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17th edition, Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mark Publishing Company, Easton, PA, USA, 1985 (и более поздние издания), в «Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology», 3rd edition, James Swarbrick (Ed.),
- 10 Informa Healthcare USA (Inc.), NY, USA, 2007, и в J. Pharm. Sci. 66: 2 (1977). «Фармацевтически приемлемая соль» качественно сохраняет желаемую биологическую активность исходного соединения без придания каких-либо
- 15 нежелательных эффектов по отношению к соединению. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли присоединения кислоты и соли присоединения основания. Соли присоединения кислот включают соли, полученные из нетоксичных
- 20 неорганических кислот, таких как соляная, азотная, фосфористая, фосфорная, серная, бромистоводородная, йодистоводородная и т.п., или из нетоксичных органических кислот, таких как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксиалкановые кислоты, ароматические
- 25 кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и т.п. Соли присоединения оснований включают соли, полученные из щелочноземельных металлов, таких как натрий, калий, магний, кальций и тому подобное, а также из нетоксичных органических аминов, таких как N,N'-дибензилэтилендиамин, N-метилглюкамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, прокаин и тому

Термин «фармацевтически приемлемый носитель» включает любой из стандартных фармацевтических носителей. Фармацевтически приемлемые носители для терапевтического применения хорошо известны в области фармацевтики и

30 описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985). Например, можно применять стерильный физиологический раствор и фосфатно-солевой буфер при слегка кислотном или физиологическом pH. Иллюстративные pH-буферные агенты включают фосфат, цитрат, ацетат, трис(гидроксиметил)аминометан (ТРИС), N-трис(гидроксиметил)метил-3-

35 аминопропансульфоновую кислоту (TAPS), бикарбонат аммония, диэтаноламин, гистидин, который является предпочтительным буфером, аргинин, лизин или ацетат или их смеси. Термин дополнительно охватывает любые агенты, перечисленные в

Фармакопее США для применения у животных, включая людей. «Фармацевтически приемлемый носитель» включает любые и все физиологически приемлемые, то есть совместимые, растворители, дисперсионные среды, покрытия, противомикробные средства, изотонические и замедляющие всасывание средства и тому подобное. В определенных вариантах реализации носитель пригоден для внутривенного, внутримышечного, подкожного, парентерального, спинального или эпидермального введения (например, путем инъекции или инфузии). В зависимости от выбранного пути введения нуклеиновая кислота может быть покрыта материалом или материалами, предназначенными для защиты соединения от действия кислот и других естественных инактивирующих условий, которым нуклеиновая кислота может подвергаться при введении субъекту определенным путем введения.

Термин «сольват», в контексте настоящего изобретения, относится к комплексу определенной стехиометрии, образованному между растворенным веществом (*in casu*, соединением нуклеиновой кислоты или его фармацевтически приемлемой солью согласно изобретению) и растворителем. Растворитель в связи с этим может представлять собой, например, воду или другие фармацевтически приемлемые, как правило, низкомолекулярные органические соединения, такие как, но не ограничиваясь перечисленными, уксусная кислота или молочная кислота. Когда рассматриваемый растворитель представляет собой воду, такой сольват обычно называют гидратом.

Далее изобретение будет описано со ссылкой на следующие неограничивающие таблицы, графические материалы и примеры.

25

Фигуры и таблицы

Фиг.1. Поток пациентов в исследовании.

Фиг. 2A-2B. На панели А показаны изменения с течением времени концентрации липопротеина(а) для группы плацебо и каждой группы дозирования SLN360.

Средняя концентрация липопротеина(а) показана в виде сплошных кругов, а квадраты показывают межквартильные диапазоны для каждого из этих значений. Звездочками показана средняя концентрация в каждой временной точке. На панели В показаны процентные изменения концентрации липопротеина(а) с течением времени для группы плацебо и каждой группы дозирования SLN360. Среднее процентное изменение концентрации липопротеина(а) показано в виде сплошных кругов, а квадраты показывают межквартильные диапазоны для каждого из этих

значений. Звездочками показано среднее процентное изменение концентрации в каждой временной точке.

Фиг. 3А-3В. На панели А показаны средние процентные изменения холестерина липопротеинов низкой плотности с течением времени для группы плацебо и каждой группы дозирования SLN360. Средние процентные изменения показаны в виде сплошных кругов с 95% доверительными интервалами, показанными в виде планок погрешностей. В панели В показаны средние процентные изменения аполипопротеина В с течением времени для плацебо и каждой группы дозирования SLN360. Средние процентные изменения показаны в виде сплошных кругов с 95% доверительными интервалами, показанными в виде планок погрешностей.

Фиг. 4. Схема исследования. Когорта 5: две дозы, 200 мг каждые 4 недели. Когорта 6: две дозы, 300 мг каждые 8 недель.

Фиг. 5. Усредненные по времени результаты за 0-150 дней.

Фиг. 6. Усредненные по времени результаты за 30-150 дней.

15

Таблица 1. Исходные характеристики участников

Таблица 2. Оценка безопасности

Таблица 3. Первичный результат эффективности: Изменение концентрации липопротеина (а) с течением времени

20

Таблица 4. Влияние SLN360 на общий холестерин

Таблица 5. Влияние SLN360 на холестерин липопротеинов низкой плотности

Таблица 6. Влияние SLN360 на аполипопротеин(В)

Таблица 7. Влияние SLN360 на окисленный LDL (липопротеин низкой плотности)

Таблица 8. Фармакокинетические параметры

25

Примеры

МЕТОДЫ

Исследуемая популяция

30 К участию были допущены взрослые в возрасте от 18 лет с отсутствием известного атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (ASCVD), концентрацией Lp(a) большей или равной 150 нмоль/л и индексом массы тела от 18 до 45 кг/м². Женщины детородного возраста должны были иметь отрицательный

- серологический тест на беременность при скрининге и отрицательный тест мочи на беременность за 1 день до лечения. Все участники (мужчины и женщины) согласились соблюдать требования к контрацепции с начала периода скрининга до 3 месяцев после последнего введения исследуемого препарата. Участники
- 5 исключались при умеренном или тяжелом циррозе печени, положительном тесте на ВИЧ или гепатит В или С, или другом заболевании печени, которое может увеличить риск лекарственного поражения печени или повлиять на фармакологию SLN360. Участники должны были иметь HbA1c меньше 6,5%, если ранее не был диагностирован диабет, или меньше 8,5%, если был диагностирован диабет.
- 10 Лабораторные критерии исключения включали количество тромбоцитов ниже нижней границы нормы или уровень аланинаминотрансферазы или аспаратаминотрансферазы больше 1,5 × верхняя граница нормы (ULN). Дополнительными лабораторными критериями исключения были общий билирубин больше ULN, за исключением участников с синдромом Жильбера, или расчетная
- 15 скорость клубочковой фильтрации меньше 60 мл/мин/1,73 м². Лекарственные средства, которые могут влиять на уровни Lp(a), требовали, чтобы дозы были стабильными в течение по меньшей мере 8 недель до включения в исследование, включая модуляторы антиэстрогенных или эстрогенных рецепторов, ингибиторы PCSK9, предписанную дозу ниацина, фибраты, статины или эзетимиб. Участники
- 20 также исключались, если они получали любой другой исследуемый агент в течение 90 дней (или 10 периодов полувыведения, в зависимости от того, что было дольше) или другую терапию олигонуклеотидами в течение 12 месяцев до первой дозы исследуемого препарата. Участники исключались в случае клинически значимого заболевания в течение 7 дней до первой дозы исследуемого препарата,
- 25 положительного теста на нуклеиновую кислоту SARS-CoV-2 или любого неконтролируемого или серьезного заболевания, которое могло помешать интерпретации результатов.

Процедуры исследования

- Это исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и
- 30 Международными этическими рекомендациями Совета международных медицинских организаций. Четыре когорты с повышающейся однократной дозой были рандомизированы с использованием интерактивной технологии рандомизации на 30 мг, 100 мг, 300 мг или 600 мг SLN360 или плацебо (хлорид натрия 0,9%), вводимых путем подкожной инъекции в области живота. Для введения необходимой
- 35 дозы использовали до двух участков инъекции. Для каждой когорты 2 участника были случайным образом распределены для получения плацебо, а 6 субъектов, для

назначения SLN360, с применением сигнальной дозы для первых двух участников в каждой когорте. Схема, описывающая дизайн исследования, представлена на фиг. 4. Исследователи, участники исследования и спонсор не имели информации относительно исследуемого препарата, но для делегированного персонала исследовательского центра, например, фармацевта исследовательского центра, информацию не маскировали. Участники наблюдались в клиническом исследовательском подразделении (CRU) в течение 24 часов после введения дозы, в течение которых были получены показатели жизненно важных функций, сокращенное физикальное обследование, образцы крови и мочи и серийные электрокардиограммы. Сотрудники CRU также оценивали участников на предмет побочных эффектов и нежелательных явлений в месте инъекции.

Для участников были запланированы визиты на 7, 14, 30, 45, 60, 90 и 150 день после введения препарата. Наличие и степень любых нежелательных эффектов введения исследуемого препарата оценивали при каждом визите. Во время всех повторных визитов брали образцы крови для определения уровней липопротеина(а), других биомаркеров, фармакокинетических анализов и лабораторных исследований безопасности, и, при наличии симптомов, проводили целенаправленное физикальное обследование. Концентрацию Lp(a) измеряли с помощью турбидиметрического анализа с усилением частиц на автоанализаторе Roche c502. Этот анализ калибруется пятью независимыми стандартами со значениями в нмоль/л, прослеживаемыми в соответствии со справочным материалом ВОЗ/IFCC (Международная федерация клинической химии и лабораторной медицины) для Lp(a), и было продемонстрировано, что на него минимально влияет изменение размера частиц apo(a).

25 **Конечные точки исследования**

В качестве первого исследования на человеке безопасность и переносимость SLN360 были определены как первичный результат, представляющий интерес. Оценки безопасности включали изменения показателей жизненно важных функций, физикальное обследование, ЭКГ и лабораторные оценки параметров химии, гематологии, анализа мочи и свертывания крови. Оценки включали нежелательные явления, возникшие после начала лечения (TEAE), и нежелательные явления, представляющие особый интерес, которые включали нежелательные явления в месте инъекции или любую выявленную дозолимитирующую токсичность. Нежелательные явления в месте инъекции оценивались исследовательским персоналом с использованием Общих терминологических критериев для нежелательных явлений (CTCAE)⁹ версии 5 и шкалы¹⁰, одобренной FDA.

Первичной оценкой эффективности было влияние SLN360 на концентрации липопротеина(а) в плазме от исходного уровня до 150 дней после введения дозы. Вторичные цели включали оценку фармакокинетики (ФК) SLN360.

Исследовательские цели включали оценку влияния на другие липидные параметры (LDL-C (холестерин липопротеинов низкой плотности), HDL-C (холестерин липопротеинов высокой плотности), общий холестерин и триглицериды), аполипопротеин В, окисленный LDL, маркеры воспаления и плазминоген.

Статистический анализ

Субъектов, назначенных на плацебо из каждой когорты, объединяли для создания общей группы лечения плацебо. Группы лечения SLN360 представлены с разделением по дозе. Описательная статистика используется для обобщения безопасности и изменения Lp(a) по группам лечения. Для категориальных переменных представлены сводные таблицы частоты и процента субъектов в каждой категории. Для непрерывных переменных количество участников и сводная статистика представлены по группам лечения. Для фармакокинетических эффектов концентрация SLN360 в плазме включает максимальную концентрацию в плазме ($C_{\text{макс}}$), время достижения пиковой концентрации в плазме ($T_{\text{макс}}$) и площадь под кривой концентрации до последней измеряемой концентрации ($AUC_{(0\text{-последний})}$). Отсутствующие данные не замещались. Формальное статистическое тестирование не проводилось, поэтому значения P не приведены. В протоколе предварительно указано, что эффекты однократных повышающих доз SLN360 будут приведены отдельно от последующей фазы исследования с многократными повышающими дозами. В этом отчете описаны результаты части с однократной нарастающей дозой.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На фиг. 1 показан поток пациентов в ходе исследования. В таблице 1 представлены исходные характеристики участников исследования. Средний (SD) возраст участников составлял 50 лет (13,5), и 47% были мужчинами. Хотя ни один из участников не знал о ранее существовавшем клинически явном сердечно-сосудистом заболевании, гипертония присутствовала у 9%, а диабет - у 3%. Исходные характеристики оказались в целом схожими во всех группах лечения. Медианные (IQR (межквартильный диапазон)) исходные концентрации Lp(a) составляли 238 (203, 308), 171 (142, 219), 217 (202, 274), 285 (195, 338) и 231 (179, 276) нмоль/л для групп лечения плацебо, 30 мг, 100 мг, 300 мг и 600 мг, соответственно. Средние (SD) уровни LDL-C составляли 99 (48), 113 (38), 121 (46),

100 (25) и 108 (54) мг/дл для групп лечения плацебо, 30 мг, 100 мг, 300 мг и 600 мг, соответственно.

На фиг. 2a и 2b показаны абсолютные и процентные изменения с течением времени концентрации Lp(a) для каждой исследуемой группы в течение 150 дней после инъекции. В таблице 3 приведены медианные значения и IQR для абсолютных и процентных изменений в каждой временной точке. Максимальные медианные (IQR) изменения Lp(a) в нмоль/л составляли -20 (-61, 3), -89 (-119, -61), -185 (-226, -163), -268 (-292, -189) и -227 (-270, -174) для доз плацебо, 30 мг, 100 мг, 300 мг и 600 мг, соответственно. Максимальные медианные процентные изменения (IQR) составляли -10% (-16, 1%), -46% (-64, -40%), -86% (-92, -82%), -96% (-98, -89%) и -98% (-98, -97%) для групп плацебо, 30 мг, 100 мг, 300 мг и 600 мг, соответственно. Минимум процентного изменения уровней Lp(a) был достигнут через 30-60 дней после введения дозы для всех групп лечения. (Фиг. 2). Концентрации постепенно повышались с минимального уровня, но не возвращались к исходным уровням к 150 дню для групп лечения 100 мг, 300 мг и 600 мг. Медианные концентрации Lp(a) были больше чем на 70% и больше чем на 80% ниже исходного уровня через 150 дней после введения доз 300 мг и 600 мг, соответственно.

Усредненное по времени снижение было определено для дополнительной информации о частоте дозирования и лучшей оценки потенциальных клинических преимуществ. На фиг. 5 и фиг. 6, соответственно, показаны усредненные по времени данные, включающие общий период наблюдения до 150 дня (консервативная оценка, поскольку она включает исходный уровень до какого-либо эффекта лечения); и период наблюдения 30-150 дней (более отражающий эффект лекарственного средства после достижения минимального уровня при первоначальном дозировании). Средние значения времени считаются полезными для оценки кумулятивного эффекта многократного введения доз, захвата пиков и остатков эффекта лекарственного средства.

SLN360 вызывал умеренное, дозозависимое снижение липопротеинов, содержащих аполипопротеин (В) (таблицы 4-7). После введения дозы 600 мг средние уровни были снижены максимум на 18% для общего холестерина и на 26% для LDL-C. (Фиг. 3a и таблицы 4, 5) Меньшее снижение наблюдалось при более низких дозах. Максимальное снижение среднего уровня аполипопротеина В составляло 24%, измеренное через 30 дней после дозы 600 мг, и 19%, измеренное через 14 дней после дозы 300 мг. (Фиг. 3b и таблица 6) Средние уровни окисленного LDL были снижены максимум на 20% в группе, получавшей дозу 600 мг, и на 11% в группе,

получавшей дозу 300 мг, при этом аналогичное снижение сохранялось до 150 дней в группе, получавшей дозу 600 мг. (Таблица 7) Не было никаких свидетельств влияния SLN360 на триглицериды и HDL-C. В таблице 8 показано, что фармакокинетика SLN360 в плазме была в целом пропорциональна дозе.

5

В таблице 2 представлены данные по безопасности для каждой группы лечения, включая оценку нежелательных явлений в месте инъекции, классифицированных по шкале CTCAE.¹⁰

TEAE, как правило, были легкими, чаще всего низкодифференцированными явлениями в месте инъекции (степени 1 и 2) и головной болью, при этом ни одно из них не приводило к выходу участника. (Таблица 2) На 45-й день после получения вакцины против SARS-CoV-2 на 38-й день один участник в группе с самой низкой дозой (30 мг) был госпитализирован с лихорадкой и сильной головной болью, которые были отнесены исследователем к эффектам вакцины против SARS-CoV-2. Следующий визит, запланированный на 45 день, был проведен на 49 день, и было обнаружено, что у участника наблюдалось более чем 3x значение ULN (верхняя граница нормы) для аланинаминотрансферазы (ALT) и аспартатаминотрансферазы (AST) без повышения уровня билирубина. AST и ALT вернулись к норме на стандартный день 60 лабораторного исследования.

20

Преходящее, дозозависимое повышение С-реактивного белка (CRP) наблюдалось в течение первых 24 часов после введения. В группе, получавшей дозу 600 мг, CRP увеличился с медианы 1,0 мг/л до 16,3 мг/л через 24 часа, а затем быстро снизился, достигнув 1,1 мг/л к 14 дню. (не показано).

25 Нейтрофилы также увеличивались в течение первых 24 часов, возвращаясь к норме к 7 дню визита.

После обзора данных SRC (Комитет по рассмотрению вопросов безопасности) рекомендовал продлить последующее наблюдение за уровнями Lp(a) для участников в двух группах с самыми высокими дозами со 150 дней до 365 дней (1 год). Эти дополнительные исследования включали 3 испытуемых, получавших плацебо, 5 испытуемых в когорте 3 (300 мг; 4 испытуемых завершили) и 6 испытуемых в когорте 4 (600 мг). В 365-й день некоторые субъекты в когортах 300 мг и 600 мг все еще демонстрировали существенный нокдаун Lp(a) до 50% от исходного уровня, тогда как все субъекты в группе плацебо вернулись к исходному уровню на 365-й день. Никаких новых данных по безопасности и серьезным

35

нежелательных явлений, связанных с исследуемым препаратом, не наблюдалось ни в одной из двух групп с самыми высокими дозами через 365 дней.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты с концентрациями Lp(a) более 150 нмоль/л (приблизительно 60 мг/дл) составляют приблизительно 20% популяции и связаны со значительно повышенным риском развития ASCVD и стеноза аортального клапана.⁴⁻⁵ В исследование APOLLO были включены участники с концентрациями Lp(a) в плазме, превышающими этот порог. Уровни Lp(a) в плазме определяются генетически и не зависят от вмешательств в образ жизни, таких как диета и физические упражнения, которые снижают уровень LDL-C и триглицеридов или повышают уровень HDL-C. В отсутствие эффективной лекарственной терапии, снижающей уровень Lp(a), этот фактор риска традиционно считался по существу неизлечимым. Недавние разработки с использованием РНК-интерференции позволили избирательно и существенно снизить уровень Lp(a). Первый из этих препаратов, достигший фазы 3, антисмысловой олигонуклеотид (ASO), пелакарсен, снижал уровень Lp(a) до 80% при еженедельных инъекциях в исследовании фазы 2 с последующей разработкой в качестве ежемесячной терапии.⁸

В текущем исследовании рассматривался альтернативный подход к предотвращению печеночной сборки частиц Lp(a) с использованием киРНК (SLN360), которая разрушает матричную РНК, кодирующую продуцирование аполипопротеина(а).¹¹ Хотя SLN360 все еще находится на ранней стадии разработки, предварительные результаты текущего исследования фазы 1 обнадеживают: медианные концентрации Lp(a) снижаются до 98% с постоянным медианным снижением, превышающим 70% и 80% через 150 дней после введения доз 300 мг и 600 мг, соответственно. (Таблица 3 и Фиг. 2) После анализа данных SRC рекомендовал продлить последующее наблюдение за уровнями Lp(a) для участников в двух группах с самой высокой дозой (когорты 3 и 4) со 150 дней до года. Никаких новых данных по безопасности и серьезных нежелательных явлений, связанных с исследуемым препаратом, не наблюдалось у субъектов этих двух групп с самыми высокими дозами через 365 дней, и все еще были признаки значительного нокдауна Lp(a) у некоторых субъектов каждой когорты по сравнению с субъектами в группе плацебо. В исследованиях фазы 1 оценка безопасности и переносимости является основной целью. Текущее исследование было небольшим, включало только 32 участника без известных сердечно-сосудистых заболеваний, которые изучались в течение 150 дней после однократного введения SLN360. Поскольку эта

терапия нацелена на продукцию Lp(a) в гепатоцитах, в исследовании было измерено несколько маркеров функции печени для мониторинга гепатотоксичности. В ходе исследования один эпизод транзиторного 3-кратного повышения уровня печеночных ферментов (AST и ALT) наблюдался у одного пациента, который
5 получал самую низкую дозу (30 мг), временно связанную с вакцинацией против SARS-CoV-2. Повышение уровня печеночных ферментов было описано ранее после вакцинации против COVID.¹² Других клинически значимых нарушений функции печени не наблюдалось. Определенные выводы в отношении безопасности для
10 печени сделать невозможно, поскольку только небольшое количество участников получали лечение в течение короткого периода времени.

Подобно другим методам лечения РНКи, наблюдались побочные эффекты в месте инъекции низкой степени злокачественности (таблица 2). Эти нежелательные явления были самоограничивающимися и не приводили к выходу участников из исследования. В первые 7 дней после введения наблюдалось временное
15 дозозависимое увеличение биомаркеров воспаления, включая CRP и нейтрофилы. Клиническая значимость этих кратковременных повышений неясна. Во время первоначальной разработки некоторых предшествующих методов лечения ASO тромбоцитопения наблюдалась при более высоких еженедельных дозах, но мы не наблюдали каких-либо клинически значимых сокращений тромбоцитов в текущем
20 исследовании с этой GalNAc-киРНК.¹³ Для более определенного установления безопасности этого терапевтического агента киРНК потребуются будущие исследования с лечением пациентов многократными дозами в течение более длительного времени воздействия.

В текущем исследовании также изучалось влияние SLN360 на ряд липидов и
25 липопротеидов, включая LDL-C, apoB, триглицериды, HDL-C и окисленный LDL. Как LDL-C, так и apoB умеренно снижались, максимум приблизительно на 25%, что наиболее очевидно в наивысших дозах. (Фиг. 3a и 3b, таблицы 5 и 6) Ожидалось умеренное снижение уровня LDL-C и apoB, поскольку современные анализы также измеряют часть LDL-C и apoB, содержащихся в частицах Lp(a).¹⁴ Следовательно,
30 при снижении уровня Lp(a) измеренные концентрации LDL-C и apoB также снижаются. Окисленный LDL присутствует в частицах Lp(a) и является провоспалительным, что может способствовать риску атеротромботических событий.¹⁵ Средние значения окисленного LDL были снижены максимум на 20% и оставались существенно ниже исходного уровня в течение 45-60 дней в группах с
35 более низкой дозой и 150 дней в группе с дозой 600 мг. (Таблица 7)

Ингибирование трансляции посредством РНК-интерференции все чаще используется при разработке терапевтических лекарственных средств для ингибирования печеночной продукции конкретных белков-мишеней.¹¹ киРНК представляет собой двухцепочечную РНК с направляющей (антисмысловой) и сопровождающей (смысловой) цепями, предназначенными для специфичного подавления трансляции гена-мишени с мРНК, содержащей последовательность, комплементарную направляющей цепи. После попадания киРНК в клетку, она внедряется в комплекс РНК-индуцированного сайленсинга (RISC). Направляющая цепь и пассажирская цепь разделяется, пассажирская цепь расщепляется и разлагается, а оставшаяся одноцепочечная направляющая цепь киРНК связывается с мРНК-мишенью, индуцируя расщепление через каталитический механизм, оставляя направляющую цепь неповрежденной и доступной для разложения дополнительных копий мРНК-мишени. Расщепленная мРНК покидает RISC и распознается как абнормальная и разрушается клеточными экзонуклеазами. Этот процесс предотвращает трансляцию этой конкретной мРНК в белок. Таким образом, киРНК-терапевтические средства могут иметь очень длительный эффект. Недавно опубликованное исследование фазы 1 олпасирана, другой киРНК, нацеленной на Lp(a), также показало значительное, дозозависимое и длительное снижение Lp(a).¹⁶

киРНК, используемую в этом исследовании, конъюгировали с GalNAc, сахаром, полученным из галактозы, что обеспечивало целевую доставку SLN360 в печень. Этот подход в настоящее время используется в большинстве средств на основе РНК-интерференции, действие которых направлено на печень, которые в настоящее время продаются или находятся в стадии разработки. GalNAc связывается с рецепторами асиалогликопротеина, которые высоко экспрессируются на поверхности гепатоцитов, что приводит к быстрому эндоцитозу конъюгата. После попадания в гепатоциты повышение кислотности во время созревания эндосомы приводит к диссоциации лиганда GalNAc, который доставил киРНК в клетку. Селективное обновление SLN360 в гепатоцитах снижает вводимую дозу этой киРНК, необходимую для разрушения мРНК LPA, которая экспрессируется исключительно в гепатоцитах, что, в свою очередь, ограничивает системное воздействие.

Для оценки продолжительности фармакодинамических эффектов и дальнейшей оценки безопасности препарата потребуется более длительное воздействие и многократное дозирование. Исследование SLN360 с многократным повышением дозы проводится у субъектов со стабильным ASCVD (атеросклеротическая сердечно-сосудистая патология) для дальнейшей оценки его эффектов

(NCT04606602). Хотя настоящее исследование является небольшим по размеру, величина и продолжительность эффекта от однократных доз является многообещающей и требует дальнейшего развития.

5 Все документы, на которые даны ссылки в настоящем документе, полностью включены посредством ссылки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, Lackner C, Chiesa G, and Hobbs HH. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. *J Clin Invest.* 1992;90(1):52-60. doi.org/10.1172/jci115855
- 5 2. Burgess S, Ference BA, Staley JR, Freitag DF, Mason AM, Nielsen SF, Willeit P, Young R, Surendran P, Karthikeyan S, Bolton TR, Peters JE, Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Benn M, Langsted A, Schnohr P, Vedel-Krogh S, Kobylecki CJ, Ford I, Packard C, Trompet S, Jukema JW, Sattar N, Di Angelantonio E, Saleheen D, Howson JMM, Nordestgaard BG, Butterworth AS, Danesh J; European Prospective Investigation
10 Into Cancer and Nutrition–Cardiovascular Disease (EPIC-CVD) Consortium. Association of LPA Variants With Risk of Coronary Disease and the Implications for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Cardiol.* 2018 Jul 1;3(7):619-627. doi: 10.1001/jamacardio.2018.1470. PMID: 29926099; PMCID: PMC6481553.
- 15 3. Pia R. Kamstrup, MD, Marianne Benn, MD, PhD, Anne Tybjaerg-Hansen, MD, DMSc, and Børge G. Nordestgaard, MD, DMSc. Extreme Lipoprotein(a) Levels and Risk of Myocardial Infarction in the General Population. *The Copenhagen City Heart Study Circulation.* 2008;117:176–184.
4. Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L, Penson PE, Banach M. What do we know
20 about the role of lipoprotein(a) in atherogenesis 57 years after its discovery? *Prog Cardiovasc Dis.* 2020 May-Jun;63(3):219-227. doi: 10.1016/j.pcad.2020.04.004. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32277995.
5. P.R. Kamstrup, A. Tybjaerg-Hansen, B.G. Nordestgaard Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population *J Am Coll Cardiol*, 63 (2014),
25 pp. 470-477
6. R. Capoulade, K.L. Chan, C. Yeang, *et al.*. Oxidized phospholipids, lipoprotein(a), and progression of calcific aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 66 (2015), pp. 1236-1246
7. Koschinsky ML, Marcovina SM, May LF, Gabel BR. Analysis of the mechanism of
30 lipoprotein(a) assembly. *Clin Genet.* 1997 Nov;52(5):338-46. doi: 10.1111/j.1399-0004.1997.tb04351.x. PMID: 9520124.

8. Tsimikas S, EKarwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I et al. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2020; 382:244-255 DOI: 10.1056/NEJMoa1905239.
9. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0
5 Published: November 27, 2017
ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf
10. Guidance for Industry Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials
10 www.fda.gov/media/73679/download
11. Aaron D. Springer and Steven F. Dowdy. *Nucleic Acid Therapeutics*. Jun 2018. 109-118. <http://doi.org/10.1089/nat.2018.0736>
12. Mann R, Sekhon S, Sekhon S. Drug-Induced Liver Injury After COVID-19 Vaccine. *Cureus*. 2021;13(7):e16491. Published 2021 Jul 19. doi:10.7759/cureus.16491
- 15 13. Sewing S, Roth AB, Winter M, Dieckmann A, Bertinetti-Lapatki C, Tessier Y, et al. (2017) Assessing single-stranded oligonucleotide drug- induced effects in vitro reveals key risk factors for thrombocytopenia. *PLoS ONE* 12(11): e0187574. doi.org/10.1371/journal.pone.0187574
- 20 14. Yeang C, Witztum JL, Tsimikas S. Novel method for quantification of lipoprotein (a)-cholesterol: implications for improving accuracy of LDL-C measurements. *J. Lipid Res.* (2021) 62 100053
15. Tsimikas S., Brilakis ES, M.D., Miller ER. et al. Oxidized Phospholipids, Lp(a) Lipoprotein, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2005; 353:46-57 DOI: 10.1056/NEJMoa043175
- 25 16. Koren, M.J., Moriarty, P.M., Baum, S.J. et al. Preclinical development and phase 1 trial of a novel siRNA targeting lipoprotein(a). *Nat Med* (2022). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01634-w>

Таблица 1: Исходные характеристики участников

	Все участники (n=32)	Плацебо (n=8)	30 мг (n=6)	100 мг (n=6)	300 мг (n=6)	600 мг (n=6)
Возраст, среднее (SD), лет	49.6 (13.5)	52.9 (12.0)	45.5 (10.5)	46.3 (12.3)	58.7 (13.2)	43.7 (17.5)
Мужчины (%)	15 (47)	2 (25)	4 (67)	4 (67)	2 (33)	3 (50)
Женщины, способные к деторождению	1 (3)	1 (13)	0	0	0	0
Индекс массы тела, среднее (SD), кг/м ²	27 (3.9)	25 (4.0)	26 (3.3)	29 (3.7)	29 (4.0)	27 (3.8)
Раса (%)						
Белые	20 (63)	6 (75)	1 (17)	5 (83)	3 (50)	5 (83)
Черные	11 (34)	1 (13)	5 (83)	1 (17)	3 (50)	1 (17)
Азиаты	1 (3)	1 (13)	0	0	0	0
Релевантные медицинские состояния (%)						
Повышенное кровяное давление	3 (9)	0	0	0	2 (33)	1 (17)
Диабет	1 (3)	1 (13)	0	0	0	0
Lp(a), медиана(IQR), нмоль/л	224 (188, 278)	238 (203, 308)	171 (142, 219)	217 (202, 274)	285 (195, 338)	231 (179, 276)
Общий холестерин, среднее (SD), мг/дл	185 (44)	185 (54)	197 (47)	195 (47)	170 (19)	180 (51)
LDL-C, среднее (SD), мг/дл	108 (42)	99 (48)	113 (38)	121 (46)	100 (25)	108 (54)

Таблица 1: Исходные характеристики участников (продолжение)

HDL-C, среднее (SD), мг/дл	59 (16)	67 (20)	70 (14)	55 (14)	46 (9)	55 (9)
Триглицериды, медиана (IQR), мг/дл	74 (56, 122)	93 (59, 122)	55 (34, 71)	80 (63, 130)	85 (67, 179)	75 (42, 115)
Аполипопротеин В, среднее (SD), мг/дл	85 (24)	81 (30)	83 (23)	94 (29)	89 (6)	81 (25)
Окисленный LDL, среднее (SD), ед./л	55 (18)	53 (22)	56 (18)	64 (24)	55 (7)	50 (15)
Сопутствующие лекарственные препараты						
Статины (%)	13 (41)	5 (63)	0	2 (33)	3 (50)	3 (50)

SD - стандартное отклонение

Lp(a) - липопротеин(а)

LDL-C холестерин-липопротеин низкой плотности

HDL - холестерин-липопротеин высокой плотности

Таблица 2. Оценка безопасности

	Все участники (n=32)	Плацебо (n=8)	30 мг (n=6)	100 мг (n=6)	300 мг (n=6)	600 мг (n=6)
Неблагоприятный эффект, возникший в результате лечения, наблюдался более чем у 3 участников, n (%)	30 (94)	6 (75)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
Головная боль	9 (28)	1 (13)	2 (33)	1 (17)	0 (0)	5 (83)
Диарея	3 (9)	1 (13)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (17)
Арталгия	3 (9)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	1 (17)
Повышенное число нейтрофилов	3 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (50)
Повышенный С-реактивный белок	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (67)
Боковые эффекты в месте инъекции, n(%) †						
Степень 1	18 (56)	1 (13)	5 (83)	6 (100)	4 (67)	2 (33)
Степень 2	5 (16)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	4 (67)
Степень 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Таблица 2. Оценка безопасности (продолжение)

Серьезные нежелательные явления, n(%)	1 (3)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Исследования функции печени, n(%)						
ALT > 3x ULN	1 (3)*	0 (0)	1 (17)*	0 (0)	0 (0)	0 (0)
AST > 3x ULN	1 (3)*	0 (0)	1 (17)*	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ALP > 3x ULN	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Общий билирубин > 2 ULN	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Удлинение комплекса QT						
Удлинение комплекса QT	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

† Оценивается с использованием общепринятых критериев терминологии для нежелательных явлений.

*Подъемы уровней ALT и AST > 3xULN, возникающие у участника в одну временную точку.

ALT - аланинаминотрансфераза
 AST - аспаратаминотрансфераза
 ALP - щелочная фосфатаза
 ULN - верхний предел нормы
 QTc - скорректированное QT

Таблица 3. Первичный результат эффективности: Изменение концентрации липопротеина (а) с течением времени

Время от исходного уровня		Плацебо (n=8)	30 мг (n=6)	100 мг (n=6)	300 мг (n=6)	600 мг (n=6)
		Медианный исходный уровень липопротеина(а) в нмоль/л (IQR)				
		238 (203,308)	171 (142,219)	217 (202,274)	285 (195,338)	231 (179,276)
		Медианный уровень и изменение от исходного уровня липопротеина(а) в нмоль/л (IQR)				
24 ч	Значение	259 (202,310)	183 (141,226)	204 (182,271)	269 (225,306)	218 (163,242)
	Абсолютное изменение	6 (-2,24)	12 (0,27)	-12 (-21,-3)	-22 (-38,-7)	-13 (-16,-2)
	Процентное изменение	3 (-1,10)	6 (0,16)	-6 (-10,-1)	-8 (-11,-2)	-6 (-9,-1)
7 дней	Значение	227 (175,319)	149 (116,174)	133 (127,211)	121 (75,214)	115 (90,130)
	Абсолютное изменение	-12 (-33,13)	-38 (-61,-19)	-101 (-104,-69)	-145 (-182,-100)	-113 (-153,-90)
	Процентное изменение	-3 (-14,5)	-18 (-28,-14)	-45 (-52,-34)	-52 (-62,-44)	-48 (-54,-45)
14 дней	Значение	233 (177,306)	116 (97,123)	81 (67,121)	48 (24,101)	42 (33,55)
	Абсолютное изменение	-14 (-52,11)	-71 (-103,-38)	-152 (-164,-140)	-235 (-261,-152)	-179 (-242,-149)
	Процентное изменение	-3 (-18,5)	-35 (-50,-28)	-71 (-72,-60)	-81 (-88,-75)	-78 (-83,-76)
30 дней	Значение	251 (176,309)	92 (74,107)	40 (27,47)	18 (5,46)	10 (7,13)
	Абсолютное изменение	-10 (-45,10)	-89 (-119,-61)	-185 (-226,-163)	-268 (-292,-189)	-219 (-272,-172)
	Процентное изменение	-4 (-12,5)	-46 (-64,-40)	-85 (-90,-82)	-95 (-97,-91)	-95 (-96,-94)

Таблица 3. Первичный результат эффективности: Изменение концентрации липопротеина (а) с течением времени (продолжение)

45 дней	Значение	248 (177,312)	114 (91,122)	35 (31,41)	15 (5,36)	6 (3,8)
	Абсолютное изменение	-17 (-39,11)	-75 (-107,-44)	-179 (-243,-163)	-265 (-286,-192)	-225 (-273,-175)
	Процентное изменение	-5 (-14,6)	-37 (-53,-30)	-86 (-92,-82)	-96 (-98,-89)	-97 (-99,-96)
60 дней	Значение	265 (168,282)	120 (109,129)	52 (46,60)	14 (4,58)	6 (6,9)
	Абсолютное изменение	-20 (-61,3)	-54 (-96,-33)	-170 (-222,-156)	-254 (-267,-194)	-226 (-270,-174)
	Процентное изменение	-10 (-16,1)	-29 (-47,-18)	-79 (-86,-77)	-96 (-98,-82)	-98 (-98,-97)
90 дней	Значение	234 (177,298)	147 (115,172)	104 (70,118)	35 (9,106)	17 (6,25)
	Абсолютное изменение	-11 (-58,23)	-26 (-73,-16)	-144 (-155,-131)	-199 (-248,-174)	-222 (-251,-174)
	Процентное изменение	1 (-24,10)	-16 (-30,-7)	-62 (-71,-57)	-87 (-96,-66)	-95 (-97,-91)
150 дней	Значение	244 (192,319)	160 (112,231)	145 (127,206)	86 (31,153)	49 (21,61)
	Абсолютное изменение	-13 (-48,16)	-13 (-23,-4)	-75 (-121,-69)	-177 (-226,-78)	-173 (-222,-159)
	Процентное изменение	-5 (-16,8)	-6 (-17,-3)	-37 (-53,-30)	-71 (-87,-48)	-81 (-92,-67)

Таблица 4. Действие SLN360 на общий холестерин

Время от исходной точки		Плацебо (n=8)	30 мг (n=6)	100 мг (n=6)	300 мг (n=6)	600 мг (n=6)
		Средний исходный уровень общего холестерина в мг/дл (SD)				
		185 (54)	197 (47)	195 (47)	170 (19)	180 (51)
		Среднее изменение от исходного уровня общего холестерина в мг/дл (SD)				
7 дней	Абсолютное изменение	-3 (16)	8 (9)	-4 (8)	-5 (13)	-14 (8)
	Процентное изменение	-1 (10)	4 (4)	-2 (4)	-3 (8)	-8 (3)
14 дней	Абсолютное изменение	-3 (19)	11 (16)	-6 (17)	-15 (22)	-27 (8)
	Процентное изменение	-1 (12)	6 (8)	-2 (6)	-10 (14)	-16 (6)
30 дней	Абсолютное изменение	10 (14)	6 (10)	-11 (17)	-14 (16)	-31 (12)
	Процентное изменение	5 (8)	3 (6)	-4 (7)	-8 (10)	-18 (10)
45 дней	Абсолютное изменение	1 (25)	6 (16)	-6 (11)	-13 (30)	-18 (15)

Таблица 4. Действие SLN360 на общий холестерин (продолжение)

	Процентное изменение	1 (15)	2 (8)	-2 (5)	-8 (17)	-10 (7)
60 дней	Абсолютное изменение	0 (24)	8 (13)	-19 (19)	-4 (36)	-16 (14)
	Процентное изменение	-1 (14)	4 (7)	-9 (10)	-4 (20)	-8 (5)
90 дней	Абсолютное изменение	5 (22)	5 (14)	-6 (24)	-11 (27)	-28 (15)
	Процентное изменение	3 (13)	2 (6)	-2 (12)	-7 (16)	-15 (6)
150 дней	Абсолютное изменение	14 (23)	6 (26)	3 (24)	3 (28)	-14 (25)
	Процентное изменение	10 (13)	4 (13)	3 (12)	1 (16)	-6 (14)

Таблица 5. Действие SLN360 на холестерин-липопротеин низкой плотности

Время от исходного уровня		Плацебо (n=8)	30 мг (n=6)	100 мг (n=6)	300 мг (n=6)	600 мг (n=6)
		Средний исходный уровень холестерина LDL в мг/дл (SD)				
		99 (48)	113 (38)	121 (46)	100 (25)	108 (54)
		Среднее изменение от исходного уровня холестерина LDL в мг/дл (SD)				
7 дней	Абсолютное изменение	1 (17)	2 (8)	-6 (8)	-3 (10)	-13 (20)
	Процентное изменение	1 (17)	1 (8)	-5 (8)	-4 (12)	-9 (11)
14 дней	Абсолютное изменение	-3 (19)	7 (12)	-11 (17)	-15 (18)	-25 (17)
	Процентное изменение	-4 (21)	7 (10)	-8 (10)	-16 (20)	-23 (10)
30 дней	Абсолютное изменение	6 (17)	5 (10)	-18 (16)	-16 (13)	-30 (23)
	Процентное изменение	5 (18)	3 (9)	-13 (8)	-17 (14)	-26 (7)
45 дней	Абсолютное изменение	-2 (11)	1 (17)	-15 (20)	-16 (20)	-25 (26)

Таблица 5. Действие SLN360 на холестерин-липопротеин низкой плотности (продолжение)

	Процентное изменение	-1 (16)	-1 (14)	-12 (14)	-17 (20)	-19 (15)
60 дней	Абсолютное изменение	2 (23)	3 (11)	-25 (10)	-9 (24)	-28 (28)
	Процентное изменение	2 (25)	0 (10)	-21 (4)	-11 (24)	-21 (13)
90 дней	Абсолютное изменение	5 (24)	9 (8)	-12 (18)	-19 (17)	-32 (28)
	Процентное изменение	6 (22)	8 (8)	-9 (12)	-19 (18)	-26 (10)
150 дней	Абсолютное изменение	10 (20)	10 (17)	-6 (31)	-1 (21)	-19 (33)
	Процентное изменение	13 (21)	9 (16)	-2 (22)	-1 (23)	-10 (29)

Таблица 6. Действие SLN360 на аполипопротеин В

Время от исходного уровня		Плацебо (n=8)	30 мг (n=6)	100 мг (n=6)	300 мг (n=6)	600 мг (n=6)
		Средний исходный уровень аполипопротеина В в мг/дл (SD)				
		81 (30)	83 (23)	94 (29)	89 (6)	81 (25)
		Среднее изменение от исходного уровня аполипопротеина В в мг/дл (SD)				
7 дней	Абсолютное изменение	-1 (14)	7 (4)	-1 (3)	-8 (11)	-7 (8)
	Процентное изменение	-1 (14)	8 (4)	-1 (3)	-9 (13)	-7 (9)
14 дней	Абсолютное изменение	-1 (13)	8 (8)	-4 (5)	-16 (16)	-17 (7)
	Процентное изменение	-3 (14)	9 (8)	-5 (5)	-19 (19)	-20 (6)
30 дней	Абсолютное изменение	6 (14)	4 (4)	-11 (9)	-14 (13)	-20 (8)
	Процентное изменение	6 (13)	5 (6)	-10 (9)	-15 (15)	-24 (6)

Таблица 6. Действие SLN360 на аполипопротеин(B) (продолжение)

45 дней	Абсолютное изменение	0 (10)	9 (12)	-8 (10)	-12 (16)	-15 (14)
	Процентное изменение	1 (17)	9 (13)	-8 (11)	-14 (18)	-16 (16)
60 дней	Абсолютное изменение	-1 (15)	3 (9)	-9 (8)	-11 (19)	-13 (15)
	Процентное изменение	-1 (15)	2 (12)	-9 (7)	-12 (22)	-12 (14)
90 дней	Абсолютное изменение	-2 (11)	2 (4)	-2 (6)	-15 (14)	-14 (14)
	Процентное изменение	-3 (13)	2 (6)	-2 (6)	-17 (16)	-15 (11)
150 дней	Абсолютное изменение	5 (9)	6 (10)	-3 (16)	-5 (15)	-8 (15)
	Процентное изменение	6 (9)	7 (11)	-1 (12)	-5 (18)	-7 (19)

Таблица 7. Действие SLN360 на окисленный LDL

Время от исходного уровня		Плацебо (n=8)	30 мг (n=6)	100 мг (n=6)	300 мг (n=6)	600 мг (n=6)
		Средний исходный уровень окисленного LDL в ед./л* (SD)				
		53 (22)	56 (18)	64 (24)	55 (7)	50 (15)
		Среднее изменение от исходного уровня окисленного LDL в ед./л* (SD)				
7 дней	Абсолютное изменение	-1 (8)	7 (7)	4 (5)	1 (11)	-2 (9)
	Процентное изменение	-1 (16)	10 (12)	6 (7)	2 (20)	-3 (13)
14 дней	Абсолютное изменение	-3 (7)	5 (6)	-0.5 (4)	-5 (10)	-9 (8)
	Процентное изменение	-7 (15)	9 (9)	-1 (7)	-8 (20)	-16 (11)
30 дней	Абсолютное изменение	4 (12)	3 (8)	-7 (10)	-4 (9)	-11 (8)
	Процентное изменение	6 (22)	6 (13)	-8 (15)	-8 (18)	-20 (10)

Таблица 7. Действие SLN360 на окисленный LDL (продолжение)

45 дней	Абсолютное изменение	-3 (11)	3 (8)	-2 (6)	-2 (12)	-7 (10)
	Процентное изменение	-3 (18)	5 (15)	-4 (10)	-4 (22)	-11 (16)
60 дней	Абсолютное изменение	-3 (9)	-0.5 (9)	-4 (10)	-1 (14)	-8 (8)
	Процентное изменение	-5 (19)	-1 (15)	-4 (15)	-3 (26)	-14 (13)
90 дней	Абсолютное изменение	-2 (6)	3 (7)	-1 (10)	-6 (8)	-9 (7)
	Процентное изменение	-4 (13)	6 (12)	1 (15)	-11 (16)	-16 (8)
150 дней	Абсолютное изменение	2 (5)	8 (8)	1 (10)	3 (13)	-4 (9)
	Процентное изменение	4 (10)	19 (20)	6 (14)	5 (25)	-6 (19)

* Mercodia oxidized LDL ELISA, Mercodia AB, Sylveniusgatan 8A, SE-754 50 Упсала, Швеция

Таблица 8. Фармакокинетические параметры

	30 мг (n=6)	100 мг (n=6)	300 мг (n=6)	600 мг (n=6)
$C_{\text{макс}}$ (нг/мл)	115.8 ± 32.6	265.7 ± 125.5	979.2 ± 386.6	3035.0 ± 1131.4
$T_{\text{макс}}$ (ч)	3.6 ± 2.7	6.3 ± 2.9	7.0 ± 2.4	6.4 ± 3.0
$AUC_{(0-\text{последнее})}$ (ч*нг/мл)	898.0 ± 219.4	3229.8 ± 809.9	13166.1 ± 4295.8	36719.9 ± 9530.9

$C_{\text{макс}}$ - максимальная концентрация в плазме, $T_{\text{макс}}$ - время (в часах) до достижения пика концентрации в плазме,
 $AUC_{(0-\text{последнее})}$ - площадь под кривой зависимости концентрации от времени до последней измеряемой концентрации

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. SLN360 для применения в профилактике или лечении состояния, связанного с повышенными уровнями Lp(a), где указанный SLN360 предназначен для введения в индивидуальной дозе от 100 мг до 600 мг.

5

2. SLN360 для применения по п. 1, где индивидуальная доза обеспечивает SLN360 в количестве:

- 100-600 мг, 125-600 мг, 150-600 мг, 175-600 мг, 200-600 мг, 225-600 мг, 250-600 мг,
 275-600 мг, 300-600 мг, 325-600 мг, 350-600 мг, 375-600 мг, 400-600 мг, 425-600 мг,
 10 450-600 мг, 475-600 мг, 500-600 мг, 525-600 мг, 550-600 мг или 575-600 мг;
 100-575 мг, 125-575 мг, 150-575 мг, 175-575 мг, 200-575 мг, 225-575 мг, 250-575 мг,
 275-575 мг, 300-575 мг, 325-575 мг, 350-575 мг, 375-575 мг, 400-575 мг, 425-575 мг,
 450-575 мг, 475-575 мг, 500-575 мг, 525-575 мг или 550-575 мг;
 100-550 мг, 125-550 мг, 150-550 мг, 175-550 мг, 200-550 мг, 225-550 мг, 250-550 мг,
 15 275-550 мг, 300-550 мг, 325-550 мг, 350-550 мг, 375-550 мг, 400-550 мг, 425-550 мг,
 450-550 мг, 475-550 мг, 500-550 мг или 525-550 мг;
 100-525 мг, 125-525 мг, 150-525 мг, 175-525 мг, 200-525 мг, 225-525 мг, 250-525 мг,
 275-525 мг, 300-525 мг, 325-525 мг, 350-525 мг, 375-525 мг, 400-525 мг, 425-525 мг,
 450-525 мг, 475-525 мг или 500-525 мг;
 20 100-500 мг, 125-500 мг, 150-500 мг, 175-500 мг, 200-500 мг, 225-500 мг, 250-500 мг,
 275-500 мг, 300-500 мг, 325-500 мг, 350-500 мг, 375-500 мг, 400-500 мг, 425-500 мг,
 450-500 мг или 475-500 мг;
 100-475 мг, 125-475 мг, 150-475 мг, 175-475 мг, 200-475 мг, 225-475 мг, 250-475 мг,
 275-475 мг, 300-475 мг, 325-475 мг, 350-475 мг, 375-475 мг, 400-475 мг, 425-475 мг
 25 или 450-475 мг;
 100-450 мг, 125-450 мг, 150-450 мг, 175-450 мг, 200-450 мг, 225-450 мг, 250-450 мг,
 275-450 мг, 300-450 мг, 325-450 мг, 350-450 мг, 375-450 мг, 400-450 мг или 425-450
 мг;
 100-425 мг, 125-425 мг, 150-425 мг, 175-425 мг, 200-425 мг, 225-425 мг, 250-425 мг,
 30 275-425 мг, 300-425 мг, 325-425 мг, 350-425 мг, 375-425 мг или 400-425 мг;
 100-400 мг, 125-400 мг, 150-400 мг, 175-400 мг, 200-400 мг, 225-400 мг, 250-400 мг,
 275-400 мг, 300-400 мг, 325-400 мг, 350-400 мг или 375-400 мг;
 100-375 мг, 125-375 мг, 150-375 мг, 175-375 мг, 200-375 мг, 225-375 мг, 250-375 мг,
 275-375 мг, 300-375 мг, 325-375 мг или 350-375 мг;
 35 100-350 мг, 125-350 мг, 150-350 мг, 175-350 мг, 200-350 мг, 225-350 мг, 250-350 мг,
 275-350 мг, 300-350 мг или 325-350 мг;

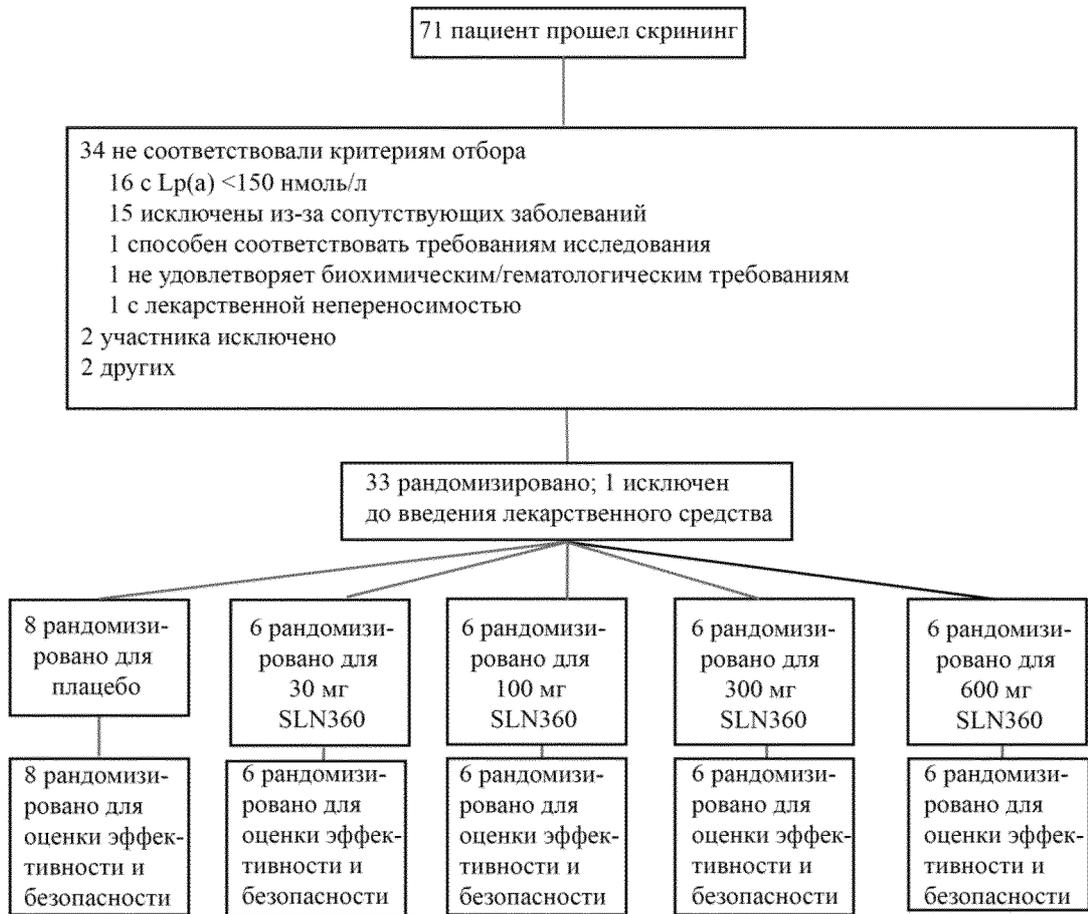
- 100-325 мг, 125-325 мг, 150-325 мг, 175-325 мг, 200-325 мг, 225-325 мг, 250-325 мг, 275-325 мг или 300-325 мг;
- 100-300 мг, 125-300 мг, 150-300 мг, 175-300 мг, 200-300 мг, 225-300 мг, 250-300 мг или 275-300 мг;
- 5 100-275 мг, 125-275 мг, 150-275 мг, 175-275 мг, 200-275 мг, 225-275 мг или 250-275 мг;
- 100-250 мг, 125-250 мг, 150-250 мг, 175-250 мг, 200-250 мг или 225-250 мг;
- 100-225 мг, 125-225 мг, 150-225 мг, 175-225 мг или 200-225 мг;
- 100-200 мг, 125-200 мг, 150-200 мг или 175-200 мг;
- 10 100-175 мг, 125-175 мг или 150-175 мг;
- 100-150 мг или 125-150 мг; или
- 100-125 мг.
3. SLN360 для применения по п. 1 или п. 2, где индивидуальная доза
- 15 обеспечивает SLN360 в количестве примерно 100 мг, примерно 125 мг, примерно 150 мг, примерно 175 мг, примерно 200 мг, примерно 225 мг, примерно 250 мг, примерно 275 мг, примерно 300 мг, примерно 325 мг, примерно 350 мг, примерно 375 мг, примерно 400 мг, примерно 425 мг, примерно 450 мг, примерно 475 мг, примерно 500 мг, примерно 525 мг, примерно 550 мг, примерно 575 мг или примерно
- 20 600 мг.
4. SLN360 для применения по любому из пп. 1-3, где индивидуальная доза обеспечивает SLN360 в количестве 300 мг.
- 25 5. SLN360 для применения по любому из пп. 1-3, где индивидуальная доза обеспечивает SLN360 в количестве 450 мг.
6. SLN360 для применения по п. 1, где указанный SLN360 предназначен для введения в индивидуальной дозе от 300 мг до 600 мг.
- 30 7. SLN360 для применения по п. 6, где индивидуальная доза обеспечивает SLN360 в количестве:
- 300-600 мг, 325-600 мг, 350-600 мг, 375-600 мг, 400-600 мг, 425-600 мг, 450-600 мг, 475-600 мг, 500-600 мг, 525-600 мг, 550-600 мг или 575-600 мг;
- 35 300-575 мг, 325-575 мг, 350-575 мг, 375-575 мг, 400-575 мг, 425-575 мг, 450-575 мг, 475-575 мг, 500-575 мг, 525-575 мг или 550-575 мг;

- 300-550 мг, 325-550 мг, 350-550 мг, 375-550 мг, 400-550 мг, 425-550 мг, 450-550 мг, 475-550 мг, 500-550 мг или 525-550 мг;
- 300-525 мг, 325-525 мг, 350-525 мг, 375-525 мг, 400-525 мг, 425-525 мг, 450-525 мг, 475-525 мг или 500-525 мг;
- 5 300-500 мг, 325-500 мг, 350-500 мг, 375-500 мг, 400-500 мг, 425-500 мг, 450-500 мг или 475-500 мг;
- 300-475 мг, 325-475 мг, 350-475 мг, 375-475 мг, 400-475 мг, 425-475 мг или 450-475 мг;
- 300-450 мг, 325-450 мг, 350-450 мг, 375-450 мг, 400-450 мг или 425-450 мг;
- 10 300-425 мг, 325-425 мг, 350-425 мг, 375-425 мг или 400-425 мг;
- 300-400 мг, 325-400 мг, 350-400 мг или 375-400 мг;
- 300-375 мг, 325-375 мг или 350-375 мг;
- 300-350 мг или 325-350 мг; или
- 300-325 мг.
- 15
8. SLN360 для применения по п. 6 или п. 7, где индивидуальная доза обеспечивает SLN360 в количестве примерно 300 мг, примерно 325 мг, примерно 350 мг, примерно 375 мг, примерно 400 мг, примерно 425 мг, примерно 450 мг, примерно 475 мг, примерно 500 мг, примерно 525 мг, примерно 550 мг, примерно
- 20 575 мг или примерно 600 мг.
9. SLN360 для применения по любому из пп. 6-8, где индивидуальная доза обеспечивает SLN360 в количестве 300 мг.
- 25
10. SLN360 для применения по любому из пп. 6-8, где индивидуальная доза обеспечивает SLN360 в количестве 450 мг.
11. SLN360 для применения по любому из пп. 1-10, где SLN360 вводят субъекту с использованием режима дозирования, включающего множество или курс доз.
- 30
12. SLN360 для применения по п. 11, где введение осуществляют ежемесячно, раз в 2 месяца, раз в 3 месяца, раз в 4 месяца, раз в 5 месяцев, раз в 6 месяцев, раз в 7 месяцев, раз в 8 месяцев, раз в 9 месяцев, раз в 10 месяцев, раз в 11 месяцев или раз в 12 месяцев.
- 35
13. SLN360 для применения по п. 11 или п. 12, где введение осуществляют один раз в 4 месяца.

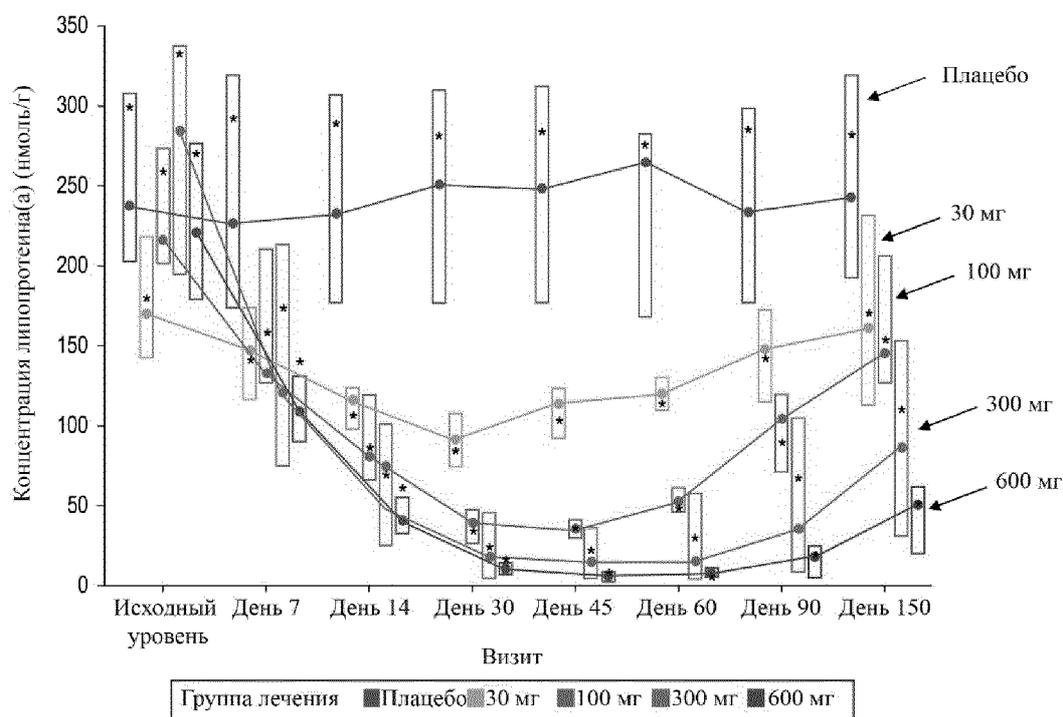
14. SLN360 для применения по п. 11 или п. 12, где введение осуществляют один раз в 6 месяцев.
- 5 15. SLN360 для применения по п. 11 или п. 12, где индивидуальная доза обеспечивает SLN360 в количестве 300 мг, а введение осуществляют один раз в 4 месяца.
- 10 16. SLN360 для применения по п. 11 или п. 12, где индивидуальная доза обеспечивает SLN360 в количестве 300 мг и введение осуществляют один раз в 6 месяцев.
- 15 17. SLN360 для применения по п. 11 или п. 12, где индивидуальная доза обеспечивает SLN360 в количестве 450 мг и введение осуществляют раз в 6 месяцев.
- 20 18. SLN360 для применения по п. 11 или п. 12, где интервал между последовательными дозами составляет по меньшей мере 1 месяц, по меньшей мере 2 месяца, по меньшей мере 3 месяца, по меньшей мере 4 месяца, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев или по меньшей мере 12 месяцев.
- 25 19. SLN360 для применения по п. 11 или п. 12, где интервал между последовательными дозами составляет по меньшей мере 4 месяца.
- 30 20. SLN360 для применения по п. 11 или п. 12, где интервал между последовательными дозами составляет по меньшей мере 6 месяцев.
- 35 21. SLN360 для применения по п. 11 или п. 12, где индивидуальная доза обеспечивает SLN360 в количестве 300 мг и интервал между последовательными дозами составляет по меньшей мере 4 месяца.
22. SLN360 для применения по п. 11 или п. 12, где индивидуальная доза обеспечивает SLN360 в количестве 300 мг и интервал между последовательными дозами составляет по меньшей мере 6 месяцев.

23. SLN360 для применения по п. 11 или п. 12, где индивидуальная доза обеспечивает SLN360 в количестве 450 мг и интервал между последовательными дозами составляет по меньшей мере 6 месяцев.
- 5 24. SLN360 для применения по любому из предшествующих пунктов, где SLN360 вводят путем подкожной инъекции.
25. SLN360 для применения по любому из предшествующих пунктов, где состояние, связанное с повышенными уровнями Lp(a), представляет собой
- 10 сердечно-сосудистое заболевание.
26. SLN360 для применения по п. 25, где состояние, связанное с повышенными уровнями Lp(a), представляет собой атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание или атеросклеротическое цереброваскулярное заболевание.
- 15 27. SLN360 для применения по любому из предшествующих пунктов, где состояние, связанное с повышенными уровнями частиц, содержащих Lp(a), представляет собой инсульт (например, ишемический инсульт), атеросклероз, тромбоз, ишемическую болезнь сердца, стеноз аорты (например, кальциевый
- 20 стеноз аорты), гиперлипидемию, дислипидемию, ишемическую болезнь сердца, заболевание периферических артерий, аневризму брюшной аорты, сердечную недостаточность (например, сердечную недостаточность, вторичную по отношению к ишемической кардиомиопатии) или семейную гиперхолестеринемию.
- 25 28. SLN360 для применения по любому из пп. 1-24, где состояние, связанное с повышенными уровнями Lp(a), представляет собой рак.
29. SLN360 для применения по п. 28, где указанный рак представляет собой рак предстательной железы.

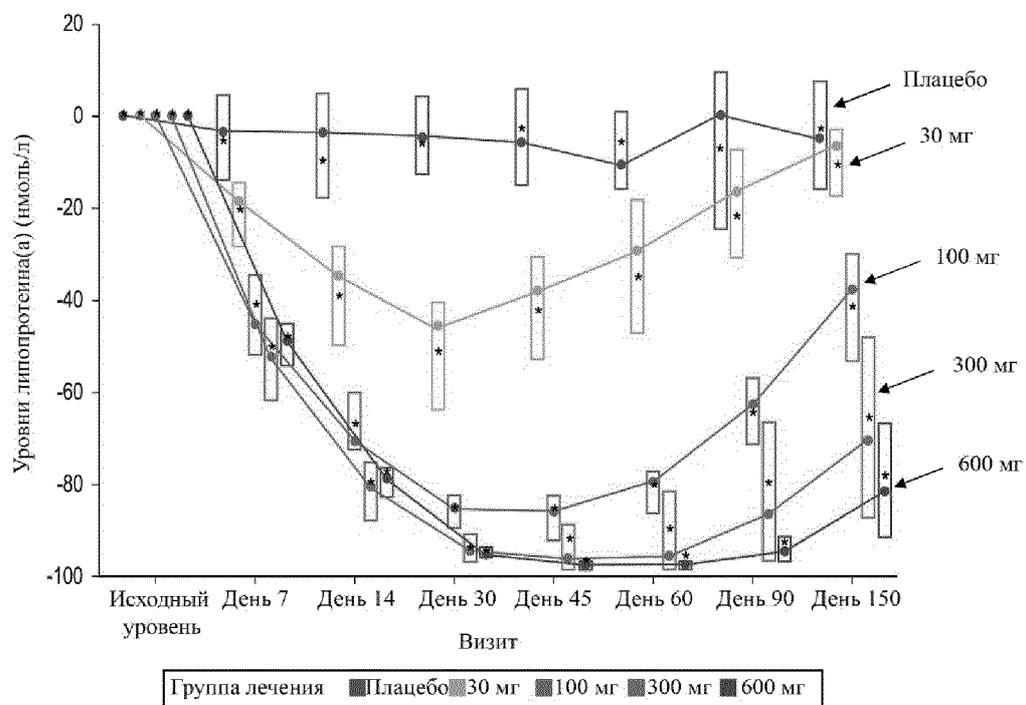
Фиг. 1. Поток пациентов в исследовании



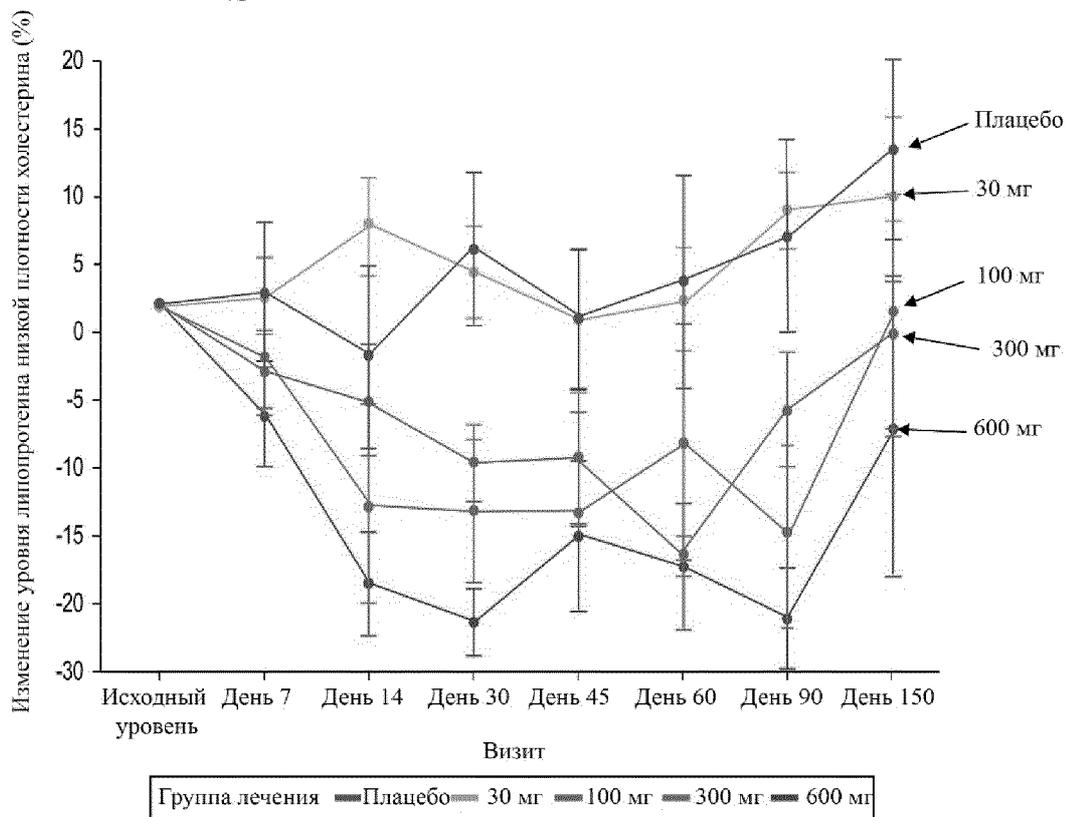
Фиг. 2а. Концентрации липопротеина(а) от исходного значения до 150 дня после введения



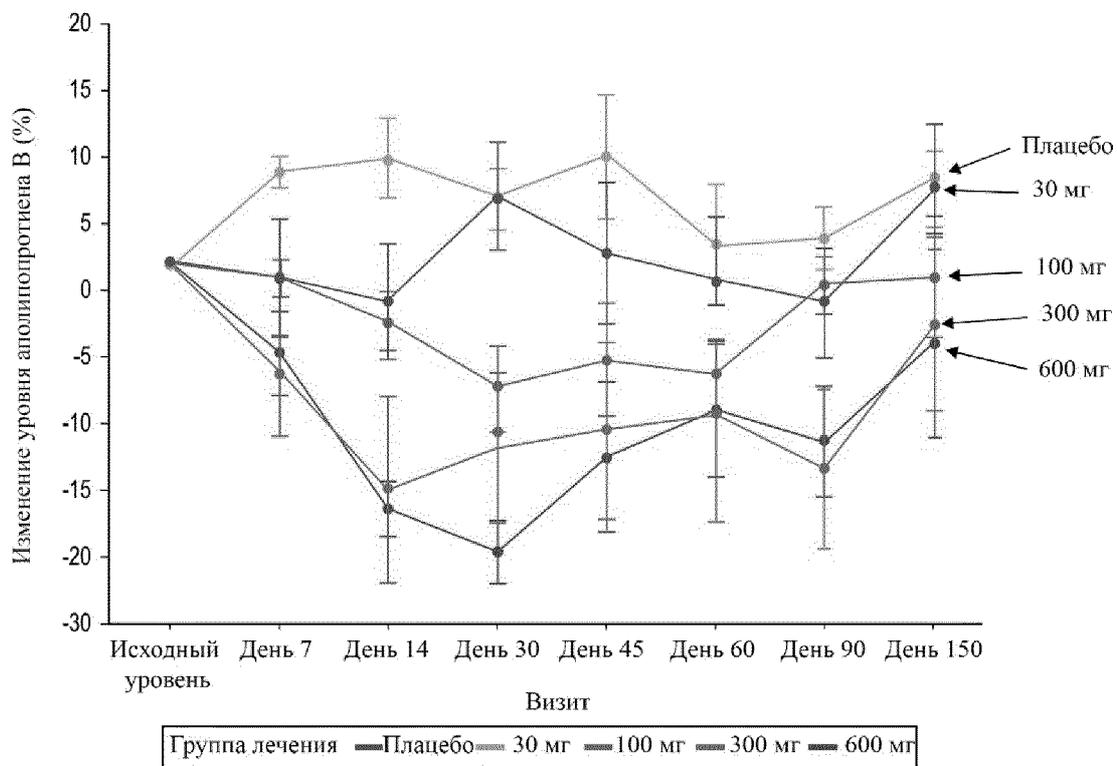
Фиг. 2b. Процентное изменение концентрации липопротеина(а) от исходного уровня в течение 150 дней после введения.



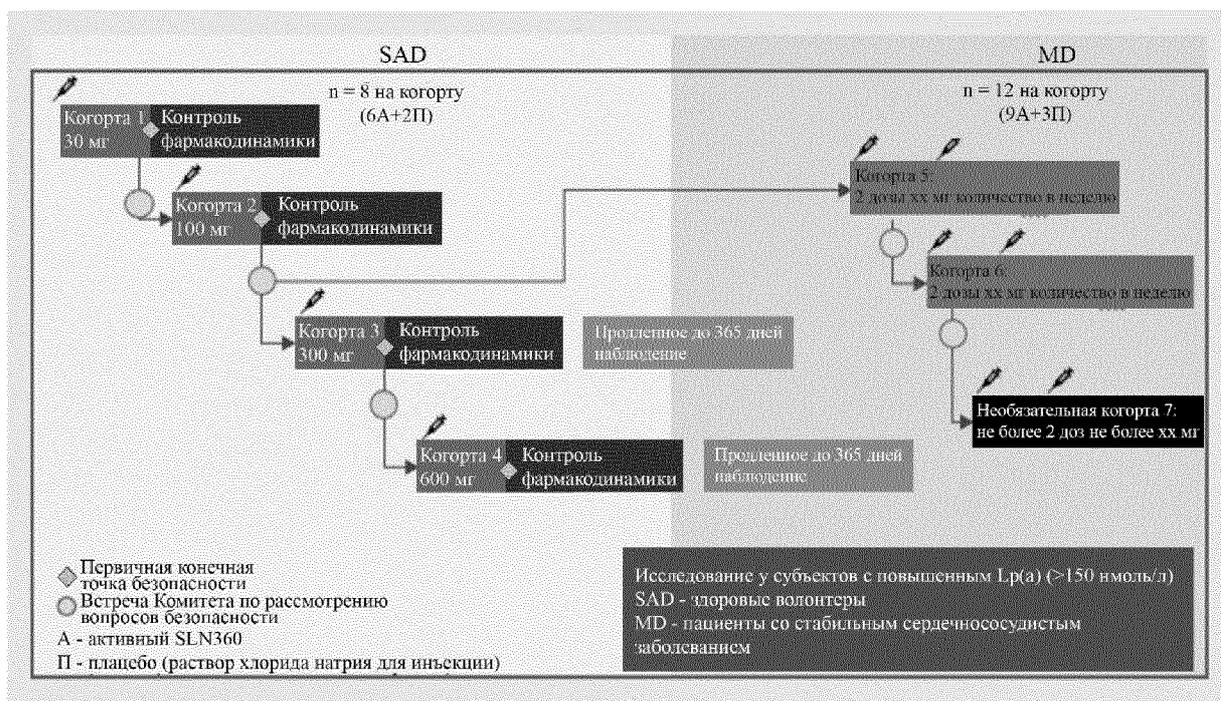
Фиг. 3а. Среднее и 95% доверительные пределы процентных изменений концентраций холестерина-липопротеина низкой плотности от исходного уровня в течение 150 дней



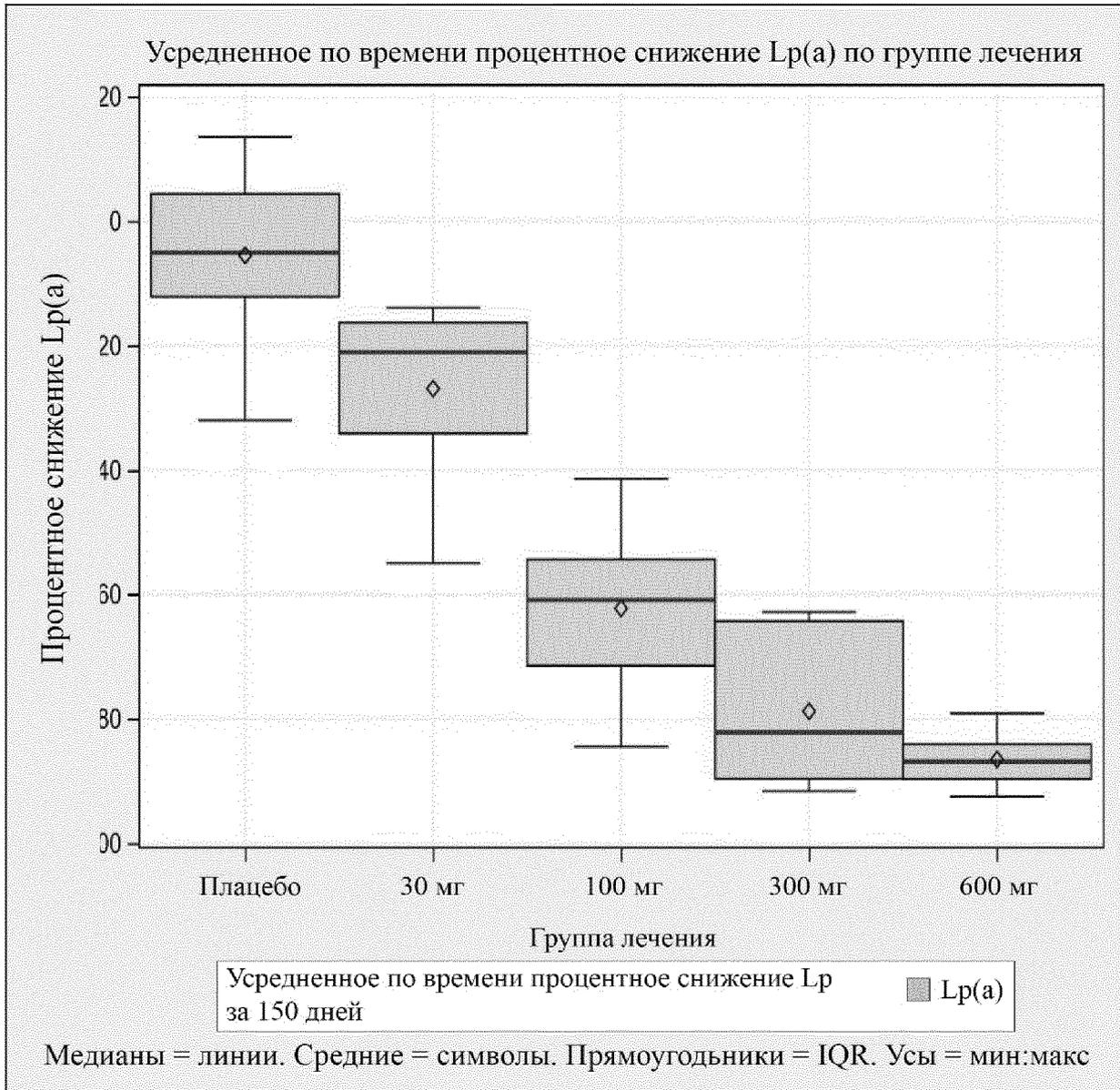
Фиг. 3б. Среднее и 95% доверительные пределы процентных изменений концентраций аполипопротеина В от исходного уровня в течение 150 дней



Фиг. 4



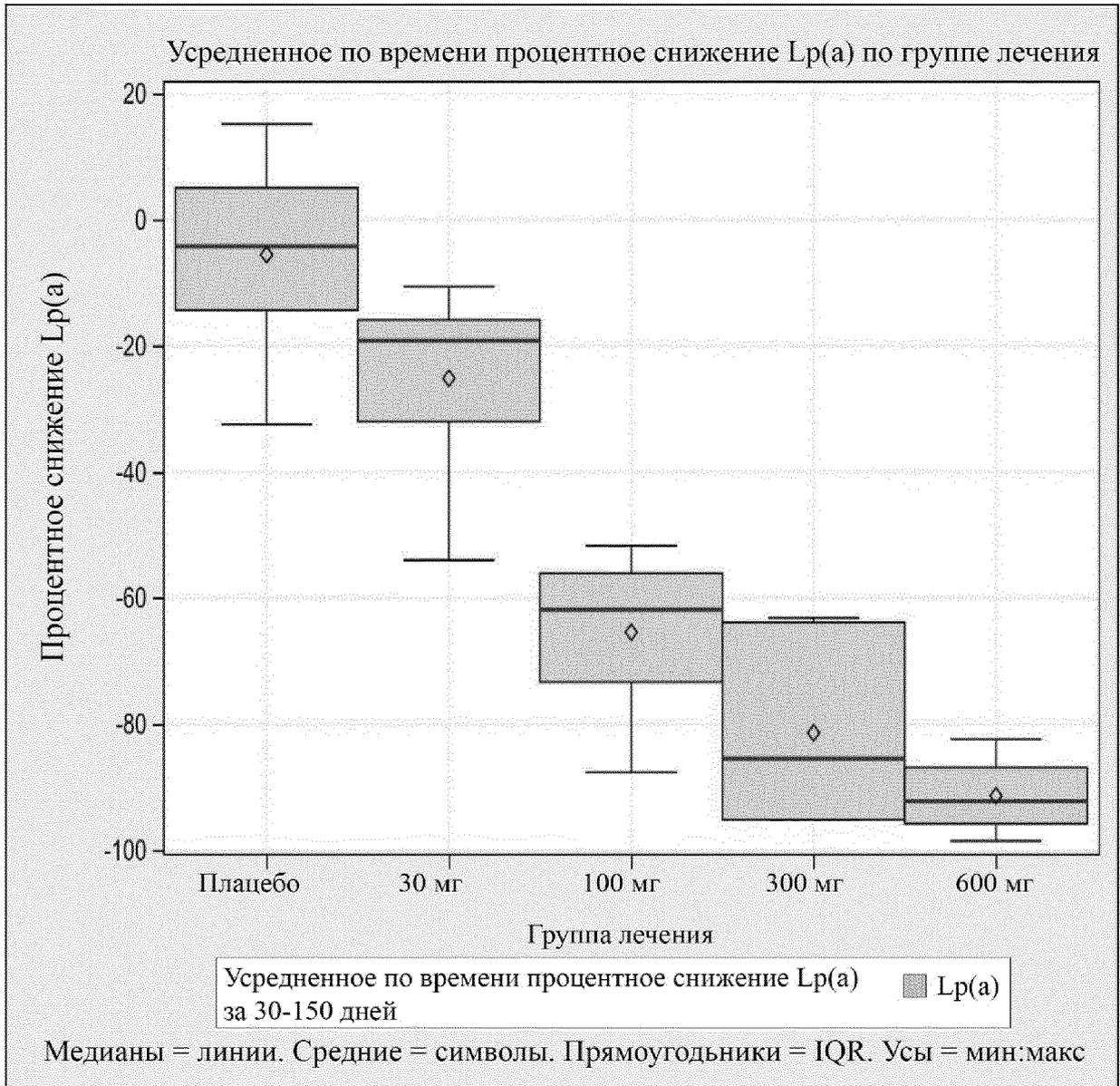
Фиг. 5. Усредненные по времени результаты за 0-150 дней



300 мг - 82% медианное снижение

600 мг - 87% медианное снижение

Фиг. 6. Усредненные по времени результаты за 30-150 дней



300 мг - 85% медианное снижение

600 мг - 92% медианное снижение