(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202092693 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.03.12

(22) Дата подачи заявки
2019.05.08

(51) Int. Cl. ***C12N 15/113*** (2010.01)
A61K 31/70 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ FXI

(31) **62/669,280; 62/699,572**
(32) **2018.05.09; 2018.07.17**
(33) **US**
(86) **PCT/US2019/031277**
(87) **WO 2019/217527 2019.11.14**

(71) Заявитель:
ИОНИС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Буи Хуинх-Хоа (US)

(74) Представитель:
Джермакян Р.В., Угрюмов В.М., Гизатуллина Е.М., Строкова О.В., Лебедев В.В., Костюшенкова М.Ю., Гизатуллин Ш.Ф., Парамонова К.В. (RU)

(57) Предложены соединения, способы и фармацевтические композиции для снижения количества или активности РНК FXI в клетке или у субъекта, а также в некоторых случаях для снижения количества белка FXI в клетке или у субъекта. Такие соединения, способы и фармацевтические композиции применимы для предотвращения, лечения или облегчения по меньшей мере одного симптома тромбоэмболического состояния, значительно не повышая при этом риск кровотечения. Такие тромбоэмболические состояния включают в себя тромбоз глубоких вен, венозный или артериальный тромбоз, эмболию легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз на фоне хронической болезни почек или терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD), включая тромбоз на фоне диализа, или другое прокоагулянтное состояние. Такие симптомы включают в себя снижение кровотока через пораженные сосуд, некроз и смерть.

202092693 A1

202092693 A1

СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ FXI

Перечень последовательностей

Данная заявка подается вместе с перечнем последовательностей в электронном формате. Перечень последовательностей представлен в виде файла BIOL0337WOSEQ_ST25.txt, созданного 29 апреля 2019 года, размер которого составляет 40 кб. Информация в электронном формате перечня последовательностей полностью включена в данный документ посредством ссылки.

Область техники

В данном документе предложены соединения, способы и фармацевтические композиции для снижения количества РНК фактора XI (FXI) в клетке или у животного, а также в некоторых случаях для снижения количества белка FXI в клетке или у животного. Такие соединения, способы и фармацевтические композиции применимы для лечения или предотвращения тромбоэмболического состояния. В определенных вариантах осуществления соединения, способы и фармацевтические композиции применимы для лечения или предотвращения тромбоэмболического состояния, не повышая при этом риск кровотечения. Такие тромбоэмболические состояния включают в себя тромбоз глубоких вен, венозный или артериальный тромбоз, эмболию легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз на фоне хронической болезни почек или терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD), включая тромбоз на фоне диализа, или другое прокоагулянтное состояние.

Уровень техники

Система кровообращения нуждается в механизмах, которые предотвращают потерю крови, а также в механизмах, которые противодействуют ненадлежащим внутрисосудистым обструкциям. Как правило, свертывание крови представляет собой каскад реакций, которые завершаются превращением растворимого фибрина в нерастворимый фибриновый гель. Стадии каскада включают в себя превращение неактивного зимогена в активированный фермент. Активный фермент затем катализирует следующую стадию каскада.

Каскад свертывания крови

Запуск каскада свертывания крови может происходить двумя путями: путем тканевого фактора (также «внешний путь»), который является основным путем, а также путем контактной активации (также «внутренний путь»).

Путь тканевого фактора инициируется тканевым фактором рецептора клеточной поверхности (ТФ, также называемым фактором III), который конститутивно экспрессируется экстраваскулярными клетками (перицитами, кардиомиоцитами, клетками гладких мышц и кератиноцитами) и экспрессируется сосудистыми моноцитами и эндотелиальными клетками при индукции воспалительными цитокинами или эндотоксинами. (Drake *et al.*, *Am J Pathol* 1989, 134:1087-1097). ТФ представляет собой высокоаффинный клеточный рецептор для фактора свертывания крови VIIa — сериновой протеазы. В отсутствие ТФ VIIa обладает очень низкой каталитической активностью, и связывание с ТФ является необходимым для обеспечения функциональности посредством аллостерического механизма. (Drake *et al.*, *Am J Pathol* 1989, 134:1087-1097). Комплекс ТФ-VIIa активирует превращение фактора X в Xa. Xa в свою очередь связывается со своим кофактором Va в комплекс протромбиназы, который в свою очередь активирует превращение протромбина (также известного как фактор II или фактор 2) в тромбин (также известный как

фактор IIa или фактор 2a). Тромбин активирует тромбоциты, превращает фибриноген в фибрин и способствует перекрестному связыванию фибрина путем активации фактора XIII, образуя, таким образом, стабильную пробку в местах, где ТФ подвергается воздействию на экстраваскулярных клетках. Кроме того, тромбин усиливает ответ каскада свертывания крови путем активации факторов V и VIII.

Путь контактной активации запускается посредством активации превращения фактора XII в XIIa. Фактор XIIa превращает XI в XIa, а XIa превращает IX в IXa. IXa связывается со своим кофактором VIIIa для превращения X в Xa. Эти два пути в этой точке сходятся, так как фактор Xa связывается с фактором Va для активации превращения протромбина (фактора II) в тромбин (фактор IIa). Фактор XI усиливает образование сгустков и повышает их стабильность *in vitro*, однако не предполагается, что он участвует в запуске процесса свертывания. Скорее, фактор XI играет важную роль во время фазы распространения роста сгустков (von de Borne, et al., *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 2006, 17:251-257). Кроме того, фактор XI-зависимая амплификация образования тромбина приводит к активации АТИФ (активированного тромбином ингибитора фибринолиза), что делает сгустки менее чувствительными к фибринолизу (Bouma et al, *J Thromb Haemost* 1999; 82: 1703-1708).

Ингибирование свертывания крови.

По меньшей мере три механизма контролируют каскад свертывания крови: действие активированного протеина C, антитромбина и ингибитора пути тканевого фактора. Активированный протеин C представляет собой сериновую протеазу, которая расщепляет кофакторы Va и VIIIa. Протеин C активируется тромбином с тромбомодулином и для функционирования нуждается в коэнзиме протеине S. Антитромбин представляет собой ингибитор сериновых протеаз (серпин), который ингибирует сериновые протеазы: тромбин, Xa, XIIa, XIa и IXa. Ингибитор пути тканевого фактора ингибирует действие Xa и комплекса ТФ-VIIa. (Schwartz AL et al., *Trends Cardiovasc Med*. 1997; 7:234 –239.)

Заболевание

Тромбоз представляет собой патологическое развитие сгустков крови, а эмболия возникает в случае, когда сгусток крови мигрирует в другую часть тела и нарушает функцию органа. Тромбоэмболия может вызвать такие состояния, как тромбоз глубоких вен, эмболия легочной артерии, инфаркт миокарда и инсульт. Следует отметить, что тромбоэмболия является основной причиной заболеваемости, ежегодно возникающей более чем у 2 миллионов американцев. (Adcock *et al. American Journal of Clinical Pathology*. 1997;108:434–49). В то время как большинство случаев тромбоза обусловлены приобретенными внешними проблемами, например, операцией, раковым заболеванием, ограниченной подвижностью, некоторые случаи обусловлены генетической предрасположенностью, например, антифосфолипидным синдромом и аутосомно-доминантным заболеванием, лейденовской мутацией фактора V. (Bertina RM *et al. Nature* 1994; 369:64-67.)

Лечение

Наиболее широко используемые антикоагулянты: варфарин, гепарин, низкомолекулярный гепарин (НМГ) и более современные пероральные антикоагулянты прямого действия (ПАПД) — все они обладают значительными недостатками.

Варфарин, как правило, используют для лечения пациентов, страдающих от фибрилляции предсердий. Препарат взаимодействует с витамин K-зависимыми факторами свертывания крови, к которым относятся факторы II, VII, IX и X. Антикоагулянтные протеины C и S также ингибируются варфарином.

Лекарственная терапия варфарином еще более осложняется тем фактом, что варфарин взаимодействует с другими лекарственными средствами, включая препараты, используемые для лечения фибрилляции предсердий, такие как амиодарон. Поскольку терапию варфарином трудно спрогнозировать, следует осуществлять тщательный контроль за пациентами, чтобы выявить любые признаки аномального кровотечения.

Действие гепарина основано на активации антитромбина, который ингибирует тромбин и фактор X. (Bjork I, Lindahl U. *Mol Cell Biochem*. 1982 48: 161-182.) Лечение гепарином может вызывать иммунологическую реакцию, которая приводит к агрегации тромбоцитов в кровеносных сосудах, что может стать причиной тромбоза. Такой побочный эффект известен как гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ), что приводит к повышенному кровотечению и требует осуществления контроля за пациентом. Длительное лечение гепарином также может вызвать остеопороз. НМГ также может ингибировать фактор II, но в меньшей степени, чем нефракционированный гепарин (НФГ). НМГ участвует в развитии ГИТ.

Для лечения тромботических заболеваний FDA были одобрены несколько пероральных антикоагулянтов прямого действия, включая четыре ингибитора фактора Xa: бетриксабан, апиксабан, ривароксабан и эдоксабан, а также один прямой ингибитор тромбина дабигатран. (Smith, M., *Surg Clin N Am* 2018 98:219-238). Ривароксабан, дабигатран и эдоксабан демонстрируют повышенное кровотечение, особенно риск повышенного кровотечения в ЖКТ по сравнению с варфарином.

В настоящее время остается потребность в способах лечения тромбоэмболических состояний без риска повышенного кровотечения. Поэтому целью данного изобретения является обеспечение соединений, способов и фармацевтических композиций для лечения таких заболеваний.

Краткое описание графических материалов

На ФИГ. 1 показаны фармакодинамические результаты с течением времени для когорт с однократной дозой, получавших соединение № 957943, в соответствии с измерением относительной активности белка FXI в плазме. **На ФИГ. 1A** показаны уровни активности белка FXI в плазме. **На ФИГ. 1B** показано процентное изменение активности белка FXI в плазме относительно исходного уровня.

На ФИГ. 2 показаны фармакодинамические результаты с течением времени для когорт с однократной дозой, получавших соединение № 957943, в соответствии с измерением методом ИФА. **На ФИГ. 2A** показаны концентрации белка FXI в плазме. **На ФИГ. 2B** показано процентное изменение концентраций белка FXI в плазме относительно исходного уровня.

На ФИГ. 3 показаны фармакодинамические результаты с течением времени для когорт с многократной дозой, получавших соединение № 957943, в соответствии с измерением относительной активности белка FXI в плазме. **На ФИГ. 3A** показаны уровни активности белка FXI в плазме. **На ФИГ. 3B** показано процентное изменение активности белка FXI в плазме относительно исходного уровня.

На ФИГ. 4 показаны фармакодинамические результаты с течением времени для когорт с многократной дозой, получавших соединение № 957943, в соответствии с измерением методом ИФА. **На ФИГ. 4A** показаны концентрации белка FXI в плазме. **На ФИГ. 4B** показано изменение концентраций белка FXI в плазме относительно исходного уровня.

На ФИГ. 5 показаны фармакодинамические результаты с течением времени для когорт с многократной дозой, получавших 80 мг соединения № 957943 каждые четыре недели в течение тринадцати недель, в соответствии с измерением относительной активности белка FXI в плазме. **На ФИГ. 5A** показаны уровни активности белка FXI в плазме. **На ФИГ. 5B** показано среднее процентное изменение активности

белка FXI в плазме.

На ФИГ. 6 показаны фармакодинамические результаты с течением времени для когорт с многократной дозой, получавших 80 мг соединения № 957943 каждые четыре недели в течение тринадцати недель, в соответствии с измерением методом ИФА. **На ФИГ. 6А** показаны концентрации белка FXI в плазме. **На ФИГ. 6В** показано процентное изменение концентраций белка FXI в плазме.

Сущность изобретения

В данном документе предложены соединения, способы и фармацевтические композиции для снижения количества РНК FXI, а также в определенных вариантах осуществления для снижения количества белка FXI в клетке или у животного. В определенных вариантах осуществления способы и фармацевтические композиции, описанные в данном документе, снижают активность белка FXI в крови животного. В определенных вариантах осуществления у животного имеется тромбоэмболическое состояние или имеется риск его развития. В определенных вариантах осуществления у животного имеется тромбоз глубоких вен, венозный или артериальный тромбоз, эмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз на фоне хронической болезни почек или терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD), включая тромбоз на фоне диализа, или другое прокоагулянтное состояние или имеется риск их развития.

В определенных вариантах осуществления соединения, применимые для снижения количества РНК FXI, представляют собой олигомерные соединения. В определенных вариантах осуществления соединения, применимые для снижения количества РНК FXI, представляют собой модифицированные олигонуклеотиды. В определенных вариантах осуществления соединения, применимые для снижения количества РНК FXI, представляют собой олигомерные соединения, содержащие группу конъюгата и модифицированный олигонуклеотид. В определенных вариантах осуществления соединения, применимые для снижения количества РНК FXI, представляют собой олигомерные соединения, состоящие из группы конъюгата и модифицированного олигонуклеотида.

Также в данном документе предложены способы, применимые для лечения, предотвращения или облегчения тромбоэмболического состояния. В определенных вариантах осуществления тромбоэмболическое состояние представляет собой тромбоз глубоких вен, венозный или артериальный тромбоз, эмболию легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз на фоне хронической болезни почек или терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD), включая тромбоз на фоне диализа, или другое прокоагулянтное состояние.

Также в данном документе предложены способы, применимые для лечения, предотвращения или облегчения тромбоэмболического состояния, не повышая при этом риск кровотечения у индивидуума. В определенных вариантах осуществления у индивидуума имеется риск развития тромбоэмболического состояния, включая без ограничения инфаркт, тромбоз, эмболию, тромбоэмболию, такие как тромбоз глубоких вен, эмболия легочной артерии, инфаркт миокарда и инсульт. Такие заболевания, расстройства и состояния могут иметь один или более общих факторов риска, причин или последствий. Определенные факторы риска и причины развития тромбоэмболического состояния включают в себя ограниченную подвижность, операцию (в частности ортопедическую операцию), диализ, злокачественное новообразование, беременность, старший возраст, применение оральных контрацептивов, фибрилляцию предсердий, предыдущее тромбоэмболическое состояние, хроническое воспалительное заболевание, наследственные или приобретенные протромботические нарушения свертывания крови и тромбоз на фоне хронической болезни почек или терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD). Определенные

последствия, связанные с развитием тромбоэмболического состояния, включают в себя снижение кровотока через пораженные сосуд, некроз и смерть.

Подробное описание изобретения

Следует понимать, что и предшествующее общее описание, и последующее подробное описание являются только иллюстративными и пояснительными и не являются ограничительными. В данном документе применение форм единственного числа включает также и множественное число, если явно не указано иное. Как используется в данном документе, применение «или» означает «и/или», если не указано иное. Кроме того, применение термина «включение», а также других форм, например, «включает» и «включительно», является неограничивающим. Кроме того, такие термины, как «элемент» или «компонент» охватывают как элементы, так и компоненты, содержащие одну единицу, и элементы и компоненты, которые содержат более одной субъединицы, если конкретно не указано иное.

Заголовки разделов, используемые в данном документе, предназначены только для организационных целей и не должны рассматриваться как ограничивающие заявленный предмет. Все документы или части документов, приведенные в данной заявке, включая, но не ограничиваясь ими, патенты, заявки на патент, статьи, книги и научные труды прямо включены в данный документ посредством ссылки на части документа, обсуждаемые в данном документе, а также на документы во всей их полноте.

Определения

За исключением конкретных определений, номенклатура, используемая в связи с описанными в данном документе процедурами и методами аналитической химии, синтетической органической химии и медицинской и фармацевтической химии, является хорошо известной и широко используемой в данной области техники. В тех случаях, когда это разрешено, все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации, а также другие данные, упомянутые в данном описании, полностью включены в данный документ посредством ссылки.

Если не указано иное, следующие термины имеют следующие значения:

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Используемый в данном документе термин «2'-дезоксинуклеозид» означает нуклеозид, содержащий 2'-H(H) дезоксирибозильный сахарный фрагмент, который обнаружен в природных дезоксирибонуклеиновых кислотах (ДНК). В определенных вариантах осуществления 2'-дезоксинуклеозид может содержать модифицированное азотистое основание или может содержать азотистое основание РНК (урацил).

Используемый в данном документе термин «2'-замещенный нуклеозид» означает нуклеозид, содержащий 2'-замещенный сахарный фрагмент. Используемый в данном документе термин «2'-замещенный» по отношению к сахарному фрагменту означает сахарный фрагмент, содержащий по меньшей мере одну 2'-замещающую группу, отличную от H или OH.

Используемый в данном документе термин «5-метилцитозин» означает цитозин, модифицированный метильной группой, присоединенной в положении 5. 5-метилцитозин представляет собой модифицированное азотистое основание.

Используемый в данном документе термин «около» означает плюс или минус 7 % от указанного значения.

Используемый в данном документе термин «введение» означает обеспечение фармацевтического агента животному.

Используемый в данном документе термин «животное» означает человека или отличное от человека животное. В определенных вариантах осуществления животное представляет собой человека.

Используемый в данном документе термин «антисмысловая активность» означает любое обнаруживаемое и/или измеримое изменение, связанное с гибридизацией антисмыслового соединения с его целевой нуклеиновой кислотой. В определенных вариантах осуществления антисмысловая активность представляет собой уменьшение количества или экспрессии целевой нуклеиновой кислоты или белка, кодируемого такой целевой нуклеиновой кислотой, по сравнению с уровнями целевой нуклеиновой кислоты или уровнями целевого белка в отсутствие антисмыслового соединения.

Используемый в данном документе термин «антисмысловое соединение» означает олигомерное соединение, способное обеспечить по меньшей мере одну антисмысловую активность.

Используемый в данном документе термин «расщепляемый фрагмент» означает связь или группу атомов, которые расщепляются в физиологических условиях, например, внутри клетки или животного.

Используемый в данном документе термин «комплементарный» по отношению к олигонуклеотиду означает, что по меньшей мере 70 % азотистых оснований олигонуклеотида или его одной или более областей и азотистых оснований другой нуклеиновой кислоты или ее одной или более областей способны к образованию водородной связи между собой, когда последовательность азотистых оснований олигонуклеотида и другая нуклеиновая кислота выровнены в противоположных направлениях. Комплементарные азотистые основания означают азотистые основания, которые способны образовывать водородные связи друг с другом. Комплементарные пары азотистых оснований включают аденин (A) и тимин (T), аденин (A) и урацил (U), цитозин (C) и гуанин (G), 5-метилцитозин (mC) и гуанин (G). Комплементарные олигонуклеотиды и/или нуклеиновые кислоты не должны иметь комплементарные азотистые основания при каждом нуклеозиде. Скорее, допускаются некоторые несовпадения. Используемый в данном документе термин «полностью комплементарный» или «на 100 % комплементарный» по отношению к олигонуклеотидам означает, что олигонуклеотиды комплементарны другому олигонуклеотиду или нуклеиновой кислоте при каждом нуклеозиде олигонуклеотида.

Используемый в данном документе термин «группа конъюгата» означает группу атомов, которая прямо связана с олигонуклеотидом. Группы конъюгата включают в себя фрагмент конъюгата и линкер конъюгата, который присоединяет фрагмент конъюгата к олигонуклеотиду.

Используемый в данном документе термин «линкер конъюгата» означает одинарную связь или группу атомов, содержащую по меньшей мере одну связь, которая соединяет фрагмент конъюгата с олигонуклеотидом. В определенных вариантах осуществления линкер конъюгата содержит расщепляемый фрагмент.

Используемый в данном документе термин «фрагмент конъюгата» означает группу атомов, которая присоединена к олигонуклеотиду через линкер конъюгата. В определенных вариантах осуществления фрагмент конъюгата содержит нацеленный на клетку фрагмент.

Используемый в данном документе термин «смежный» в контексте олигонуклеотида относится к нуклеозидам, азотистым основаниям, сахарным фрагментам или межнуклеозидным связям, которые непосредственно примыкают друг к другу. Например, «смежные азотистые основания» означают азотистые основания, которые непосредственно примыкают друг к другу в последовательности.

Используемый в данном документе термин «хирально обогащенная популяция» означает множество молекул с идентичной молекулярной формулой, в котором количество или процентное содержание молекул в популяции, которые имеют конкретную стереохимическую конфигурацию в

конкретном хиральном центре, превышает количество или процент ожидаемых молекул, которые имеют ту же конкретную стереохимическую конфигурацию в том же конкретном хиральном центре в популяции, если конкретный хиральный центр был стереослучайным. Хирально обогащенные популяции молекул, имеющих несколько хиральных центров внутри каждой молекулы, могут содержать один или более стереослучайных хиральных центров. В определенных вариантах осуществления молекулы представляют собой олигомерные соединения, описанные в данном документе. В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения представляют собой антисмысловые соединения. В определенных вариантах осуществления молекулы представляют собой модифицированные олигонуклеотиды. В определенных вариантах осуществления молекулы представляют собой олигомерные соединения, содержащие модифицированные олигонуклеотиды.

Используемый в данном документе термин «единица дозирования» означает состав олигомерного соединения или его фармацевтической композиции для введения, причем олигомерное соединение предоставляется в количестве однократной выбранной дозы. Используемый в данном документе термин единица дозирования может включать в себя упаковку или контейнер, который содержит фармацевтическую композицию, такой как флакон или шприц. Используемый в данном документе термин «гэпмер» означает модифицированный олигонуклеотид, содержащий внутреннюю область, имеющую множество нуклеозидов, которые способствуют расщеплению с помощью РНКазы Н, расположенную между внешними областями, содержащими один или более нуклеозидов, причем содержащиеся во внутренней области нуклеозиды химически отличаются от нуклеозида или нуклеозидов, которые содержатся во внешних областях. Внутренняя область может быть названа «гэпом», а внешние области могут быть названы «крыльями». Если не указано иное, «гэпмер» относится к сахарному мотиву. Если не указано иное, сахарные фрагменты нуклеозидов гэпа гэпмера представляют собой немодифицированный 2'-дезоксирибозил. Таким образом, термин «MOE-гэпмер» указывает на гэпмер, имеющий сахарный мотив 2'-MOE-нуклеозидов в обоих крыльях и гэп 2'-дезоксинуклеозидов. Если не указано иное, MOE-гэпмер может содержать одну или более модифицированных межнуклеозидных связей и/или модифицированных азотистых оснований, и такие модификации необязательно соответствуют паттерну гэпмера последовательности сахарных модификаций.

Используемый в данном документе термин «гибридизация» означает спаривание или отжиг комплементарных олигонуклеотидов и/или нуклеиновых кислот. Не ограничиваясь конкретным механизмом, наиболее распространенный механизм гибридизации включает в себя образование водородных связей, которое может представлять собой образование уотсон-криковских, хугстиновских и обратных хугстиновских водородных связей между комплементарными азотистыми основаниями.

Используемый в данном документе термин «идентификация животного, имеющего риск развития тромбоэмболического состояния» означает идентификацию животного, которому был поставлен диагноз тромбоэмболическое состояние, или идентификацию животного, предрасположенного к развитию тромбоэмболического состояния. Индивидуумы, предрасположенные к развитию тромбоэмболического состояния, включают в себя индивидуумов, имеющих один или более факторов риска тромбоэмболического состояния, включая ограниченную подвижность, операцию (в частности, ортопедическую операцию), диализ, злокачественное новообразование, беременность, старший возраст, применение оральных контрацептивов, наследственные или приобретенные протромботические нарушения свертывания крови, хроническую болезнь почек и терминальную стадию почечной недостаточности (ESRD). Такая

идентификация может быть выполнена любым способом, включая оценку истории болезни индивидуума и стандартные клинические тесты или оценки.

Используемый в данном документе термин «межнуклеозидная связь» представляет собой ковалентную связь между смежными нуклеозидами в олигонуклеотиде. Используемый в данном документе термин «модифицированная межнуклеозидная связь» означает любую межнуклеозидную связь, отличную от фосфодиэфирной межнуклеозидной связи. «Фосфоротиоатная межнуклеозидная связь» представляет собой модифицированную межнуклеозидную связь, в которой один из немостиковых атомов кислорода фосфодиэфирной межнуклеозидной связи замещает атом серы.

Используемый в данном документе термин «линкерная область» по отношению к фрагменту конъюгата относится к той части линкера конъюгата, которая не является расщепляемым фрагментом.

Используемый в данном документе термин «небициклический модифицированный сахарный фрагмент» означает модифицированный сахарный фрагмент, который содержит модификацию, такую как заместитель, которая не образует мостик между двумя атомами сахара с образованием второго кольца.

Используемый в данном документе термин «несовпадающее» или «некомплементарное» относится к азотистому основанию первого олигонуклеотида, которое не комплементарно соответствующему азотистому основанию второго олигонуклеотида или целевой нуклеиновой кислоты, когда первый и второй олигонуклеотиды выровнены.

Используемый в данном документе термин «MOE» означает метоксиэтил. «2’-MOE» или «2’-MOE-модифицированный сахар» означает группу 2’-$OCH_2CH_2OCH_3$ вместо группы 2’-OH рибозил сахарного фрагмента.

Используемый в данном документе термин «2’-MOE-нуклеозид» означает нуклеозид, содержащий 2'-MOE-модифицированный сахар.

Используемый в данном документе термин «ежемесячно» означает каждые 28–31 день.

Используемый в данном документе термин «мотив» означает паттерн немодифицированных и/или модифицированных сахарных фрагментов, азотистых оснований и/или межнуклеозидных связей в олигонуклеотиде.

Используемый в данном документе термин «азотистое основание» означает немодифицированное азотистое основание или модифицированное азотистое основание. Используемый в данном документе термин «немодифицированное азотистое основание» представляет собой аденин (A), тимин (T), цитозин (C), урацил (U) и гуанин (G). Используемый в данном документе термин «модифицированное азотистое основание» представляет собой группу атомов, отличных от немодифицированных A, T, C, U или G, способных к спариванию с по меньшей мере одним немодифицированным азотистым основанием. «5-метилцитозин» представляет собой модифицированное азотистое основание. Универсальное основание представляет собой модифицированное азотистое основание, которое может спариваться с любым из пяти немодифицированных азотистых оснований. Используемый в данном документе термин «последовательность азотистых оснований» означает порядок смежных азотистых оснований в нуклеиновой кислоте или олигонуклеотиде, не зависящий от какой-либо модификации сахара или модификации межнуклеозидной связи.

Используемый в данном документе термин «нуклеозид» означает соединение, содержащее азотистое основание и сахарный фрагмент. Азотистое основание и сахарный фрагмент, каждый, независимо, не модифицирован или модифицирован. Используемый в данном документе термин «модифицированный нуклеозид» означает нуклеозид, содержащий модифицированное азотистое основание и/или

модифицированный сахарный фрагмент. Модифицированные нуклеозиды включают в себя нуклеозиды, которые лишены азотистого основания. «Связанные нуклеозиды» представляют собой нуклеозиды, которые соединены в непрерывную последовательность (т.е. между связанными нуклеозидами нет дополнительных нуклеозидов).

Используемый в данном документе термин «олигомерное соединение» означает олигонуклеотид и, необязательно, одну или более дополнительных субструктур, таких как группа конъюгата или концевая группа. Олигомерное соединение может быть спарено со вторым олигомерным соединением, которое комплементарно первому олигомерному соединению или может быть не спарено. «Одноцепочечное олигомерное соединение» представляет собой неспаренное олигомерное соединение. Термин «олигомерный дуплекс» означает дуплекс, образованный двумя олигомерными соединениями, имеющими комплементарные последовательности азотистых оснований. Каждое олигомерное соединение олигомерного дуплекса может называться «дуплексным олигомерным соединением».

Используемый в данном документе термин «олигонуклеотид» означает цепь связанных нуклеозидов, связанных через межнуклеозидные связи, где каждый нуклеозид и межнуклеозидная связь могут быть модифицированными или немодифицированными. Если не указано иное, олигонуклеотиды состоят из 8-50 связанных нуклеозидов. Используемый в данном документе термин «модифицированный олигонуклеотид» означает олигонуклеотид, где по меньшей мере один нуклеозид или межнуклеозидная связь модифицированы. Используемый в данном документе термин «немодифицированный олигонуклеотид» означает олигонуклеотид, который не содержит каких-либо модификаций нуклеозидов или модификаций межнуклеозидных связей.

Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель» означает любое вещество, подходящее для применения при введении животному. Некоторые такие носители позволяют составлять фармацевтические композиции в виде, например, таблеток, пилюль, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, суспензии и пастилки для перорального приема животным. В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель представляет собой стерильную воду, дистиллированную воду для инъекций, стерильный физиологический раствор, стерильный буферный раствор или стерильную искусственную спинномозговую жидкость.

Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемые соли» означает физиологически и фармацевтически приемлемые соли соединений. Фармацевтически приемлемые соли сохраняют желаемую биологическую активность исходного соединения и не оказывают на него нежелательного токсического воздействия.

Используемый в данном документе термин «фармацевтическая композиция» означает смесь веществ, подходящих для введения животному. Например, фармацевтическая композиция может содержать олигомерное соединение и стерильный водный раствор. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция проявляет активность в анализе свободного поглощения в определенных клеточных линиях.

Используемый в данном документе термин «снижение или ингибирование количества или активности» относится к снижению или блокаде экспрессии на уровне транскрипции или транскрипционной активности по отношению к экспрессии на уровне транскрипции или транскрипционной активности в необработанном или контрольном образце и необязательно указывает на полное устранение экспрессии на уровне транскрипции или транскрипционной активности.

Используемый в данном документе термин «соединение РНКи» означает антисмысловое соединение, которое действует, по меньшей мере частично, через RISC или Ago2 для модуляции целевой нуклеиновой кислоты и/или белка, кодируемого целевой нуклеиновой кислотой. Соединения РНКи включают в себя без ограничения двухцепочечную миРНК, одноцепочечную РНК (оцРНК) и микроРНК, включая микроРНК-миметики. В определенных вариантах осуществления соединение РНКи модулирует количество, активность и/или сплайсинг целевой нуклеиновой кислоты. Термин соединение РНКи исключает антисмысловые соединения, которые действуют через РНКазу Н.

Используемый в данном документе термин «самокомплементарный» по отношению к олигонуклеотиду означает олигонуклеотид, который по меньшей мере частично гибридизируется с самим собой.

Используемый в данном документе термин «стереослучайный хиральный центр» в контексте популяции молекул с одинаковой молекулярной формулой означает хиральный центр, имеющий случайную стереохимическую конфигурацию. Например, в популяции молекул, содержащих стереослучайный хиральный центр, число молекул, имеющих (*S*)-конфигурацию стереослучайного хирального центра, может быть, но не обязательно, таким же, как число молекул, имеющих (*R*)-конфигурацию стереослучайного хирального центра. Стереохимическая конфигурация хирального центра считается случайной, если она является результатом метода синтеза, который не предназначен для контроля стереохимической конфигурации. В определенных вариантах осуществления стереослучайный хиральный центр представляет собой стереослучайную фосфоротиоатную межнуклеозидную связь.

Используемый в данном документе термин «сахарный фрагмент» означает немодифицированный сахарный фрагмент или модифицированный сахарный фрагмент. Используемый в данном документе термин «немодифицированный сахарный фрагмент» означает 2'-OH(H) рибозильный фрагмент, который обнаружен в РНК («немодифицированный сахарный фрагмент РНК»), или 2'-H(H) дезоксирибозильный фрагмент, который обнаружен в ДНК («немодифицированный сахарный фрагмент ДНК»). Немодифицированные сахарные фрагменты имеют один водород в каждом из положений 1', 3' и 4', кислород в положении 3' и два атома водорода в положении 5'. Используемый в данном документе термин «модифицированный сахарный фрагмент» или «модифицированный сахар» означает модифицированный фуранозильный сахарный фрагмент или заменитель сахара.

Используемый в данном документе термин «заменитель сахара» означает модифицированный сахарный фрагмент, отличающийся от фуранозильного фрагмента, который может связывать азотистое основание с другой группой, такой как межнуклеозидная связь, группа конъюгата или концевая группа в олигонуклеотиде. Модифицированные нуклеозиды, содержащие заменители сахара, могут быть включены в одно или более положений в олигонуклеотиде, и такие олигонуклеотиды способны гибридизироваться с комплементарными олигомерными соединениями или с целевыми нуклеиновыми кислотами.

Используемый в данном документе термин «тромбоэмболическое состояние» означает любое заболевание или состояние, включающее в себя эмболию, вызванную тромбом. Примеры таких заболеваний и состояний включают в себя категории тромбоза, эмболии и тромбоэмболии. В определенных вариантах осуществления такие заболевания и состояния включают в себя тромбоз глубоких вен, венозный или артериальный тромбоз, эмболию легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз на фоне хронической болезни почек или терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD), включая тромбоз на фоне диализа, или другое прокоагулянтное состояние. Тромбоэмболические состояния также могут называться тромбоэмболическими явлениями или тромботическими явлениями.

Используемый в данном документе термин «целевая нуклеиновая кислота» и «целевая РНК» означает нуклеиновую кислоту, на которую воздействует сконструированное антисмысловое соединение.

Используемый в данном документе термин «целевая область» означает часть целевой нуклеиновой кислоты, с которой гибридизируется сконструированное олигомерное соединение.

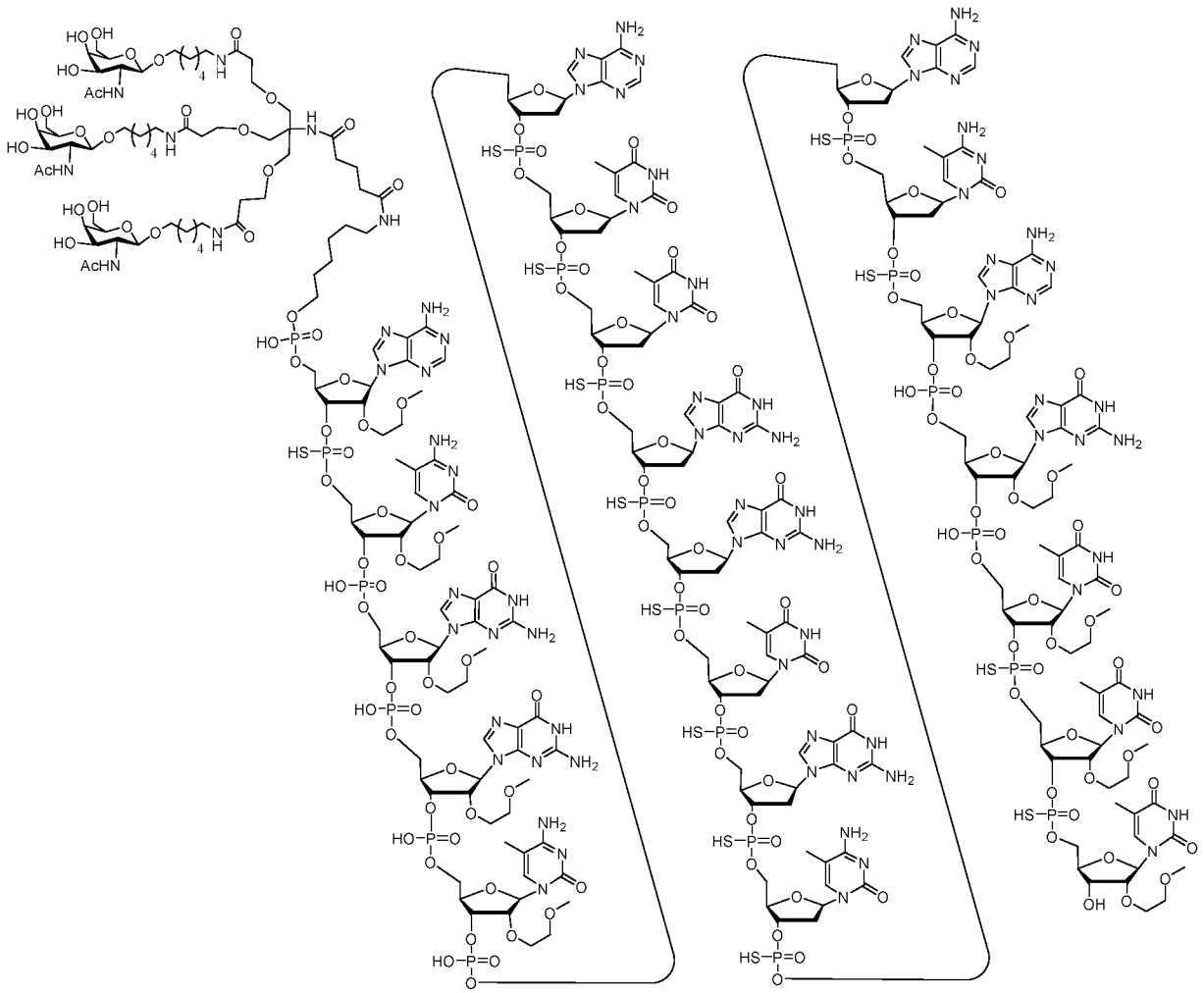
Используемый в данном документе термин «терапевтически эффективное количество» означает количество фармацевтического агента, которое обеспечивает терапевтический эффект у животного. Например, терапевтически эффективное количество фармацевтического агента лечит, предотвращает или облегчает тромбоэмболическое состояние.

Используемый в данном документе термин «еженедельно» означает каждые шесть-восемь дней.

ОПРЕДЕЛЕННЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Данное описание обеспечивает следующие неограничивающие пронумерованные варианты осуществления:

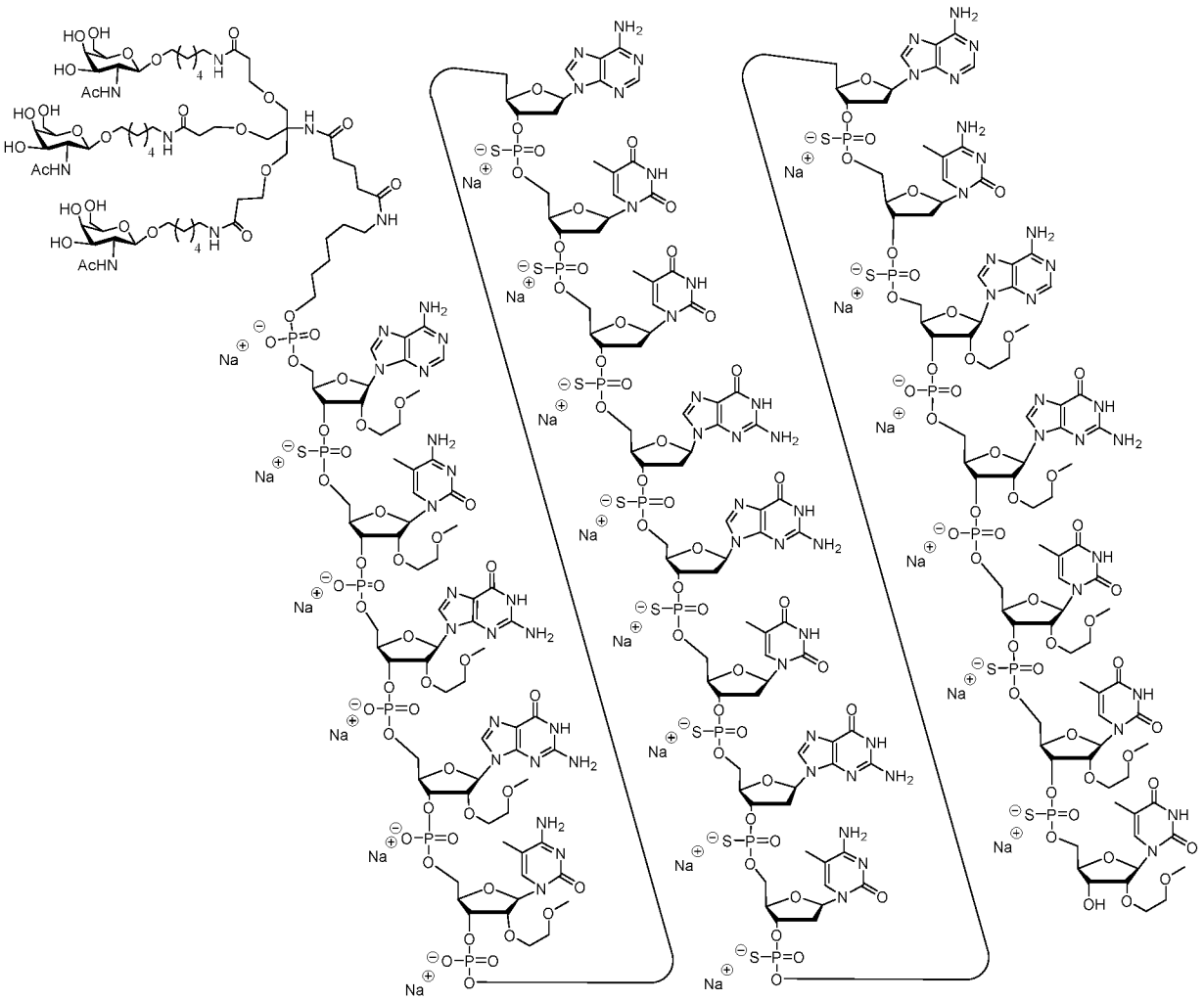
Вариант осуществления 1. Олигомерное соединение согласно следующей формуле:



(SEQ ID NO: 3)

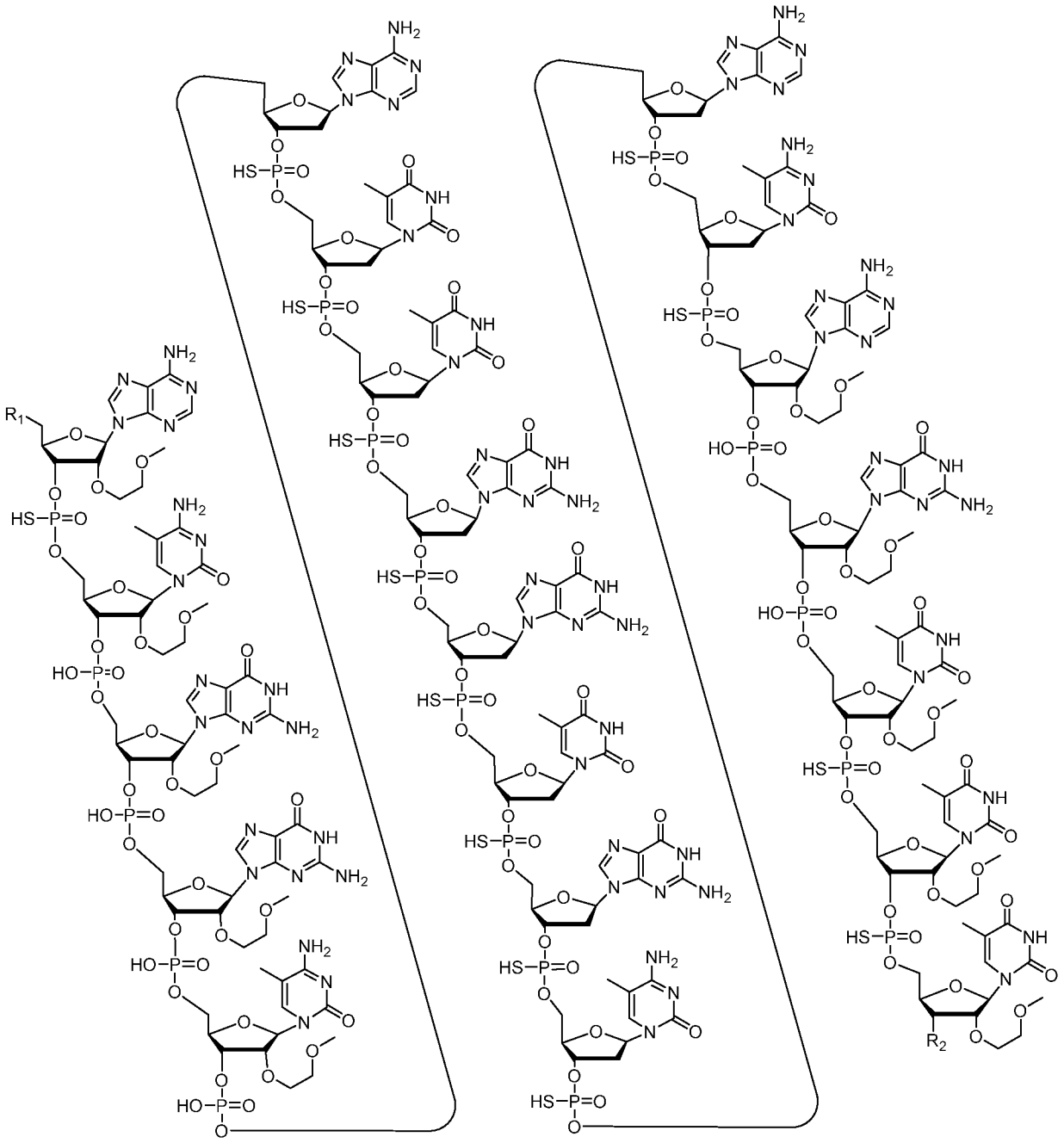
или его соль.

Вариант осуществления 2. Олигомерное соединение согласно следующей формуле:



(SEQ ID NO: 3).

Вариант осуществления 3. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, согласно следующей формуле:



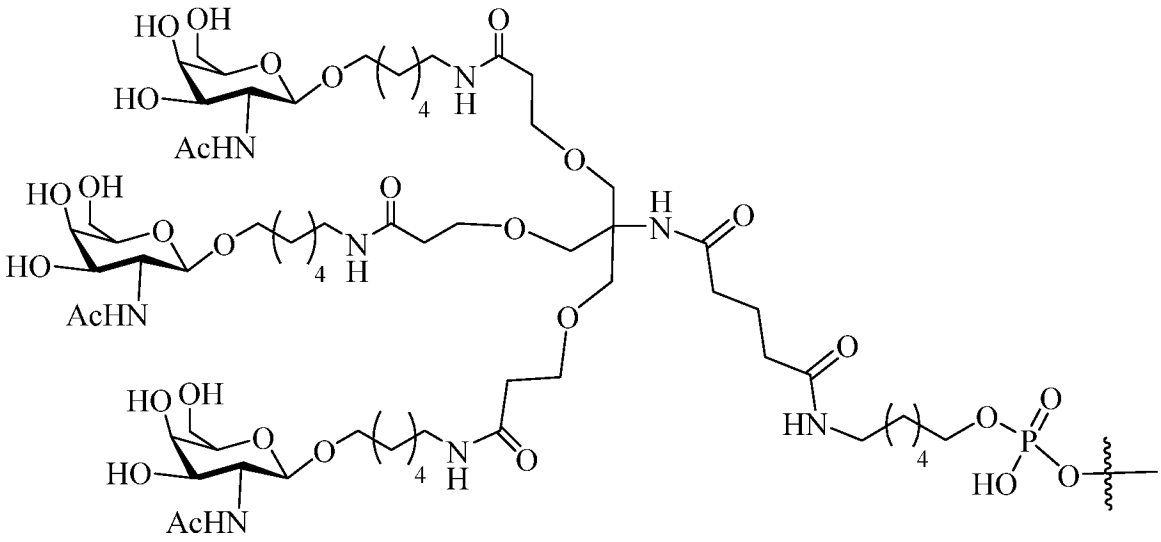
(SEQ ID NO:3);

где один из R_1 или R_2 представляет собой группу конъюгата, содержащую по меньшей мере один, два или три лиганда GalNAc, а другой из R_1 или R_2 представляет собой -OH;

или его соль.

Вариант осуществления 4. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, согласно следующей формуле:

(THA-GalNAc$_3$)o Aes mCeo Geo Geo mCeo Ads Tds Tds Gds Gds Tds Gds mCds Ads mCds Aeo Geo Tes Tes Te (SEQ ID NO: 3); где (THA-GalNAc3)o представлен следующей структурой:



и где

A = адениновое азотистое основание,

mC = 5’-метилцитозиновое азотистое основание,

G = гуаниновое азотистое основание,

T = тиминовое азотистое основание,

e = 2’-MOE-модифицированный сахар,

d = 2’-дезоксирибозный сахар,

s = фосфоротиоатная межнуклеозидная связь, и

o = фосфодиэфирная межнуклеозидная связь;

или его соль.

Вариант осуществления 5. Олигомерное соединение по любому одному из вариантов осуществления 1, 3 или 5, которое представляет собой натриевую соль.

Вариант осуществления 6. Хирально обогащенная популяция олигомерного соединения по любому из вариантов осуществления 1-5, отличающаяся тем, что популяцию обогащают олигомерными соединениями, содержащими модифицированный олигонуклеотид, содержащий по меньшей мере одну конкретную фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, имеющую конкретную стереохимическую конфигурацию.

Вариант осуществления 7. Хирально обогащенная популяция по варианту осуществления 6, отличающаяся тем, что популяцию обогащают олигомерными соединениями, содержащими модифицированный олигонуклеотид, содержащий по меньшей мере одну конкретную фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, имеющую конфигурацию (Sp).

Вариант осуществления 8. Хирально обогащенная популяция по варианту осуществления 6 или 7, отличающаяся тем, что популяцию обогащают олигомерными соединениями, содержащими модифицированные олигонуклеотиды, содержащие по меньшей мере одну конкретную фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, имеющую конфигурацию (Rp).

Вариант осуществления 9. Хирально обогащенная популяция по варианту осуществления 6, отличающаяся тем, что популяцию обогащают олигомерными соединениями, содержащими модифицированный олигонуклеотид, имеющий конкретную, независимо выбранную стереохимическую конфигурацию в каждой фосфоротиоатной межнуклеозидной связи.

Вариант осуществления 10. Хирально обогащенная популяция по варианту осуществления 9, отличающаяся тем, что популяцию обогащают олигомерными соединениями, имеющими модифицированный олигонуклеотид, имеющий конфигурацию (*Sp*) в каждой фосфоротиоатной межнуклеозидной связи.

Вариант осуществления 11. Хирально обогащенная популяция по варианту осуществления 9, отличающаяся тем, что популяцию обогащают олигомерными соединениями, имеющими модифицированный олигонуклеотид, имеющий конфигурацию (*Rp*) в каждой фосфоротиоатной межнуклеозидной связи.

Вариант осуществления 12. Хирально обогащенная популяция по варианту осуществления 6 или 9, отличающаяся тем, что популяцию обогащают олигомерными соединениями, имеющими модифицированный олигонуклеотид, имеющий по меньшей мере 3 смежные фосфоротиоатные межнуклеозидные связи в конфигурациях *Sp*-*Sp*-*Rp*, в направлении от 5 'до 3'.

Вариант осуществления 13. Популяция олигомерных соединений, имеющих модифицированный олигонуклеотид, по любому из вариантов осуществления 1-5, отличающаяся тем, что все фосфоротиоатные межнуклеозидные связи модифицированного олигонуклеотида являются стереослучайными.

Вариант осуществления 14. Фармацевтическая композиция, содержащая олигомерное соединение, по любому одному из вариантов осуществления 1-5, хирально обогащенная популяция по любому одному из вариантов осуществления 6-12 или популяция по варианту осуществления 13 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Вариант осуществления 15. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 14, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемый разбавитель представляет собой фосфатно-солевой буфер.

Вариант осуществления 16. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 14, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция состоит или по существу состоит из олигомерного соединения и фосфатно-солевого буфера.

Вариант осуществления 17. Фармацевтическая композиция по любому одному из вариантов осуществления 14-16, отличающаяся тем, что концентрация олигомерного соединения в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе выбрана из:

a) 5 мг/мл, 10 мг/мл, 15 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл, 35 мг/мл, 40 мг/мл, 45 мг/мл, 50 мг/мл, 55 мг/мл, 60 мг/мл, 65 мг/мл, 70 мг/мл, 75 мг/мл, 80 мг/мл, 85 мг/мл, 90 мг/мл, 95 мг/мл, 100 мг/мл, 105 мг/мл, 110 мг/мл, 115 мг/мл, 120 мг/мл, 125 мг/мл, 130 мг/мл, 135 мг/мл, 140 мг/мл, 145 мг/мл, 150 мг/мл, 155 мг/мл, 160 мг/мл;

b) около 5 мг/мл, около 10 мг/мл, около 15 мг/мл, около 20 мг/мл, около 25 мг/мл, около 30 мг/мл, около 35 мг/мл, около 40 мг/мл, около 45 мг/мл, около 50 мг/мл, около 55 мг/мл, около 60 мг/мл, около 65 мг/мл, около 70 мг/мл, около 75 мг/мл, около 80 мг/мл, около 85 мг/мл, около 90 мг/мл, около 95 мг/мл, около 100 мг/мл, около 105 мг/мл, около 110 мг/мл, около 115 мг/мл, около 120 мг/мл, около 125 мг/мл, около 130 мг/мл, около 135 мг/мл, около 140 мг/мл, около 145 мг/мл, около 150 мг/мл, около 155 мг/мл, около 160 мг/мл; и

c) 20 мг/мл, 21 мг/мл, 22 мг/мл, 23 мг/мл, 24 мг/мл, 25 мг/мл, 26 мг/мл, 27 мг/мл, 28 мг/мл, 29 мг/мл, 30 мг/мл, 31 мг/мл, 32 мг/мл, 33 мг/мл, 34 мг/мл, 35 мг/мл, 36 мг/мл, 37 мг/мл, 38 мг/мл, 39 мг/мл, 40 мг/мл, 41 мг/мл, 42 мг/мл, 43 мг/мл, 44 мг/мл, 45 мг/мл, 46 мг/мл, 47 мг/мл, 48 мг/мл, 49 мг/мл, 50 мг/мл, 51 мг/мл, 52 мг/мл, 53 мг/мл, 54 мг/мл, 55 мг/мл, 56 мг/мл, 57 мг/мл, 58 мг/мл, 59 мг/мл, 60 мг/мл, 61

мг/мл, 62 мг/мл, 63 мг/мл, 64 мг/мл, 65 мг/мл, 66 мг/мл, 67 мг/мл, 68 мг/мл, 69 мг/мл, 70 мг/мл, 71 мг/мл, 72 мг/мл, 73 мг/мл, 74 мг/мл, 75 мг/мл, 76 мг/мл, 77 мг/мл, 78 мг/мл, 79 мг/мл, 80 мг/мл, 81 мг/мл, 82 мг/мл, 83 мг/мл, 84 мг/мл, 85 мг/мл, 86 мг/мл, 87 мг/мл, 88 мг/мл, 89 мг/мл, 90 мг/мл, 91 мг/мл, 92 мг/мл, 93 мг/мл, 94 мг/мл, 95 мг/мл, 96 мг/мл, 97 мг/мл, 98 мг/мл, 99 мг/мл, 100 мг/мл, 101 мг/мл, 102 мг/мл, 103 мг/мл, 104 мг/мл, 105 мг/мл, 106 мг/мл, 107 мг/мл, 108 мг/мл, 109 мг/мл, 110 мг/мл, 111 мг/мл, 112 мг/мл, 113 мг/мл, 114 мг/мл, 115 мг/мл, 116 мг/мл, 117 мг/мл, 118 мг/мл, 119 мг/мл, 120 мг/мл, 121 мг/мл, 122 мг/мл, 123 мг/мл, 124 мг/мл, 125 мг/мл, 126 мг/мл, 127 мг/мл, 128 мг/мл, 129 мг/мл, 130 мг/мл, 131 мг/мл, 132 мг/мл, 133 мг/мл, 134 мг/мл, 135 мг/мл, 136 мг/мл, 137 мг/мл, 138 мг/мл, 139 мг/мл, 140 мг/мл;

d) около 20 мг/мл, около 21 мг/мл, около 22 мг/мл, около 23 мг/мл, около 24 мг/мл, около 25 мг/мл, около 26 мг/мл, около 27 мг/мл, около 28 мг/мл, около 29 мг/мл, около 30 мг/мл, около 31 мг/мл, около 32 мг/мл, около 33 мг/мл, около 34 мг/мл, около 35 мг/мл, около 36 мг/мл, около 37 мг/мл, около 38 мг/мл, около 39 мг/мл, около 40 мг/мл, около 41 мг/мл, около 42 мг/мл, около 43 мг/мл, около 44 мг/мл, около 45 мг/мл, около 46 мг/мл, около 47 мг/мл, около 48 мг/мл, около 49 мг/мл, около 50 мг/мл, около 51 мг/мл, около 52 мг/мл, около 53 мг/мл, около 54 мг/мл, около 55 мг/мл, около 56 мг/мл, около 57 мг/мл, около 58 мг/мл, около 59 мг/мл, около 60 мг/мл, около 61 мг/мл, около 62 мг/мл, около 63 мг/мл, около 64 мг/мл, около 65 мг/мл, около 66 мг/мл, около 67 мг/мл, около 68 мг/мл, около 69 мг/мл, около 70 мг/мл, около 71 мг/мл, около 72 мг/мл, около 73 мг/мл, около 74 мг/мл, около 75 мг/мл, около 76 мг/мл, около 77 мг/мл, около 78 мг/мл, около 79 мг/мл, около 80 мг/мл, около 81 мг/мл, около 82 мг/мл, около 83 мг/мл, около 84 мг/мл, около 85 мг/мл, около 86 мг/мл, около 87 мг/мл, около 88 мг/мл, около 89 мг/мл, около 90 мг/мл, около 91 мг/мл, около 92 мг/мл, около 93 мг/мл, около 94 мг/мл, около 95 мг/мл, около 96 мг/мл, около 97 мг/мл, около 98 мг/мл, около 99 мг/мл, около 100 мг/мл, около 101 мг/мл, около 102 мг/мл, около 103 мг/мл, около 104 мг/мл, около 105 мг/мл, около 106 мг/мл, около 107 мг/мл, около 108 мг/мл, около 109 мг/мл, около 110 мг/мл, около 111 мг/мл, около 112 мг/мл, около 113 мг/мл, около 114 мг/мл, около 115 мг/мл, около 116 мг/мл, около 117 мг/мл, около 118 мг/мл, около 119 мг/мл, около 120 мг/мл, около 121 мг/мл, около 122 мг/мл, около 123 мг/мл, около 124 мг/мл, около 125 мг/мл, около 126 мг/мл, около 127 мг/мл, около 128 мг/мл, около 129 мг/мл, около 130 мг/мл, около 131 мг/мл, около 132 мг/мл, около 133 мг/мл, около 134 мг/мл, около 135 мг/мл, около 136 мг/мл, около 137 мг/мл, около 138 мг/мл, около 139 мг/мл и около 140 мг/мл.

Вариант осуществления 18. Фармацевтическая композиция по любому одному из вариантов осуществления 14-16, отличающаяся тем, что концентрация олигомерного соединения в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе выбрана из от 20 мг/мл до 180 мг/мл, от 20 мг/мл до 170 мг, от 20 мг/мл до 160 мг/мл, от 20 мг/мл до 150 мг/мл, от 20 мг/мл до 140 мг/мл, от 20 мг/мл до 130 мг/мл, от 20 мг/мл до 120 мг/мл, от 20 мг/мл до 110 мг/мл, от 20 мг/мл до 100 мг/мл, от 20 мг/мл до 90 мг/мл, от 20 мг/мл до 80 мг/мл, от 20 мг/мл до 70 мг/мл, от 20 мг/мл до 60 мг/мл, от 20 мг/мл до 50 мг/мл, от 20 мг/мл до 40 мг/мл, от 20 мг/мл до 30 мг/мл, от 30 мг/мл до 180 мг/мл, от 30 мг/мл до 170 мг, от 30 мг/мл до 160 мг/мл, от 30 мг/мл до 150 мг/мл, от 30 мг/мл до 140 мг/мл, от 30 мг/мл до 130 мг/мл, от 30 мг/мл до 120 мг/мл, от 30 мг/мл до 110 мг/мл, от 30 мг/мл до 100 мг/мл, от 30 мг/мл до 90 мг/мл, от 30 мг/мл до 80 мг/мл, от 30 мг/мл до 70 мг/мл, от 30 мг/мл до 60 мг/мл, от 30 мг/мл до 50 мг/мл, от 30 мг/мл до 40 мг/мл, от 40 мг/мл до 180 мг/мл, от 40 мг/мл до 170 мг, от 40 мг/мл до 160 мг/мл, от 40 мг/мл до 150 мг/мл, от 40 мг/мл до 140 мг/мл, от 40 мг/мл до 130 мг/мл, от 40 мг/мл до 120 мг/мл, от 40 мг/мл до 110 мг/мл, от 40 мг/мл до 100 мг/мл, от 40 мг/мл до 90 мг/мл, от 40 мг/мл до 80 мг/мл, от 40 мг/мл до 70 мг/мл, от 40 мг/мл до 60 мг/мл, от 40 мг/мл до

50 мг/мл, от 50 мг/мл до 180 мг/мл, от 50 мг/мл до 170 мг, от 50 мг/мл до 160 мг/мл, от 50 мг/мл до 150 мг/мл, от 50 мг/мл до 140 мг/мл, от 50 мг/мл до 130 мг/мл, от 50 мг/мл до 120 мг/мл, от 50 мг/мл до 110 мг/мл, от 50 мг/мл до 100 мг/мл, от 50 мг/мл до 90 мг/мл, от 50 мг/мл до 80 мг/мл, от 50 мг/мл до 70 мг/мл, от 50 мг/мл до 60 мг/мл, от 60 мг/мл до 180 мг/мл, от 60 мг/мл до 170 мг, от 60 мг/мл до 160 мг/мл, от 60 мг/мл до 150 мг/мл, от 60 мг/мл до 140 мг/мл, от 60 мг/мл до 130 мг/мл, от 60 мг/мл до 120 мг/мл, от 60 мг/мл до 110 мг/мл, от 60 мг/мл до 100 мг/мл, от 60 мг/мл до 90 мг/мл, от 60 мг/мл до 80 мг/мл, от 60 мг/мл до 70 мг/мл, от 70 мг/мл до 180 мг/мл, от 70 мг/мл до 170 мг, от 70 мг/мл до 160 мг/мл, от 70 мг/мл до 150 мг/мл, от 70 мг/мл до 140 мг/мл, от 70 мг/мл до 130 мг/мл, от 70 мг/мл до 120 мг/мл, от 70 мг/мл до 110 мг/мл, от 70 мг/мл до 100 мг/мл, от 70 мг/мл до 90 мг/мл, от 70 мг/мл до 80 мг/мл, от 80 мг/мл до 180 мг/мл, от 80 мг/мл до 170 мг, от 80 мг/мл до 160 мг/мл, от 80 мг/мл до 150 мг/мл, от 80 мг/мл до 140 мг/мл, от 80 мг/мл до 130 мг/мл, от 80 мг/мл до 120 мг/мл, от 80 мг/мл до 110 мг/мл, от 80 мг/мл до 100 мг/мл, от 80 мг/мл до 90 мг/мл, от 90 мг/мл до 180 мг/мл, от 90 мг/мл до 170 мг, от 90 мг/мл до 160 мг/мл, от 90 мг/мл до 150 мг/мл, от 90 мг/мл до 140 мг/мл, от 90 мг/мл до 130 мг/мл, от 90 мг/мл до 120 мг/мл, от 90 мг/мл до 110 мг/мл, от 90 мг/мл до 100 мг/мл, от 100 мг/мл до 180 мг/мл, от 100 мг/мл до 170 мг, от 100 мг/мл до 160 мг/мл, от 100 мг/мл до 150 мг/мл, от 100 мг/мл до 140 мг/мл, от 100 мг/мл до 130 мг/мл, от 100 мг/мл до 120 мг/мл, от 100 мг/мл до 110 мг/мл, от 110 мг/мл до 180 мг/мл, от 110 мг/мл до 170 мг, от 110 мг/мл до 160 мг/мл, от 110 мг/мл до 150 мг/мл, от 110 мг/мл до 140 мг/мл, от 110 мг/мл до 130 мг/мл, от 110 мг/мл до 120 мг/мл, от 120 мг/мл до 180 мг/мл, от 120 мг/мл до 170 мг, от 120 мг/мл до 160 мг/мл, от 120 мг/мл до 150 мг/мл, от 120 мг/мл до 140 мг/мл, от 120 мг/мл до 130 мг/мл, от 130 мг/мл до 180 мг/мл, от 130 мг/мл до 170 мг, от 130 мг/мл до 160 мг/мл, от 130 мг/мл до 150 мг/мл, от 130 мг/мл до 140 мг/мл, от 140 мг/мл до 180 мг/мл, от 140 мг/мл до 170 мг/мл, от 140 мг/мл до 160 мг/мл, от 140 мг/мл до 150 мг/мл, от 150 мг/мл до 180 мг/мл, от 150 мг/мл до 170 мг/мл, от 150 мг/мл до 160 мг/мл, от 160 мг/мл до 180 мг/мл, от 160 мг/мл до 170 мг/мл и от 170 мг/мл до 180 мг/мл.

Вариант осуществления 19. Фармацевтическая композиция по любому одному из вариантов осуществления 14-18, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция представлена в форме единицы дозирования.

Вариант осуществления 20. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 19, отличающаяся тем, что олигомерное соединение присутствует в единице дозирования в количестве, выбранном из:

a) 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 145 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг, 200 мг, 205 мг, 210 мг, 215 мг, 220 мг, 225 мг, 230 мг, 235 мг, 240 мг, 245 мг, 250 мг, 255 мг, 260 мг, 265 мг, 270 мг, 275 мг, 280 мг, 285 мг, 290 мг, 295 мг, 300 мг;

b) около 5 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 30 мг, около 35 мг, около 40 мг, около 45 мг, около 50 мг, около 55 мг, около 60 мг, около 65 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 85 мг, около 90 мг, около 95 мг, около 100 мг, около 105 мг, около 110 мг, около 115 мг, около 120 мг, около 125 мг, около 130 мг, около 135 мг, около 140 мг, около 145 мг, около 150 мг, около 155 мг, около 160 мг, около 165 мг, около 170 мг, около 175 мг, около 180 мг, около 185 мг, около 190 мг, около 195 мг, около 200 мг, около 205 мг, около 210 мг, около 215 мг, около 220 мг, около 225 мг, около 230 мг, около 235 мг, около 240 мг, около 245 мг, около 250 мг, около 255 мг, около 260 мг, около 265 мг, около 270 мг, около 275 мг, около 280 мг, около 285 мг, около 290 мг, около 295 мг, около 300 мг;

c) 20 мг, 21 мг, 22 мг, 23 мг, 24 мг, 25 мг, 26 мг, 27 мг, 28 мг, 29 мг, 30 мг, 31 мг, 32 мг, 33 мг, 34 мг, 35 мг, 36 мг, 37 мг, 38 мг, 39 мг, 40 мг, 41 мг, 42 мг, 43 мг, 44 мг, 45 мг, 46 мг, 47 мг, 48 мг, 49 мг, 50 мг, 51 мг, 52 мг, 53 мг, 54 мг, 55 мг, 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг, 60 мг, 61 мг, 62 мг, 63 мг, 64 мг, 65 мг, 66 мг, 67 мг, 68 мг, 69 мг, 70 мг, 71 мг, 72 мг, 73 мг, 74 мг, 75 мг, 76 мг, 77 мг, 78 мг, 79 мг, 80 мг, 81 мг, 82 мг, 83 мг, 84 мг, 85 мг, 86 мг, 87 мг, 88 мг, 89 мг, 90 мг, 91 мг, 92 мг, 93 мг, 94 мг, 95 мг, 96 мг, 97 мг, 98 мг, 99 мг, 100 мг, 101 мг, 102 мг, 103 мг, 104 мг, 105 мг, 106 мг, 107 мг, 108 мг, 109 мг, 110 мг, 111 мг, 112 мг, 113 мг, 114 мг, 115 мг, 116 мг, 117 мг, 118 мг, 119 мг, 120 мг, 121 мг, 122 мг, 123 мг, 124 мг, 125 мг, 126 мг, 127 мг, 128 мг, 129 мг, 130 мг, 131 мг, 132 мг, 133 мг, 134 мг, 135 мг, 136 мг, 137 мг, 138 мг, 139 мг, 140 мг;

d) около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг, около 25 мг, около 26 мг, около 27 мг, около 28 мг, около 29 мг, около 30 мг, около 31 мг, около 32 мг, около 33 мг, около 34 мг, около 35 мг, около 36 мг, около 37 мг, около 38 мг, около 39 мг, около 40 мг, около 41 мг, около 42 мг, около 43 мг, около 44 мг, около 45 мг, около 46 мг, около 47 мг, около 48 мг, около 49 мг, около 50 мг, около 51 мг, около 52 мг, около 53 мг, около 54 мг, около 55 мг, около 56 мг, около 57 мг, около 58 мг, около 59 мг, около 60 мг, около 61 мг, около 62 мг, около 63 мг, около 64 мг, около 65 мг, около 66 мг, около 67 мг, около 68 мг, около 69 мг, около 70 мг, около 71 мг, около 72 мг, около 73 мг, около 74 мг, около 75 мг, около 76 мг, около 77 мг, около 78 мг, около 79 мг, около 80 мг, около 81 мг, около 82 мг, около 83 мг, около 84 мг, около 85 мг, около 86 мг, около 87 мг, около 88 мг, около 89 мг, около 90 мг, около 91 мг, около 92 мг, около 93 мг, около 94 мг, около 95 мг, около 96 мг, около 97 мг, около 98 мг, около 99 мг, около 100 мг, около 101 мг, около 102 мг, около 103 мг, около 104 мг, около 105 мг, около 106 мг, около 107 мг, около 108 мг, около 109 мг, около 110 мг, около 111 мг, около 112 мг, около 113 мг, около 114 мг, около 115 мг, около 116 мг, около 117 мг, около 118 мг, около 119 мг, около 120 мг, около 121 мг, около 122 мг, около 123 мг, около 124 мг, около 125 мг, около 126 мг, около 127 мг, около 128 мг, около 129 мг, около 130 мг, около 131 мг, около 132 мг, около 133 мг, около 134 мг, около 135 мг, около 136 мг, около 137 мг, около 138 мг, около 139 мг, около 140 мг;

e) 75,0 мг, 75,1 мг, 75,2 мг, 75,3 мг, 75,4 мг, 75,5 мг, 75,6 мг, 75,7 мг, 75,8 мг, 75,9 мг, 76,0 мг, 76,1 мг, 76,2 мг, 76,3 мг, 76,4 мг, 76,5 мг, 76,6 мг, 76,7 мг, 76,8 мг, 76,9 мг, 77,0 мг, 77,1 мг, 77,2 мг, 77,3 мг, 77,4 мг, 77,5 мг, 77,6 мг, 77,7 мг, 77,8 мг, 77,9 мг, 78,0 мг, 78,1 мг, 78,2 мг, 78,3 мг, 78,4 мг, 78,5 мг, 78,6 мг, 78,7 мг, 78,8 мг, 78,9 мг, 79,0 мг, 79,1 мг, 79,2 мг, 79,3 мг, 79,4 мг, 79,5 мг, 79,6 мг, 79,7 мг, 79,8 мг, 79,9 мг, 80,0 мг, 80,1 мг, 80,2 мг, 80,3 мг, 80,4 мг, 80,5 мг, 80,6 мг, 80,7 мг, 80,8 мг, 80,9 мг, 81,0 мг, 81,1 мг, 81,2 мг, 81,3 мг, 81,4 мг, 81,5 мг, 81,6 мг, 81,7 мг, 81,8 мг, 81,9 мг, 82,0 мг, 82,1 мг, 82,2 мг, 82,3 мг, 82,4 мг, 82,5 мг, 82,6 мг, 82,7 мг, 82,8 мг, 82,9 мг, 83,0 мг, 83,1 мг, 83,2 мг, 83,3 мг, 83,4 мг, 83,5 мг, 83,6 мг, 83,7 мг, 83,8 мг, 83,9 мг, 84,0 мг, 84,1 мг, 84,2 мг, 84,3 мг, 84,4 мг, 84,5 мг, 84,6 мг, 84,7 мг, 84,8 мг, 84,9 мг, 85,0 мг; и

f) около 75,0 мг, около 75,1 мг, около 75,2 мг, около 75,3 мг, около 75,4 мг, около 75,5 мг, около 75,6 мг, около 75,7 мг, около 75,8 мг, около 75,9 мг, около 76,0 мг, около 76,1 мг, около 76,2 мг, около 76,3 мг, около 76,4 мг, около 76,5 мг, около 76,6 мг, около 76,6 около 76,7 мг, около 76,8 мг, около 76,9 мг, около 77,0 мг, около 77,1 мг, около 77,2 мг, около 77,3 мг, около 77,4 мг, около 77,5 мг, около 77,6 мг, около 77,7 мг, около 77,8 мг, около 77,9 мг, около 78,0 мг, около 78,1 мг, около 78,2 мг, около 78,3 мг, около 78,4 мг, около 78,5 мг, около 78,6 мг, около 78,7 мг, около 78,8 мг, около 78,9 мг, около 79,0 мг, около 79,1 мг, около 79,2 мг, около 79,3 мг, около 79,4 мг, около 79,5 мг, около 79,6 мг, около 79,7 мг, около 79,8 мг, около 79,9 мг, около 80,0 мг, около 80,1 мг, около 80,2 мг, около 80,3 мг, около 80,4 мг,

около 80,5 мг, около 80,6 мг, около 80,7 мг, около 80,8 мг, около 80,9 мг, около 81,0 мг, около 81,1 мг, около 81,2 мг, около 81,3 мг, около 81,4 мг, около 81,5 мг, около 81,6 мг, около 81,7 мг, около 81,8 мг, около 81,9 мг, около 82,0 мг, около 82,1 мг, около 82,2 мг, около 82,3 мг, около 82,4 мг, около 82,5 мг, около 82,6 мг, около 82,7 мг, около 82,8 мг, около 82,9 мг, около 83,0 мг, около 83,1 мг, около 83,2 мг, около 83,3 мг, около 83,4 мг, около 83,5 мг, около 83,6 мг, около 83,7 мг, около 83,8 мг, около 83,9 мг, около 84,0 мг, около 84,1 мг, около 84,2 мг, около 84,3 мг, около 84,4 мг, около 84,5 мг, около 84,6 мг, около 84,7 мг, около 84,8 мг, около 84,9 мг и около 85,0 мг.

Вариант осуществления 21. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 17, отличающаяся тем, что олигомерное соединение присутствует в единице дозирования в количестве, выбранном из: менее чем около 300 мг, менее чем около 295 мг, менее чем около 290 мг, менее чем около 285 мг, менее чем около 280 мг, менее чем около 275 мг, менее чем около 270 мг, менее чем около 265 мг, менее чем около 260 мг, менее чем около 255 мг, менее чем около 250 мг, менее чем около 245 мг, менее чем около 240 мг, менее чем около 235 мг, менее чем около 230 мг, менее чем около 225 мг, менее чем около 220 мг, менее чем около 215 мг, менее чем около 210 мг, менее чем около 205 мг, менее чем около 200 мг, менее чем около 195 мг, менее чем около 190 мг, менее чем около 185 мг, менее чем около 180 мг, менее чем около 175 мг, менее чем около 170 мг, менее чем около 165 мг, менее чем около 160 мг, менее чем около 150 мг, менее чем около 145 мг, менее чем около 140 мг, менее чем около 135 мг, менее чем около 130 мг, менее чем около 125 мг, менее чем около 120 мг, менее чем около 115 мг, менее чем около 110 мг, менее чем около 105 мг, менее чем около 100 мг, менее чем около 95 мг, менее чем около 90 мг, менее чем около 85 мг, менее чем около 80 мг, менее чем около 75 мг, менее чем около 70 мг, менее чем около 65 мг, менее чем около 60 мг, менее чем около 55 мг, менее чем около 50 мг, менее чем около 45 мг, менее чем около 40 мг, менее чем около 35 мг, менее чем около 30 мг, менее чем около 25 мг и менее чем около 20 мг.

Вариант осуществления 22. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 19, отличающаяся тем, что олигомерное соединение присутствует в единице дозирования в количестве, выбранном из:

а) от 10 мг до 140 мг, от 10 мг до 130 мг, от 10 мг до 120 мг, от 10 мг до 110 мг, от 10 мг до 100 мг, от 10 мг до 90 мг, от 10 мг до 80 мг, от 10 мг до 70 мг, от 10 мг до 60 мг, от 10 мг до 50 мг, от 10 мг до 40 мг, от 10 мг до 30 мг, от 10 мг до 20 мг, от 20 мг до 140 мг, от 20 мг до 130 мг, от 20 мг до 120 мг, от 20 мг до 110 мг, от 20 мг до 100 мг, от 20 мг до 90 мг, от 20 мг до 80 мг, от 20 мг до 70 мг, от 20 мг до 60 мг, от 20 мг до 50 мг, от 20 мг до 40 мг, от 20 мг до 30 мг, от 30 мг до 140 мг, от 30 мг до 130 мг, от 30 мг до 120 мг, от 30 мг до 110 мг, от 30 мг до 100 мг, от 30 мг до 90 мг, от 30 мг до 80 мг, от 30 мг до 70 мг, от 30 мг до 60 мг, от 30 мг до 50 мг, от 30 мг до 40 мг, от 40 мг до 140 мг, от 40 мг до 130 мг, от 40 мг до 120 мг, от 40 мг до 110 мг, от 40 мг до 100 мг, от 40 мг до 90 мг, от 40 мг до 80 мг, от 40 мг до 70 мг, от 40 мг до 60 мг, от 40 мг до 50 мг, от 50 мг до 140 мг, от 50 мг до 130 мг, от 50 мг до 120 мг, от 50 мг до 110 мг, от 50 мг до 100 мг, от 50 мг до 90 мг, от 50 мг до 80 мг, от 50 мг до 70 мг, от 50 мг до 60 мг, от 60 мг до 140 мг, от 60 мг до 130 мг, от 60 мг до 120 мг, от 60 мг до 110 мг, от 60 мг до 100 мг, от 60 мг до 90 мг, от 60 мг до 80 мг, от 60 мг до 70 мг, от 70 мг до 140 мг, от 70 мг до 130 мг, от 70 мг до 120 мг, от 70 мг до 110 мг, от 70 мг до 100 мг, от 70 мг до 90 мг, от 70 мг до 80 мг, от 80 мг до 140 мг, от 80 мг до 130 мг, от 80 мг до 120 мг, от 80 мг до 110 мг, от 80 мг до 100 мг, от 80 мг до 90 мг, от 90 мг до 140 мг, от 90 мг до 130 мг, от 90 мг до 120 мг, от 90 мг до 110 мг, от 90 мг до 100 мг, от 100 мг до 140 мг, от 100 мг до 130 мг, от 100 мг до 120 мг, от 100 мг до 110 мг, от 110 мг до 140 мг, от 110 мг до 130 мг, от 110 мг до 120 мг, от 120 мг до 140 мг, от 120 мг до 130 мг, от 130 мг до 140 мг, от 65 мг до 95 мг, от 65 мг до 90 мг,

от 65 мг до 85 мг от 65 мг до 80 мг, от 65 мг до 75 мг, от 65 мг до 70 мг, от 70 мг до 95 мг, от 70 мг до 85 мг, от 70 мг до 75 мг, от 75 мг до 100 мг, от 75 мг до 95 мг, от 75 мг до 90 мг, от 75 мг до 85 мг, от 75 мг до 80 мг, от 80 мг до 95 мг, от 80 мг до 85 мг, от 85 мг до 100 мг, от 85 мг до 90 мг, от 90 мг до 95 мг, от 95 мг до 100 мг, от 80 мг до 89 мг, от 80 мг до 88 мг, от 80 мг до 87 мг, от 80 мг до 86 мг, от 80 мг до 84 мг, от 80 мг до 83 мг, от 80 мг до 82 мг, от 80 мг до 81 мг, от 81 мг до 90 мг, от 82 мг до 89 мг, от 82 мг до 88 мг, от 82 мг до 87 мг, от 82 мг до 86 мг, от 82 мг до 85 мг, от 82 мг до 84 мг, от 82 мг до 83 мг, от 83 мг до 90 мг, от 83 мг до 89 мг, от 83 мг до 88 мг, от 83 мг до 87 мг, от 83 мг до 86 мг, от 83 мг до 85 мг, от 83 мг до 84 мг, от 84 мг до 90 мг, от 84 мг до 89 мг, от 84 мг до 88 мг, от 84 мг до 87 мг, от 84 мг до 86 мг, от 84 мг до 85 мг, от 85 мг до 89 мг, от 85 мг до 88 мг, от 85 мг до 87 мг, от 85 мг до 86 мг, от 86 мг до 90 мг, от 86 мг до 89 мг, от 86 мг до 88 мг, от 86 мг до 87 мг, от 87 мг до 90 мг, от 87 мг до 89 мг, от 87 мг до 88 мг, от 88 мг до 90 мг, от 88 мг до 89 мг, от 89 мг до 90 мг; и

b) менее чем около 300 мг, менее чем около 295 мг, менее чем около 290 мг, менее чем около 285 мг, менее чем около 280 мг, менее чем около 275 мг, менее чем 270 мг, менее чем 265 мг, менее чем около 260 мг, менее чем 255 мг, менее чем около 250 мг, менее чем около 245 мг, менее чем около 240 мг, менее чем около 235 мг, менее чем около 230 мг, менее чем около 225 мг, менее чем около 220 мг, менее чем около 215 мг, менее чем около 210 мг, менее чем около 205 мг, менее чем около 200 мг, менее чем около 195 мг, менее чем около 190 мг, менее чем около 185 мг, менее чем около 180 мг, менее чем около 175 мг, менее чем около 170 мг, менее чем около 165 мг, менее чем около 160 мг, менее чем около 150 мг, менее чем около 145 мг, менее чем около 140 мг, менее чем около 135 мг, менее чем около 130 мг, менее чем около 125 мг, менее чем около 120 мг, менее чем около 115 мг, менее чем около 110 мг, менее чем около 105 мг, менее чем около 100 мг, менее чем около 95 мг, менее чем около 90 мг, менее чем около 85 мг, менее чем около 80 мг, менее чем около 75 мг, менее чем около 70 мг, менее чем около 65 мг, менее чем около 60 мг, менее чем около 55 мг, менее чем около 50 мг, менее чем около 45 мг, менее чем около 40 мг, менее чем около 35 мг, менее чем около 30 мг, менее чем около 25 мг и менее чем около 20 мг.

Вариант осуществления 23. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 19, отличающаяся тем, что олигомерное соединение присутствует в единице дозирования в количестве, выбранном из:

a) по меньшей мере около 10 мг, по меньшей мере около 15 мг, по меньшей мере около 20 мг, по меньшей мере около 25 мг, по меньшей мере около 30 мг, по меньшей мере около 35 мг, по меньшей мере около 40 мг, по меньшей мере около 45 мг, по меньшей мере около 50 мг, по меньшей мере около 55 мг, по меньшей мере около 60 мг, по меньшей мере около 65 мг, по меньшей мере около 70 мг, по меньшей мере около 75 мг, по меньшей мере около 80 мг, по меньшей мере около 85 мг, по меньшей мере около 90 мг, по меньшей мере около 95 мг, по меньшей мере около 100 мг, по меньшей мере около 105 мг, по меньшей мере около 115 мг, по меньшей мере около 120 мг, по меньшей мере около 125 мг, по меньшей мере около 130 мг, по меньшей мере около 135 мг, по меньшей мере около 140 мг, по меньшей мере около 145 мг, по меньшей мере около 150 мг; и

b) по меньшей мере 10 мг, по меньшей мере 15 мг, по меньшей мере 20 мг, по меньшей мере 25 мг, по меньшей мере 30 мг, по меньшей мере 35 мг, по меньшей мере 40 мг, по меньшей мере 45 мг, по меньшей мере 50 мг, по меньшей мере 55 мг, по меньшей мере 60 мг, по меньшей мере 65 мг, по меньшей мере 70 мг, по меньшей мере 75 мг, по меньшей мере 80 мг, по меньшей мере 85 мг, по меньшей мере 90 мг, по меньшей мере 95 мг, по меньшей мере около 100 мг, по меньшей мере 105 мг,

по меньшей мере 115 мг, по меньшей мере 120 мг, по меньшей мере 125 мг, по меньшей мере 130 мг, по меньшей мере 135 мг, по меньшей мере 140 мг, по меньшей мере 145 мг и по меньшей мере 150 мг.

Вариант осуществления 24. Фармацевтическая композиция по любому одному из вариантов осуществления 19-23, отличающаяся тем, что единица дозирования имеет объем, выбранный из:

a) от 0,1 мл до 1,5 мл, от 0,1 мл до 1,4 мл, от 0,1 мл до 1,3 мл, от 0,1 мл до 1,2 мл, от 0,1 мл до 1,1 мл, от 0,1 мл до 1,0 мл, от 0,1 мл до 0,9 мл, от 0,1 мл до 0,8 мл, от 0,1 мл до 0,7 мл, от 0,1 мл до 0,6 мл, от 0,1 мл до 0,5 мл, от 0,1 мл до 0,4 мл, от 0,1 мл до 0,3 мл, от 0,1 мл до 0,2 мл, от 0,2 мл до 1,5 мл, от 0,2 мл до 1,4 мл, от 0,2 мл до 1,3 мл, от 0,2 мл до 1,2 мл, от 0,2 мл до 1,1 мл, от 0,2 мл до 1,0 мл, от 0,2 мл до 0,9 мл, от 0,2 мл до 0,8 мл, от 0,2 мл до 0,7 мл, от 0,2 мл до 0,6 мл, от 0,2 мл до 0,5 мл, от 0,2 мл до 0,4 мл, от 0,2 мл до 0,3 мл, от 0,3 мл до 1,5 мл, от 0,3 мл до 1,4 мл, от 0,3 мл до 1,3 мл, от 0,3 мл до 1,2 мл, от 0,3 мл до 1,1 мл, от 0,3 мл до 1,0 мл, от 0,3 мл до 0,9 мл, от 0,3 мл до 0,8 мл, от 0,3 мл до 0,7 мл, от 0,3 мл до 0,6 мл, от 0,3 мл до 0,5 мл, от 0,3 мл до 0,4 мл, от 0,4 мл до 1,5 мл, от 0,4 мл до 1,4 мл, от 0,4 мл до 1,3 мл, от 0,4 мл до 1,2 мл, от 0,4 мл до 1,1 мл, от 0,4 мл до 1,0 мл, от 0,4 мл до 0,9 мл, от 0,4 мл до 0,8 мл, от 0,4 мл до 0,7 мл, от 0,4 мл до 0,6 мл, от 0,4 мл до 0,5 мл, от 0,5 мл до 1,5 мл, от 0,5 мл до 1,4 мл, от 0,5 мл до 1,3 мл, от 0,5, мл до 1,2 мл, от 0,5 мл до 1,1 мл, от 0,5 мл до 1,0 мл, от 0,5 мл до 0,9 мл, от 0,5 мл до 0,8 мл, от 0,5 мл до 0,7 мл, от 0,5 мл до 0,6 мл, от 0,6 мл до 1,5 мл, от 0,6 мл до 1,4 мл, от 0,6 мл до 1,3 мл, от 0,6 мл до 1,2 мл, от 0,6 мл до 1,1 мл, от 0,6 мл до 1,0 мл, от 0,6 мл до 0,9 мл, от 0,6 мл до 0,8 мл, от 0,6 мл до 0,7 мл, от 0,7 мл, от до 1,5 мл, от 0,7 мл до 1,4 мл, от 0,7 мл до 1,3 мл, от 0,7 мл до 1,2 мл, от 0,7 мл до 1,1 мл, от 0,7 мл до 1,0 мл, от 0,7 мл до 0,9 мл, от 0,7 мл до 0,8 мл, от 0,8 мл до 1,5 мл, от 0,8 мл до 1,4 мл, от 0,8 мл до 1,3 мл, от 0,8 мл до 1,2 мл, от 0,8 мл до 1,1 мл, от 0,8 мл до 1,0 мл, 0,8 мл до 0,9 мл, от 0,9 мл, от до 1,5 мл, от 0,9 мл до 1,4 мл, от 0,9 мл до 1,3 мл, от 0,9 мл до 1,2 мл, от 0,9 мл, от до 1,1 мл, от 0,9 мл до 1,0 мл, от 1,0 мл до 1,5 мл, от 1,0 мл до 1,4 мл, от 1,0 мл до 1,3 мл, от 1,0 мл до 1,2 мл, от 1,0 мл до 1,1 мл, от 1,1 мл до 1,5 мл, от 1,1 мл до 1,4 мл, от 1,1 мл до 1,3 мл, от 1,1 мл до 1,2 мл, от 1,2 мл до 1,5 мл, от 1,2 мл до 1,4 мл, от 1,2 мл до 1,3 мл, от 1,3 мл до 1,5 мл, от 1,3 мл до 1,4 мл, от 1,4 мл до 1,5 мл; и

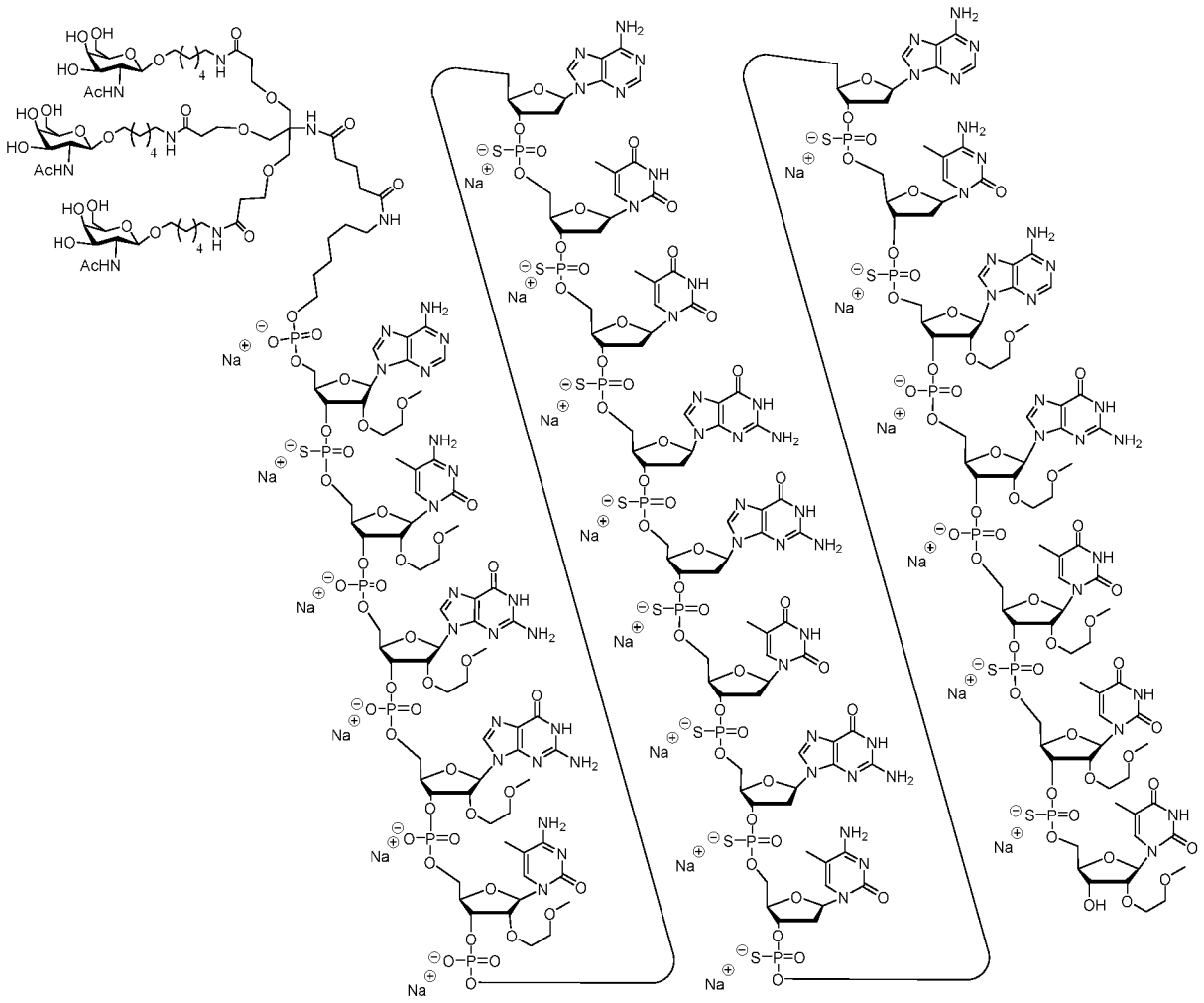
b) от около 0,1 мл до около 1,5 мл, от около 0,1 мл до около 1,4 мл, от около 0,1 мл до около 1,3 мл, от около 0,1 мл до около 1,2 мл, от около 0,1 мл до около 1,1 мл, от около 0,1 мл до около 1,0 мл, от около 0,1 мл до около 0,9 мл, от около 0,1 мл до около 0,8 мл, от около 0,1 мл до около 0,7 мл, от около 0,1 мл до около 0,6 мл, от около 0,1 мл до около 0,5 мл, от около 0,1 мл до около 0,4 мл, от около 0,1 мл до около 0,3 мл, от около 0,1 мл до около 0,2 мл, от около 0,2 мл до около 1,5 мл, от около 0,2 мл до около 1,4 мл, от около 0,2 мл до около 1,3 мл, от около 0,2 мл до около 1,2 мл, от около 0,2 мл до около 1,1 мл, от около 0,2 мл до около 1,0 мл, от около 0,2 мл до около 0,9 мл, от около 0,2 мл до около 0,8 мл, от около 0,2 мл до около 0,7 мл, от около 0,2 мл до около 0,6 мл, от около 0,2 мл до около 0,5 мл, от около 0,2 мл до около 0,4 мл, от около 0,2 мл до около 0,3 мл, от около 0,3 мл до около 1,5 мл, от около 0,3 мл до около 1,4 мл, от около 0,3 мл до около 1,3 мл, от около 0,3 мл до около 1,2 мл, от около 0,3 мл до около 1,1 мл, от около 0,3 мл до около 1,0 мл, от около 0,3 мл до около 0,9 мл, от около 0,3 мл до около 0,8 мл, от около 0,3 мл до около 0,7 мл, от около 0,3 мл до около 0,6 мл, от около 0,3 мл до около 0,5 мл, от около 0,3 мл до около 0,4 мл, от около 0,4 мл до около 1,5 мл, от около 0,4 мл до около 1,4 мл, от около 0,4 мл до около 1,3 мл, от около 0,4 мл до около 1,2 мл, от около 0,4 мл до около 1,1 мл, от около 0,4 мл до около 1,0 мл, от около 0,4 мл до около 0,9 мл, от около 0,4 мл до около 0,8 мл, от около 0,4 мл до около 0,7 мл, от около 0,4 мл до около 0,6 мл, от около 0,4 мл до около 0,5 мл, от около 0,5 мл до около 1,5 мл, от около 0,5 мл до около 1,4 мл, от около 0,5 мл до около 1,3 мл, от около 0,5, мл до около 1,2 мл, от около 0,5 мл до около 1,1 мл, от около 0,5 мл до около 1,0 мл, от около 0,5 мл до около

0,9 мл, от около 0,5 мл до около 0,8 мл, от около 0,5 мл до около 0,7 мл, от около 0,5 мл до около 0,6 мл, от около 0,6 мл до около 1,5 мл, от около 0,6 мл до около 1,4 мл, от около 0,6 мл до около 1,3 мл, от около 0,6 мл до около 1,2 мл, от около 0,6 мл до около 1,1 мл, от около 0,6 мл до около 1,0 мл, от около 0,6 мл до около 0,9 мл, от около 0,6 мл до около 0,8 мл, от около 0,6 мл до около 0,7 мл, от около 0,7 мл, от около до около 1,5 мл, от около 0,7 мл до около 1,4 мл, от около 0,7 мл до около 1,3 мл, от около 0,7 мл до около 1,2 мл, от около 0,7 мл до около 1,1 мл, от около 0,7 мл до около 1,0 мл, от около 0,7 мл до около 0,9 мл, от около 0,7 мл до около 0,8 мл, от около 0,8 мл до около 1,5 мл, от около 0,8 мл до около 1,4 мл, от около 0,8 мл до около 1,3 мл, от около 0,8 мл до около 1,2 мл, от около 0,8 мл до около 1,1 мл, от около 0,8 мл до около 1,0 мл, от 0,8 мл до около 0,9 мл, около 0,9 мл, от около до около 1,5 мл, от около 0,9 мл до около 1,4 мл, от около 0,9 мл до около 1,3 мл, от около 0,9 мл до около 1,2 мл, около 0,9 мл, от около до около 1,1 мл, от около 0,9 мл до около 1,0 мл, от около 1,0 мл до около 1,5 мл, от около 1,0 мл до около 1,4 мл, от около 1,0 мл до около 1,3 мл, от около 1,0 мл до около 1,2 мл, от около 1,0 мл до около 1,1 мл, от около 1,1 мл до около 1,5 мл, от около 1,1 мл до около 1,4 мл, от около 1,1 мл до около 1,3 мл, от около 1,1 мл до около 1,2 мл, от около 1,2 мл до около 1,5 мл, от около 1,2 мл до около 1,4 мл, от около 1,2 мл до около 1,3 мл, от около 1,3 мл до около 1,5 мл, от около 1,3 мл до около 1,4 мл и от около 1,4 мл до около 1,5 мл.

Вариант осуществления 25. Фармацевтическая композиция по любому одному из вариантов осуществления 14-24, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция упакована в предварительно заполненный шприц.

Вариант осуществления 26. Способ, включающий в себя приведение в контакт клетки с олигомерным соединением по любому из вариантов осуществления 1-5.

Вариант осуществления 27. Способ, включающий в себя введение животному фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество олигомерного соединения согласно следующей формуле:



(SEQ ID NO: 3).

Вариант осуществления 28. Способ, включающий в себя введение животному терапевтически эффективного количества олигомерного соединения по любому из вариантов осуществления 1-5 в виде фармацевтической композиции.

Вариант осуществления 29. Способ по варианту осуществления 27 или 28, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция состоит или состоит по существу из олигомерного соединения и фосфатно-солевого буфера.

Вариант осуществления 30. Способ, включающий в себя введение животному фармацевтических композиций по любому одному из вариантов осуществления 14-25, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество олигомерного соединения.

Вариант осуществления 31. Способ по варианту осуществления 30, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество значительным образом не изменяет уровень тромбоцитов или активность тромбоцитов у животного или не вызывает кровотечение у этого животного по сравнению с животным, которому не вводили фармацевтическую композицию.

Вариант осуществления 32. Способ по любому одному из вариантов осуществления 27-31, включающий в себя введение количества олигомерного соединения, выбранного из:

а) 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 145 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг, 200 мг, 205 мг, 210 мг, 215

мг, 220 мг, 225 мг, 230 мг, 235 мг, 240 мг, 245 мг, 250 мг, 255 мг, 260 мг, 265 мг, 270 мг, 275 мг, 280 мг, 285 мг, 290 мг, 295 мг, 300 мг;

b) около 5 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 30 мг, около 35 мг, около 40 мг, около 45 мг, около 50 мг, около 55 мг, около 60 мг, около 65 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 85 мг, около 90 мг, около 95 мг, около 100 мг, около 105 мг, около 110 мг, около 115 мг, около 120 мг, около 125 мг, около 130 мг, около 135 мг, около 140 мг, около 145 мг, около 150 мг, около 155 мг, около 160 мг, около 165 мг, около 170 мг, около 175 мг, около 180 мг, около 185 мг, около 190 мг, около 195 мг, около 200 мг, около 205 мг, около 210 мг, около 215 мг, около 220 мг, около 225 мг, около 230 мг, около 235 мг, около 240 мг, около 245 мг, около 250 мг, около 255 мг, около 260 мг, около 265 мг, около 270 мг, около 275 мг, около 280 мг, около 285 мг, около 290 мг, около 295 мг, около 300 мг;

c) 20 мг, 21 мг, 22 мг, 23 мг, 24 мг, 25 мг, 26 мг, 27 мг, 28 мг, 29 мг, 30 мг, 31 мг, 32 мг, 33 мг, 34 мг, 35 мг, 36 мг, 37 мг, 38 мг, 39 мг, 40 мг, 41 мг, 42 мг, 43 мг, 44 мг, 45 мг, 46 мг, 47 мг, 48 мг, 49 мг, 50 мг, 51 мг, 52 мг, 53 мг, 54 мг, 55 мг, 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг, 60 мг, 61 мг, 62 мг, 63 мг, 64 мг, 65 мг, 66 мг, 67 мг, 68 мг, 69 мг, 70 мг, 71 мг, 72 мг, 73 мг, 74 мг, 75 мг, 76 мг, 77 мг, 78 мг, 79 мг, 80 мг, 81 мг, 82 мг, 83 мг, 84 мг, 85 мг, 86 мг, 87 мг, 88 мг, 89 мг, 90 мг, 91 мг, 92 мг, 93 мг, 94 мг, 95 мг, 96 мг, 97 мг, 98 мг, 99 мг, 100 мг, 101 мг, 102 мг, 103 мг, 104 мг, 105 мг, 106 мг, 107 мг, 108 мг, 109 мг, 110 мг, 111 мг, 112 мг, 113 мг, 114 мг, 115 мг, 116 мг, 117 мг, 118 мг, 119 мг, 120 мг, 121 мг, 122 мг, 123 мг, 124 мг, 125 мг, 126 мг, 127 мг, 128 мг, 129 мг, 130 мг, 131 мг, 132 мг, 133 мг, 134 мг, 135 мг, 136 мг, 137 мг, 138 мг, 139 мг, 140 мг;

d) около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг, около 25 мг, около 26 мг, около 27 мг, около 28 мг, около 29 мг, около 30 мг, около 31 мг, около 32 мг, около 33 мг, около 34 мг, около 35 мг, около 36 мг, около 37 мг, около 38 мг, около 39 мг, около 40 мг, около 41 мг, около 42 мг, около 43 мг, около 44 мг, около 45 мг, около 46 мг, около 47 мг, около 48 мг, около 49 мг, около 50 мг, около 51 мг, около 52 мг, около 53 мг, около 54 мг, около 55 мг, около 56 мг, около 57 мг, около 58 мг, около 59 мг, около 60 мг, около 61 мг, около 62 мг, около 63 мг, около 64 мг, около 65 мг, около 66 мг, около 67 мг, около 68 мг, около 69 мг, около 70 мг, около 71 мг, около 72 мг, около 73 мг, около 74 мг, около 75 мг, около 76 мг, около 77 мг, около 78 мг, около 79 мг, около 80 мг, около 81 мг, около 82 мг, около 83 мг, около 84 мг, около 85 мг, около 86 мг, около 87 мг, около 88 мг, около 89 мг, около 90 мг, около 91 мг, около 92 мг, около 93 мг, около 94 мг, около 95 мг, около 96 мг, около 97 мг, около 98 мг, около 99 мг, около 100 мг, около 101 мг, около 102 мг, около 103 мг, около 104 мг, около 105 мг, около 106 мг, около 107 мг, около 108 мг, около 109 мг, около 110 мг, около 111 мг, около 112 мг, около 113 мг, около 114 мг, около 115 мг, около 116 мг, около 117 мг, около 118 мг, около 119 мг, около 120 мг, около 121 мг, около 122 мг, около 123 мг, около 124 мг, около 125 мг, около 126 мг, около 127 мг, около 128 мг, около 129 мг, около 130 мг, около 131 мг, около 132 мг, около 133 мг, около 134 мг, около 135 мг, около 136 мг, около 137 мг, около 138 мг, около 139 мг, около 140 мг;

e) 75,0 мг, 75,1 мг, 75,2 мг, 75,3 мг, 75,4 мг, 75,5 мг, 75,6 мг, 75,7 мг, 75,8 мг, 75,9 мг, 76,0 мг, 76,1 мг, 76,2 мг, 76,3 мг, 76,4 мг, 76,5 мг, 76,6 мг, 76,7 мг, 76,8 мг, 76,9 мг, 77,0 мг, 77,1 мг, 77,2 мг, 77,3 мг, 77,4 мг, 77,5 мг, 77,6 мг, 77,7 мг, 77,8 мг, 77,9 мг, 78,0 мг, 78,1 мг, 78,2 мг, 78,3 мг, 78,4 мг, 78,5 мг, 78,6 мг, 78,7 мг, 78,8 мг, 78,9 мг, 79,0 мг, 79,1 мг, 79,2 мг, 79,3 мг, 79,4 мг, 79,5 мг, 79,6 мг, 79,7 мг, 79,8 мг, 79,9 мг, 80,0 мг, 80,1 мг, 80,2 мг, 80,3 мг, 80,4 мг, 80,5 мг, 80,6 мг, 80,7 мг, 80,8 мг, 80,9 мг, 81,0 мг, 81,1 мг, 81,2 мг, 81,3 мг, 81,4 мг, 81,5 мг, 81,6 мг, 81,7 мг, 81,8 мг, 81,9 мг, 82,0 мг, 82,1 мг, 82,2 мг, 82,3 мг, 82,4 мг, 82,5 мг, 82,6 мг, 82,7 мг, 82,8 мг, 82,9 мг, 83,0 мг, 83,1 мг, 83,2 мг, 83,3 мг, 83,4 мг, 83,5 мг, 83,6

мг, 83,7 мг, 83,8 мг, 83,9 мг, 84,0 мг, 84,1 мг, 84,2 мг, 84,3 мг, 84,4 мг, 84,5 мг, 84,6 мг, 84,7 мг, 84,8 мг, 84,9 мг, 85,0 мг; и

f) около 75,0 мг, около 75,1 мг, около 75,2 мг, около 75,3 мг, около 75,4 мг, около 75,5 мг, около 75,6 мг, около 75,7 мг, около 75,8 мг, около 75,9 мг, около 76,0 мг, около 76,1 мг, около 76,2 мг, около 76,3 мг, около 76,4 мг, около 76,5 мг, около 76,6 мг, около 76,6 около 76,7 мг, около 76,8 мг, около 76,9 мг, около 77,0 мг, около 77,1 мг, около 77,2 мг, около 77,3 мг, около 77,4 мг, около 77,5 мг, около 77,6 мг, около 77,7 мг, около 77,8 мг, около 77,9 мг, около 78,0 мг, около 78,1 мг, около 78,2 мг, около 78,3 мг, около 78,4 мг, около 78,5 мг, около 78,6 мг, около 78,7 мг, около 78,8 мг, около 78,9 мг, около 79,0 мг, около 79,1 мг, около 79,2 мг, около 79,3 мг, около 79,4 мг, около 79,5 мг, около 79,6 мг, около 79,7 мг, около 79,8 мг, около 79,9 мг, около 80,0 мг, около 80,1 мг, около 80,2 мг, около 80,3 мг, около 80,4 мг, около 80,5 мг, около 80,6 мг, около 80,7 мг, около 80,8 мг, около 80,9 мг, около 81,0 мг, около 81,1 мг, около 81,2 мг, около 81,3 мг, около 81,4 мг, около 81,5 мг, около 81,6 мг, около 81,7 мг, около 81,8 мг, около 81,9 мг, около 82,0 мг, около 82,1 мг, около 82,2 мг, около 82,3 мг, около 82,4 мг, около 82,5 мг, около 82,6 мг, около 82,7 мг, около 82,8 мг, около 82,9 мг, около 83,0 мг, около 83,1 мг, около 83,2 мг, около 83,3 мг, около 83,4 мг, около 83,5 мг, около 83,6 мг, около 83,7 мг, около 83,8 мг, около 83,9 мг, около 84,0 мг, около 84,1 мг, около 84,2 мг, около 84,3 мг, около 84,4 мг, около 84,5 мг, около 84,6 мг, около 84,7 мг, около 84,8 мг, около 84,9 мг и около 85,0 мг.

Вариант осуществления 33. Способ по любому одному из вариантов осуществления 27-31, включающий в себя введение количества олигомерного соединения, выбранного из: менее чем около 300 мг, менее чем около 295 мг, менее чем около 290 мг, менее чем около 285 мг, менее чем около 280 мг, менее чем около 275 мг, менее чем около 270 мг, менее чем около 265 мг, менее чем около 260 мг, менее чем около 255 мг, менее чем около 250 мг, менее чем около 245 мг, менее чем около 240 мг, менее чем около 235 мг, менее чем около 230 мг, менее чем около 225 мг, менее чем около 220 мг, менее чем около 215 мг, менее чем около 210 мг, менее чем около 205 мг, менее чем около 200 мг, менее чем около 195 мг, менее чем около 190 мг, менее чем около 185 мг, менее чем около 180 мг, менее чем около 175 мг, менее чем около 170 мг, менее чем около 165 мг, менее чем около 160 мг, менее чем около 150 мг, менее чем около 145 мг, менее чем около 140 мг, менее чем около 135 мг, менее чем около 130 мг, менее чем около 125 мг, менее чем около 120 мг, менее чем около 115 мг, менее чем около 110 мг, менее чем около 105 мг, менее чем около 100 мг, менее чем около 95 мг, менее чем около 90 мг, менее чем около 85 мг, менее чем около 80 мг, менее чем около 75 мг, менее чем около 70 мг, менее чем около 65 мг, менее чем около 60 мг, менее чем около 55 мг, менее чем около 50 мг, менее чем около 45 мг, менее чем около 40 мг, менее чем около 35 мг, менее чем около 30 мг, менее чем около 25 мг и менее чем около 20 мг.

Вариант осуществления 34. Способ по любому одному из вариантов осуществления 27-31, включающий в себя введение количества олигомерного соединения, выбранного из:

а) от 10 мг до 140 мг, от 10 мг до 130 мг, от 10 мг до 120 мг, от 10 мг до 110 мг, от 10 мг до 100 мг, от 10 мг до 90 мг, от 10 мг до 80 мг, от 10 мг до 70 мг, от 10 мг до 60 мг, от 10 мг до 50 мг, от 10 мг до 40 мг, от 10 мг до 30 мг, от 10 мг до 20 мг, от 20 мг до 140 мг, от 20 мг до 130 мг, от 20 мг до 120 мг, от 20 мг до 110 мг, от 20 мг до 100 мг, от 20 мг до 90 мг, от 20 мг до 80 мг, от 20 мг до 70 мг, от 20 мг до 60 мг, от 20 мг до 50 мг, от 20 мг до 40 мг, от 20 мг до 30 мг, от 30 мг до 140 мг, от 30 мг до 130 мг, от 30 мг до 120 мг, от 30 мг до 110 мг, от 30 мг до 100 мг, от 30 мг до 90 мг, от 30 мг до 80 мг, от 30 мг до 70 мг, от 30 мг до 60 мг, от 30 мг до 50 мг, от 30 мг до 40 мг, от 40 мг до 140 мг, от 40 мг до 130 мг, от 40 мг до 120 мг, от 40 мг до 110 мг, от 40 мг до 100 мг, от 40 мг до 90 мг, от 40 мг до 80 мг, от 40 мг до 70 мг, от

40 мг до 60 мг, от 40 мг до 50 мг, от 50 мг до 140 мг, от 50 мг до 130 мг, от 50 мг до 120 мг, от 50 мг до 110 мг, от 50 мг до 100 мг, от 50 мг до 90 мг, от 50 мг до 80 мг, от 50 мг до 70 мг, от 50 мг до 60 мг, от 60 мг до 140 мг, от 60 мг до 130 мг, от 60 мг до 120 мг, от 60 мг до 110 мг, от 60 мг до 100 мг, от 60 мг до 90 мг, от 60 мг до 80 мг, от 60 мг до 70 мг, от 70 мг до 140 мг, от 70 мг до 130 мг, от 70 мг до 120 мг, от 70 мг до 110 мг, от 70 мг до 100 мг, от 70 мг до 90 мг, от 70 мг до 80 мг, от 80 мг до 140 мг, от 80 мг до 130 мг, от 80 мг до 120 мг, от 80 мг до 110 мг, от 80 мг до 100 мг, от 80 мг до 90 мг, от 90 мг до 140 мг, от 90 мг до 130 мг, от 90 мг до 120 мг, от 90 мг до 110 мг, от 90 мг до 100 мг, от 100 мг до 140 мг, от 100 мг до 130 мг, от 100 мг до 120 мг, от 100 мг до 110 мг, от 110 мг до 140 мг, от 110 мг до 130 мг, от 110 мг до 120 мг, от 120 мг до 140 мг, от 120 мг до 130 мг, от 130 мг до 140 мг, от 65 мг до 95 мг, от 65 мг до 90 мг, от 65 мг до 85 мг от 65 мг до 80 мг, от 65 мг до 75 мг, от 65 мг до 70 мг, от 70 мг до 95 мг, от 70 мг до 85 мг, от 70 мг до 75 мг, от 75 мг до 100 мг, от 75 мг до 95 мг, от 75 мг до 90 мг, от 75 мг до 85 мг, от 75 мг до 80 мг, от 80 мг до 95 мг, от 80 мг до 85 мг, от 85 мг до 100 мг, от 85 мг до 90 мг, от 90 мг до 95 мг, от 95 мг до 100 мг, от 80 мг до 89 мг, от 80 мг до 88 мг, от 80 мг до 87 мг, от 80 мг до 86 мг, от 80 мг до 84 мг, от 80 мг до 83 мг, от 80 мг до 82 мг, от 80 мг до 81 мг, от 81 мг до 90 мг, от 82 мг до 89 мг, от 82 мг до 88 мг, от 82 мг до 87 мг, от 82 мг до 86 мг, от 82 мг до 85 мг, от 82 мг до 84 мг, от 82 мг до 83 мг, от 83 мг до 90 мг, от 83 мг до 89 мг, от 83 мг до 88 мг, от 83 мг до 87 мг, от 83 мг до 86 мг, от 83 мг до 85 мг, от 83 мг до 84 мг, от 84 мг до 90 мг, от 84 мг до 89 мг, от 84 мг до 88 мг, от 84 мг до 87 мг, от 84 мг до 86 мг, от 84 мг до 85 мг, от 85 мг до 89 мг, от 85 мг до 88 мг, от 85 мг до 87 мг, от 85 мг до 86 мг, от 86 мг до 90 мг, от 86 мг до 89 мг, от 86 мг до 88 мг, от 86 мг до 87 мг, от 87 мг до 90 мг, от 87 мг до 89 мг, от 87 мг до 88 мг, от 88 мг до 90 мг, от 88 мг до 89 мг, от 89 мг до 90 мг; и

b) менее чем около 300 мг, менее чем около 295 мг, менее чем около 290 мг, менее чем около 285 мг, менее чем около 280 мг, менее чем около 275 мг, менее чем 270 мг, менее чем 265 мг, менее чем около 260 мг, менее чем 255 мг, менее чем около 250 мг, менее чем около 245 мг, менее чем около 240 мг, менее чем около 235 мг, менее чем около 230 мг, менее чем около 225 мг, менее чем около 220 мг, менее чем около 215 мг, менее чем около 210 мг, менее чем около 205 мг, менее чем около 200 мг, менее чем около 195 мг, менее чем около 190 мг, менее чем около 185 мг, менее чем около 180 мг, менее чем около 175 мг, менее чем около 170 мг, менее чем около 165 мг, менее чем около 160 мг, менее чем около 150 мг, менее чем около 145 мг, менее чем около 140 мг, менее чем около 135 мг, менее чем около 130 мг, менее чем около 125 мг, менее чем около 120 мг, менее чем около 115 мг, менее чем около 110 мг, менее чем около 105 мг, менее чем около 100 мг, менее чем около 95 мг, менее чем около 90 мг, менее чем около 85 мг, менее чем около 80 мг, менее чем около 75 мг, менее чем около 70 мг, менее чем около 65 мг, менее чем около 60 мг, менее чем около 55 мг, менее чем около 50 мг, менее чем около 45 мг, менее чем около 40 мг, менее чем около 35 мг, менее чем около 30 мг, менее чем около 25 мг и менее чем около 20 мг.

Вариант осуществления 35. Способ по любому одному из вариантов осуществления 27-31, включающий в себя введение количества олигомерного соединения, выбранного из:

a) по меньшей мере около 10 мг, по меньшей мере около 15 мг, по меньшей мере около 20 мг, по меньшей мере около 25 мг, по меньшей мере около 30 мг, по меньшей мере около 35 мг, по меньшей мере около 40 мг, по меньшей мере около 45 мг, по меньшей мере около 50 мг, по меньшей мере около 55 мг, по меньшей мере около 60 мг, по меньшей мере около 65 мг, по меньшей мере около 70 мг, по меньшей мере около 75 мг, по меньшей мере около 80 мг, по меньшей мере около 85 мг, по меньшей мере около 90 мг, по меньшей мере около 95 мг, по меньшей мере около 100 мг, по меньшей мере около

105 мг, по меньшей мере около 115 мг, по меньшей мере около 120 мг, по меньшей мере около 125 мг, по меньшей мере около 130 мг, по меньшей мере около 135 мг, по меньшей мере около 140 мг, по меньшей мере около 145 мг, по меньшей мере около 150 мг; и

b) по меньшей мере 10 мг, по меньшей мере 15 мг, по меньшей мере 20 мг, по меньшей мере 25 мг, по меньшей мере 30 мг, по меньшей мере 35 мг, по меньшей мере 40 мг, по меньшей мере 45 мг, по меньшей мере 50 мг, по меньшей мере 55 мг, по меньшей мере 60 мг, по меньшей мере 65 мг, по меньшей мере 70 мг, по меньшей мере 75 мг, по меньшей мере 80 мг, по меньшей мере 85 мг, по меньшей мере 90 мг, по меньшей мере 95 мг, по меньшей мере около 100 мг, по меньшей мере 105 мг, по меньшей мере 115 мг, по меньшей мере 120 мг, по меньшей мере 125 мг, по меньшей мере 130 мг, по меньшей мере 135 мг, по меньшей мере 140 мг, по меньшей мере 145 мг и по меньшей мере 150 мг.

Вариант осуществления 36. Способ по любому одному из вариантов осуществления 27-35, отличающийся тем, что концентрация олигомерного соединения в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе выбрана из:

a) 5 мг/мл, 10 мг/мл, 15 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл, 35 мг/мл, 40 мг/мл, 45 мг/мл, 50 мг/мл, 55 мг/мл, 60 мг/мл, 65 мг/мл, 70 мг/мл, 75 мг/мл, 80 мг/мл, 85 мг/мл, 90 мг/мл, 95 мг/мл, 100 мг/мл, 105 мг/мл, 110 мг/мл, 115 мг/мл, 120 мг/мл, 125 мг/мл, 130 мг/мл, 135 мг/мл, 140 мг/мл, 145 мг/мл, 150 мг/мл, 155 мг/мл, 160 мг/мл;

b) около 5 мг/мл, около 10 мг/мл, около 15 мг/мл, около 20 мг/мл, около 25 мг/мл, около 30 мг/мл, около 35 мг/мл, около 40 мг/мл, около 45 мг/мл, около 50 мг/мл, около 55 мг/мл, около 60 мг/мл, около 65 мг/мл, около 70 мг/мл, около 75 мг/мл, около 80 мг/мл, около 85 мг/мл, около 90 мг/мл, около 95 мг/мл, около 100 мг/мл, около 105 мг/мл, около 110 мг/мл, около 115 мг/мл, около 120 мг/мл, около 125 мг/мл, около 130 мг/мл, около 135 мг/мл, около 140 мг/мл, около 145 мг/мл, около 150 мг/мл, около 155 мг/мл, около 160 мг/мл; и

c) 20 мг/мл, 21 мг/мл, 22 мг/мл, 23 мг/мл, 24 мг/мл, 25 мг/мл, 26 мг/мл, 27 мг/мл, 28 мг/мл, 29 мг/мл, 30 мг/мл, 31 мг/мл, 32 мг/мл, 33 мг/мл, 34 мг/мл, 35 мг/мл, 36 мг/мл, 37 мг/мл, 38 мг/мл, 39 мг/мл, 40 мг/мл, 41 мг/мл, 42 мг/мл, 43 мг/мл, 44 мг/мл, 45 мг/мл, 46 мг/мл, 47 мг/мл, 48 мг/мл, 49 мг/мл, 50 мг/мл, 51 мг/мл, 52 мг/мл, 53 мг/мл, 54 мг/мл, 55 мг/мл, 56 мг/мл, 57 мг/мл, 58 мг/мл, 59 мг/мл, 60 мг/мл, 61 мг/мл, 62 мг/мл, 63 мг/мл, 64 мг/мл, 65 мг/мл, 66 мг/мл, 67 мг/мл, 68 мг/мл, 69 мг/мл, 70 мг/мл, 71 мг/мл, 72 мг/мл, 73 мг/мл, 74 мг/мл, 75 мг/мл, 76 мг/мл, 77 мг/мл, 78 мг/мл, 79 мг/мл, 80 мг/мл, 81 мг/мл, 82 мг/мл, 83 мг/мл, 84 мг/мл, 85 мг/мл, 86 мг/мл, 87 мг/мл, 88 мг/мл, 89 мг/мл, 90 мг/мл, 91 мг/мл, 92 мг/мл, 93 мг/мл, 94 мг/мл, 95 мг/мл, 96 мг/мл, 97 мг/мл, 98 мг/мл, 99 мг/мл, 100 мг/мл, 101 мг/мл, 102 мг/мл, 103 мг/мл, 104 мг/мл, 105 мг/мл, 106 мг/мл, 107 мг/мл, 108 мг/мл, 109 мг/мл, 110 мг/мл, 111 мг/мл, 112 мг/мл, 113 мг/мл, 114 мг/мл, 115 мг/мл, 116 мг/мл, 117 мг/мл, 118 мг/мл, 119 мг/мл, 120 мг/мл, 121 мг/мл, 122 мг/мл, 123 мг/мл, 124 мг/мл, 125 мг/мл, 126 мг/мл, 127 мг/мл, 128 мг/мл, 129 мг/мл, 130 мг/мл, 131 мг/мл, 132 мг/мл, 133 мг/мл, 134 мг/мл, 135 мг/мл, 136 мг/мл, 137 мг/мл, 138 мг/мл, 139 мг/мл, 140 мг/мл;

d) около 20 мг/мл, около 21 мг/мл, около 22 мг/мл, около 23 мг/мл, около 24 мг/мл, около 25 мг/мл, около 26 мг/мл, около 27 мг/мл, около 28 мг/мл, около 29 мг/мл, около 30 мг/мл, около 31 мг/мл, около 32 мг/мл, около 33 мг/мл, около 34 мг/мл, около 35 мг/мл, около 36 мг/мл, около 37 мг/мл, около 38 мг/мл, около 39 мг/мл, около 40 мг/мл, около 41 мг/мл, около 42 мг/мл, около 43 мг/мл, около 44 мг/мл, около 45 мг/мл, около 46 мг/мл, около 47 мг/мл, около 48 мг/мл, около 49 мг/мл, около 50 мг/мл, около 51 мг/мл, около 52 мг/мл, около 53 мг/мл, около 54 мг/мл, около 55 мг/мл, около 56 мг/мл, около 57

мг/мл, около 58 мг/мл, около 59 мг/мл, около 60 мг/мл, около 61 мг/мл, около 62 мг/мл, около 63 мг/мл, около 64 мг/мл, около 65 мг/мл, около 66 мг/мл, около 67 мг/мл, около 68 мг/мл, около 69 мг/мл, около 70 мг/мл, около 71 мг/мл, около 72 мг/мл, около 73 мг/мл, около 74 мг/мл, около 75 мг/мл, около 76 мг/мл, около 77 мг/мл, около 78 мг/мл, около 79 мг/мл, около 80 мг/мл, около 81 мг/мл, около 82 мг/мл, около 83 мг/мл, около 84 мг/мл, около 85 мг/мл, около 86 мг/мл, около 87 мг/мл, около 88 мг/мл, около 89 мг/мл, около 90 мг/мл, около 91 мг/мл, около 92 мг/мл, около 93 мг/мл, около 94 мг/мл, около 95 мг/мл, около 96 мг/мл, около 97 мг/мл, около 98 мг/мл, около 99 мг/мл, около 100 мг/мл, около 101 мг/мл, около 102 мг/мл, около 103 мг/мл, около 104 мг/мл, около 105 мг/мл, около 106 мг/мл, около 107 мг/мл, около 108 мг/мл, около 109 мг/мл, около 110 мг/мл, около 111 мг/мл, около 112 мг/мл, около 113 мг/мл, около 114 мг/мл, около 115 мг/мл, около 116 мг/мл, около 117 мг/мл, около 118 мг/мл, около 119 мг/мл, около 120 мг/мл, около 121 мг/мл, около 122 мг/мл, около 123 мг/мл, около 124 мг/мл, около 125 мг/мл, около 126 мг/мл, около 127 мг/мл, около 128 мг/мл, около 129 мг/мл, около 130 мг/мл, около 131 мг/мл, около 132 мг/мл, около 133 мг/мл, около 134 мг/мл, около 135 мг/мл, около 136 мг/мл, около 137 мг/мл, около 138 мг/мл, около 139 мг/мл и около 140 мг/мл.

Вариант осуществления 37. Способ по любому из вариантов осуществления 27-35, отличающийся тем, что концентрация олигомерного соединения в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе выбрана из: от 20 мг/мл до 180 мг/мл, от 20 мг/мл до 170 мг, от 20 мг/мл до 160 мг/мл, от 20 мг/мл до 150 мг/мл, от 20 мг/мл до 140 мг/мл, от 20 мг/мл до 130 мг/мл, от 20 мг/мл до 120 мг/мл, от 20 мг/мл до 110 мг/мл, от 20 мг/мл до 100 мг/мл, от 20 мг/мл до 90 мг/мл, от 20 мг/мл до 80 мг/мл, от 20 мг/мл до 70 мг/мл, от 20 мг/мл до 60 мг/мл, от 20 мг/мл до 50 мг/мл, от 20 мг/мл до 40 мг/мл, от 20 мг/мл до 30 мг/мл, от 30 мг/мл до 180 мг/мл, от 30 мг/мл до 170 мг, от 30 мг/мл до 160 мг/мл, от 30 мг/мл до 150 мг/мл, от 30 мг/мл до 140 мг/мл, от 30 мг/мл до 130 мг/мл, от 30 мг/мл до 120 мг/мл, от 30 мг/мл до 110 мг/мл, от 30 мг/мл до 100 мг/мл, от 30 мг/мл до 90 мг/мл, от 30 мг/мл до 80 мг/мл, от 30 мг/мл до 70 мг/мл, от 30 мг/мл до 60 мг/мл, от 30 мг/мл до 50 мг/мл, от 30 мг/мл до 40 мг/мл, от 40 мг/мл до 180 мг/мл, от 40 мг/мл до 170 мг, от 40 мг/мл до 160 мг/мл, от 40 мг/мл до 150 мг/мл, от 40 мг/мл до 140 мг/мл, от 40 мг/мл до 130 мг/мл, от 40 мг/мл до 120 мг/мл, от 40 мг/мл до 110 мг/мл, от 40 мг/мл до 100 мг/мл, от 40 мг/мл до 90 мг/мл, от 40 мг/мл до 80 мг/мл, от 40 мг/мл до 70 мг/мл, от 40 мг/мл до 60 мг/мл, от 40 мг/мл до 50 мг/мл, от 50 мг/мл до 180 мг/мл, от 50 мг/мл до 170 мг, от 50 мг/мл до 160 мг/мл, от 50 мг/мл до 150 мг/мл, от 50 мг/мл до 140 мг/мл, от 50 мг/мл до 130 мг/мл, от 50 мг/мл до 120 мг/мл, от 50 мг/мл до 110 мг/мл, от 50 мг/мл до 100 мг/мл, от 50 мг/мл до 90 мг/мл, от 50 мг/мл до 80 мг/мл, от 50 мг/мл до 70 мг/мл, от 50 мг/мл до 60 мг/мл, от 60 мг/мл до 180 мг/мл, от 60 мг/мл до 170 мг, от 60 мг/мл до 160 мг/мл, от 60 мг/мл до 150 мг/мл, от 60 мг/мл до 140 мг/мл, от 60 мг/мл до 130 мг/мл, от 60 мг/мл до 120 мг/мл, от 60 мг/мл до 110 мг/мл, от 60 мг/мл до 100 мг/мл, от 60 мг/мл до 90 мг/мл, от 60 мг/мл до 80 мг/мл, от 60 мг/мл до 70 мг/мл, от 70 мг/мл до 180 мг/мл, от 70 мг/мл до 170 мг, от 70 мг/мл до 160 мг/мл, от 70 мг/мл до 150 мг/мл, от 70 мг/мл до 140 мг/мл, от 70 мг/мл до 130 мг/мл, от 70 мг/мл до 120 мг/мл, от 70 мг/мл до 110 мг/мл, от 70 мг/мл до 100 мг/мл, от 70 мг/мл до 90 мг/мл, от 70 мг/мл до 80 мг/мл, от 80 мг/мл до 180 мг/мл, от 80 мг/мл до 170 мг, от 80 мг/мл до 160 мг/мл, от 80 мг/мл до 150 мг/мл, от 80 мг/мл до 140 мг/мл, от 80 мг/мл до 130 мг/мл, от 80 мг/мл до 120 мг/мл, от 80 мг/мл до 110 мг/мл, от 80 мг/мл до 100 мг/мл, от 80 мг/мл до 90 мг/мл, от 90 мг/мл до 180 мг/мл, от 90 мг/мл до 170 мг, от 90 мг/мл до 160 мг/мл, от 90 мг/мл до 150 мг/мл, от 90 мг/мл до 140 мг/мл, от 90 мг/мл до 130 мг/мл, от 90 мг/мл до 120 мг/мл, от 90 мг/мл до 110 мг/мл, от 90 мг/мл до 100 мг/мл, от 100 мг/мл до 180 мг/мл, от 100 мг/мл до 170 мг, от 100 мг/мл до 160 мг/мл, от 100 мг/мл до 150 мг/мл, от 100 мг/мл до 140 мг/мл, от 100 мг/мл до 130 мг/мл, от 100 мг/мл до 120 мг/мл, от 100 мг/мл до 110 мг/мл, от 110

мг/мл до 180 мг/мл, от 110 мг/мл до 170 мг, от 110 мг/мл до 160 мг/мл, от 110 мг/мл до 150 мг/мл, от 110 мг/мл до 140 мг/мл, от 110 мг/мл до 130 мг/мл, от 110 мг/мл до 120 мг/мл, от 120 мг/мл до 180 мг/мл, от 120 мг/мл до 170 мг, от 120 мг/мл до 160 мг/мл, от 120 мг/мл до 150 мг/мл, от 120 мг/мл до 140 мг/мл, от 120 мг/мл до 130 мг/мл, от 130 мг/мл до 180 мг/мл, от 130 мг/мл до 170 мг, от 130 мг/мл до 160 мг/мл, от 130 мг/мл до 150 мг/мл, от 130 мг/мл до 140 мг/мл, от 140 мг/мл до 180 мг/мл, от 140 мг/мл до 170 мг/мл, от 140 мг/мл до 160 мг/мл, от 140 мг/мл до 150 мг/мл, от 150 мг/мл до 180 мг/мл, от 150 мг/мл до 170 мг/мл, от 150 мг/мл до 160 мг/мл, от 160 мг/мл до 180 мг/мл, от 160 мг/мл до 170 мг/мл и от 170 мг/мл до 180 мг/мл.

Вариант осуществления 38. Способ по любому одному из вариантов осуществления 27-37, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция представлена в виде единицы дозирования, причем единица дозирования характеризуется объемом, выбранным из:

a) от 0,1 мл до 1,5 мл, от 0,1 мл до 1,4 мл, от 0,1 мл до 1,3 мл, от 0,1 мл до 1,2 мл, от 0,1 мл до 1,1 мл, от 0,1 мл до 1,0 мл, от 0,1 мл до 0,9 мл, от 0,1 мл до 0,8 мл, от 0,1 мл до 0,7 мл, от 0,1 мл до 0,6 мл, от 0,1 мл до 0,5 мл, от 0,1 мл до 0,4 мл, от 0,1 мл до 0,3 мл, от 0,1 мл до 0,2 мл, от 0,2 мл до 1,5 мл, от 0,2 мл до 1,4 мл, от 0,2 мл до 1,3 мл, от 0,2 мл до 1,2 мл, от 0,2 мл до 1,1 мл, от 0,2 мл до 1,0 мл, от 0,2 мл до 0,9 мл, от 0,2 мл до 0,8 мл, от 0,2 мл до 0,7 мл, от 0,2 мл до 0,6 мл, от 0,2 мл до 0,5 мл, от 0,2 мл до 0,4 мл, от 0,2 мл до 0,3 мл, от 0,3 мл до 1,5 мл, от 0,3 мл до 1,4 мл, от 0,3 мл до 1,3 мл, от 0,3 мл до 1,2 мл, от 0,3 мл до 1,1 мл, от 0,3 мл до 1,0 мл, от 0,3 мл до 0,9 мл, от 0,3 мл до 0,8 мл, от 0,3 мл до 0,7 мл, от 0,3 мл до 0,6 мл, от 0,3 мл до 0,5 мл, от 0,3 мл до 0,4 мл, от 0,4 мл до 1,5 мл, от 0,4 мл до 1,4 мл, от 0,4 мл до 1,3 мл, от 0,4 мл до 1,2 мл, от 0,4 мл до 1,1 мл, от 0,4 мл до 1,0 мл, от 0,4 мл до 0,9 мл, от 0,4 мл до 0,8 мл, от 0,4 мл до 0,7 мл, от 0,4 мл до 0,6 мл, от 0,4 мл до 0,5 мл, от 0,5 мл до 1,5 мл, от 0,5 мл до 1,4 мл, от 0,5 мл до 1,3 мл, от 0,5, мл до 1,2 мл, от 0,5 мл до 1,1 мл, от 0,5 мл до 1,0 мл, от 0,5 мл до 0,9 мл, от 0,5 мл до 0,8 мл, от 0,5 мл до 0,7 мл, от 0,5 мл до 0,6 мл, от 0,6 мл до 1,5 мл, от 0,6 мл до 1,4 мл, от 0,6 мл до 1,3 мл, от 0,6 мл до 1,2 мл, от 0,6 мл до 1,1 мл, от 0,6 мл до 1,0 мл, от 0,6 мл до 0,9 мл, от 0,6 мл до 0,8 мл, от 0,6 мл до 0,7 мл, от 0,7 мл, от до 1,5 мл, от 0,7 мл до 1,4 мл, от 0,7 мл до 1,3 мл, от 0,7 мл до 1,2 мл, от 0,7 мл до 1,1 мл, от 0,7 мл до 1,0 мл, от 0,7 мл до 0,9 мл, от 0,7 мл до 0,8 мл, от 0,8 мл до 1,5 мл, от 0,8 мл до 1,4 мл, от 0,8 мл до 1,3 мл, от 0,8 мл до 1,2 мл, от 0,8 мл до 1,1 мл, от 0,8 мл до 1,0 мл, 0,8 мл до 0,9 мл, от 0,9 мл, от до 1,5 мл, от 0,9 мл до 1,4 мл, от 0,9 мл до 1,3 мл, от 0,9 мл до 1,2 мл, от 0,9 мл, от до 1,1 мл, от 0,9 мл до 1,0 мл, от 1,0 мл до 1,5 мл, от 1,0 мл до 1,4 мл, от 1,0 мл до 1,3 мл, от 1,0 мл до 1,2 мл, от 1,0 мл до 1,1 мл, от 1,1 мл до 1,5 мл, от 1,1 мл до 1,4 мл, от 1,1 мл до 1,3 мл, от 1,1 мл до 1,2 мл, от 1,2 мл до 1,5 мл, от 1,2 мл до 1,4 мл, от 1,2 мл до 1,3 мл, от 1,3 мл до 1,5 мл, от 1,3 мл до 1,4 мл, от 1,4 мл до 1,5 мл; и

b) от около 0,1 мл до около 1,5 мл, от около 0,1 мл до около 1,4 мл, от около 0,1 мл до около 1,3 мл, от около 0,1 мл до около 1,2 мл, от около 0,1 мл до около 1,1 мл, от около 0,1 мл до около 1,0 мл, от около 0,1 мл до около 0,9 мл, от около 0,1 мл до около 0,8 мл, от около 0,1 мл до около 0,7 мл, от около 0,1 мл до около 0,6 мл, от около 0,1 мл до около 0,5 мл, от около 0,1 мл до около 0,4 мл, от около 0,1 мл до около 0,3 мл, от около 0,1 мл до около 0,2 мл, от около 0,2 мл до около 1,5 мл, от около 0,2 мл до около 1,4 мл, от около 0,2 мл до около 1,3 мл, от около 0,2 мл до около 1,2 мл, от около 0,2 мл до около 1,1 мл, от около 0,2 мл до около 1,0 мл, от около 0,2 мл до около 0,9 мл, от около 0,2 мл до около 0,8 мл, от около 0,2 мл до около 0,7 мл, от около 0,2 мл до около 0,6 мл, от около 0,2 мл до около 0,5 мл, от около 0,2 мл до около 0,4 мл, от около 0,2 мл до около 0,3 мл, от около 0,3 мл до около 1,5 мл, от около 0,3 мл до около 1,4 мл, от около 0,3 мл до около 1,3 мл, от около 0,3 мл до около 1,2 мл, от около 0,3 мл до около 1,1 мл, от около 0,3 мл до около 1,0 мл, от около 0,3 мл до около 0,9 мл, от около 0,3 мл до около 0,8 мл, от около 0,3 мл до около 0,7 мл, от около 0,3 мл до около 0,6 мл, от около 0,3 мл до около

0,5 мл, от около 0,3 мл до около 0,4 мл, от около 0,4 мл до около 1,5 мл, от около 0,4 мл до около 1,4 мл, от около 0,4 мл до около 1,3 мл, от около 0,4 мл до около 1,2 мл, от около 0,4 мл до около 1,1 мл, от около 0,4 мл до около 1,0 мл, от около 0,4 мл до около 0,9 мл, от около 0,4 мл до около 0,8 мл, от около 0,4 мл до около 0,7 мл, от около 0,4 мл до около 0,6 мл, от около 0,4 мл до около 0,5 мл, от около 0,5 мл до около 1,5 мл, от около 0,5 мл до около 1,4 мл, от около 0,5 мл до около 1,3 мл, от около 0,5, мл до около 1,2 мл, от около 0,5 мл до около 1,1 мл, от около 0,5 мл до около 1,0 мл, от около 0,5 мл до около 0,9 мл, от около 0,5 мл до около 0,8 мл, от около 0,5 мл до около 0,7 мл, от около 0,5 мл до около 0,6 мл, от около 0,6 мл до около 1,5 мл, от около 0,6 мл до около 1,4 мл, от около 0,6 мл до около 1,3 мл, от около 0,6 мл до около 1,2 мл, от около 0,6 мл до около 1,1 мл, от около 0,6 мл до около 1,0 мл, от около 0,6 мл до около 0,9 мл, от около 0,6 мл до около 0,8 мл, от около 0,6 мл до около 0,7 мл, от около 0,7 мл, от около до около 1,5 мл, от около 0,7 мл до около 1,4 мл, от около 0,7 мл до около 1,3 мл, от около 0,7 мл до около 1,2 мл, от около 0,7 мл до около 1,1 мл, от около 0,7 мл до около 1,0 мл, от около 0,7 мл до около 0,9 мл, от около 0,7 мл до около 0,8 мл, от около 0,8 мл до около 1,5 мл, от около 0,8 мл до около 1,4 мл, от около 0,8 мл до около 1,3 мл, от около 0,8 мл до около 1,2 мл, от около 0,8 мл до около 1,1 мл, от около 0,8 мл до около 1,0 мл, от 0,8 мл до около 0,9 мл, около 0,9 мл, от около до около 1,5 мл, от около 0,9 мл до около 1,4 мл, от около 0,9 мл до около 1,3 мл, от около 0,9 мл до около 1,2 мл, около 0,9 мл, от около до около 1,1 мл, от около 0,9 мл до около 1,0 мл, от около 1,0 мл до около 1,5 мл, от около 1,0 мл до около 1,4 мл, от около 1,0 мл до около 1,3 мл, от около 1,0 мл до около 1,2 мл, от около 1,0 мл до около 1,1 мл, от около 1,1 мл до около 1,5 мл, от около 1,1 мл до около 1,4 мл, от около 1,1 мл до около 1,3 мл, от около 1,1 мл до около 1,2 мл, от около 1,2 мл до около 1,5 мл, от около 1,2 мл до около 1,4 мл, от около 1,2 мл до около 1,3 мл, от около 1,3 мл до около 1,5 мл, от около 1,3 мл до около 1,4 мл и от около 1,4 мл до около 1,5 мл.

Вариант осуществления 39. Способ по любому одному из вариантов осуществления 27-38, включающий в себя введение первой дозы и второй дозы фармацевтической композиции.

Вариант осуществления 40. Способ по варианту осуществления 39, отличающийся тем, что первая доза и вторая доза разделены 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 или 40 днями.

Вариант осуществления 41. Способ по варианту осуществления 39, отличающийся тем, что первая доза и вторая доза разделены 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40 днями.

Вариант осуществления 42. Способ по варианту осуществления 39, отличающийся тем, что первая доза и вторая доза разделены 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 неделями.

Вариант осуществления 43. Способ по варианту осуществления 39, отличающийся тем, что первая доза и вторая доза разделены 1, 2, 3, 4, 5 или 6 месяцами.

Вариант осуществления 44. Способ по варианту осуществления 39, включающий в себя введение фармацевтической композиции ежемесячно или приблизительно ежемесячно.

Вариант осуществления 45. Способ по варианту осуществления 44, включающий в себя введение фармацевтической композиции в течение по меньшей мере двух месяцев, по меньшей мере трех месяцев, по меньшей мере четырех месяцев, по меньшей мере пяти месяцев или по меньшей мере шести месяцев.

Вариант осуществления 46. Способ по варианту осуществления 39, включающий в себя введение фармацевтической композиции еженедельно или приблизительно еженедельно.

Вариант осуществления 47. Способ по варианту осуществления 46, включающий в себя введение фармацевтической композиции животному еженедельно или приблизительно еженедельно в течение менее

чем 2 недель, менее чем 3 недель, менее чем 4 недель, менее чем 5 недель, менее чем 6 недель, менее чем 8 недель, менее чем 12 недель, менее чем 16 недель или менее чем 20 недель.

Вариант осуществления 48. Способ по любому одному из вариантов осуществления 27–47, отличающийся тем, что введение включает в себя проведение подкожной инъекции животному.

Вариант осуществления 49. Способ по любому одному из вариантов осуществления 27–48, отличающийся тем, что введение включает в себя самостоятельное введение.

Вариант осуществления 50. Способ по любому одному из вариантов осуществления 27–47, отличающийся тем, что введение включает в себя проведение внутривенной инъекции животному.

Вариант осуществления 51. Способ по любому одному из вариантов осуществления 27–50, включающий в себя введение фармацевтической композиции по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 8 или по меньшей мере 10 раз.

Вариант осуществления 52. Способ по любому одному из вариантов осуществления 27–50, включающий в себя введение фармацевтической композиции менее чем 20 раз, менее чем 15 раз, менее чем 10 раз или менее чем 5 раз.

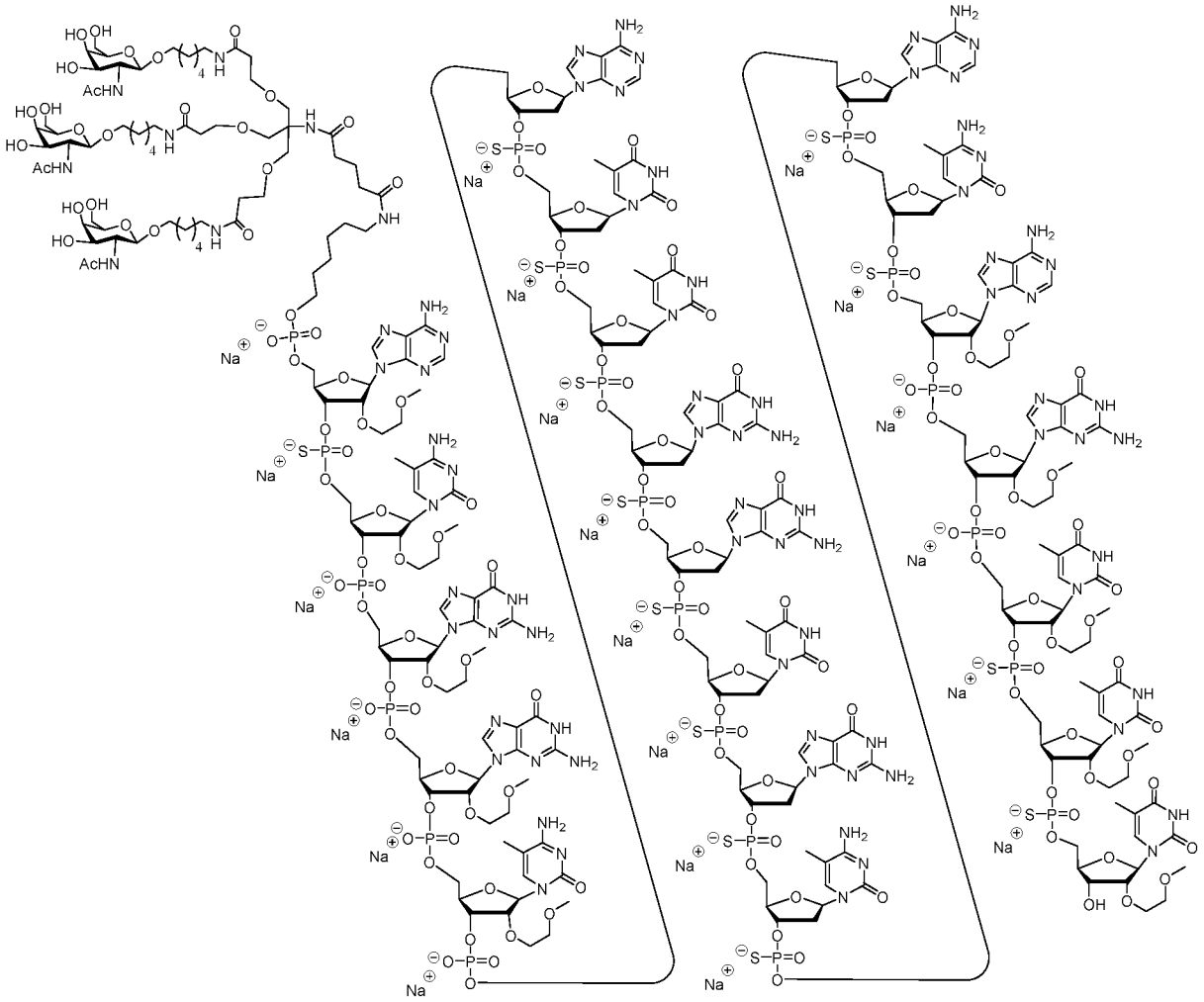
Вариант осуществления 53. Способ по любому одному из вариантов осуществления 27–52, отличающийся тем, что животное было идентифицировано как имеющее тромбоэмболическое состояние или было идентифицировано как имеющее риск развития тромбоэмболического состояния.

Вариант осуществления 54. Способ по варианту осуществления 53, дополнительно включающий в себя идентификацию животного как имеющего тромбоэмболическое состояние или как имеющего риск развития тромбоэмболического состояния.

Вариант осуществления 55. Способ по любому одному из вариантов осуществления 27–54, отличающийся тем, что животное было идентифицировано как имеющее заболевание, выбранное из терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD), хронической болезни почек (ХБП) и ишемической болезни сердца (ИБС), или было идентифицировано как имеющее риск развития заболевания, выбранного из ESRD, ХБП и ИБС.

Вариант осуществления 56. Способ по варианту осуществления 55, дополнительно включающий в себя идентификацию животного как имеющего заболевание или идентификацию животного как имеющего риск развития заболевания.

Вариант осуществления 57. Способ, включающий в себя введение первой дозы и второй дозы олигомерного соединения согласно следующей формуле:



(SEQ ID NO: 3)

причем первая доза и вторая доза разделены 20-40 днями, и причем олигомерное соединение представлено в виде единицы дозирования, состоящей или состоящей по существу из около 40 мг, около 45 мг, около 50 мг, около 55 мг, около 60 мг, около 65 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 85 мг, около 90 мг, около 95 мг или около 100 мг олигомерного соединения и около 0,4 мл, около 0,5 мл, около 0,6 мл, около 0,7 мл, около 0,8 мл, около 0,9 мл или около 1 мл фармацевтически приемлемого носителя или разбавителя.

Вариант осуществления 58. Способ по варианту осуществления 57, отличающийся тем, что первая доза и вторая доза разделены 27-32 днями, и причем единица дозирования состоит или состоит по существу из 75-85 мг олигомерного соединения и 0,7-0,9 мл фармацевтически приемлемого носителя или разбавителя.

Вариант осуществления 59. Способ по варианту осуществления 57, отличающийся тем, что единица дозирования состоит или состоит по существу из около 80 мг олигомерного соединения и около 0,8 мл фармацевтически приемлемого носителя или разбавителя.

Вариант осуществления 60. Способ, включающий в себя введение единицы дозирования животному ежемесячно, причем единица дозирования состоит или состоит по существу из олигомерного соединения по любому одному из вариантов осуществления 1-5 и фармацевтически приемлемого носителя или разбавителя, и причем концентрация олигомерного соединения составляет от 80 мг/мл до 120 мг/мл.

Вариант осуществления 61. Способ, включающий в себя введение единицы дозирования животному ежемесячно, причем единица дозирования состоит или состоит по существу из олигомерного соединения по любому одному из вариантов осуществления 1-5 и фармацевтически приемлемого носителя или разбавителя, и причем концентрация олигомерного соединения составляет около 100 мг/мл.

Вариант осуществления 62. Способ по любому одному из вариантов осуществления 57-61, отличающийся тем, что фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель представляет собой фосфатно-солевой буфер.

Вариант осуществления 63. Лиофилизированный порошок, содержащий олигомерное соединение по любому одному из пп. 1-5.

I. Некоторые олигонуклеотиды

В определенных вариантах осуществления в данном документе предложены олигомерные соединения, содержащие олигонуклеотиды, которые состоят из связанных нуклеозидов. Олигонуклеотиды могут представлять собой немодифицированные олигонуклеотиды (РНК или ДНК) или могут представлять собой модифицированные олигонуклеотиды. Модифицированные олигонуклеотиды содержат по меньшей мере одну модификацию относительно немодифицированной РНК или ДНК. То есть модифицированные олигонуклеотиды содержат по меньшей мере один модифицированный нуклеозид (содержащий модифицированный сахарный фрагмент и/или модифицированное азотистое основание) и/или по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь.

A. Некоторые модифицированные нуклеозиды

Модифицированные нуклеозиды содержат модифицированный сахарный фрагмент или модифицированное азотистое основание, или как модифицированный сахарный фрагмент, так и модифицированное азотистое основание.

1. Некоторые сахарные фрагменты

В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты представляют собой небициклические модифицированные сахарные фрагменты. В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты представляют собой бициклические или трициклические сахарные фрагменты. В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты представляют собой заменители сахара. Такие заменители сахара могут содержать одну или более замен, соответствующих заменам других типов модифицированных сахарных фрагментов.

В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты представляют собой небициклические модифицированные сахарные фрагменты, содержащие фуранозильное кольцо с одной или более замещающими группами, ни одна из которых не соединяет два атома фуранозильного кольца с образованием бициклической структуры. Такие немостиковые заместители могут находиться в любом положении фуранозила, включая без ограничения заместители в положениях 2', 4' и/или 5'. В определенных вариантах осуществления один или более немостиковых заместителей небициклических модифицированных сахарных фрагментов являются разветвленными. Примеры 2'-замещающих групп, подходящих для небициклических модифицированных сахарных фрагментов, включают без ограничения: 2'-F, 2'-OCH_3 («OMe» или «O-метил»), и 2'-$O(CH_2)_2OCH_3$ («MOE»). В определенных вариантах осуществления 2'-замещающие группы выбирают из следующего: галоген, аллил, амино, азидо, SH, CN, OCN, CF_3, OCF_3, O-C_1-C_{10} алкокси, O-C_1-C_{10} замещенный алкокси, O-C_1-C_{10} алкил, O-C_1-C_{10} замещенный алкил, S-алкил, N(R_m)-алкил, O-алкенил, S-алкенил, N(R_m)-алкенил, O-алкинил, S-алкинил, N(R_m)-алкинил, O-алкиленил-O-алкил, алкинил, алкарил, аралкил, O-алкарил, O-аралкил, $O(CH_2)_2SCH_3$, $O(CH_2)_2ON(R_m)(R_n)$ или $OCH_2C(=O)$-N(R_m)(R_n), где каждый R_m и R_n независимо представляет собой H, амино защитную группу или замещенный или незамещенный C_1-C_{10} алкил, и группы 2'-замещающие группы, описанные в Cook et al., U.S. 6531584; Cook et al., U.S. 5859221; и Cook et al., U.S. 6005087. Некоторые варианты осуществления

этих 2'-замещающих групп могут быть дополнительно замещены одной или более замещающими группами, независимо выбранными из следующего: гидроксил, амино, алкокси, карбокси, бензил, фенил, нитро (NO_2), тиол, тиоалкокси, тиоалкил, галоген, алкил , арил, алкенил и алкинил. Примеры 4'-замещающих групп, подходящих для небициклических модифицированных сахарных фрагментов, включают в себя без ограничения алкокси (например, метокси), алкил и группы, описанные в Manoharan et al., WO 2015/106128. Примеры 5'-замещающих групп, подходящих для небициклических модифицированных сахарных фрагментов, включают в себя без ограничения: 5'-метил (R или S), 5'-винил и 5'-метокси. В определенных вариантах осуществления небициклические модифицированные сахарные фрагменты содержат более одного немостикового сахарного заместителя, например, 2'-F-5'-метил сахарные фрагменты и модифицированные сахарные фрагменты и модифицированные нуклеозиды, описанные в Migawa et al., WO 2008/101157 и Rajeev et al., US2013/0203836.).

В определенных вариантах осуществления 2'-замещенный небициклический модифицированный нуклеозид содержит сахарный фрагмент, содержащий немостиковую 2'-замещающую группу, выбранную из: F, NH_2, N_3, OCF_3, OCH_3, $O(CH_2)_3NH_2$, $CH_2CH{=}CH_2$, $OCH_2CH{=}CH_2$, $OCH_2CH_2OCH_3$, $O(CH_2)_2SCH_3$, $O(CH_2)_2ON(R_m)(R_n)$, $O(CH_2)_2O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ и N-замещенного ацетамида ($OCH_2C(=O)$-$N(R_m)(R_n)$), где каждый R_m и R_n независимо представляет собой H, амино защитную группу или замещенный или незамещенный C_1-C_{10} алкил.

В определенных вариантах осуществления 2'-замещенный нуклеозид, небициклический модифицированный нуклеозид, содержит сахарную группу, содержащую немостиковую 2'-замещающую группу, выбранную из: F, OCF_3, OCH_3, $OCH_2CH_2OCH_3$, $O(CH_2)_2SCH_3$, $O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$, $O(CH_2)_2O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ и $OCH_2C(=O)$-$N(H)CH_3$ («NMA»).

В определенных вариантах осуществления 2'-замещенный небициклический модифицированный нуклеозид содержит сахарную группу, содержащую немостиковую 2'-замещающую группу, выбранную из: F, OCH_3 и $OCH_2CH_2OCH_3$.

Некоторые модифицированные сахарные фрагменты содержат заместитель, который связывает два атома фуранозильного кольца с образованием второго кольца, что приводит к образованию бициклического сахарного фрагмента. В определенных таких вариантах осуществления бициклический сахарный фрагмент содержит мостик между 4'- и 2'-атомами фуранозного кольца. Примеры таких 4'-2'-мостиковых сахарозаменителей включают в себя без ограничения: 4'-CH_2-2', 4'-$(CH_2)_2$-2', 4'-$(CH_2)_3$-2', 4'-CH_2-O-2' («LNA»), 4'-CH_2-S-2', 4'-$(CH_2)_2$-O-2' («ENA»), 4'-$CH(CH_3)$-O-2' (упоминаемый как «затрудненный этил» или «cEt»), 4'-CH_2-O-CH_2-2', 4'-CH_2-N(R)-2', 4'-$CH(CH_2OCH_3)$-O-2' («затрудненный MOE» или «cMOE») и их аналоги (*см., например,* Seth et al., U.S. 7,399,845, Bhat et al., U.S. 7,569,686, Swayze et al., U.S. 7,741,457 и Swayze et al., U.S. 8,022,193), 4'-$C(CH_3)(CH_3)$-O-2' и их аналоги (*см., например,* Seth et al., U.S. 8,278,283), 4'-CH_2-$N(OCH_3)$-2' и их аналоги (*см., например,* Prakash et al., U.S. 8,278,425), 4'-CH_2-O-$N(CH_3)$-2' (*см., например,* Allerson et al., U.S. 7,696,345 и Allerson et al., U.S. 8,124,745), 4'-CH_2-$C(H)(CH_3)$-2' (*см., например,* Zhou, *et al., J. Org. Chem.,*2009, *74*, 118-134), 4'-CH_2-$C(=CH_2)$-2' и их аналоги (*см, например*, Seth et al., U.S. 8,278,426), 4'C($-R_aR_b$)-N(R)-O-2', 4'-C(R_aR_b)-O-N(R)-2', 4'-CH_2-O-N(R)-2' и 4'-CH_2-N(R)-O-2', где каждый из R, R_a и R_b независимо представляет собой H, защитную группу или C_1-C_{12} алкил(*см., например* Imanishi et al., U.S. 7427672).

В определенных вариантах осуществления такие мостики 4'-2' независимо содержат от 1 до 4 связанных групп, независимо выбранных из: -$[C(R_a)(R_b)]_n$-, -$[C(R_a)(R_b)]_n$-O-, -$C(R_a)$=$C(R_b)$-, -$C(R_a)$=N-, C(=-NR_a)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -$Si(R_a)_2$-, -$S(=O)_x$- и -$N(R_a)$-;

где:

x равен 0, 1, или 2;

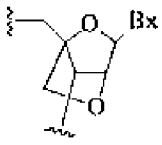
n равен 1, 2, 3 или 4;

каждый R_a и R_b независимо представляет собой H, защитную группу, гидроксил, C_1-C_{12} алкил, замещенный C_1-C_{12} алкил, C_2-C_{12} алкенил, замещенный C_2-C_{12} алкенил, C_2-C_{12} алкинил, замещенный C_2-C_{12} алкинил, C_5-C_{20} арил, замещенный C_5-C_{20} арил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, гетероарил, замещенный гетероарил, C_5-C_7 алициклический радикал, замещенный C_5-C_7 алициклический радикал, галоген, OJ_1, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $COOJ_1$, ацил (C(=O)-H), замещенный ацил, CN, сульфонил ($S(=O)_2$-J_1) или сульфоксил (S(=O)-J_1); и

каждый из J_1 и J_2 независимо представляет собой H, C_1-C_{12} алкил, замещенный C_1-C_{12} алкил, C_2-C_{12} алкенил, замещенный C_2-C_{12} алкенил, C_2-C_{12} алкинил, замещенный C_2-C_{12} алкинил, C_5-C_{20} арил, замещенный C_5-C_{20} арил, ацил (C(=O)-H), замещенный ацил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, C_1-C_{12} аминоалкил, замещенный C_1-C_{12} аминоалкил или защитную группу.

Дополнительные бициклические сахарные фрагменты известны в данной области техники, см., например: Freier *et al., Nucleic Acids Research*, 1997, *25*(*22*), 4429-4443, Albaek *et al., J. Org. Chem.*, 2006, *71*, 7731-7740, Singh et al., *Chem. Commun.*, 1998, *4*, 455-456; Koshkin et al., *Tetrahedron*, 1998, *54*, 3607-3630; Kumar et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, *8*, 2219-2222; Singh et al., *J. Org. Chem.*, 1998, *63*, 10035-10039; Srivastava et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 20017, *129,* 8362-8379;Wengel et a., U.S. 7,053,207; Imanishi et al., U.S. 6,268,490; Imanishi et al. U.S. 6,770,748; Imanishi et al., U.S. RE44,779; Wengel et al., U.S. 6,794,499; Wengel et al., U.S. 6,670,461; Wengel et al., U.S. 7,034,133; Wengel et al., U.S. 8,080,644; Wengel et al., U.S. 8,034,909; Wengel et al., U.S. 8,153,365; Wengel et al., U.S. 7,572,582; и Ramasamy et al., U.S. 6,525,191; Torsten et al., WO 2004/106356;Wengel et al., WO 1999/014226; Seth et al., WO 2007/134181; Seth et al., U.S. 7,547,684; Seth et al., U.S. 7,666,854; Seth et al., U.S. 8,088,746; Seth et al., U.S. 7,750,131; Seth et al., U.S. 8,030,467; Seth et al., U.S. 8,268,980; Seth et al., U.S. 8,546,556; Seth et al., U.S. 8,530,640; Migawa et al., U.S. 9,012,421; Seth et al., U.S. 8,501,805; и U.S. Patent Publication Nos. Allerson et al., US2008/0039618 и Migawa et al., US2015/0191727.

В определенных вариантах осуществления бициклические сахарные фрагменты и нуклеозиды, содержащие такие бициклические сахарные фрагменты, дополнительно определяются по изомерной конфигурации. Например, ЗНК-нуклеозид (описанный в данном документе) может быть в α-L-конфигурации или в β-D-конфигурации.



LNA (β-D-конфигурация)
мостик = 4'-CH_2-O-2'

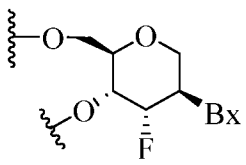
α-L-LNA (α-L конфигурация)
мостик = 4'-CH_2-O-2'

α-L-метиленокси (4'-CH_2-O-2') или α-L-ЗНК бициклические нуклеозиды были включены в олигонуклеотиды, которые продемонстрировали антисмысловую активность (Frieden et al., *Nucleic Acids Research,* 2003, *21*, 6365-6372). В данном документе общие описания бициклических нуклеозидов включают в себя обе изомерные конфигурации. Когда в приведенных в данном документе примерах вариантов осуществления идентифицируют положения конкретных бициклических нуклеозидов (*например*, ЗНК или cEt), то они находятся в β-D-конфигурации, если не указано иное.

В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты содержат один или более немостиковых сахарных заместителей и один или более мостиковых сахарных заместителей (*например*, 5'-замещенных и 4'-2'-мостиковых сахаров).

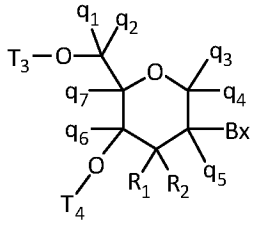
В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты представляют собой заменители сахара. В некоторых таких вариантах осуществления атом кислорода сахарного фрагмента заменяют, *например,* на атом серы, углерода или азота. В некоторых таких вариантах осуществления такие модифицированные сахарные фрагменты также содержат мостиковые и/или немостиковые заместители, как описано в данном документе. Например, некоторые заменители сахара содержат 4' атом серы и замещение в положении 2' (*см.*, *например,* Bhat et al., U.S. 7875733 и Bhat et al., U.S. 7939677) и/или в положении 5'.

В определенных вариантах осуществления заменители сахара содержат кольца, содержащие не 5 атомов. Например, в определенных вариантах осуществления заменитель сахара содержит шестичленный тетрагидропиран («THP»). Такие тетрагидропираны могут быть дополнительно модифицированы или замещены. Нуклеозиды, содержащие такие модифицированные тетрагидропираны, включают в себя без ограничения гекситолнуклеиновую кислоту («HNA»), анитолнуклеиновую кислоту («ANA»), маннитолнуклеиновую кислоту («MNA») (*см., например,* Leumann, CJ. *Bioorg. & Med. Chem.* 2002, *10*, 841-854), фтор-HNA:



F-HNA

(«F-HNA», *см., например,* Swayze et al., U.S. 8088904; Swayze et al., U.S. 8440803; Swayze et al., U.S. 8796437; и Swayze et al., U.S. 9005906; F-HNA может также упоминаться как F-THP или 3'-фтортетрагидропиран), и нуклеозиды, содержащие дополнительные модифицированные соединения THP, имеющие формулу:



где независимо для каждого из указанных модифицированных THP-нуклеозидов:

Bx представляет собой фрагмент в виде азотистого основания;

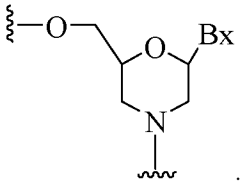
Каждый из T_3 и T_4 независимо представляет собой межнуклеозидную связывающую группу, связывающую модифицированный THP-нуклеозид с остатком олигонуклеотида, или один из T_3 и T_4 представляет собой межнуклеозидную связывающую группу, связывающую модифицированный THP-нуклеозид с остатком олигонуклеотида, а другой из T_3 и T_4 представляет собой H, гидроксильную защитную группу, связанную группу конъюгата или 5'- или 3'-концевую группу;

каждый из q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 и q_7 независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, замещенный C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, замещенный C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил или замещенный C_2-C_6 алкинил; и

каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из следующего: водород, галоген, замещенный или незамещенный алкокси, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $OC(=X)J_1$, $OC(=X)NJ_1J_2$, $NJ_3C(=X)NJ_1J_2$ и CN, где X представляет собой O, S или NJ_1, и каждый J_1, J_2, и J_3 независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил.

В определенных вариантах осуществления предложены модифицированные THP-нуклеозиды, где каждый из q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 и q_7 представляет собой H. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один из q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 и q_7 отличается от H. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один из q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 и q_7 представляет собой метил. В определенных вариантах осуществления представлены модифицированные THP-нуклеозиды, где один из R_1 и R_2 представляет собой F. В определенных вариантах осуществления R_1представляет собой F и R_2 представляет собой H, в определенных вариантах осуществления R_1 представляет собой метокси и R_2 представляет собой H, а в определенных вариантах осуществления R_1 представляет собой метоксиэтокси и R_2 представляет собой H.

В определенных вариантах осуществления, заменители сахара содержат кольца, имеющие более 5 атомов и более одного гетероатома. Например, были описаны нуклеозиды, содержащие морфолиносахарные фрагменты, и их применение в олигонуклеотидах (*см., например,* Braasch et al., Biochemistry, 2002, *41*, 4503-4510 и Summerton et al., U.S. 5698685; Summerton et al., U.S. 5166315; Summerton et al., U.S. 5185444; и Summerton et al., U.S. 5034506). В контексте данного документа термин «морфолино» означает заменитель сахара, имеющий следующую структуру:



.

В определенных вариантах осуществления морфолино могут быть модифицированными, например, путем добавления или изменения разных замещающих групп по сравнению с вышеприведенной структурой морфолино. Такие заменители сахара упоминаются в данном документе как «модифицированные морфолино».

В определенных вариантах осуществления заменители сахара содержат ациклические фрагменты. Примеры нуклеозидов и олигонуклеотидов, содержащих такие ациклические заменители сахара, включают в себя без ограничения: пептидо-нуклеиновую кислоту («PNA»), ациклическую бутилнуклеиновую кислоту (*см., например,* Kumar et al., *Org. Biomol. Chem.*, 2013, *11*, 5853-5865) и нуклеозиды и олигонуклеотиды, описанные в Manoharan et al., WO 2011/133876.

В данной области техники известно много других бициклических и трициклических сахарных кольцевых систем и кольцевых систем с заменителем сахара, которые могут быть использованы в модифицированных нуклеозидах (см., например, обзорную статью: Leumann, Bioorg. Med. Chem., 2002, 10, 841-854).

2. <u>Некоторые модифицированные азотистые основания</u>

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или более нуклеозидов, содержащих немодифицированное азотистое основание. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или более нуклеозидов, содержащих модифицированное азотистое основание. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или более нуклеозидов, которые не содержат азотистое основание, называемые нуклеозидом с удаленным азотистым основанием.

В определенных вариантах осуществления модифицированные азотистые основания выбирают из: 5-замещенных пиримидинов, 6-азапиримидинов, алкил или алкинилзамещенных пиримидинов, алкилзамещенных пуринов и N-2, N-6 и O-6 замещенных пуринов. В определенных вариантах осуществления модифицированные азотистые основания выбраны из: 2-аминопропиладенина, 5-гидроксиметилцитозина, ксантина, гипоксантина, 2-аминоаденина, 6-N-метилгуанина, 6-N-метиладенина, 2-пропиладенина, 2-тиоурацила, 2-тиотимина и 2-тиоцитозина, 5-пропинила (-C≡C-CH_3) урацила, 5-пропинилцитозина, 6-азоурацила, 6-азоцитозина, 6-азотимина, 5-рибозилурацила (псевдоурацила), 4-тиоурацила, 8-галогена, 8-амино, 8-тиола, 8-тиоалкила, 8-гидроксила, 8-аза и других 8-замещенных пуринов, 5-галогена, в частности 5-брома, 5-трифторметила, 5-галоурацила и 5-галоцитозина, 7-метилгуанина, 7 -метиладенина, 2-F-аденина, 2-аминоаденина, 7-деазагуанина, 7-деазааденина, 3-деазагуанина, 3-деазааденина, 6-N-бензоиладенина, 2-N-изобутирилгуанина, 4-N-бензоилцитозина, 4-N-бензоилурацила, 5-метил 4-N-бензоилцитозина, 5-метил 4-N-бензоилурацила, универсальных оснований, гидрофобных оснований, смешанных оснований, увеличенных в размере оснований и фторсодержащих оснований. Дополнительные модифицированные азотистые основания включают в себя трициклические пиримидины, такие как 1,3-диазафеноксазин-2-он, 1,3-диазафенотиазин-2-он и 9- (2-аминоэтокси) -1,3-диазафеноксазин-2-он (G-кольцо). Модифицированные азотистые основания могут также включать в себя те, в которых пуриновое или пиримидиновое основание заменяют на другие гетероциклы, например, 7-деаза-аденин, 7-деазагуанозин, 2-аминопиридин и 2-пиридон. Другие азотистые основания включают в себя те, которые описаны в Merigan et al., U.S. 3687808, те, которые описаны в *The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering*, Kroschwitz, J.I., Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858-859; Englisch *et al.*, *Angewandte Chemie*, International Edition, 1991, *30*, 613; Sanghvi, Y.S., Chapter 15, *Antisense Research and Applications*, Crooke, S.T. and Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273-288; и те, которые описаны в главах 6 и 15, *Antisense Drug Technology*, Crooke S.T., Ed., CRC Press, 2008, 163-166 и 442-443.

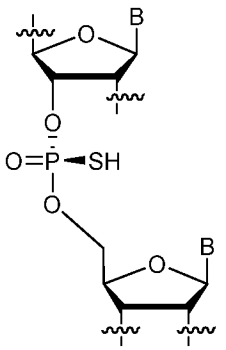
Публикации, в которых описано получение некоторых из указанных выше модифицированных азотистых оснований, а также других модифицированных азотистых оснований, включают в себя без ограничения Manoharan et al., US2003/0158403; Manoharan et al., US2003/0175906; Dinh et al., U.S. 4845205; Spielvogel et al., U.S. 5130302; Rogers et al., U.S. 5134066; Bischofberger et al., U.S. 5175273; Urdea et al., U.S. 5367066; Benner et al., U.S. 5432272; Matteucci et al., U.S. 5434257; Gmeiner et al., U.S. 5457187; Cook et al., U.S. 5459255; Froehler et al., U.S. 5484908; Matteucci et al., U.S. 5502177; Hawkins et al., U.S. 5525711; Haralambidis et al., U.S. 5552540; Cook et al., U.S. 5587469; Froehler et al., U.S. 5594121; Switzer et al., U.S. 5596091; Cook et al., U.S. 5614617; Froehler et al., U.S. 5645985; Cook et al., U.S. 5681941; Cook et al., U.S. 5811534; Cook et al., U.S. 5750692; Cook et al., U.S. 5948903; Cook et al., U.S. 5587470; Cook et al., U.S. 5457191; Matteucci et al., U.S. 5763588; Froehler et al., U.S. 5830653; Cook et al., U.S. 5808027; Cook et al., 6166199; и Matteucci et al., U.S. 6005096.

3. Некоторые модифицированные межнуклеозидные связи

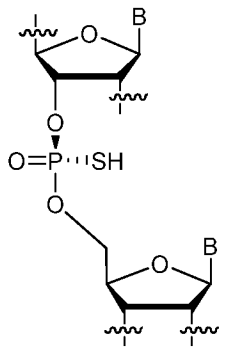
В определенных вариантах осуществления нуклеозиды модифицированных олигонуклеотидов могут быть связаны вместе с использованием любой межнуклеозидной связи. Два основных класса межнуклеозидных связывающих групп определяют по наличию или отсутствию атома фосфора. Типичные фосфорсодержащие межнуклеозидные связи включают в себя без ограничения фосфодиэфиры («P=O») (также называемые немодифицированными или природными связями или фосфатными связями), фосфотриэфиры, метилфосфонаты, фосфорамидаты, фосфоротиоаты («P=S») и фосфородитиоаты («HS-P=S»). Типичные межнуклеозидные связывающие группы, не содержащие фосфор, включают в себя без

ограничения метиленметилимино (-CH_2-N(CH_3)-O-CH_2-), тиодиэфир, тионокарбамат (-O-C(=O)(NH)-S-); силоксан (-O-SiH_2-O-) и N,N'-диметилгидразин (-CH_2-N(CH_3)-N(CH_3)-). Модифицированные межнуклеозидные связи, по сравнению с природными фосфодиэфирными связями, могут быть использованы для изменения, как правило, увеличения резистентности к нуклеазе олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи, имеющие хиральный атом, могут быть получены в виде рацемической смеси или в виде отдельных энантиомеров. Способы получения межнуклеозидных связей, содержащих и не содержащих фосфор, хорошо известны специалистам в данной области техники.

Типичные межнуклеозидные связи, имеющие хиральный центр, включают в себя без ограничения алкилфосфонаты и фосфоротиоаты. Модифицированные олигонуклеотиды, содержащие межнуклеозидные связи, имеющие хиральный центр, могут быть получены в виде популяций модифицированных олигонуклеотидов, содержащих стереослучайные межнуклеозидные связи, или в качестве популяций модифицированных олигонуклеотидов, содержащих фосфоротиоатные связи в определенных стереохимических конфигурациях. В определенных вариантах осуществления популяции модифицированных олигонуклеотидов содержат фосфоротиоатные межнуклеозидные связи, где все фосфоротиоатные межнуклеозидные связи являются стереослучайными. Такие модифицированные олигонуклеотиды могут быть получены с использованием синтетических способов, которые приводят к случайной селекции стереохимической конфигурации каждой фосфоротиоатной связи. Тем не менее, как хорошо известно специалистам в данной области техники, каждый отдельный фосфоротиоат каждой отдельной молекулы олигонуклеотида имеет определенную стереоконфигурацию. В определенных вариантах осуществления популяции модифицированных олигонуклеотидов обогащают модифицированными олигонуклеотидами, содержащими одну или более конкретных фосфоротиоатных межнуклеозидных связей в конкретной, независимо выбранной стереохимической конфигурации. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфоротиоатной связи присутствует в по меньшей мере 65 % молекул в популяции. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфоротиоатной связи присутствует в по меньшей мере 70 % молекул в популяции. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфоротиоатной связи присутствует в по меньшей мере 80 % молекул в популяции. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфоротиоатной связи присутствует в по меньшей мере 90 % молекул в популяции. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфоротиоатной связи присутствует в по меньшей мере 99 % молекул в популяции. Такие хирально обогащенные популяции модифицированных олигонуклеотидов могут быть получены с использованием синтетических способов, известных в данной области техники, *например*, способов, описанных в Oka et al., *JACS* 125, 8307 (2003), Wan et al. *Nuc. Acid. Res.* 42, 13456 (2014), и WO 2017/015555. В определенных вариантах осуществления популяцию модифицированных олигонуклеотидов обогащают модифицированными олигонуклеотидами, имеющими по меньшей мере один указанный фосфоротиоат в конфигурации (*S*p). В определенных вариантах осуществления популяцию модифицированных олигонуклеотидов обогащают модифицированными олигонуклеотидами, имеющими по меньшей мере один фосфоротиоат в конфигурации (*R*p). В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, содержащие (*R*p) и/или (*S*p) фосфоротиоаты, содержат одну или более из следующих формул, соответственно, где «B» обозначает азотистое основание:



(R_p)



(S_p)

Если не указано иное, хиральные межнуклеозидные связи модифицированных олигонуклеотидов, описанные в данном документе, могут быть стереослучайными или могут быть в определенной стереохимической конфигурации.

Нейтральные межнуклеозидные связи включают в себя без ограничения фосфотриэфиры, метилфосфонаты, MMI (3'-CH_2-N(CH_3)-O-5'), амид-3 (3'-CH_2-C(=O)-N(H)-5'), амид-4 (3'-CH_2-N(H)-C(=O)-5'), формацеталь (3'-O-CH_2-O-5'), метоксипропил и тиоформацеталь (3'-S-CH_2-O-5'). Другие нейтральные межнуклеозидные связи включают в себя неионные связи, содержащие силоксан (диалкилсилоксан), карбоксилатный эфир, карбоксамид, сульфид, эфир сульфокислоты и амиды (см., например: *Carbohydrate Modifications in Antisense Research*; Y.S. Sanghvi and P.D. Cook, Eds., ACS Symposium Series 580; главы 3 и 4, 40-65). Другие нейтральные межнуклеозидные связи включают в себя неионные связи, содержащие смешанные N, O, S и CH_2 составляющие.

B. Некоторые мотивы

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или более модифицированных нуклеозидов, содержащих модифицированный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или более модифицированных нуклеозидов, содержащих модифицированное азотистое основание. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат одну или более модифицированных межнуклеозидных связей. В таких вариантах осуществления модифицированные, немодифицированные и по-разному модифицированные сахарные фрагменты, азотистые основания и/или межнуклеозидные связи модифицированного олигонуклеотида определяют паттерн или мотив. В определенных вариантах осуществления каждый из паттернов сахарных фрагментов, азотистых оснований и межнуклеозидных связей являются независимыми друг от друга. Таким образом, модифицированный олигонуклеотид может быть описан по его сахарному мотиву, мотиву азотистых оснований и/или мотиву межнуклеозидных связей (как используется в данном документе, мотив азотистых оснований описывает модификации азотистых оснований независимо от последовательности азотистых оснований).

1. Некоторые сахарные мотивы

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат один или более типов модифицированных сахарных и/или немодифицированных сахарных фрагментов, упорядоченных вдоль олигонуклеотида или его области в определенном паттерне или сахарном мотиве. В определенных случаях такие сахарные мотивы включают в себя без ограничения любые модификации сахара, обсуждаемые в данном документе.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат или состоят из области, имеющей гэпмерный мотив, который определяется двумя внешними областями или

«крыльями» и центральной или внутренней областью или «гэпом». Три области гэпмерного мотива (5'-крыло, гэп и 3'-крыло) образуют непрерывную последовательность нуклеозидов, в которой по меньшей мере некоторые сахарные фрагменты нуклеозидов каждого из крыльев отличаются от по меньшей мере некоторых сахарных фрагментов нуклеозидов гэпа. В частности, по меньшей мере сахарные фрагменты нуклеозидов каждого крыла, которые расположены наиболее близко к гэпу (крайний 3' нуклеозид 5'-крыла и крайний 5' нуклеозид 3'-крыла), отличаются от сахарного фрагмента соседних нуклеозидов гэпа, определяя тем самым границу между крыльями и гэпом (т.е. соединение крыло/гэп). В определенных вариантах осуществления сахарные фрагменты в гэпе являются одинаковыми по отношению друг к другу. В определенных вариантах осуществления гэп содержит один или более нуклеозидов, содержащих сахарный фрагмент, который отличается от сахарного фрагмента одного или более других нуклеозидов гэпа. В определенных вариантах осуществления сахарные мотивы, принадлежащие двум крыльям, являются одинаковыми по отношению друг к другу (симметричный гэпмер). В определенных вариантах осуществления сахарный мотив 5'-крыла отличается от сахарного мотива 3'-крыла (асимметричный гэпмер).

В определенных вариантах осуществления крылья гэпмера содержат 1-5 нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид каждого крыла гэпмера представляет собой модифицированный нуклеозид. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один нуклеозид каждого крыла гэпмера представляет собой модифицированный нуклеозид. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере два нуклеозида каждого крыла гэпмера представляют собой модифицированные нуклеозиды. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере три нуклеозида каждого крыла гэпмера представляют собой модифицированные нуклеозиды. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере четыре нуклеозида каждого крыла гэпмера представляют собой модифицированные нуклеозиды.

В определенных вариантах осуществления гэп гэпмера содержит 7-12 нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид гэпа гэпмера представляет собой немодифицированный 2'-дезоксинуклеозид.

В определенных вариантах осуществления гэпмер представляет собой дезокси-гэпмер. В вариантах осуществления нуклеозиды в области гэпа каждого соединения крыло/гэп представляют собой немодифицированные 2'-дезоксинуклеозиды, а нуклеозиды в области крыла каждого соединения крыло/гэп представляют собой модифицированные нуклеозиды. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид гэпа представляет собой немодифицированный 2'-дезоксинуклеозид. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид каждого крыла гэпмера представляет собой модифицированный нуклеозид.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат или состоят из области, имеющей полностью модифицированный сахарный мотив. В таких вариантах осуществления каждый нуклеозид полностью модифицированной области модифицированного олигонуклеотида содержит модифицированный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид всего модифицированного олигонуклеотида содержит модифицированный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат или состоят из области, имеющей полностью модифицированный сахарный мотив, где каждый нуклеозид в полностью модифицированной области содержит один и тот же модифицированный сахарный фрагмент, называемый в данном документе как равномерно модифицированный сахарный мотив. В определенных вариантах осуществления полностью

модифицированный олигонуклеотид представляет собой равномерно модифицированный олигонуклеотид. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид равномерно модифицированного олигонуклеотида содержит одну и ту же 2'-модификацию.

В данном документе длины (число нуклеозидов) трех областей гэпмера могут быть указаны с использованием обозначения [число нуклеозидов в 5'-крыле] – [число нуклеозидов в гэпе] – [число нуклеозидов в 3'-крыле]. Таким образом, 5-10-5 гэпмер состоит из 5 связанных нуклеозидов в каждом крыле и 10 связанных нуклеозидов в гэпе. Там, где за такой номенклатурой следует специфическая модификация, эта модификация представляет собой модификацию в каждом сахарном фрагменте каждого крыла, а нуклеозиды гэпа содержат немодифицированные сахара дезоксинуклеозида. Таким образом, 5-10-5 MOE-гэпмер состоит из 5 связанных MOE-модифицированных нуклеозидов в 5'-крыле, 10 связанных дезоксинуклеозидов в гэпе и 5 связанных MOE-нуклеозидов в 3'-крыле.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой 5-10-5 MOE-гэпмеры. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой 3-10-3 BNA-гэпмеры. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой 3-10-3 cEt-гэпмеры. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой 3-10-3 LNA-гэпмеры.

2. <u>Некоторые мотивы азотистых оснований</u>

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат модифицированные и/или немодифицированные азотистые основания, упорядоченные вдоль олигонуклеотида или его области в определенном паттерне или мотиве. В определенных вариантах осуществления каждое азотистое основание является модифицированным. В определенных вариантах осуществления ни одно из азотистых оснований не является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый пурин или каждый пиримидин является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый аденин является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый гуанин является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый тимин является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый урацил является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый цитозин является модифицированным. В определенных вариантах осуществления некоторые или все цитозиновые азотистые основания в модифицированном олигонуклеотиде представляют собой 5-метилцитозины. В определенных вариантах осуществления все цитозиновые азотистые основания представляют собой 5-метилцитозины, а все другие азотистые основания модифицированного олигонуклеотида представляют собой немодифицированные азотистые основания.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат блок модифицированных азотистых оснований. В определенных таких вариантах осуществления блок расположен на 3'-конце олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления блок расположен в пределах 3 нуклеозидов от 3'-конца олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления блок расположен на 5'-конце олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления блок расположен в пределах 3 нуклеозидов от 5'-конца олигонуклеотида.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды, имеющие гэпмерный мотив, содержат нуклеозид, содержащий модифицированное азотистое основание. В определенных таких вариантах осуществления один нуклеозид, содержащий модифицированное азотистое основание, находится в центральном гэпе олигонуклеотида, имеющего гэпмерный мотив. В определенных таких вариантах

осуществления сахарный фрагмент указанного нуклеозида представляет собой 2'-дезоксирибозильный фрагмент. В определенных вариантах осуществления модифицированное азотистое основание выбрано из: 2-тиопиримидина и 5-пропинпиримидина.

3. Некоторые мотивы межнуклеозидных связей

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат модифицированные и/или немодифицированные межнуклеозидные связи, упорядоченные вдоль олигонуклеотида или его области в определенном паттерне или мотиве. В определенных вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связывающая группа представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь (P=O). В определенных вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связывающая группа модифицированного олигонуклеотида представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь (P=S). В определенных вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида независимо выбрана из фосфоротиоатной межнуклеозидной связи и фосфодиэфирной межнуклеозидной связи. В определенных вариантах осуществления каждая фосфоротиоатная межнуклеозидная связь независимо выбрана из стереослучайного фосфоротиоата, (*S*p) фосфоротиоата и (*R*p) фосфоротиоата. В определенных вариантах осуществления сахарный мотив модифицированного олигонуклеотида представляет собой гэпмер, и все межнуклеозидные связи в гэпе являются модифицированными. В определенных таких вариантах осуществления некоторые или все межнуклеозидные связи в крыльях представляют собой немодифицированные фосфодиэфирные межнуклеозидные связи. В определенных вариантах осуществления концевые межнуклеозидные связи модифицированы. В определенных вариантах осуществления сахарный мотив модифицированного олигонуклеотида представляет собой гэпмер, и мотив межнуклеозидных связей содержит по меньшей мере одну фосфодиэфирную межнуклеозидную связь в по меньшей мере одном крыле, где по меньшей мере одна фосфодиэфирная связь не представляет собой концевую межнуклеозидную связь, а остальные межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи. В определенных таких вариантах осуществления все фосфоротиоатные связи являются стереослучайными. В определенных вариантах осуществления все фосфоротиоатные связи в крыльях представляют собой (Sp) фосфоротиоаты, и гэп содержит по меньшей мере один Sp, Sp, Rp мотив. В определенных вариантах осуществления популяции модифицированных олигонуклеотидов обогащают модифицированными олигонуклеотидами, содержащими такие мотивы межнуклеозидных связей.

C. Некоторые длины

Существует возможность увеличивать или уменьшать длину олигонуклеотида без устранения активности. Например, в Woolf et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:7305-7309, 1992) группы олигонуклеотидов длиной 13-25 азотистых оснований исследовали в отношении их способности индуцировать расщепление целевой РНК в инъекционной модели с ооцитами. Олигонуклеотиды длиной 25 азотистых оснований с 8 или 11 несовпадающими основаниями вблизи концов олигонуклеотидов оказались способны направлять специфическое расщепление целевой РНК, хотя и в меньшей степени, чем олигонуклеотиды, которые не содержали несовпадений. Аналогично, целевое специфическое расщепление было достигнуто при помощи олигонуклеотидов из 13 азотистых оснований, включая те, которые содержали 1 или 3 несовпадения.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды (включая модифицированные олигонуклеотиды) могут иметь любую длину из множества диапазонов. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды состоят из X-Y связанных нуклеозидов, где X представляет наименьшее

количество нуклеозидов в диапазоне, а Y представляет наибольшее количество нуклеозидов в диапазоне. В определенных таких вариантах осуществления каждый из X и Y независимо выбран из 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 и 50; при условии, что X≤Y. Например, в определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды состоят из 12-13, 12-14, 12-15, 12-16, 12-17, 12-18, 12-19, 12-20, 12-21, 12-22, 12-23, 12-24, 12-25, 12-26, 12-27, 12-28, 12-29, 12-30, 13-14, 13-15, 13-16, 13-17, 13-18, 13-19, 13-20, 13-21, 13-22, 13-23, 13-24, 13-25, 13-26, 13-27, 13-28, 13-29, 13-30, 14-15, 14-16, 14-17, 14-18, 14-19, 14-20, 14-21, 14-22, 14-23, 14-24, 14-25, 14-26, 14-27, 14-28, 14-29, 14-30, 15-16, 15-17, 15-18, 15-19, 15-20, 15-21, 15-22, 15-23, 15-24, 15-25, 15-26, 15-27, 15-28, 15-29, 15-30, 16-17, 16-18, 16-19, 16-20, 16-21, 16-22, 16-23, 16-24, 16-25, 16-26, 16-27, 16-28, 16-29, 16-30, 17-18, 17-19, 17-20, 17-21, 17-22, 17-23, 17-24, 17-25, 17-26, 17-27, 17-28, 17-29, 17-30, 18-19, 18-20, 18-21, 18-22, 18-23, 18-24, 18-25, 18-26, 18-27, 18-28, 18-29, 18-30, 19-20, 19-21, 19-22, 19-23, 19-24, 19-25, 19-26, 19-29, 19-28, 19-29, 19-30, 20-21, 20-22, 20-23, 20-24, 20-25, 20-26, 20-27, 20-28, 20-29, 20-30, 21-22, 21-23, 21-24, 21-25, 21-26, 21-27, 21-28, 21-29, 21-30, 22-23, 22-24, 22-25, 22-26, 22-27, 22-28, 22-29, 22-30, 23-24, 23-25, 23-26, 23-27, 23-28, 23-29, 23-30, 24-25, 24-26, 24-27, 24-28, 24-29, 24-30, 25-26, 25-27, 25-28, 25-29, 25-30, 26-27, 26-28, 26-29, 26-30, 27-28, 27-29, 27-30, 28-29, 28-30 или 29-30 связанных нуклеозидов

D. Некоторые модифицированные олигонуклеотиды

В определенных вариантах осуществления вышеуказанные модификации (сахар, азотистое основание, межнуклеозидная связь) включены в модифицированный олигонуклеотид. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды характеризуются по их мотивам модификаций и общей длине. В определенных вариантах осуществления каждый из таких параметров не зависит друг от друга. Таким образом, если не указано иное, каждая межнуклеозидная связь олигонуклеотида, имеющего сахарный мотив гэпмера, может быть модифицированной или немодифицированной и может соответствовать или может не соответствовать паттерну гэпмера сахарных модификаций. Например, межнуклеозидные связи в областях крыльев сахарного гэпмера могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга и могут быть такими же или отличаться от межнуклеозидных связей области гэпа сахарного мотива. Аналогичным образом, такие олигонуклеотиды, содержащие сахарный гэпмер, могут содержать одно или более модифицированных азотистых оснований, независимо от паттерна гэпмера сахарных модификаций. Если не указано иное, все модификации не зависят от последовательности азотистых оснований.

E. Некоторые популяции модифицированных олигонуклеотидов

Популяции модифицированных олигонуклеотидов, в которых все модифицированные олигонуклеотиды популяции имеют одинаковую молекулярную формулу, могут быть стереослучайными или хирально обогащенными популяциями. Все хиральные центры всех модифицированных олигонуклеотидов являются стереослучайными в стереослучайной популяции. В хирально обогащенной популяции по меньшей мере один конкретный хиральный центр не является стереослучайным в модифицированных олигонуклеотидах популяции. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды хирально обогащенной популяции обогащают в отношении β-D-рибозил сахарных фрагментов, и все фосфоротиоатные межнуклеозидные связи являются стереослучайными. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды хирально обогащенной популяции обогащают как в отношении β-D-рибозил сахарных фрагментов, так и по меньшей мере в отношении одной конкретной фосфоротиоатной межнуклеозидной связи в конкретной стереохимической конфигурации.

F. Последовательность азотистых оснований

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды (немодифицированные или модифицированные олигонуклеотиды) дополнительно описывают по их последовательности азотистых оснований. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды имеют последовательность азотистых оснований, которая комплементарна второму олигонуклеотиду или идентифицированной эталонной нуклеиновой кислоте, такой как целевая нуклеиновая кислота. В определенных таких вариантах осуществления область олигонуклеотида имеет последовательность азотистых оснований, которая комплементарна второму олигонуклеотиду или идентифицированной эталонной нуклеиновой кислоте, такой как целевая нуклеиновая кислота. В определенных вариантах осуществления последовательность азотистых оснований области или всего олигонуклеотида на по меньшей мере 50 %, по меньшей мере 60 %, по меньшей мере 70 %, по меньшей мере 80 %, по меньшей мере 85 %, по меньшей мере 90 %, по меньшей мере 95 % или 100 % комплементарны второму олигонуклеотиду или нуклеиновой кислоте, такой как целевая нуклеиновая кислота.

II. Некоторые олигомерные соединения

В определенных вариантах осуществления в данном документе предложены олигомерные соединения, которые состоят из олигонуклеотида (модифицированного или немодифицированного) и необязательно одной или более групп конъюгата и/или концевых групп. Группы конъюгата состоят из одного или более фрагментов конъюгата и линкера конъюгата, который связывает фрагмент конъюгата с олигонуклеотидом. Группы конъюгата могут быть присоединены к одному или обоим концам олигонуклеотида и/или в любом внутреннем положении. В определенных вариантах осуществления группы конъюгата присоединены к 2'-положению нуклеозида модифицированного олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления группы конъюгата присоединены к 3’- и/или 5'-концу олигонуклеотидов. В определенных вариантах осуществления группы конъюгата, которые присоединены к одному или обоим концам олигонуклеотида, являются концевыми группами. В некоторых таких вариантах осуществления группы конъюгата (или концевые группы) присоединены на 3'-конце олигонуклеотидов. В определенных вариантах осуществления группы конъюгата присоединены около 3'-конца олигонуклеотидов. В определенных вариантах осуществления группы конъюгата (или концевые группы) присоединены на 5'-конце олигонуклеотидов. В определенных вариантах осуществления группы конъюгата присоединены около 5'-конца олигонуклеотидов.

Примеры концевых групп включают в себя без ограничения группы конъюгата, блокирующие группы, фосфатные фрагменты, защитные группы, модифицированные или немодифицированные нуклеозиды и два или более нуклеозидов, которые независимо являются модифицированными или немодифицированными.

A. Некоторые группы конъюгата

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды ковалентно связаны с одной или более группами конъюгата. В определенных вариантах осуществления группы конъюгата модифицируют одно или более свойств присоединенного олигонуклеотида, включая без ограничения фармакодинамику, фармакокинетику, стабильность, связывание, абсорбцию, клеточное распределение в тканях, распределение в клетках, клеточное поглощение, заряд и клиренс. В определенных вариантах осуществления группы конъюгата придают новое свойство присоединенному олигонуклеотиду, *например*, флуорофорам или репортерным группам, которые позволяют детектировать олигонуклеотид. Некоторые группы конъюгата и фрагменты конъюгата были описаны ранее, например: фрагмент холестерина (Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 6553-6556), холевая кислота (Manoharan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, *4*,

1053-1060), простой тиоэфир, *например,* гексил-S-тритилтиол (Manoharan et al., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, *660*, 306-309; Manoharan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.,* 1993, *3*, 2765-2770), тиохолестерин (Oberhauser et al., *Nucl. Acids Res.*, 1992, *20*, 533-538), алифатическая цепь, *например,* додекандиольные или ундецильные остатки (Saison-Behmoaras et al., *EMBO J.,* 1991, *10*, 1111-1118; Kabanov et al., *FEBS Lett.*, 1990, *259*, 327-330; Svinarchuk et al., *Biochimie*, 1993, *75*, 49-54), фосфолипид, *например*, дигексадецил-рац-глицерин или триэтиламмоний 1,2-ди-O-гексадецил-рац-глицеро-3-H-фосфонат (Manoharan et al., *Tetrahedron Lett.*, 1995, *36*, 3651-3654; Shea et al., *Nucl. Acids Res.*, 1990, *18*, 3777-3783), цепь полиамина или полиэтиленгликоля (Manoharan et al., *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, *14*, 969-973), или адамантан-уксусная кислота, пальмитиловый фрагмент (Mishra et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, *1264,* 229-237), октадециламиновый или гексиламинокарбонил-оксихолестериновый фрагмент (Crooke et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.,* 1996, *277*, 923-937), токоферольная группа (Nishina et al., *Molecular Therapy Nucleic Acids*, 2015, *4*, e220; и Nishina et al., *Molecular Therapy,* 2008, *16*, 734-740), или кластер N-ацетилгалактозамина (*например*, WO2014/179620).

1. <u>Фрагменты конъюгата</u>

Фрагменты конъюгата включают в себя без ограничения интеркаляторы, репортерные молекулы, полиамины, полиамиды, пептиды, углеводы, фрагменты витаминов, полиэтиленгликоли, тиоэфиры, простые полиэфиры, холестерины, тиохолестерины, фрагменты желчной кислоты, фолат, липиды, фосфолипиды, биотин, феназин, фенантридин, антрахинон, адамантан, акридин, флуоресцеины, родамины, кумарины, флуорофоры и красители.

В определенных вариантах осуществления фрагмент конъюгата содержит активную фармацевтическую субстанцию, например, аспирин, варфарин, фенилбутазон, ибупрофен, супрофен, фенбуфен, кетопрофен, (*S*)-(+)-пранопрофен, карпрофен, дансилсаркозин, 2,3,5- трийодбензойную кислоту, финголимод, флуфенамовую кислоту, фолиновую кислоту, бензотиадиазид, хлортиазид, диазепин, индометицин, барбитурат, цефалоспорин, сульфаниламид, противодиабетическое средство, противобактериальное средство или антибиотик.

2. <u>Линкеры конъюгата</u>

Фрагменты конъюгата присоединяются к олигонуклеотидам через линкеры конъюгата. В определенных олигомерных соединениях линкер конъюгата представляет собой одинарную химическую связь (то есть фрагмент конъюгата присоединяется непосредственно к олигонуклеотиду через одинарную связь). В определенных вариантах осуществления линкер конъюгата содержит цепочечную структуру, например, углеводородную цепь, или олигомер повторяющихся звеньев, таких как этиленгликоль, нуклеозиды или аминокислотные звенья.

В определенных вариантах осуществления линкер конъюгата содержит одну или более групп, выбранных из алкила, амино, оксо, амида, дисульфида, полиэтиленгликоля, простого эфира, тиоэфира и гидроксиламино. В некоторых таких вариантах осуществления линкер конъюгата содержит группы, выбранные из алкильных, амино, оксо, амидных и эфирных групп. В определенных вариантах осуществления линкер конъюгата содержит группы, выбранные из алкильных и амидных групп. В определенных вариантах осуществления линкер конъюгата содержит группы, выбранные из алкильных и эфирных групп. В определенных вариантах осуществления линкер конъюгата содержит по меньшей мере один фосфорный фрагмент. В определенных вариантах осуществления линкер конъюгата содержит по меньшей мере одну фосфатную группу. В определенных вариантах осуществления линкер конъюгата включает в себя по меньшей мере одну нейтральную связывающую группу.

В определенных вариантах осуществления линкеры конъюгата, включая линкеры конъюгата,

описанные выше, представляют собой бифункциональные связывающие фрагменты, *например,* те, которые известны в данной области техники, которые могут быть полезны для присоединения групп конъюгата к исходным соединениям, таким как олигонуклеотиды, представленные в данном документе. Как правило, бифункциональный связывающий фрагмент содержит по меньшей мере две функциональные группы. Одну из функциональных групп выбирают для реагирования с конкретным сайтом в исходном соединении, а другую выбирают для реагирования с группой конъюгата. Примеры функциональных групп, используемых в бифункциональном связывающем фрагменте, включают в себя без ограничения электрофилы для реакции с нуклеофильными группами и нуклеофилы для реакции с электрофильными группами. В определенных вариантах осуществления бифункциональные связывающие фрагменты содержат одну или более групп, выбранных из амино, гидроксила, карбоновой кислоты, тиола, алкила, алкенила и алкинила.

Примеры линкеров конъюгата включают в себя без ограничения пирролидин, 8-амино-3,6-диоксаоктановую кислоту (ADO), сукцинимидил-4-(N-малеимидометил) циклогексан-1-карбоксилат (SMCC) и 6-аминогексановую кислоту (AHEX или АГА). Другие линкеры конъюгата включают в себя без ограничения замещенный или незамещенный C_1-C_{10} алкил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10} алкенил или замещенный или незамещенный C_2-C_{10} алкинил, где неограничивающий перечень предпочтительных групп заместителей включает в себя гидроксил, амино, алкокси, карбокси, бензил, фенил, нитро, тиол, тиоалкокси, галоген, алкил, арил, алкенил и алкинил.

В определенных вариантах осуществления линкеры конъюгата содержат 1-10 линкер-нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления линкеры конъюгата содержат 2-5 линкер-нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления линкеры конъюгата содержат ровно 3 линкер-нуклеозида. В определенных вариантах осуществления линкеры конъюгата содержат ТСА мотив. В определенных вариантах осуществления такие линкер-нуклеозиды представляют собой модифицированные нуклеозиды. В определенных вариантах осуществления такие линкер-нуклеозиды содержат модифицированный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления линкер-нуклеозиды являются немодифицированными. В определенных вариантах осуществления линкер-нуклеозиды содержат необязательно защищенное гетероциклическое основание, выбранное из пурина, замещенного пурина, пиримидина или замещенного пиримидина. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент представляет собой нуклеозид, выбранный из урацила, тимина, цитозина, 4-N-бензоилцитозина, 5-метилцитозина, 4-N-бензоил-5-метилцитозина, аденина, 6-N-бензоиладенина, гуанина и 2-N-изобутирилгуанина. Как правило, является желательным, чтобы линкер-нуклеозиды были отщеплены от олигомерного соединения после того, как оно достигнет целевой ткани. Соответственно, линкер-нуклеозиды, как правило, связаны друг с другом и с остальной частью олигомерного соединения посредством расщепляемых связей. В определенных вариантах осуществления такие расщепляемые связи представляют собой фосфодиэфирные связи.

В данном документе линкер-нуклеозиды не считаются частью олигонуклеотида. Соответственно, в вариантах осуществления, в которых олигомерное соединение содержит олигонуклеотид, состоящий из указанного числа или диапазона связанных нуклеозидов и/или определенного процента комплементарности с эталонной нуклеиновой кислотой, и олигомерное соединение также содержит группу конъюгата, содержащую линкер конъюгата, содержащий линкер-нуклеозиды, эти линкер-нуклеозиды не учитываются по длине олигонуклеотида и не используются при определении процента комплементарности олигонуклеотида с эталонной нуклеиновой кислотой. Например, олигомерное соединение может содержать (1) модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-30 нуклеозидов и (2) группу конъюгата, содержащую 1-10 линкер-нуклеозидов, которые являются смежными с нуклеозидами модифицированного

олигонуклеотида. Общее количество смежных связанных нуклеозидов в таком олигомерном соединении составляет более 30. Альтернативно, олигомерное соединение может содержать модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-30 нуклеозидов и без группы конъюгата. Общее количество смежных связанных нуклеозидов в таком олигомерном соединении составляет не более 30. Если не указано иное, линкеры конъюгата содержат не более 10 линкер-нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления линкеры конъюгата содержат не более 5 линкер-нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления линкеры конъюгата содержат не более 3 линкер-нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления линкеры конъюгата содержат не более 2 линкер-нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления линкеры конъюгата содержат не более 1 линкер-нуклеозида.

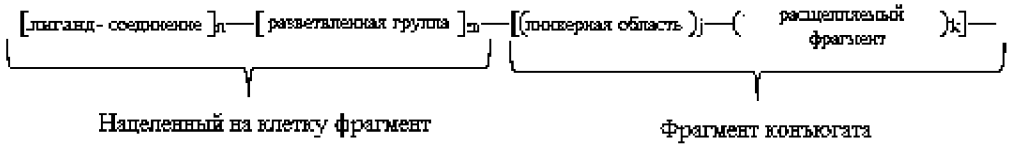
В определенных вариантах осуществления желательно, чтобы группа конъюгата была отщеплена от олигонуклеотида. Например, в определенных обстоятельствах олигомерные соединения, содержащие конкретный фрагмент конъюгата, лучше поглощаются конкретным типом клеток, но после того, как олигомерное соединение было поглощено, желательно, чтобы группа конъюгата была отщеплена для высвобождения неконъюгированного или исходного олигонуклеотида. Таким образом, некоторые линкеры конъюгата могут содержать один или более расщепляемых фрагментов. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент представляет собой расщепляемую связь. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент представляет собой группу атомов, содержащую по меньшей мере одну расщепляемую связь. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент содержит группу атомов, имеющих одну, две, три, четыре или более четырех расщепляемых связей.В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент селективно расщепляется внутри клетки или субклеточного компартмента, такого как лизосома. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент селективно расщепляется эндогенными ферментами, такими как нуклеазы.

В определенных вариантах осуществления расщепляемая связь выбрана из следующего: амида, сложного эфира, простого эфира, одной или обеих сложноэфирных связей фосфодиэфира, сложного эфира фосфата, карбамата или дисульфида. В определенных вариантах осуществления расщепляемая связь представляет собой одну или обе из сложноэфирных связей фосфодиэфира. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент содержит фосфат или фосфодиэфир. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент представляет собой фосфодиэфирную связь между олигонуклеотидом и фрагментом конъюгата или группой конъюгата.

В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент содержит или состоит из одного или более линкер-нуклеозидов. В некоторых таких вариантах осуществления один или более линкер-нуклеозидов связаны друг с другом и/или с остальной частью олигомерного соединения посредством расщепляемых связей. В определенных вариантах осуществления такие расщепляемые связи представляют собой немодифицированные фосфодиэфирные связи. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент представляет собой 2'-дезоксинуклеозид, который присоединен к 3‘- или 5'-концевому нуклеозиду олигонуклеотида с помощью фосфатной межнуклеозидной связи и ковалентно присоединен к остатку линкера конъюгата или фрагмента конъюгата с помощью фосфатной или фосфоротиоатной связи. В некоторых таких вариантах осуществления расщепляемый фрагмент представляет собой 2'-дезоксиаденозин.

3. <u>Определенные нацеленные на клетку фрагменты конъюгата</u>

В определенных вариантах осуществления группа конъюгата содержит нацеленный на клетку фрагмент. В определенных вариантах осуществления группа конъюгата имеет общую формулу:



где n равно от 1 до около 3, m равно 0, когда n равно 1, m равно 1, когда n равно 2 или более, j равно 1 или 0, а k равно 1 или 0.

В определенных вариантах осуществления n равно 1, j равно 1 и k равно 0. В определенных вариантах осуществления n равно 1, j равно 0 и k равно 1. В определенных вариантах осуществления n равно 1, j равно 1 и k равно 1. В определенных вариантах осуществления n равно 2, j равно 1 и k равно 0. В определенных вариантах осуществления n равно 2, j равно 0 и k равно 1. В определенных вариантах осуществления n равно 2, j равно 1 и k равно 1. В определенных вариантах осуществления n равно 3, j равно 1 и k равно 0. В определенных вариантах осуществления n равно 3, j равно 0 и k равно 1. В определенных вариантах осуществления n равно 3, j равно 1 и k равно 1.

В определенных вариантах осуществления группы конъюгата содержат нацеленные на клетку фрагменты, которые имеют по меньшей мере один связанный лиганд. В определенных вариантах осуществления нацеленные на клетку фрагменты содержат два связанных лиганда, ковалентно присоединенных к разветвленной группе. В определенных вариантах осуществления нацеленные на клетку фрагменты содержат три связанных лиганда, ковалентно присоединенных к разветвленной группе.

В определенных вариантах осуществления нацеленный на клетку фрагмент содержит разветвленную группу, содержащую одну или более групп, выбранных из алкильных, амино, оксо, амидных, дисульфидных, полиэтиленгликолевых, эфирных, тиоэфирных и гидроксиламино групп. В определенных вариантах осуществления разветвленная группа содержит разветвленную алифатическую группу, содержащую группы, выбранные из алкильных, амино, оксо, амидных, дисульфидных, полиэтиленгликолевых, эфирных, тиоэфирных и гидроксиламино групп. В некоторых таких вариантах осуществления разветвленная алифатическая группа содержит группы, выбранные из алкильных, амино, оксо, амидных и эфирных групп. В некоторых таких вариантах осуществления разветвленная алифатическая группа содержит группы, выбранные из алкильных, амино и эфирных групп. В некоторых таких вариантах осуществления разветвленная алифатическая группа содержит группы, выбранные из алкильных и эфирных групп. В определенных вариантах осуществления разветвленная группа содержит моно- или полициклическую кольцевую систему.

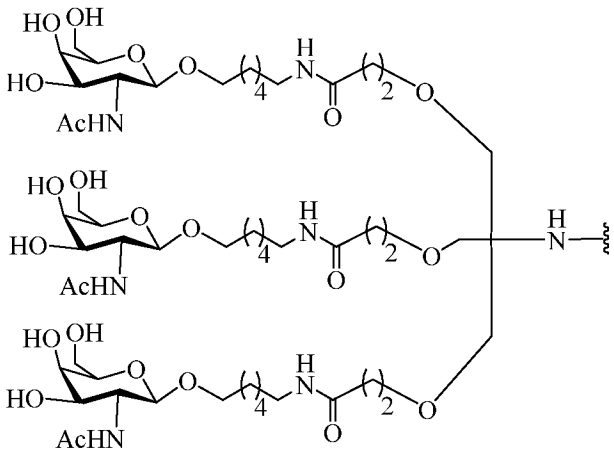
В определенных вариантах осуществления каждое соединение нацеленного на клетку фрагмента содержит одну или более групп, выбранных из алкила, замещенного алкила, простого эфира, тиоэфира, дисульфида, амино, оксо, амида, фосфодиэфира и полиэтиленгликоля, в любой комбинации. В определенных вариантах осуществления каждое соединение представляет собой линейную алифатическую группу, содержащую одну или более групп, выбранных из алкила, простого эфира, тиоэфира, дисульфида, амино, оксо, амида и полиэтиленгликоля, в любой комбинации. В определенных вариантах осуществления каждое соединение представляет собой линейную алифатическую группу, содержащую одну или более групп, выбранных из алкила, фосфодиэфира, простого эфира, амино, оксо и амида, в любой комбинации. В определенных вариантах осуществления каждое соединение представляет собой линейную алифатическую группу, содержащую одну или более групп, выбранных из алкила, простого эфира, амино, оксо и амида, в любой комбинации. В определенных вариантах осуществления каждое соединение представляет собой линейную алифатическую группу, содержащую одну или более групп, выбранных из алкила, амино и оксо, в

любой комбинации. В определенных вариантах осуществления каждое соединение представляет собой линейную алифатическую группу, содержащую одну или более групп, выбранных из алкила и оксо, в любой комбинации. В определенных вариантах осуществления каждое соединение представляет собой линейную алифатическую группу, содержащую одну или более групп, выбранных из алкила и фосфодиэфира, в любой комбинации. В определенных вариантах осуществления каждое соединение содержит по меньшей мере одну фосфор-связывающую группу или нейтральную связывающую группу. В определенных вариантах осуществления каждое соединение содержит цепь длиной от около 6 до около 20 атомов. В определенных вариантах осуществления каждое соединение содержит цепь длиной от около 10 до около 18 атомов. В определенных вариантах осуществления каждое соединение содержит цепь длиной около 10 атомов.

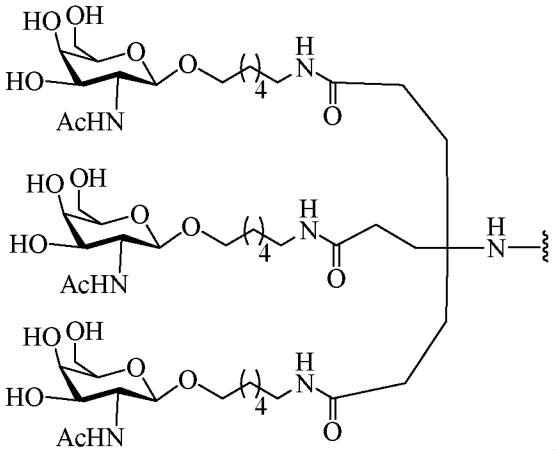
В определенных вариантах осуществления каждый лиганд нацеленного на клетку фрагмента имеет аффинность к по меньшей мере одному типу рецептора на клетке-мишени. В определенных вариантах осуществления каждый лиганд имеет аффинность к по меньшей мере одному типу рецептора на поверхности клетки печени млекопитающего. В определенных вариантах осуществления каждый лиганд имеет аффинность к асиалогликопротеиновому рецептору печени (ASGP-R). В определенных вариантах осуществления каждый лиганд представляет собой углевод. В определенных вариантах осуществления каждый лиганд независимо выбран из галактозы, N-ацетилгалактозамина (GalNAc), маннозы, глюкозы, глюкозамина и фукозы. В определенных вариантах осуществления каждый лиганд представляет собой N-ацетилгалактозамин (GalNAc). В определенных вариантах осуществления нацеленный на клетку фрагмент содержит 3 лиганда GalNAc. В определенных вариантах осуществления нацеленный на клетку фрагмент содержит 2 лиганда GalNAc. В определенных вариантах осуществления нацеленный на клетку фрагмент содержит 1 лиганд GalNAc.

В определенных вариантах осуществления каждый лиганд нацеленного на клетку фрагмента представляет собой углевод, производное углевода, модифицированный углевод, полисахарид, модифицированный полисахарид или производное полисахарида. В некоторых таких вариантах осуществления группа конъюгата содержит кластер углевода (*см.*, *например*, Maier et al., "Synthesis of Antisense Oligonucleotides Conjugated to a Multivalent Carbohydrate Cluster for Cellular Targeting," *Bioconjugate Chemistry*, 2003, 14, 18-29 или Rensen et al., "Design and Synthesis of Novel *N*-Acetylgalactosamine-Terminated Glycolipids for Targeting of Lipoproteins to the Hepatic Asiaglycoprotein Receptor," *J. Med. Chem.* 2004, 47, 5798-5808, которые включены в данное описание посредством ссылки в полном объеме). В некоторых таких вариантах осуществления каждый лиганд представляет собой аминосахар или тиосахар. Например, аминосахара могут быть выбраны из любого количества соединений, известных в данной области техники, таких как сиаловая кислота, α-D-галактозамин, β-мурамовая кислота, 2-дезокси-2-метиламино-L-глюкопираноза, 4,6-дидезокси-4-формамидо-2,3-ди-*O*-метил-D-маннопираноза, 2-дезокси-2-сульфоамино-D-глюкопираноза и *N*-сульфо-D-глюкозамин, и *N*-гликолоил-α-нейраминовая кислота. Например, тиосахара могут быть выбраны из 5-тио-β-D-глюкопиранозы, метил 2,3,4-три-*O*-ацетил-1-тио-6-*O*-тритил-α-D-глюкопиранозида, 4-тио-β-D-галактопиранозы и этил 3,4,6,7-тетра-*O*-ацетил-2-дезокси-1,5-дитио-α-D-*глюко*-гептопиранозида.

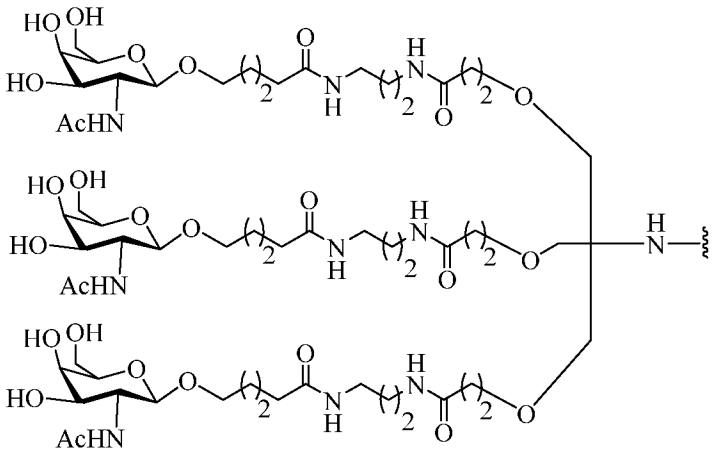
В определенных вариантах осуществления группы конъюгата содержат нацеленный на клетку фрагмент, имеющий формулу:



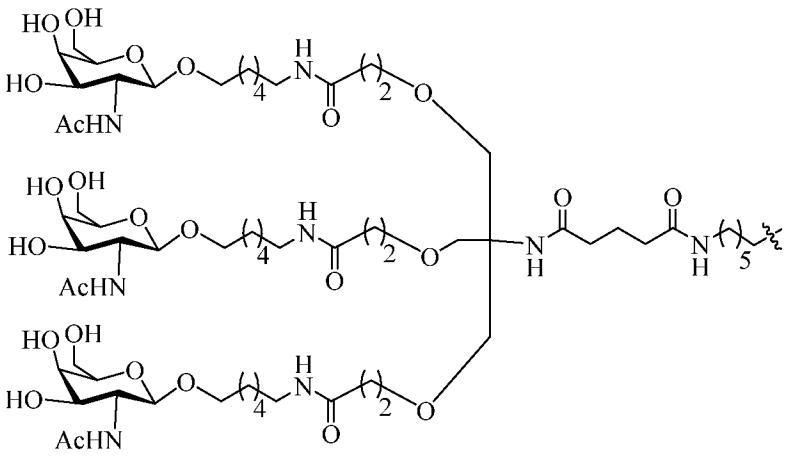
В определенных вариантах осуществления группы конъюгата содержат нацеленный на клетку фрагмент, имеющий формулу:



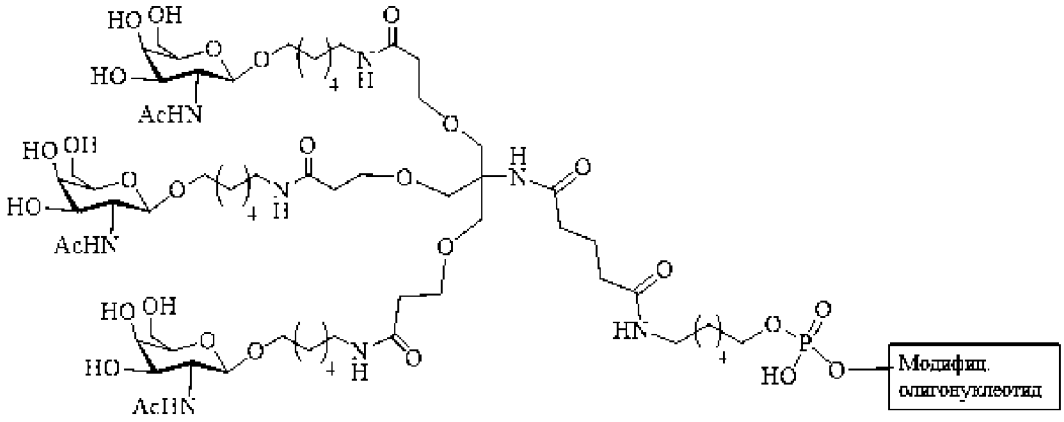
В определенных вариантах осуществления группы конъюгата содержат нацеленный на клетку фрагмент, имеющий формулу:



В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат группу конъюгата, описанную в данном документе как «THA-GalNAac$_3$». THA-GalNAc$_3$ показана ниже без дополнительного расщепляемого фрагмента на конце линкерной области:



В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат THA-GalNAc$_3$-фосфат, также представленный как (THA-GalNAc$_3$)o, имеющий формулу:



где модифицированный олигонуклеотид представляет модифицированный олигонуклеотид.

Типичные публикации, в которых описано получение некоторых из указанных выше групп конъюгата и соединений, содержащих группы конъюгата, соединения, линкеры конъюгата, разветвленные группы, лиганды, расщепляемые фрагменты, а также другие модификации, включают в себя без ограничения US 5,994,517, US 6,300,319, US 6,660,720, US 6,906,182, US 7,262,177, US 7,491,805, US 8,106,022, US 7,723,509, US 9,127,276, US 2006/0148740, US 2011/0123520, WO 2013/033230 и WO 2012/037254, Biessen et al., *J. Med. Chem*. 1995, 38, 1846-1852, Lee et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2011,19, 2494-2500, Rensen et al., *J. Biol. Chem*. 2001, 276, 37577-37584, Rensen et al., *J. Med. Chem*. 2004, 47, 5798-5808, Sliedregt et al., *J. Med. Chem*. 1999, 42, 609-618, и Valentijn et al., *Tetrahedron,* 1997, 53, 759-770, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат модифицированные олигонуклеотиды, содержащие гэпмер или полностью модифицированный мотив, и группу конъюгата, содержащую по меньшей мере один, два или три лиганда GalNAc. В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат группу конъюгата, которую можно найти в любой из следующих ссылок: Lee, *Carbohydr Res*, 1978, 67, 509-514; Connolly et al., *J Biol Chem*, 1982, 257, 939-945; Pavia et al., *Int J Pep Protein Res*, 1983, 22, 539-548; Lee et al., *Biochem*, 1984, 23, 4255-4261; Lee et al., *Glycoconjugate J*, 1987, 4, 317-328; Toyokuni et al., *Tetrahedron Lett*, 1990, 31, 2673-2676; Biessen et al., *J Med Chem*, 1995, 38, 1538-1546; Valentijn et al., *Tetrahedron*, 1997, 53, 759-770; Kim et al.,

Tetrahedron Lett, 1997, 38, 3487-3490; Lee et al., *Bioconjug Chem*, 1997, 8, 762-765; Kato et al., *Glycobiol*, 2001, 11, 821-829; Rensen et al., *J Biol Chem*, 2001, 276, 37577-37584; Lee et al., *Methods Enzymol*, 2003, 362, 38-43; Westerlind et al., *Glycoconj J*, 2004, 21, 227-241; Lee et al., *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16(19), 5132-5135; Maierhofer et al., *Bioorg Med Chem*, 2007, 15, 7661-7676; Khorev et al., *Bioorg Med Chem*, 2008, 16, 5216-5231; Lee et al., *Bioorg Med Chem*, 2011, 19, 2494-2500; Kornilova et al., Analyt Biochem, 2012, 425, 43-46; Pujol et al., *Angew Chemie Int Ed Engl*, 2012, 51, 7445-7448; Biessen et al., *J Med Chem*, 1995, 38, 1846-1852; Sliedregt et al., *J Med Chem*, 1999, 42, 609-618; Rensen et al., *J Med Chem*, 2004, 47, 5798-5808; Rensen et al., *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26, 169-175; van Rossenberg et al., *Gene Ther*, 2004, 11, 457-464; Sato et al., *J Am Chem Soc*, 2004, 126, 14013-14022; Lee et al., *J Org Chem*, 2012, 77, 7564-7571; Biessen et al., *FASEB J*, 2000, 14, 1784-1792; Rajur et al., *Bioconjug Chem*, 1997, 8, 935-940; Duff et al., *Methods Enzymol*, 2000, 313, 297-321; Maier et al., *Bioconjug Chem*, 2003, 14, 18-29; Jayaprakash et al., *Org Lett*, 2010, 12, 5410-5413; Manoharan, *Antisense Nucleic Acid Drug Dev*, 2002, 12, 103-128; Merwin et al., *Bioconjug Chem*, 1994, 5, 612-620; Tomiya et al., Bioorg Med Chem, 2013, 21, 5275-5281; международных заявках WO1998/013381; WO2011/038356; WO1997/046098; WO2008/098788; WO2004/101619; WO2012/037254; WO2011/120053; WO2011/100131; WO2011/163121; WO2012/177947; WO2013/033230; WO2013/075035; WO2012/083185; WO2012/083046; WO2009/082607; WO2009/134487; WO2010/144740; WO2010/148013; WO1997/020563; WO2010/088537; WO2002/043771; WO2010/129709; WO2012/068187; WO2009/126933; WO2004/024757; WO2010/054406; WO2012/089352; WO2012/089602; WO2013/166121; WO2013/165816; патентах США 4,751,219; 8,552,163; 6,908,903; 7,262,177; 5,994,517; 6,300,319; 8,106,022; 7,491,805; 7,491,805; 7,582,744; 8,137,695; 6,383,812; 6,525,031; 6,660,720; 7,723,509; 8,541,548; 8,344,125; 8,313,772; 8,349,308; 8,450,467; 8,501,930; 8,158,601; 7,262,177; 6,906,182; 6,620,916; 8,435,491; 8,404,862; 7,851,615; опубликованных заявках на патент США US2011/0097264; US2011/0097265; US2013/0004427; US2005/0164235; US2006/0148740; US2008/0281044; US2010/0240730; US2003/0119724; US2006/0183886; US2008/0206869; US2011/0269814; US2009/0286973; US2011/0207799; US2012/0136042; US2012/0165393; US2008/0281041; US2009/0203135; US2012/0035115; US2012/0095075; US2012/0101148; US2012/0128760; US2012/0157509; US2012/0230938; US2013/0109817; US2013/0121954; US2013/0178512; US2013/0236968; US2011/0123520; US2003/0077829; US2008/0108801 и US2009/0203132; каждый из которых включен посредством ссылки в полном объеме.

B. <u>Определенные концевые группы</u>

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения содержат одну или более концевых групп. В некоторых таких вариантах осуществления олигомерные соединения содержат стабилизированный 5'-фосфат. Стабилизированные 5'-фосфаты включают в себя без ограничения 5'-фосфанаты, включая без ограничения 5'-винилфосфонаты. В определенных вариантах осуществления концевые группы содержат один или более нуклеозидов с удаленным азотистым основанием и/или инвертированных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления концевые группы содержат один или более 2'-связанных нуклеозидов. В некоторых таких вариантах осуществления 2'-связанный нуклеозид представляет собой нуклеозид с удаленным азотистым основанием.

III. <u>Олигомерные дуплексы</u>

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения, описанные в данном документе, содержат олигонуклеотид, имеющий последовательность азотистых оснований, комплементарную последовательности целевой нуклеиновой кислоты. В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение соединяют со вторым олигомерным соединением с образованием олигомерного дуплекса. Такие олигомерные дуплексы содержат первое олигомерное соединение, имеющее

область, комплементарную целевой нуклеиновой кислоте, и второе олигомерное соединение, имеющее область, комплементарную первому олигомерному соединению. В определенных вариантах осуществления первое олигомерное соединение олигомерного дуплекса содержит или состоит из (1) модифицированного или немодифицированного олигонуклеотида и необязательно группы конъюгата и (2) второго модифицированного или немодифицированного олигонуклеотида и необязательно группы конъюгата. Любое или оба олигомерных соединения олигомерного дуплекса могут содержать группу конъюгата. Олигонуклеотиды каждого олигомерного соединения олигомерного дуплекса могут содержать некомплементарные выступающие нуклеозиды.

IV. Антисмысловая активность

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения и олигомерные дуплексы способны гибридизироваться с целевой нуклеиновой кислотой, что приводит к по меньшей мере одной антисмысловой активности; такие олигомерные соединения и олигомерные дуплексы представляют собой антисмысловые соединения. В определенных вариантах осуществления антисмысловые соединения имеют антисмысловую активность, когда они уменьшают или ингибируют количество или активность целевой нуклеиновой кислоты на 25 % или более в стандартном клеточном анализе. В определенных вариантах осуществления антисмысловые соединения селективно воздействуют на одну или более целевых нуклеиновых кислот. Такие антисмысловые соединения содержат последовательность азотистых оснований, которая гибридизируется с одной или более целевыми нуклеиновыми кислотами, что приводит к одной или более желаемым антисмысловым активностям, и не гибридизируется с одной или более нецелевыми нуклеиновыми кислотами или не гибридизируется с одной или более нецелевыми нуклеиновыми кислотами таким образом, что приводит к значительной нежелательной антисмысловой активности.

При определенных антисмысловых активностях гибридизация антисмыслового соединения с целевой нуклеиновой кислотой приводит к рекрутированию белка, который расщепляет целевую нуклеиновую кислоту. Например, некоторые антисмысловые соединения приводят к опосредованному РНКазой Н расщеплению целевой нуклеиновой кислоты. РНКаза Н представляет собой клеточную эндонуклеазу, которая расщепляет цепь РНК дуплекса РНК:ДНК. ДНК в таком дуплексе РНК:ДНК не обязательно должна быть немодифицированной ДНК. В определенных вариантах осуществления антисмысловые соединения, описанные в данном документе, являются достаточно «ДНК-подобными», чтобы вызывать активность РНКазы Н. В определенных вариантах осуществления допускаются один или более не-ДНК-подобных нуклеозидов в гэпе гэпмера.

При определенных антисмысловых активностях антисмысловое соединение или часть антисмыслового соединения загружают в РНК-индуцированный комплекс сайленсинга (RISC), что в конечном итоге приводит к расщеплению целевой нуклеиновой кислоты. Например, некоторые антисмысловые соединения приводят к расщеплению целевой нуклеиновой кислоты при помощи Argonaute. Антисмысловые соединения, которые загружаются в RISC, представляют собой соединения РНКи. Соединения РНКи могут быть двухцепочечными (киРНК) или одноцепочечными (оцРНК).

В определенных вариантах осуществления гибридизация антисмыслового соединения с целевой нуклеиновой кислотой не приводит к рекрутированию белка, который расщепляет эту целевую нуклеиновую кислоту. В определенных вариантах осуществления гибридизация антисмыслового соединения с целевой нуклеиновой кислотой приводит к изменению сплайсинга целевой нуклеиновой кислоты. В определенных вариантах осуществления гибридизация антисмыслового соединения с целевой

нуклеиновой кислотой приводит к ингибированию связывающего взаимодействия между целевой нуклеиновой кислотой и белком или другой нуклеиновой кислотой. В определенных вариантах осуществления гибридизация антисмыслового соединения с целевой нуклеиновой кислотой приводит к изменению трансляции целевой нуклеиновой кислоты.

Антисмысловая активность может наблюдаться прямо или косвенно. В определенных вариантах осуществления наблюдение или обнаружение антисмысловой активности включает в себя наблюдение или обнаружение изменения количества целевой нуклеиновой кислоты или белка, кодируемого такой целевой нуклеиновой кислотой, изменения соотношения сплайс-вариантов нуклеиновой кислоты или белка и/или фенотипическое изменение в клетке или животном.

V. Некоторые целевые нуклеиновые кислоты

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения содержат или состоят из олигонуклеотида, содержащего область, которая комплементарна целевой нуклеиновой кислоте. В определенных вариантах осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой молекулу эндогенной РНК. В определенных вариантах осуществления целевая нуклеиновая кислота кодирует белок. В некоторых таких вариантах осуществления целевую нуклеиновую кислоту выбирают из: зрелой мРНК и пре-мРНК, включая интронные, экзонные и нетранслируемые области. В определенных вариантах осуществления целевая РНК представляет собой зрелую мРНК. В определенных вариантах осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой пре-мРНК. В некоторых таких вариантах осуществления целевая область полностью находится в интроне. В определенных вариантах осуществления целевая область охватывает экзон-интронное сочленение. В определенных вариантах осуществления целевая область находится по меньшей мере на 50 % в интроне. В определенных вариантах осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой РНК-продукт транскрипции процессированного псевдогена. В определенных вариантах осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой некодирующую РНК. В некоторых таких вариантах осуществления целевую некодирующую РНК выбирают из: молекулы длинной некодирующей РНК, короткой некодирующей РНК, интронной РНК.

A. Комплементарность/несовпадения с целевой нуклеиновой кислотой

Можно ввести несовпадающие основания без устранения активности. Например, Gautschi et al (*J. Natl. Cancer Inst.* 93:463-471, March 2001) продемонстрировали способность олигонуклеотида, имеющего 100 % комплементарность с мРНК bcl-2 и имеющего 3 несовпадения с мРНК bcl-xL, снижать экспрессию как bcl-2, так и bcl-xL in vitro и in vivo. Кроме того, этот олигонуклеотид продемонстрировал сильную противоопухолевую активность in vivo. Maher и Dolnick (Nuc. Acid. Res. 16:3341-3358, 1988) протестировали серию тандемных олигонуклеотидов из 14 азотистых оснований и олигонуклеотидов из 28 и 42 азотистых оснований, состоящих из последовательности двух или трех тандемных олигонуклеотидов, соответственно, на их способность останавливать трансляцию человеческого DHFR в анализе ретикулоцитов кролика. Каждый из трех олигонуклеотидов из 14 азотистых оснований был способен ингибировать трансляцию, хотя и на более умеренном уровне, чем олигонуклеотиды из 28 или 42 азотистых оснований.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды комплементарны целевой нуклеиновой кислоте по всей длине олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды на 99 %, 95 %, 90 %, 85 % или 80 % комплементарны целевой нуклеиновой кислоте. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды по меньшей мере на 80 % комплементарны целевой нуклеиновой кислоте по всей длине олигонуклеотида и содержат область, которая на 100 % или полностью комплементарна

целевой нуклеиновой кислоте. В определенных вариантах осуществления область полной комплементарности имеет длину от 6 до 20, от 10 до 18 или от 18 до 20 азотистых оснований.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат одну или более несовпадающих азотистых оснований относительно целевой нуклеиновой кислоты. В определенных вариантах осуществления антисмысловая активность в отношении мишени уменьшается из-за такого несовпадения, но активность в отношении нецелевой мишени уменьшается в большей степени. Таким образом, в определенных вариантах осуществления селективность олигонуклеотида улучшают. В определенных вариантах осуществления несовпадение специфически расположено в олигонуклеотиде, имеющем гэпмерный мотив. В определенных вариантах осуществления несовпадение находится в положении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 от 5'-конца области гэпа. В определенных вариантах осуществления несовпадение находится в положении 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 от 3'-конца области гэпа. В определенных вариантах осуществления несовпадение находится в положении 1, 2, 3 или 4 от 5'-конца области крыла. В определенных вариантах осуществления несовпадение находится в положении 4, 3, 2 или 1 от 3'-конца области крыла.

B. FXI

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения содержат или состоят из олигонуклеотида, содержащего область, которая комплементарна целевой нуклеиновой кислоте, причем целевая нуклеиновая кислота относится к FXI. В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота FXI имеет последовательность, указанную в SEQ ID NO: 1 (комплемент номера доступа GENBANK: NT_022792.17, усеченный с 19598000 до 19624000 азотистых оснований) и SEQ ID NO: 2 (номер доступа GENBANK: NM_000128.3).

В определенных вариантах осуществления способы включают в себя приведение в контакт клетки с олигомерным соединением, описанным в данном документе. В определенных вариантах осуществления способы включают в себя введение олигомерного соединения, описанного в данном документе, животному, тем самым приводя в контакт с клеткой в животном. В определенных вариантах осуществления приведение в контакт клетки с олигомерным соединением, содержащим модифицированный олигонуклеотид, комплементарный SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2, снижает количество РНК FXI, а в определенных вариантах осуществления снижает количество белка FXI. В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение состоит из группы конъюгата, присоединенной к 5'-концу модифицированного олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления приведение в контакт клетки в животном с олигомерным соединением, содержащим модифицированный олигонуклеотид, комплементарный SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2, лечит, предотвращает или облегчает тромбоэмболическое состояние. В определенных вариантах осуществления тромбоэмболическое состояние представляет собой тромбоз глубоких вен, венозный или артериальный тромбоз, эмболию легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз на фоне хронической болезни почек или терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD), включая тромбоз на фоне диализа, или другое прокоагулянтное состояние. В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение состоит из группы конъюгата, присоединенной к 5'-концу модифицированного олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления приведение в контакт клетки в животном с олигомерным соединением, содержащим модифицированный олигонуклеотид, комплементарный SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2, лечит, предотвращает или облегчает тромбоэмболическое состояние, не повышая при этом риск кровотечения. В определенных вариантах осуществления тромбоэмболическое состояние представляет собой тромбоз глубоких вен, венозный или

артериальный тромбоз, эмболию легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз на фоне хронической болезни почек или терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD), включая тромбоз на фоне диализа, или другое прокоагулянтное состояние. В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение состоит из группы конъюгата, присоединенной к 5'-концу модифицированного олигонуклеотида.

РНК FXI можно количественно определить, *например*, с помощью количественной ПЦР. Белки FXI можно количественно определить с помощью стандартных тестов количественного определения белков, *например*, ИФА. Белок FXI может быть в неактивной форме (зимоген). Белок FXI может быть в активной форме (FXIa). Активная форма FXI может способствовать превращению неактивной формы FIX (FIX) в его активную форму (FIXa). Активность FXI можно оценить с помощью анализа крови, который характеризует свертывание крови. Неограничивающими примерами таких анализов крови является частичное тромбопластиновое время (ЧТВ) или активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Активность FXI в тестовом образце плазмы можно оценивать путем добавления тестового образца плазмы в образец плазмы, который является иммуноистощенным в отношении FXI, и сравнения свертывания полученного объединенного образца с эталонным образцом с эталонным количеством FXI.

В определенных вариантах осуществления приведение в контакт клетки в животном с олигомерным соединением, содержащим модифицированный олигонуклеотид, комплементарный SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2, лечит, предотвращает или облегчает тромбоэмболическое состояние. В определенных вариантах осуществления тромбоэмболическое состояние представляет собой тромбоз глубоких вен, венозный или артериальный тромбоз, эмболию легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз на фоне хронической болезни почек или терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD), включая тромбоз на фоне диализа, или другое прокоагулянтное состояние. В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение состоит из группы конъюгата, присоединенной к 5'-концу модифицированного олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления приведение в контакт клетки в животном с олигомерным соединением, содержащим модифицированный олигонуклеотид, комплементарный SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2, лечит, предотвращает или облегчает тромбоэмболическое состояние, не повышая при этом риск кровотечения. В определенных вариантах осуществления тромбоэмболическое состояние представляет собой тромбоз глубоких вен, венозный или артериальный тромбоз, эмболию легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз на фоне хронической болезни почек или терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD), включая тромбоз на фоне диализа, или другое прокоагулянтное состояние. В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение состоит или состоит по существу из группы конъюгата, присоединенной к 5'-концу модифицированного олигонуклеотида.

C. Некоторые целевые нуклеиновые кислоты в определенных тканях

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения содержат или состоят из олигонуклеотида, содержащего область, которая комплементарна целевой нуклеиновой кислоте, причем целевая нуклеиновая кислота экспрессируется в фармакологически релевантной ткани. В определенных вариантах осуществления фармакологически релевантные ткани представляют собой клетки и ткани, которые составляют пищеварительную и/или выделительную систему. Такие клетки и ткани включают в себя печень, почки и поджелудочную железу.

VI. Некоторые фармацевтические композиции

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в данном документе, содержат одно или более олигомерных соединений. В определенных вариантах осуществления каждое из одного или более олигомерных соединений содержит модифицированный олигонуклеотид. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит стерильный солевой раствор и одно или более олигомерных соединений. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция состоит или состоит по существу из стерильного солевого раствора и одного или более олигомерных соединений. В определенных вариантах осуществления стерильный солевой раствор представляет собой солевой раствор фармацевтической степени чистоты. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит одно или более олигомерных соединений и стерильную воду. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция состоит или состоит по существу из одного или более олигомерных соединений и стерильной воды. В определенных вариантах осуществления стерильная вода представляет собой воду фармацевтической степени чистоты. В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель представляет собой дистиллированную воду для инъекций. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит одно или более олигомерных соединений и фосфатно-солевой буфер (ФСБ). В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция состоит или состоит по существу из одного или более олигомерных соединений и ФСБ. В определенных вариантах осуществления стерильный ФСБ представляет собой ФСБ фармацевтической степени чистоты. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит одно или более олигомерных соединений и искусственную спинномозговую жидкость. В определенных вариантах осуществления стерильный ФСБ представляет собой ФСБ фармацевтической степени чистоты. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция состоит или состоит по существу из искусственной спинномозговой жидкости. В определенных вариантах осуществления искусственная спинномозговая жидкость имеет фармацевтическую степень чистоты.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат одно или более олигомерных соединений, описанных в данном документе, и одно или более вспомогательных веществ. В определенных вариантах осуществления вспомогательные вещества выбирают из воды, солевых растворов, спирта, полиэтиленгликолей, желатина, лактозы, амилазы, стеарата магния, талька, кремниевой кислоты, вязкого парафина, гидроксиметилцеллюлозы и поливинилпирролидона.

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения могут быть смешаны с фармацевтически приемлемыми активными и/или инертными веществами для получения фармацевтических композиций или составов. Композиции и способы получения фармацевтических композиций зависят от ряда критериев, включая без ограничения путь введения, степень заболевания или дозу, которую следует вводить.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие олигомерное соединение, описанное в данном документе, включают в себя любые фармацевтически приемлемые соли олигомерного соединения, сложные эфиры олигомерного соединения или соли таких сложных эфиров. В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие олигомерные соединения, содержащие один или более олигонуклеотидов, при введении животному, включая человека, способны обеспечить (прямо или косвенно) биологически активный метаболит или его

остаток. Соответственно, например, описание также относится к фармацевтически приемлемым солям олигомерных соединений, пролекарствам, фармацевтически приемлемым солям таких пролекарств и другим биоэквивалентам. Подходящие фармацевтически приемлемые соли включают в себя без ограничения соли натрия и калия. В определенных вариантах осуществления пролекарства содержат одну или более групп конъюгата, связанных с олигонуклеотидом, причем группа конъюгата расщепляется эндогенными нуклеазами в организме.

В терапии нуклеиновыми кислотами липидные фрагменты использовали различными способами. В некоторых таких способах нуклеиновую кислоту, такую как олигомерное соединение, вводят в предварительно образованные липосомы или липоплексы, полученные из смесей катионных липидов и нейтральных липидов. В определенных способах комплексы ДНК с моно- или поликатионными липидами образуются без присутствия нейтрального липида. В определенных вариантах осуществления липидный фрагмент выбирают для увеличения распределения фармацевтического агента в конкретной клетке или ткани. В определенных вариантах осуществления липидный фрагмент выбирают для увеличения распределения фармацевтического агента в жировой ткани. В определенных вариантах осуществления липидный фрагмент выбирают для увеличения распределения фармацевтического агента в мышечной ткани.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в данном документе, содержат систему доставки. Примеры систем доставки включают в себя без ограничения липосомы и эмульсии. Некоторые системы доставки полезны для приготовления определенных фармацевтических композиций, включая те, которые содержат гидрофобные соединения. В определенных вариантах осуществления используют определенные органические растворители, такие как диметилсульфоксид.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат одну или более тканеспецифических молекул доставки, предназначенных для доставки олигомерных соединений, описанных в данном документе, в конкретные типы тканей или клеток. Например, в определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции включают в себя липосомы, покрытые тканеспецифическим антителом.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат систему сорастворителей. Некоторые из таких систем сорастворителей содержат, например, бензиловый спирт, неполярное поверхностно-активное вещество, смешивающийся с водой органический полимер и водную фазу. В определенных вариантах осуществления такие системы сорастворителей используют для гидрофобных соединений. Неограничивающим примером такой системы сорастворителей является система сорастворителей VPD, которая представляет собой раствор абсолютного этанола, содержащий 3 % мас./об. бензилового спирта, 8 % мас./об. неполярного поверхностно-активного вещества Полисорбата-80™ и 65 % мас./об. полиэтиленгликоля 300. Пропорции таких систем сорастворителей можно значительно варьировать без существенного изменения их характеристик растворимости и токсичности. Кроме того, идентичность компонентов сорастворителя можно варьировать: например, вместо Полисорбата-80™ могут быть использованы другие поверхностно-активные вещества; можно варьировать размер фракции полиэтиленгликоля; другие биосовместимые полимеры могут заменить полиэтиленгликоль, *например*, поливинилпирролидон; а другие сахара или полисахариды могут заменить декстрозу.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в данном документе, получают для перорального введения. В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции получают для буккального введения. В определенных вариантах

осуществления фармацевтическую композицию получают для введения путем инъекции (*например*, внутривенной, подкожной, внутримышечной, интратекальной (IT), интрацеребровентрикулярной (ICV) и т.д.). В некоторых из таких вариантов осуществления фармацевтическая композиция содержит носитель и составлена в водном растворе, таком как вода или физиологически совместимые буферы, такие как раствор Хенкса, раствор Рингера или физиологический солевой буфер. В определенных вариантах осуществления включают другие ингредиенты (*например*, ингредиенты, которые способствуют растворимости или служат в качестве консервантов). В определенных вариантах осуществления инъецируемые суспензии получают с использованием соответствующих жидких носителей, суспендирующих агентов и тому подобного. Определенные фармацевтические композиции для инъекций представлены в единичной дозированной форме, *например*, в ампулах или в многодозовых контейнерах. Определенные фармацевтические композиции для инъекций представляют собой суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях и могут содержать вспомогательные вещества, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Некоторые растворители, подходящие для применения в фармацевтических композициях для инъекций, включают в себя без ограничения липофильные растворители и жирные масла, такие как кунжутное масло, сложные эфиры синтетических жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, и липосомы. Водные суспензии для инъекций могут содержать.

При определенных условиях определенные соединения, описанные в данном документе, действуют как кислоты. Хотя такие соединения могут быть изображены или описаны в протонированной форме (форма свободной кислоты), в ионизированной форме (форме аниона) или ионизированными и в сочетании с катионной формой (формой соли), водные растворы таких соединений существуют в равновесии среди подобных форм. Например, фосфатная связь олигонуклеотида в водном растворе существует в равновесии среди форм свободной кислоты, аниона и соли. Если не указано иное, соединения, описанные в данном документе, предназначены для включения всех подобных форм. Более того, определенные олигонуклеотиды имеют несколько таких связей, каждая их которых находится в равновесии. Таким образом, олигонуклеотиды в растворе существуют в ансамбле форм во множестве положений, все находятся в равновесии. Термин «олигонуклеотид» предназначен для включения всех таких форм. Изображенные структуры обязательно показывают одну форму. Тем не менее, если не указано иное, такие изображения также предназначены для включения соответствующих форм. В данном документе структура, изображающая свободную кислоту соединения, с последующим термином «или ее соли» однозначно включает в себя все такие формы, которые могут быть полностью или частично протонированными/депротонированными/в сочетании с катионом. В определенных случаях идентифицируют один или более конкретных катионов.

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения, описанные в данном документе, находятся в водном растворе с натрием. В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения находятся в водном растворе с калием. В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения находятся в ФСБ. В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения находятся в воде. В некоторых таких вариантах осуществления pH раствора доводят до желаемого уровня с помощью NaOH и/или HCl.

В данном документе описаны некоторые конкретные дозы. Доза может быть в форме единицы дозирования. Для ясности, доза (единица дозирования) олигомерного соединения в миллиграммах указывает на массу формы свободной кислоты олигомерного соединения. Как было описано выше, в водном растворе свободная кислота находится в равновесии с анионной формой и формой соли. Однако с целью расчета дозы

предполагается, что олигомерное соединение существует в виде свободной от растворителя, свободной от ацетата натрия, безводной, конъюгированной свободной кислоты. Например, в случае когда олигомерное соединение находится в растворе, содержащем натрий (*например*, солевой раствор), олигомерное соединение может быть частично или полностью депротонированным и в сочетании с ионами Na^+. Однако несмотря на это массу протонов учитывают в массе дозы, а массу ионов Na^+ не учитывают в массе дозы. Таким образом, например, доза, или единица дозирования, 80 мг соединения № 957943 равна количеству полностью протонированных молекул, которые весят 80 мг. Это было бы эквивалентно 84 мг свободного от растворителя, свободного от ацетата натрия, безводного катионированного соединения № 957943. В случае когда олигомерное соединение содержит конъюгат, масса конъюгата учитывается при расчете дозы такого олигомерного соединения.

VII. Определенные дозированные количества

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в данном документе, вводят в виде единицы дозирования. Единицу дозирования могут получать для инъекции. Единицу дозирования могут получать для инфузии. В определенных вариантах осуществления единица дозирования содержит олигомерное соединение, описанное в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. В определенных вариантах осуществления единица дозирования состоит или состоит по существу из олигомерного соединения, описанного в данном документе, и фармацевтически приемлемого носителя или разбавителя. В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий последовательность азотистых оснований SEQ ID NO: 3. В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение представляет собой соединение № 957943.

В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение присутствует в единице дозирования в количестве, выбранном из 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 145 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг, 200 мг, 205 мг, 210 мг, 215 мг, 220 мг, 225 мг, 230 мг, 235 мг, 240 мг, 245 мг, 250 мг, 255 мг, 260 мг, 265 мг, 270 мг, 275 мг, 280 мг, 285 мг, 290 мг, 295 мг и 300 мг. В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение присутствует в единице дозирования в количестве, выбранном из около 5 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 30 мг, около 35 мг, около 40 мг, около 45 мг, около 50 мг, около 55 мг, около 60 мг, около 65 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 85 мг, около 90 мг, около 95 мг, около 100 мг, около 105 мг, около 110 мг, около 115 мг, около 120 мг, около 125 мг, около 130 мг, около 135 мг, около 140 мг, около 145 мг, около 150 мг, около 155 мг, около 160 мг, около 165 мг, около 170 мг, около 175 мг, около 180 мг, около 185 мг, около 190 мг, около 195 мг, около 200 мг, около 205 мг, около 210 мг, около 215 мг, около 220 мг, около 225 мг, около 230 мг, около 235 мг, около 240 мг, около 245 мг, около 250 мг, около 255 мг, около 260 мг, около 265 мг, около 270 мг, около 275 мг, около 280 мг, около 285 мг, около 290 мг, около 295 мг и около 300 мг.

В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение присутствует в единице дозирования в количестве, выбранном из 20 мг, 21 мг, 22 мг, 23 мг, 24 мг, 25 мг, 26 мг, 27 мг, 28 мг, 29 мг, 30 мг, 31 мг, 32 мг, 33 мг, 34 мг, 35 мг, 36 мг, 37 мг, 38 мг, 39 мг, 40 мг, 41 мг, 42 мг, 43 мг, 44 мг, 45 мг, 46 мг, 47 мг, 48 мг, 49 мг, 50 мг, 51 мг, 52 мг, 53 мг, 54 мг, 55 мг, 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг, 60 мг, 61 мг, 62 мг, 63 мг, 64 мг, 65 мг, 66 мг, 67 мг, 68 мг, 69 мг, 70 мг, 71 мг, 72 мг, 73 мг, 74 мг, 75 мг, 76 мг, 77 мг, 78 мг, 79

мг, 80 мг, 81 мг, 82 мг, 83 мг, 84 мг, 85 мг, 86 мг, 87 мг, 88 мг, 89 мг, 90 мг, 91 мг, 92 мг, 93 мг, 94 мг, 95 мг, 96 мг, 97 мг, 98 мг, 99 мг, 100 мг, 101 мг, 102 мг, 103 мг, 104 мг, 105 мг, 106 мг, 107 мг, 108 мг, 109 мг, 110 мг, 111 мг, 112 мг, 113 мг, 114 мг, 115 мг, 116 мг, 117 мг, 118 мг, 119 мг, 120 мг, 121 мг, 122 мг, 123 мг, 124 мг, 125 мг, 126 мг, 127 мг, 128 мг, 129 мг, 130 мг, 131 мг, 132 мг, 133 мг, 134 мг, 135 мг, 136 мг, 137 мг, 138 мг, 139 мг и 140 мг. В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение присутствует в единице дозирования в количестве, выбранном из около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг, около 25 мг, около 26 мг, около 27 мг, около 28 мг, около 29 мг, около 30 мг, около 31 мг, около 32 мг, около 33 мг, около 34 мг, около 35 мг, около 36 мг, около 37 мг, около 38 мг, около 39 мг, около 40 мг, около 41 мг, около 42 мг, около 43 мг, около 44 мг, около 45 мг, около 46 мг, около 47 мг, около 48 мг, около 49 мг, около 50 мг, около 51 мг, около 52 мг, около 53 мг, около 54 мг, около 55 мг, около 56 мг, около 57 мг, около 58 мг, около 59 мг, около 60 мг, около 61 мг, около 62 мг, около 63 мг, около 64 мг, около 65 мг, около 66 мг, около 67 мг, около 68 мг, около 69 мг, около 70 мг, около 71 мг, около 72 мг, около 73 мг, около 74 мг, около 75 мг, около 76 мг, около 77 мг, около 78 мг, около 79 мг, около 80 мг, около 81 мг, около 82 мг, около 83 мг, около 84 мг, около 85 мг, около 86 мг, около 87 мг, около 88 мг, около 89 мг, около 90 мг, около 91 мг, около 92 мг, около 93 мг, около 94 мг, около 95 мг, около 96 мг, около 97 мг, около 98 мг, около 99 мг, около 100 мг, около 101 мг, около 102 мг, около 103 мг, около 104 мг, около 105 мг, около 106 мг, около 107 мг, около 108 мг, около 109 мг, около 110 мг, около 111 мг, около 112 мг, около 113 мг, около 114 мг, около 115 мг, около 116 мг, около 117 мг, около 118 мг, около 119 мг, около 120 мг, около 121 мг, около 122 мг, около 123 мг, около 124 мг, около 125 мг, около 126 мг, около 127 мг, около 128 мг, около 129 мг, около 130 мг, около 131 мг, около 132 мг, около 133 мг, около 134 мг, около 135 мг, около 136 мг, около 137 мг, около 138 мг, около 139 мг и около 140 мг.

В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение присутствует в единице дозирования в количестве, выбранном из 75,0 мг, 75,1 мг, 75,2 мг, 75,3 мг, 75,4 мг, 75,5 мг, 75,6 мг, 75,7 мг, 75,8 мг, 75,9 мг, 76,0 мг, 76,1 мг, 76,2 мг, 76,3 мг, 76,4 мг, 76,5 мг, 76,6 мг, 76,7 мг, 76,8 мг, 76,9 мг, 77,0 мг, 77,1 мг, 77,2 мг, 77,3 мг, 77,4 мг, 77,5 мг, 77,6 мг, 77,7 мг, 77,8 мг, 77,9 мг, 78,0 мг, 78,1 мг, 78,2 мг, 78,3 мг, 78,4 мг, 78,5 мг, 78,6 мг, 78,7 мг, 78,8 мг, 78,9 мг, 79,0 мг, 79,1 мг, 79,2 мг, 79,3 мг, 79,4 мг, 79,5 мг, 79,6 мг, 79,7 мг, 79,8 мг, 79,9 мг, 80,0 мг, 80,1 мг, 80,2 мг, 80,3 мг, 80,4 мг, 80,5 мг, 80,6 мг, 80,7 мг, 80,8 мг, 80,9 мг, 81,0 мг, 81,1 мг, 81,2 мг, 81,3 мг, 81,4 мг, 81,5 мг, 81,6 мг, 81,7 мг, 81,8 мг, 81,9 мг, 82,0 мг, 82,1 мг, 82,2 мг, 82,3 мг, 82,4 мг, 82,5 мг, 82,6 мг, 82,7 мг, 82,8 мг, 82,9 мг, 83,0 мг, 83,1 мг, 83,2 мг, 83,3 мг, 83,4 мг, 83,5 мг, 83,6 мг, 83,7 мг, 83,8 мг, 83,9 мг, 84,0 мг, 84,1 мг, 84,2 мг, 84,3 мг, 84,4 мг, 84,5 мг, 84,6 мг, 84,7 мг, 84,8 мг, 84,9 мг и 85,0 мг. В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение присутствует в единице дозирования в количестве, выбранном из около 75,0 мг, около 75,1 мг, около 75,2 мг, около 75,3 мг, около 75,4 мг, около 75,5 мг, около 75,6 мг, около 75,7 мг, около 75,8 мг, около 75,9 мг, около 76,0 мг, около 76,1 мг, около 76,2 мг, около 76,3 мг, около 76,4 мг, около 76,5 мг, около 76,6 мг, около 76,7 мг, около 76,8 мг, около 76,9 мг, около 77,0 мг, около 77,1 мг, около 77,2 мг, около 77,3 мг, около 77,4 мг, около 77,5 мг, около 77,6 мг, около 77,7 мг, около 77,8 мг, около 77,9 мг, около 78,0 мг, около 78,1 мг, около 78,2 мг, около 78,3 мг, около 78,4 мг, около 78,5 мг, около 78,6 мг, около 78,7 мг, около 78,8 мг, около 78,9 мг, около 79,0 мг, около 79,1 мг, около 79,2 мг, около 79,3 мг, около 79,4 мг, около 79,5 мг, около 79,6 мг, около 79,7 мг, около 79,8 мг, около 79,9 мг, около 80,0 мг, около 80,1 мг, около 80,2 мг, около 80,3 мг, около 80,4 мг, около 80,5 мг, около 80,6 мг, около 80,7 мг, около 80,8 мг, около 80,9 мг, около 81,0 мг, около 81,1 мг, около 81,2 мг, около 81,3 мг, около 81,4 мг, около 81,5 мг, около 81,6 мг, около 81,7 мг, около 81,8 мг, около 81,9 мг, около 82,0 мг, около 82,1 мг, около 82,2 мг, около 82,3 мг, около 82,4 мг, около 82,5 мг, около 82,6 мг, около

82,7 мг, около 82,8 мг, около 82,9 мг, около 83,0 мг, около 83,1 мг, около 83,2 мг, около 83,3 мг, около 83,4 мг, около 83,5 мг, около 83,6 мг, около 83,7 мг, около 83,8 мг, около 83,9 мг, около 84,0 мг, около 84,1 мг, около 84,2 мг, около 84,3 мг, около 84,4 мг, около 84,5 мг, около 84,6 мг, около 84,7 мг, около 84,8 мг, около 84,9 мг и около 85,0 мг.

В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение присутствует в единице дозирования в количестве, которое попадает в пределы диапазона. В определенных вариантах осуществления диапазон выбран из от 10 мг до 140 мг, от 10 мг до 130 мг, от 10 мг до 120 мг, от 10 мг до 110 мг, от 10 мг до 100 мг, от 10 мг до 90 мг, от 10 мг до 80 мг, от 10 мг до 70 мг, от 10 мг до 60 мг, от 10 мг до 50 мг, от 10 мг до 40 мг, от 10 мг до 30 мг, от 10 мг до 20 мг, от 20 мг до 140 мг, от 20 мг до 130 мг, от 20 мг до 120 мг, от 20 мг до 110 мг, от 20 мг до 100 мг, от 20 мг до 90 мг, от 20 мг до 80 мг, от 20 мг до 70 мг, от 20 мг до 60 мг, от 20 мг до 50 мг, от 20 мг до 40 мг, от 20 мг до 30 мг, от 30 мг до 140 мг, от 30 мг до 130 мг, от 30 мг до 120 мг, от 30 мг до 110 мг, от 30 мг до 100 мг, от 30 мг до 90 мг, от 30 мг до 80мг, от 30 мг до 70 мг, от 30 мг до 60 мг, от 30 мг до 50 мг, от 30 мг до 40 мг, от 40 мг до 140 мг, от 40 мг до 130 мг, от 40 мг до 120 мг, от 40 мг до 110 мг, от 40 мг до 100 мг, от 40 мг до 90 мг, от 40 мг до 80 мг, от 40 мг до 70 мг, от 40 мг до 60 мг, от 40 мг до 50 мг, от 50 мг до 140 мг, от 50 мг до 130 мг, от 50 мг до 120 мг, от 50 мг до 110 мг, от 50 мг до 100 мг, от 50 мг до 90 мг, от 50 мг до 80 мг, от 50 мг до 70 мг, от 50 мг до 60 мг, от 60 мг до 140 мг, от 60 мг до 130 мг, от 60 мг до 120 мг, от 60 мг до 110 мг, от 60 мг до 100 мг, от 60 мг до 90 мг, от 60 мг до 80 мг, от 60 мг до 70 мг, от 70 мг до 140 мг, от 70 мг до 130 мг, от 70 мг до 120 мг, от 70 мг до 110 мг, от 70 мг до 100 мг, от 70 мг до 90 мг, от 70 мг до 80 мг, от 80 мг до 140 мг, от 80 мг до 130 мг, от 80 мг до 120 мг, от 80 мг до 110 мг, от 80 мг до 100 мг, от 80 мг до 90 мг, от 90 мг до 140 мг, от 90 мг до 130 мг, от 90 мг до 120 мг, от 90 мг до 110 мг, от 90 мг до 100 мг, от 100 мг до 140 мг, от 100 мг до 130 мг, от 100 мг до 120 мг, от 100 мг до 110 мг, от 110 мг до 140 мг, от 110 мг до 130 мг, от 110 мг до 120 мг, от 120 мг до 140 мг, от 120 мг до 130 мг, от 130 мг до 140 мг, от 65 мг до 95 мг, от 65 мг до 90 мг, от 65 мг до 85 мг от 65 мг до 80 мг, от 65 мг до 75 мг, от 65 мг до 70 мг, от 70 мг до 95 мг, от 70 мг до 85 мг, от 70 мг до 75 мг, от 75 мг до 100 мг, от 75 мг до 95 мг, от 75 мг до 90 мг, от 75 мг до 85 мг, от 75 мг до 80 мг, от 80 мг до 95 мг, от 80 мг до 85 мг, от 85 мг до 100 мг, от 85 мг до 90 мг, от 90 мг до 95 мг, от 95 мг до 100 мг, от 80 мг до 89 мг, от 80 мг до 88 мг, от 80 мг до 87 мг, от 80 мг до 86 мг, от 80 мг до 84 мг, от 80 мг до 83 мг, от 80 мг до 82 мг, от 80 мг до 81 мг, от 81 мг до 90 мг, от 82 мг до 89 мг, от 82 мг до 88 мг, от 82 мг до 87 мг, от 82 мг до 86 мг, от 82 мг до 85 мг, от 82 мг до 84 мг, от 82 мг до 83 мг, от 83 мг до 90 мг, от 83 мг до 89 мг, от 83 мг до 88 мг, от 83 мг до 87 мг, от 83 мг до 86 мг, от 83 мг до 85 мг, от 83 мг до 84 мг, от 84 мг до 90 мг, от 84 мг до 89 мг, от 84 мг до 88 мг, от 84 мг до 87 мг, от 84 мг до 86 мг, от 84 мг до 85 мг, от 85 мг до 89 мг, от 85 мг до 88 мг, от 85 мг до 87 мг, от 85 мг до 86 мг, от 86 мг до 90 мг, от 86 мг до 89 мг, от 86 мг до 88 мг, от 86 мг до 87 мг, от 87 мг до 90 мг, от 87 мг до 89 мг, от 87 мг до 88 мг, от 88 мг до 90 мг, от 88 мг до 89 мг и от 89 мг до 90 мг.

В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение присутствует в единице дозирования в количестве, которое составляет менее чем около 300 мг, менее чем около 295 мг, менее чем около 290 мг, менее чем около 285 мг, менее чем около 280 мг, менее чем около 275 мг, менее чем около 270 мг, менее чем около 265 мг, менее чем около 260 мг, менее чем около 255 мг, менее чем около 250 мг, менее чем около 245 мг, менее чем около 240 мг, менее чем около 235 мг, менее чем около 230 мг, менее чем около 225 мг, менее чем около 220 мг, менее чем около 215 мг, менее чем около 210 мг, менее чем около 205 мг, менее чем около 200 мг, менее чем около 195 мг, менее чем около 190 мг, менее чем около 185 мг, менее чем около 180 мг, менее чем около 175 мг, менее чем около 170 мг, менее чем около 165 мг, менее чем около 160 мг, менее чем около 150 мг, менее чем около 145 мг, менее чем около 140 мг, менее чем около 135 мг, менее

чем около 130 мг, менее чем около 125 мг, менее чем около 120 мг, менее чем около 115 мг, менее чем около 110 мг, менее чем около 105 мг, менее чем около 100 мг, менее чем около 95 мг, менее чем около 90 мг, менее чем около 85 мг, менее чем около 80 мг, менее чем около 75 мг, менее чем около 70 мг, менее чем около 65 мг, менее чем около 60 мг, менее чем около 55 мг, менее чем около 50 мг, менее чем около 45 мг, менее чем около 40 мг, менее чем около 35 мг, менее чем около 30 мг, менее чем около 25 мг или менее чем около 20 мг олигомерного соединения, описанного в данном документе. Единица дозирования может содержать более чем около 5 мг или более чем около 10 мг олигомерного соединения.

В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение присутствует в единице дозирования в количестве, которое составляет менее чем 300 мг, менее чем 295 мг, менее чем 290 мг, менее чем 285 мг, менее чем 280 мг, менее чем 275 мг, менее чем 270 мг, менее чем 265 мг, менее чем 260 мг, менее чем 255 мг, менее чем 250 мг, менее чем 245 мг, менее чем 240 мг, менее чем 235 мг, менее чем 230 мг, менее чем 225 мг, менее чем 220 мг, менее чем 215 мг, менее чем 210 мг, менее чем 205 мг, менее чем 200 мг, менее чем 195 мг, менее чем 190 мг, менее чем 185 мг, менее чем 180 мг, менее чем 175 мг, менее чем 170 мг, менее чем 165 мг, менее чем 160 мг, менее чем 150 мг, менее чем 145 мг, менее чем 140 мг, менее чем 135 мг, менее чем 130 мг, менее чем 125 мг, менее чем 120 мг, менее чем 115 мг, менее чем 110 мг, менее чем 105 мг, менее чем 100 мг, менее чем 95 мг, менее чем 90 мг, менее чем 85 мг, менее чем 80 мг, менее чем 75 мг, менее чем 70 мг, менее чем 65 мг, менее чем 60 мг, менее чем 55 мг, менее чем 50 мг, менее чем 45 мг, менее чем 40 мг, менее чем 35 мг, менее чем 30 мг, менее чем 25 мг или менее чем 20 мг олигомерного соединения, описанного в данном документе. Единица дозирования может содержать более чем 5 мг или более чем 10 мг олигомерного соединения.

В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение присутствует в единице дозирования в количестве, которое составляет по меньшей мере около 10 мг, по меньшей мере около 15 мг, по меньшей мере около 20 мг, по меньшей мере около 25 мг, по меньшей мере около 30 мг, по меньшей мере около 35 мг, по меньшей мере около 40 мг, по меньшей мере около 45 мг, по меньшей мере около 50 мг, по меньшей мере около 55 мг, по меньшей мере около 60 мг, по меньшей мере около 65 мг, по меньшей мере около 70 мг, по меньшей мере около 75 мг, по меньшей мере около 80 мг, по меньшей мере около 85 мг, по меньшей мере около 90 мг, по меньшей мере около 95 мг, по меньшей мере около 100 мг, по меньшей мере около 105 мг, по меньшей мере около 115 мг, по меньшей мере около 120 мг, по меньшей мере около 125 мг, по меньшей мере около 130 мг, по меньшей мере около 135 мг, по меньшей мере около 140 мг, по меньшей мере около 145 мг или по меньшей мере около 150 мг олигомерного соединения, описанного в данном документе.

В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение присутствует в единице дозирования в количестве, которое составляет по меньшей мере 10 мг, по меньшей мере 15 мг, по меньшей мере 20 мг, по меньшей мере 25 мг, по меньшей мере 30 мг, по меньшей мере 35 мг, по меньшей мере 40 мг, по меньшей мере 45 мг, по меньшей мере 50 мг, по меньшей мере 55 мг, по меньшей мере 60 мг, по меньшей мере 65 мг, по меньшей мере 70 мг, по меньшей мере 75 мг, по меньшей мере 80 мг, по меньшей мере 85 мг, по меньшей мере 90 мг, по меньшей мере 95 мг, по меньшей мере 100 мг, по меньшей мере 105 мг, по меньшей мере 115 мг, по меньшей мере 120 мг, по меньшей мере 125 мг, по меньшей мере 130 мг, по меньшей мере 135 мг, по меньшей мере 140 мг, по меньшей мере 145 мг или по меньшей мере 150 мг олигомерного соединения, описанного в данном документе.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в данном документе, представлены в объеме раствора, содержащего олигомерное соединение и фармацевтически

приемлемый носитель или разбавитель. В определенных вариантах осуществления раствор состоит или состоит по существу из олигомерного соединения, описанного в данном документе, и фармацевтически приемлемого носителя или разбавителя. Объем может быть предоставлен в подходящем контейнере, таком как флакон или шприц. Поскольку фармацевтические композиции, описанные в данном документе, могут быть пригодны для самостоятельного введения, шприц может представлять собой предварительно заполненный шприц, шприц с автоинжектором или их комбинацию. Например, единица дозирования, описанная в данном документе, может быть представлена в виде фиксированного объема в шприце для удобного введения. В определенных вариантах осуществления объем раствора составляет 0,1 мл, 0,2 мл, 0,3 мл, 0,4 мл, 0,5 мл, 0,6 мл, 0,7 мл, 0,8 мл, 0,9 мл, 1,0 мл, 1,1 мл, 1,2 мл, 1,3 мл, 1,4 мл, 1,5 мл, 1,6 мл, 1,7 мл, 1,8 мл, 1,9 мл или 2,0 мл. В определенных вариантах осуществления объем раствора составляет около 0,1 мл, около 0,2 мл, 0,3 мл, около 0,4 мл, около 0,5 мл, около 0,6 мл, около 0,7 мл, около 0,8 мл, около 0,9 мл, около 1,0 мл, около 1,1 мл, около 1,2 мл, около 1,3 мл, около 1,4 мл, около 1,5 мл, около 1,6 мл, около 1,7 мл, 1,8 мл, 1,9 мл или около 2,0 мл. В определенных вариантах осуществления объем раствора составляет менее чем 1,0 мл, менее чем 1,5 мл или 2,0 мл. В определенных вариантах осуществления объем раствора составляет менее чем 1,0 мл. Объем менее чем 2,0 мл может быть пригодным для снижения или предотвращения боли от инъекции, нежелательных явлений в месте инъекции и подтекания в месте инъекции.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в данном документе, представлены в объеме раствора, содержащего олигомерное соединение и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, причем объем раствора составляет от 0,1 мл до 1,5 мл, от 0,1 мл до 1,4 мл, от 0,1 мл до 1,3 мл, от 0,1 мл до 1,2 мл, от 0,1 мл до 1,1 мл, от 0,1 мл до 1,0 мл, от 0,1 мл до 0,9 мл, от 0,1 мл до 0,8 мл, от 0,1 мл до 0,7 мл, от 0,1 мл до 0,6 мл, от 0,1 мл до 0,5 мл, от 0,1 мл до 0,4 мл, от 0,1 мл до 0,3 мл, от 0,1 мл до 0,2 мл, от 0,2 мл до 1,5 мл, от 0,2 мл до 1,4 мл, от 0,2 мл до 1,3 мл, от 0,2 мл до 1,2 мл, от 0,2 мл до 1,1 мл, от 0,2 мл до 1,0 мл, от 0,2 мл до 0,9 мл, от 0,2 мл до 0,8 мл, от 0,2 мл до 0,7 мл, от 0,2 мл до 0,6 мл, от 0,2 мл до 0,5 мл, от 0,2 мл до 0,4 мл, от 0,2 мл до 0,3 мл, от 0,3 мл до 1,5 мл, от 0,3 мл до 1,4 мл, от 0,3 мл до 1,3 мл, от 0,3 мл до 1,2 мл, от 0,3 мл до 1,1 мл, от 0,3 мл до 1,0 мл, от 0,3 мл до 0,9 мл, от 0,3 мл до 0,8 мл, от 0,3 мл до 0,7 мл, от 0,3 мл до 0,6 мл, от 0,3 мл до 0,5 мл, от 0,3 мл до 0,4 мл, от 0,4 мл до 1,5 мл, от 0,4 мл до 1,4 мл, от 0,4 мл до 1,3 мл, от 0,4 мл до 1,2 мл, от 0,4 мл до 1,1 мл, от 0,4 мл до 1,0 мл, от 0,4 мл до 0,9 мл, от 0,4 мл до 0,8 мл, от 0,4 мл до 0,7 мл, от 0,4 мл до 0,6 мл, от 0,4 мл до 0,5 мл, от 0,5 мл до 1,5 мл, от 0,5 мл до 1,4 мл, от 0,5 мл до 1,3 мл, от 0,5, мл до 1,2 мл, от 0,5 мл до 1,1 мл, от 0,5 мл до 1,0 мл, от 0,5 мл до 0,9 мл, от 0,5 мл до 0,8 мл, от 0,5 мл до 0,7 мл, от 0,5 мл до 0,6 мл, от 0,6 мл до 1,5 мл, от 0,6 мл до 1,4 мл, от 0,6 мл до 1,3 мл, от 0,6 мл до 1,2 мл, от 0,6 мл до 1,1 мл, от 0,6 мл до 1,0 мл, от 0,6 мл до 0,9 мл, от 0,6 мл до 0,8 мл, от 0,6 мл до 0,7 мл, от 0,7 мл, от до 1,5 мл, от 0,7 мл до 1,4 мл, от 0,7 мл до 1,3 мл, от 0,7 мл до 1,2 мл, от 0,7 мл до 1,1 мл, от 0,7 мл до 1,0 мл, от 0,7 мл до 0,9 мл, от 0,7 мл до 0,8 мл, от 0,8 мл до 1,5 мл, от 0,8 мл до 1,4 мл, от 0,8 мл до 1,3 мл, от 0,8 мл до 1,2 мл, от 0,8 мл до 1,1 мл, от 0,8 мл до 1,0 мл, 0,8 мл до 0,9 мл, от 0,9 мл, от до 1,5 мл, от 0,9 мл до 1,4 мл, от 0,9 мл до 1,3 мл, от 0,9 мл до 1,2 мл, от 0,9 мл, от до 1,1 мл, от 0,9 мл до 1,0 мл, от 1,0 мл до 1,5 мл, от 1,0 мл до 1,4 мл, от 1,0 мл до 1,3 мл, от 1,0 мл до 1,2 мл, от 1,0 мл до 1,1 мл, от 1,1 мл до 1,5 мл, от 1,1 мл до 1,4 мл, от 1,1 мл до 1,3 мл, от 1,1 мл до 1,2 мл, от 1,2 мл до 1,5 мл, от 1,2 мл до 1,4 мл, от 1,2 мл до 1,3 мл, от 1,3 мл до 1,5 мл, от 1,3 мл до 1,4 мл, 1,4 мл и 1,5 мл.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат раствор олигомерного соединения, описанного в данном документе, в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе в концентрации 5 мг/мл, 10 мг/мл, 15 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл, 35 мг/мл, 40 мг/мл, 45

мг/мл, 50 мг/мл, 55 мг/мл, 60 мг/мл, 65 мг/мл, 70 мг/мл, 75 мг/мл, 80 мг/мл, 85 мг/мл, 90 мг/мл, 95 мг/мл, 100 мг/мл, 105 мг/мл, 110 мг/мл, 115 мг/мл, 120 мг/мл, 125 мг/мл, 130 мг/мл, 135 мг/мл, 140 мг/мл, 145 мг/мл, 150 мг/мл, 155 мг/мл или 160 мг/мл. В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат раствор олигомерного соединения, описанного в данном документе, в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе в концентрации около 5 мг/мл, около 10 мг/мл, около 15 мг/мл, около 20 мг/мл, около 25 мг/мл, около 30 мг/мл, около 35 мг/мл, около 40 мг/мл, около 45 мг/мл, около 50 мг/мл, около 55 мг/мл, около 60 мг/мл, около 65 мг/мл, около 70 мг/мл, около 75 мг/мл, около 80 мг/мл, около 85 мг/мл, около 90 мг/мл, около 95 мг/мл, около 100 мг/мл, около 105 мг/мл, около 110 мг/мл, около 115 мг/мл, около 120 мг/мл, около 125 мг/мл, около 130 мг/мл, около 135 мг/мл, около 140 мг/мл, около 145 мг/мл, около 150 мг/мл, около 155 мг/мл или около 160 мг/мл.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат раствор олигомерного соединения, описанного в данном документе, в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе в концентрации 20 мг/мл, 21 мг/мл, 22 мг/мл, 23 мг/мл, 24 мг/мл, 25 мг/мл, 26 мг/мл, 27 мг/мл, 28 мг/мл, 29 мг/мл, 30 мг/мл, 31 мг/мл, 32 мг/мл, 33 мг/мл, 34 мг/мл, 35 мг/мл, 36 мг/мл, 37 мг/мл, 38 мг/мл, 39 мг/мл, 40 мг/мл, 41 мг/мл, 42 мг/мл, 43 мг/мл, 44 мг/мл, 45 мг/мл, 46 мг/мл, 47 мг/мл, 48 мг/мл, 49 мг/мл, 50 мг/мл, 51 мг/мл, 52 мг/мл, 53 мг/мл, 54 мг/мл, 55 мг/мл, 56 мг/мл, 57 мг/мл, 58 мг/мл, 59 мг/мл, 60 мг/мл, 61 мг/мл, 62 мг/мл, 63 мг/мл, 64 мг/мл, 65 мг/мл, 66 мг/мл, 67 мг/мл, 68 мг/мл, 69 мг/мл, 70 мг/мл, 71 мг/мл, 72 мг/мл, 73 мг/мл, 74 мг/мл, 75 мг/мл, 76 мг/мл, 77 мг/мл, 78 мг/мл, 79 мг/мл, 80 мг/мл, 81 мг/мл, 82 мг/мл, 83 мг/мл, 84 мг/мл, 85 мг/мл, 86 мг/мл, 87 мг/мл, 88 мг/мл, 89 мг/мл, 90 мг/мл, 91 мг/мл, 92 мг/мл, 93 мг/мл, 94 мг/мл, 95 мг/мл, 96 мг/мл, 97 мг/мл, 98 мг/мл, 99 мг/мл, 100 мг/мл, 101 мг/мл, 102 мг/мл, 103 мг/мл, 104 мг/мл, 105 мг/мл, 106 мг/мл, 107 мг/мл, 108 мг/мл, 109 мг/мл, 110 мг/мл, 111 мг/мл, 112 мг/мл, 113 мг/мл, 114 мг/мл, 115 мг/мл, 116 мг/мл, 117 мг/мл, 118 мг/мл, 119 мг/мл, 120 мг/мл, 121 мг/мл, 122 мг/мл, 123 мг/мл, 124 мг/мл, 125 мг/мл, 126 мг/мл, 127 мг/мл, 128 мг/мл, 129 мг/мл, 130 мг/мл, 131 мг/мл, 132 мг/мл, 133 мг/мл, 134 мг/мл, 135 мг/мл, 136 мг/мл, 137 мг/мл, 138 мг/мл, 139 мг/мл и 140 мг/мл. В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение присутствует в единице дозирования в количестве, выбранном из около 20 мг/мл, около 21 мг/мл, около 22 мг/мл, около 23 мг/мл, около 24 мг/мл, около 25 мг/мл, около 26 мг/мл, около 27 мг/мл, около 28 мг/мл, около 29 мг/мл, около 30 мг/мл, около 31 мг/мл, около 32 мг/мл, около 33 мг/мл, около 34 мг/мл, около 35 мг/мл, около 36 мг/мл, около 37 мг/мл, около 38 мг/мл, около 39 мг/мл, около 40 мг/мл, около 41 мг/мл, около 42 мг/мл, около 43 мг/мл, около 44 мг/мл, около 45 мг/мл, около 46 мг/мл, около 47 мг/мл, около 48 мг/мл, около 49 мг/мл, около 50 мг/мл, около 51 мг/мл, около 52 мг/мл, около 53 мг/мл, около 54 мг/мл, около 55 мг/мл, около 56 мг/мл, около 57 мг/мл, около 58 мг/мл, около 59 мг/мл, около 60 мг/мл, около 61 мг/мл, около 62 мг/мл, около 63 мг/мл, около 64 мг/мл, около 65 мг/мл, около 66 мг/мл, около 67 мг/мл, около 68 мг/мл, около 69 мг/мл, около 70 мг/мл, около 71 мг/мл, около 72 мг/мл, около 73 мг/мл, около 74 мг/мл, около 75 мг/мл, около 76 мг/мл, около 77 мг/мл, около 78 мг/мл, около 79 мг/мл, около 80 мг/мл, около 81 мг/мл, около 82 мг/мл, около 83 мг/мл, около 84 мг/мл, около 85 мг/мл, около 86 мг/мл, около 87 мг/мл, около 88 мг/мл, около 89 мг/мл, около 90 мг/мл, около 91 мг/мл, около 92 мг/мл, около 93 мг/мл, около 94 мг/мл, около 95 мг/мл, около 96 мг/мл, около 97 мг/мл, около 98 мг/мл, около 99 мг/мл, около 100 мг/мл, около 101 мг/мл, около 102 мг/мл, около 103 мг/мл, около 104 мг/мл, около 105 мг/мл, около 106 мг/мл, около 107 мг/мл, около 108 мг/мл, около 109 мг/мл, около 110 мг/мл, около 111 мг/мл, около 112 мг/мл, около 113 мг/мл, около 114 мг/мл, около 115 мг/мл, около 116 мг/мл, около 117 мг/мл, около 118 мг/мл, около 119 мг/мл, около 120 мг/мл, около 121 мг/мл, около 122 мг/мл, около 123 мг/мл, около 124 мг/мл, около 125 мг/мл, около 126 мг/мл, около 127

мг/мл, около 128 мг/мл, около 129 мг/мл, около 130 мг/мл, около 131 мг/мл, около 132 мг/мл, около 133 мг/мл, около 134 мг/мл, около 135 мг/мл, около 136 мг/мл, около 137 мг/мл, около 138 мг/мл, около 139 мг/мл и около 140 мг/мл.

В определенных вариантах осуществленияфармацевтические композиции содержат раствор олигомерного соединения,описанного в данном документе, в фармацевтически приемлемом носителе илиразбавителе в концентрации от 20 мг/мл до 180 мг/мл, от 20 мг/мл до 170 мг/мл, от 20 мг/мл до 160 мг/мл, от 20 мг/мл до 150 мг/мл, от 20 мг/мл до 140 мг/мл, от 20 мг/мл до 130 мг/мл, от 20 мг/мл до 120 мг/мл, от 20 мг/мл до 110 мг/мл, от 20 мг/мл до 100 мг/мл, от 20 мг/мл до 90 мг/мл, от 20 мг/мл до 80 мг/мл, от 20 мг/мл до 70 мг/мл, от 20 мг/мл до 60 мг/мл, от 20 мг/мл до 50 мг/мл, от 20 мг/мл до 40 мг/мл, от 20 мг/мл до 30 мг/мл, от 30 мг/мл до 180 мг/мл, от 30 мг/мл до 170 мг/мл, от 30 мг/мл до 160 мг/мл, от 30 мг/мл до 150 мг/мл, от 30 мг/мл до 140 мг/мл, от 30 мг/мл до 130 мг/мл, от 30 мг/мл до 120 мг/мл, от 30 мг/мл до 110 мг/мл, от 30 мг/мл до 100 мг/мл, от 30 мг/мл до 90 мг/мл, от 30 мг/мл до 80 мг/мл, от 30 мг/мл до 70 мг/мл, от 30 мг/мл до 60 мг/мл, от 30 мг/мл до 50 мг/мл, от 30 мг/мл до 40 мг/мл, от 40 мг/мл до 180 мг/мл, от 40 мг/мл до 170 мг/мл, от 40 мг/мл до 160 мг/мл, от 40 мг/мл до 150 мг/мл, от 40 мг/мл до 140 мг/мл, от 40 мг/мл до 130 мг/мл, от 40 мг/мл до 120 мг/мл, от 40 мг/мл до 110 мг/мл, от 40 мг/мл до 100 мг/мл, от 40 мг/мл до 90 мг/мл, от 40 мг/мл до 80 мг/мл, от 40 мг/мл до 70 мг/мл, от 40 мг/мл до 60 мг/мл, от 40 мг/мл до 50 мг/мл, от 50 мг/мл до 180 мг/мл, от 50 мг/мл до 170 мг/мл, от 50 мг/мл до 160 мг/мл, от 50 мг/мл до 150 мг/мл, от 50 мг/мл до 140 мг/мл, от 50 мг/мл до 130 мг/мл, от 50 мг/мл до 120 мг/мл, от 50 мг/мл до 110 мг/мл, от 50 мг/мл до 100 мг/мл, от 50 мг/мл до 90 мг/мл, от 50 мг/мл до 80 мг/мл, от 50 мг/мл до 70 мг/мл, от 50 мг/мл до 60 мг/мл, от 60 мг/мл до 180 мг/мл, от 60 мг/мл до 170 мг/мл, от 60 мг/мл до 160 мг/мл, от 60 мг/мл до 150 мг/мл, от 60 мг/мл до 140 мг/мл, от 60 мг/мл до 130 мг/мл, от 60 мг/мл до 120 мг/мл, от 60 мг/мл до 110 мг/мл, от 60 мг/мл до 100 мг/мл, от 60 мг/мл до 90 мг/мл, от 60 мг/мл до 80 мг/мл, от 60 мг/мл до 70 мг/мл, от 70 мг/мл до 180 мг/мл, от 70 мг/мл до 170 мг/мл, от 70 мг/мл до 160 мг/мл, от 70 мг/мл до 150 мг/мл, от 70 мг/мл до 140 мг/мл, от 70 мг/мл до 130 мг/мл, от 70 мг/мл до 120 мг/мл, от 70 мг/мл до 110 мг/мл, от 70 мг/мл до 100 мг/мл, от 70 мг/мл до 90 мг/мл, от 70 мг/мл до 80 мг/мл, от 80 мг/мл до 180 мг/мл, от 80 мг/мл до 170 мг/мл, от 80 мг/мл до 160 мг/мл, от 80 мг/мл до 150 мг/мл, от 80 мг/мл до 140 мг/мл, от 80 мг/мл до 130 мг/мл, от 80 мг/мл до 120 мг/мл, от 80 мг/мл до 110 мг/мл, от 80 мг/мл до 100 мг/мл, от 80 мг/мл до 90 мг/мл, от 90 мг/мл до 180 мг/мл, от 90 мг/мл до 170 мг/мл, от 90 мг/мл до 160 мг/мл, от 90 мг/мл до 150 мг/мл, от 90 мг/мл до 140 мг/мл, от 90 мг/мл до 130 мг/мл, от 90 мг/мл до 120 мг/мл, от 90 мг/мл до 110 мг/мл, от 90 мг/мл до 100 мг/мл, от 100 мг/мл до 180 мг/мл, от 100 мг/мл до 170 мг/мл, от 100 мг/мл до 160 мг/мл, от 100 мг/мл до 150 мг/мл, от 100 мг/мл до 140 мг/мл, от 100 мг/мл до 130 мг/мл, от 100 мг/мл до 120 мг/мл, от 100 мг/мл до 110 мг/мл, от 110 мг/мл до 180 мг/мл, от 110 мг/мл до 170 мг/мл, от 110 мг/мл до 160 мг/мл, от 110 мг/мл до 150 мг/мл, от 110 мг/мл до 140 мг/мл, от 110 мг/мл до 130 мг/мл, от 110 мг/мл до 120 мг/мл, от 120 мг/мл до 180 мг/мл, от 120 мг/мл до 170 мг/мл, от 120 мг/мл до 160 мг/мл, от 120 мг/мл до 150 мг/мл, от 120 мг/мл до 140 мг/мл, от 120 мг/мл до 130 мг/мл, от 130 мг/мл до 180 мг/мл, от 130 мг/мл до 170 мг/мл, от 130 мг/мл до 160 мг/мл, от 130 мг/мл до 150 мг/мл, от 130 мг/мл до 140 мг/мл, от 140 мг/мл до 180 мг/мл, от 140 мг/мл до 170 мг/мл, от 140 мг/мл до 160 мг/мл, от 140 мг/мл до 150 мг/мл, от 150 мг/мл до 180 мг/мл, от 150 мг/мл до 170 мг/мл, от 150 мг/мл до 160 мг/мл, от 160 мг/мл до 180 мг/мл, от 160 мг/мл до 170 мг/мл или от 170 мг/мл до 180 мг/мл.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в данном документе, содержат стерильное лиофилизированное олигомерное соединение, которое можно восстановить подходящим разбавителем для инъекции. В определенных вариантах осуществления фармацевтические

композиции, описанные в данном документе, состоят или состоят по существу из стерильного лиофилизированного олигомерного соединения, которое можно восстановить подходящим разбавителем для инъекции. В определенных вариантах осуществления восстановленный продукт вводят в виде подкожной инъекции после разбавления. В определенных вариантах осуществления стерильное лиофилизированное олигомерное соединение может состоять из олигомерного соединения, которое было получено в дистиллированной воде для инъекции, доведено до pH 7,0-9,0 кислотой или основанием во время получения, а затем лиофилизировано. Стерильное лиофилизированное олигомерное соединение может быть упаковано в прозрачный стеклянный флакон типа I (обработанный сульфатом аммония), закрыто бромбутилкаучук пробкой и запечатано алюминиевым колпачком FLIP-OFF®. В определенных вариантах осуществления стерильное лиофилизированное олигомерное соединение содержит соединение № 957943. В определенных вариантах осуществления стерильное лиофилизированное олигомерное соединение состоит или состоит по существу из соединения № 957943.

VIII. Определенные режимы дозирования

Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, могут быть пригодны для острого лечения, временного лечения, продолжающегося (профилактического) лечения, хронического лечения или их комбинации. В определенных вариантах осуществления способы включают в себя непрерывное введение фармацевтической композиции, описанной в данном документе, в качестве профилактической меры. В определенных вариантах осуществления способы включают в себя временное введение фармацевтической композиции, описанной в данном документе. Например, способы могут включать в себя введение фармацевтической композиции, описанной в данном документе, животному в течение 24 часов с момента появления у животного тромбоэмболического явления. В определенных вариантах осуществления способы включают в себя введение фармацевтической композиции, описанной в данном документе, животному до операции, во время операции, после операции или их комбинацию. В определенных вариантах осуществления способы включают в себя профилактическое введение фармацевтической композиции, описанной в данном документе, на ежемесячной основе животному с заболеванием или состоянием, связанным с FXI, которое имеет риск развития тромботического явления. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение № 957943. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция состоит или состоит по существу из соединения № 957943 и фармацевтически приемлемого носителя или разбавителя.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в данном документе, пригодны для лечения животного с заболеванием или состоянием, связанным с FXI. В определенных вариантах осуществления способы включают в себя введение фармацевтической композиции, описанной в данном документе, животному только один раз. В определенных вариантах осуществления способы включают в себя введение фармацевтической композиции, описанной в данном документе, животному по меньшей мере два раза. В определенных вариантах осуществления способы включают в себя введение фармацевтической композиции, описанной в данном документе, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 8 или по меньшей мере 10 раз. В определенных вариантах осуществления способы включают в себя введение фармацевтической композиции, описанной в данном документе, менее чем 20 раз, менее чем 15 раз, менее чем 10 раз или менее чем 5 раз.

В определенных вариантах осуществления способы включают в себя введение животному первой дозы и второй дозы олигомерного соединения, описанного в данном документе. В определенных вариантах

осуществления первая доза и вторая доза являются одинаковыми. В определенных вариантах осуществления первая доза и вторая доза являются различными. В определенных вариантах осуществления первая доза больше, чем вторая доза. В определенных вариантах осуществления вторая доза больше, чем первая доза. В определенных вариантах осуществления первая доза по меньшей мере на 10 %, по меньшей мере на 20 %, по меньшей мере на 30 %, по меньшей мере на 40 %, по меньшей мере на 50 %, по меньшей мере на 60 %, по меньшей мере на 70 %, по меньшей мере на 80 %, по меньшей мере на 90 % или по меньшей мере на 100 % больше, чем вторая доза. В определенных вариантах осуществления вторая доза по меньшей мере на 10 %, по меньшей мере на 20 %, по меньшей мере на 30 %, по меньшей мере на 40 %, по меньшей мере на 50 %, по меньшей мере на 60 %, по меньшей мере на 70 %, по меньшей мере на 80 %, по меньшей мере на 90 % или по меньшей мере на 100 % больше, чем первая доза. В определенных вариантах осуществления первая доза и вторая доза разделены 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 или 40 днями. В определенных вариантах осуществления первая доза и вторая доза разделены 1, 2, 3, 4, 5 или 6 месяцами. В определенных вариантах осуществления первая доза и вторая доза разделены 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40 днями. В определенных вариантах осуществления первая доза и вторая доза разделены периодом от 20 до 40 дней, от 22 до 38 дней, от 24 до 36 дней, от 26 до 34 дней, от 27 до 32 дней, от 28 до 32 дней или от 29 до 31 дня. В определенных вариантах осуществления первая доза и вторая доза разделены 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 неделями. В определенных вариантах осуществления первая доза и вторая доза разделены периодом от 1 до 2 дней, от 2 до 4 дней, от 3 до 5 дней, от 4 до 6 дней, от 5 до 7 дней, от 6 до 8 дней, от 7 до 9 дней, от 8 до 10 дней, от 9 до 11 дней, от 10 до 12 дней, от 11 до 13 дней, от 12 до 14 дней, от 13 до 15 дней, от 14 до 16 дней, от 15 до 17 дней, от 16 до 18 дней, от 17 до 19 дней или от 18 до 20 дней.

В определенных вариантах осуществления способы включают в себя введение фармацевтической композиции, описанной в данном документе, ежемесячно или приблизительно ежемесячно. В определенных вариантах осуществления способы включают в себя введение композиции, описанной в данном документе, животному ежемесячно или приблизительно ежемесячно в течение по меньшей мере двух месяцев, по меньшей мере трех месяцев, по меньшей мере четырех месяцев, по меньшей мере пяти месяцев или по меньшей мере шести месяцев. В определенных вариантах осуществления способы включают в себя введение фармацевтической композиции, описанной в данном документе, еженедельно или приблизительно еженедельно. В определенных вариантах осуществления способы включают в себя введение композиции, описанной в данном документе, животному еженедельно или приблизительно еженедельно в течение менее чем 2 недель, менее чем 3 недель, менее чем 4 недель, менее чем 5 недель, менее чем 6 недель, менее чем 8 недель, менее чем 12 недель, менее чем 16 недель или менее чем 20 недель.

В определенных вариантах осуществления способы включают в себя введение олигомерного соединения в соответствии с первым режимом дозирования и затем введение олигомерного соединения в соответствии со вторым режимом дозирования. В определенных вариантах осуществления первый режим дозирования включает в себя введение олигомерного соединения в первой дозе и с первой частотой, а второй режим дозирования включает в себя введение олигомерного соединения во второй дозе и со второй частотой. В определенных вариантах осуществления первая частота выше, чем вторая частота. В качестве неограничивающего примера, первая частота может быть выше, чем один раз в месяц (2 раза, 3 раза или 4 раза в месяц), а вторая частота может быть один раз в месяц. В определенных вариантах осуществления первая частота ниже, чем вторая частота. В определенных вариантах осуществления первая доза больше, чем вторая доза, а первая частота выше, чем вторая частота. В определенных вариантах осуществления первая доза меньше, чем вторая доза, а первая частота выше, чем вторая частота. В определенных вариантах

осуществления первая доза больше, чем вторая доза, а первая частота ниже, чем вторая частота. В определенных вариантах осуществления первая доза меньше, чем вторая доза, а первая частота ниже, чем вторая частота. В определенных вариантах осуществления первая доза и вторая доза являются одинаковыми, а первая частота выше, чем вторая частота. В определенных вариантах осуществления первая доза и вторая доза являются одинаковыми, а первая частота ниже, чем вторая частота. В определенных вариантах осуществления первая доза больше, чем вторая доза, а первая частота и вторая частота являются одинаковыми. В определенных вариантах осуществления первая доза меньше, чем вторая доза, а первая частота и вторая частота являются одинаковыми. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере одна из первой частоты и второй частоты выбраны из приблизительно каждые 5 дней, приблизительно каждые 10 дней, приблизительно каждые 15 дней, приблизительно каждые 20 дней, приблизительно каждые 25 дней, приблизительно каждые 30 дней, приблизительно каждые 35 дней или приблизительно каждые 40 дней. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере одна из первой частоты и второй частоты является ежемесячно. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере одна из первой частоты и второй частоты является еженедельно. В определенных вариантах осуществления первая доза по меньшей мере на 10 %, по меньшей мере на 20 %, по меньшей мере на 30 %, по меньшей мере на 40 %, по меньшей мере на 50 %, по меньшей мере на 60 %, по меньшей мере на 70 %, по меньшей мере на 80 %, по меньшей мере на 90 % или по меньшей мере на 100 % больше, чем вторая доза. В определенных вариантах осуществления вторая доза по меньшей мере на 10 %, по меньшей мере на 20 %, по меньшей мере на 30 %, по меньшей мере на 40 %, по меньшей мере на 50 %, по меньшей мере на 60 %, по меньшей мере на 70 %, по меньшей мере на 80 %, по меньшей мере на 90 % или по меньшей мере на 100 % больше, чем первая доза.

В определенных вариантах осуществления способы включают в себя субъекта-человека, который самостоятельно вводит себе фармацевтическую композицию, описанную в данном документе. В определенных вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, включают в себя субъекта-человека, который самостоятельно вводит себе фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, путем подкожной инъекции. В определенных вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, включают в себя самостоятельное введение ежемесячно. В целом, фармацевтические композиции, описанные в данном документе, получают для подкожного введения, и разовая доза может быть получена путем однократной инъекции, что делает такие фармацевтические композиции пригодными для самостоятельного введения. Однократная инъекция возможна благодаря тому, что олигомерные соединения, описанные в данном документе, являются высокоэффективными, и для получения единицы дозирования необходимо растворить только небольшое количество в небольшом объеме носителя или разбавителя. Благодаря активности и эффективности олигомерных соединений, описанных в данном документе, в определенных вариантах осуществления животному может быть достаточно получать одну дозу ежемесячно, чтобы достичь терапевтического эффекта. Такие режимы дозирования, которые обеспечивают самостоятельное введение на ежемесячной основе, являются желательными для пациентов по сравнению с режимами дозирования других видов терапии, нацеленных на лечение субъектов с заболеванием или состоянием, связанным с FXI, последние из которых могут требовать проведения внутривенной инъекции в медицинском учреждении и более частого введения.

В определенных вариантах осуществления введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, как описано в данном документе, сопровождается отслеживанием количества РНК FXI, количества белка FXI и/или активности FXI в плазме или сыворотке животного с целью определить реакцию животного на введение фармацевтической композиции. Реакция животного на

введение фармацевтической композиции может быть использована врачом для определения количества и продолжительности терапевтического вмешательства.

IX. Определенные виды комбинированной терапии

В определенных вариантах осуществления способы включают в себя совместное введение одной или более фармацевтических композиций, описанных в данном документе, с одним или более других фармацевтических агентов. В определенных вариантах осуществления такие один или более других фармацевтических агентов разработаны для лечения такого же заболевания или состояния, что и одна или более фармацевтических композиций, описанных в данном документе. В определенных вариантах осуществления такие один или более других фармацевтических агентов разработаны для лечения не такого заболевания или состояния, как одна или более фармацевтических композиций, описанных в данном документе. В определенных вариантах осуществления такие один или более других фармацевтических агентов разработаны для лечения нежелательного побочного эффекта одной или более фармацевтических композиций, описанных в данном документе. В определенных вариантах осуществления способы включают в себя совместное введение одной или более фармацевтических композиций, описанных в данном документе, с одним или более других фармацевтических агентов для лечения нежелательного эффекта другой фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления способы включают в себя совместное введение одной или более фармацевтических композиций, описанных в данном документе, с одним или более других фармацевтических агентов для получения сочетанного эффекта. В определенных вариантах осуществления способы включают в себя совместное введение одной или более фармацевтических композиций, описанных в данном документе, с одним или более других фармацевтических агентов для получения синергетического эффекта. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение № 957943. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция состоит или состоит по существу из соединения № 957943 и фармацевтически приемлемого носителя или разбавителя.

В определенных вариантах осуществления способы включают в себя совместное введение одной или более фармацевтических композиций, описанных в данном документе, с одним или более других фармацевтических агентов в одно и то же время. В определенных вариантах осуществления способы включают в себя совместное введение одной или более фармацевтических композиций, описанных в данном документе, с одним или более других фармацевтических агентов в разное время. В определенных вариантах осуществления одну или более фармацевтических композиций, описанных в данном документе, и один или более других фармацевтических агентов получают вместе в одном составе. В определенных вариантах осуществления одну или более фармацевтических композиций, описанных в данном документе, и один или более других фармацевтических агентов получают отдельно.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические агенты, которые могут вводиться совместно с фармацевтической композицией, описанной в данном документе, включают в себя антикоагулянтные или антитромбоцитарные агенты. В определенных вариантах осуществления фармацевтические агенты, которые могут вводиться совместно с фармацевтической композицией, описанной в данном документе, включают в себя НПВП/ингибиторы циклооксигеназы, такие как аспирин. В определенных вариантах осуществления фармацевтические агенты, которые могут вводиться совместно с фармацевтической композицией, описанной в данном документе, включают в себя ингибиторы рецептора аденозиндифосфата (АДФ), такие как клопидогрел (PLAVIX) и тиклопидин (TICLID). В определенных

вариантах осуществления фармацевтические агенты, которые могут вводиться совместно с фармацевтической композицией, описанной в данном документе, включают в себя ингибиторы фосфодиэстеразы, такие как цилостазол (PLETAL). В определенных вариантах осуществления фармацевтические агенты, которые могут вводиться совместно с фармацевтической композицией, описанной в данном документе, включают в себя ингибиторы гликопротеина IIB/IIIA, такие как абциксимаб (REOPRO), эптифибатид (INTEGRILIN), тирофибан (AGGRASTAT) и дефибротид. В определенных вариантах осуществления фармацевтические агенты, которые могут вводиться совместно с фармацевтической композицией, описанной в данном документе, включают в себя ингибиторы обратного захвата аденозина, такие как дипиридамол (PERSANTINE). В определенных вариантах осуществления фармацевтические агенты, которые могут вводиться совместно с фармацевтической композицией, описанной в данном документе, включают в себя без ограничения варфарин (и родственные кумарины), гепарин, прямые ингибиторы тромбина (такие как лепирудин, бивалирудин), апиксабан, LOVENOX (эноксапарин) и низкомолекулярные соединения, которые непосредственно влияют на ферментативную активность конкретных факторов свертывания крови (*например*, ривароксабан, который влияет на фактор Xa). В определенных вариантах осуществления антикоагулянтный или антитромбоцитарный агент вводят перед введением фармацевтической композиции, описанной в данном документе. В определенных вариантах осуществления антикоагулянтный или антитромбоцитарный агент вводят после введения фармацевтической композиции, описанной в данном документе. В определенных вариантах осуществления антикоагулянтный или антитромбоцитарный агент вводят одновременно с фармацевтической композицией, описанной в данном документе. В определенных вариантах осуществления единица дозирования совместно вводимого антикоагулянтного или антитромбоцитарного агента равна единице дозирования, которую вводили бы, если бы антикоагулянтный или антитромбоцитарный агент вводили отдельно. В определенных вариантах осуществления единица дозирования совместно вводимого антикоагулянтного или антитромбоцитарного агента меньше, чем единица дозирования, которую вводили бы, если бы антикоагулянтный или антитромбоцитарный агент вводили отдельно. В определенных вариантах осуществления единица дозирования совместно введенного антикоагулянтного или антитромбоцитарного агента больше, чем единица дозирования, которую вводили бы, если бы антикоагулянтный или антитромбоцитарный агент вводили отдельно.

В определенных вариантах осуществления способы могут включать в себя совместное введение фармацевтической композиции, описанной в данном документе, с противовоспалительным агентом. В определенных вариантах осуществления противовоспалительный агент модифицирует симптом воспалительного заболевания или состояния. В определенных вариантах осуществления противовоспалительный агент модифицирует прогрессирование воспалительного заболевания или состояния. Неограничивающими примерами воспалительных заболеваний и состояний являются аутоиммунные заболевания (*например*, артрит, колит или диабет), травма, операция, сепсис, аллергическое воспаление и астма. Неограничивающие примеры противовоспалительных агентов включают в себя без ограничения метотрексат, абатацепт, инфликсимаб, циклофосфамид, азатиоприн, кортикостероиды, циклоспорин A, аминосалицилаты, сульфасалазин, гидроксихлорохин, лефлуномид, этанерцепт, эфализумаб, 6-меркаптопурин (6-MP) и фактор некроза опухоли альфа (TNF-альфа), а также другие блокаторы или антагонисты цитокинов. В определенных вариантах осуществления противовоспалительный агент включает в себя нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП). В определенных вариантах осуществления НПВП снижают воспалительные реакции у животного. НПВП включают в себя без

ограничения ацетилсалициловую кислоту, салицилат холина и магния, дифлунизал, салицилат магния, сальсалат, салицилат натрия, диклофенак, этодолак, фенопрофен, флурбипрофен, индометацин, кетопрофен, кеторолак, меклофенамат, напроксен, набуметон, фенилбутазон, пироксикам, сулиндак, толметин, ацетаминофен, ибупрофен, ингибиторы Cox-2, мелоксикам и трамадол. В определенных вариантах осуществления способы включают в себя введение фармацевтической композиции, описанной в данном документе, и противовоспалительного агента одновременно или последовательно. В определенных вариантах осуществления способы включают в себя введение противовоспалительного агента перед введением фармацевтической композиции, описанной в данном документе. В определенных вариантах осуществления способы включают в себя введение противовоспалительного агента после введения фармацевтической композиции, описанной в данном документе. В определенных вариантах осуществления способы включают в себя введение противовоспалительного агента и фармацевтической композиции, описанной в данном документе, в одно и то же время. В определенных вариантах осуществления единица дозирования совместно вводимого противовоспалительного агента равна единице дозирования, которую вводили бы, если бы противовоспалительный агент вводили отдельно. В определенных вариантах осуществления единица дозирования совместно вводимого противовоспалительного агента меньше, чем единица дозирования, которую вводили бы, если бы противовоспалительный агент вводили отдельно. В определенных вариантах осуществления единица дозирования совместно вводимого противовоспалительного агента больше, чем единица дозирования, которую вводили бы, если бы антикоагулянтный или антитромбоцитарный агент вводили отдельно.

В определенных вариантах осуществления совместное введение второго фармацевтического агента усиливает антикоагулянтный или противовоспалительный эффект фармацевтической композиции, описанной в данном документе, так что совместное введение двух агентов дает такой антикоагулянтный или противовоспалительный эффект, который сильнее, чем эффект от введения фармацевтической композиции, описанной в данном документе. В определенных вариантах осуществления совместное введение дает такой антикоагулянтный или противовоспалительный эффект, который представляет собой совокупный эффект от двух агентов, вводимых отдельно. В определенных вариантах осуществления совместное введение дает такой антикоагулянтный или противовоспалительный эффект, который представляет собой сверхаддитивный эффект от двух агентов, вводимых отдельно. В определенных вариантах осуществления совместное введение второго фармацевтического агента повышает антитромботическую активность или противовоспалительную активность фармацевтической композиции по сравнению с активностью, обеспечиваемой одной фармацевтической композицией, не повышая при этом риск кровотечения.

В определенных вариантах осуществления способы включают в себя совместное введение фармацевтической композиции, описанной в данном документе, и антитромбоцитарной терапии животному, нуждающемуся в этом. В определенных вариантах осуществления животное, нуждающееся в этом, может представлять собой животное, имеющее состояние, выбранное из тромбоэмболии, фибрилляции предсердий, нарушения функции клапанов сердца, порока клапанов сердца, инсульта, ишемической болезни сердца (ИБС) и механического клапана сердца, а также их комбинаций. В определенных вариантах осуществления введение фармацевтической композиции, описанной в данном документе, в комбинации с антитромбоцитарной терапией приводит к крайне незначительному детектируемому повышению риска кровотечения по сравнению с одной антитромбоцитарной терапией. В определенных вариантах осуществления профиль риска или показатели риска не меняются при проведении одной антитромбоцитарной терапии.

В определенных вариантах осуществления способы включают в себя введение фармацевтической композиции, описанной в данном документе, пациенту на диализе, включая без ограничения животному с терминальной стадией почечной недостаточности (ESRD) или хронической болезнью почек (ХБП), причем животному совместно вводят по меньшей мере один фармацевтический агент, выбранный из гепарина, эритропоэтина, дарбопоэтина, железа, витамина D или его аналогов, фосфат-связывающих препаратов и их комбинаций. В определенных вариантах осуществления животное находится на диализе. В определенных вариантах осуществления фармацевтический агент вводят в дозе, которая не отличается от сравнительной дозы, которую назначили бы в случае отсутствия введения фармацевтической композиции.

X. Определенные показания

В определенных вариантах осуществления способы включают в себя введение фармацевтической композиции, описанной в данном документе, животному с тромбоэмболическим состоянием. В определенных вариантах осуществления способы включают в себя введение фармацевтической композиции, описанной в данном документе, животному, имеющему риск развития тромбоэмболического состояния. Тромбоэмболические состояния включают в себя без ограничения тромбоз, эмболию, тромбоэмболию, инфаркт, тромбоз глубоких вен, эмболию легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт и ишемическую болезнь сердца (ИБС). Факторы риска развития тромбоэмболического состояния включают в себя генетический фактор, ситуационный фактор, фактор болезни, фактор окружающей среды или их комбинацию. В определенных вариантах осуществления такие факторы включают в себя без ограничения операцию, рак, злокачественное новообразование, беременность, старший возраст, применение оральных контрацептивов, ограниченную подвижность, включая связанную с перемещениями ограниченную подвижность, сепсис, наличие механического клапана сердца, порок клапанов сердца, фибрилляцию предсердий, атеросклеротическую фибрилляцию предсердий, генетическую предрасположенность, антифосфолипидный синдром, а также наследственные или приобретенные протромботические нарушения свертывания крови, такие как лейденовская мутация фактора V. Идентификация животного, имеющего риск развития тромбоэмболического состояния, может быть выполнена любым способом, включая оценку истории болезни животного и стандартные клинические тесты и оценки. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение № 957943. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция состоит или состоит по существу из соединения № 957943 и фармацевтически приемлемого носителя или разбавителя.

В определенных вариантах осуществления способы включают в себя введение фармацевтической композиции, описанной в данном документе, животному с заболеванием или состоянием почек. В определенных вариантах осуществления состояние представляет собой нефротоксическое воздействие лекарственного препарата. В определенных вариантах осуществления состояние представляет собой генетическую мальформацию или порок развития почки, например, такие, которые вызваны кистозной болезнью почек. Неограничивающие примеры кистозных болезней почек включают в себя аутосомно-доминантную поликистозную болезнь почек, аутосомно-рецессивную поликистозную болезнь почек, медуллярную кистозную болезнь почек и гломерулокистозную болезнь почек. В определенных вариантах осуществления состояние представляет собой первичный или вторичный везикоуретеральный рефлюкс. В определенных вариантах осуществления состояние представляет собой стриктуру уретры. В определенных вариантах осуществления состояние представляет собой первичный или вторичный нефротический синдром. В определенных вариантах осуществления состояние представляет собой первичный или

вторичный гломерулонефрит. В определенных вариантах осуществления состояние представляет собой волчаночный нефрит, гигантоклеточный артериит, хроническую обструкцию мочевыводящих путей или нефролитиаз. В определенных вариантах осуществления состояние представляет собой почечную недостаточность. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой хроническую болезнь почек (ХБП). В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой терминальную стадию почечной недостаточности (ESRD). В определенных вариантах осуществления животное представляет собой субъекта-человека, имеющего риск развития ХБП или ESRD. Субъекты, имеющие риск развития ХБП или ESRD, включают в себя субъектов-людей, которые курят, имеют ожирение (*например*, индекс массы тела выше 30), гипертонию, сахарный диабет, находятся на диализе или имеют комбинацию из вышеперечисленного. В некоторых вариантах осуществления субъект-человек является пациентом на диализе. Пациент на диализе мог находиться на диализе ранее, может находиться на диализе, будет находиться на диализе или имеет комбинацию из вышеперечисленного. В некоторых вариантах осуществления субъект-человек является пациентом на диализе с ESRD или ХБП. Пациенты на диализе могут иметь высокий риск развития тромботических явлений. Пациенты на диализе также могут иметь риск развития кровотечений. Например, кровеносные сосуды пациентов с ESRD могут быть повреждены, что приведет к повышенному риску развития тромботического явления или геморрагического явления. Таким образом, пациенты на диализе могут получить пользу от терапевтических агентов, которые являются антикоагуляционными, однако не повышают риск кровотечения, таких как фармацевтические композиции, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение № 957943. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция состоит или состоит по существу из соединения № 957943 и фармацевтически приемлемого носителя или разбавителя.

В определенных вариантах осуществления способы включают в себя введение фармацевтической композиции, описанной в данном документе, животному, которого идентифицировали как нуждающееся в антикоагулянтной терапии. Примеры таких животных включают в себя без ограничения животных, подвергающихся обширному ортопедическому оперативному вмешательству (*например*, замена тазобедренного/коленного сустава или операция при переломе бедра), а также пациенты, нуждающиеся в хроническом лечении, например, такие, которые страдают от фибрилляции предсердий с целью предотвратить инсульт. В определенных вариантах осуществления способы включают в себя введение олигомерного соединения, описанного в данном документе, профилактически снижая, таким образом, количество РНК или белка FXI у животного. Определенные варианты осуществления включают в себя лечение нуждающегося в этом животного путем введения животному терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей модифицированный олигонуклеотид, комплементарный нуклеиновой кислоте, кодирующей FXI человека. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение № 957943. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция состоит или состоит по существу из соединения № 957943 и фармацевтически приемлемого носителя или разбавителя.

В определенных вариантах осуществления способы включают в себя введение одной или более фармацевтических композиций, описанных в данном документе, животному, имеющему воспалительное состояние. В определенных вариантах осуществления воспалительное состояние означает любое заболевание или состояние, связанное с воспалительной реакцией на повреждение или стимул, характеризующееся такими клиническими признаками: повышенное покраснение (краснота), температура

(жар), опухание (припухлость), болевые ощущения (боль) и/или потеря функций (functio laesa) ткани. В определенных вариантах осуществления примеры таких заболеваний, нарушений и состояний включают в себя без ограничения артрит, колит, диабет, сепсис, аллергическое воспаление, астму, иммунопролиферативную болезнь, антифисфолипидный синдром, связанное с трансплантатом нарушение, травму, аутоиммунные заболевания, васкулит или связанные с операцией нарушения. Примеры артрита включают в себя без ограничения ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, уратный артрит, подагру, хронический полиартрит, плечелопаточный периартрит, цервикальный артрит, люмбосакральный артрит, остеоартрит, псориатический артрит, энтеропатический артрит и анкилозирующий спондилит. Примеры колита включают в себя без ограничения язвенный колит, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК) и болезнь Крона. Примеры связанного с трансплантатом нарушения включают в себя без ограничения болезнь «трансплантат против хозяина» (БТПХ), нарушения, связанные с отторжением трансплантата, хроническое отторжение, а также аллотрансплантаты или ксенотрансплантаты тканей или клеток. Примеры иммунопролиферативной болезни включают в себя без ограничения раковые заболевания (*например*, раковые заболевания легкого) и доброкачественные гиперплазии. Примеры аутоиммунных заболеваний включают в себя без ограничения волчанку (*например*, красную волчанку, волчаночный нефрит), тироидит Хашимото, первичную микседему, болезнь Грейвса, перниционзную анемию, аутоиммунный атрофический гастрит, болезнь Аддисона, диабет (*например*, инсулинозависимый сахарный диабет, сахарный диабет I типа, сахарный диабет II типа), синдром Гудпасчера, миастению гравис, пузырчатку, болезнь Крона, метастатическую офтальмию, аутоиммунный увеит, рассеянный склероз, аутоиммунную гемолитическую анемию, идиопатическую тромбоцитопению, первичный билиарный цирроз, хронический активный гепатит, язвенный колит, синдром Сергена, ревматические заболевания (*например*, ревматоидный артрит), полимиозит, склеродермию, псориаз и смешанную болезнь соединительной ткани. В определенных вариантах осуществления такое животное было идентифицировано как имеющее риск развития воспалительного состояния. В определенных вариантах осуществления животное имеет дефицит протеина C или дефицит протеина S. В определенных вариантах осуществления такие животные имеют риск развития воспалительного состояния вследствие различных генетических факторов, ситуационных факторов, факторов болезни или факторов окружающей среды. В определенных вариантах осуществления такие факторы могут включать в себя без ограничения семейный анамнез воспалительного заболевания, такого как диабет, колит или артрит, воздействие аллергена, такого как пыльца, воздействие материала, такого как асбест или вредные для окружающей среды вещества. Идентификация животного, имеющего риск развития воспалительного состояния, может быть выполнена любым способом, включая оценку истории болезни животного и стандартные клинические тесты и оценки. В определенных вариантах осуществления животное было идентифицировано как нуждающееся в противовоспалительной терапии. Примеры таких животных включают в себя без ограничения тех животных, у которых было диагностировано воспалительное состояние, и тех животных, у которых имеется фактор риска развития воспалительного состояния. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение № 957943. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция состоит или состоит по существу из соединения № 957943 и фармацевтически приемлемого носителя или разбавителя.

XI. Активность и эффективность

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в данном

документе, являются достаточно эффективными для снижения количества РНК FXI, количества белка FXI, активности FXI или их комбинации у животного. В определенных вариантах осуществления одна единица дозирования фармацевтической композиции, описанной в данном документе, является достаточно эффективной для снижения количества РНК FXI, количества белка FXI, активности FXI или их комбинации у животного. В определенных вариантах осуществления активность можно определить путем определения первого количества РНК FXI, белка FXI или активности FXI до введения фармацевтической композиции, содержащей олигомерное соединение, описанное в данном документе, и путем определения второго количества РНК FXI, белка FXI или активности FXI в условный момент времени после введения и сравнения первого количества со вторым количеством. В определенных вариантах осуществления условный момент времени после введения составляет 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов, 18 часов, 19 часов, 20 часов, 21 час, 22 часа, 23 часа или 24 часа. В определенных вариантах осуществления условный момент времени после введения составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 день, 22 дня, 23 дня, 24 дня, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 29 дней или 30 дней. В определенных вариантах осуществления условный момент времени после введения составляет более 30 дней. В определенных вариантах осуществления условный момент времени после введения представляет собой момент после введения конечной единицы дозирования олигомерного соединения животному. В определенных вариантах осуществления условный момент времени представляет собой момент после введения промежуточной единицы дозирования олигомерного соединения животному. Степень снижения второго количества по отношению к первому количеству может выступать в качестве показателя активности. Степень снижения может быть выражена в виде процента снижения, как продемонстрировано в данном документе.

В определенных вариантах осуществления способы включают в себя снижение количества РНК FXI у животного. В определенных вариантах осуществления способы включают в себя снижение количества белка FXI у животного. FXI экспрессируется в печени, но выделяется в кровь там, где он активен. Таким образом, уровни РНК FXI, белка FXI и активности FXI могут быть измерены в плазме или сыворотке. В определенных вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, снижают количество РНК FXI, количество белка FXI и/или активность FXI. Активность FXI может вызывать изменение активности свертывания крови у животного. Активность FXI может вызывать снижение активности свертывания крови у животного. Свертывание крови может быть измерено с помощью стандартного теста, например, без ограничения с помощью активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПВ), определения тромбинового времени (ТВ), времени свертывания крови или присутствия D-димера в образце крови животного. В определенных вариантах осуществления количество РНК FXI снижается в печени или плазме/сыворотке животного на 1-100 % или на диапазон, определенный любыми двумя из этих значений. В определенных вариантах осуществления количество РНК FXI, белка FXI или активность FXI снижаются на 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %, 51 %, 52 %, 53 %, 54 %, 55 %, 56 %, 57 %, 58 %, 59 %, 60 %, 61 %, 62 %, 63 %, 64 %, 65 %, 66 %, 67 %, 68 %, 69 %, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % или 100 %.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции и способы, описанные в данном документе, являются эффективными, так как они улучшают сердечно-сосудистый исход у животного. В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции и способы улучшают сердечно-сосудистый исход у популяции, получавшей лечение фармацевтической композицией, описанной в данном документе, и/или в соответствии со способом, описанным в данном документе, по отношению к популяции, не получавшей лечение фармацевтической композицией и/или в соответствии со способом. В определенных вариантах осуществления улучшенный сердечно-сосудистый исход представляет собой снижение риска развития тромбоэмболического состояния. В определенных вариантах осуществления улучшенный сердечно-сосудистый исход представляет собой снижение частоты возникновения одного или более значимых сердечно-сосудистых событий. Сердечно-сосудистые события включают в себя без ограничения смерть, инфаркт миокарда, повторный инфаркт, инсульт, кардиогенный шок, отек легких, остановку сердца и атриальную аритмию. В определенных вариантах осуществления сердечно-сосудистое событие представляет собой ишемический инсульт. В определенных вариантах осуществления сердечно-сосудистое событие представляет собой ишемическое событие периферических артерий, *например*, ампутационную ишемию или ишемию конечностей. В определенных вариантах осуществления улучшенный сердечно-сосудистый исход подтверждается улучшением толщины интимы-медии сонной артерии. В определенных вариантах осуществления улучшением толщины интимы-медии сонной артерии является снижение толщины. В определенных вариантах осуществления улучшением толщины интимы-медии сонной артерии является предотвращение повышения толщины интимы-медии.

XII. Некоторые композиции для сравнения

В определенных вариантах осуществления соединение № 416858, 5-10-5 MOE гэпмер, имеющий последовательность (5‘-3') ACGGCATTGGTGCACAGTTT (включена в данный документ как SEQ ID NO: 3), где каждая межнуклеозидная связь представляет собой форсфоротиоатную межнуклеозидную связь, каждый цитозин представляет собой 5'-метилцитозин, и каждый из нуклеозидов 1-5 и 16-20 (5'-3') содержит 2'-MOE-модифицированный сахар, который был ранее описан в WO 2010/045509, включенный в данный документе посредством ссылки, представляет собой соединение для сравнения. Соединение № 416858 было выбрано как соединение для сравнения, поскольку его выбрали для клинических исследований и подтвердили его переносимость в клинических исследованиях фазы 1, данное соединение в настоящий момент находится в клинических исследованиях фазы 2. См., например, BETHUNE, et al, “Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ionis-FXI_{Rx}, an Antisense Inhibitor of Factor XI, in Patients with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis,” *Blood* (2017)130:1116; BÜLLER, et al, “Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis.” *N Engl J Med* (2015) 372(3): 232-240 and LIU, et al, “ISIS-FXI_{Rx}, A Novel and Specific Antisense Inhibitor of Factor XI, Caused Significant Reduction in FXI Antigen and Activity and Increased aPTT without Causing Bleeding in Healthy Volunteers” *Blood* (2011)118:209.

В определенных вариантах осуществления соединение № 957943, описанное в данном документе, является лучшим по сравнению с соединением № 416858, потому что оно демонстрирует одно или более улучшенных свойств, таких как активность и переносимость. Соединение № 957943 может вводиться в меньших дозах, чем соединение № 416858. Соединение № 957943 может вводиться реже, чем соединение № 416858. Например, как показано в примере 5 ниже, в клиническом испытании фазы 1 на людях соединения № 957943 индивидуумам вводили соединение № 957943 один раз каждые четыре недели.

Например, как показано в примере 1 (ниже в данном документе), у трансгенных мышей hFXI

соединение № 957943 продемонстрировало ED_{50} 0,41 мг/кг для снижения количества РНК FXI. Соединение No. 416858 для сравнения продемонстрировало ED_{50} 8,35 мг/кг для снижения количества РНК в том же исследовании. Таким образом, для трансгенных мышей hFXI соединение № 957943 явным образом является более активным, чем соединение No. 416858 для сравнения, для снижения количества РНК.

Например, как показано в примере 1 (ниже в данном документе), соединение № 957943 продемонстрировало более высокое снижение количества белка FXI при каждом уровне дозы по сравнению с соединением № 416858, когда соединение № 957943 вводили в дозе одна десятая от количества соединения № 416858.

Например, как показано в примере 2 (ниже в данном документе), соединение № 957943 продемонстрировало отсутствие снижения тромбоцитов у яванских макак. Также, как показано в примере 4 (ниже в данном документе), соединение № 957943 продемонстрировало отсутствие снижения тромбоцитов у субъектов-людей.

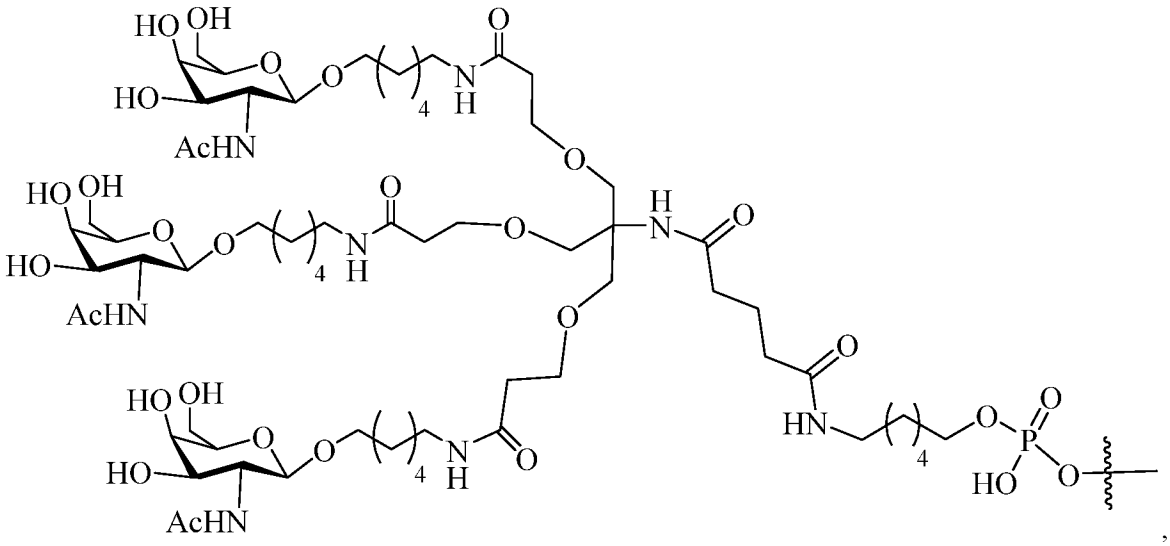
Например, как показано в примере 3 (ниже в данном документе), в клетках HepatoPac® для снижения количества РНК FXI соединение № 957943 продемонстрировало EC_{50} 0,02 мкМ для набора зондов и праймеров RTS2966 и 0,03 мкМ для набора зондов и праймеров RTS36807.В этом же исследовании для снижения количества РНК FXI соединение № 416858 для сравнения продемонстрировало EC_{50} 0,98 мкМ для набора зондов и праймеров RTS2966 и 1,07 мкМ для набора зондов и праймеров RTS36807.Следовательно, соединение № 957943 является явно более сильнодействующим, чем соединение № 416858 для сравнения в этом исследование.

Например, как показано в примерах 4 и 5 (ниже в данном документе), соединение № 957943 эффективно снижает концентрации белка FXI в плазме и активность FXI у субъектов-людей при всех протестированных дозах и во всех протестированных моментах времени, когда оно вводится еженедельно и ежемесячно.

XIII. Некоторые композиции

1. Соединение № 957943

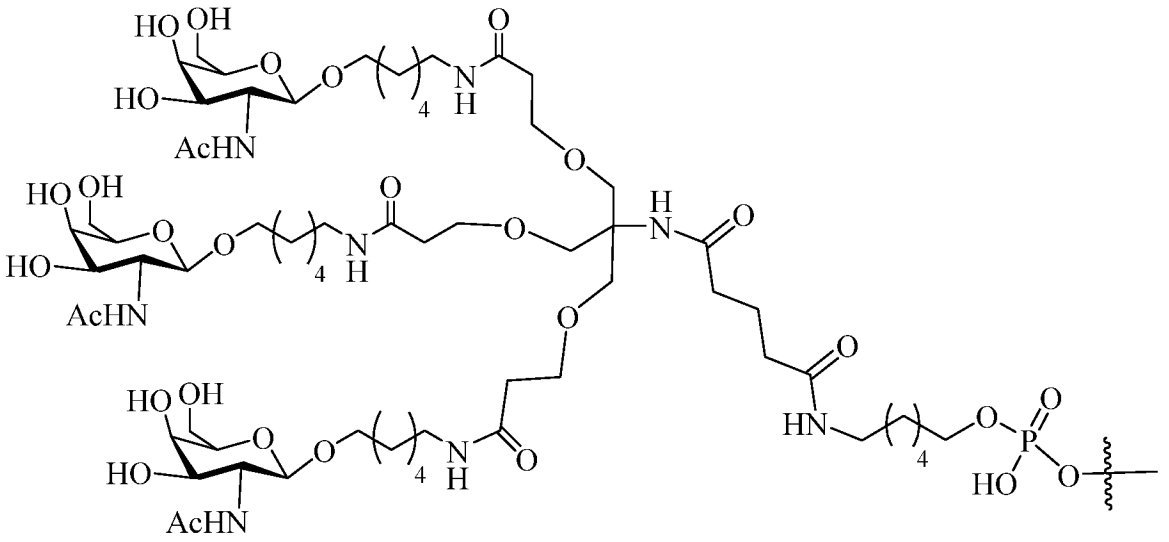
В определенных вариантах осуществления соединение № 957943 характеризуется как олигомерное соединение, состоящее из группы конъюгата и модифицированного олигонуклеотида, причем группа конъюгата представляет собой THA-$GalNAc_3$, которая присоединяется непосредственно к 5'-концу модифицированного олигонуклеотида посредством фосфодиэфирной связи, (THA-$GalNAc_3$)o; где (THA-$GalNAc_3$)o представлен следующей структурой:



и где модифицированный олигонуклеотид представляет собой 5-10-5 MOE-гэпмер, имеющий последовательность (5'-3') ACGGCATTGGTGCACAGTTT (включена в данный документ как SEQ ID NO: 3), где каждый из нуклеозидов 1–5 и 16–20 (5'-3') содержит 2'-MOE-модификацию, и каждый из нуклеозидов 6-15 представляет собой 2'-дезоксинуклеозид, при этом межнуклеозидные связи между нуклеозидами 2–3, 3–4, 4–5, 5–6, 16–17 и 17–18 представляют собой фосфодиэфирные межнуклеозидные связи и межнуклеозидные связи между нуклеозидами 1–2, 6–7, 7–8, 8–9, 9–10, 10–11, 11–12, 12–13, 13–14, 14–15, 15–16, 18–19 и 19–20 представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи, и где каждый цитозин представляет собой 5'-метилцитозин.

В определенных вариантах осуществления соединение № 957943 описывают следующими химическими обозначениями: (THA-GalNAc$_3$)o Aes mCeo Geo Geo mCeo Ads Tds Tds Gds Gds Tds Gds mCds Ads mCds Aeo Geo Tes Tes Te; где

(THA-GalNAc3)o представлен следующей структурой:



и где

A = адениновое азотистое основание,

mC = 5'-метилцитозиновое азотистое основание,

G = гуаниновое азотистое основание,

T = тиминовое азотистое основание,

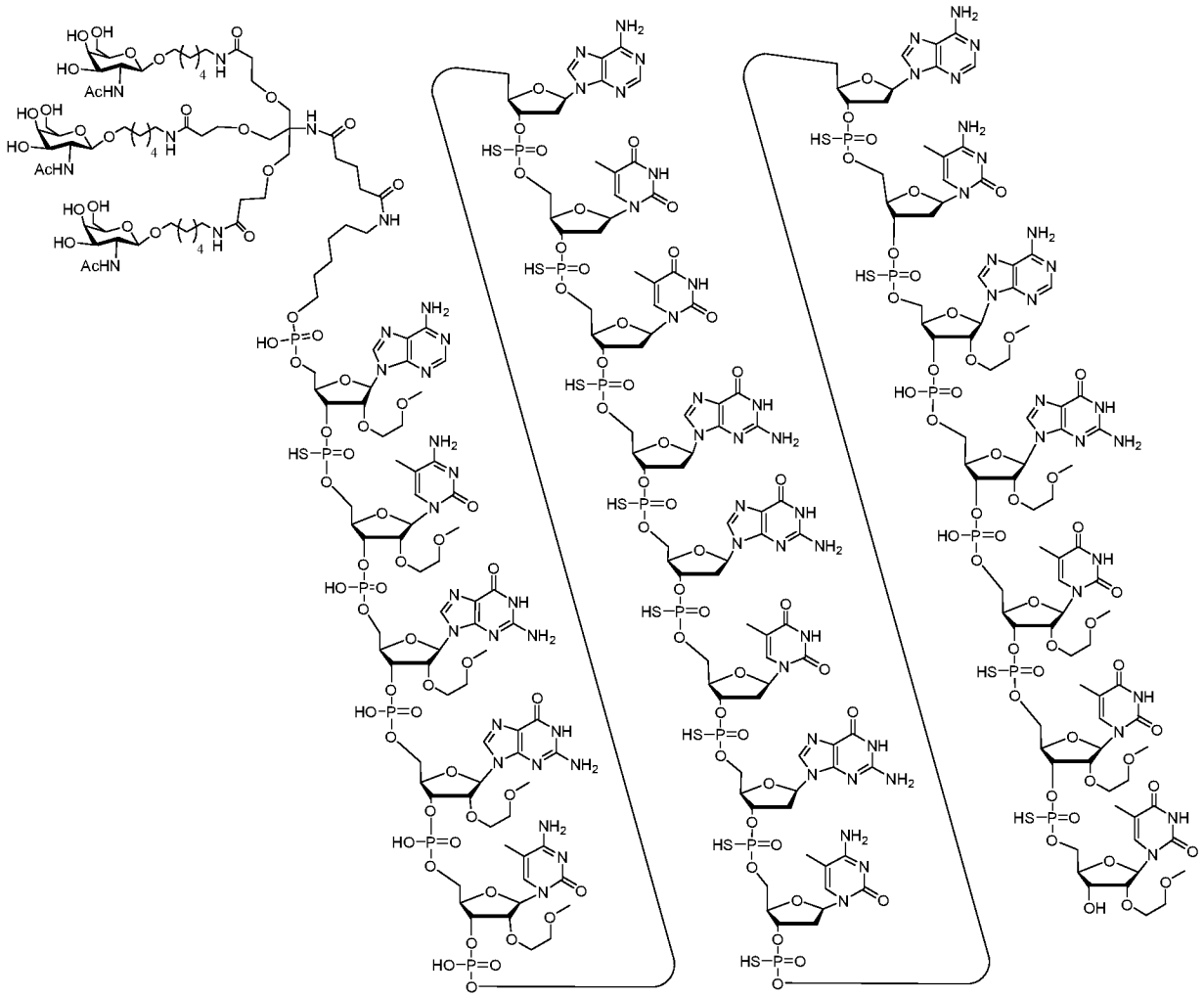
e = 2'-MOE-модифицированный сахар,

d = 2’-дезоксирибозный сахар,

s = фосфоротиоатная межнуклеозидная связь, и

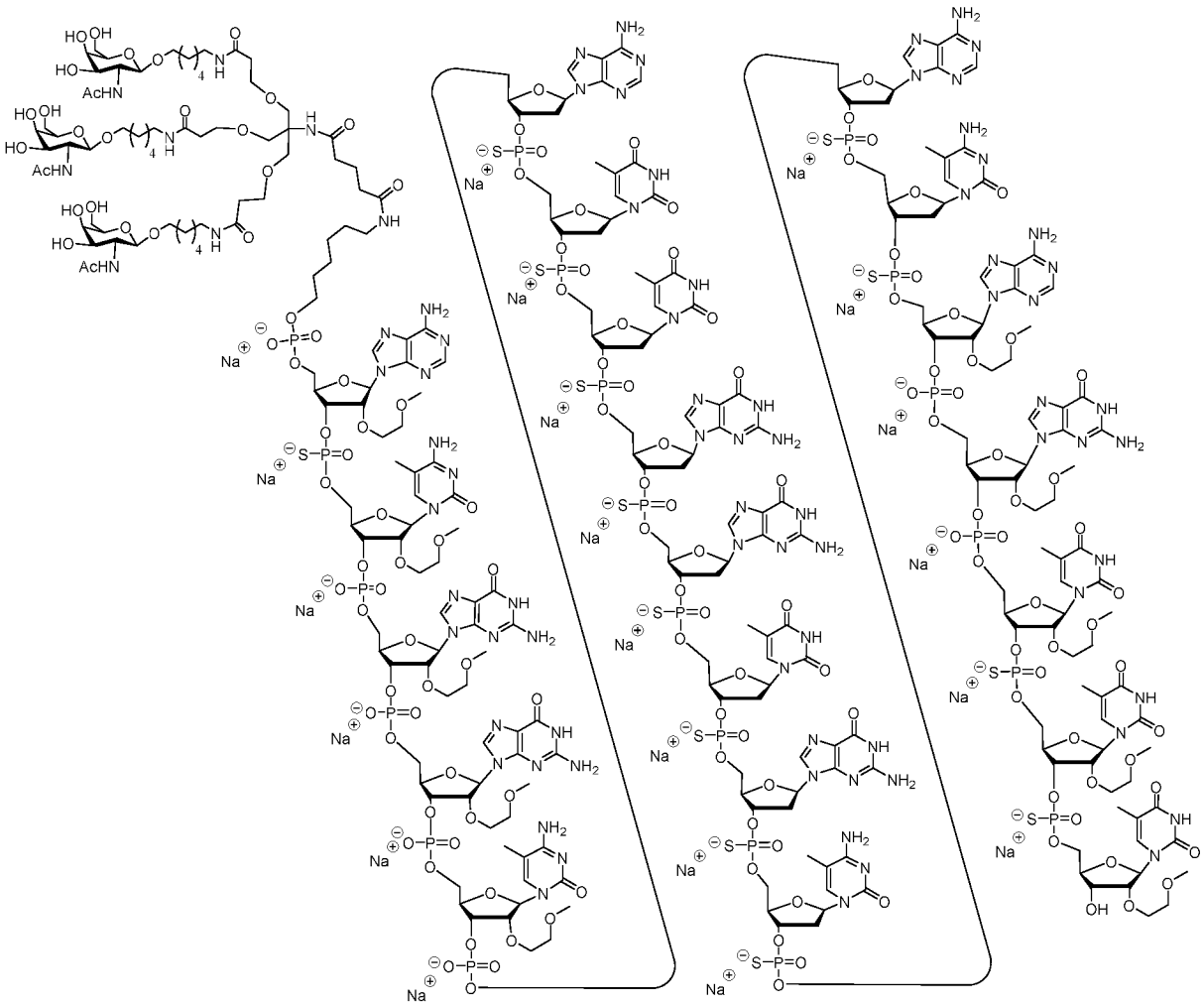
o = фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

В определенных вариантах осуществления соединение № 957943 представлено следующей химической структурой:



Структура 1. Соединение № 957943 (SEQ ID NO: 3)

В определенных вариантах осуществления натриевая соль соединения № 957943 представлена следующей химической структурой:



Структура 2. Натриевая соль соединения № 957943 (SEQ ID NO: 3)

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры иллюстрируют определенные варианты осуществления данного описания и не являются ограничивающими. Кроме того, когда предусмотрены конкретные варианты осуществления, авторы изобретения предполагают общее применение этих конкретных вариантов осуществления. Например, описание олигонуклеотида, имеющего конкретный мотив, обеспечивает соответствующее обоснование для дополнительных олигонуклеотидов, имеющих такой же или подобный мотив. И, например, если конкретная высокоаффинная модификация появляется в конкретном положении, другие высокоаффинные модификации в том же положении считаются подходящими, если не указано иное.

Пример 1. Активность соединения № 416858 и соединения № 957943 у трансгенных мышей

Олигомерные соединения № 416858 и 957943 были протестированы на трансгенной мышиной модели фактор XI PAC, в которой используется искусственная бактериальная хромосома P1 (PAC), содержащая весь человеческий ген фактора XI ДТ. Мышиную модель создавали из фрагмента человеческого гена FXI, содержащего весь человеческий трансген FXI ~24 т.п.н., а также 9 т.п.н. против хода транскрипции и 6 т.п.н. по ходу транскрипции. Фрагмент гена вводили посредством микроинъекции в пронуклеус оплодотворенных мышиных яйцеклеток, и полную интеграцию БИХ трансгена подтверждали с помощью ПЦР, используя специфический для человека набор зондов и праймеров. Полученный основатель

имеет преобладающую печеночную экспрессию РНК FXI человека и циркулирующий FXI человека в плазме.

Таблица 1. Олигомерные соединения, комплементарные человеческому FXI

Номер соединения	5'-модификация	Химическое обозначение (5'-3')	SEQ ID NO:
416858	отсутствует	$A_{es}{}^{m}C_{es}G_{es}G_{es}{}^{m}C_{es}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{es}G_{es}T_{es}T_{es}T_{e}$	3
957943	(THA-$GalNAc_3$)o	$A_{es}{}^{m}C_{eo}G_{eo}G_{eo}{}^{m}C_{eo}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{eo}G_{eo}T_{es}T_{es}T_{e}$	3

Нижние индексы: «d» представляет собой 2'-дезоксирибозный сахар; «e» представляет собой 2'-MOE-модифицированный сахар. Все цитозиновые остатки в каждом гэпмере представляют собой 5-метилцитозины, обозначенные верхним индексом «m». Межнуклеозидные связи представлены нижними индексами «o» или «s», где «o» представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь, а «s» представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь.

Лечение

Трансгенные мыши hFXI были разделены на группы по 8 мышей в каждой: 4 самца и 4 самки. Мышам в пяти группах вводили 1,0, 2,5, 5,0, 10,0 или 25,0 мг/кг соединения № 416858. Мышам в пяти группах вводили 0,1, 0,25, 0,50, 1,00 или 2,50 мг/кг соединения № 957943. Мышам вводили олигомерные соединения дважды в неделю в течение двух недель путем подкожной инъекции и умерщвляли в конце исследования. Группе из 6 мышей (3 самца и 3 самки) вводили ФСБ дважды в неделю в течение двух недель и мышей умерщвляли в конце исследования. Группа, получавшая инъекцию ФСБ, служила в качестве контрольной группы, с которой сравнивали группы, получавшие олигомерные соединения.

Анализ РНК

Через две недели мышей умерщвляли и выделяли РНК из печени для измерения экспрессии РНК человеческого фактора XI методом ПЦР-анализа в реальном времени с использованием набора зондов и праймеров RTS2965 (прямая последовательность ACGGTGTTTGCAGACAGCAA, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 4; обратная последовательность TGCAGATTCGGCCACAGA, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 5; последовательность зонда ACAGTGTCATGGCTCCCGATGCTTTT, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 6). Результаты представлены в виде процента изменения РНК по отношению к контролю ФСБ, нормализованному к уровням общей РНК, определенным с помощью Ribogreen®. Соединение № 416858 достигало ED_{50} 8,35 мг/кг, а соединение № 957943 достигало ED_{50} 0,41 мг/кг. Значения ED_{50}, представленные в таблице 2, являются средними значениями ED_{50}, рассчитанными на основании данных однократной суточной дозы.

Таблица 2. Процент снижения количества РНК человеческого фактора XI у самок трансгенных мышей

Соединение №	Суточная доза (мг/кг/доза)	Печеночный фактор XI (% контроля)	ED_{50} (мг/кг)
ФСБ	-	100	
416858	1,0	80	8,35 мг/кг

	2,5	85	
	5,0	79	
	10,0	40	
	25,0	28	
957943	0,10	74	0,41 мг/кг
	0,25	62	
	0,50	56	
	1,00	27	
	2,50	7	

Анализ белка

Снижение количества белка FXI в плазме было продемонстрировано с помощью ИФА. В конце исследования кровь собирали под наркозом путем пункции сердца в пробирки для отбора проб, покрытые лимонной кислотой. Кровь центрифугировали при 4000g в течение 15 минут, а обедненную тромбоцитами плазму собирали и хранили при -80 °C перед проведением анализа. Образцы объединенной плазмы из всех групп анализировали с помощью набора VisuLize FXI Antigen Kit (Affinity Biologicals INC). Данные представлены как среднее значение отдельных образцов.

Таблица 3. Процент снижения количества белка человеческого фактора XI у в плазме трансгенных мышей

Соединение №	Доза (мг/кг/доза)	Фактор XI в плазме (% контроля)
ФСБ	-	100
416858	1,0	81
	2,5	82
	5,0	71
	10,0	56
	25,0	30
957943	0,1	77
	0,25	72
	0,50	59
	1,00	33
	2,50	21

Пример 2. Переносимость олигомерных соединений, комплементарных человеческому фактору XI, у яванских макак

Соединение № 416858 вводили яванским макакам в дозе 4, 8, 12 и 40 мг/кг/неделю путем подкожной инъекции в течение 13 недель, как описано у Husam, et. al., "Antisense inhibition of coagulation factor XI prolongs APTT without increased bleeding risk in cynomolgus monkeys", *Blood*, 2012, 119: 2401-2408, который включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Соединение № 957943 вводили группам из 14-18 яванских макак (половина самцы и половина самки) в дозе 1, 6 и 25 мг/кг один раз в месяц или 1,5 мг/кг еженедельно путем подкожной инъекции. Уровни тромбоцитов измеряли в ходе плановых общих анализов крови.

Таблица 4. Количество тромбоцитов у яванских макак после лечения соединением № 416858 при измерении в 93 сутки

Доза (еженедельная)	**отсутствует (ФСБ)**	**4 мг/кг**	**8 мг/кг**	**12 мг/кг**	**40 мг/кг**
Тромбоциты (х 10^3/мкл)	506	516	452	404	357

Таблица 5. Количество тромбоцитов у яванских макак после лечения соединением № 957943 в течение до 87 суток

Доза	**отсутствует (ФСБ)**	**1,5 мг/кг, еженедельно**	**1 мг/кг, ежемесячно**	**6 мг/кг, ежемесячно**	**25 мг/кг, ежемесячно**
Тромбоциты (х 10^3/мкл), исходный уровень (9 суток перед лечением)	367	380	355	398	409
Тромбоциты (х 10^3/мкл), 31 сутки	378	366	347	372	370
Тромбоциты (х 10^3/мкл), 59 сутки	381	386	359	391	396
Тромбоциты (х 10^3/мкл), 87 сутки	373	369	352	378	379

Пример 3. Активность соединения № 416858 и соединения № 957943 *in vitro* в клетках HepatoPac®

Набор HepatoPac® — это коммерчески доступная модельная система печени *in vitro*, доступная от компании BIOIVT, которая состоит из микроструктурированных «островков» гепатоцитов, совместно культивируемых со стромальными клетками. 96-луночный планшет HepatoPac уравновешивали в течение 48 часов при 37°C и 10 % CO_2 в свежей поддерживающей среде перед обработкой. Олигомерные соединения разводили в поддерживающей среде в концентрациях 0,0002, 0,0020, 0,0200, 0,2000, 2,0000 или 20,0000 мкМ в течение 48 часов. Через 48 часов среду заменяли свежей поддерживающей средой без дополнительного соединения. Клеточные лизаты собирали через 96 часов после добавления соединений и анализировали с помощью ОТ-ПЦР с использованием набора зондов и праймеров RTS2966 (прямая последовательность CAGCCTGGAGCATCGTAACA, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 7; обратная последовательность TTTATCGAGCTTCGTTATTCTGGTT, обозначенная в данном документе как SEQ ID

NO: 8; последовательность зонда TTGTCTACTGAAGCACACCCAAACAGGGA, обозначенная в данном документе как SEQ ID: 9). IC_{50} рассчитывали с использованием линейной регрессии на логарифмически-линейном графике данных в Excel. Соединение № 416858 продемонстрировало IC_{50} 0,98 мкМ, а соединение № 957943 продемонстрировало IC_{50} 0,02 мкМ. Данные были подтверждены с использованием второго набора зондов и праймеров RTS36807 (прямая последовательность GCCAGGTAGTCTGCACTTAC, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 10; обратная последовательность GTCCTATTCACTCTTGGCAGT, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO. 11; последовательность зонда CCACCCGATGGTTTACTTGTGTCCT, обозначенная в данном документе как SEQ ID No. 12). IC_{50} рассчитывалась в соответствии с тем, как описано выше. Соединение № 416858 продемонстрировало IC_{50} 1,07 мкМ, а соединение № 957943 продемонстрировало IC_{50} 0,03 мкМ.

Таблица 6. Процент снижения количества мРНК человеческого фактора XI в клетках Hepatopac®

Соединение №	Доза (мкМ)	Фактор XI (% контроля) RTS2966	IC_{50} (мкМ) RTS2966	Фактор XI (% контроля) RTS36807	IC_{50} (мкМ) RTS36807
ФСБ	-	100		100	
416858	0,0002	104	0,98	125	1,07
	0,0020	107		110	
	0,0200	102		109	
	0,2000	93		100	
	2,0000	32		28	
	20,0000	8		6	
957943	0,0002	91	0,02	101	0,03
	0,0020	64		56	
	0,0200	62		63	
	0,2000	18		20	
	2,0000	9		7	
	20,0000	11		11	

Пример 4. Клиническое испытание фазы 1 на людях для когорт с однократной дозой соединения № 957943

Различные дозы соединения № 957943 оценивали в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики однократных доз соединения № 957943 у здоровых добровольцев.

Субъекты получали дозы в соответствии с таблицей 7. Четыре когорты здоровых добровольцев последовательно включили в исследование и рандомизировали для получения соединения № 957943 или плацебо путем подкожной инъекции.

Таблица 7. Когорты с однократной дозой

Распределение в группы лечения	Здоровые добровольцы	Дозы	Общая доза соединения № 957943
Плацебо	8	1	0 мг

A	6	1	40 мг
B	6	1	60 мг
C	6	1	80 мг
D	6	1	120 мг

Концентрации белка FXI в плазме измеряли на исходном уровне, через 8 суток после лечения, через 15 суток после лечения, через 30 суток после лечения и через 60 суток после лечения. Концентрации белка FXI в плазме измеряли с помощью стандартного ИФА. Чтобы проанализировать активность FXI, образцы плазмы испытуемых субъектов добавляли в образцы плазмы, которые были иммуноистощены в отношении FXI, и оценивали время свертывания для каждого образца. Время свертывания является пропорциональным уровню активности FXI в плазме пациента, поскольку все остальные факторы изначально присутствуют в нормальных уровнях. Содержание FXI в плазме пациента определяли на основании нормативной кривой, полученной с помощью плазмы с дефицитом FXI и различных разведений стандартной плазмы человека. Эталонное значение, полученное на основании контрольной плазмы, составляло 1,0 единицу на миллилитр.

Результаты исследования однократной дозы представлены в **таблицах 9 и 10**, а также на **ФИГ. 1A-1B** и **ФИГ. 2A-2B**. В **таблице 9** и на **ФИГ. 1A-1B** показаны результаты анализа активности. В **таблице 10** и на **ФИГ. 2A-2B** показаны результаты анализов ИФА.

Таблица 9. Активность фактора XI в плазме в когортах с однократной дозой

		Исходное значение	**8 сутки**	**15 сутки**	**30 сутки**	**60 сутки**
Плацебо (N=8)	Среднее значение	0,999	1,076	1,063	1,034	0,983
	СОС среднего значения	0,037	0,055	0,055	0,039	0,046
	% изменений		**8,2**	**6,2**	**3,6**	**0,7**
	СОС % изменений		5,6	2,9	1,6	3,1
40 мг (N=6)	Среднее значение	1,07	0,718	0,605	0,593	0,702
	СОС среднего значения	0,042	0,057	0,098	0,103	0,07
	% изменений		**-33,1**	**-44,8**	**-45,9**	**-34,9**
	СОС % изменений		3,6	7,5	8,3	5,3
	P-значение % изменений		<0,001	<0,001	<0,001	0,001
60 мг (N=6)	Среднее значение	0,978	0,642	0,487	0,52	0,656
	СОС среднего значения	0,041	0,057	0,071	0,087	0,074
	% изменений		**-34,5**	**-50,2**	**-47,2**	**-34,8**
	СОС % изменений		4,8	6,8	8,2	6
	P-значение % изменений		<0,001	<0,001	<0,001	0,003
	Среднее значение	0,987	0,588	0,446	0,417	0,647

80 мг (N=6)	СОС среднего значения	0,053	0,067	0,072	0,071	0,087
	% изменений		**-38,8**	**-54,0**	**-57,8**	**-34,7**
	СОС % изменений		4,6	5,2	6,5	7,8
	Р-значение % изменений		0,002	0,002	<0,001	0,001
120 мг (N=6)	Среднее значение	0,94	0,438	0,227	0,245	0,542
	СОС среднего значения	0,042	0,029	0,027	0,058	0,084
	% изменений		**-53,4**	**-75,9**	**-74,4**	**-43,1**
	СОС % изменений		2,3	2,5	5,5	7,6
	Р-значение % изменений		<0,001	<0,001	<0,001	0,001

Входные наборы данных: ADSL и ADEFF.

Примечание. Исходный уровень определяется как последнее непропущенное измерение пред первой дозой исследуемого препарата.

[A] Р-значение дисперсионного анализа, [T] двустороннее Р-значение аппроксимации критерия суммы рангов Уилкоксона, [E] двустороннее Р-значение точного критерия суммы рангов Уилкоксона.

Таблица 10. Концентрации белка фактора XI в плазме в когортах однократной дозы

		Исходное значение	**8 сутки**	**15 сутки**	**30 сутки**	**60 сутки**
Плацебо (N=8)	Среднее значение	1,19	1,22	1,22	1,22	1,18
	СОС среднего значения	0,07	0,06	0,08	0,1	0,04
	% изменений		**3,3**	**3,1**	**3,9**	**3,0**
	СОС % изменений		4,6	5,8	8,5	6,2
40 мг (N=6)	Среднее значение	1,14	0,68	0,54	0,52	0,81
	СОС среднего значения	0,03	0,09	0,1	0,09	0,1
	% изменений		**-41,2**	**-53,8**	**-55,1**	**-29,7**
	СОС % изменений		6,8	7,6	7,6	8,6
	Р-значение % изменений		<0,001	<0,001	<0,001	0,014
60 мг (N=6)	Среднее значение	0,93	0,61	0,45	0,44	0,68
	СОС среднего значения	0,04	0,07	0,08	0,1	0,08
	% изменений		**-35,0**	**-52,1**	**-53,5**	**-26,9**
	СОС % изменений		5,3	7,4	9,5	6,8
	Р-значение % изменений		<0,001	<0,001	0,003	0,018

80 мг (N=6)	Среднее значение	1,14	0,56	0,36	0,4	0,69
	СОС среднего значения	0,08	0,08	0,06	0,08	0,1
	% изменений		**-49,2**	**-67,0**	**-64,9**	**-38,9**
	СОС % изменений		5,4	4,6	6,9	9,2
	P-значение % изменений		0,002	0,002	<0,001	0,005
120 мг (N=6)	Среднее значение	1,1	0,44	0,22	0,2	0,54
	СОС среднего значения	0,05	0,02	0,03	0,05	0,08
	% изменений		**-59,8**	**-80,0**	**-82,4**	**-51,5**
	СОС % изменений		2,2	2,1	4,3	6,9
	P-значение % изменений		<0,001	<0,001	<0,001	0,001

Входные наборы данных: ADSL и ADEFF.

Примечание. Исходный уровень определяется как последнее непропущенное измерение пред первой дозой исследуемого препарата.

[A] P-значение дисперсионного анализа, [T] двустороннее P-значение аппроксимации критерия суммы рангов Уилкоксона, [E] двустороннее P-значение точного критерия суммы рангов Уилкоксона.

Следует отметить, что все дозы снижали концентрацию и активность белка FXI в плазме в среднем по меньшей мере на 30 % через 8 дней после получения однократной дозы, включая самую низкую дозу 40 мг. Также следует отметить, что концентрация и активность белка FXI в плазме снизились в среднем по меньшей мере на 50 % через 8 дней после получения однократной дозы 120 мг. Концентрация и активность белка FXI в плазме дополнительно снижались в среднем по меньшей мере на 30 % от исходного уровня через 15 дней после получения дозы 120 мг. Такое снижение сохранялось через 30 дней после введения дозы. Эти данные свидетельствуют о том, что режим дозирования один раз в месяц является достаточным для достижения терапевтического эффекта однократной дозы соединения № 957943.

Оценка безопасности и переносимости

В ходе исследования безопасность пациентов тщательно контролировали. Оценка безопасности и переносимости включала в себя: физическое обследование, показатели жизненно важных функций (пульс, артериальное давление, ортостатические изменения, вес), ЭКГ, нежелательные явления и сопутствующие лекарственные препараты, лабораторные исследования плазмы (биохимический анализ, гематология), анализ мочи и общий анализ крови (ОАК). Уровни тромбоцитов измеряли в ходе плановых общих анализов крови. В целом, соединение № 975943 переносилось хорошо. Никаких проблем с безопасностью в отношении показателей жизненно важных функций, включая пульс и артериальное давление, не наблюдалось, как и не наблюдалось никаких клинически значимых изменений биохимии печени, функции почек или значений количества тромбоцитов. Смертельные случаи, серьезные нежелательные явления или спонтанные кровотечения отсутствовали.

Пример 5. Клиническое испытание фазы 1 на людях для когорт с многократной дозой соединения № 957943

Различные дозы соединения № 957943 оценивали в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики многократных доз соединения № 957943 у здоровых добровольцев. Субъекты получали дозы в соответствии с таблицей 11. Здоровые добровольцы, включенные в когорты лечения с еженедельными многократными дозами (AA, BB и CC), получали подкожно шесть доз исследуемого препарата (соединение № 957943 или плацебо), начиная с 1 суток 1 недели с последующим подкожным введением раз в неделю в течение недель со 2 по 6 (8, 15, 22, 29 и 36 сутки). Здоровые добровольцы, включенные в когорты лечения с многократными дозами (DDD), получали подкожно четыре дозы исследуемого препарата, начиная с 1 суток 1 недели с последующим подкожным введением раз в четыре недели в течение 5 недели (29 сутки), 9 недели (57 сутки) и 13 недели (85 сутки).

Таблица 11. Когорты с многократными дозами

Когорта и уровень дозы	Здоровые добровольцы	Дозы	Общая доза соединения № 957943
AA: 10 мг раз в неделю в течение 6 недель (3:1)	8	6	60 мг
BB: 20 мг раз в неделю в течение 6 недель (3:1)	8	6	120 мг
CC: 30 мг раз в неделю в течение 6 недель (3:1)	8	6	180 мг
DDD: 80 мг раз в четыре недели в течение 13 недель (3:2)	10	4	320 мг

Концентрации FXI в плазме для когорт AA, BB и CC измеряли с помощью стандартного анализа ИФА в разные моменты времени. Результаты анализа ИФА представлены в **таблице 12**, на **ФИГ. 3A** и **ФИГ. 3B**. Активность FXI в плазме также измеряли (как описано в примере 4) в разные моменты времени. Результаты анализа активности представлены в **таблице 13**, на **ФИГ. 4A** и **ФИГ. 4B**.

Таблица 12. Активность фактора XI в плазме в когортах с многократными дозами AA, BB, CC

		Исходное значение	**15 сутки**	**29 сутки**	**43 сутки**	**64 сутки**	**78 сутки**	**92 сутки**
Плацебо (N=6)	Среднее значение	0,962	0,96	0,91	0,91	0,89	0,856	0,906
	СОС среднего значения	0,074	0,078	0,06	0,07	0,041	0,07	0,073
	% изменений		**-0,2**	**-4,6**	**-5,1**	**-6,0**	**-11,4**	**-5,8**
	СОС % изменений		2,9	3,5	2,2	4,1	5	7,3
10 мг еженедельно (N=6)	Среднее значение	1,035	0,89	0,635	0,515	0,615	0,637	0,75
	СОС среднего значения	0,089	0,099	0,095	0,113	0,119	0,101	0,092

	% изменений		**-13,8**	**-38,2**	**-51,3**	**-41,6**	**-38,1**	**-26,8**
	СОС % изменений		7,8	9,6	8,6	9,1	10	8,9
	Р-значение % изменений		0,093	0,065	0,002	0,009	0,082	0,126
20 мг еженедельно (N=6)	Среднее значение	0,98	0,775	0,608	0,498	0,494	0,568	0,822
	СОС среднего значения	0,083	0,091	0,14	0,136	0,082	0,096	0,091
	% изменений		**-20,6**	**-40,8**	**-51,4**	**-50,8**	**-43,7**	**-17,3**
	СОС % изменений		7,3	10,2	11,6	7,7	6,8	8,2
	Р-значение % изменений		0,065	0,017	0,004	0,004	0,008	0,31
30 мг еженедельно (N=6)	Среднее значение	0,812	0,448	0,22	0,15	0,215	0,372	0,49
	СОС среднего значения	0,054	0,036	0,028	0,021	0,03	0,053	0,069
	% изменений		**-44,6**	**-73,2**	**-81,7**	**-74,1**	**-55,1**	**-41,1**
	СОС % изменений		2,1	2,6	2,2	2,2	4,7	5,6
	Р-значение % изменений		0,004	0,004	0,002	0,002	0,004	0,004

Входные наборы данных: ADSL и ADEFF.

Примечание. Исходный уровень определяется как последнее непропущенное измерение пред первой дозой исследуемого препарата.

[A] Р-значение дисперсионного анализа, [T] двустороннее Р-значение аппроксимации критерия суммы рангов Уилкоксона, [E] двустороннее Р-значение точного критерия суммы рангов Уилкоксона.

Таблица 13. Концентрации белка фактора XI в плазме в когортах с многократными дозами AA, BB, CC

		Исходное значение	**15 сутки**	**29 сутки**	**43 сутки**	**64 сутки**	**78 сутки**	**92 сутки**
Плацебо (N=6)	Среднее значение	1,13	1,08	1,08	1,08	1,08	1,01	1,03
	СОС среднего значения	0,06	0,08	0,08	0,08	0,08	0,05	0,06
	% изменений		**-4,6**	**-5,1**	**-4,9**	**-4,6**	**-9,1**	**-7,3**
	СОС % изменений		3,5	3,6	3,4	4,6	3	1,6

10 мг еженедельно (N=6)	Среднее значение	1,17	0,94	0,74	0,54	0,68	0,78	0,9
	СОС среднего значения	0,12	0,12	0,13	0,11	0,14	0,14	0,12
	% изменений		**-20,1**	**-38,5**	**-55,8**	**-44,1**	**-35,0**	**-23,6**
	СОС % изменений		5,3	5,9	5,8	7,1	7,1	4,2
	P-значение % изменений		0,041	0,002	0,002	0,004	0,017	0,017
20 мг еженедельно (N=6)	Среднее значение	1,24	0,84	0,64	0,56	0,58	0,72	0,89
	СОС среднего значения	0,16	0,14	0,2	0,15	0,11	0,11	0,14
	% изменений		**-31,5**	**-53,0**	**-57,1**	**-55,1**	**-43,9**	**-31,6**
	СОС % изменений		8,3	10,1	10,6	7,3	6,2	4,6
	P-значение % изменений		0,065	0,004	0,004	0,004	0,008	0,008
30 мг еженедельно (N=6)	Среднее значение	1,05	0,51	0,23	0,15	0,23	0,39	0,57
	СОС среднего значения	0,08	0,04	0,04	0,03	0,04	0,06	0,07
	% изменений		**-51,0**	**-78,7**	**-85,5**	**-78,2**	**-63,0**	**-46,3**
	СОС % изменений		2,3	2,8	2,3	2,9	4,1	5,3
	P-значение % изменений		0,004	0,004	0,002	0,002	0,004	0,004

Входные наборы данных: ADSL и ADEFF.

Примечание. Исходный уровень определяется как последнее непропущенное измерение пред первой дозой исследуемого препарата.

[A] P-значение дисперсионного анализа, [T] двустороннее P-значение аппроксимации критерия суммы рангов Уилкоксона, [E] двустороннее P-значение точного критерия суммы рангов Уилкоксона.

Концентрации FXI в плазме для когорты DDD измеряли с помощью стандартного анализа ИФА в разные моменты времени. Результаты анализа ИФА представлены в **таблице 14**, а также на **ФИГ. 5A** и **ФИГ. 5B**. Активность FXI в плазме измеряли с помощью анализа, проведенного на FXI-истощенной плазме, как описано в примере 4, в разные моменты времени. Активность FXI представлена в **таблице 15**, на **ФИГ. 6A** и **ФИГ. 6B**.

Таблица 14. Активность фактора XI в плазме в когорте с многократными дозами DDD

		Исходное значение	**15 сутки**	**29 сутки**	**43 сутки**	**71 сутки**	**99 сутки**	**113 сутки**

Плацебо (N=4)	Среднее значение	0,975	0,958	0,95	0,953	1,03	0,898	0,838
	СОС среднего значения	0,095	0,153	0,114	0,115	0,118	0,115	0,085
	% изменений		**-3,0**	**-3,0**	**-2,9**	**-2,1**	**-8,5**	**-14,1**
	СОС % изменений		7,3	3,2	3,5	3,5	4,4	2
80 мг каждые 4 недели (N=6)	Среднее значение	1,145	0,467	0,422	0,238	0,192	0,147	0,198
	СОС среднего значения	0,073	0,099	0,085	0,048	0,051	0,028	0,039
	% изменений		**-60,8**	**-63,7**	**-79,6**	**-83,9**	**-87,3**	**-82,8**
	СОС % изменений		6,4	7,2	3,9	3,9	2,4	3,4
	P-значение % изменений		0,01	0,01	0,01	0,024	0,01	0,01

Входные наборы данных: ADSL и ADEFF.

Примечание. Исходный уровень определяется как последнее непропущенное измерение пред первой дозой исследуемого препарата.

[A] P-значение дисперсионного анализа, [T] двустороннее P-значение аппроксимации критерия суммы рангов Уилкоксона, [E] двустороннее P-значение точного критерия суммы рангов Уилкоксона.

Таблица 15. Концентрации белка фактора XI в плазме в когорте с многократными дозами DDD

		Исходное значение	**15 сутки**	**29 сутки**	**43 сутки**	**71 сутки**	**99 сутки**	**113 сутки**
Плацебо (N=4)	Среднее значение	1,09	1,17	1,02	1,06	1,15	1,1	1,01
	СОС среднего значения	0,18	0,12	0,14	0,14	0,16	0,16	0,12
	% изменений		**12,0**	**-3,9**	**-0,7**	**-5,6**	**3,2**	**-4,4**
	СОС % изменений		11,3	7,7	3,8	3,1	6,6	6
80 мг каждые 4 недели (N=6)	Среднее значение	1,33	0,51	0,45	0,26	0,23	0,19	0,25
	СОС среднего значения	0,15	0,13	0,1	0,06	0,08	0,05	0,05
	% изменений		**-63,8**	**-66,1**	**-81,1**	**-83,9**	**-85,5**	**-80,6**
	СОС % изменений		6,9	7	3,7	4,5	3,1	3,9
	P-значение % изменений		0,01	0,01	0,01	0,024	0,01	0,01

Входные наборы данных: ADSL и ADEFF.

Примечание. Исходный уровень определяется как последнее непропущенное измерение пред первой дозой исследуемого препарата.
[A] P-значение дисперсионного анализа, [T] двустороннее P-значение аппроксимации критерия суммы рангов Уилкоксона, [E] двустороннее P-значение точного критерия суммы рангов Уилкоксона.

Количество белка и активность FXI в плазме снизились у всех субъектов, получавших соединение № 957943 во всех дозах во все моменты времени. Результаты этих исследований подтверждают режим дозирования раз в месяц.

Оценка безопасности и переносимости

В ходе исследования безопасность пациентов тщательно контролировали. Оценка безопасности и переносимости включала в себя: физическое обследование, показатели жизненно важных функций (пульс, артериальное давление, ортостатические изменения, вес), ЭКГ, нежелательные явления и сопутствующие лекарственные препараты, лабораторные исследования плазмы (биохимический анализ, гематология), анализ мочи и общий анализ крови (ОАК). Уровни тромбоцитов измеряли в ходе плановых общих анализов крови. В целом, соединение № 975943 переносилось хорошо. Никаких проблем с безопасностью в отношении показателей жизненно важных функций, включая пульс и артериальное давление, не наблюдалось, как и не наблюдалось никаких клинически значимых изменений биохимии печени, функции почек или значений количества тромбоцитов. Смертельные случаи, спонтанные кровотечения или серьезные нежелательные явления не наблюдались.

Пример 6. Клиническое испытание фазы 2 на людях соединения № 957943

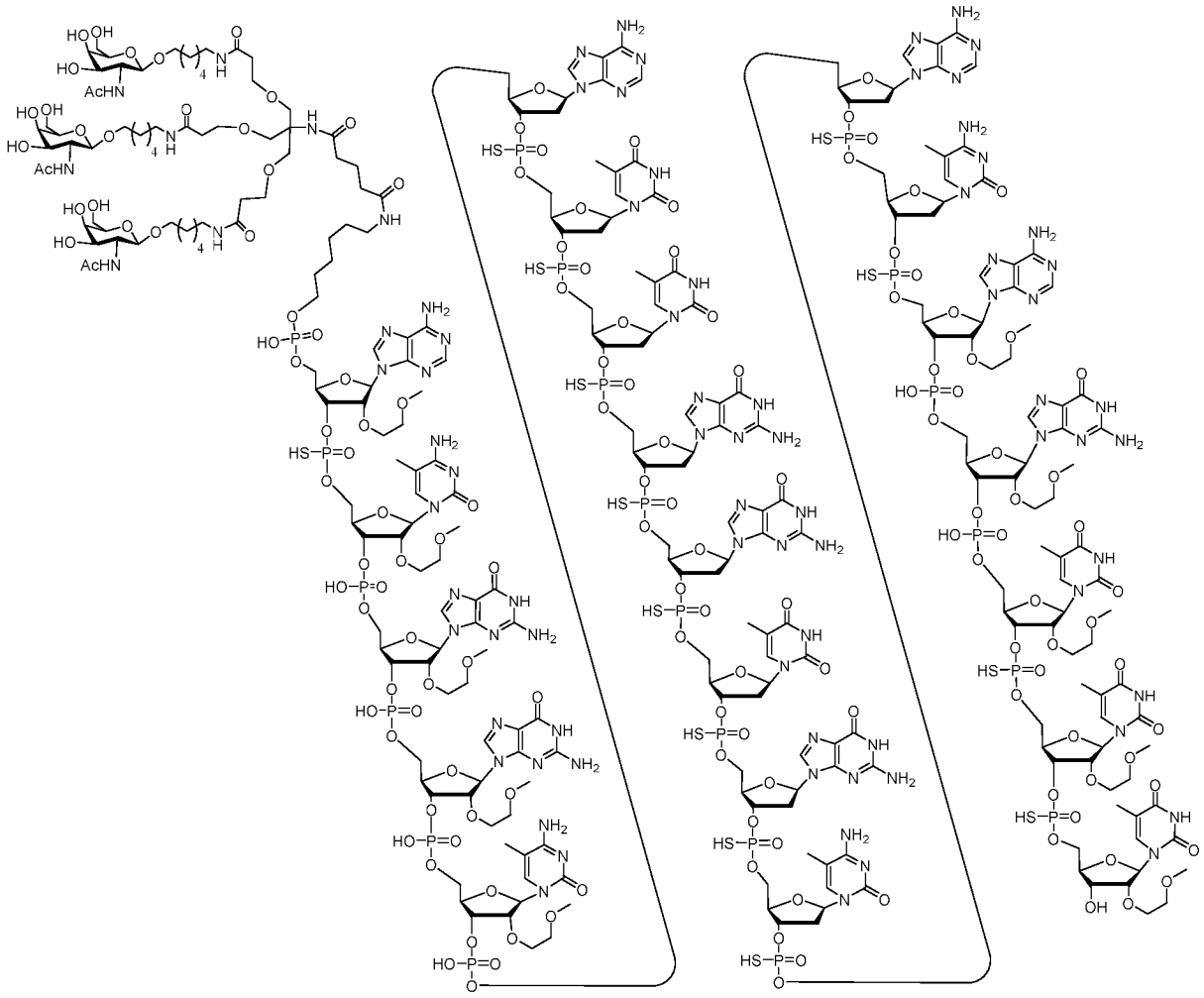
Многократные дозы соединения № 957943 оцениваются в многоцентровом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании фазы 2 пациентов с ESRD, находящихся на гемодиализе. Пациентов рандомизируют для получения подкожного лечения (низкая, средняя и высокая дозы) соединением № 957943 или плацебо. Все стандартные способы лечения гемодиализом в соответствии с назначением соответствующими медицинскими работниками продолжаются, за исключением приема антикоагулянтов или антитромбоцитарных средств, если это не ацетилсалициловая кислота (*например*, аспирин) в дозе до 150 мг ежедневно.

Все когорты включали в себя период скрининга и приблизительно 6 месяцев периода лечения, за которыми следовал период последующего наблюдения после лечения.

Фармакодинамику и эффективность оценивают в нескольких моментах времени. В ходе исследования безопасность пациентов тщательно контролируют. Оценка безопасности и переносимости может включать в себя, *например*, физическое обследование, показатели жизненно важных функций, нежелательные явления, сопутствующие лекарственные препараты и лабораторные исследования плазмы.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

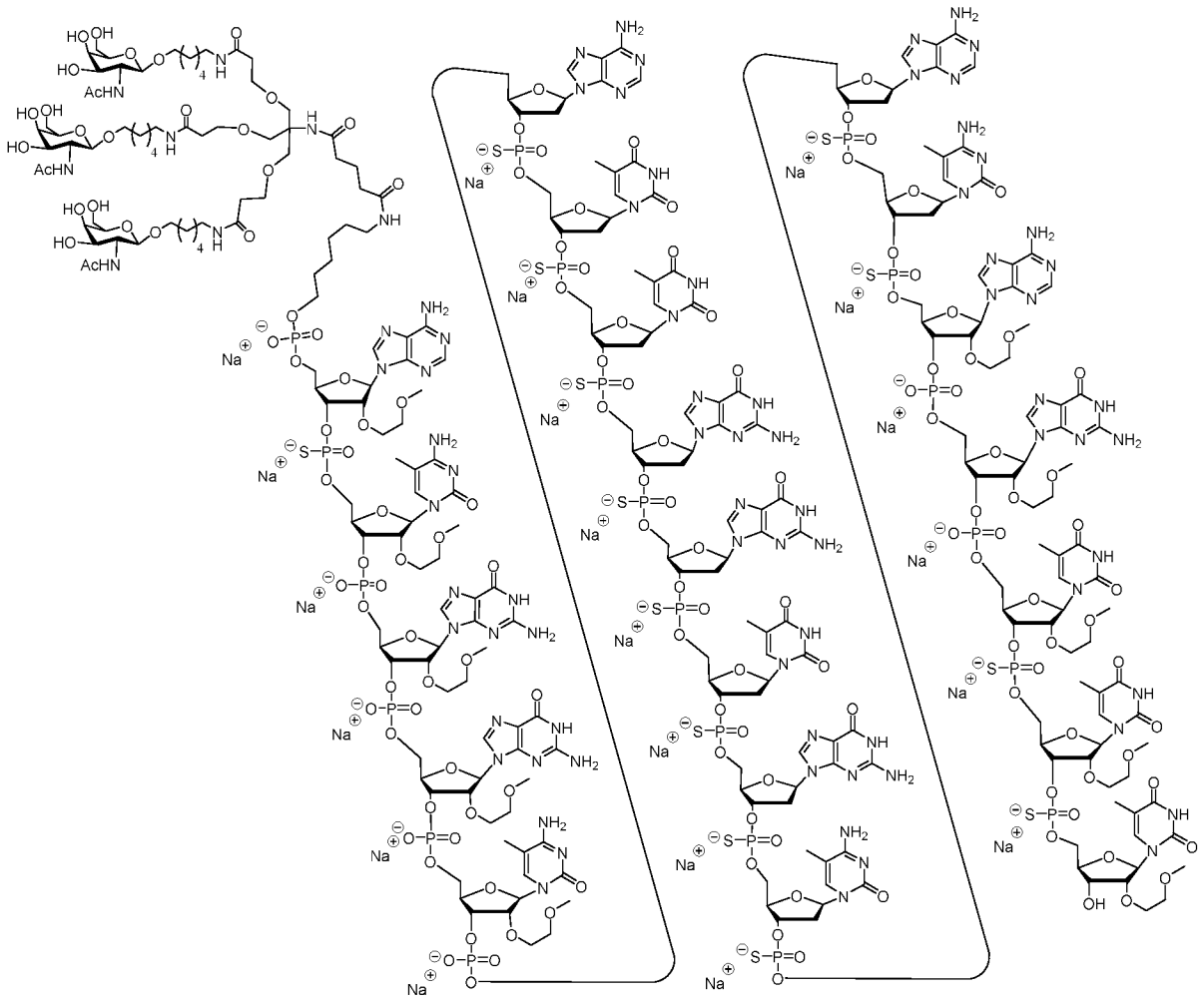
1. Олигомерное соединение согласно следующей формуле:



(SEQ ID NO: 3)

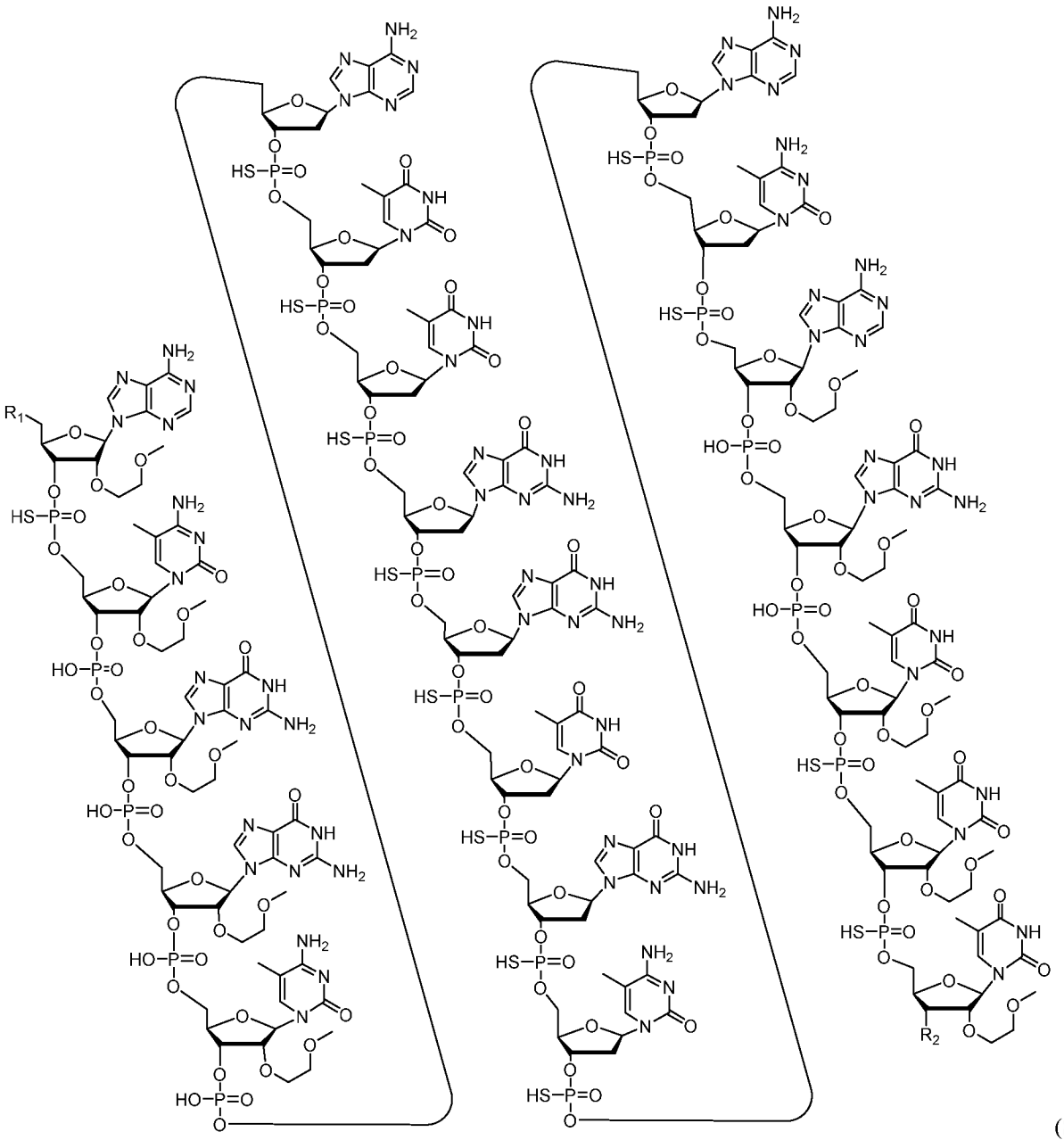
или его соль.

2. Олигомерное соединение согласно следующей формуле:



(SEQ ID NO: 3).

3. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид согласно следующей формуле:



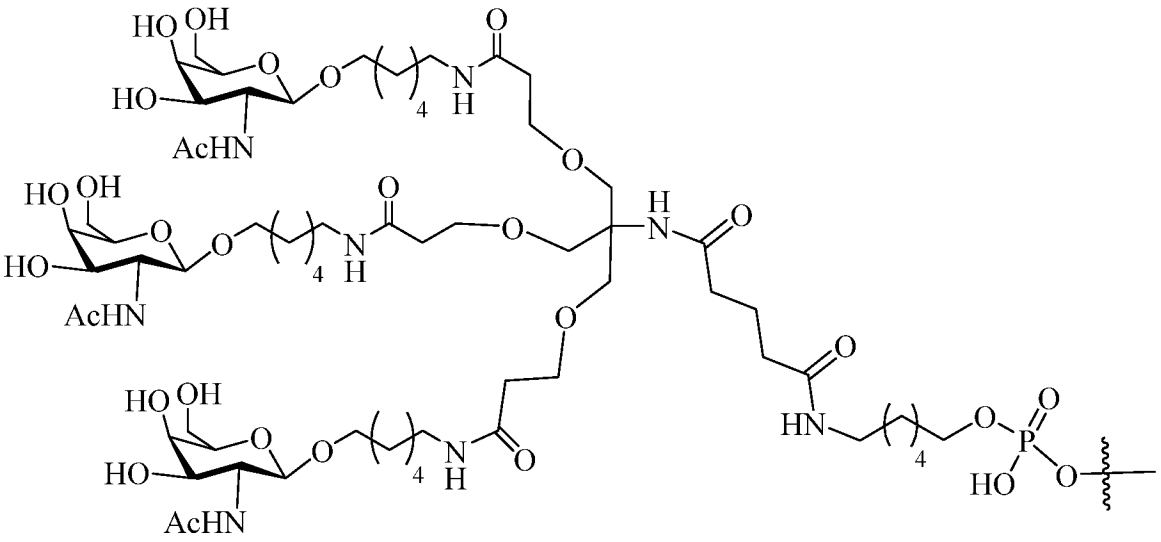
(SEQ ID NO:3);

где один из R_1 или R_2 представляет собой группу конъюгата, содержащую по меньшей мере один, два или три лиганда GalNAc, а другой из R_1 или R_2 представляет собой -OH;

или его соль.

4. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид согласно следующей формуле:

(THA-GalNAc$_3$)o Aes mCeo Geo Geo mCeo Ads Tds Tds Gds Gds Tds Gds mCds Ads mCds Aeo Geo Tes Tes Te (SEQ ID NO: 3); где (THA-GalNAc3)o представлен следующей структурой:



и где

A = адениновое азотистое основание,

mC = 5’-метилцитозиновое азотистое основание,

G = гуаниновое азотистое основание,

T = тиминовое азотистое основание,

e = 2’-MOE-модифицированный сахар,

d = 2’-дезоксирибозный сахар,

s = фосфоротиоатная межнуклеозидная связь, и

o = фосфодиэфирная межнуклеозидная связь;

или его соль.

5. Олигомерное соединение по любому из пп. 1, 3 или 5, которое представляет собой натриевую соль.

6. Хирально обогащенная популяция олигомерного соединения по любому из пп. 1-5, отличающаяся тем, что популяцию обогащают олигомерными соединениями, содержащими модифицированный олигонуклеотид, содержащий по меньшей мере одну конкретную фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, имеющую конкретную стереохимическую конфигурацию.

7. Хирально обогащенная популяция по п. 6, отличающаяся тем, что популяцию обогащают олигомерными соединениями, содержащими модифицированный олигонуклеотид, содержащий по меньшей мере одну конкретную фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, имеющую конфигурацию (Sp).

8. Хирально обогащенная популяция по п. 6 или 7, отличающаяся тем, что популяцию обогащают олигомерными соединениями, содержащими модифицированные олигонуклеотиды, содержащие по меньшей мере одну конкретную фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, имеющую конфигурацию (Rp).

9. Хирально обогащенная популяция по п. 6, отличающаяся тем, что популяцию обогащают олигомерными соединениями, содержащими модифицированный олигонуклеотид, имеющий конкретную, независимо выбранную стереохимическую конфигурацию в каждой фосфоротиоатной межнуклеозидной связи.

10. Хирально обогащенная популяция по п. 9, отличающаяся тем, что популяцию обогащают олигомерными соединениями, имеющими модифицированный олигонуклеотид, имеющий конфигурацию (*Sp*) в каждой фосфоротиоатной межнуклеозидной связи.

11. Хирально обогащенная популяция по п. 9, отличающаяся тем, что популяцию обогащают олигомерными соединениями, имеющими модифицированный олигонуклеотид, имеющий конфигурацию (*Rp*) в каждой фосфоротиоатной межнуклеозидной связи.

12. Хирально обогащенная популяция по п. 6 или п. 9, отличающаяся тем, что популяцию обогащают олигомерными соединениями, имеющими модифицированный олигонуклеотид, имеющий по меньшей мере 3 смежные фосфоротиоатные межнуклеозидные связи в конфигурациях *Sp*-*Sp*-*Rp*, в направлении от 5 'до 3'.

13. Популяция олигомерных соединений, имеющих модифицированный олигонуклеотид, по любому из пп. 1-5, отличающаяся тем, что все фосфоротиоатные межнуклеозидные связи модифицированного олигонуклеотида являются стереослучайными.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая олигомерное соединение по любому одному из пп. 1-5, хирально обогащенная популяция по любому одному из пп. 6-12 или популяция по п. 13 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

15. Фармацевтическая композиция по п. 14, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемый разбавитель представляет собой фосфатно-солевой буфер.

16. Фармацевтическая композиция по п. 14, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция состоит или состоит по существу из олигомерного соединения и фосфатно-солевого буфера.

17. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 14-16, отличающаяся тем, что концентрация олигомерного соединения в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе выбрана из:

a) 5 мг/мл, 10 мг/мл, 15 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл, 35 мг/мл, 40 мг/мл, 45 мг/мл, 50 мг/мл, 55 мг/мл, 60 мг/мл, 65 мг/мл, 70 мг/мл, 75 мг/мл, 80 мг/мл, 85 мг/мл, 90 мг/мл, 95 мг/мл, 100 мг/мл, 105 мг/мл, 110 мг/мл, 115 мг/мл, 120 мг/мл, 125 мг/мл, 130 мг/мл, 135 мг/мл, 140 мг/мл, 145 мг/мл, 150 мг/мл, 155 мг/мл, 160 мг/мл;

b) около 5 мг/мл, около 10 мг/мл, около 15 мг/мл, около 20 мг/мл, около 25 мг/мл, около 30 мг/мл, около 35 мг/мл, около 40 мг/мл, около 45 мг/мл, около 50 мг/мл, около 55 мг/мл, около 60 мг/мл, около 65 мг/мл, около 70 мг/мл, около 75 мг/мл, около 80 мг/мл, около 85 мг/мл, около 90 мг/мл, около 95 мг/мл, около 100 мг/мл, около 105 мг/мл, около 110 мг/мл, около 115 мг/мл, около 120 мг/мл, около 125 мг/мл, около 130 мг/мл, около 135 мг/мл, около 140 мг/мл, около 145 мг/мл, около 150 мг/мл, около 155 мг/мл, около 160 мг/мл; и

c) 20 мг/мл, 21 мг/мл, 22 мг/мл, 23 мг/мл, 24 мг/мл, 25 мг/мл, 26 мг/мл, 27 мг/мл, 28 мг/мл, 29 мг/мл, 30 мг/мл, 31 мг/мл, 32 мг/мл, 33 мг/мл, 34 мг/мл, 35 мг/мл, 36 мг/мл, 37 мг/мл, 38 мг/мл, 39 мг/мл, 40 мг/мл, 41 мг/мл, 42 мг/мл, 43 мг/мл, 44 мг/мл, 45 мг/мл, 46 мг/мл, 47 мг/мл, 48 мг/мл, 49 мг/мл, 50 мг/мл, 51 мг/мл, 52 мг/мл, 53 мг/мл, 54 мг/мл, 55 мг/мл, 56 мг/мл, 57 мг/мл, 58 мг/мл, 59 мг/мл, 60 мг/мл, 61 мг/мл, 62 мг/мл, 63 мг/мл, 64 мг/мл, 65 мг/мл, 66 мг/мл, 67 мг/мл, 68 мг/мл, 69 мг/мл, 70 мг/мл, 71 мг/мл, 72 мг/мл, 73 мг/мл, 74 мг/мл, 75 мг/мл, 76 мг/мл, 77 мг/мл, 78 мг/мл, 79 мг/мл, 80 мг/мл, 81 мг/мл, 82 мг/мл, 83 мг/мл, 84 мг/мл, 85 мг/мл, 86 мг/мл, 87 мг/мл, 88 мг/мл, 89 мг/мл, 90 мг/мл, 91 мг/мл, 92 мг/мл, 93 мг/мл, 94 мг/мл, 95 мг/мл, 96 мг/мл, 97 мг/мл, 98 мг/мл, 99 мг/мл, 100 мг/мл, 101 мг/мл, 102 мг/мл, 103 мг/мл, 104 мг/мл, 105 мг/мл, 106 мг/мл, 107 мг/мл, 108 мг/мл, 109 мг/мл, 110 мг/мл, 111 мг/мл, 112 мг/мл, 113 мг/мл, 114 мг/мл, 115 мг/мл, 116 мг/мл, 117 мг/мл, 118 мг/мл, 119 мг/мл, 120 мг/мл, 121 мг/мл, 122 мг/мл, 123 мг/мл, 124 мг/мл, 125 мг/мл, 126 мг/мл, 127 мг/мл, 128 мг/мл, 129 мг/мл, 130 мг/мл, 131 мг/мл, 132 мг/мл, 133 мг/мл, 134 мг/мл, 135 мг/мл, 136 мг/мл, 137 мг/мл, 138 мг/мл, 139 мг/мл, 140 мг/мл;

d) около 20 мг/мл, около 21 мг/мл, около 22 мг/мл, около 23 мг/мл, около 24 мг/мл, около 25 мг/мл, около 26 мг/мл, около 27 мг/мл, около 28 мг/мл, около 29 мг/мл, около 30 мг/мл, около 31 мг/мл, около 32 мг/мл, около 33 мг/мл, около 34 мг/мл, около 35 мг/мл, около 36 мг/мл, около 37 мг/мл, около 38 мг/мл, около 39 мг/мл, около 40 мг/мл, около 41 мг/мл, около 42 мг/мл, около 43 мг/мл, около 44 мг/мл, около 45 мг/мл, около 46 мг/мл, около 47 мг/мл, около 48 мг/мл, около 49 мг/мл, около 50 мг/мл, около 51 мг/мл, около 52 мг/мл, около 53 мг/мл, около 54 мг/мл, около 55 мг/мл, около 56 мг/мл, около 57 мг/мл, около 58 мг/мл, около 59 мг/мл, около 60 мг/мл, около 61 мг/мл, около 62 мг/мл, около 63 мг/мл, около 64 мг/мл, около 65 мг/мл, около 66 мг/мл, около 67 мг/мл, около 68 мг/мл, около 69 мг/мл, около 70 мг/мл, около 71 мг/мл, около 72 мг/мл, около 73 мг/мл, около 74 мг/мл, около 75 мг/мл, около 76 мг/мл, около 77 мг/мл, около 78 мг/мл, около 79 мг/мл, около 80 мг/мл, около 81 мг/мл, около 82 мг/мл, около 83 мг/мл, около 84 мг/мл, около 85 мг/мл, около 86 мг/мл, около 87 мг/мл, около 88 мг/мл, около 89 мг/мл, около 90 мг/мл, около 91 мг/мл, около 92 мг/мл, около 93 мг/мл, около 94 мг/мл, около 95 мг/мл, около 96 мг/мл, около 97 мг/мл, около 98 мг/мл, около 99 мг/мл, около 100 мг/мл, около 101 мг/мл, около 102 мг/мл, около 103 мг/мл, около 104 мг/мл, около 105 мг/мл, около 106 мг/мл, около 107 мг/мл, около 108 мг/мл, около 109 мг/мл, около 110 мг/мл, около 111 мг/мл, около 112 мг/мл, около 113 мг/мл, около 114 мг/мл, около 115 мг/мл, около 116 мг/мл, около 117 мг/мл, около 118 мг/мл, около 119 мг/мл, около 120 мг/мл, около 121 мг/мл, около 122 мг/мл, около 123 мг/мл, около 124 мг/мл, около 125 мг/мл, около 126 мг/мл, около 127 мг/мл, около 128 мг/мл, около 129 мг/мл, около 130 мг/мл, около 131 мг/мл, около 132 мг/мл, около 133 мг/мл, около 134 мг/мл, около 135 мг/мл, около 136 мг/мл, около 137 мг/мл, около 138 мг/мл, около 139 мг/мл и около 140 мг/мл.

18. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп. 14-16, отличающийся тем, что концентрация олигомерного соединения в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе выбрана из от 20 мг/мл до 180 мг/мл, от 20 мг/мл до 170 мг, от 20 мг/мл до 160 мг/мл, от 20 мг/мл до 150 мг/мл, от 20 мг/мл до 140 мг/мл, от 20 мг/мл до 130 мг/мл, от 20 мг/мл до 120 мг/мл, от 20 мг/мл до 110 мг/мл, от 20 мг/мл до 100 мг/мл, от 20 мг/мл до 90 мг/мл, от 20 мг/мл до 80 мг/мл, от 20 мг/мл до 70 мг/мл, от 20 мг/мл до 60 мг/мл, от 20 мг/мл до 50 мг/мл, от 20 мг/мл до 40 мг/мл, от 20 мг/мл до 30 мг/мл, от 30 мг/мл до 180 мг/мл, от 30 мг/мл до 170 мг, от 30 мг/мл до 160 мг/мл, от 30 мг/мл до 150 мг/мл, от 30 мг/мл до 140 мг/мл, от 30 мг/мл до 130 мг/мл, от 30 мг/мл до 120 мг/мл, от 30 мг/мл до 110 мг/мл, от 30 мг/мл до 100 мг/мл, от 30 мг/мл до 90 мг/мл, от 30 мг/мл до 80 мг/мл, от 30 мг/мл до 70 мг/мл, от 30 мг/мл до 60 мг/мл, от 30 мг/мл до 50 мг/мл, от 30 мг/мл до 40 мг/мл, от 40 мг/мл до 180 мг/мл, от 40 мг/мл до 170 мг, от 40 мг/мл до 160 мг/мл, от 40 мг/мл до 150 мг/мл, от 40 мг/мл до 140 мг/мл, от 40 мг/мл до 130 мг/мл, от 40 мг/мл до 120 мг/мл, от 40 мг/мл до 110 мг/мл, от 40 мг/мл до 100 мг/мл, от 40 мг/мл до 90 мг/мл, от 40 мг/мл до 80 мг/мл, от 40 мг/мл до 70 мг/мл, от 40 мг/мл до 60 мг/мл, от 40 мг/мл до 50 мг/мл, от 50 мг/мл до 180 мг/мл, от 50 мг/мл до 170 мг, от 50 мг/мл до 160 мг/мл, от 50 мг/мл до 150 мг/мл, от 50 мг/мл до 140 мг/мл, от 50 мг/мл до 130 мг/мл, от 50 мг/мл до 120 мг/мл, от 50 мг/мл до 110 мг/мл, от 50 мг/мл до 100 мг/мл, от 50 мг/мл до 90 мг/мл, от 50 мг/мл до 80 мг/мл, от 50 мг/мл до 70 мг/мл, от 50 мг/мл до 60 мг/мл, от 60 мг/мл до 180 мг/мл, от 60 мг/мл до 170 мг, от 60 мг/мл до 160 мг/мл, от 60 мг/мл до 150 мг/мл, от 60 мг/мл до 140 мг/мл, от 60 мг/мл до 130 мг/мл, от 60 мг/мл до 120 мг/мл, от 60 мг/мл до 110 мг/мл, от 60 мг/мл до 100 мг/мл, от 60 мг/мл до 90 мг/мл, от 60 мг/мл до 80 мг/мл, от 60 мг/мл до 70 мг/мл, от 70 мг/мл до 180 мг/мл, от 70 мг/мл до 170 мг, от 70 мг/мл до 160 мг/мл, от 70 мг/мл до 150 мг/мл, от 70 мг/мл до 140 мг/мл, от 70 мг/мл до 130 мг/мл, от 70 мг/мл до 120 мг/мл, от 70 мг/мл до 110 мг/мл, от 70 мг/мл до 100 мг/мл, от 70 мг/мл до 90 мг/мл, от 70 мг/мл до 80 мг/мл, от 80 мг/мл до 180

мг/мл, от 80 мг/мл до 170 мг, от 80 мг/мл до 160 мг/мл, от 80 мг/мл до 150 мг/мл, от 80 мг/мл до 140 мг/мл, от 80 мг/мл до 130 мг/мл, от 80 мг/мл до 120 мг/мл, от 80 мг/мл до 110 мг/мл, от 80 мг/мл до 100 мг/мл, от 80 мг/мл до 90 мг/мл, от 90 мг/мл до 180 мг/мл, от 90 мг/мл до 170 мг, от 90 мг/мл до 160 мг/мл, от 90 мг/мл до 150 мг/мл, от 90 мг/мл до 140 мг/мл, от 90 мг/мл до 130 мг/мл, от 90 мг/мл до 120 мг/мл, от 90 мг/мл до 110 мг/мл, от 90 мг/мл до 100 мг/мл, от 100 мг/мл до 180 мг/мл, от 100 мг/мл до 170 мг, от 100 мг/мл до 160 мг/мл, от 100 мг/мл до 150 мг/мл, от 100 мг/мл до 140 мг/мл, от 100 мг/мл до 130 мг/мл, от 100 мг/мл до 120 мг/мл, от 100 мг/мл до 110 мг/мл, от 110 мг/мл до 180 мг/мл, от 110 мг/мл до 170 мг, от 110 мг/мл до 160 мг/мл, от 110 мг/мл до 150 мг/мл, от 110 мг/мл до 140 мг/мл, от 110 мг/мл до 130 мг/мл, от 110 мг/мл до 120 мг/мл, от 120 мг/мл до 180 мг/мл, от 120 мг/мл до 170 мг, от 120 мг/мл до 160 мг/мл, от 120 мг/мл до 150 мг/мл, от 120 мг/мл до 140 мг/мл, от 120 мг/мл до 130 мг/мл, от 130 мг/мл до 180 мг/мл, от 130 мг/мл до 170 мг, от 130 мг/мл до 160 мг/мл, от 130 мг/мл до 150 мг/мл, от 130 мг/мл до 140 мг/мл, от 140 мг/мл до 180 мг/мл, от 140 мг/мл до 170 мг/мл, от 140 мг/мл до 160 мг/мл, от 140 мг/мл до 150 мг/мл, от 150 мг/мл до 180 мг/мл, от 150 мг/мл до 170 мг/мл, от 150 мг/мл до 160 мг/мл, от 160 мг/мл до 180 мг/мл, от 160 мг/мл до 170 мг/мл и от 170 мг/мл до 180 мг/мл.

19. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп. 14-18, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция представлена в форме единицы дозирования.

20. Фармацевтическая композиция по п. 19, отличающаяся тем, что олигомерное соединение присутствует в единице дозирования в количестве, выбранном из:

a) 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 145 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг, 200 мг, 205 мг, 210 мг, 215 мг, 220 мг, 225 мг, 230 мг, 235 мг, 240 мг, 245 мг, 250 мг, 255 мг, 260 мг, 265 мг, 270 мг, 275 мг, 280 мг, 285 мг, 290 мг, 295 мг, 300 мг;

b) около 5 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 30 мг, около 35 мг, около 40 мг, около 45 мг, около 50 мг, около 55 мг, около 60 мг, около 65 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 85 мг, около 90 мг, около 95 мг, около 100 мг, около 105 мг, около 110 мг, около 115 мг, около 120 мг, около 125 мг, около 130 мг, около 135 мг, около 140 мг, около 145 мг, около 150 мг, около 155 мг, около 160 мг, около 165 мг, около 170 мг, около 175 мг, около 180 мг, около 185 мг, около 190 мг, около 195 мг, около 200 мг, около 205 мг, около 210 мг, около 215 мг, около 220 мг, около 225 мг, около 230 мг, около 235 мг, около 240 мг, около 245 мг, около 250 мг, около 255 мг, около 260 мг, около 265 мг, около 270 мг, около 275 мг, около 280 мг, около 285 мг, около 290 мг, около 295 мг, около 300 мг;

c) 20 мг, 21 мг, 22 мг, 23 мг, 24 мг, 25 мг, 26 мг, 27 мг, 28 мг, 29 мг, 30 мг, 31 мг, 32 мг, 33 мг, 34 мг, 35 мг, 36 мг, 37 мг, 38 мг, 39 мг, 40 мг, 41 мг, 42 мг, 43 мг, 44 мг, 45 мг, 46 мг, 47 мг, 48 мг, 49 мг, 50 мг, 51 мг, 52 мг, 53 мг, 54 мг, 55 мг, 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг, 60 мг, 61 мг, 62 мг, 63 мг, 64 мг, 65 мг, 66 мг, 67 мг, 68 мг, 69 мг, 70 мг, 71 мг, 72 мг, 73 мг, 74 мг, 75 мг, 76 мг, 77 мг, 78 мг, 79 мг, 80 мг, 81 мг, 82 мг, 83 мг, 84 мг, 85 мг, 86 мг, 87 мг, 88 мг, 89 мг, 90 мг, 91 мг, 92 мг, 93 мг, 94 мг, 95 мг, 96 мг, 97 мг, 98 мг, 99 мг, 100 мг, 101 мг, 102 мг, 103 мг, 104 мг, 105 мг, 106 мг, 107 мг, 108 мг, 109 мг, 110 мг, 111 мг, 112 мг, 113 мг, 114 мг, 115 мг, 116 мг, 117 мг, 118 мг, 119 мг, 120 мг, 121 мг, 122 мг, 123 мг, 124 мг, 125 мг, 126 мг, 127 мг, 128 мг, 129 мг, 130 мг, 131 мг, 132 мг, 133 мг, 134 мг, 135 мг, 136 мг, 137 мг, 138 мг, 139 мг, 140 мг;

d) около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг, около 25 мг, около 26 мг, около 27 мг, около 28 мг, около 29 мг, около 30 мг, около 31 мг, около 32 мг, около 33 мг, около 34 мг, около

35 мг, около 36 мг, около 37 мг, около 38 мг, около 39 мг, около 40 мг, около 41 мг, около 42 мг, около 43 мг, около 44 мг, около 45 мг, около 46 мг, около 47 мг, около 48 мг, около 49 мг, около 50 мг, около 51 мг, около 52 мг, около 53 мг, около 54 мг, около 55 мг, около 56 мг, около 57 мг, около 58 мг, около 59 мг, около 60 мг, около 61 мг, около 62 мг, около 63 мг, около 64 мг, около 65 мг, около 66 мг, около 67 мг, около 68 мг, около 69 мг, около 70 мг, около 71 мг, около 72 мг, около 73 мг, около 74 мг, около 75 мг, около 76 мг, около 77 мг, около 78 мг, около 79 мг, около 80 мг, около 81 мг, около 82 мг, около 83 мг, около 84 мг, около 85 мг, около 86 мг, около 87 мг, около 88 мг, около 89 мг, около 90 мг, около 91 мг, около 92 мг, около 93 мг, около 94 мг, около 95 мг, около 96 мг, около 97 мг, около 98 мг, около 99 мг, около 100 мг, около 101 мг, около 102 мг, около 103 мг, около 104 мг, около 105 мг, около 106 мг, около 107 мг, около 108 мг, около 109 мг, около 110 мг, около 111 мг, около 112 мг, около 113 мг, около 114 мг, около 115 мг, около 116 мг, около 117 мг, около 118 мг, около 119 мг, около 120 мг, около 121 мг, около 122 мг, около 123 мг, около 124 мг, около 125 мг, около 126 мг, около 127 мг, около 128 мг, около 129 мг, около 130 мг, около 131 мг, около 132 мг, около 133 мг, около 134 мг, около 135 мг, около 136 мг, около 137 мг, около 138 мг, около 139 мг, около 140 мг;

e) 75,0 мг, 75,1 мг, 75,2 мг, 75,3 мг, 75,4 мг, 75,5 мг, 75,6 мг, 75,7 мг, 75,8 мг, 75,9 мг, 76,0 мг, 76,1 мг, 76,2 мг, 76,3 мг, 76,4 мг, 76,5 мг, 76,6 мг, 76,7 мг, 76,8 мг, 76,9 мг, 77,0 мг, 77,1 мг, 77,2 мг, 77,3 мг, 77,4 мг, 77,5 мг, 77,6 мг, 77,7 мг, 77,8 мг, 77,9 мг, 78,0 мг, 78,1 мг, 78,2 мг, 78,3 мг, 78,4 мг, 78,5 мг, 78,6 мг, 78,7 мг, 78,8 мг, 78,9 мг, 79,0 мг, 79,1 мг, 79,2 мг, 79,3 мг, 79,4 мг, 79,5 мг, 79,6 мг, 79,7 мг, 79,8 мг, 79,9 мг, 80,0 мг, 80,1 мг, 80,2 мг, 80,3 мг, 80,4 мг, 80,5 мг, 80,6 мг, 80,7 мг, 80,8 мг, 80,9 мг, 81,0 мг, 81,1 мг, 81,2 мг, 81,3 мг, 81,4 мг, 81,5 мг, 81,6 мг, 81,7 мг, 81,8 мг, 81,9 мг, 82,0 мг, 82,1 мг, 82,2 мг, 82,3 мг, 82,4 мг, 82,5 мг, 82,6 мг, 82,7 мг, 82,8 мг, 82,9 мг, 83,0 мг, 83,1 мг, 83,2 мг, 83,3 мг, 83,4 мг, 83,5 мг, 83,6 мг, 83,7 мг, 83,8 мг, 83,9 мг, 84,0 мг, 84,1 мг, 84,2 мг, 84,3 мг, 84,4 мг, 84,5 мг, 84,6 мг, 84,7 мг, 84,8 мг, 84,9 мг, 85,0 мг; и

f) около 75,0 мг, около 75,1 мг, около 75,2 мг, около 75,3 мг, около 75,4 мг, около 75,5 мг, около 75,6 мг, около 75,7 мг, около 75,8 мг, около 75,9 мг, около 76,0 мг, около 76,1 мг, около 76,2 мг, около 76,3 мг, около 76,4 мг, около 76,5 мг, около 76,6 мг, около 76,6 около 76,7 мг, около 76,8 мг, около 76,9 мг, около 77,0 мг, около 77,1 мг, около 77,2 мг, около 77,3 мг, около 77,4 мг, около 77,5 мг, около 77,6 мг, около 77,7 мг, около 77,8 мг, около 77,9 мг, около 78,0 мг, около 78,1 мг, около 78,2 мг, около 78,3 мг, около 78,4 мг, около 78,5 мг, около 78,6 мг, около 78,7 мг, около 78,8 мг, около 78,9 мг, около 79,0 мг, около 79,1 мг, около 79,2 мг, около 79,3 мг, около 79,4 мг, около 79,5 мг, около 79,6 мг, около 79,7 мг, около 79,8 мг, около 79,9 мг, около 80,0 мг, около 80,1 мг, около 80,2 мг, около 80,3 мг, около 80,4 мг, около 80,5 мг, около 80,6 мг, около 80,7 мг, около 80,8 мг, около 80,9 мг, около 81,0 мг, около 81,1 мг, около 81,2 мг, около 81,3 мг, около 81,4 мг, около 81,5 мг, около 81,6 мг, около 81,7 мг, около 81,8 мг, около 81,9 мг, около 82,0 мг, около 82,1 мг, около 82,2 мг, около 82,3 мг, около 82,4 мг, около 82,5 мг, около 82,6 мг, около 82,7 мг, около 82,8 мг, около 82,9 мг, около 83,0 мг, около 83,1 мг, около 83,2 мг, около 83,3 мг, около 83,4 мг, около 83,5 мг, около 83,6 мг, около 83,7 мг, около 83,8 мг, около 83,9 мг, около 84,0 мг, около 84,1 мг, около 84,2 мг, около 84,3 мг, около 84,4 мг, около 84,5 мг, около 84,6 мг, около 84,7 мг, около 84,8 мг, около 84,9 мг и около 85,0 мг.

21. Фармацевтическая композиция по п. 17, отличающаяся тем, что олигомерное соединение присутствует в единице дозирования в количестве, выбранном из: менее чем около 300 мг, менее чем около 295 мг, менее чем около 290 мг, менее чем около 285 мг, менее чем около 280 мг, менее чем около 275 мг, менее чем около 270 мг, менее чем около 265 мг, менее чем около 260 мг, менее чем около 255 мг, менее чем

около 250 мг, менее чем около 245 мг, менее чем около 240 мг, менее чем около 235 мг, менее чем около 230 мг, менее чем около 225 мг, менее чем около 220 мг, менее чем около 215 мг, менее чем около 210 мг, менее чем около 205 мг, менее чем около 200 мг, менее чем около 195 мг, менее чем около 190 мг, менее чем около 185 мг, менее чем около 180 мг, менее чем около 175 мг, менее чем около 170 мг, менее чем около 165 мг, менее чем около 160 мг, менее чем около 150 мг, менее чем около 145 мг, менее чем около 140 мг, менее чем около 135 мг, менее чем около 130 мг, менее чем около 125 мг, менее чем около 120 мг, менее чем около 115 мг, менее чем около 110 мг, менее чем около 105 мг, менее чем около 100 мг, менее чем около 95 мг, менее чем около 90 мг, менее чем около 85 мг, менее чем около 80 мг, менее чем около 75 мг, менее чем около 70 мг, менее чем около 65 мг, менее чем около 60 мг, менее чем около 55 мг, менее чем около 50 мг, менее чем около 45 мг, менее чем около 40 мг, менее чем около 35 мг, менее чем около 30 мг, менее чем около 25 мг и менее чем около 20 мг.

22. Фармацевтическая композиция по п. 19, отличающаяся тем, что олигомерное соединение присутствует в единице дозирования в количестве, выбранном из:

а) от 10 мг до 140 мг, от 10 мг до 130 мг, от 10 мг до 120 мг, от 10 мг до 110 мг, от 10 мг до 100 мг, от 10 мг до 90 мг, от 10 мг до 80 мг, от 10 мг до 70 мг, от 10 мг до 60 мг, от 10 мг до 50 мг, от 10 мг до 40 мг, от 10 мг до 30 мг, от 10 мг до 20 мг, от 20 мг до 140 мг, от 20 мг до 130 мг, от 20 мг до 120 мг, от 20 мг до 110 мг, от 20 мг до 100 мг, от 20 мг до 90 мг, от 20 мг до 80 мг, от 20 мг до 70 мг, от 20 мг до 60 мг, от 20 мг до 50 мг, от 20 мг до 40 мг, от 20 мг до 30 мг, от 30 мг до 140 мг, от 30 мг до 130 мг, от 30 мг до 120 мг, от 30 мг до 110 мг, от 30 мг до 100 мг, от 30 мг до 90 мг, от 30 мг до 80 мг, от 30 мг до 70 мг, от 30 мг до 60 мг, от 30 мг до 50 мг, от 30 мг до 40 мг, от 40 мг до 140 мг, от 40 мг до 130 мг, от 40 мг до 120 мг, от 40 мг до 110 мг, от 40 мг до 100 мг, от 40 мг до 90 мг, от 40 мг до 80 мг, от 40 мг до 70 мг, от 40 мг до 60 мг, от 40 мг до 50 мг, от 50 мг до 140 мг, от 50 мг до 130 мг, от 50 мг до 120 мг, от 50 мг до 110 мг, от 50 мг до 100 мг, от 50 мг до 90 мг, от 50 мг до 80 мг, от 50 мг до 70 мг, от 50 мг до 60 мг, от 60 мг до 140 мг, от 60 мг до 130 мг, от 60 мг до 120 мг, от 60 мг до 110 мг, от 60 мг до 100 мг, от 60 мг до 90 мг, от 60 мг до 80 мг, от 60 мг до 70 мг, от 70 мг до 140 мг, от 70 мг до 130 мг, от 70 мг до 120 мг, от 70 мг до 110 мг, от 70 мг до 100 мг, от 70 мг до 90 мг, от 70 мг до 80 мг, от 80 мг до 140 мг, от 80 мг до 130 мг, от 80 мг до 120 мг, от 80 мг до 110 мг, от 80 мг до 100 мг, от 80 мг до 90 мг, от 90 мг до 140 мг, от 90 мг до 130 мг, от 90 мг до 120 мг, от 90 мг до 110 мг, от 90 мг до 100 мг, от 100 мг до 140 мг, от 100 мг до 130 мг, от 100 мг до 120 мг, от 100 мг до 110 мг, от 110 мг до 140 мг, от 110 мг до 130 мг, от 110 мг до 120 мг, от 120 мг до 140 мг, от 120 мг до 130 мг, от 130 мг до 140 мг, от 65 мг до 95 мг, от 65 мг до 90 мг, от 65 мг до 85 мг от 65 мг до 80 мг, от 65 мг до 75 мг, от 65 мг до 70 мг, от 70 мг до 95 мг, от 70 мг до 85 мг, от 70 мг до 75 мг, от 75 мг до 100 мг, от 75 мг до 95 мг, от 75 мг до 90 мг, от 75 мг до 85 мг, от 75 мг до 80 мг, от 80 мг до 95 мг, от 80 мг до 85 мг, от 85 мг до 100 мг, от 85 мг до 90 мг, от 90 мг до 95 мг, от 95 мг до 100 мг, от 80 мг до 89 мг, от 80 мг до 88 мг, от 80 мг до 87 мг, от 80 мг до 86 мг, от 80 мг до 84 мг, от 80 мг до 83 мг, от 80 мг до 82 мг, от 80 мг до 81 мг, от 81 мг до 90 мг, от 82 мг до 89 мг, от 82 мг до 88 мг, от 82 мг до 87 мг, от 82 мг до 86 мг, от 82 мг до 85 мг, от 82 мг до 84 мг, от 82 мг до 83 мг, от 83 мг до 90 мг, от 83 мг до 89 мг, от 83 мг до 88 мг, от 83 мг до 87 мг, от 83 мг до 86 мг, от 83 мг до 85 мг, от 83 мг до 84 мг, от 84 мг до 90 мг, от 84 мг до 89 мг, от 84 мг до 88 мг, от 84 мг до 87 мг, от 84 мг до 86 мг, от 84 мг до 85 мг, от 85 мг до 89 мг, от 85 мг до 88 мг, от 85 мг до 87 мг, от 85 мг до 86 мг, от 86 мг до 90 мг, от 86 мг до 89 мг, от 86 мг до 88 мг, от 86 мг до 87 мг, от 87 мг до 90 мг, от 87 мг до 89 мг, от 87 мг до 88 мг, от 88 мг до 90 мг, от 88 мг до 89 мг, от 89 мг до 90 мг; и

b) менее чем около 300 мг, менее чем около 295 мг, менее чем около 290 мг, менее чем около 285 мг, менее чем около 280 мг, менее чем около 275 мг, менее чем 270 мг, менее чем 265 мг, менее чем около 260 мг, менее чем 255 мг, менее чем около 250 мг, менее чем около 245 мг, менее чем около 240 мг, менее чем около 235 мг, менее чем около 230 мг, менее чем около 225 мг, менее чем около 220 мг, менее чем около 215 мг, менее чем около 210 мг, менее чем около 205 мг, менее чем около 200 мг, менее чем около 195 мг, менее чем около 190 мг, менее чем около 185 мг, менее чем около 180 мг, менее чем около 175 мг, менее чем около 170 мг, менее чем около 165 мг, менее чем около 160 мг, менее чем около 150 мг, менее чем около 145 мг, менее чем около 140 мг, менее чем около 135 мг, менее чем около 130 мг, менее чем около 125 мг, менее чем около 120 мг, менее чем около 115 мг, менее чем около 110 мг, менее чем около 105 мг, менее чем около 100 мг, менее чем около 95 мг, менее чем около 90 мг, менее чем около 85 мг, менее чем около 80 мг, менее чем около 75 мг, менее чем около 70 мг, менее чем около 65 мг, менее чем около 60 мг, менее чем около 55 мг, менее чем около 50 мг, менее чем около 45 мг, менее чем около 40 мг, менее чем около 35 мг, менее чем около 30 мг, менее чем около 25 мг и менее чем около 20 мг.

23. Фармацевтическая композиция по п. 19, отличающаяся тем, что олигомерное соединение присутствует в единице дозирования в количестве, выбранном из:

a) по меньшей мере около 10 мг, по меньшей мере около 15 мг, по меньшей мере около 20 мг, по меньшей мере около 25 мг, по меньшей мере около 30 мг, по меньшей мере около 35 мг, по меньшей мере около 40 мг, по меньшей мере около 45 мг, по меньшей мере около 50 мг, по меньшей мере около 55 мг, по меньшей мере около 60 мг, по меньшей мере около 65 мг, по меньшей мере около 70 мг, по меньшей мере около 75 мг, по меньшей мере около 80 мг, по меньшей мере около 85 мг, по меньшей мере около 90 мг, по меньшей мере около 95 мг, по меньшей мере около 100 мг, по меньшей мере около 105 мг, по меньшей мере около 115 мг, по меньшей мере около 120 мг, по меньшей мере около 125 мг, по меньшей мере около 130 мг, по меньшей мере около 135 мг, по меньшей мере около 140 мг, по меньшей мере около 145 мг, по меньшей мере около 150 мг; и

b) по меньшей мере 10 мг, по меньшей мере 15 мг, по меньшей мере 20 мг, по меньшей мере 25 мг, по меньшей мере 30 мг, по меньшей мере 35 мг, по меньшей мере 40 мг, по меньшей мере 45 мг, по меньшей мере 50 мг, по меньшей мере 55 мг, по меньшей мере 60 мг, по меньшей мере 65 мг, по меньшей мере 70 мг, по меньшей мере 75 мг, по меньшей мере 80 мг, по меньшей мере 85 мг, по меньшей мере 90 мг, по меньшей мере 95 мг, по меньшей мере около 100 мг, по меньшей мере 105 мг, по меньшей мере 115 мг, по меньшей мере 120 мг, по меньшей мере 125 мг, по меньшей мере 130 мг, по меньшей мере 135 мг, по меньшей мере 140 мг, по меньшей мере 145 мг и по меньшей мере 150 мг.

24. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп. 19-23, отличающаяся тем, что единица дозирования имеет объем, выбранный из:

a) от 0,1 мл до 1,5 мл, от 0,1 мл до 1,4 мл, от 0,1 мл до 1,3 мл, от 0,1 мл до 1,2 мл, от 0,1 мл до 1,1 мл, от 0,1 мл до 1,0 мл, от 0,1 мл до 0,9 мл, от 0,1 мл до 0,8 мл, от 0,1 мл до 0,7 мл, от 0,1 мл до 0,6 мл, от 0,1 мл до 0,5 мл, от 0,1 мл до 0,4 мл, от 0,1 мл до 0,3 мл, от 0,1 мл до 0,2 мл, от 0,2 мл до 1,5 мл, от 0,2 мл до 1,4 мл, от 0,2 мл до 1,3 мл, от 0,2 мл до 1,2 мл, от 0,2 мл до 1,1 мл, от 0,2 мл до 1,0 мл, от 0,2 мл до 0,9 мл, от 0,2 мл до 0,8 мл, от 0,2 мл до 0,7 мл, от 0,2 мл до 0,6 мл, от 0,2 мл до 0,5 мл, от 0,2 мл до 0,4 мл, от 0,2 мл до 0,3 мл, от 0,3 мл до 1,5 мл, от 0,3 мл до 1,4 мл, от 0,3 мл до 1,3 мл, от 0,3 мл до 1,2 мл, от 0,3 мл до 1,1 мл, от 0,3 мл до 1,0 мл, от 0,3 мл до 0,9 мл, от 0,3 мл до 0,8 мл, от 0,3 мл до 0,7 мл, от 0,3 мл до 0,6 мл, от 0,3 мл до 0,5 мл, от 0,3 мл до 0,4 мл, от 0,4 мл до 1,5 мл, от 0,4 мл до 1,4 мл, от 0,4 мл до 1,3 мл, от

0,4 мл до 1,2 мл, от 0,4 мл до 1,1 мл, от 0,4 мл до 1,0 мл, от 0,4 мл до 0,9 мл, от 0,4 мл до 0,8 мл, от 0,4 мл до 0,7 мл, от 0,4 мл до 0,6 мл, от 0,4 мл до 0,5 мл, от 0,5 мл до 1,5 мл, от 0,5 мл до 1,4 мл, от 0,5 мл до 1,3 мл, от 0,5, мл до 1,2 мл, от 0,5 мл до 1,1 мл, от 0,5 мл до 1,0 мл, от 0,5 мл до 0,9 мл, от 0,5 мл до 0,8 мл, от 0,5 мл до 0,7 мл, от 0,5 мл до 0,6 мл, от 0,6 мл до 1,5 мл, от 0,6 мл до 1,4 мл, от 0,6 мл до 1,3 мл, от 0,6 мл до 1,2 мл, от 0,6 мл до 1,1 мл, от 0,6 мл до 1,0 мл, от 0,6 мл до 0,9 мл, от 0,6 мл до 0,8 мл, от 0,6 мл до 0,7 мл, от 0,7 мл, от до 1,5 мл, от 0,7 мл до 1,4 мл, от 0,7 мл до 1,3 мл, от 0,7 мл до 1,2 мл, от 0,7 мл до 1,1 мл, от 0,7 мл до 1,0 мл, от 0,7 мл до 0,9 мл, от 0,7 мл до 0,8 мл, от 0,8 мл до 1,5 мл, от 0,8 мл до 1,4 мл, от 0,8 мл до 1,3 мл, от 0,8 мл до 1,2 мл, от 0,8 мл до 1,1 мл, от 0,8 мл до 1,0 мл, 0,8 мл до 0,9 мл, от 0,9 мл, от до 1,5 мл, от 0,9 мл до 1,4 мл, от 0,9 мл до 1,3 мл, от 0,9 мл до 1,2 мл, от 0,9 мл, от до 1,1 мл, от 0,9 мл до 1,0 мл, от 1,0 мл до 1,5 мл, от 1,0 мл до 1,4 мл, от 1,0 мл до 1,3 мл, от 1,0 мл до 1,2 мл, от 1,0 мл до 1,1 мл, от 1,1 мл до 1,5 мл, от 1,1 мл до 1,4 мл, от 1,1 мл до 1,3 мл, от 1,1 мл до 1,2 мл, от 1,2 мл до 1,5 мл, от 1,2 мл до 1,4 мл, от 1,2 мл до 1,3 мл, от 1,3 мл до 1,5 мл, от 1,3 мл до 1,4 мл, от 1,4 мл до 1,5 мл; и

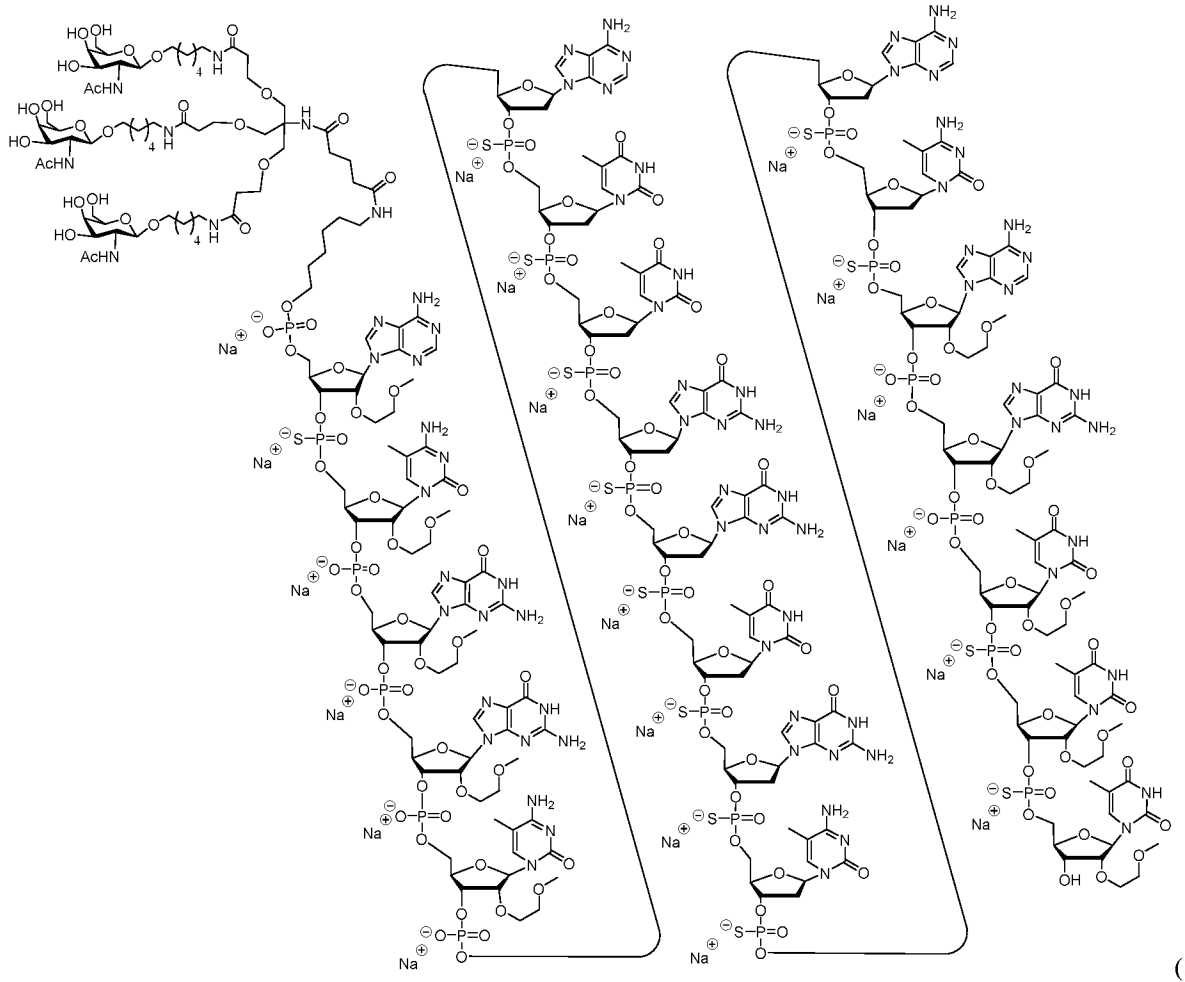
b) от около 0,1 мл до около 1,5 мл, от около 0,1 мл до около 1,4 мл, от около 0,1 мл до около 1,3 мл, от около 0,1 мл до около 1,2 мл, от около 0,1 мл до около 1,1 мл, от около 0,1 мл до около 1,0 мл, от около 0,1 мл до около 0,9 мл, от около 0,1 мл до около 0,8 мл, от около 0,1 мл до около 0,7 мл, от около 0,1 мл до около 0,6 мл, от около 0,1 мл до около 0,5 мл, от около 0,1 мл до около 0,4 мл, от около 0,1 мл до около 0,3 мл, от около 0,1 мл до около 0,2 мл, от около 0,2 мл до около 1,5 мл, от около 0,2 мл до около 1,4 мл, от около 0,2 мл до около 1,3 мл, от около 0,2 мл до около 1,2 мл, от около 0,2 мл до около 1,1 мл, от около 0,2 мл до около 1,0 мл, от около 0,2 мл до около 0,9 мл, от около 0,2 мл до около 0,8 мл, от около 0,2 мл до около 0,7 мл, от около 0,2 мл до около 0,6 мл, от около 0,2 мл до около 0,5 мл, от около 0,2 мл до около 0,4 мл, от около 0,2 мл до около 0,3 мл, от около 0,3 мл до около 1,5 мл, от около 0,3 мл до около 1,4 мл, от около 0,3 мл до около 1,3 мл, от около 0,3 мл до около 1,2 мл, от около 0,3 мл до около 1,1 мл, от около 0,3 мл до около 1,0 мл, от около 0,3 мл до около 0,9 мл, от около 0,3 мл до около 0,8 мл, от около 0,3 мл до около 0,7 мл, от около 0,3 мл до около 0,6 мл, от около 0,3 мл до около 0,5 мл, от около 0,3 мл до около 0,4 мл, от около 0,4 мл до около 1,5 мл, от около 0,4 мл до около 1,4 мл, от около 0,4 мл до около 1,3 мл, от около 0,4 мл до около 1,2 мл, от около 0,4 мл до около 1,1 мл, от около 0,4 мл до около 1,0 мл, от около 0,4 мл до около 0,9 мл, от около 0,4 мл до около 0,8 мл, от около 0,4 мл до около 0,7 мл, от около 0,4 мл до около 0,6 мл, от около 0,4 мл до около 0,5 мл, от около 0,5 мл до около 1,5 мл, от около 0,5 мл до около 1,4 мл, от около 0,5 мл до около 1,3 мл, от около 0,5, мл до около 1,2 мл, от около 0,5 мл до около 1,1 мл, от около 0,5 мл до около 1,0 мл, от около 0,5 мл до около 0,9 мл, от около 0,5 мл до около 0,8 мл, от около 0,5 мл до около 0,7 мл, от около 0,5 мл до около 0,6 мл, от около 0,6 мл до около 1,5 мл, от около 0,6 мл до около 1,4 мл, от около 0,6 мл до около 1,3 мл, от около 0,6 мл до около 1,2 мл, от около 0,6 мл до около 1,1 мл, от около 0,6 мл до около 1,0 мл, от около 0,6 мл до около 0,9 мл, от около 0,6 мл до около 0,8 мл, от около 0,6 мл до около 0,7 мл, от около 0,7 мл, от около до около 1,5 мл, от около 0,7 мл до около 1,4 мл, от около 0,7 мл до около 1,3 мл, от около 0,7 мл до около 1,2 мл, от около 0,7 мл до около 1,1 мл, от около 0,7 мл до около 1,0 мл, от около 0,7 мл до около 0,9 мл, от около 0,7 мл до около 0,8 мл, от около 0,8 мл до около 1,5 мл, от около 0,8 мл до около 1,4 мл, от около 0,8 мл до около 1,3 мл, от около 0,8 мл до около 1,2 мл, от около 0,8 мл до около 1,1 мл, от около 0,8 мл до около 1,0 мл, от 0,8 мл до около 0,9 мл, около 0,9 мл, от около до около 1,5 мл, от около 0,9 мл до около 1,4 мл, от около 0,9 мл до около 1,3 мл, от около 0,9 мл до около 1,2 мл, около 0,9 мл, от около до около 1,1 мл, от около 0,9 мл до около 1,0 мл, от около 1,0 мл до около 1,5 мл, от около 1,0 мл до около 1,4 мл, от около 1,0 мл до около 1,3 мл, от около 1,0 мл до около 1,2 мл, от около 1,0 мл

до около 1,1 мл, от около 1,1 мл до около 1,5 мл, от около 1,1 мл до около 1,4 мл, от около 1,1 мл до около 1,3 мл, от около 1,1 мл до около 1,2 мл, от около 1,2 мл до около 1,5 мл, от около 1,2 мл до около 1,4 мл, от около 1,2 мл до около 1,3 мл, от около 1,3 мл до около 1,5 мл, от около 1,3 мл до около 1,4 мл и от около 1,4 мл до около 1,5 мл.

25. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп. 14-24, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция упакована в предварительно заполненный шприц.

26. Способ, включающий в себя приведение в контакт клетки с олигомерным соединением по любому из пп. 1-5.

27. Способ, включающий в себя введение животному фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество олигомерного соединения согласно следующей формуле:



(SEQ ID NO: 3).

28. Способ, включающий в себя введение животному терапевтически эффективного количества олигомерного соединения по любому из пп. 1-5 в виде фармацевтической композиции.

29. Способ по п. 27 или 28, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция состоит или состоит по существу из олигомерного соединения и фосфатно-солевого буфера.

30. Способ, включающий в себя введение животному фармацевтической композиции по любому одному из пп. 14-25, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество олигомерного соединения.

31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество значительным образом не изменяет уровень тромбоцитов или активность тромбоцитов у животного или не

вызывает кровотечение у этого животного по сравнению с животным, которому не вводили фармацевтическую композицию.

32. Способ по любому одному из пп. 27-31, включающий в себя введение количества олигомерного соединения, выбранного из:

a) 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 145 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг, 200 мг, 205 мг, 210 мг, 215 мг, 220 мг, 225 мг, 230 мг, 235 мг, 240 мг, 245 мг, 250 мг, 255 мг, 260 мг, 265 мг, 270 мг, 275 мг, 280 мг, 285 мг, 290 мг, 295 мг, 300 мг;

b) около 5 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 30 мг, около 35 мг, около 40 мг, около 45 мг, около 50 мг, около 55 мг, около 60 мг, около 65 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 85 мг, около 90 мг, около 95 мг, около 100 мг, около 105 мг, около 110 мг, около 115 мг, около 120 мг, около 125 мг, около 130 мг, около 135 мг, около 140 мг, около 145 мг, около 150 мг, около 155 мг, около 160 мг, около 165 мг, около 170 мг, около 175 мг, около 180 мг, около 185 мг, около 190 мг, около 195 мг, около 200 мг, около 205 мг, около 210 мг, около 215 мг, около 220 мг, около 225 мг, около 230 мг, около 235 мг, около 240 мг, около 245 мг, около 250 мг, около 255 мг, около 260 мг, около 265 мг, около 270 мг, около 275 мг, около 280 мг, около 285 мг, около 290 мг, около 295 мг, около 300 мг;

c) 20 мг, 21 мг, 22 мг, 23 мг, 24 мг, 25 мг, 26 мг, 27 мг, 28 мг, 29 мг, 30 мг, 31 мг, 32 мг, 33 мг, 34 мг, 35 мг, 36 мг, 37 мг, 38 мг, 39 мг, 40 мг, 41 мг, 42 мг, 43 мг, 44 мг, 45 мг, 46 мг, 47 мг, 48 мг, 49 мг, 50 мг, 51 мг, 52 мг, 53 мг, 54 мг, 55 мг, 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг, 60 мг, 61 мг, 62 мг, 63 мг, 64 мг, 65 мг, 66 мг, 67 мг, 68 мг, 69 мг, 70 мг, 71 мг, 72 мг, 73 мг, 74 мг, 75 мг, 76 мг, 77 мг, 78 мг, 79 мг, 80 мг, 81 мг, 82 мг, 83 мг, 84 мг, 85 мг, 86 мг, 87 мг, 88 мг, 89 мг, 90 мг, 91 мг, 92 мг, 93 мг, 94 мг, 95 мг, 96 мг, 97 мг, 98 мг, 99 мг, 100 мг, 101 мг, 102 мг, 103 мг, 104 мг, 105 мг, 106 мг, 107 мг, 108 мг, 109 мг, 110 мг, 111 мг, 112 мг, 113 мг, 114 мг, 115 мг, 116 мг, 117 мг, 118 мг, 119 мг, 120 мг, 121 мг, 122 мг, 123 мг, 124 мг, 125 мг, 126 мг, 127 мг, 128 мг, 129 мг, 130 мг, 131 мг, 132 мг, 133 мг, 134 мг, 135 мг, 136 мг, 137 мг, 138 мг, 139 мг, 140 мг;

d) около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг, около 25 мг, около 26 мг, около 27 мг, около 28 мг, около 29 мг, около 30 мг, около 31 мг, около 32 мг, около 33 мг, около 34 мг, около 35 мг, около 36 мг, около 37 мг, около 38 мг, около 39 мг, около 40 мг, около 41 мг, около 42 мг, около 43 мг, около 44 мг, около 45 мг, около 46 мг, около 47 мг, около 48 мг, около 49 мг, около 50 мг, около 51 мг, около 52 мг, около 53 мг, около 54 мг, около 55 мг, около 56 мг, около 57 мг, около 58 мг, около 59 мг, около 60 мг, около 61 мг, около 62 мг, около 63 мг, около 64 мг, около 65 мг, около 66 мг, около 67 мг, около 68 мг, около 69 мг, около 70 мг, около 71 мг, около 72 мг, около 73 мг, около 74 мг, около 75 мг, около 76 мг, около 77 мг, около 78 мг, около 79 мг, около 80 мг, около 81 мг, около 82 мг, около 83 мг, около 84 мг, около 85 мг, около 86 мг, около 87 мг, около 88 мг, около 89 мг, около 90 мг, около 91 мг, около 92 мг, около 93 мг, около 94 мг, около 95 мг, около 96 мг, около 97 мг, около 98 мг, около 99 мг, около 100 мг, около 101 мг, около 102 мг, около 103 мг, около 104 мг, около 105 мг, около 106 мг, около 107 мг, около 108 мг, около 109 мг, около 110 мг, около 111 мг, около 112 мг, около 113 мг, около 114 мг, около 115 мг, около 116 мг, около 117 мг, около 118 мг, около 119 мг, около 120 мг, около 121 мг, около 122 мг, около 123 мг, около 124 мг, около 125 мг, около 126 мг, около 127 мг, около 128 мг, около 129 мг, около 130 мг, около 131 мг, около 132 мг, около 133 мг, около 134 мг, около 135 мг, около 136 мг, около 137 мг, около 138 мг, около 139 мг, около 140 мг;

e) 75,0 мг, 75,1 мг, 75,2 мг, 75,3 мг, 75,4 мг, 75,5 мг, 75,6 мг, 75,7 мг, 75,8 мг, 75,9 мг, 76,0 мг, 76,1 мг, 76,2 мг, 76,3 мг, 76,4 мг, 76,5 мг, 76,6 мг, 76,7 мг, 76,8 мг, 76,9 мг, 77,0 мг, 77,1 мг, 77,2 мг, 77,3 мг, 77,4 мг, 77,5 мг, 77,6 мг, 77,7 мг, 77,8 мг, 77,9 мг, 78,0 мг, 78,1 мг, 78,2 мг, 78,3 мг, 78,4 мг, 78,5 мг, 78,6 мг, 78,7 мг, 78,8 мг, 78,9 мг, 79,0 мг, 79,1 мг, 79,2 мг, 79,3 мг, 79,4 мг, 79,5 мг, 79,6 мг, 79,7 мг, 79,8 мг, 79,9 мг, 80,0 мг, 80,1 мг, 80,2 мг, 80,3 мг, 80,4 мг, 80,5 мг, 80,6 мг, 80,7 мг, 80,8 мг, 80,9 мг, 81,0 мг, 81,1 мг, 81,2 мг, 81,3 мг, 81,4 мг, 81,5 мг, 81,6 мг, 81,7 мг, 81,8 мг, 81,9 мг, 82,0 мг, 82,1 мг, 82,2 мг, 82,3 мг, 82,4 мг, 82,5 мг, 82,6 мг, 82,7 мг, 82,8 мг, 82,9 мг, 83,0 мг, 83,1 мг, 83,2 мг, 83,3 мг, 83,4 мг, 83,5 мг, 83,6 мг, 83,7 мг, 83,8 мг, 83,9 мг, 84,0 мг, 84,1 мг, 84,2 мг, 84,3 мг, 84,4 мг, 84,5 мг, 84,6 мг, 84,7 мг, 84,8 мг, 84,9 мг, 85,0 мг; и

f) около 75,0 мг, около 75,1 мг, около 75,2 мг, около 75,3 мг, около 75,4 мг, около 75,5 мг, около 75,6 мг, около 75,7 мг, около 75,8 мг, около 75,9 мг, около 76,0 мг, около 76,1 мг, около 76,2 мг, около 76,3 мг, около 76,4 мг, около 76,5 мг, около 76,6 мг, около 76,6 около 76,7 мг, около 76,8 мг, около 76,9 мг, около 77,0 мг, около 77,1 мг, около 77,2 мг, около 77,3 мг, около 77,4 мг, около 77,5 мг, около 77,6 мг, около 77,7 мг, около 77,8 мг, около 77,9 мг, около 78,0 мг, около 78,1 мг, около 78,2 мг, около 78,3 мг, около 78,4 мг, около 78,5 мг, около 78,6 мг, около 78,7 мг, около 78,8 мг, около 78,9 мг, около 79,0 мг, около 79,1 мг, около 79,2 мг, около 79,3 мг, около 79,4 мг, около 79,5 мг, около 79,6 мг, около 79,7 мг, около 79,8 мг, около 79,9 мг, около 80,0 мг, около 80,1 мг, около 80,2 мг, около 80,3 мг, около 80,4 мг, около 80,5 мг, около 80,6 мг, около 80,7 мг, около 80,8 мг, около 80,9 мг, около 81,0 мг, около 81,1 мг, около 81,2 мг, около 81,3 мг, около 81,4 мг, около 81,5 мг, около 81,6 мг, около 81,7 мг, около 81,8 мг, около 81,9 мг, около 82,0 мг, около 82,1 мг, около 82,2 мг, около 82,3 мг, около 82,4 мг, около 82,5 мг, около 82,6 мг, около 82,7 мг, около 82,8 мг, около 82,9 мг, около 83,0 мг, около 83,1 мг, около 83,2 мг, около 83,3 мг, около 83,4 мг, около 83,5 мг, около 83,6 мг, около 83,7 мг, около 83,8 мг, около 83,9 мг, около 84,0 мг, около 84,1 мг, около 84,2 мг, около 84,3 мг, около 84,4 мг, около 84,5 мг, около 84,6 мг, около 84,7 мг, около 84,8 мг, около 84,9 мг и около 85,0 мг.

33. Способ по любому одному из пп. 27-31, включающий в себя введение количества олигомерного соединения, выбранного из: менее чем около 300 мг, менее чем около 295 мг, менее чем около 290 мг, менее чем около 285 мг, менее чем около 280 мг, менее чем около 275 мг, менее чем около 270 мг, менее чем около 265 мг, менее чем около 260 мг, менее чем около 255 мг, менее чем около 250 мг, менее чем около 245 мг, менее чем около 240 мг, менее чем около 235 мг, менее чем около 230 мг, менее чем около 225 мг, менее чем около 220 мг, менее чем около 215 мг, менее чем около 210 мг, менее чем около 205 мг, менее чем около 200 мг, менее чем около 195 мг, менее чем около 190 мг, менее чем около 185 мг, менее чем около 180 мг, менее чем около 175 мг, менее чем около 170 мг, менее чем около 165 мг, менее чем около 160 мг, менее чем около 150 мг, менее чем около 145 мг, менее чем около 140 мг, менее чем около 135 мг, менее чем около 130 мг, менее чем около 125 мг, менее чем около 120 мг, менее чем около 115 мг, менее чем около 110 мг, менее чем около 105 мг, менее чем около 100 мг, менее чем около 95 мг, менее чем около 90 мг, менее чем около 85 мг, менее чем около 80 мг, менее чем около 75 мг, менее чем около 70 мг, менее чем около 65 мг, менее чем около 60 мг, менее чем около 55 мг, менее чем около 50 мг, менее чем около 45 мг, менее чем около 40 мг, менее чем около 35 мг, менее чем около 30 мг, менее чем около 25 мг и менее чем около 20 мг.

34. Способ по любому одному из пп. 27-31, включающий в себя введение количества олигомерного соединения, выбранного из:

a) от 10 мг до 140 мг, от 10 мг до 130 мг, от 10 мг до 120 мг, от 10 мг до 110 мг, от 10 мг до 100 мг, от 10 мг до 90 мг, от 10 мг до 80 мг, от 10 мг до 70 мг, от 10 мг до 60 мг, от 10 мг до 50 мг, от 10 мг до 40 мг, от 10 мг до 30 мг, от 10 мг до 20 мг, от 20 мг до 140 мг, от 20 мг до 130 мг, от 20 мг до 120 мг, от 20 мг до 110 мг, от 20 мг до 100 мг, от 20 мг до 90 мг, от 20 мг до 80 мг, от 20 мг до 70 мг, от 20 мг до 60 мг, от 20 мг до 50 мг, от 20 мг до 40 мг, от 20 мг до 30 мг, от 30 мг до 140 мг, от 30 мг до 130 мг, от 30 мг до 120 мг, от 30 мг до 110 мг, от 30 мг до 100 мг, от 30 мг до 90 мг, от 30 мг до 80 мг, от 30 мг до 70 мг, от 30 мг до 60 мг, от 30 мг до 50 мг, от 30 мг до 40 мг, от 40 мг до 140 мг, от 40 мг до 130 мг, от 40 мг до 120 мг, от 40 мг до 110 мг, от 40 мг до 100 мг, от 40 мг до 90 мг, от 40 мг до 80 мг, от 40 мг до 70 мг, от 40 мг до 60 мг, от 40 мг до 50 мг, от 50 мг до 140 мг, от 50 мг до 130 мг, от 50 мг до 120 мг, от 50 мг до 110 мг, от 50 мг до 100 мг, от 50 мг до 90 мг, от 50 мг до 80 мг, от 50 мг до 70 мг, от 50 мг до 60 мг, от 60 мг до 140 мг, от 60 мг до 130 мг, от 60 мг до 120 мг, от 60 мг до 110 мг, от 60 мг до 100 мг, от 60 мг до 90 мг, от 60 мг до 80 мг, от 60 мг до 70 мг, от 70 мг до 140 мг, от 70 мг до 130 мг, от 70 мг до 120 мг, от 70 мг до 110 мг, от 70 мг до 100 мг, от 70 мг до 90 мг, от 70 мг до 80 мг, от 80 мг до 140 мг, от 80 мг до 130 мг, от 80 мг до 120 мг, от 80 мг до 110 мг, от 80 мг до 100 мг, от 80 мг до 90 мг, от 90 мг до 140 мг, от 90 мг до 130 мг, от 90 мг до 120 мг, от 90 мг до 110 мг, от 90 мг до 100 мг, от 100 мг до 140 мг, от 100 мг до 130 мг, от 100 мг до 120 мг, от 100 мг до 110 мг, от 110 мг до 140 мг, от 110 мг до 130 мг, от 110 мг до 120 мг, от 120 мг до 140 мг, от 120 мг до 130 мг, от 130 мг до 140 мг, от 65 мг до 95 мг, от 65 мг до 90 мг, от 65 мг до 85 мг от 65 мг до 80 мг, от 65 мг до 75 мг, от 65 мг до 70 мг, от 70 мг до 95 мг, от 70 мг до 85 мг, от 70 мг до 75 мг, от 75 мг до 100 мг, от 75 мг до 95 мг, от 75 мг до 90 мг, от 75 мг до 85 мг, от 75 мг до 80 мг, от 80 мг до 95 мг, от 80 мг до 85 мг, от 85 мг до 100 мг, от 85 мг до 90 мг, от 90 мг до 95 мг, от 95 мг до 100 мг, от 80 мг до 89 мг, от 80 мг до 88 мг, от 80 мг до 87 мг, от 80 мг до 86 мг, от 80 мг до 84 мг, от 80 мг до 83 мг, от 80 мг до 82 мг, от 80 мг до 81 мг, от 81 мг до 90 мг, от 82 мг до 89 мг, от 82 мг до 88 мг, от 82 мг до 87 мг, от 82 мг до 86 мг, от 82 мг до 85 мг, от 82 мг до 84 мг, от 82 мг до 83 мг, от 83 мг до 90 мг, от 83 мг до 89 мг, от 83 мг до 88 мг, от 83 мг до 87 мг, от 83 мг до 86 мг, от 83 мг до 85 мг, от 83 мг до 84 мг, от 84 мг до 90 мг, от 84 мг до 89 мг, от 84 мг до 88 мг, от 84 мг до 87 мг, от 84 мг до 86 мг, от 84 мг до 85 мг, от 85 мг до 89 мг, от 85 мг до 88 мг, от 85 мг до 87 мг, от 85 мг до 86 мг, от 86 мг до 90 мг, от 86 мг до 89 мг, от 86 мг до 88 мг, от 86 мг до 87 мг, от 87 мг до 90 мг, от 87 мг до 89 мг, от 87 мг до 88 мг, от 88 мг до 90 мг, от 88 мг до 89 мг, от 89 мг до 90 мг; и

b) менее чем около 300 мг, менее чем около 295 мг, менее чем около 290 мг, менее чем около 285 мг, менее чем около 280 мг, менее чем около 275 мг, менее чем 270 мг, менее чем 265 мг, менее чем около 260 мг, менее чем 255 мг, менее чем около 250 мг, менее чем около 245 мг, менее чем около 240 мг, менее чем около 235 мг, менее чем около 230 мг, менее чем около 225 мг, менее чем около 220 мг, менее чем около 215 мг, менее чем около 210 мг, менее чем около 205 мг, менее чем около 200 мг, менее чем около 195 мг, менее чем около 190 мг, менее чем около 185 мг, менее чем около 180 мг, менее чем около 175 мг, менее чем около 170 мг, менее чем около 165 мг, менее чем около 160 мг, менее чем около 150 мг, менее чем около 145 мг, менее чем около 140 мг, менее чем около 135 мг, менее чем около 130 мг, менее чем около 125 мг, менее чем около 120 мг, менее чем около 115 мг, менее чем около 110 мг, менее чем около 105 мг, менее чем около 100 мг, менее чем около 95 мг, менее чем около 90 мг, менее чем около 85 мг, менее чем около 80 мг, менее чем около 75 мг, менее чем около 70 мг, менее чем около 65 мг, менее чем около 60 мг, менее чем около 55 мг, менее чем около 50 мг, менее чем около 45 мг, менее чем около 40 мг, менее чем около 35 мг, менее чем около 30 мг, менее чем около 25 мг и менее чем около 20 мг.

35. Способ по любому одному из пп. 27-31, включающий в себя введение количества олигомерного соединения, выбранного из:

a) по меньшей мере около 10 мг, по меньшей мере около 15 мг, по меньшей мере около 20 мг, по меньшей мере около 25 мг, по меньшей мере около 30 мг, по меньшей мере около 35 мг, по меньшей мере около 40 мг, по меньшей мере около 45 мг, по меньшей мере около 50 мг, по меньшей мере около 55 мг, по меньшей мере около 60 мг, по меньшей мере около 65 мг, по меньшей мере около 70 мг, по меньшей мере около 75 мг, по меньшей мере около 80 мг, по меньшей мере около 85 мг, по меньшей мере около 90 мг, по меньшей мере около 95 мг, по меньшей мере около 100 мг, по меньшей мере около 105 мг, по меньшей мере около 115 мг, по меньшей мере около 120 мг, по меньшей мере около 125 мг, по меньшей мере около 130 мг, по меньшей мере около 135 мг, по меньшей мере около 140 мг, по меньшей мере около 145 мг, по меньшей мере около 150 мг; и

b) по меньшей мере 10 мг, по меньшей мере 15 мг, по меньшей мере 20 мг, по меньшей мере 25 мг, по меньшей мере 30 мг, по меньшей мере 35 мг, по меньшей мере 40 мг, по меньшей мере 45 мг, по меньшей мере 50 мг, по меньшей мере 55 мг, по меньшей мере 60 мг, по меньшей мере 65 мг, по меньшей мере 70 мг, по меньшей мере 75 мг, по меньшей мере 80 мг, по меньшей мере 85 мг, по меньшей мере 90 мг, по меньшей мере 95 мг, по меньшей мере около 100 мг, по меньшей мере 105 мг, по меньшей мере 115 мг, по меньшей мере 120 мг, по меньшей мере 125 мг, по меньшей мере 130 мг, по меньшей мере 135 мг, по меньшей мере 140 мг, по меньшей мере 145 мг и по меньшей мере 150 мг.

36. Способ по любому одному из пп. 27-35, отличающийся тем, что концентрация олигомерного соединения в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе выбрана из:

a) 5 мг/мл, 10 мг/мл, 15 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл, 35 мг/мл, 40 мг/мл, 45 мг/мл, 50 мг/мл, 55 мг/мл, 60 мг/мл, 65 мг/мл, 70 мг/мл, 75 мг/мл, 80 мг/мл, 85 мг/мл, 90 мг/мл, 95 мг/мл, 100 мг/мл, 105 мг/мл, 110 мг/мл, 115 мг/мл, 120 мг/мл, 125 мг/мл, 130 мг/мл, 135 мг/мл, 140 мг/мл, 145 мг/мл, 150 мг/мл, 155 мг/мл, 160 мг/мл;

b) около 5 мг/мл, около 10 мг/мл, около 15 мг/мл, около 20 мг/мл, около 25 мг/мл, около 30 мг/мл, около 35 мг/мл, около 40 мг/мл, около 45 мг/мл, около 50 мг/мл, около 55 мг/мл, около 60 мг/мл, около 65 мг/мл, около 70 мг/мл, около 75 мг/мл, около 80 мг/мл, около 85 мг/мл, около 90 мг/мл, около 95 мг/мл, около 100 мг/мл, около 105 мг/мл, около 110 мг/мл, около 115 мг/мл, около 120 мг/мл, около 125 мг/мл, около 130 мг/мл, около 135 мг/мл, около 140 мг/мл, около 145 мг/мл, около 150 мг/мл, около 155 мг/мл, около 160 мг/мл; и

c) 20 мг/мл, 21 мг/мл, 22 мг/мл, 23 мг/мл, 24 мг/мл, 25 мг/мл, 26 мг/мл, 27 мг/мл, 28 мг/мл, 29 мг/мл, 30 мг/мл, 31 мг/мл, 32 мг/мл, 33 мг/мл, 34 мг/мл, 35 мг/мл, 36 мг/мл, 37 мг/мл, 38 мг/мл, 39 мг/мл, 40 мг/мл, 41 мг/мл, 42 мг/мл, 43 мг/мл, 44 мг/мл, 45 мг/мл, 46 мг/мл, 47 мг/мл, 48 мг/мл, 49 мг/мл, 50 мг/мл, 51 мг/мл, 52 мг/мл, 53 мг/мл, 54 мг/мл, 55 мг/мл, 56 мг/мл, 57 мг/мл, 58 мг/мл, 59 мг/мл, 60 мг/мл, 61 мг/мл, 62 мг/мл, 63 мг/мл, 64 мг/мл, 65 мг/мл, 66 мг/мл, 67 мг/мл, 68 мг/мл, 69 мг/мл, 70 мг/мл, 71 мг/мл, 72 мг/мл, 73 мг/мл, 74 мг/мл, 75 мг/мл, 76 мг/мл, 77 мг/мл, 78 мг/мл, 79 мг/мл, 80 мг/мл, 81 мг/мл, 82 мг/мл, 83 мг/мл, 84 мг/мл, 85 мг/мл, 86 мг/мл, 87 мг/мл, 88 мг/мл, 89 мг/мл, 90 мг/мл, 91 мг/мл, 92 мг/мл, 93 мг/мл, 94 мг/мл, 95 мг/мл, 96 мг/мл, 97 мг/мл, 98 мг/мл, 99 мг/мл, 100 мг/мл, 101 мг/мл, 102 мг/мл, 103 мг/мл, 104 мг/мл, 105 мг/мл, 106 мг/мл, 107 мг/мл, 108 мг/мл, 109 мг/мл, 110 мг/мл, 111 мг/мл, 112 мг/мл, 113 мг/мл, 114 мг/мл, 115 мг/мл, 116 мг/мл, 117 мг/мл, 118 мг/мл, 119 мг/мл, 120 мг/мл, 121 мг/мл, 122 мг/мл, 123 мг/мл, 124 мг/мл, 125 мг/мл, 126 мг/мл, 127 мг/мл, 128 мг/мл, 129 мг/мл, 130

мг/мл, 131 мг/мл, 132 мг/мл, 133 мг/мл, 134 мг/мл, 135 мг/мл, 136 мг/мл, 137 мг/мл, 138 мг/мл, 139 мг/мл, 140 мг/мл;

d) около 20 мг/мл, около 21 мг/мл, около 22 мг/мл, около 23 мг/мл, около 24 мг/мл, около 25 мг/мл, около 26 мг/мл, около 27 мг/мл, около 28 мг/мл, около 29 мг/мл, около 30 мг/мл, около 31 мг/мл, около 32 мг/мл, около 33 мг/мл, около 34 мг/мл, около 35 мг/мл, около 36 мг/мл, около 37 мг/мл, около 38 мг/мл, около 39 мг/мл, около 40 мг/мл, около 41 мг/мл, около 42 мг/мл, около 43 мг/мл, около 44 мг/мл, около 45 мг/мл, около 46 мг/мл, около 47 мг/мл, около 48 мг/мл, около 49 мг/мл, около 50 мг/мл, около 51 мг/мл, около 52 мг/мл, около 53 мг/мл, около 54 мг/мл, около 55 мг/мл, около 56 мг/мл, около 57 мг/мл, около 58 мг/мл, около 59 мг/мл, около 60 мг/мл, около 61 мг/мл, около 62 мг/мл, около 63 мг/мл, около 64 мг/мл, около 65 мг/мл, около 66 мг/мл, около 67 мг/мл, около 68 мг/мл, около 69 мг/мл, около 70 мг/мл, около 71 мг/мл, около 72 мг/мл, около 73 мг/мл, около 74 мг/мл, около 75 мг/мл, около 76 мг/мл, около 77 мг/мл, около 78 мг/мл, около 79 мг/мл, около 80 мг/мл, около 81 мг/мл, около 82 мг/мл, около 83 мг/мл, около 84 мг/мл, около 85 мг/мл, около 86 мг/мл, около 87 мг/мл, около 88 мг/мл, около 89 мг/мл, около 90 мг/мл, около 91 мг/мл, около 92 мг/мл, около 93 мг/мл, около 94 мг/мл, около 95 мг/мл, около 96 мг/мл, около 97 мг/мл, около 98 мг/мл, около 99 мг/мл, около 100 мг/мл, около 101 мг/мл, около 102 мг/мл, около 103 мг/мл, около 104 мг/мл, около 105 мг/мл, около 106 мг/мл, около 107 мг/мл, около 108 мг/мл, около 109 мг/мл, около 110 мг/мл, около 111 мг/мл, около 112 мг/мл, около 113 мг/мл, около 114 мг/мл, около 115 мг/мл, около 116 мг/мл, около 117 мг/мл, около 118 мг/мл, около 119 мг/мл, около 120 мг/мл, около 121 мг/мл, около 122 мг/мл, около 123 мг/мл, около 124 мг/мл, около 125 мг/мл, около 126 мг/мл, около 127 мг/мл, около 128 мг/мл, около 129 мг/мл, около 130 мг/мл, около 131 мг/мл, около 132 мг/мл, около 133 мг/мл, около 134 мг/мл, около 135 мг/мл, около 136 мг/мл, около 137 мг/мл, около 138 мг/мл, около 139 мг/мл и около 140 мг/мл.

37. Способ по любому одному из пп. 27-35, отличающийся тем, что концентрация олигомерного соединения в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе выбрана из от 20 мг/мл до 180 мг/мл, от 20 мг/мл до 170 мг, от 20 мг/мл до 160 мг/мл, от 20 мг/мл до 150 мг/мл, от 20 мг/мл до 140 мг/мл, от 20 мг/мл до 130 мг/мл, от 20 мг/мл до 120 мг/мл, от 20 мг/мл до 110 мг/мл, от 20 мг/мл до 100 мг/мл, от 20 мг/мл до 90 мг/мл, от 20 мг/мл до 80 мг/мл, от 20 мг/мл до 70 мг/мл, от 20 мг/мл до 60 мг/мл, от 20 мг/мл до 50 мг/мл, от 20 мг/мл до 40 мг/мл, от 20 мг/мл до 30 мг/мл, от 30 мг/мл до 180 мг/мл, от 30 мг/мл до 170 мг, от 30 мг/мл до 160 мг/мл, от 30 мг/мл до 150 мг/мл, от 30 мг/мл до 140 мг/мл, от 30 мг/мл до 130 мг/мл, от 30 мг/мл до 120 мг/мл, от 30 мг/мл до 110 мг/мл, от 30 мг/мл до 100 мг/мл, от 30 мг/мл до 90 мг/мл, от 30 мг/мл до 80 мг/мл, от 30 мг/мл до 70 мг/мл, от 30 мг/мл до 60 мг/мл, от 30 мг/мл до 50 мг/мл, от 30 мг/мл до 40 мг/мл, от 40 мг/мл до 180 мг/мл, от 40 мг/мл до 170 мг, от 40 мг/мл до 160 мг/мл, от 40 мг/мл до 150 мг/мл, от 40 мг/мл до 140 мг/мл, от 40 мг/мл до 130 мг/мл, от 40 мг/мл до 120 мг/мл, от 40 мг/мл до 110 мг/мл, от 40 мг/мл до 100 мг/мл, от 40 мг/мл до 90 мг/мл, от 40 мг/мл до 80 мг/мл, от 40 мг/мл до 70 мг/мл, от 40 мг/мл до 60 мг/мл, от 40 мг/мл до 50 мг/мл, от 50 мг/мл до 180 мг/мл, от 50 мг/мл до 170 мг, от 50 мг/мл до 160 мг/мл, от 50 мг/мл до 150 мг/мл, от 50 мг/мл до 140 мг/мл, от 50 мг/мл до 130 мг/мл, от 50 мг/мл до 120 мг/мл, от 50 мг/мл до 110 мг/мл, от 50 мг/мл до 100 мг/мл, от 50 мг/мл до 90 мг/мл, от 50 мг/мл до 80 мг/мл, от 50 мг/мл до 70 мг/мл, от 50 мг/мл до 60 мг/мл, от 60 мг/мл до 180 мг/мл, от 60 мг/мл до 170 мг, от 60 мг/мл до 160 мг/мл, от 60 мг/мл до 150 мг/мл, от 60 мг/мл до 140 мг/мл, от 60 мг/мл до 130 мг/мл, от 60 мг/мл до 120 мг/мл, от 60 мг/мл до 110 мг/мл, от 60 мг/мл до 100 мг/мл, от 60 мг/мл до 90 мг/мл, от 60 мг/мл до 80 мг/мл, от 60 мг/мл до 70 мг/мл, от 70 мг/мл до 180 мг/мл, от 70 мг/мл до 170 мг, от 70 мг/мл до 160 мг/мл, от 70 мг/мл до 150

мг/мл, от 70 мг/мл до 140 мг/мл, от 70 мг/мл до 130 мг/мл, от 70 мг/мл до 120 мг/мл, от 70 мг/мл до 110 мг/мл, от 70 мг/мл до 100 мг/мл, от 70 мг/мл до 90 мг/мл, от 70 мг/мл до 80 мг/мл, от 80 мг/мл до 180 мг/мл, от 80 мг/мл до 170 мг, от 80 мг/мл до 160 мг/мл, от 80 мг/мл до 150 мг/мл, от 80 мг/мл до 140 мг/мл, от 80 мг/мл до 130 мг/мл, от 80 мг/мл до 120 мг/мл, от 80 мг/мл до 110 мг/мл, от 80 мг/мл до 100 мг/мл, от 80 мг/мл до 90 мг/мл, от 90 мг/мл до 180 мг/мл, от 90 мг/мл до 170 мг, от 90 мг/мл до 160 мг/мл, от 90 мг/мл до 150 мг/мл, от 90 мг/мл до 140 мг/мл, от 90 мг/мл до 130 мг/мл, от 90 мг/мл до 120 мг/мл, от 90 мг/мл до 110 мг/мл, от 90 мг/мл до 100 мг/мл, от 100 мг/мл до 180 мг/мл, от 100 мг/мл до 170 мг, от 100 мг/мл до 160 мг/мл, от 100 мг/мл до 150 мг/мл, от 100 мг/мл до 140 мг/мл, от 100 мг/мл до 130 мг/мл, от 100 мг/мл до 120 мг/мл, от 100 мг/мл до 110 мг/мл, от 110 мг/мл до 180 мг/мл, от 110 мг/мл до 170 мг, от 110 мг/мл до 160 мг/мл, от 110 мг/мл до 150 мг/мл, от 110 мг/мл до 140 мг/мл, от 110 мг/мл до 130 мг/мл, от 110 мг/мл до 120 мг/мл, от 120 мг/мл до 180 мг/мл, от 120 мг/мл до 170 мг, от 120 мг/мл до 160 мг/мл, от 120 мг/мл до 150 мг/мл, от 120 мг/мл до 140 мг/мл, от 120 мг/мл до 130 мг/мл, от 130 мг/мл до 180 мг/мл, от 130 мг/мл до 170 мг, от 130 мг/мл до 160 мг/мл, от 130 мг/мл до 150 мг/мл, от 130 мг/мл до 140 мг/мл, от 140 мг/мл до 180 мг/мл, от 140 мг/мл до 170 мг/мл, от 140 мг/мл до 160 мг/мл, от 140 мг/мл до 150 мг/мл, от 150 мг/мл до 180 мг/мл, от 150 мг/мл до 170 мг/мл, от 150 мг/мл до 160 мг/мл, от 160 мг/мл до 180 мг/мл, от 160 мг/мл до 170 мг/мл и от 170 мг/мл до 180 мг/мл.

38. Способ по любому из одному из пп. 27-37, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция представлена в виде единицы дозирования, причем единица дозирования характеризуется объемом, выбранным из:

a) от 0,1 мл до 1,5 мл, от 0,1 мл до 1,4 мл, от 0,1 мл до 1,3 мл, от 0,1 мл до 1,2 мл, от 0,1 мл до 1,1 мл, от 0,1 мл до 1,0 мл, от 0,1 мл до 0,9 мл, от 0,1 мл до 0,8 мл, от 0,1 мл до 0,7 мл, от 0,1 мл до 0,6 мл, от 0,1 мл до 0,5 мл, от 0,1 мл до 0,4 мл, от 0,1 мл до 0,3 мл, от 0,1 мл до 0,2 мл, от 0,2 мл до 1,5 мл, от 0,2 мл до 1,4 мл, от 0,2 мл до 1,3 мл, от 0,2 мл до 1,2 мл, от 0,2 мл до 1,1 мл, от 0,2 мл до 1,0 мл, от 0,2 мл до 0,9 мл, от 0,2 мл до 0,8 мл, от 0,2 мл до 0,7 мл, от 0,2 мл до 0,6 мл, от 0,2 мл до 0,5 мл, от 0,2 мл до 0,4 мл, от 0,2 мл до 0,3 мл, от 0,3 мл до 1,5 мл, от 0,3 мл до 1,4 мл, от 0,3 мл до 1,3 мл, от 0,3 мл до 1,2 мл, от 0,3 мл до 1,1 мл, от 0,3 мл до 1,0 мл, от 0,3 мл до 0,9 мл, от 0,3 мл до 0,8 мл, от 0,3 мл до 0,7 мл, от 0,3 мл до 0,6 мл, от 0,3 мл до 0,5 мл, от 0,3 мл до 0,4 мл, от 0,4 мл до 1,5 мл, от 0,4 мл до 1,4 мл, от 0,4 мл до 1,3 мл, от 0,4 мл до 1,2 мл, от 0,4 мл до 1,1 мл, от 0,4 мл до 1,0 мл, от 0,4 мл до 0,9 мл, от 0,4 мл до 0,8 мл, от 0,4 мл до 0,7 мл, от 0,4 мл до 0,6 мл, от 0,4 мл до 0,5 мл, от 0,5 мл до 1,5 мл, от 0,5 мл до 1,4 мл, от 0,5 мл до 1,3 мл, от 0,5, мл до 1,2 мл, от 0,5 мл до 1,1 мл, от 0,5 мл до 1,0 мл, от 0,5 мл до 0,9 мл, от 0,5 мл до 0,8 мл, от 0,5 мл до 0,7 мл, от 0,5 мл до 0,6 мл, от 0,6 мл до 1,5 мл, от 0,6 мл до 1,4 мл, от 0,6 мл до 1,3 мл, от 0,6 мл до 1,2 мл, от 0,6 мл до 1,1 мл, от 0,6 мл до 1,0 мл, от 0,6 мл до 0,9 мл, от 0,6 мл до 0,8 мл, от 0,6 мл до 0,7 мл, от 0,7 мл, от до 1,5 мл, от 0,7 мл до 1,4 мл, от 0,7 мл до 1,3 мл, от 0,7 мл до 1,2 мл, от 0,7 мл до 1,1 мл, от 0,7 мл до 1,0 мл, от 0,7 мл до 0,9 мл, от 0,7 мл до 0,8 мл, от 0,8 мл до 1,5 мл, от 0,8 мл до 1,4 мл, от 0,8 мл до 1,3 мл, от 0,8 мл до 1,2 мл, от 0,8 мл до 1,1 мл, от 0,8 мл до 1,0 мл, 0,8 мл до 0,9 мл, от 0,9 мл, от до 1,5 мл, от 0,9 мл до 1,4 мл, от 0,9 мл до 1,3 мл, от 0,9 мл до 1,2 мл, от 0,9 мл, от до 1,1 мл, от 0,9 мл до 1,0 мл, от 1,0 мл до 1,5 мл, от 1,0 мл до 1,4 мл, от 1,0 мл до 1,3 мл, от 1,0 мл до 1,2 мл, от 1,0 мл до 1,1 мл, от 1,1 мл до 1,5 мл, от 1,1 мл до 1,4 мл, от 1,1 мл до 1,3 мл, от 1,1 мл до 1,2 мл, от 1,2 мл до 1,5 мл, от 1,2 мл до 1,4 мл, от 1,2 мл до 1,3 мл, от 1,3 мл до 1,5 мл, от 1,3 мл до 1,4 мл, от 1,4 мл до 1,5 мл; и

b) от около 0,1 мл до около 1,5 мл, от около 0,1 мл до около 1,4 мл, от около 0,1 мл до около 1,3 мл, от около 0,1 мл до около 1,2 мл, от около 0,1 мл до около 1,1 мл, от около 0,1 мл до около 1,0 мл, от около 0,1 мл до около 0,9 мл, от около 0,1 мл до около 0,8 мл, от около 0,1 мл до около 0,7 мл, от около

0,1 мл до около 0,6 мл, от около 0,1 мл до около 0,5 мл, от около 0,1 мл до около 0,4 мл, от около 0,1 мл до около 0,3 мл, от около 0,1 мл до около 0,2 мл, от около 0,2 мл до около 1,5 мл, от около 0,2 мл до около 1,4 мл, от около 0,2 мл до около 1,3 мл, от около 0,2 мл до около 1,2 мл, от около 0,2 мл до около 1,1 мл, от около 0,2 мл до около 1,0 мл, от около 0,2 мл до около 0,9 мл, от около 0,2 мл до около 0,8 мл, от около 0,2 мл до около 0,7 мл, от около 0,2 мл до около 0,6 мл, от около 0,2 мл до около 0,5 мл, от около 0,2 мл до около 0,4 мл, от около 0,2 мл до около 0,3 мл, от около 0,3 мл до около 1,5 мл, от около 0,3 мл до около 1,4 мл, от около 0,3 мл до около 1,3 мл, от около 0,3 мл до около 1,2 мл, от около 0,3 мл до около 1,1 мл, от около 0,3 мл до около 1,0 мл, от около 0,3 мл до около 0,9 мл, от около 0,3 мл до около 0,8 мл, от около 0,3 мл до около 0,7 мл, от около 0,3 мл до около 0,6 мл, от около 0,3 мл до около 0,5 мл, от около 0,3 мл до около 0,4 мл, от около 0,4 мл до около 1,5 мл, от около 0,4 мл до около 1,4 мл, от около 0,4 мл до около 1,3 мл, от около 0,4 мл до около 1,2 мл, от около 0,4 мл до около 1,1 мл, от около 0,4 мл до около 1,0 мл, от около 0,4 мл до около 0,9 мл, от около 0,4 мл до около 0,8 мл, от около 0,4 мл до около 0,7 мл, от около 0,4 мл до около 0,6 мл, от около 0,4 мл до около 0,5 мл, от около 0,5 мл до около 1,5 мл, от около 0,5 мл до около 1,4 мл, от около 0,5 мл до около 1,3 мл, от около 0,5, мл до около 1,2 мл, от около 0,5 мл до около 1,1 мл, от около 0,5 мл до около 1,0 мл, от около 0,5 мл до около 0,9 мл, от около 0,5 мл до около 0,8 мл, от около 0,5 мл до около 0,7 мл, от около 0,5 мл до около 0,6 мл, от около 0,6 мл до около 1,5 мл, от около 0,6 мл до около 1,4 мл, от около 0,6 мл до около 1,3 мл, от около 0,6 мл до около 1,2 мл, от около 0,6 мл до около 1,1 мл, от около 0,6 мл до около 1,0 мл, от около 0,6 мл до около 0,9 мл, от около 0,6 мл до около 0,8 мл, от около 0,6 мл до около 0,7 мл, от около 0,7 мл, от около до около 1,5 мл, от около 0,7 мл до около 1,4 мл, от около 0,7 мл до около 1,3 мл, от около 0,7 мл до около 1,2 мл, от около 0,7 мл до около 1,1 мл, от около 0,7 мл до около 1,0 мл, от около 0,7 мл до около 0,9 мл, от около 0,7 мл до около 0,8 мл, от около 0,8 мл до около 1,5 мл, от около 0,8 мл до около 1,4 мл, от около 0,8 мл до около 1,3 мл, от около 0,8 мл до около 1,2 мл, от около 0,8 мл до около 1,1 мл, от около 0,8 мл до около 1,0 мл, от 0,8 мл до около 0,9 мл, около 0,9 мл, от около до около 1,5 мл, от около 0,9 мл до около 1,4 мл, от около 0,9 мл до около 1,3 мл, от около 0,9 мл до около 1,2 мл, около 0,9 мл, от около до около 1,1 мл, от около 0,9 мл до около 1,0 мл, от около 1,0 мл до около 1,5 мл, от около 1,0 мл до около 1,4 мл, от около 1,0 мл до около 1,3 мл, от около 1,0 мл до около 1,2 мл, от около 1,0 мл до около 1,1 мл, от около 1,1 мл до около 1,5 мл, от около 1,1 мл до около 1,4 мл, от около 1,1 мл до около 1,3 мл, от около 1,1 мл до около 1,2 мл, от около 1,2 мл до около 1,5 мл, от около 1,2 мл до около 1,4 мл, от около 1,2 мл до около 1,3 мл, от около 1,3 мл до около 1,5 мл, от около 1,3 мл до около 1,4 мл и от около 1,4 мл до около 1,5 мл.

39. Способ по любому одному из пп. 27-38, включающий в себя введение первой дозы и второй дозы фармацевтической композиции.

40. Способ по п. 39, отличающийся тем, что первая доза и вторая доза разделены 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 или 40 днями.

41. Способ по п. 39, отличающийся тем, что первая доза и вторая доза разделены 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40 днями.

42. Способ по п. 39, отличающийся тем, что первая доза и вторая доза разделены 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 неделями.

43. Способ по п. 39, отличающийся тем, что первая доза и вторая доза разделены 1, 2, 3, 4, 5 или 6 месяцами.

44. Способ по п. 39, включающий в себя введение фармацевтической композиции ежемесячно или приблизительно ежемесячно.

45. Способ по п. 44, включающий в себя введение фармацевтической композиции в течение по меньшей мере двух месяцев, по меньшей мере трех месяцев, по меньшей мере четырех месяцев, по меньшей мере пяти месяцев или по меньшей мере шести месяцев.

46. Способ по п. 39, включающий в себя введение фармацевтической композиции еженедельно или приблизительно еженедельно.

47. Способ по п. 46, включающий в себя введение фармацевтической композиции животному еженедельно или приблизительно еженедельно в течение менее чем 2 недель, менее чем 3 недель, менее чем 4 недель, менее чем 5 недель, менее чем 6 недель, менее чем 8 недель, менее чем 12 недель, менее чем 16 недель или менее чем 20 недель.

48. Способ по любому одному из пп. 27–47, отличающийся тем, что введение включает в себя проведение подкожной инъекции животному.

49. Способ по любому одному из пп. 27-48, отличающийся тем, что введение включает в себя самостоятельное введение.

50. Способ по любому одному из пп. 27-47, отличающийся тем, что введение включает в себя проведение внутривенной инъекции животному.

51. Способ по любому одному из пп. 27-50, включающий в себя введение фармацевтической композиции по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 8 или по меньшей мере 10 раз.

52. Способ по любому одному из пп. 27-50, включающий в себя введение фармацевтической композиции менее чем 20 раз, менее чем 15 раз, менее чем 10 раз или менее чем 5 раз.

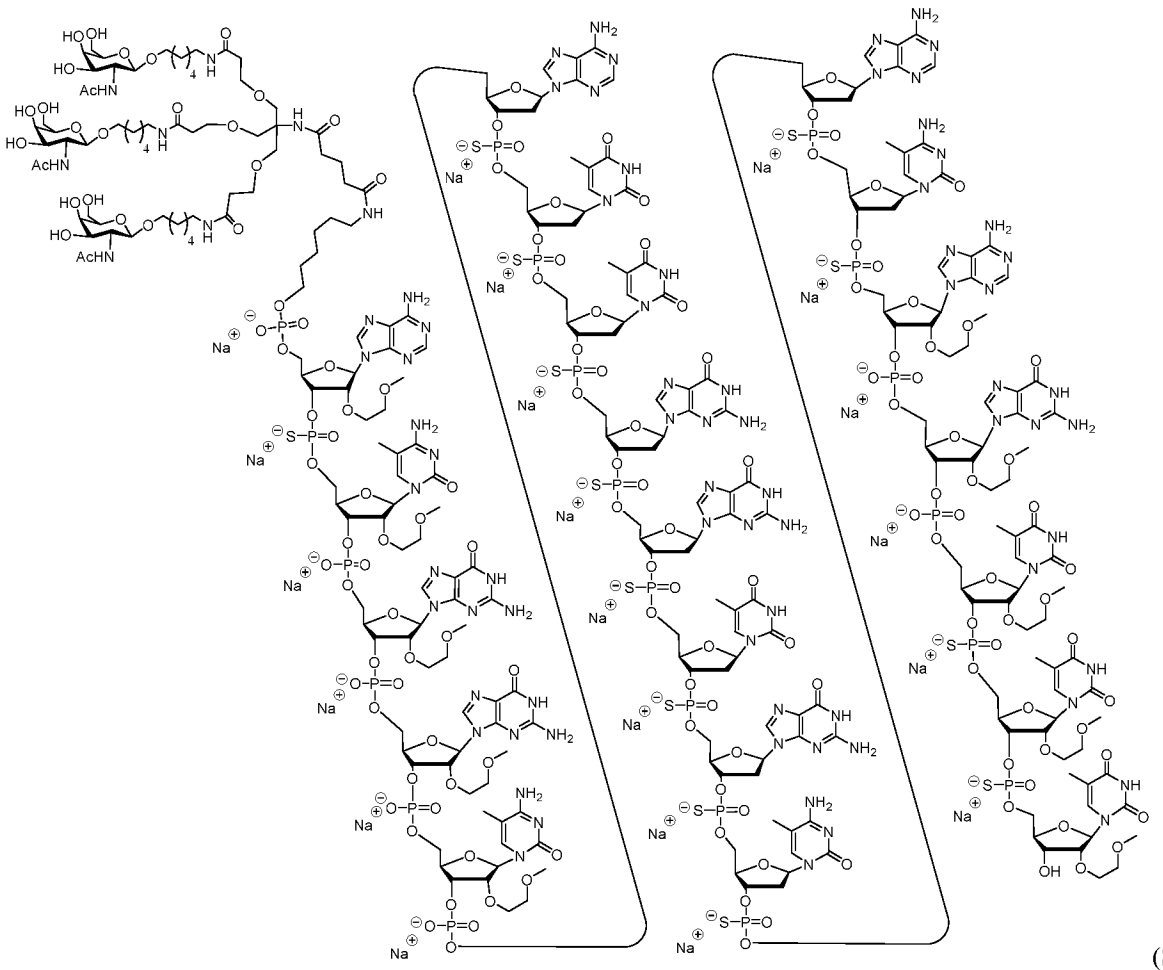
53. Способ по любому из пп. 27-52, отличающийся тем, что животное было идентифицировано как имеющее тромбоэмболическое состояние или было идентифицировано как имеющее риск развития тромбоэмболического состояния.

54. Способ по п. 53, дополнительно включающий в себя идентификацию животного как имеющего тромбоэмболическое состояние или как имеющего риск развития тромбоэмболического состояния.

55. Способ по любому одному из пп. 27-52, отличающийся тем, что животное было идентифицировано как имеющее заболевание, выбранное из терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD - англ.: end stage renal disease), хронической болезни почек (ХБП) и ишемической болезни сердца (ИБС), или было идентифицировано как имеющее риск развития заболевания, выбранного из ESRD, ХБП и ИБС.

56. Способ по п. 55, дополнительно включающий в себя идентификацию животного как имеющего заболевание или идентификацию животного как имеющего риск развития заболевания.

57. Способ, включающий в себя введение первой дозы и второй дозы олигомерного соединения согласно следующей формуле:



(SEQ ID NO: 3)

причем первая доза и вторая доза разделены 20-40 днями, и причем олигомерное соединение представлено в виде единицы дозирования, состоящей или состоящей по существу из около 40 мг, около 45 мг, около 50 мг, около 55 мг, около 60 мг, около 65 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 85 мг, около 90 мг, около 95 мг или около 100 мг олигомерного соединения и около 0,4 мл, около 0,5 мл, около 0,6 мл, около 0,7 мл, около 0,8 мл, около 0,9 мл или около 1 мл фармацевтически приемлемого носителя или разбавителя.

58. Способ по п. 57, отличающийся тем, что первая доза и вторая доза разделены 27-32 днями, и причем единица дозирования состоит или состоит по существу из 75-85 мг олигомерного соединения и 0,7-0,9 мл фармацевтически приемлемого носителя или разбавителя.

59. Способ по п. 57, отличающийся тем, что единица дозирования состоит или состоит по существу из около 80 мг олигомерного соединения и около 0,8 мл фармацевтически приемлемого носителя или разбавителя.

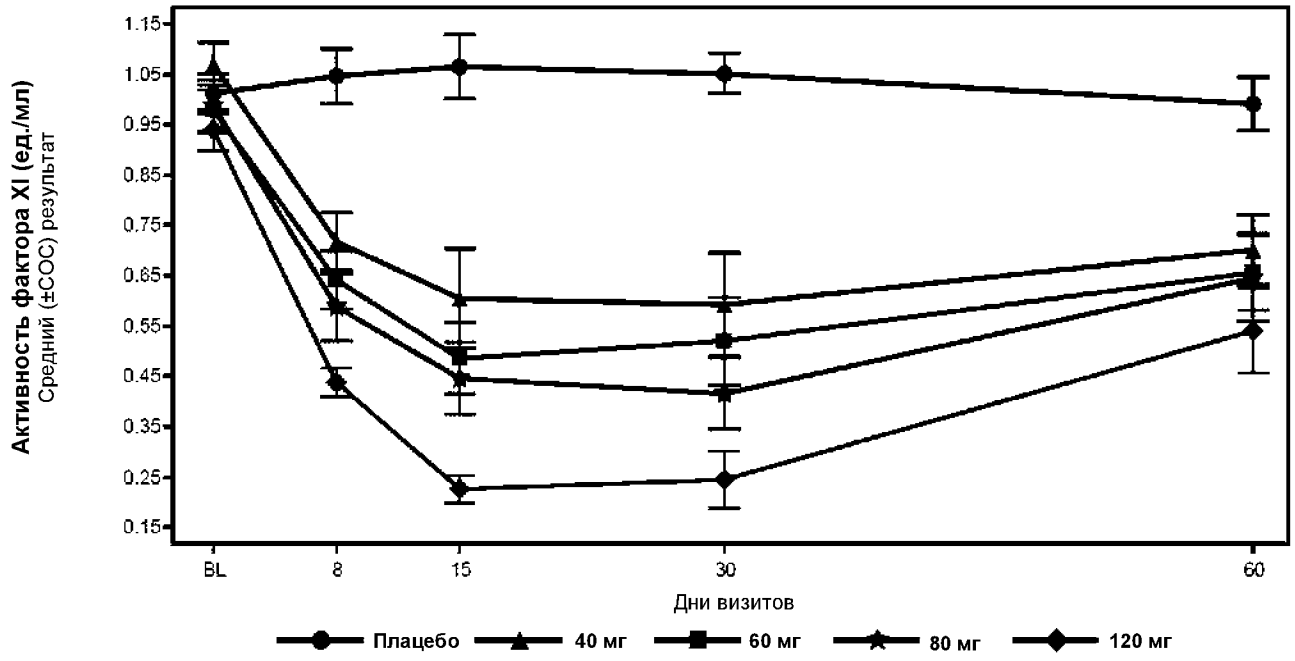
60. Способ, включающий в себя введение единицы дозирования животному ежемесячно, причем единица дозирования состоит или состоит по существу из олигомерного соединения по любому одному из вариантов осуществления 1-5 и фармацевтически приемлемого носителя или разбавителя, и причем концентрация олигомерного соединения составляет от 80 мг/мл до 120 мг/мл.

61. Способ, включающий в себя введение единицы дозирования животному ежемесячно, причем единица дозирования состоит или состоит по существу из олигомерного соединения по любому одному из вариантов осуществления 1-5 и фармацевтически приемлемого носителя или разбавителя, и причем концентрация олигомерного соединения составляет около 100 мг/мл.

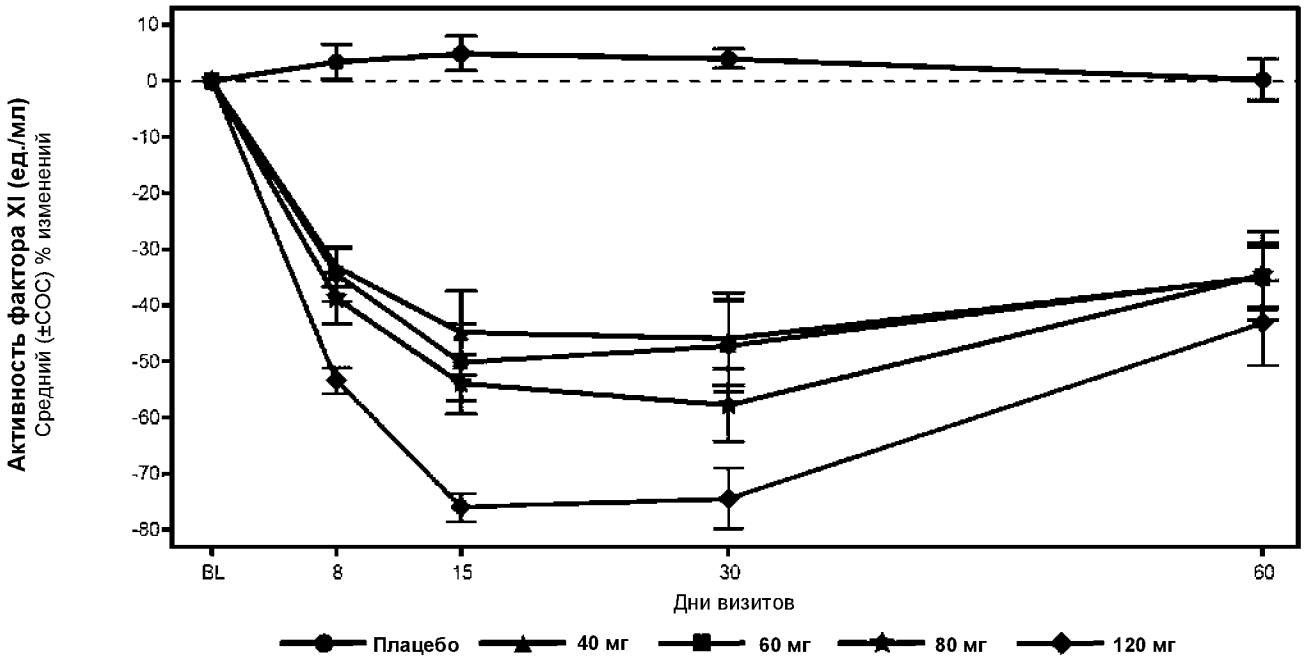
62. Способ по любому одному из пп. 57-61, отличающийся тем, что фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель представляет собой фосфатно-солевой буфер.

63. Лиофилизированный порошок, содержащий олигомерное соединение по любому одному из пп. 1-5.

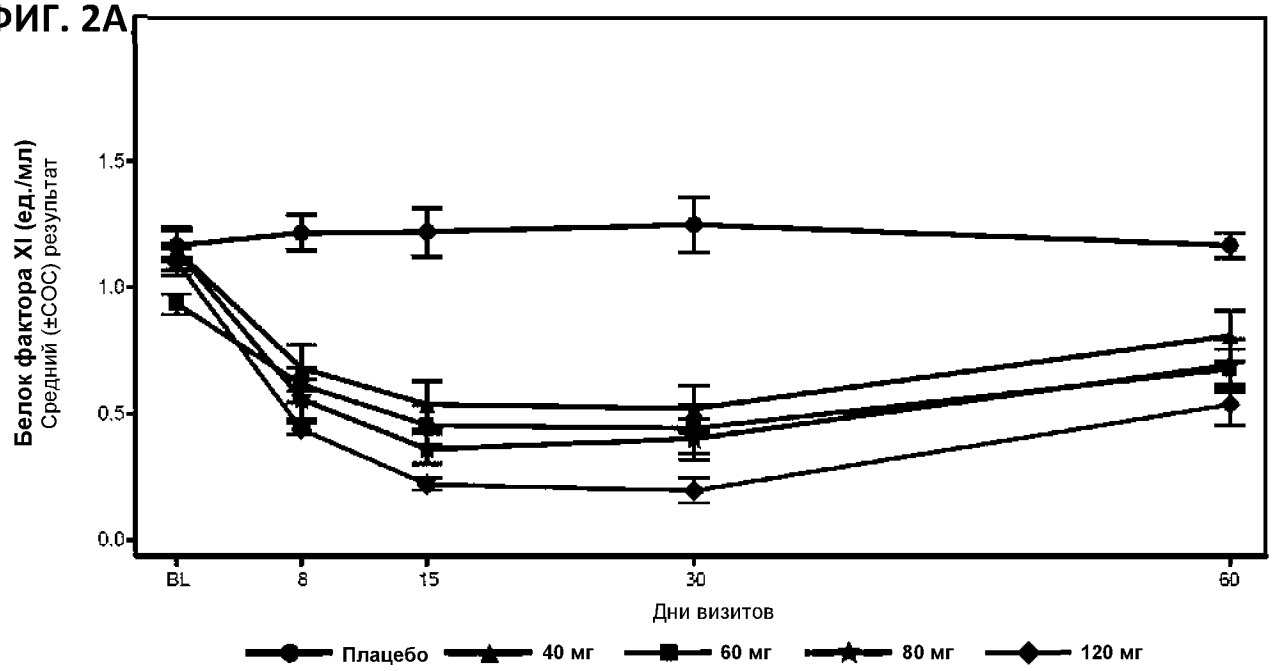
ФИГ. 1А


Активность фактора XI (ед./мл)
Средний (±СОС) результат
1.15
1.05
0.95
0.85
0.75
0.65
0.55
0.45
0.35
0.25
0.15
BL
8
15
30
60
Дни визитов
Плацебо
40 мг
60 мг
80 мг
120 мг

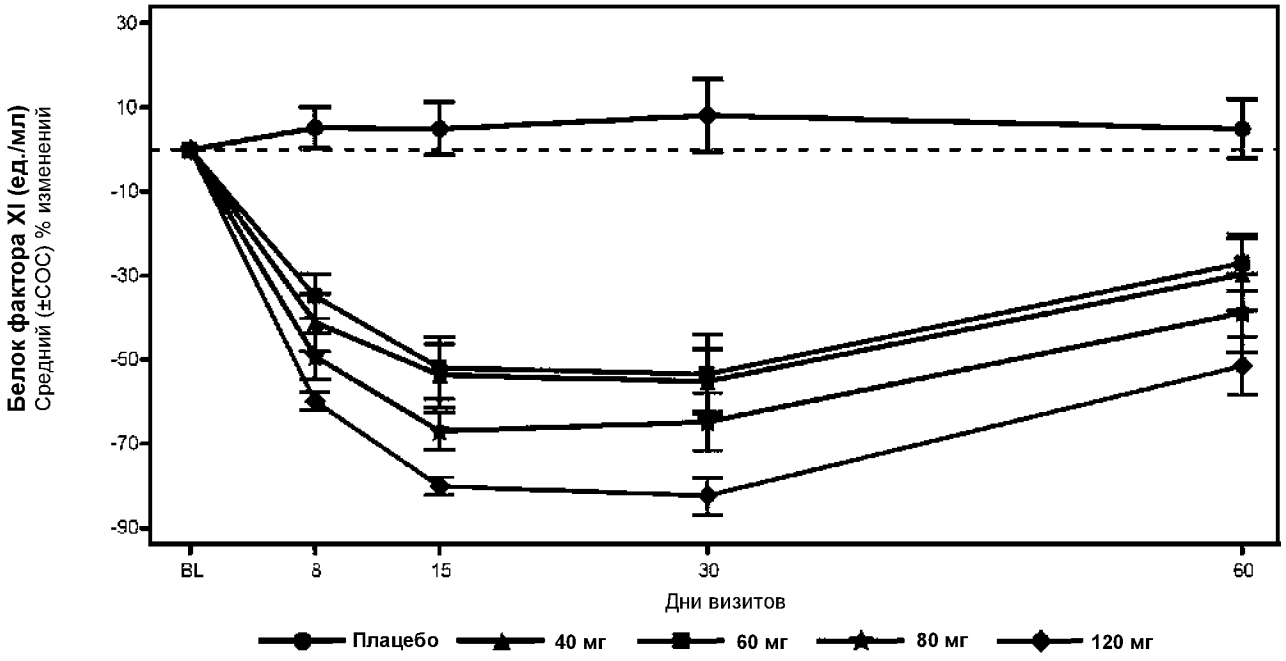
ФИГ. 1В


Активность фактора XI (ед./мл)
Средний (±СОС) % изменений
10
0
-10
-20
-30
-40
-50
-60
-70
-80
BL
8
15
30
60
Дни визитов
Плацебо
40 мг
60 мг
80 мг
120 мг

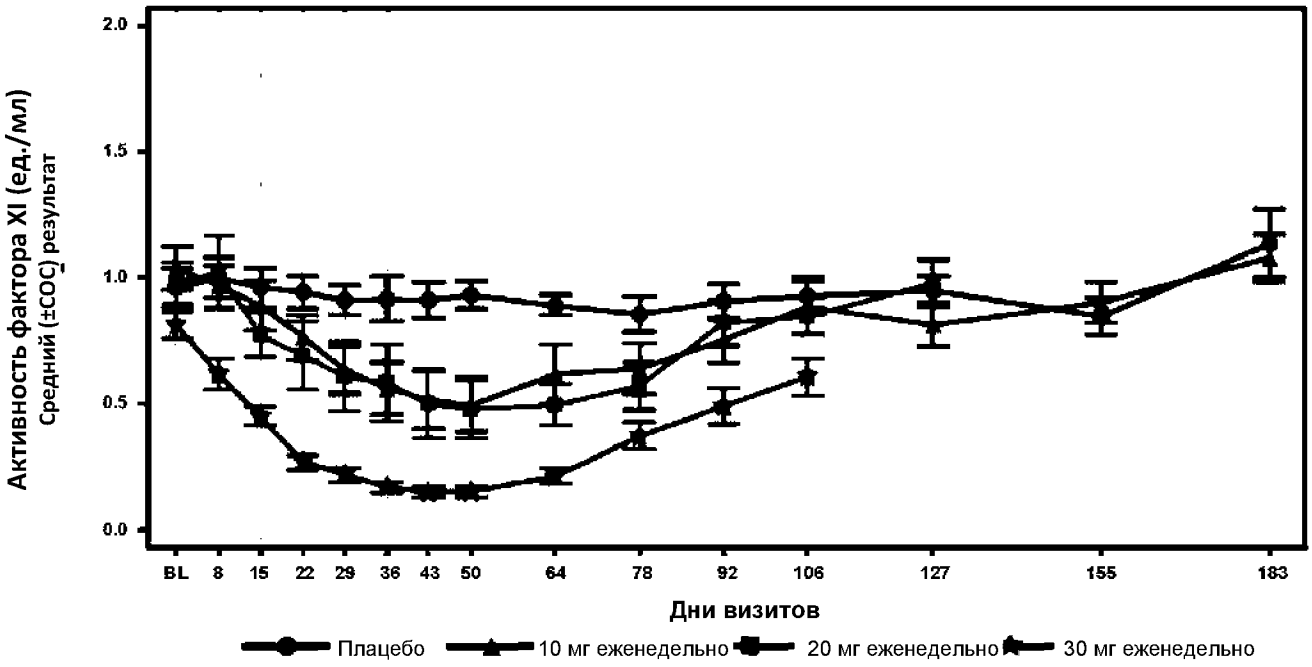
ФИГ. 2А


Белок фактора XI (ед./мл)
Средний (±СОС) результат
1.5
1.0
0.5
0.0
BL
8
15
30
60
Дни визитов
Плацебо
40 мг
60 мг
80 мг
120 мг

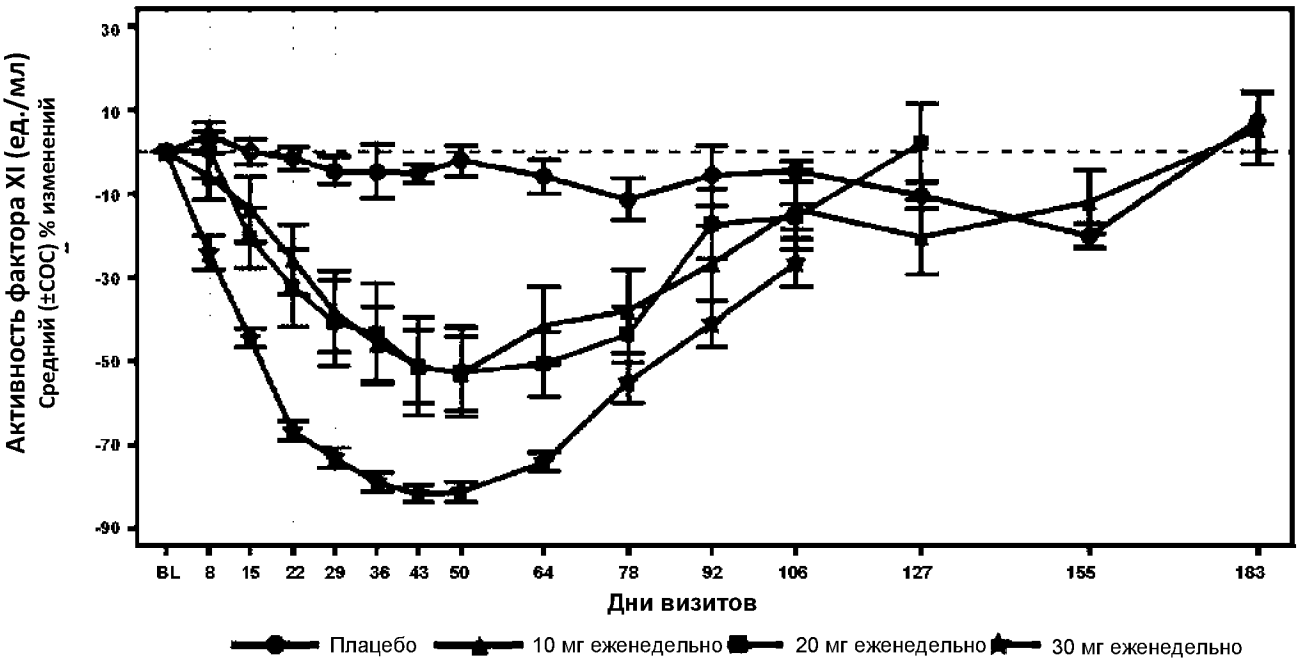
ФИГ. 2В


Белок фактора XI (ед./мл)
Средний (±СОС) % изменений
30
10
-10
-30
-50
-70
-90
BL
8
15
30
60
Дни визитов
Плацебо
40 мг
60 мг
80 мг
120 мг

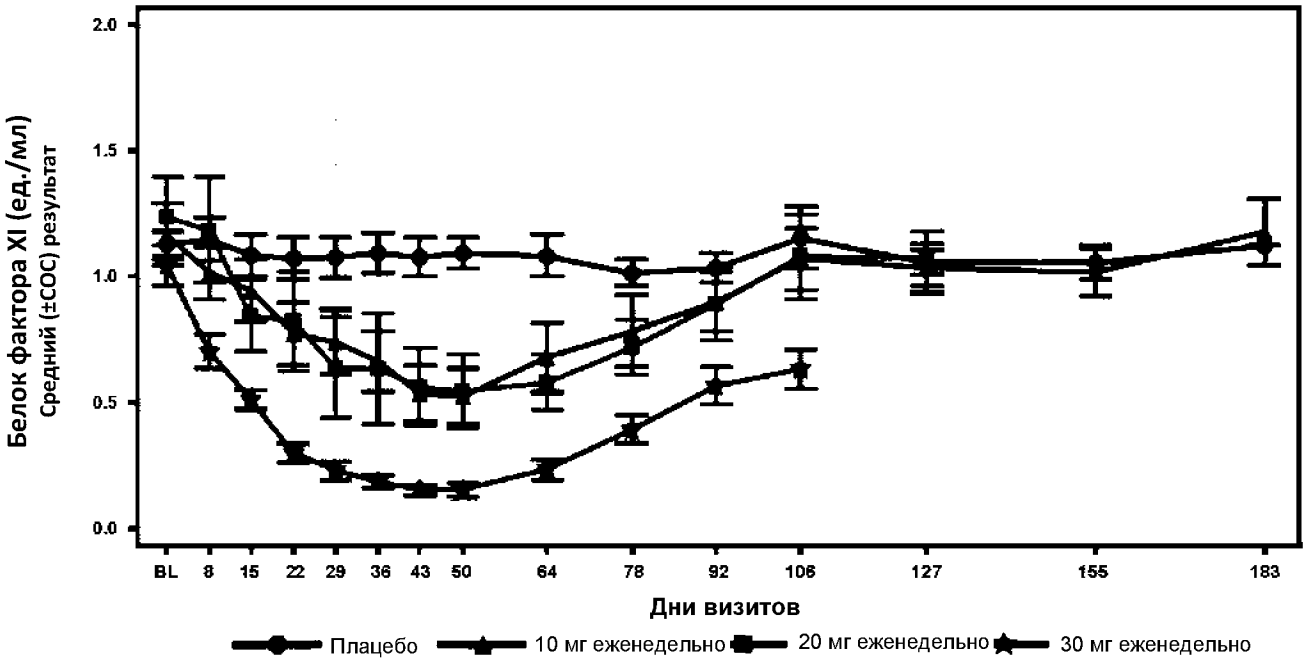
ФИГ. 3А


Активность фактора XI (ед./мл)
Средний (±СОС) результат
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
BL 8 15 22 29 36 43 50 64 78 92 106 127 155 183
Дни визитов
Плацебо
10 мг еженедельно
20 мг еженедельно
30 мг еженедельно

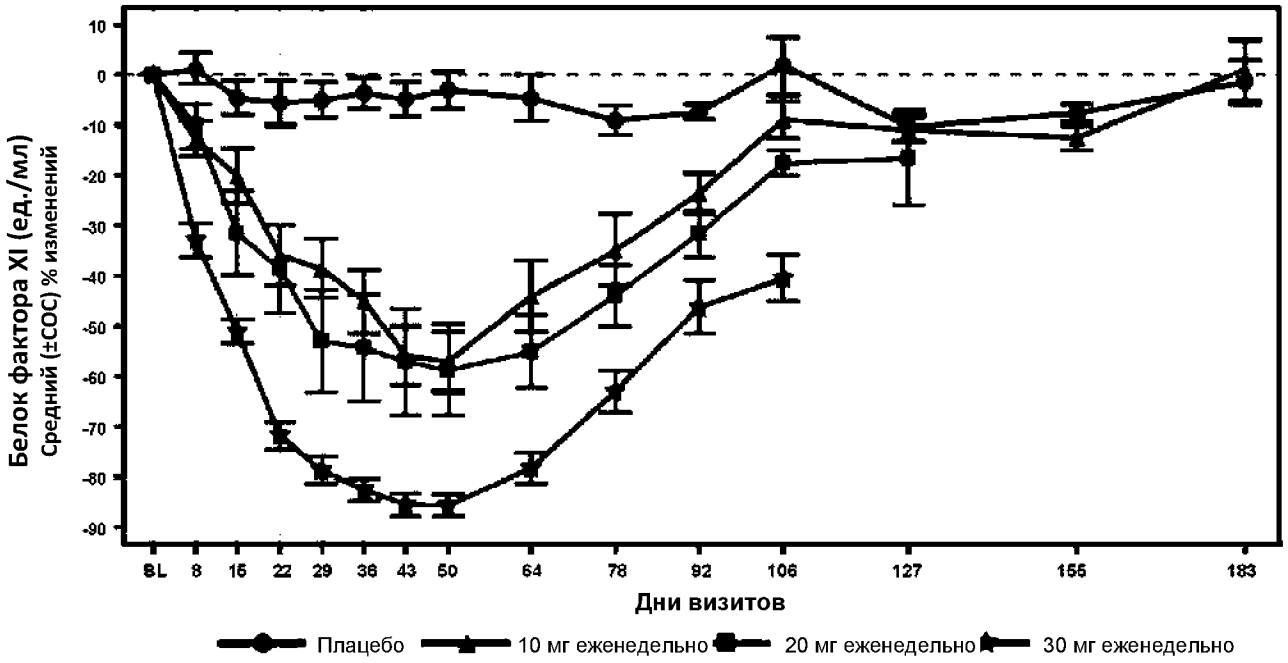
ФИГ. 3В


Активность фактора XI (ед./мл)
Средний (±СОС) % изменений
30
10
-10
-30
-50
-70
-90
BL 8 15 22 29 36 43 50 64 78 92 106 127 155 183
Дни визитов
Плацебо
10 мг еженедельно
20 мг еженедельно
30 мг еженедельно

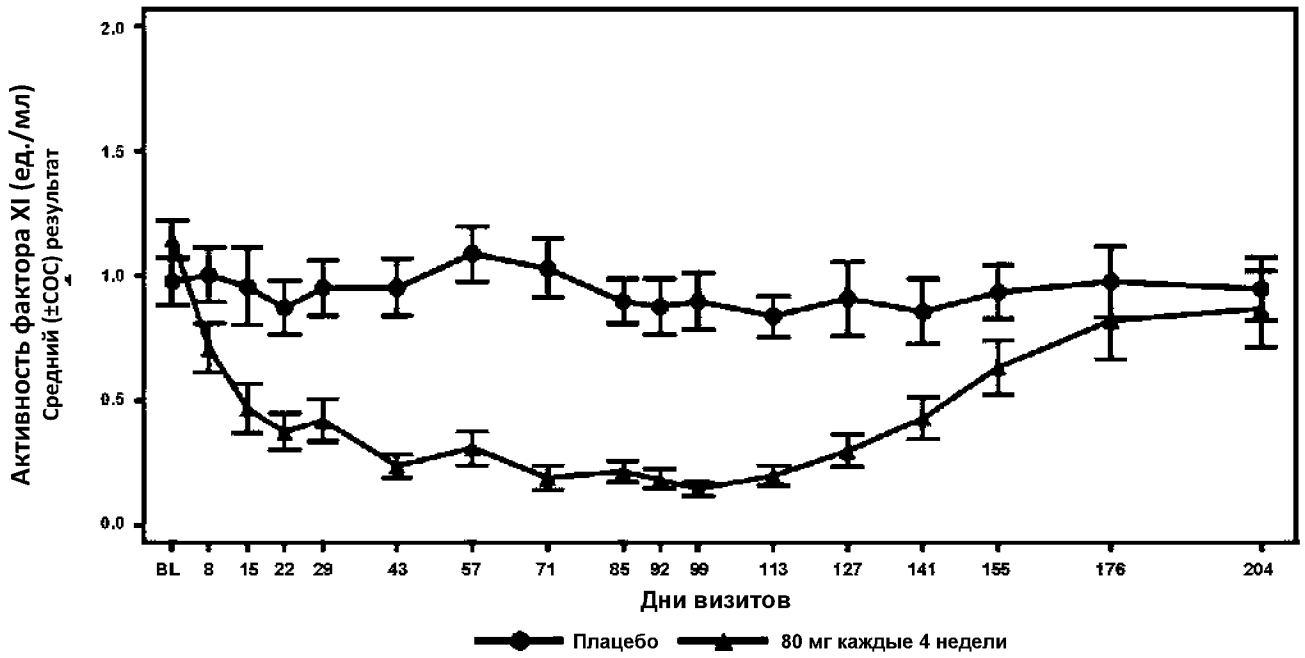
ФИГ. 4А


Белок фактора XI (ед./мл)
Средний (±СОС) результат
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
BL 8 15 22 29 36 43 50 64 78 92 106 127 155 183
Дни визитов
Плацебо
10 мг еженедельно
20 мг еженедельно
30 мг еженедельно

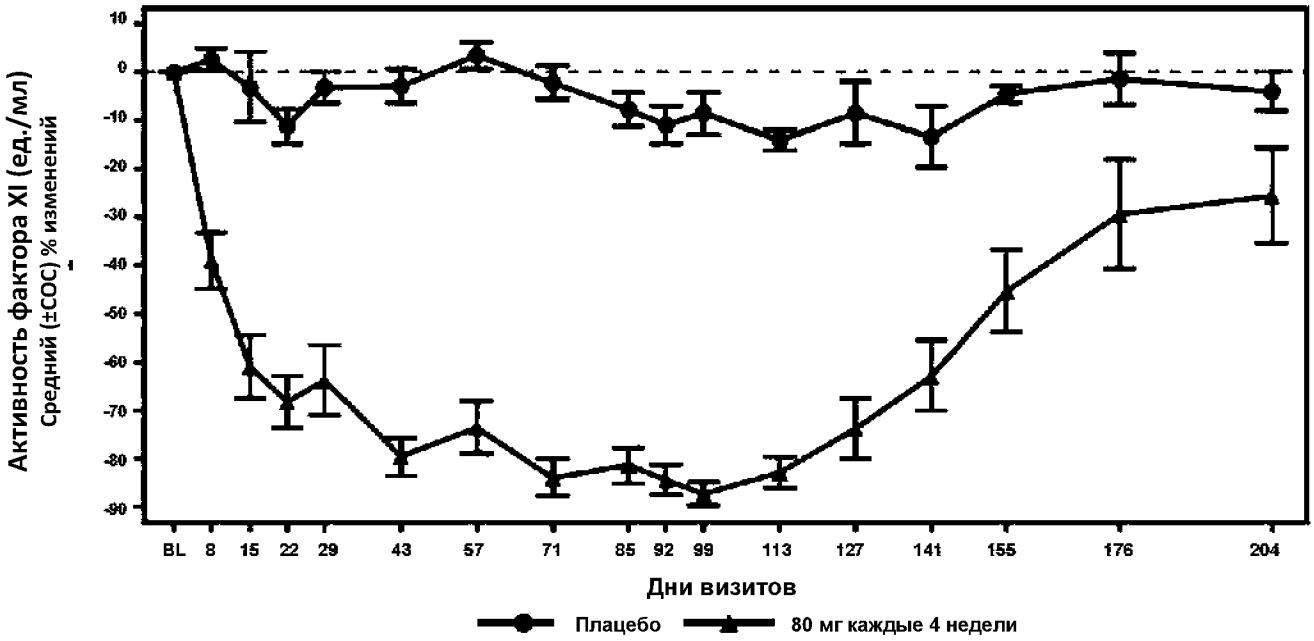
ФИГ. 4В


Белок фактора XI (ед./мл)
Средний (±СОС) % изменений
10
0
-10
-20
-30
-40
-50
-60
-70
-80
-90
BL 8 15 22 29 36 43 50 64 78 92 106 127 155 183
Дни визитов
Плацебо
10 мг еженедельно
20 мг еженедельно
30 мг еженедельно

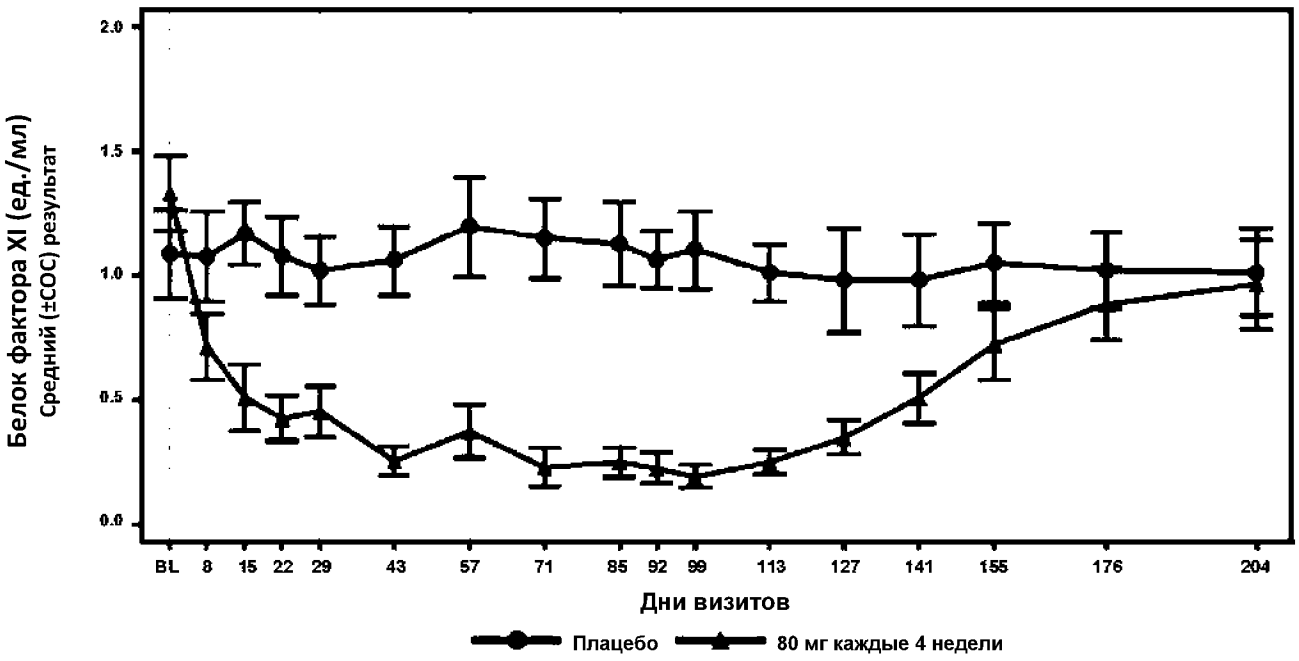
ФИГ. 5А


Активность фактора XI (ед./мл)
Средний (±СОС) результат
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
BL 8 15 22 29 43 57 71 85 92 99 113 127 141 155 176 204
Дни визитов
Плацебо
80 мг каждые 4 недели

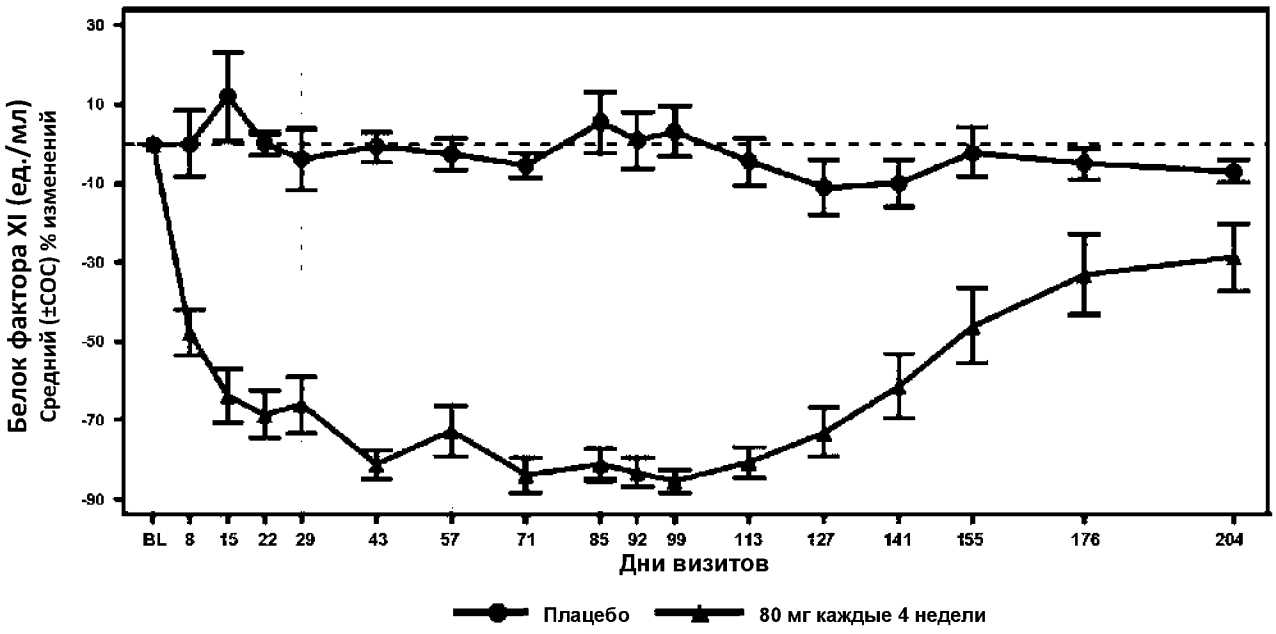
ФИГ. 5В


Активность фактора XI (ед./мл)
Средний (±СОС) % изменений
10
0
-10
-20
-30
-40
-50
-60
-70
-80
-90
BL 8 15 22 29 43 57 71 85 92 99 113 127 141 155 176 204
Дни визитов
Плацебо
80 мг каждые 4 недели

ФИГ. 6А


Белок фактора XI (ед./мл)
Средний (±СОС) результат
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
BL 8 15 22 29 43 57 71 85 92 99 113 127 141 155 176 204
Дни визитов
Плацебо
80 мг каждые 4 недели

ФИГ. 6В


Белок фактора XI (ед./мл)
Средний (±СОС) % изменений
30
10
-10
-30
-50
-70
-90
BL 8 15 22 29 43 57 71 85 92 99 113 127 141 155 176 204
Дни визитов
Плацебо
80 мг каждые 4 недели