

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190894 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.10.05

(51) Int. Cl. C07D 241/08 (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.11.07

(54) ЛИПИДЫ НА ОСНОВЕ 2,5-ДИОКСОПИПЕРАЗИНА, СОДЕРЖАЩИЕ
ИНТЕРКАЛИРОВАННЫЕ СЛОЖНОЭФИРНЫЕ, ТИОЭФИРНЫЕ, ДИСУЛЬФИДНЫЕ
И АНГИДРИДНЫЕ ФРАГМЕНТЫ

(31) 62/758,179; 62/871,510

(32) 2018.11.09; 2019.07.08

(33) US

(86) PCT/US2019/060344

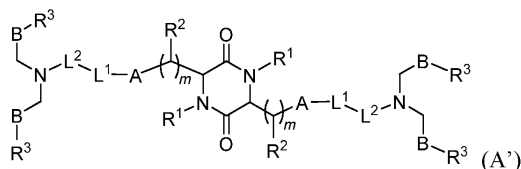
(87) WO 2020/097384 2020.05.14

(71) Заявитель:
ТРАНСЛЕЙТ БИО, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Чжан И, Дероза Франк, Карв
Шриран, Хартлейн Майкл, Кармакар
Сасвата, Ландис Райан (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение частично предусматривает липидные соединения на основе циклической аминокислоты формулы (A') и ее подформул или ее фармацевтически приемлемой соли. Соединения, предусмотренные в данном документе, могут быть применимыми для доставки и экспрессии mRNA и кодируемого белка, например, в качестве компонента липосомальной среды-носителя для доставки и, соответственно, могут быть применимыми для лечения разнообразных заболеваний, нарушений и состояний, таких как заболевания, нарушения и состояния, ассоциированные с дефицитом одного или более белков.



A1

202190894

202190894

A1

**ЛИПИДЫ НА ОСНОВЕ 2,5-ДИОКСОПИПЕРАЗИНА, СОДЕРЖАЩИЕ
ИНТЕРКАЛИРОВАННЫЕ СЛОЖНОЭФИРНЫЕ, ТИОЭФИРНЫЕ,
ДИСУЛЬФИДНЫЕ И АНГИДРИДНЫЕ ФРАГМЕНТЫ**

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 62/758179, поданной 9 ноября 2018 года, и № 62/871510, поданной 8 июля 2019 года, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

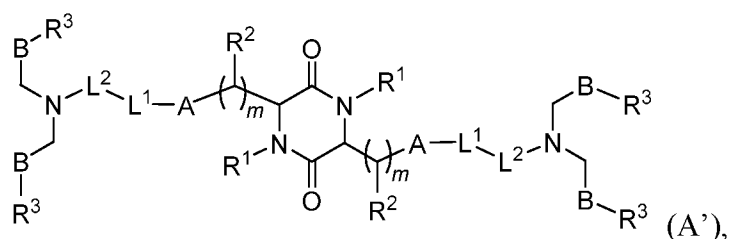
ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[002] Доставка нуклеиновых кислот тщательно изучалась в качестве потенциального варианта терапевтического лечения определенных болезненных состояний. В частности, терапия с применением матричной РНК (mRNA) становится все более важным вариантом лечения различных заболеваний, в том числе заболеваний, ассоциированных с дефицитом одного или более белков.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[003] Настоящее изобретение предусматривает, среди прочего, новый класс липидных соединений на основе циклической аминокислоты для улучшенной доставки *in vivo* терапевтических средств, таких как нуклеиновые кислоты. В частности, соединения, предусмотренные настоящим изобретением, являются биоразлагаемыми по своей природе и являются особенно применимыми для доставки mRNA и других нуклеиновых кислот для вариантов терапевтического применения. Предполагается, что соединения, представленные в данном документе, обладают способностью к высокоэффективной доставке *in vivo* с сохранением при этом благоприятного профиля токсичности за счет своей биоразлагаемой природы.

[004] В одном аспекте настоящее изобретение относится к катионному липиду, характеризующемуся структурой в соответствии с формулой (A'),



или его фармацевтически приемлемой соли, где

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой H или C_1 – C_6 алифатическую группу;

каждый m независимо представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 4;

каждый A независимо представляет собой ковалентную связь или арилен;

каждый L^1 независимо представляет собой сложноэфирную, тиоэфирную, дисульфидную или ангидридную группу;

каждый L^2 независимо представляет собой C_2 – C_{10} алифатическую группу;

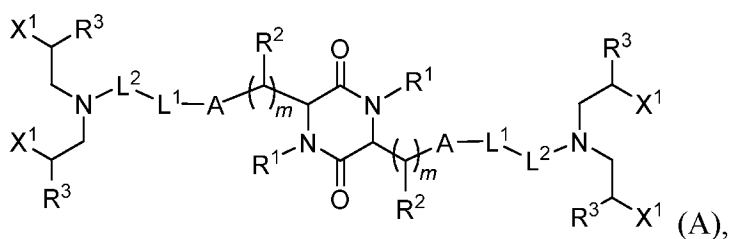
каждый B независимо представляет собой $-CHX^1-$ или $-CH_2CO_2-$;

каждый X^1 независимо представляет собой H или OH; и

каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу.

[005] В некоторых вариантах осуществления формулы (A') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[006] В вариантах осуществления, представленных в данном документе, представлены катионные липиды, характеризующиеся структурой в соответствии с формулой (A),



или их фармацевтически приемлемая соль, где

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой H или C_1 – C_6 алифатическую группу;

каждый m независимо представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 4;

каждый A независимо представляет собой ковалентную связь или арилен;

каждый L^1 независимо представляет собой сложноэфирную, тиоэфирную, дисульфидную или ангидридную группу;

каждый L^2 независимо представляет собой C_2 – C_{10} алифатическую группу;

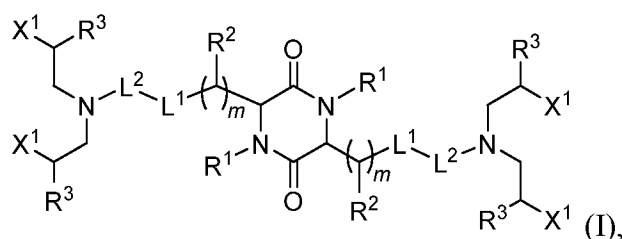
каждый X^1 независимо представляет собой H или OH; и

каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу.

[007] В некоторых вариантах осуществления формулы (A) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (A) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[008] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (A), где каждый A независимо представляет собой ковалентную связь или фенилен.

[009] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I),



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[010] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах

осуществления формулы (I) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[011] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (A'), (A) или (I), где каждый R^1 представляет собой H.

[012] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (A'), (A) или (I), где каждый R^2 независимо представляет собой H или C_1 – C_6 алкил.

[013] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (A'), (A) или (I), где каждый L^2 независимо представляет собой C_2 – C_{10} алкилен.

[014] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (A'), (A) или (I), где каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алкил, C_6 – C_{20} алкенил или C_6 – C_{20} алкинил.

[015] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (A'), (A) или (I), где каждый X^1 представляет собой OH.

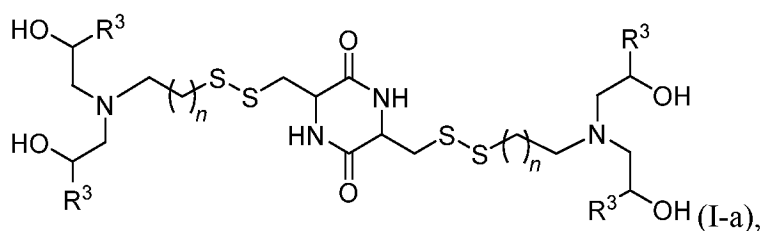
[016] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (A'), (A) или (I), где каждый m равняется 1.

[017] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (A'), (A) или (I), где каждый m равняется 2.

[018] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (A'), (A) или (I), где каждый m равняется 3.

[019] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (A'), (A) или (I), где каждый m равняется 4.

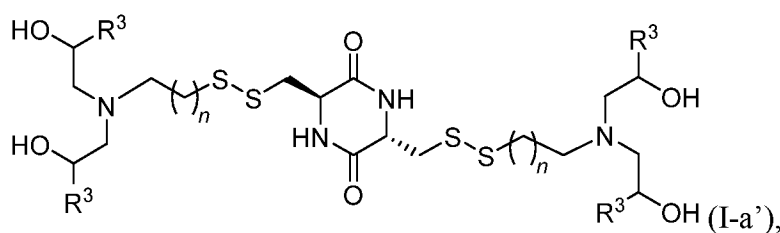
[020] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-a),



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, где каждый n независимо представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 9.

[021] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-a) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-a) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[022] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-a'),

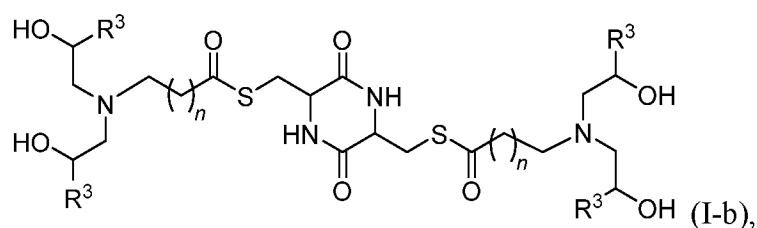


или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[023] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-a') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-a') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[024] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-a) или (I-a'), где каждый n равняется 1. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-a) или (I-a'), где каждый n равняется 2. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-a) или (I-a'), где каждый n равняется 3.

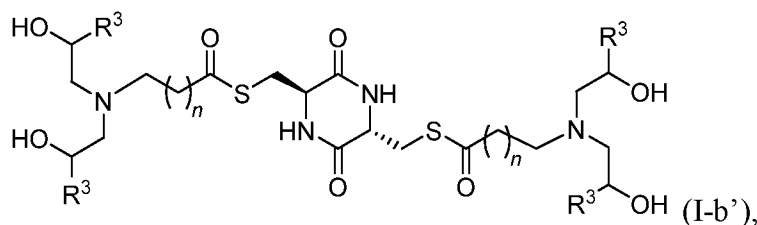
[025] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-b),



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, где каждый n представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 9.

[026] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-b) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-b) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[027] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-b'),



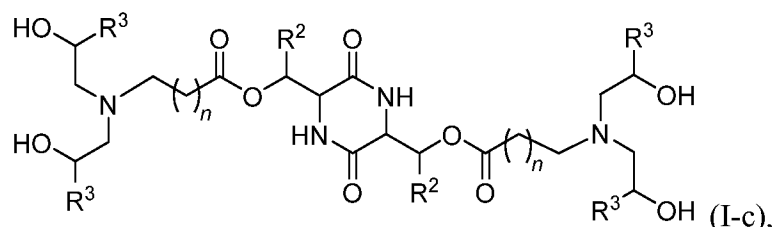
или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[028] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-b') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-b') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[029] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-b) или (I-b'), где каждый n равняется 1. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-b) или (I-b'), где каждый n равняется 2. В вариантах осуществления

катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-b) или (I-b'), где каждый n равняется 3.

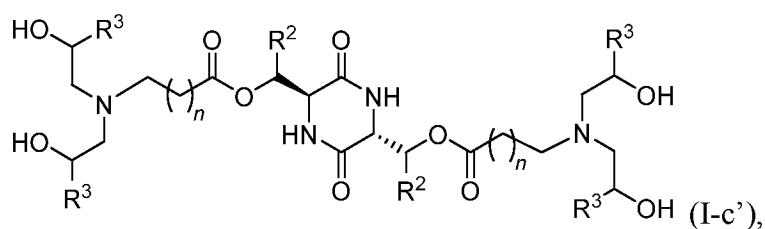
[030] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-c),



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, где каждый n представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 9; и каждый R^2 независимо представляет собой H или CH_3 .

[031] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-c) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-c) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[032] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-c'),



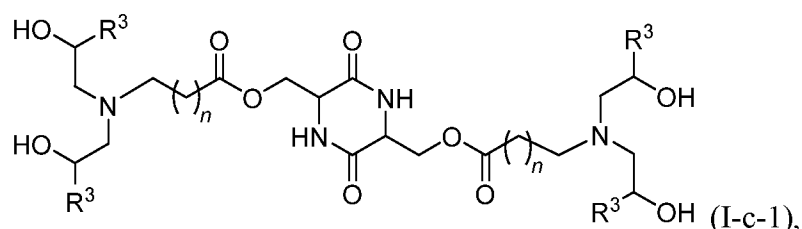
или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[033] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-c') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-c') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[034] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-с) или (I-с'), где каждый n равняется 1. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-с) или (I-с'), где каждый n равняется 2. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-с) или (I-с'), где каждый n равняется 3.

[035] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-с) или (I-с'), где каждый R^2 представляет собой H.

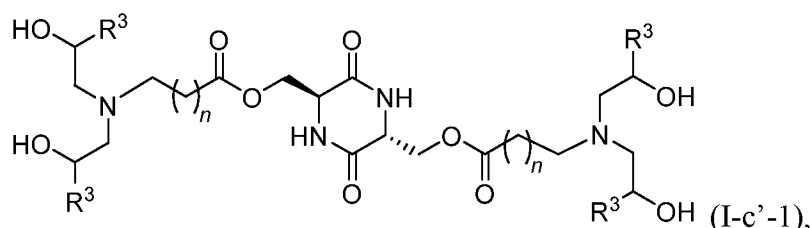
[036] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-с-1),



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[037] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-с-1) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-с-1) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[038] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-с'-1),



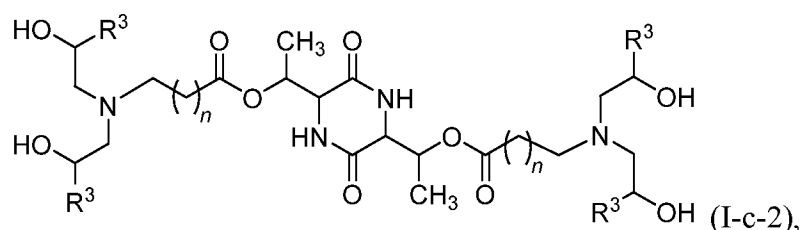
или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[039] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-c'-1) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-c'-1) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[040] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-c-1) или (I-c'-1), где каждый n равняется 1. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-c-1) или (I-c'-1), где каждый n равняется 2. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-c-1) или (I-c'-1), где каждый n равняется 3.

[041] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-c) или (I-c'), где каждый R^2 представляет собой CH_3 .

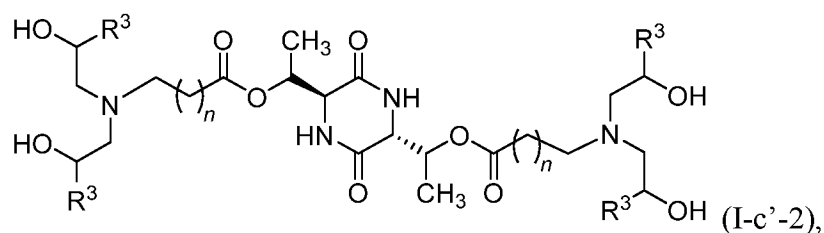
[042] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-c-2),



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[043] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-c-2) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-c-2) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[044] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-c'-2),

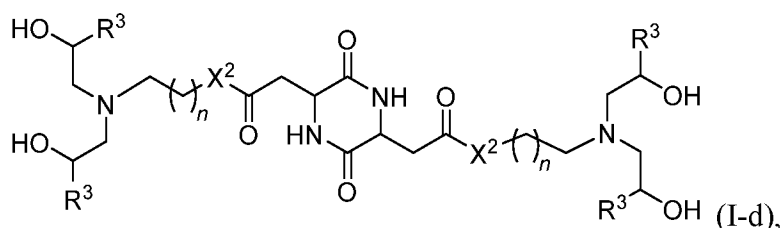


или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[045] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-c'-2) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-c'-2) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[046] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-c-2) или (I-c'-2), где каждый n равняется 1. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-c-2) или (I-c'-2), где каждый n равняется 2. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-c-2) или (I-c'-2), где каждый n равняется 3.

[047] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-d),

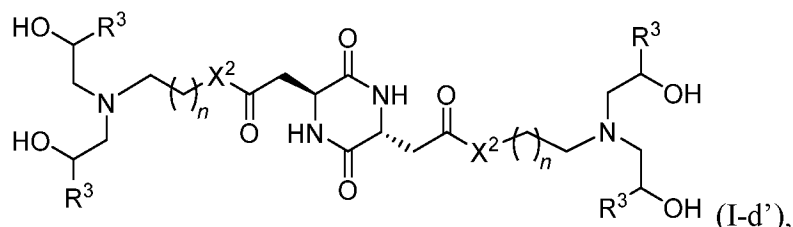


или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, где каждый n независимо представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 9; и каждый X^2 независимо представляет собой O или S.

[048] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-d) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах

осуществления формулы (I-d) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[049] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-d'),



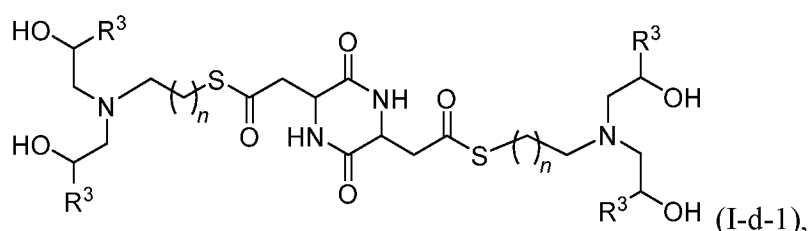
или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[050] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-d') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-d') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[051] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-d) или (I-d'), где каждый n равняется 1. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-d) или (I-d'), где каждый n равняется 2. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-d) или (I-d'), где каждый n равняется 3.

[052] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-d) или (I-d'), где каждый X^2 представляет собой S.

[053] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-d-1),

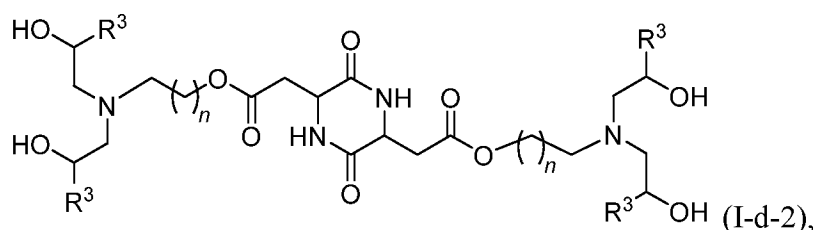


или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[054] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-d-1) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-d-1) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[055] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-d) или (I-d'), где каждый X^2 представляет собой O.

[056] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-d-2),



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

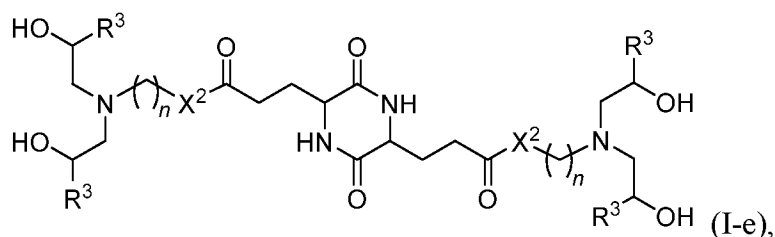
[057] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-d-2) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-d-2) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[058] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-d) или (I-d') (например, соединение формулы (I-d-1) или (I-d-2)), где каждый n равняется 1.

[059] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-d) или (I-d') (например, соединение формулы (I-d-1) или (I-d-2)), где каждый n равняется 2.

[060] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-d) или (I-d') (например, соединение формулы (I-d-1) или (I-d-2)), где каждый n равняется 3.

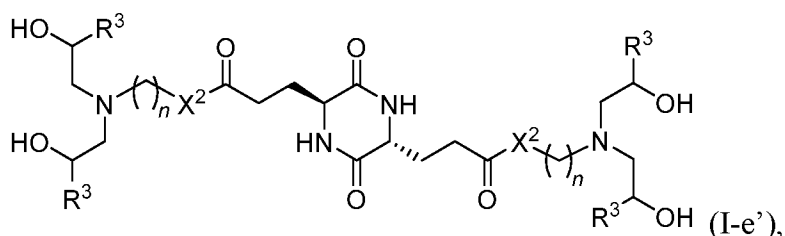
[061] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-e),



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, где каждый n независимо представляет собой целое число, имеющее значение от 2 до 10; и каждый X^2 независимо представляет собой O или S.

[062] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-e), каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-e), каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[063] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-e'),

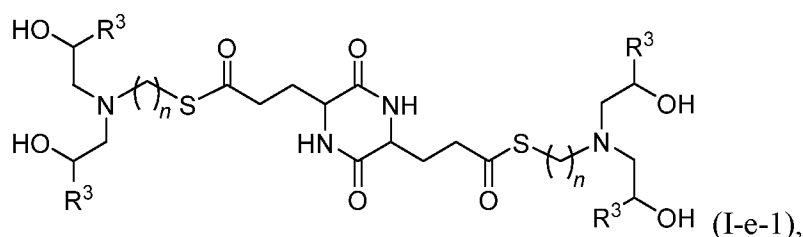


или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[064] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-e') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-e') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[065] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-e) или (I-e'), где каждый X^2 представляет собой S.

[066] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-e-1),

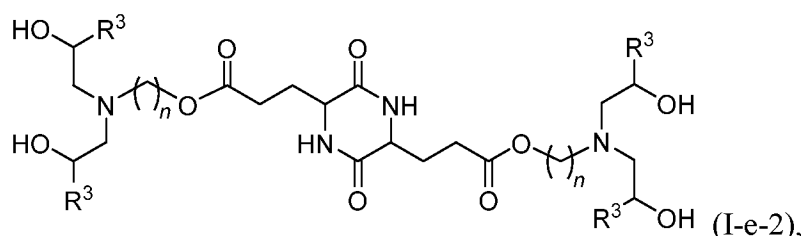


или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[067] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-e-1) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-e-1) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[068] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-e) или (I-e'), где каждый X^2 представляет собой O.

[069] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-e-2),



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

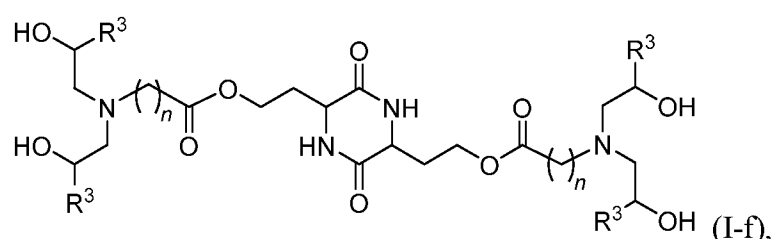
[070] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-e-2) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-e-2) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[071] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-e) или (I-e') (например, соединение формулы (I-e-1) или (I-e-2)), где каждый n равняется 2.

[072] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-e) или (I-e') (например, соединение формулы (I-e-1) или (I-e-2)), где каждый n равняется 3.

[073] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-e) или (I-e') (например, соединение формулы (I-e-1) или (I-e-2)), где каждый n равняется 4.

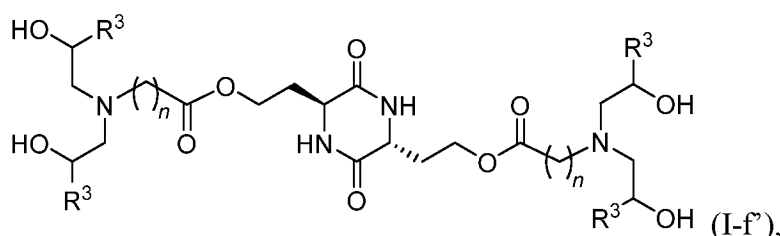
[074] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-f),



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, где каждый n независимо представляет собой целое число, имеющее значение от 2 до 10.

[075] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-f) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-f) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[076] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-f'),



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[077] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-f') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах

осуществления формулы (I-f') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

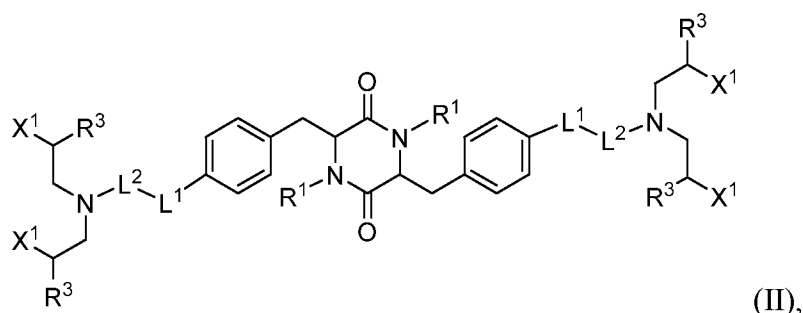
[078] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-f) или (I-f'), где каждый n равняется 2.

[079] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-f) или (I-f'), где каждый n равняется 3.

[080] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-f) или (I-f'), где каждый n равняется 4.

[081] В вариантах осуществления катионный липид представляет собой любое из соединений 1–552 или его фармацевтически приемлемую соль.

[082] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II),



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, где

каждый R^1 независимо представляет собой H или C_1 – C_6 алифатическую группу;

каждый L^1 независимо представляет собой сложноэфирную, тиоэфирную, дисульфидную или ангидридную группу;

каждый L^2 независимо представляет собой C_2 – C_{10} алифатическую группу;

каждый X^1 независимо представляет собой H или OH; и

каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу.

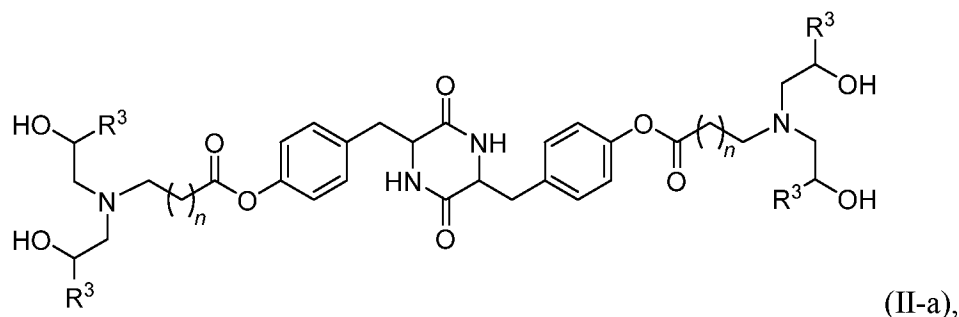
[083] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (II) каждый R^3 независимо представляет собой C_8 – C_{20} алифатическую группу.

[084] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где каждый R^1 независимо представляет собой H или C_1 – C_6 алкил.

[085] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где каждый R^1 представляет собой H.

[086] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где каждый X^1 представляет собой OH.

[087] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II-a),

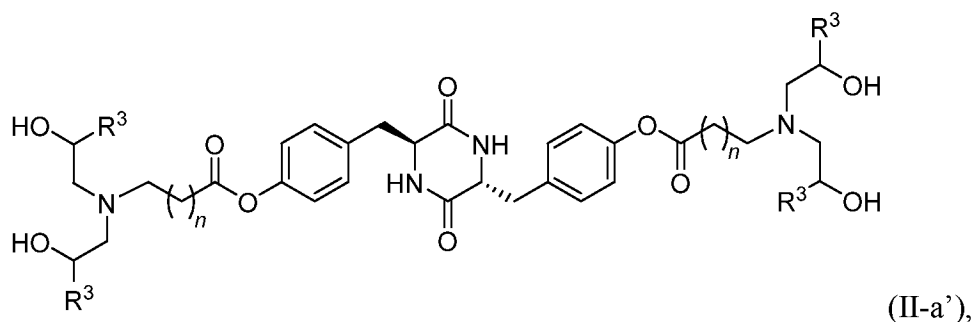


или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, где каждый n представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 9.

[088] В некоторых вариантах осуществления формулы (II-a) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (II-a) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 –

C₂₀алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (II-a) каждый R³ независимо представляет собой C₈–C₂₀алифатическую группу.

[089] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II-a'),

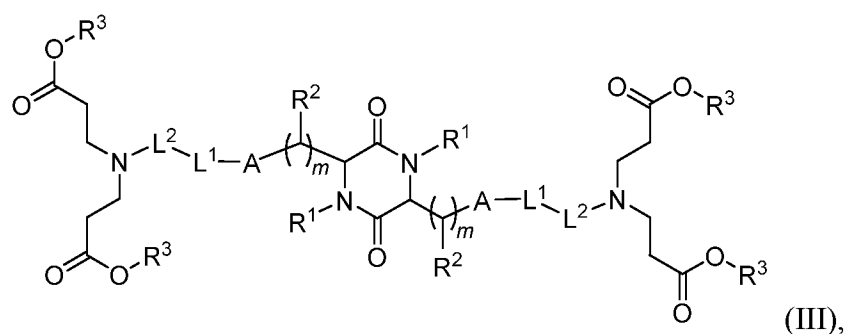


или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[090] В некоторых вариантах осуществления формулы (II-a') каждый R³ независимо представляет собой C₆–C₃₀алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (II-a') каждый R³ независимо представляет собой C₆–C₂₀алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (II-a') каждый R³ независимо представляет собой C₈–C₂₀алифатическую группу.

[091] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II-a) или (II-a'), где каждый *n* равняется 1. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II-a) или (II-a'), где каждый *n* равняется 2. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II-a) или (II-a'), где каждый *n* равняется 3.

[092] В вариантах осуществления катионный липид формулы (A') характеризуется структурой в соответствии с формулой (III):



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, где

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой H или C_1 – C_6 алифатическую группу;

каждый m независимо представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 4;

каждый A независимо представляет собой ковалентную связь или арилен;

каждый L^1 независимо представляет собой сложноэфирную, тиоэфирную, дисульфидную или ангидридную группу;

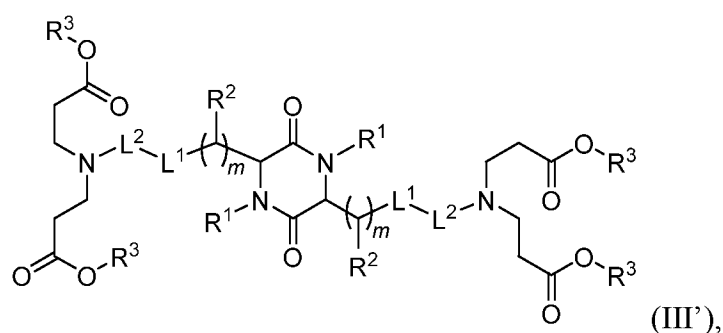
каждый L^2 независимо представляет собой C_2 – C_{10} алифатическую группу;

каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу.

[093] В некоторых вариантах осуществления формулы (III) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[094] В вариантах осуществления формулы (III) каждый A независимо представляет собой ковалентную связь или фенилен.

[095] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III) характеризуется следующей структурой:



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[096] В некоторых вариантах осуществления формулы (III') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (III') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[097] В вариантах осуществления формулы (III) или формулы (III') каждый R^1 представляет собой H.

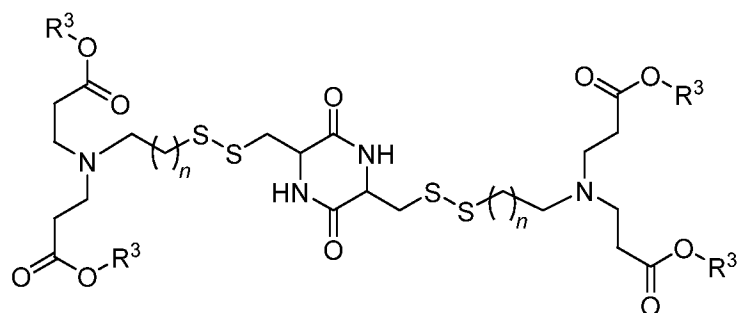
[098] В вариантах осуществления формулы (III) или формулы (III') каждый R^2 независимо представляет собой H или C_1 – C_6 алкил.

[099] В вариантах осуществления формулы (III) или формулы (III') каждый L^2 независимо представляет собой C_2 – C_{10} алкилен.

[0100] В вариантах осуществления формулы (III) или формулы (III') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алкил, C_6 – C_{20} алкенил или C_6 – C_{20} алкинил. В вариантах осуществления формулы (III) или формулы (III') R^3 содержит заместитель, который представляет собой $-O-C(O)R'$ или $-C(O)-OR'$, где R' представляет собой C_1 – C_{16} алкил.

[0101] В вариантах осуществления формулы (III) или формулы (III') каждый m равняется 1. В вариантах осуществления формулы (III) или формулы (III') каждый m равняется 2. В вариантах осуществления формулы (III) или формулы (III') каждый m равняется 3. В вариантах осуществления формулы (III) или формулы (III') каждый m равняется 4.

[0102] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III) характеризуется следующей структурой:

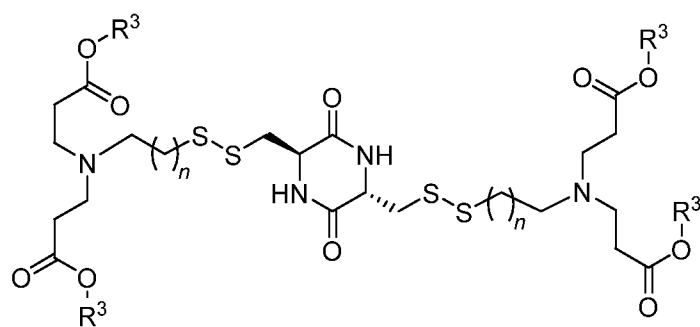


(III-a), или представляет собой

соответствующую фармацевтически приемлемую соль, где каждый n независимо представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 9.

[0103] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-a) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (III-a) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0104] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III) или (III-a) характеризуется следующей структурой:



(III-a'), или представляет собой

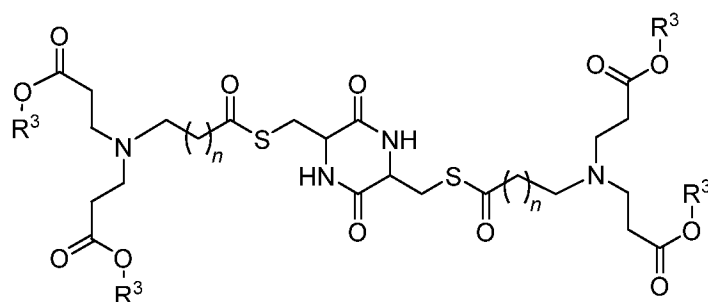
соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[0105] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-a') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (III-a') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0106] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (III-a) или (III-a'), где каждый n равняется 1. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с

формулой (III-a) или (III-a'), где каждый n равняется 2. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (III-a) или (III-a'), где каждый n равняется 3.

[0107] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III) характеризуется следующей структурой:

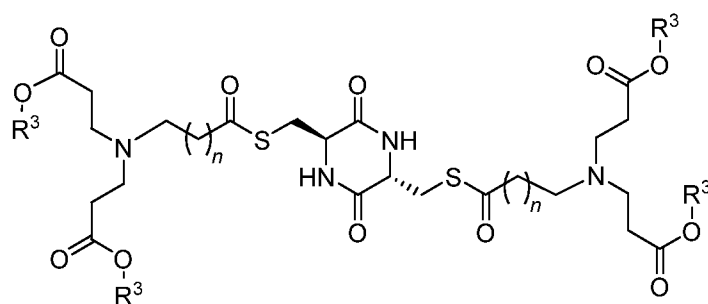


(III-b), или представляет собой

соответствующую фармацевтически приемлемую соль, где каждый n представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 9.

[0108] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-b) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (III-b) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0109] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III) или (III-b) характеризуется следующей структурой:



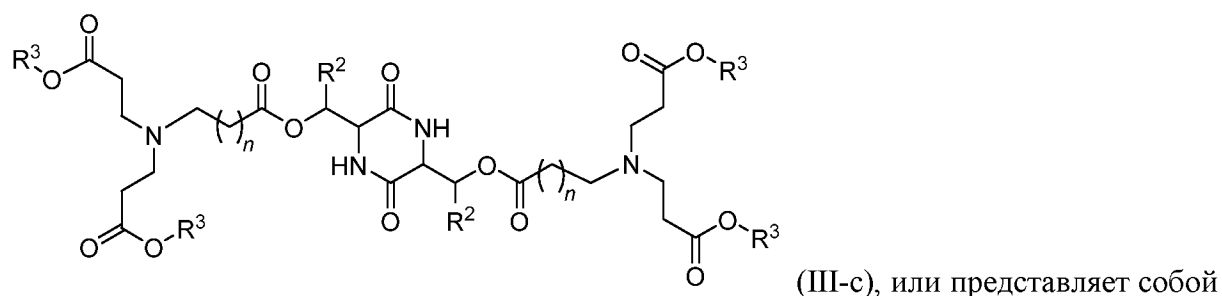
(III-b'), или представляет собой

соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[0110] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-b') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (III-b') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0111] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (III-b) или (III-b'), где каждый n равняется 1. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (III-b) или (III-b'), где каждый n равняется 2. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (III-b) или (III-b'), где каждый n равняется 3.

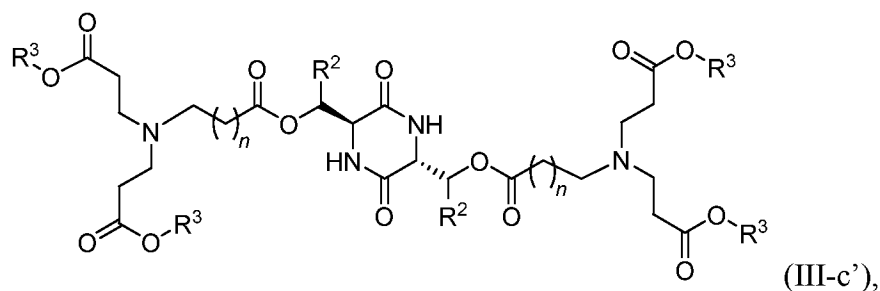
[0112] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III) характеризуется следующей структурой:



соответствующую фармацевтически приемлемую соль, где каждый n представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 9; и каждый R^2 независимо представляет собой H или CH_3 .

[0113] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-c) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (III-c) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0114] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III) или формулы (III-c) характеризуется следующей структурой:



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[0115] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-с') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (III-с') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0116] В вариантах осуществления формулы (III-с) или формулы (III-с') каждый R^2 представляет собой H.

[0117] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III) или формулы (III-с) характеризуется следующей структурой:



[0118] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-с-1) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (III-с-1) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0119] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III), формулы (III-с), формулы (III-с') или формулы (III-с-1) характеризуется следующей структурой:



[0120] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-с'-1) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах

осуществления формулы (III-с'-1) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

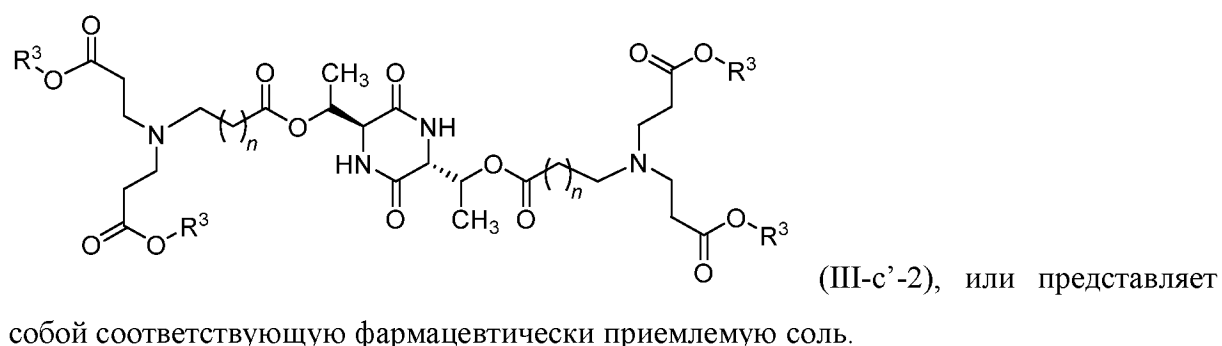
[0121] В вариантах осуществления формулы (III-с) или формулы (III-с') каждый R^2 представляет собой CH_3 .

[0122] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III) или формулы (III-с) характеризуется следующей структурой:



[0123] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-с-2) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (III-с-2) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

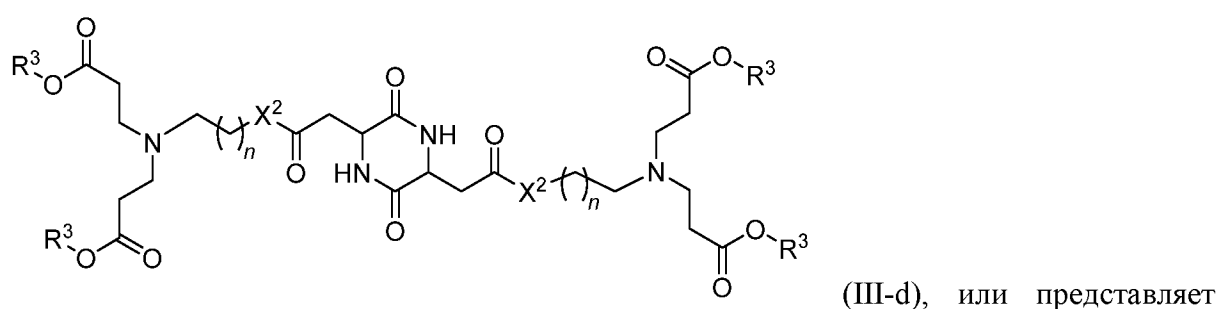
[0124] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III), формулы (III-с), формулы (III-с') или формулы (III-с-2) характеризуется следующей структурой:



[0125] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-с'-2) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (III-с'-2) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

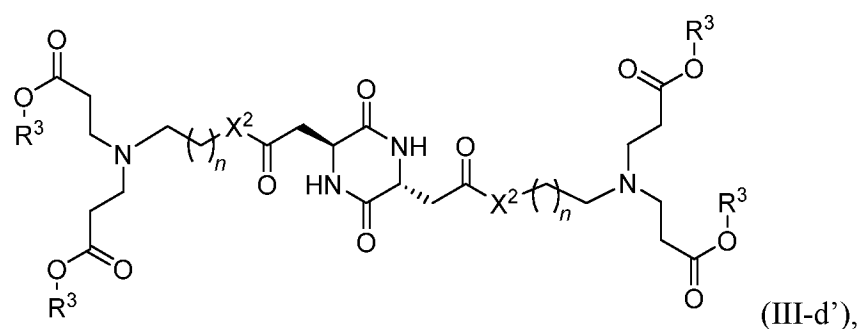
[0126] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (III-с), (III-с'), (III-с-1), (III-с'-1), (III-с-2) или (III-с'-2), где каждый n равняется 1. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (III-с), (III-с'), (III-с-1), (III-с'-1), (III-с-2) или (III-с'-2), где каждый n равняется 2. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (III-с), (III-с'), (III-с-1), (III-с'-1), (III-с-2) или (III-с'-2), где каждый n равняется 3.

[0127] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III) характеризуется следующей структурой:



[0128] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-d) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (III-d) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0129] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III) или формулы (III-d) характеризуется следующей структурой:



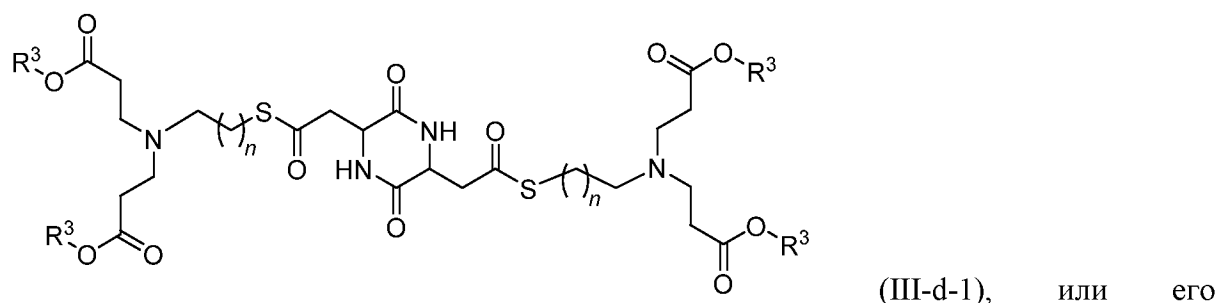
или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[0130] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-d') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (III-d') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0131] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (III-d) или (III-d'), где каждый n равняется 1. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (III-d) или (III-d'), где каждый n равняется 2. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (III-d) или (III-d'), где каждый n равняется 3.

[0132] В вариантах осуществления формулы (III-d) или формулы (III-d') каждый X^2 представляет собой S.

[0133] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III) или формулы (III-d) характеризуется следующей структурой:

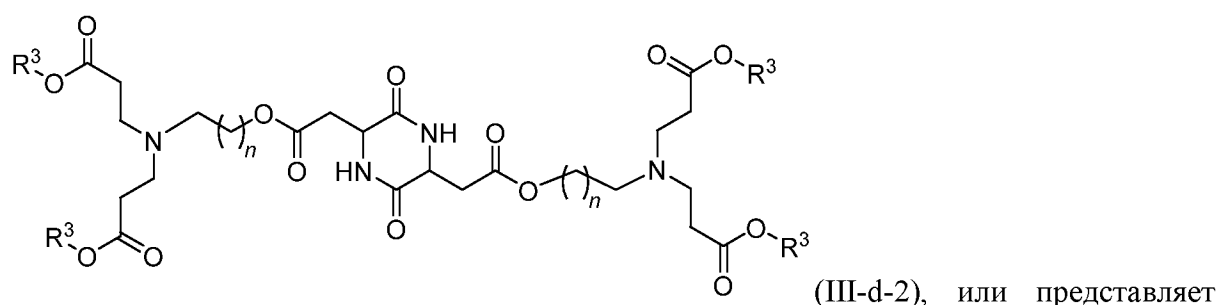


фармацевтически приемлемая соль.

[0134] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-d-1) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (III-d-1) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0135] В вариантах осуществления формулы (III-d) или формулы (III-d') каждый X^2 представляет собой O.

[0136] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III) или формулы (III-d) характеризуется следующей структурой:

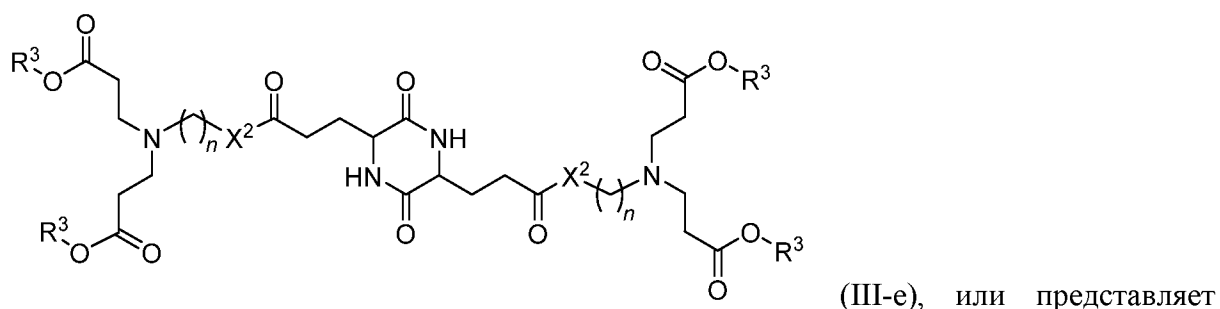


собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[0137] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-d-2) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (III-d-2) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0138] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (III-d-1) или (III-d-2), где каждый n равняется 1. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (III-d-1) или (III-d-2), где каждый n равняется 2. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (III-d-1) или (III-d-2), где каждый n равняется 3.

[0139] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III) характеризуется следующей структурой:



собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, где каждый n независимо представляет собой целое число, имеющее значение от 2 до 10; и каждый X^2 независимо представляет собой O или S.

[0140] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-е) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (III-е) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0141] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III) или формулы (III-е) характеризуется следующей структурой:



[0142] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-е') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (III-е') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0143] В вариантах осуществления формулы (III-е) или формулы (III-е') каждый n равняется 2. В вариантах осуществления формулы (III-е) или формулы (III-е') каждый n равняется 3. В вариантах осуществления формулы (III-е) или формулы (III-е') каждый n равняется 4.

[0144] В вариантах осуществления формулы (III-е) или формулы (III-е') каждый X^2 представляет собой S.

[0145] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III) или формулы (III-e) характеризуется следующей структурой:



[0146] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-e-1) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (III-e-1) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0147] В вариантах осуществления формулы (III-e) или формулы (III-e') каждый X^2 представляет собой O.

[0148] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III) или формулы (III-e) характеризуется следующей структурой:

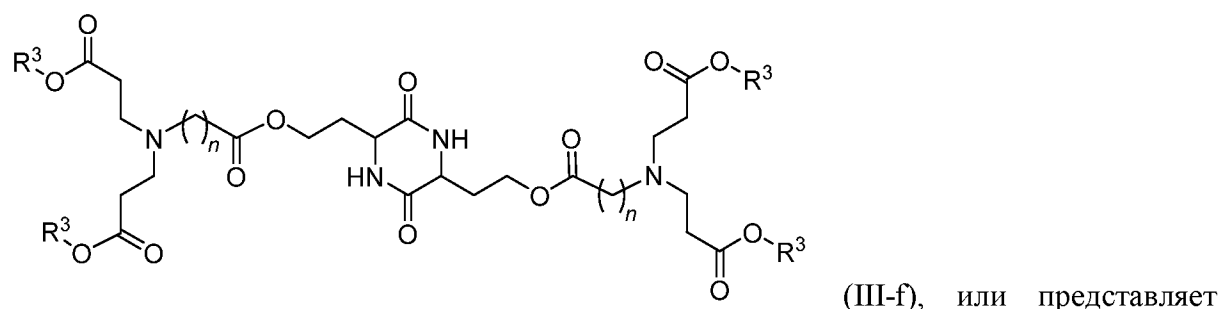


[0149] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-e-2) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (III-e-2) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0150] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (III-e-1) или (III-e-2), где каждый n равняется 2. В вариантах

осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (III-e-1) или (III-e-2), где каждый n равняется 3. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (III-e-1) или (III-e-2), где каждый n равняется 4.

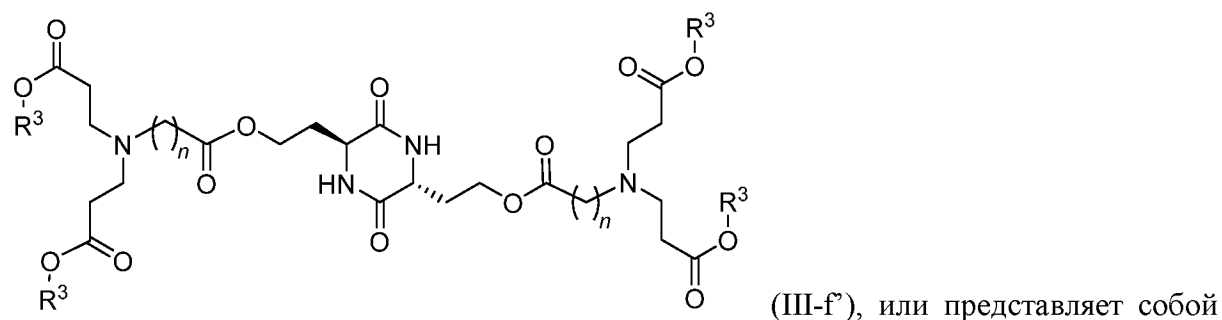
[0151] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III) характеризуется следующей структурой:



собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, где каждый n независимо представляет собой целое число, имеющее значение от 2 до 10.

[0152] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-f) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (III-f) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0153] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III) или формулы (III-f) характеризуется следующей структурой:



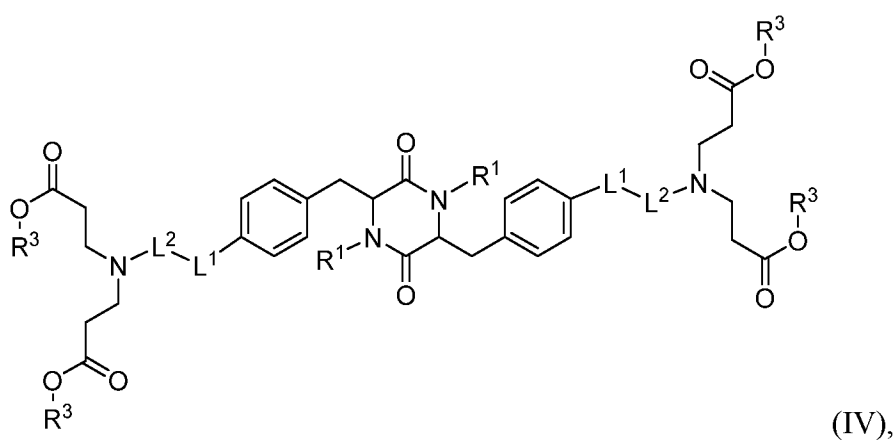
соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[0154] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-f') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах

осуществления формулы (III-f') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0155] В вариантах осуществления формулы (III-f) или формулы (III-f') каждый n равняется 2. В вариантах осуществления формулы (III-f) или формулы (III-f') каждый n равняется 3. В вариантах осуществления формулы (III-f) или формулы (III-f') каждый n равняется 4.

[0156] В вариантах осуществления катионный липид формулы (A') характеризуется следующей структурой:



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, где

каждый R^1 независимо представляет собой H или C_1 – C_6 алифатическую группу;

каждый L^1 независимо представляет собой сложноэфирную, тиоэфирную, дисульфидную или ангидридную группу;

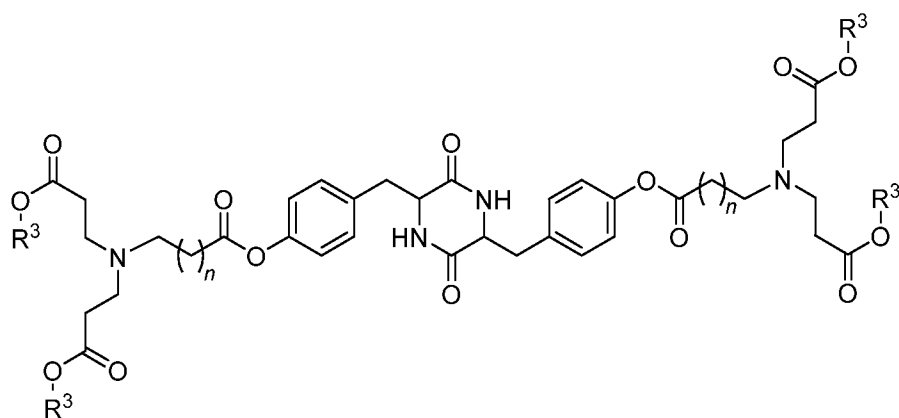
каждый L^2 независимо представляет собой C_2 – C_{10} алифатическую группу;

каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу.

[0157] В некоторых вариантах осуществления формулы (IV) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (IV) каждый R^3 независимо представляет собой C_8 – C_{20} алифатическую группу.

[0158] В вариантах осуществления формулы (IV) каждый R^1 независимо представляет собой H или C_1 – C_6 алкил. В вариантах осуществления формулы (IV) каждый R^1 представляет собой H.

[0159] В вариантах осуществления катионный липид формулы (IV) характеризуется следующей структурой:

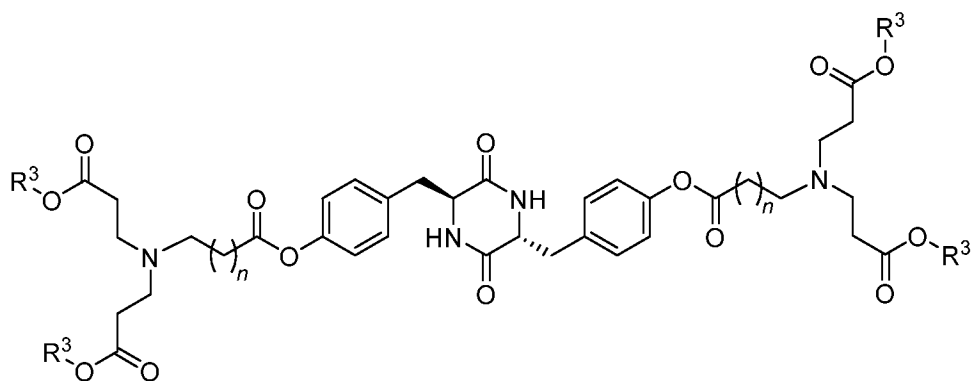


или

представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, где каждый n представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 9.

[0160] В некоторых вариантах осуществления формулы (IV-a) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (IV-a) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (IV-a) каждый R^3 независимо представляет собой C_8 – C_{20} алифатическую группу.

[0161] В вариантах осуществления катионный липид формулы (IV) или формулы (IV-a) характеризуется следующей структурой:



или

представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

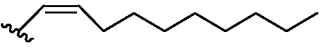
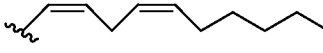
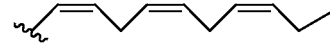
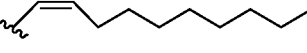
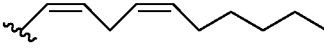
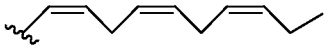
[0162] В некоторых вариантах осуществления формулы (IV-a') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (IV-a') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (IV-a') каждый R^3 независимо представляет собой C_8 – C_{20} алифатическую группу.

[0163] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (IV-a) или (IV-a'), где каждый n равняется 1. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (IV-a) или (IV-a'), где каждый n равняется 2. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (IV-a) или (IV-a'), где каждый n равняется 3.

[0164] В вариантах осуществления любой формулы, описанной в данном документе (например, любой из формул (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a')), каждый R^3 представляет собой незамещенный C_6 – C_{20} алкил (например, каждый R^3 представляет собой C_6H_{13} , C_8H_{17} , $C_{10}H_{21}$, $C_{12}H_{25}$, $C_{14}H_{29}$, $C_{16}H_{33}$ или $C_{18}H_{37}$). В вариантах осуществления каждый R^3 представляет собой $C_{10}H_{21}$.

[0165] В вариантах осуществления любой формулы, описанной в данном документе (например, любой из формул (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a')), каждый R^3 представляет собой замещенный C_6 – C_{20} алкил. В вариантах осуществления R^3 содержит заместитель, который представляет собой $-O-C(O)R'$ или $-C(O)-OR'$, где R' представляет собой C_1 – C_{16} алкил. В вариантах осуществления R^3 представляет собой C_6 – C_{10} алкил, замещенный с помощью $-O-C(O)C_7H_{15}$ или $-C(O)-O-(CH_2)_2CH(C_5H_{11})_2$. В вариантах осуществления каждый R^3 представляет собой $-(CH_2)_9-O-C(O)C_7H_{15}$ или $-(CH_2)_8C(O)-O-(CH_2)_2CH(C_5H_{11})_2$.

[0166] В вариантах осуществления любой формулы, описанной в данном документе (например, любой из формул (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a')), каждый R^3 представляет собой незамещенный C_6 – C_{20} алкенил (например, каждый R^3 представляет собой $C_{16}H_{31}$ или $C_{16}H_{29}$). В вариантах осуществления каждый R^3 представляет собой незамещенный моноалкенил, незамещенный диенил или незамещенный триенил. В вариантах осуществления каждый R^3 представляет собой $-(CH_2)_oR'$, где o равняется 6, 7, 8, 9 или 10, и R' представляет собой

с собой ,  или . В вариантах осуществления o равняется 6. В вариантах осуществления o равняется 7. В вариантах осуществления o равняется 8. В вариантах осуществления o равняется 9. В вариантах осуществления o равняется 10. В вариантах осуществления R' представляет собой . В вариантах осуществления R' представляет собой . В вариантах осуществления R' представляет собой .

[0167] В вариантах осуществления любой формулы, описанной в данном документе (например, любой из формул (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a')), каждый R^3 представляет собой незамещенный C_6 – C_{20} алкинил.

[0168] В вариантах осуществления катионный липид представляет собой любое из соединений 1–552 или его фармацевтически приемлемую соль.

[0169] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей любую липосому (например, липосому, инкапсулирующую mRNA, кодирующую белок), описанную в данном документе.

[0170] В вариантах осуществления mRNA кодирует белок, представляющий собой регулятор трансмембранной проводимости, связанный с кистозным фиброзом (CFTR).

[0171] В вариантах осуществления mRNA кодирует белок, представляющий собой орнитинтранскарбамилазу (OTC).

[0172] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей нуклеиновую кислоту, инкапсулированную в липосому, как описано в данном документе.

[0173] В вариантах осуществления композиция дополнительно содержит один или более липидов, выбранных из группы, состоящей из одного или более катионных липидов, одного или более липидов, отличных от катионных, и одного или более PEG-модифицированных липидов. В вариантах осуществления композиция содержит липид-хелпер, который представляет собой диолеилфосфатидилэтаноламин (DOPE). В вариантах осуществления композиция содержит липид-хелпер, который представляет собой 1,2-диэрукоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (DEPE).

[0174] В вариантах осуществления нуклеиновая кислота представляет собой mRNA, кодирующую пептид или белок.

[0175] В вариантах осуществления mRNA кодирует пептид или белок для применения в доставке в легкое субъекта или клетку легкого или в их обработке.

[0176] В вариантах осуществления mRNA кодирует белок, представляющий собой регулятор трансмембранной проводимости, связанный с кистозным фиброзом (CFTR).

[0177] В вариантах осуществления mRNA кодирует пептид или белок для применения в доставке в печень или клетку печени или в их обработке.

[0178] В вариантах осуществления mRNA кодирует белок, представляющий собой орнитинтранскарбамилазу (OTC).

[0179] В вариантах осуществления mRNA кодирует пептид или белок для применения в вакцине.

[0180] В вариантах осуществления mRNA кодирует антиген.

[0181] В некоторых аспектах настоящее изобретение предусматривает способы лечения заболевания у субъекта, включающие введение субъекту композиции, описанной в данном документе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0182] Фиг. 1 относится к внутривенному (IV) введению составов на основе липидных наночастиц, содержащих иллюстративные катионные липиды на основе циклических аминокислот, описанные в данном документе, и mRNA орнитинтранскарбамилазы (hOTC). Данные иллюстративные композиции применялись для доставки mRNA *in vivo* и приводили к экспрессии hOTC у мышей CD1.

[0183] Фиг. 2 относится к интратрахеальному аэрозольному введению составов на основе липидных наночастиц, содержащих иллюстративные катионные липиды на основе циклических аминокислот, описанные в данном документе, и mRNA люциферазы светлячка (FFL). Данные иллюстративные композиции применялись для доставки mRNA в легкие, основанной на положительной люциферазной активности.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ОПРЕДЕЛЕННЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Определения

[0184] Для облегчения понимания настоящего изобретения сначала ниже приведены определения некоторых терминов. Дополнительные определения для следующих терминов и других терминов изложены по всему описанию. Публикации и другие справочные материалы, упоминаемые в данном документе для описания предпосылок изобретения и обеспечения дополнительной подробной информации, касающейся его осуществления, включены в данный документ посредством ссылки.

[0185] *Аминокислота*. Используемый в данном документе термин «аминокислота» в его самом широком смысле относится к любому соединению и/или веществу, которое может быть включено в полипептидную цепь. В некоторых вариантах осуществления аминокислота имеет общую структуру $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{H})(\text{R})-\text{COOH}$. В некоторых вариантах

осуществления аминокислота представляет собой встречающуюся в природе аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления аминокислота представляет собой нестандартную аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления аминокислота представляет собой синтетическую аминокислоту; в некоторых вариантах осуществления аминокислота представляет собой d-аминокислоту; в некоторых вариантах осуществления аминокислота представляет собой l-аминокислоту. «Стандартная аминокислота» относится к любой из двадцати стандартных l-аминокислот, обычно находящихся в составе встречающихся в природе пептидов. «Нестандартная аминокислота» относится к любой аминокислоте, отличной от стандартных аминокислот, вне зависимости от того, получена ли она путем синтеза или получена из природного источника. «Синтетическая аминокислота», как используется в данном документе, охватывает химически модифицированные аминокислоты, включающие без ограничения соли, производные аминокислот (такие как амиды) и/или замещения. Аминокислоты, включающие карбокси- и/или аминоконцевые аминокислоты в пептидах, могут быть модифицированы путем метилирования, амидирования, ацетилирования, введения защитных групп и/или замещения другими химическими группами, которые могут изменять период полувыведения пептидов из циркулирующей крови без отрицательного влияния на их активность. Аминокислоты могут участвовать в образовании дисульфидной связи. Аминокислоты могут содержать одну или более посттрансляционных модификаций, таких как ассоциация с одним или более химическими объектами (например, метильной группой, ацетатной группой, ацетильной группой, фосфатной группой, формильными фрагментами, изопреноидными группами, сульфатными группами, полиэтиленгликольными фрагментами, липидными фрагментами, углеводными фрагментами, биотиновыми фрагментами и т. д.). Термин «аминокислота» используется взаимозаменяемо с термином «аминокислотный остаток» и может относиться к свободной аминокислоте и/или к аминокислотному остатку пептида. Из контекста, в котором используется термин, будет очевидно, относится ли он к свободной аминокислоте или остатку пептида.

[0186] *Животное.* Используемый в данном документе термин «животное» относится к любому представителю царства животных. В некоторых вариантах осуществления «животное» относится к людям на любой стадии развития. В некоторых вариантах осуществления «животное» относится к животным, отличным от человека, на любой стадии развития. В определенных вариантах осуществления животное, отличное от

человека, представляет собой млекопитающее (например, грызуна, мышь, крысу, кролика, обезьяну, собаку, кошку, овцу, представителя крупного рогатого скота, примата и/или свинью). В некоторых вариантах осуществления животные включают без ограничения млекопитающих, птиц, рептилий, земноводных, рыб, насекомых и/или червей. В некоторых вариантах осуществления животное может представлять собой трансгенное животное, генетически модифицированное животное и/или клон.

[0187] *Примерно или приблизительно.* Используемый в данном документе термин «примерно» или «приблизительно», применяемый в отношении одного или более значений, представляющих интерес, относится к значению, которое является подобным указанному исходному значению. В определенных вариантах осуществления термин «примерно» или «приблизительно» относится к диапазону значений, находящихся в пределах 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или меньше в любом направлении (больше или меньше) от указанного исходного значения, если не указано иное или иное не является очевидным из контекста (за исключением случаев, где такое число превышает 100% возможного значения).

[0188] *Биологически активный.* Используемый в данном документе термин «биологически активный» относится к характеристике любого средства, которое обладает активностью в биологической системе и, в частности, в организме. Например, средство, которое при введении в организм оказывает биологический эффект на данный организм, считается биологически активным.

[0189] *Доставка.* Используемый в данном документе термин «доставка» охватывает как местную, так и системную доставку. Например, доставка mRNA охватывает ситуации, в которых mRNA доставляется в целевую ткань, и кодируемый белок экспрессируется и задерживается в целевой ткани (что также называется «местным распределением» или «местной доставкой»), и ситуации, в которых mRNA доставляется в целевую ткань, и кодируемый белок экспрессируется и секретируется в кровеносную систему пациента (например, сыворотку крови), и системно распределяется, и поглощается другими тканями (что также называется «системным распределением» или «системной доставкой»).

[0190] *Экспрессия*. Как используется в данном документе, «экспрессия» последовательности нуклеиновой кислоты относится к трансляции mRNA в полипептид, сборке нескольких полипептидов в интактный белок (например, фермент) и/или посттрансляционной модификации полипептида или полностью собранного белка (например, фермента). В данной заявке термины «экспрессия» и «получение», а также их грамматический эквивалент применяются взаимозаменяемо.

[0191] *Функциональный*. Как используется в данном документе, «функциональная» биологическая молекула представляет собой биологическую молекулу, в форме которой она проявляет свойство и/или активность, которыми она характеризуется.

[0192] *Период полувыведения*. Используемый в данном документе термин «период полувыведения» представляет собой период времени, необходимый для того, чтобы количественный показатель, такой как концентрация или активность нуклеиновой кислоты или белка, снизился до половины своего значения, измеренного в начале периода времени.

[0193] *Липид-хелпер*. Термин «липид-хелпер», используемый в данном документе, относится к любому нейтральному или цвиттер-ионному липидному материалу, в том числе холестерину. Без ограничения какой-либо конкретной теорией считается, что липиды-хелперы могут придавать дополнительную стабильность, жесткость и/или текучесть в пределах липидных бислоев/наночастиц.

[0194] *Улучшать, повышать или снижать*. Используемые в данном документе термины «улучшать», «повышать» или «снижать» или их грамматические эквиваленты указывают на значения, которые относятся к исходному измерению, такому как измерение у одного и того же индивидуума до начала лечения, описанного в данном документе, или измерению у контрольного субъекта (или нескольких контрольных субъектов) в отсутствие лечения, описанного в данном документе. «Контрольный субъект» является субъектом, страдающим от такой же формы заболевания, что и субъект, получающий лечение, который приблизительно того же возраста, что и субъект, получающий лечение.

[0195] *In vitro*. Используемый в данном документе термин «*in vitro*» относится к явлениям, которые происходят в искусственной среде, например, в пробирке или реакционном сосуде, в клеточной культуре и т. д., а не в пределах многоклеточного организма.

[0196] *In vivo*. Используемый в данном документе термин «*in vivo*» относится к явлениям, которые происходят в пределах многоклеточного организма, такого как организм человека и животного, отличного от человека. В контексте клеточных систем термин может использоваться в отношении явлений, которые происходят в пределах живой клетки (по сравнению, например, с системами *in vitro*).

[0197] *Выделенный*. Используемый в данном документе термин «выделенный» относится к веществу и/или объекту, которые были (1) отделены от по меньшей мере некоторых из компонентов, с которыми они были связаны при первоначальном получении (в природе и/или в условиях эксперимента), и/или (2) получены, приготовлены и/или изготовлены человеком. Выделенные вещества и/или объекты могут быть отделены от приблизительно 10%, приблизительно 20%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80%, приблизительно 90%, приблизительно 91%, приблизительно 92%, приблизительно 93%, приблизительно 94%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, приблизительно 99% или более приблизительно 99% компонентов, с которыми они были связаны изначально. В некоторых вариантах осуществления выделенные средства являются чистыми на приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 91%, приблизительно 92%, приблизительно 93%, приблизительно 94%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, приблизительно 99% или более чем приблизительно 99%. Как используется в данном документе, вещество является «чистым», если оно по сути не содержит других компонентов. Как используется в данном документе, расчет процентного показателя чистоты выделенного вещества и/или объектов не должен включать вспомогательные вещества (например, буфер, растворитель, воду и т. д.).

[0198] *Липосома*. Используемый в данном документе термин «липосома» относится к любой ламеллярной везикуле, многослойной везикуле или везикуле, представляющей собой твердую наночастицу. Как правило, липосома, как используется в данном документе, может быть образована путем смешивания одного или более липидов или путем смешивания одного или более липидов и полимера(полимеров). В некоторых вариантах осуществления липосома, подходящая для настоящего изобретения, содержит катионный липид(липиды) и необязательно липид(липиды), отличные от катионных,

необязательно липид(липиды) на основе холестерина и/или необязательно PEG-модифицированный липид(липиды).

[0199] *Матричная РНК (mRNA)*. Используемый в данном документе термин «матричная РНК (mRNA)» или «mRNA» относится к полинуклеотиду, который кодирует по меньшей мере один полипептид. mRNA, как используется в данном документе, охватывает как модифицированную, так и немодифицированную РНК. Термин «модифицированная mRNA» относится к mRNA, содержащей по меньшей мере один химически модифицированный нуклеотид. mRNA может содержать один или более кодирующих и не кодирующих участков. mRNA может быть получена посредством очистки из природных источников, получена с применением рекомбинантных систем для экспрессии и необязательно очищена, химически синтезирована и т. д. При необходимости, например, в случае химически синтезированной молекулы, mRNA может содержать аналоги нуклеозидов, такие как аналоги, имеющие химически модифицированные основания или сахара, модификации главной цепи и т. д. Последовательность mRNA представлена в направлении от 5' до 3', если не указано иное. В некоторых вариантах осуществления mRNA представляет собой или содержит природные нуклеозиды (например, аденозин, гуанозин, цитидин, уридин); аналоги нуклеозидов (например, 2-аминоаденозин, 2-тиотимидин, инозин, пирролопиримидин, 3-метиладенозин, 5-метилцитидин, C5-пропинилцитидин, C5-пропинилуридин, 2-аминоаденозин, C5-бромурин, C5-фторуридин, C5-йодуридин, C5-пропинилуридин, C5-пропинилцитидин, C5-метилцитидин, 2-аминоаденозин, 7-дезааденозин, 7-дезагуанозин, 8-оксоаденозин, 8-оксогуанозин, O(6)-метилгуанин и 2-тиоцитидин); химически модифицированные основания; биологически модифицированные основания (например, метилированные основания); интеркалированные основания; модифицированные сахара (например, 2'-фторрибозу, рибозу, 2'-дезоксирибозу, арабинозу и гексозу) и/или модифицированные фосфатные группы (например, фосфортиоаты и 5'-N-фосфорамидитные связи).

[0200] *Нуклеиновая кислота*. Используемый в данном документе термин «нуклеиновая кислота» в его наиболее широком смысле относится к любому соединению и/или веществу, которое включено или может быть включено в полинуклеотидную цепь. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота представляет собой соединение и/или вещество, которое включено или может быть включено в

полинуклеотидную цепь посредством фосфодиэфирной связи. В некоторых вариантах осуществления термин «нуклеиновая кислота» относится к отдельным остаткам нуклеиновой кислоты (например, нуклеотидам и/или нуклеозидам). В некоторых вариантах осуществления термин «нуклеиновая кислота» относится к полинуклеотидной цепи, содержащей отдельные остатки нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления термин «нуклеиновая кислота» охватывает РНК, а также одно- и/или двухнитевую ДНК и/или cDNA. В некоторых вариантах осуществления термин «нуклеиновая кислота» охватывает рибонуклеиновые кислоты (РНК), в том числе без ограничения любую одну или более из РНК-интерференции (RNAi), малой интерферирующей РНК (siRNA), короткой шпилечной РНК (shRNA), антисмысловой РНК (aRNA), матричной РНК (mRNA), модифицированной матричной РНК (mmRNA), длинной некодирующей РНК (lncRNA), микроРНК (miRNA), мультимерной кодирующей нуклеиновой кислоты (MCNA), полимерной кодирующей нуклеиновой кислоты (PCNA), направляющей РНК (gRNA) и РНК CRISPR (crRNA). В некоторых вариантах осуществления термин «нуклеиновая кислота» охватывает дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), в том числе без ограничения любую одну или более из одонитевой ДНК (ssDNA), двухнитевой ДНК (dsDNA) и комплементарной ДНК (cDNA). В некоторых вариантах осуществления термин «нуклеиновая кислота» охватывает как РНК, так и ДНК. В вариантах осуществления ДНК может быть представлена в форме антисмысловой ДНК, плазмидной ДНК, частей плазмидной ДНК, предварительно конденсированной ДНК, продукта полимеразной цепной реакции (PCR), векторов (например, P1, PAC, BAC, YAC, искусственных хромосом), кассет экспрессии, химерных последовательностей, хромосомной ДНК или производных данных групп. В вариантах осуществления РНК может быть представлена в форме матричной РНК (mRNA), рибосомальной РНК (rRNA), РНК частицы, распознающей сигнал (7SL-РНК или SRP-РНК), транспортной РНК (tRNA), транспортно-матричной РНК (tmRNA), малой ядерной РНК (snRNA), малой ядрышковой РНК (snoRNA), SmY-РНК, малой РНК, специфичной в отношении телец Кахаля (scaRNA), направляющей РНК (gRNA), рибонуклеазы Р (RNase P), Y-РНК, РНК-компонента теломеразы (TERC), РНК сплайсированной лидерной последовательности (SL-РНК), антисмысловой РНК (aRNA или asRNA), цис-природного антисмыслового транскрипта (cis-NAT), РНК CRISPR (crRNA), длинной некодирующей РНК (lncRNA), микроРНК (miRNA), РНК, взаимодействующей с Piwi (piRNA), малой интерферирующей РНК (siRNA), трансдействующей siRNA (tasiRNA), ассоциированной с повтором siRNA (rasiRNA),

73К-РНК, ретротранспозонов, вирусного генома, вириода, сателлитной РНК или производных данных групп. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота представляет собой mRNA, кодирующую белок, такой как фермент.

[0201] *Пациент.* Используемый в данном документе термин «пациент» или «субъект» относится к любому организму, которому может вводиться представленная композиция, например, для экспериментальных, диагностических, профилактических, косметических и/или терапевтических целей. Типичные пациенты включают животных (например, млекопитающих, таких как мыши, крысы, кролики, приматы, отличные от человека, и/или люди). В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой человека. Человек включает пренатальные и постнатальные формы развития.

[0202] *Фармацевтически приемлемый.* Термин «фармацевтически приемлемый», используемый в данном документе, относится к веществам, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения с соизмеримым разумным соотношением польза/риск.

[0203] *Фармацевтически приемлемая соль.* Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны из уровня техники. Например, S. M. Berge *et al.* подробно описывает фармацевтически приемлемые соли в *J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1-19. Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примеры фармацевтически приемлемых нетоксичных солей присоединения кислоты представляют собой соли аминокислот, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или посредством других способов, применяемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают соли, представляющие собой адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат,

лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканоат, валерат и т. п. Соли, полученные из подходящих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4}\text{алкил})_4$. Иллюстративные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т. п. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают, при необходимости, катионы нетоксичного аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с применением противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, сульфонат и арилсульфонат. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают соли, образованные посредством кватернизации амина с применением подходящего электрофила, например алкилгалогенида, с образованием кватернизированной алкилированной аминной соли.

[0204] *Системное распределение или доставка.* Используемые в данном документе термины «системное распределение», «системная доставка» или их грамматический эквивалент относятся к механизму или способу доставки или распределения, которые воздействуют на все тело или весь организм. Как правило, системное распределение или доставка осуществляется с помощью кровеносной системы организма, например, кровотока. Сравнимы с определением «местное распределение или доставка».

[0205] *Субъект.* Используемый в данном документе термин «субъект» относится к человеку или любому животному, отличному от человека (например, мыши, крысе, кролику, собаке, кошке, представителю крупного рогатого скота, свинье, овце, лошади или примату). Человек включает пренатальные и постнатальные формы развития. Во многих вариантах осуществления субъект представляет собой человека. Субъект может представлять собой пациента, который относится к человеку, посещающему учреждение здравоохранения для постановки диагноза или лечения заболевания. Термин «субъект» применяется в данном документе взаимозаменяемо с терминами «индивидуум» или «пациент». Субъект может страдать от заболевания или нарушения или являться предрасположенным к развитию заболевания или нарушения, однако симптомы заболевания или нарушения могут проявляться или могут не проявляться.

[0206] *По сути.* Используемый в данном документе термин «по сути» относится к качественному состоянию проявления полной или почти полной меры или степени характеристики или свойства, представляющих интерес. Специалисту средней квалификации в области биологии будет понятно, что биологические и химические явления редко, если вообще когда-либо, идут к завершению и/или переходят к завершенности или достигают абсолютного результата или исключают его. Следовательно, термин «по сути» используется в данном документе для обозначения потенциальной незавершенности, свойственной многим биологическим и химическим явлениям.

[0207] *Целевые ткани.* Используемый в данном документе термин «целевые ткани» относится к любой ткани, на которую влияет заболевание, подлежащее лечению. В некоторых вариантах осуществления целевые ткани включают те ткани, которые демонстрируют ассоциированные с заболеванием патологию, симптом или признак.

[0208] *Терапевтически эффективное количество.* Используемый в данном документе термин «терапевтически эффективное количество» терапевтического средства означает количество, которое является достаточным при введении субъекту, страдающему от заболевания, нарушения и/или состояния или имеющему предрасположенность к ним, для лечения, диагностики, предупреждения и/или замедления развития симптома(симптомов) заболевания, нарушения и/или состояния. Специалистам в данной области техники будет понятно, что терапевтически эффективное количество, как правило, вводится в соответствии со схемой введения доз, предусматривающей по меньшей мере одну стандартную дозу.

[0209] *Лечение.* Используемый в данном документе термин «лечить», «лечение» или «осуществлять лечение» относится к любому способу, применяемому для частичного или полного облегчения, уменьшения интенсивности проявления, ослабления, подавления, предупреждения, замедления развития, снижения тяжести и/или снижения частоты возникновения одного или более симптомов или признаков конкретного заболевания, нарушения и/или состояния. Средство для лечения может вводиться субъекту, у которого не проявляются признаки заболевания и/или проявляются только ранние признаки заболевания, с целью уменьшения риска развития патологии, ассоциированной с заболеванием.

[0210] *Алифатическая группа.* Используемый в данном документе термин «алифатическая группа» относится к C_1 - C_{40} углеводородам и включает как насыщенные, так и ненасыщенные углеводороды. Алифатическая группа может быть линейной, разветвленной или циклической. Например, C_1 - C_{20} алифатические группы могут включать C_1 - C_{20} алкилы (например, линейные или разветвленные насыщенные C_1 - C_{20} алкилы), C_2 - C_{20} алкенилы (например, линейные или разветвленные C_4 - C_{20} диенилы, линейные или разветвленные C_6 - C_{20} триенилы и т. п.) и C_2 - C_{20} алкинилы (например, линейные или разветвленные C_2 - C_{20} алкинилы). C_1 - C_{20} алифатические группы могут включать циклические C_3 - C_{20} алифатические группы (например, C_3 - C_{20} циклоалкилы, C_4 - C_{20} циклоалкенилы или C_8 - C_{20} циклоалкинилы). В определенных вариантах осуществления алифатическая группа может содержать одну или более циклических алифатических групп и/или один или более гетероатомов, таких как кислород, азот или сера, и может необязательно быть замещена одним или более заместителями, такими как алкил, галоген, алкоксил, гидроксильная, амино, арил, простой эфир, сложный эфир или амид. Алифатическая группа является незамещенной или замещенной одной или более группами-заместителями, описанными в данном документе. Например, алифатическая группа может быть замещена одним или более (например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 независимо выбранными заместителями) из галогена, $-COR'$, $-CO_2H$, $-CO_2R'$, $-CN$, $-OH$, $-OR'$, $-OCOR'$, $-OCO_2R'$, $-NH_2$, $-NHR'$, $-N(R')_2$, $-SR'$ или $-SO_2R'$, где в каждом случае R' независимо представляет собой C_1 - C_{20} алифатическую группу (например, C_1 - C_{20} алкил, C_1 - C_{15} алкил, C_1 - C_{10} алкил или C_1 - C_3 алкил). В вариантах осуществления R' независимо представляет собой незамещенный алкил (например, незамещенный C_1 - C_{20} алкил, C_1 - C_{15} алкил, C_1 - C_{10} алкил или C_1 - C_3 алкил). В вариантах осуществления R' независимо представляет собой незамещенный C_1 - C_3 алкил. В вариантах осуществления алифатическая группа является незамещенной. В вариантах осуществления алифатическая группа не включает какие-либо гетероатомы.

[0211] *Алкил.* Используемый в данном документе термин «алкил» означает ациклические линейные и разветвленные углеводородные группы, например, « C_1 - C_{20} алкил» относится к алкильным группам, содержащим 1–20 атомов углерода. Алкильная группа может быть линейной или разветвленной. Примеры алкильных групп включают без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, трет-пентилгексил, изогексил и т. д. Другие алкильные группы будут очевидны специалистам в данной области техники с учетом преимущества настоящего

изобретения. Алкильная группа может быть незамещенной или замещенной одной или более группами-заместителями, как описано в данном документе. Например, алкильная группа может быть замещена одним или более (например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 независимо выбранными заместителями) из галогена, $-\text{COR}'$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}'$, $-\text{OCOR}'$, $-\text{OCO}_2\text{R}'$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}'$, $-\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{SR}'$ или $-\text{SO}_2\text{R}'$, где в каждом случае R' независимо представляет собой C_1 – C_{20} алифатическую группу (например, C_1 – C_{20} алкил, C_1 – C_{15} алкил, C_1 – C_{10} алкил или C_1 – C_3 алкил). В вариантах осуществления R' независимо представляет собой незамещенный алкил (например, незамещенный C_1 – C_{20} алкил, C_1 – C_{15} алкил, C_1 – C_{10} алкил или C_1 – C_3 алкил). В вариантах осуществления R' независимо представляет собой незамещенный C_1 – C_3 алкил. В вариантах осуществления алкил является замещенным (например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 группами-заместителями, как описано в данном документе). В вариантах осуществления алкильная группа замещена группой $-\text{OH}$ и может также упоминаться в данном документе как «гидроксиалкильная» группа, где приставка обозначает группу $-\text{OH}$ и «алкил» является таким, как описано в данном документе.

[0212] Присоединение суффикса «-ен» к группе указывает на то, что группа представляет собой двухвалентный фрагмент, например, арилен представляет собой двухвалентный фрагмент, полученный из арила, и гетероарилен представляет собой двухвалентный фрагмент, полученный из гетероарила.

[0213] *Алкилен*. Термин «алкилен», используемый в данном документе, обозначает насыщенную двухвалентную углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью, и ее примерами являются метилен, этилен, изопропилен и т. п. Аналогичным образом, термин «алкенилен», используемый в данном документе, обозначает ненасыщенную двухвалентную углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую одну или более ненасыщенных двойных углерод-углеродных связей, которые могут присутствовать в любой стабильной точке вдоль цепи, и термин «алкинилен» в данном документе обозначает ненасыщенную двухвалентную углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую одну или более ненасыщенных тройных углерод-углеродных связей, которые могут присутствовать в любой стабильной точке вдоль цепи. В определенных вариантах осуществления алкиленовая, алкениленовая или алкиниленовая группа может содержать одну или более циклических алифатических групп и/или один или более гетероатомов,

таких как кислород, азот или сера, и может необязательно быть замещена одним или более заместителями, такими как алкил, галоген, алкоксил, гидроксильный, амино, арил, простой эфир, сложный эфир или амид. Например, алкилен, алкенилен или алкинилен могут быть замещены одним или более (например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 независимо выбранными заместителями) из галогена, $-\text{COR}'$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}'$, $-\text{OCOR}'$, $-\text{OCO}_2\text{R}'$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}'$, $-\text{N(R}')_2$, $-\text{SR}'$ или $-\text{SO}_2\text{R}'$, где в каждом случае R' независимо представляет собой C_1 – C_{20} алифатическую группу (например, C_1 – C_{20} алкил, C_1 – C_{15} алкил, C_1 – C_{10} алкил или C_1 – C_3 алкил). В вариантах осуществления R' независимо представляет собой незамещенный алкил (например, незамещенный C_1 – C_{20} алкил, C_1 – C_{15} алкил, C_1 – C_{10} алкил или C_1 – C_3 алкил). В вариантах осуществления R' независимо представляет собой незамещенный C_1 – C_3 алкил. В определенных вариантах осуществления алкилен, алкенилен или алкинилен являются незамещенными. В определенных вариантах осуществления алкилен, алкенилен или алкинилен не включают какие-либо гетероатомы.

[0214] *Алкенил*. Используемый в данном документе термин «алкенил» означает любые линейные или разветвленные углеводородные цепи, содержащие одну или более ненасыщенных углерод-углеродных двойных связей, которые могут присутствовать в любой стабильной точке вдоль цепи, например, « C_2 – C_{20} алкенил» относится к алкенильной группе, имеющей 2–20 атомов углерода. Например, алкенильная группа включает проп-2-енил, бут-2-енил, бут-3-енил, 2-метилпроп-2-енил, гекс-2-енил, гекс-5-енил, 2,3-диметилбут-2-енил и т. п. В вариантах осуществления алкенил содержит 1, 2 или 3 двойных углерод-углеродных связи. В вариантах осуществления алкенил содержит одну двойную углерод-углеродную связь. В вариантах осуществления несколько двойных связей (например, 2 или 3) являются конъюгированными. Алкенильная группа может быть незамещенной или замещенной одной или более группами-заместителями, как описано в данном документе. Например, алкенильная группа может быть замещена одним или более (например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 независимо выбранными заместителями) из галогена, $-\text{COR}'$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}'$, $-\text{OCOR}'$, $-\text{OCO}_2\text{R}'$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}'$, $-\text{N(R}')_2$, $-\text{SR}'$ или $-\text{SO}_2\text{R}'$, где в каждом случае R' независимо представляет собой C_1 – C_{20} алифатическую группу (например, C_1 – C_{20} алкил, C_1 – C_{15} алкил, C_1 – C_{10} алкил или C_1 – C_3 алкил). В вариантах осуществления R' независимо представляет собой незамещенный алкил (например, незамещенный C_1 – C_{20} алкил, C_1 – C_{15} алкил, C_1 – C_{10} алкил или C_1 – C_3 алкил). В вариантах осуществления R' независимо представляет собой незамещенный

C₁–C₃алкил. В вариантах осуществления алкенил является незамещенным. В вариантах осуществления алкенил является замещенным (например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 группами-заместителями, как описано в данном документе). В вариантах осуществления алкенильная группа замещена группой –ОН и может также упоминаться в данном документе как «гидроксиалкенильная» группа, где приставка обозначает группу –ОН и «алкенил» является таким как описано в данном документе.

[0215] *Алкинил*. Используемый в данном документе термин «алкинил» означает любую углеводородную цепь либо с линейной, либо с разветвленной конфигурацией, содержащую одну или более тройных углерод-углеродных связей, присутствующих в любой стабильной токе вдоль цепи, например, «C₂–C₂₀алкинил» относится к алкинильной группе, имеющей 2–20 атомов углерода. Примеры алкинильной группы включают проп-2-инил, бут-2-инил, бут-3-инил, пент-2-инил, 3-метилпент-4-инил, гекс-2-инил, гекс-5-инил и т. д. В вариантах осуществления алкинил содержит одну тройную углерод-углеродную связь. Алкинильная группа может быть незамещенной или замещенной одной или более группами-заместителями, как описано в данном документе. Например, алкинильная группа может быть замещена одним или более (например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 независимо выбранными заместителями) из галогена, –COR', –CO₂H, –CO₂R', –CN, –OH, –OR', –OCOR', –OCO₂R', –NH₂, –NHR', –N(R')₂, –SR' или –SO₂R', где в каждом случае R' независимо представляет собой C₁–C₂₀алифатическую группу (например, C₁–C₂₀алкил, C₁–C₁₅алкил, C₁–C₁₀алкил или C₁–C₃алкил). В вариантах осуществления R' независимо представляет собой незамещенный алкил (например, незамещенный C₁–C₂₀алкил, C₁–C₁₅алкил, C₁–C₁₀алкил или C₁–C₃алкил). В вариантах осуществления R' независимо представляет собой незамещенный C₁–C₃алкил. В вариантах осуществления алкинил является незамещенным. В вариантах осуществления алкинил является замещенным (например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 группами-заместителями, как описано в данном документе).

[0216] *Арил*. Термин «арил», используемый отдельно или как часть более крупного фрагмента, как в случае «аралкила», относится к моноциклической, бициклической или трициклической карбоциклической кольцевой системе, содержащей в общей сложности от шести до четырнадцати членов кольца, где указанная кольцевая система имеет одну точку присоединения к остальной части молекулы, по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим и где каждое кольцо в системе содержит от 4 до 7

членов кольца. В вариантах осуществления арильная группа содержит 6 атомов углерода в кольце («C₆арил»; например, фенил). В некоторых вариантах осуществления арильная группа содержит 10 атомов углерода в кольце («C₁₀арил»; например, нафтил, такой как 1-нафтил и 2-нафтил). В некоторых вариантах осуществления арильная группа содержит 14 атомов углерода в кольце («C₁₄ арил»; например, антрацил). «Арил» также включает кольцевые системы, где арильное кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или более карбоциклическими или гетероциклическими группами, где радикал или точка присоединения располагается на арильном кольце, и в таких случаях число атомов углерода продолжает обозначать число атомов углерода в арильной кольцевой системе. Иллюстративные арилы включают фенил, нафтил и антрацен.

[0217] *Арилен*. Термин «арилен», используемый в данном документе, относится к арильной группе, которая является двухвалентной (то есть она имеет две точки присоединения к молекуле). Иллюстративные арилены включают фенилен (например, незамещенный фенилен или замещенный фенилен).

[0218] *Галоген*. Используемый в данном документе термин «галоген» означает фтор, хлор, бром или йод.

[0219] *Гетероалкил*. Термин «гетероалкил» означает разветвленную или неразветвленную алкильную, алкенильную или алкинильную группу, содержащую от 1 до 14 атомов углерода в дополнение к 1, 2, 3 или 4 гетероатомам, независимо выбранным из группы, состоящей из N, O, S и P. Гетероалкилы включают третичные амины, вторичные амины, простые эфиры, тиоэфиры, амиды, тиамины, карбаматы, тиокарбаматы, гидразоны, имины, фосфодиэфиры, фосфорамидаты, сульфонамиды и дисульфиды. Гетероалкильная группа может необязательно включать моноциклические, бициклические или трициклические кольца, в которых каждое кольцо предпочтительно содержит от трех до шести членов. Примеры гетероалкилов включают полиэфиры, такие как метоксиметил и этоксиэтил.

[0220] *Гетероалкилен*. Термин «гетероалкилен», используемый в данном документе, обозначает двухвалентную форму гетероалкильной группы, как описано в данном документе.

Соединения по настоящему изобретению

[0221] Среды-носители на основе липосом считаются перспективными носителями для терапевтических средств и остаются объектом для продолжающихся разработок. В то время как среды-носители на основе липосом, которые содержат определенные липидные компоненты, демонстрируют многообещающие результаты в отношении инкапсуляции, стабильности и локализации сайта, остается большая потребность в улучшении систем доставки на основе липосом. Например, значительный недостаток липосомальных систем доставки связан с конструкцией липосом, которые характеризуются клеточной культурой или стабильностью *in vivo*, достаточными для обеспечения требуемых целевых клеток и/или внутриклеточных компартментов, и способностью таких липосомальных систем доставки эффективно высвобождать инкапсулированные в них материалы в такие целевые клетки.

[0222] В частности, сохраняется необходимость в улучшенных липидных соединениях, которые демонстрируют улучшенные фармакокинетические свойства и которые обладают способностью к доставке макромолекул, таких как нуклеиновые кислоты, в различные типы клеток и тканей с повышенной эффективностью. Важно отметить, что также сохраняется особая необходимость в получении новых липидных соединений, характеризующихся сниженной токсичностью и способностью к эффективной доставке инкапсулированных нуклеиновых кислот и полинуклеотидов в целевые клетки, ткани и органы.

[0223] В данном документе описан новый класс липидных соединений на основе циклической аминокислоты для улучшения доставки терапевтических средств, таких как нуклеиновые кислоты, *in vivo*. В частности, биоразлагаемое соединение, описанное в данном документе, может применяться в качестве катионного липида совместно с другими липидами, отличными от катионных, для составления липидной наночастицы (например, липосомы) для инкапсулирования терапевтических средств, таких как нуклеиновые кислоты (например, ДНК, siRNA, mRNA, микроРНК), для терапевтического применения.

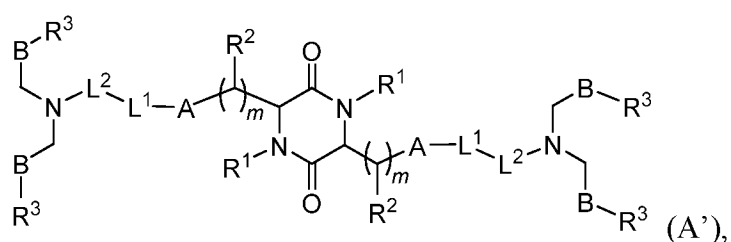
[0224] В вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, могут обеспечивать одну или более требуемых характеристик или свойств. А именно, в определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе,

могут характеризоваться наличием одного или более свойств, которые обеспечивают таким соединениям преимущества по сравнению с другими липидами, классифицируемыми сходным образом. Например, соединения, раскрытые в данном документе, могут обеспечивать регуляцию и оптимизацию свойств липосомальных композиций (например, липидных наночастиц), компонентами которых они являются. В частности, соединения, раскрытые в данном документе, могут характеризоваться повышенной эффективностью трансфекции и их способностью вызывать конкретный биологический исход. Такой исход может включать, например, повышенное поглощения клеткой, способности к разрушению эндосомы/лизосомы и/или стимуляцию высвобождения инкапсулированных материалов (например, полинуклеотидов) внутри клетки. Кроме того, соединения, раскрытые в данном документе, характеризуются предпочтительными фармакокинетическими свойствами, биораспределением и эффективностью (например, за счет разных показателей скорости диссоциации применяемой полимерной группы).

Соединения формулы (A')

[0225] В данном документе предусмотрены соединения, которые представляют собой катионные липиды.

[0226] В одном аспекте настоящее изобретение относится к катионному липиду, характеризующемуся структурой в соответствии с формулой (A'),



или его фармацевтически приемлемой соли, где

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алифатическую группу;

каждый m независимо представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 4;

каждый A независимо представляет собой ковалентную связь или арилен;

каждый L^1 независимо представляет собой сложноэфирную, тиоэфирную, дисульфидную или ангидридную группу;

каждый L^2 независимо представляет собой C_2 – C_{10} алифатическую группу;

каждый В независимо представляет собой $-CHX^1-$ или $-CH_2CO_2-$;

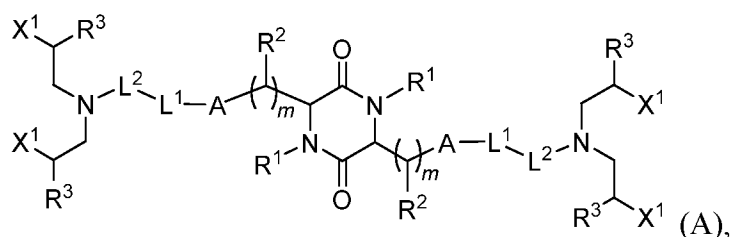
каждый X^1 независимо представляет собой Н или ОН; и

каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу.

[0227] В некоторых вариантах осуществления формулы (А') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

Соединения формулы (А)

[0228] В вариантах осуществления катионные липиды по настоящему изобретению включают соединения, характеризующиеся структурой в соответствии с формулой (А),



или их фармацевтически приемлемую соль, где

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой Н или C_1 – C_6 алифатическую группу;

каждый m независимо представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 4;

каждый А независимо представляет собой ковалентную связь или арилен;

каждый L^1 независимо представляет собой сложноэфирную, тиоэфирную, дисульфидную или ангидридную группу;

каждый L^2 независимо представляет собой C_2 – C_{10} алифатическую группу;

каждый X^1 независимо представляет собой Н или ОН; и

каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу.

[0229] В некоторых вариантах осуществления формулы (A) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (A) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0230] В вариантах осуществления формулы (A') или формулы (A) R^1 независимо представляет собой H. В вариантах осуществления R^1 независимо представляет собой C_1 – C_6 алифатическую группу (например, метил).

[0231] В вариантах осуществления формулы (A') или формулы (A) R^2 независимо представляет собой H. В вариантах осуществления R^2 независимо представляет собой C_1 – C_6 алифатическую группу (например, метил).

[0232] В вариантах осуществления формулы (A') или формулы (A) m равняется 1. В вариантах осуществления m равняется 2. В вариантах осуществления m равняется 3. В вариантах осуществления m равняется 4. В вариантах осуществления каждый m равняется 1. В вариантах осуществления каждый m равняется 2. В вариантах осуществления каждый m равняется 3. В вариантах осуществления каждый m равняется 4.

[0233] В вариантах осуществления формулы (A') или формулы (A) каждый A представляет собой ковалентную связь. В вариантах осуществления каждый A представляет собой арилен.

[0234] В вариантах осуществления формулы (A') или формулы (A) L^1 независимо представляет собой сложный эфир. В вариантах осуществления L^1 независимо представляет собой тиоэфир. В вариантах осуществления L^1 независимо представляет собой дисульфид. В вариантах осуществления L^1 независимо представляет собой ангидридную группу. В вариантах осуществления каждый L^1 представляет собой сложный эфир. В вариантах осуществления каждый L^1 представляет собой тиоэфир. В вариантах осуществления каждый L^1 представляет собой дисульфид. В вариантах осуществления каждый L^1 представляет собой ангидридную группу.

[0235] В вариантах осуществления формулы (A') или формулы (A) каждый L^2 представляет собой C_2 алифатическую группу (например, C_2 алкилен). В вариантах осуществления каждый L^2 представляет собой C_3 алифатическую группу (например,

С₃алкилен). В вариантах осуществления каждый L² представляет собой С₄алифатическую группу (например, С₄алкилен). В вариантах осуществления каждый L² представляет собой С₅алифатическую группу (например, С₅алкилен). В вариантах осуществления каждый L² представляет собой С₆алифатическую группу (например, С₆алкилен). В вариантах осуществления каждый L² представляет собой С₇алифатическую группу (например, С₇алкилен). В вариантах осуществления каждый L² представляет собой С₈алифатическую группу (например, С₈алкилен). В вариантах осуществления каждый L² представляет собой С₉алифатическую группу (например, С₉алкилен). В вариантах осуществления каждый L² представляет собой С₁₀алифатическую группу (например, С₁₀алкилен).

[0236] В вариантах осуществления формулы (A') или формулы (A) X¹ независимо представляет собой Н. В вариантах осуществления X¹ независимо представляет собой ОН. В вариантах осуществления, каждый X¹ представляет собой Н. В вариантах осуществления каждый X¹ представляет собой ОН.

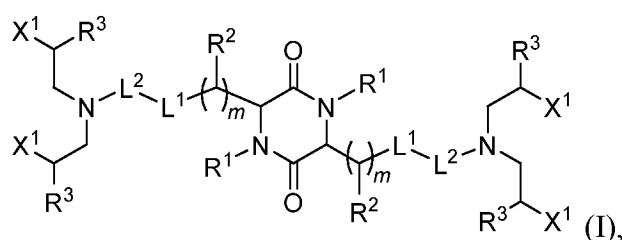
[0237] В вариантах осуществления формулы (A') или формулы (A) каждый R³ представляет собой С₆алифатическую группу (например, С₆алкил или С₆алкенил). В вариантах осуществления каждый R³ представляет собой С₇алифатическую группу (например, С₇алкил или С₇алкенил). В вариантах осуществления каждый R³ представляет собой С₈алифатическую группу (например, С₈алкил или С₈алкенил). В вариантах осуществления каждый R³ представляет собой С₉алифатическую группу (например, С₉алкил или С₉алкенил). В вариантах осуществления каждый R³ представляет собой С₁₀алифатическую группу (например, С₁₀алкил или С₁₀алкенил). В вариантах осуществления каждый R³ представляет собой С₁₁алифатическую группу (например, С₁₁алкил или С₁₁алкенил). В вариантах осуществления каждый R³ представляет собой С₁₂алифатическую группу (например, С₁₂алкил или С₁₂алкенил). В вариантах осуществления каждый R³ представляет собой С₁₃алифатическую группу (например, С₁₃алкил или С₁₃алкенил). В вариантах осуществления каждый R³ представляет собой С₁₄алифатическую группу (например, С₁₄алкил или С₁₄алкенил). В вариантах осуществления каждый R³ представляет собой С₁₅алифатическую группу (например, С₁₅алкил или С₁₅алкенил). В вариантах осуществления каждый R³ представляет собой С₁₆алифатическую группу (например, С₁₆алкил или С₁₆алкенил). В вариантах осуществления каждый R³ представляет собой С₁₇алифатическую группу

(например, C₁₇алкил или C₁₇алкенил). В вариантах осуществления каждый R³ представляет собой C₁₈алифатическую группу (например, C₁₈алкил или C₁₈алкенил). В вариантах осуществления каждый R³ представляет собой C₁₉алифатическую группу (например, C₁₉алкил или C₁₉алкенил). В вариантах осуществления каждый R³ представляет собой C₂₀алифатическую группу (например, C₂₀алкил или C₂₀алкенил). В вариантах осуществления R³ является незамещенным.

[0238] В вариантах осуществления формулы (A') или формулы (A) каждый R³ представляет собой C₂₁алифатическую группу (например, C₂₁алкил или C₂₁алкенил). В вариантах осуществления каждый R³ представляет собой C₂₂алифатическую группу (например, C₂₂алкил или C₂₂алкенил). В вариантах осуществления каждый R³ представляет собой C₂₃алифатическую группу (например, C₂₃алкил или C₂₃алкенил). В вариантах осуществления каждый R³ представляет собой C₂₄алифатическую группу (например, C₂₄алкил или C₂₄алкенил). В вариантах осуществления каждый R³ представляет собой C₂₅алифатическую группу (например, C₂₅алкил или C₂₅алкенил). В вариантах осуществления каждый R³ представляет собой C₂₆алифатическую группу (например, C₂₆алкил или C₂₆алкенил). В вариантах осуществления каждый R³ представляет собой C₂₇алифатическую группу (например, C₂₇алкил или C₂₇алкенил). В вариантах осуществления каждый R³ представляет собой C₂₈алифатическую группу (например, C₂₈алкил или C₂₈алкенил). В вариантах осуществления каждый R³ представляет собой C₂₉алифатическую группу (например, C₂₉алкил или C₂₉алкенил). В вариантах осуществления каждый R³ представляет собой C₃₀алифатическую группу (например, C₃₀алкил или C₃₀алкенил).

Соединения формулы (I)

[0239] В вариантах осуществления катионный липид формулы (A) характеризуется структурой в соответствии с формулой (I),



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[0240] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0241] В формуле (I) R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , L^1 , L^2 и m могут соответствовать любой допустимой группе или значению, описанным в данном документе для формулы (A') или формулы (A). В некоторых вариантах осуществления формулы (I) R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , L^1 , L^2 и m могут соответствовать любой допустимой группе или значению, описанным в данном документе для формулы (A).

[0242] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (A'), (A) или (I), где каждый R^1 представляет собой H.

[0243] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (A'), (A) или (I), где каждый R^2 независимо представляет собой H или C_1 – C_6 алкил.

[0244] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (A'), (A) или (I), где каждый L^2 независимо представляет собой C_2 – C_{10} алкилен.

[0245] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (A'), (A) или (I), где каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алкил, C_6 – C_{20} алкенил или C_6 – C_{20} алкинил.

[0246] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (A'), (A) или (I), где каждый X^1 представляет собой OH.

[0247] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (A'), (A) или (I), где каждый m равняется 1.

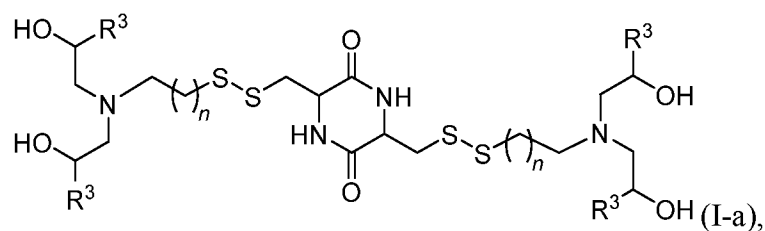
[0248] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (A'), (A) или (I), где каждый m равняется 2.

[0249] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (A'), (A) или (I), где каждый m равняется 3.

[0250] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (A'), (A) или (I), где каждый m равняется 4.

Соединения формулы (I-a)

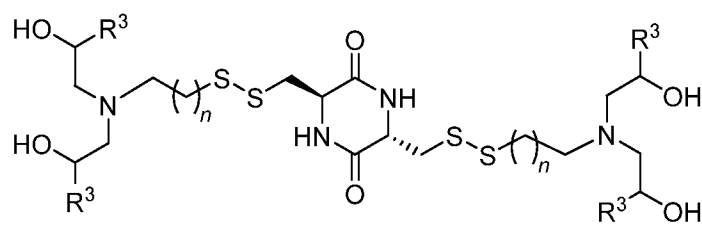
[0251] В вариантах осуществления катионный липид формулы (I) характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-a),



(I-a), или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, где каждый n независимо представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 9.

[0252] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-a) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-a) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0253] В вариантах осуществления катионный липид формулы (I-a) характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-a'),



(I-a'), или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[0254] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-a') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-a') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

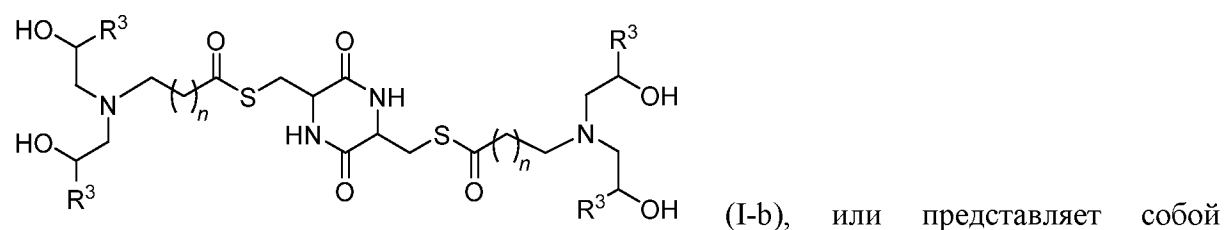
[0255] В формуле (I-a) и (I-a') R^3 может соответствовать любой допустимой группе, описанной в данном документе (например, как описано для формулы (A'), формулы (A))

или формулы (I)). В некоторых вариантах осуществления формул (I-a) и (I-a') R^3 может соответствовать любой допустимой группе, описанной для формулы (A) или формулы (I).

[0256] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-a) или (I-a'), где каждый n равняется 3. В вариантах осуществления каждый n равняется 1. В вариантах осуществления каждый n равняется 2. В вариантах осуществления каждый n равняется 4. В вариантах осуществления каждый n равняется 5. В вариантах осуществления каждый n равняется 6. В вариантах осуществления каждый n равняется 7. В вариантах осуществления каждый n равняется 8. В вариантах осуществления каждый n равняется 9.

Соединения формулы (I-b)

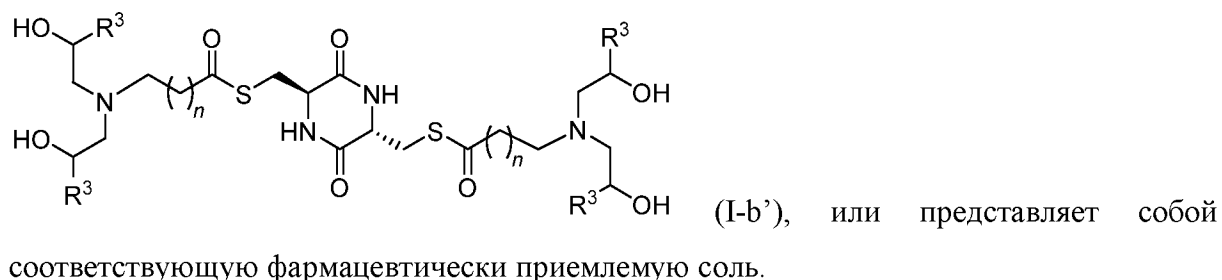
[0257] В вариантах осуществления катионный липид формулы (I) характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-b),



соответствующую фармацевтически приемлемую соль, где каждый n представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 9.

[0258] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-b) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-b) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0259] В вариантах осуществления катионный липид формулы (I-b) характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-b'),



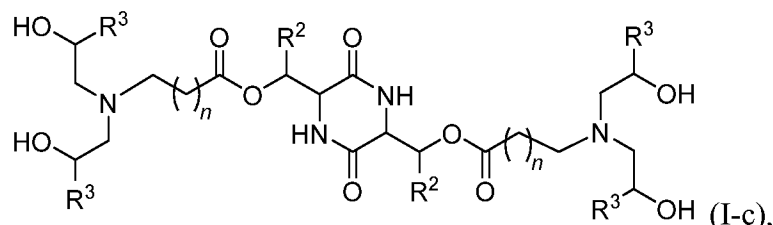
[0260] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-b') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-b') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0261] В формуле (I-b) и (I-b') R^3 может соответствовать любой допустимой группе, описанной в данном документе (например, как описано для формулы (A'), формулы (A) или формулы (I)). В некоторых вариантах осуществления формул (I-b) и (I-b') R^3 может соответствовать любой допустимой группе, описанной для формулы (A) или формулы (I).

[0262] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-b) или (I-b'), где каждый n равняется 2. В вариантах осуществления каждый n равняется 1. В вариантах осуществления каждый n равняется 3. В вариантах осуществления каждый n равняется 4. В вариантах осуществления каждый n равняется 5. В вариантах осуществления каждый n равняется 6. В вариантах осуществления каждый n равняется 7. В вариантах осуществления каждый n равняется 8. В вариантах осуществления каждый n равняется 9.

Соединения формулы (I-c)

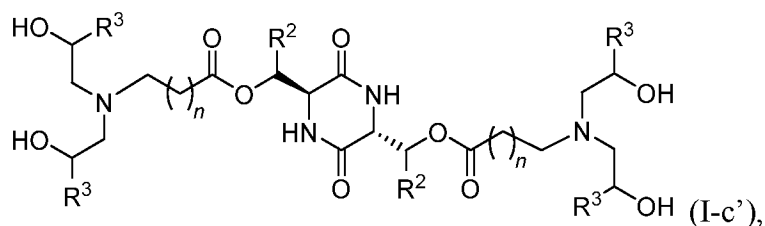
[0263] В вариантах осуществления катионный липид формулы (I) характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-c),



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, где каждый n представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 9; и каждый R^2 независимо представляет собой H или CH_3 .

[0264] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-c) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-c) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0265] В вариантах осуществления катионный липид формулы (I-c) характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-c'),



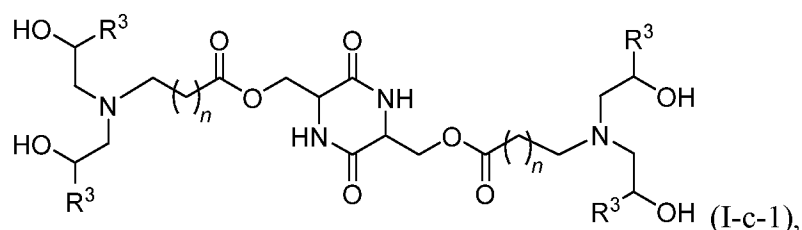
или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[0266] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-c') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-c') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0267] В формуле (I-c) и (I-c') каждый из R^2 и R^3 может независимо соответствовать любой допустимой группе, описанной в данном документе (например, как описано для

формулы (A'), формулы (A) или формулы (I)). В некоторых вариантах осуществления формул (I-c) и (I-c') каждый из R^2 и R^3 может соответствовать любой допустимой группе, описанной для формулы (A) или формулы (I).

[0268] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-c-1),

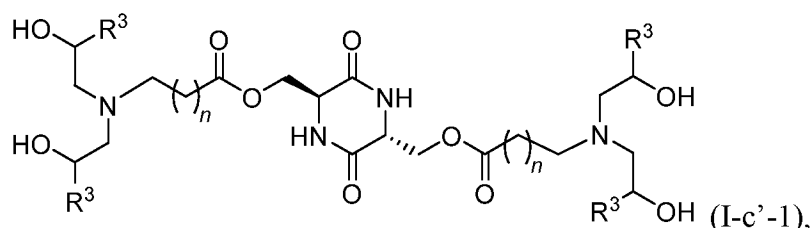


или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[0269] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-c-1) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-c-1) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0270] В формуле (I-c-1) каждый R^3 может независимо соответствовать любой допустимой группе, описанной в данном документе (например, как описано для формулы (A'), формулы (A) или формулы (I)). В некоторых вариантах осуществления формулы (I-c-1) каждый R^3 может независимо соответствовать любой допустимой группе, описанной в данном документе для формулы (A) или формулы (I).

[0271] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-c'-1),



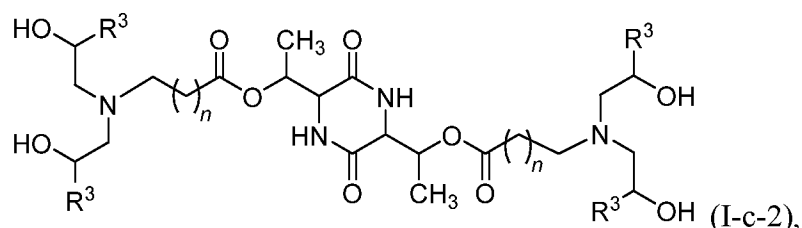
или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[0272] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-c'-1) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-c'-1) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0273] В формуле (I-c'-1) каждый R^3 может независимо соответствовать любой допустимой группе, описанной в данном документе (например, как описано для формулы (A'), формулы (A) или формулы (I)). В некоторых вариантах осуществления формулы (I-c'-1) каждый R^3 может независимо соответствовать любой допустимой группе, описанной в данном документе для формулы (A) или формулы (I).

[0274] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-c) или (I-c'), где каждый R^2 представляет собой CH_3 .

[0275] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-c-2),

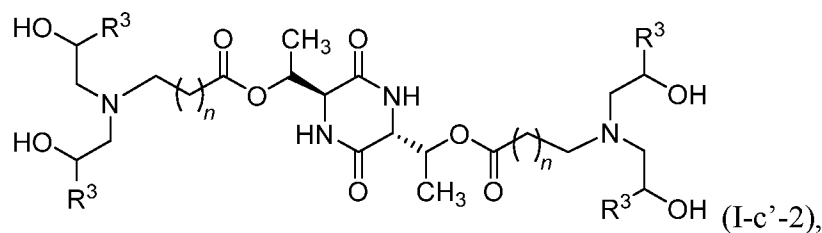


или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[0276] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-c-2) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-c-2) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0277] В формуле (I-c-2) каждый R^3 может независимо соответствовать любой допустимой группе, описанной в данном документе (например, как описано для формулы (A'), формулы (A) или формулы (I)). В некоторых вариантах осуществления формулы (I-c-2) каждый R^3 может независимо соответствовать любой допустимой группе, описанной в данном документе для формулы (A) или формулы (I).

[0278] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-c'-2),



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[0279] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-c'-2) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-c'-2) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

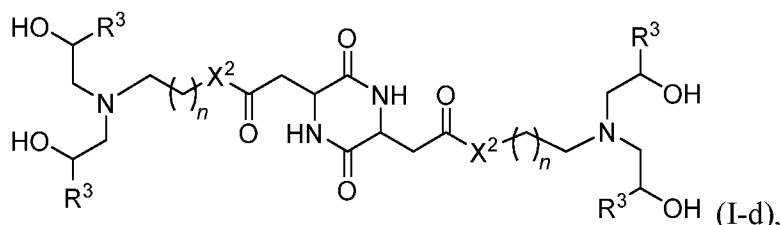
[0280] В формуле (I-c'-2) каждый R^3 может независимо соответствовать любой допустимой группе, описанной в данном документе (например, как описано для формулы (A'), формулы (A) или формулы (I)). В некоторых вариантах осуществления формулы (I-c'-2) каждый R^3 может независимо соответствовать любой допустимой группе, описанной в данном документе для формулы (A) или формулы (I).

[0281] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-c) или (I-c') (например, в соответствии с формулой (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2) или (I-c'-2)), где каждый n равняется 2. В вариантах осуществления каждый n равняется 1. В вариантах осуществления каждый n равняется 3. В вариантах осуществления каждый n равняется 4. В вариантах осуществления каждый n равняется 5. В вариантах осуществления каждый n равняется 6. В вариантах осуществления каждый n равняется 7. В вариантах осуществления каждый n равняется 8. В вариантах осуществления каждый n равняется 9.

[0282] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-c) или (I-c') (например, в соответствии с формулой (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2) или (I-c'-2)), где каждый R^2 представляет собой H.

Соединения формулы (I-d)

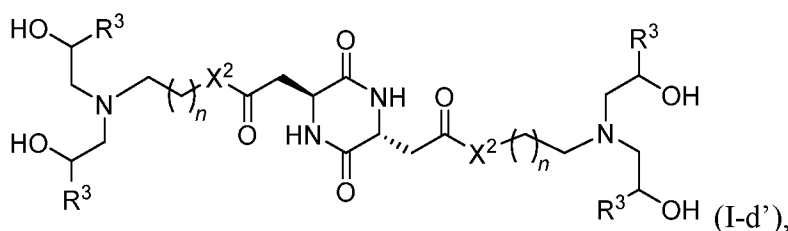
[0283] В вариантах осуществления катионный липид формулы (I) характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-d),



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, где каждый n независимо представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 9; и каждый X^2 независимо представляет собой O или S.

[0284] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-d) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-d) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0285] В вариантах осуществления катионный липид формулы (I-d) характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-d'),

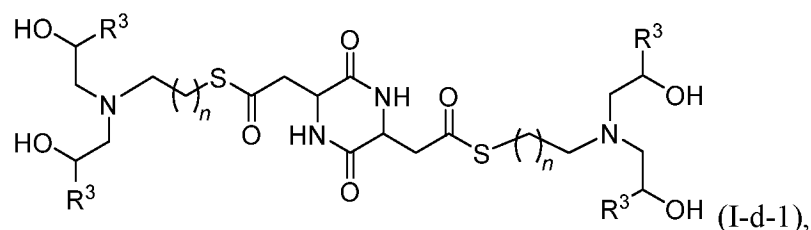


или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[0286] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-d') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-d') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0287] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-d) или (I-d'), где каждый X^2 представляет собой S.

[0288] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-d-1),

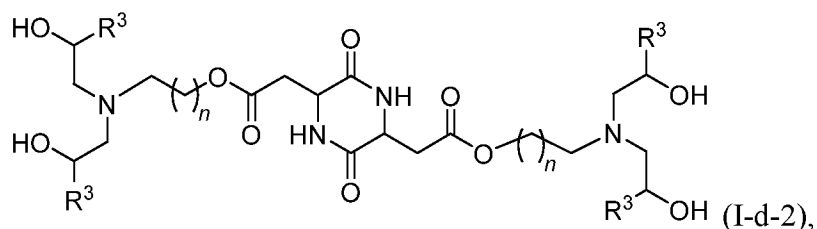


или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[0289] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-d-1) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-d-1) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0290] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-d) или (I-d'), где каждый X^2 представляет собой O.

[0291] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-d-2),



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[0292] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-d-2) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-d-2) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

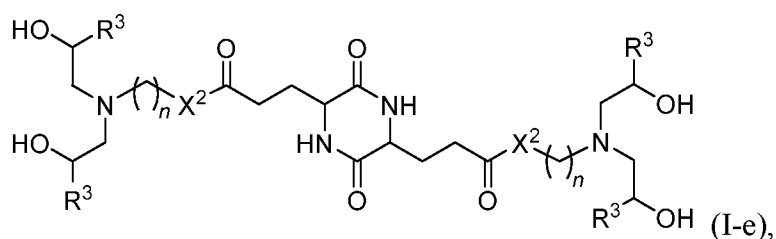
[0293] В любой из формул (I-d), (I-d'), (I-d-1) и (I-d-2) R^3 может соответствовать любой допустимой группе, описанной в данном документе (например, как описано для формулы (A'), формулы (A) или формулы (I)). В некоторых вариантах осуществления

любой из формул (I-d), (I-d'), (I-d-1) и (I-d-2) R^3 может соответствовать любой допустимой группе, описанной в данном документе для формулы (A) или формулы (I).

[0294] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с любой из формул (I-d), (I-d'), (I-d-1) и (I-d-2), где каждый n равняется 3. В вариантах осуществления каждый n равняется 1. В вариантах осуществления каждый n равняется 2. В вариантах осуществления каждый n равняется 4. В вариантах осуществления каждый n равняется 5. В вариантах осуществления каждый n равняется 6. В вариантах осуществления каждый n равняется 7. В вариантах осуществления каждый n равняется 8. В вариантах осуществления каждый n равняется 9.

Соединения формулы (I-e)

[0295] В вариантах осуществления катионный липид формулы (I) характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-e),

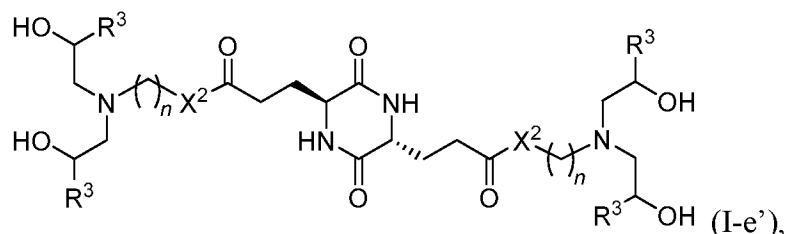


или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, где каждый n независимо представляет собой целое число, имеющее значение от 2 до 10; и каждый X^2 независимо представляет собой O или S.

[0296] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-e), каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах

осуществления формулы (I-e), каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0297] В вариантах осуществления катионный липид формулы (I-e) характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-e'),

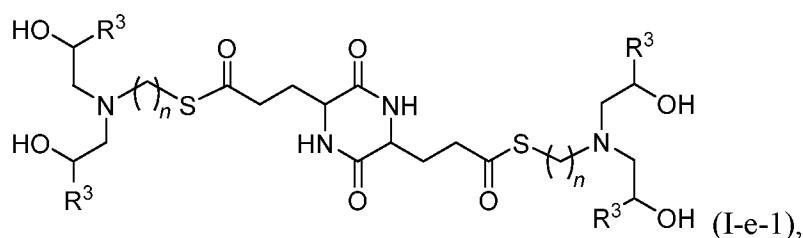


или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[0298] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-e') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-e') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0299] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-e) или (I-e'), где каждый X^2 представляет собой S.

[0300] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-e-1),

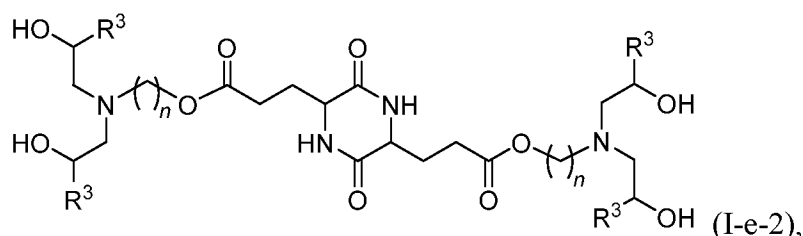


или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[0301] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-e-1) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-e-1) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0302] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-e) или (I-e'), где каждый X^2 представляет собой O.

[0303] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-e-2),



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

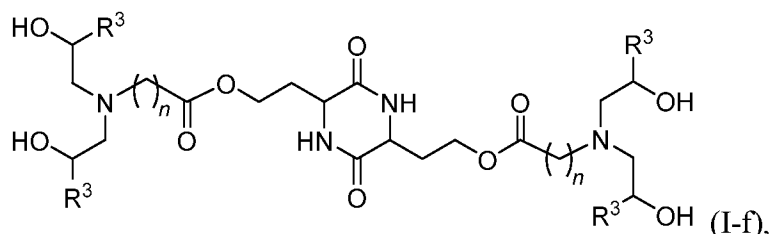
[0304] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-e-2) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-e-2) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0305] В любой из формул (I-e), (I-e'), (I-e-1) и (I-e-2) R^3 может соответствовать любой допустимой группе, описанной в данном документе (например, как описано для формулы (A'), формулы (A) или формулы (I)). В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I-e), (I-e'), (I-e-1) и (I-e-2) R^3 может соответствовать любой допустимой группе, описанной в данном документе для формулы (A) или формулы (I).

[0306] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с любой из формул (I-e), (I-e'), (I-e-1) и (I-e-2), где каждый n равняется 4. В вариантах осуществления каждый n равняется 2. В вариантах осуществления каждый n равняется 3. В вариантах осуществления каждый n равняется 5. В вариантах осуществления каждый n равняется 6. В вариантах осуществления каждый n равняется 7. В вариантах осуществления каждый n равняется 8. В вариантах осуществления каждый n равняется 9. В вариантах осуществления каждый n равняется 10.

Соединения формулы (I-f)

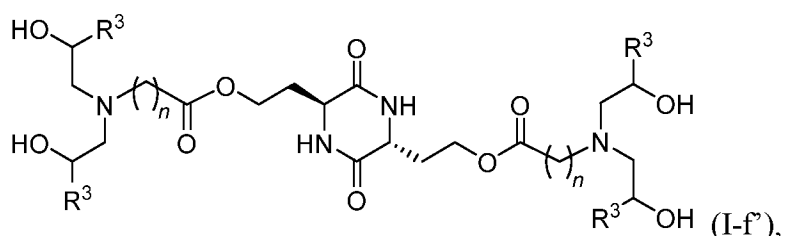
[0307] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-f),



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, где каждый n независимо представляет собой целое число, имеющее значение от 2 до 10.

[0308] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-f) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-f) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0309] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-f'),



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[0310] В некоторых вариантах осуществления формулы (I-f') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-f') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

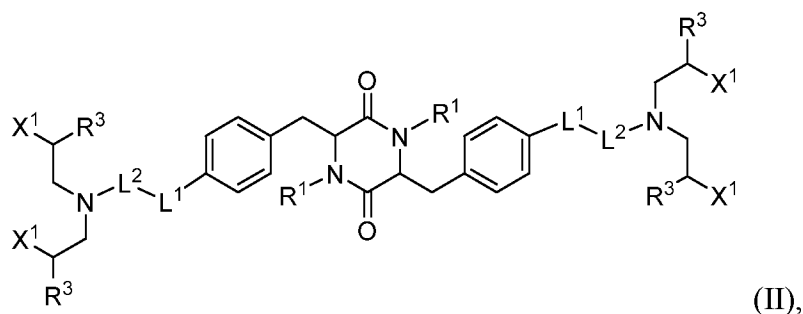
[0311] В формуле (I-f) и (I-f') R^3 может соответствовать любой допустимой группе, описанной в данном документе (например, как описано для формулы (A'), формулы (A) или формулы (I)). В некоторых вариантах осуществления формулы (I-f) и (I-f') R^3 может

соответствовать любой допустимой группе, описанной в данном документе для формулы (A) или формулы (I).

[0312] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (I-f) или (I-f'), где каждый n равняется 3. В вариантах осуществления каждый n равняется 2. В вариантах осуществления каждый n равняется 4. В вариантах осуществления каждый n равняется 5. В вариантах осуществления каждый n равняется 6. В вариантах осуществления каждый n равняется 7. В вариантах осуществления каждый n равняется 8. В вариантах осуществления каждый n равняется 9. В вариантах осуществления каждый n равняется 10.

Соединения формулы (II)

[0313] В вариантах осуществления катионный липид формулы (A) характеризуется структурой в соответствии с формулой (II),



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, где

каждый R^1 независимо представляет собой H или C_1 – C_6 алифатическую группу;

каждый L^1 независимо представляет собой сложноэфирную, тиоэфирную, дисульфидную или ангидридную группу;

каждый L^2 независимо представляет собой C_2 – C_{10} алифатическую группу;

каждый X^1 независимо представляет собой H или OH; и

каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу.

[0314] В некоторых вариантах осуществления формулы (II) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу. В некоторых вариантах

осуществления формулы (II) каждый R^3 независимо представляет собой C_8 – C_{20} алифатическую группу.

[0315] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где R^1 независимо представляет собой H. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где R^1 независимо представляет собой C_1 – C_6 алифатическую группу (например, метил). В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где каждый R^1 независимо представляет собой H или C_1 – C_6 алкил. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где каждый R^1 представляет собой H.

[0316] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где L^1 независимо представляет собой сложный эфир. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где L^1 независимо представляет собой тиоэфир. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где L^1 независимо представляет собой дисульфид. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где L^1 независимо представляет собой ангидридную группу. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где каждый L^1 представляет собой сложный эфир. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где каждый L^1 представляет собой тиоэфир. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где каждый L^1 представляет собой дисульфид. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где каждый L^1 представляет собой ангидридную группу.

[0317] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где каждый L^2 представляет собой C_2 алифатическую группу (например, C_2 алкилен). В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где каждый L^2 представляет собой C_3 алифатическую группу (например, C_3 алкилен). В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где каждый L^2 представляет собой C_4 алифатическую группу (например, C_4 алкилен). В

вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где каждый L^2 представляет собой C_5 алифатическую группу (например, C_5 алкилен). В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где каждый L^2 представляет собой C_6 алифатическую группу (например, C_6 алкилен). В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где каждый L^2 представляет собой C_7 алифатическую группу (например, C_7 алкилен). В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где каждый L^2 представляет собой C_8 алифатическую группу (например, C_8 алкилен). В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где каждый L^2 представляет собой C_9 алифатическую группу (например, C_9 алкилен). В вариантах осуществления каждый L^2 представляет собой C_{10} алифатическую группу (например, C_{10} алкилен).

[0318] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где X^1 независимо представляет собой H. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где X^1 независимо представляет собой OH. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где каждый X^1 представляет собой H. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где каждый X^1 представляет собой OH.

[0319] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где каждый R^3 представляет собой C_8 алифатическую группу (например, C_8 алкил или C_8 алкенил). В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где каждый R^3 представляет собой C_9 алифатическую группу (например, C_9 алкил или C_9 алкенил). В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где каждый R^3 представляет собой C_{10} алифатическую группу (например, C_{10} алкил или C_{10} алкенил). В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где каждый R^3 представляет собой C_{11} алифатическую группу (например, C_{11} алкил или C_{11} алкенил). В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с

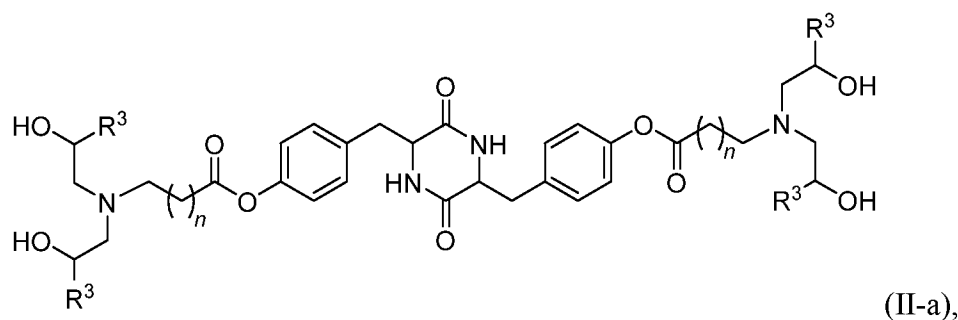
формулой (II), где каждый R^3 представляет собой C_{12} алифатическую группу (например, C_{12} алкил или C_{12} алкенил). В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где каждый R^3 представляет собой C_{13} алифатическую группу (например, C_{13} алкил или C_{13} алкенил). В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где каждый R^3 представляет собой C_{14} алифатическую группу (например, C_{14} алкил или C_{14} алкенил). В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где каждый R^3 представляет собой C_{15} алифатическую группу (например, C_{15} алкил или C_{15} алкенил). В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где каждый R^3 представляет собой C_{16} алифатическую группу (например, C_{16} алкил или C_{16} алкенил). В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где каждый R^3 представляет собой C_{17} алифатическую группу (например, C_{17} алкил или C_{17} алкенил). В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где каждый R^3 представляет собой C_{18} алифатическую группу (например, C_{18} алкил или C_{18} алкенил). В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где каждый R^3 представляет собой C_{19} алифатическую группу (например, C_{19} алкил или C_{19} алкенил). В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где каждый R^3 представляет собой C_{20} алифатическую группу (например, C_{20} алкил или C_{20} алкенил). В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II), где R^3 является незамещенным.

[0320] В вариантах осуществления формулы (II) каждый R^3 представляет собой C_{21} алифатическую группу (например, C_{21} алкил или C_{21} алкенил). В вариантах осуществления каждый R^3 представляет собой C_{22} алифатическую группу (например, C_{22} алкил или C_{22} алкенил). В вариантах осуществления каждый R^3 представляет собой C_{23} алифатическую группу (например, C_{23} алкил или C_{23} алкенил). В вариантах осуществления каждый R^3 представляет собой C_{24} алифатическую группу (например, C_{24} алкил или C_{24} алкенил). В вариантах осуществления каждый R^3 представляет собой C_{25} алифатическую группу (например, C_{25} алкил или C_{25} алкенил). В вариантах осуществления каждый R^3 представляет собой C_{26} алифатическую группу (например,

C₂₆алкил или C₂₆алкенил). В вариантах осуществления каждый R³ представляет собой C₂₇алифатическую группу (например, C₂₇алкил или C₂₇алкенил). В вариантах осуществления каждый R³ представляет собой C₂₈алифатическую группу (например, C₂₈алкил или C₂₈алкенил). В вариантах осуществления каждый R³ представляет собой C₂₉алифатическую группу (например, C₂₉алкил или C₂₉алкенил). В вариантах осуществления каждый R³ представляет собой C₃₀алифатическую группу (например, C₃₀алкил или C₃₀алкенил).

Соединения формулы (II-a)

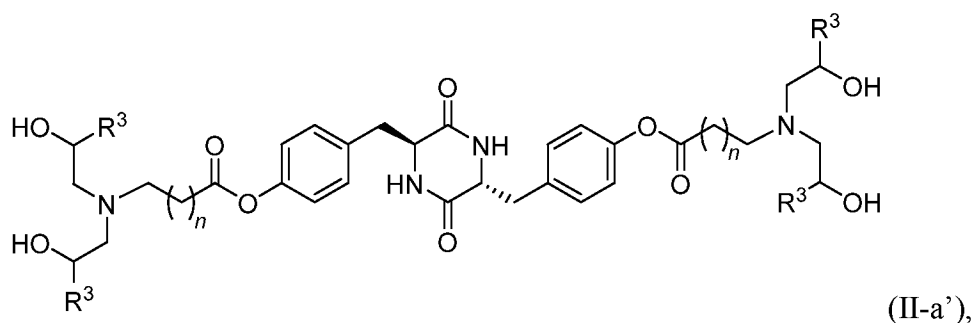
[0321] В вариантах осуществления катионный липид формулы (II) характеризуется структурой в соответствии с формулой (II-a),



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, где каждый n представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 9.

[0322] В некоторых вариантах осуществления формулы (II-a) каждый R³ независимо представляет собой C₆–C₃₀алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (II-a) каждый R³ независимо представляет собой C₆–C₂₀алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (II-a) каждый R³ независимо представляет собой C₈–C₂₀алифатическую группу.

[0323] В вариантах осуществления катионный липид формулы (II-a) характеризуется структурой в соответствии с формулой (II-a'),



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

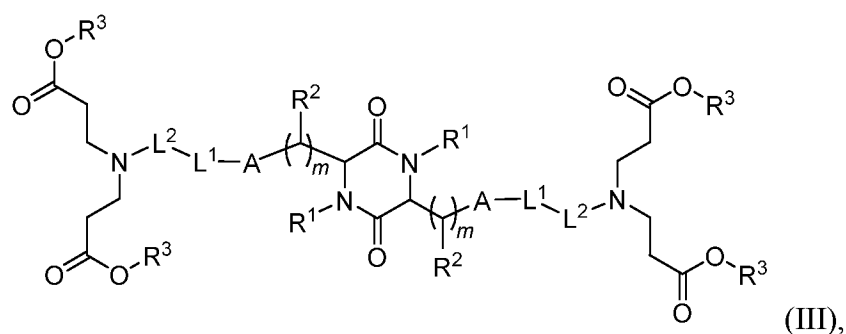
[0324] В некоторых вариантах осуществления формулы (II-a') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (II-a') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (II-a') каждый R^3 независимо представляет собой C_8 – C_{20} алифатическую группу.

[0325] В формуле (II-a) и (II-a') R^3 может соответствовать любой допустимой группе, описанной в данном документе для формулы (A'), формулы (A) или формулы (II). В некоторых вариантах осуществления формулы (II-a) и (II-a') R^3 может соответствовать любой допустимой группе, описанной в данном документе для формулы (A) или формулы (II).

[0326] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (II-a) или (II-a'), где каждый n равняется 2. В вариантах осуществления каждый n равняется 1. В вариантах осуществления каждый n равняется 3. В вариантах осуществления каждый n равняется 4. В вариантах осуществления каждый n равняется 5. В вариантах осуществления каждый n равняется 6. В вариантах осуществления каждый n равняется 7. В вариантах осуществления каждый n равняется 8. В вариантах осуществления каждый n равняется 9.

Соединения формул (III) и (III')

[0327] В вариантах осуществления катионный липид формулы (A') характеризуется структурой в соответствии с формулой (III),



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, где

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой H или C_1 – C_6 алифатическую группу;

каждый m независимо представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 4;

каждый A независимо представляет собой ковалентную связь или арилен;

каждый L^1 независимо представляет собой сложноэфирную, тиоэфирную, дисульфидную или ангидридную группу;

каждый L^2 независимо представляет собой C_2 – C_{10} алифатическую группу;

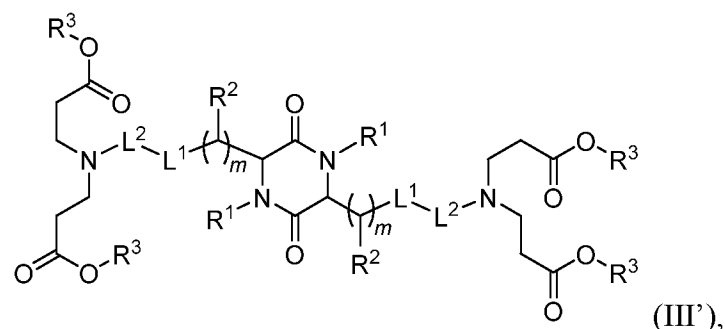
каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу.

[0328] В некоторых вариантах осуществления формулы (III) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0329] В формуле (III) каждый R^1 , R^2 , m , A, L^1 , L^2 и R^3 может независимо соответствовать любой допустимой группе, упоминаемой в любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе (например, как описано для формулы (A'), (A) или формулы (I)).

[0330] В вариантах осуществления каждый A независимо представляет собой ковалентную связь или фенилен.

[0331] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III) характеризуется следующей структурой:



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[0332] В некоторых вариантах осуществления формулы (III') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (III') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0333] В формуле (III') каждый R^1 , R^2 , m , L^1 , L^2 и R^3 может независимо соответствовать любой допустимой группе, упоминаемой в любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе (например, как описано для формулы (A'), (A) или формулы (III)).

[0334] В вариантах осуществления формулы (III) или (III') каждый R^1 представляет собой H.

[0335] В вариантах осуществления формулы (III) или (III') каждый R^2 независимо представляет собой H или C_1 – C_6 алкил.

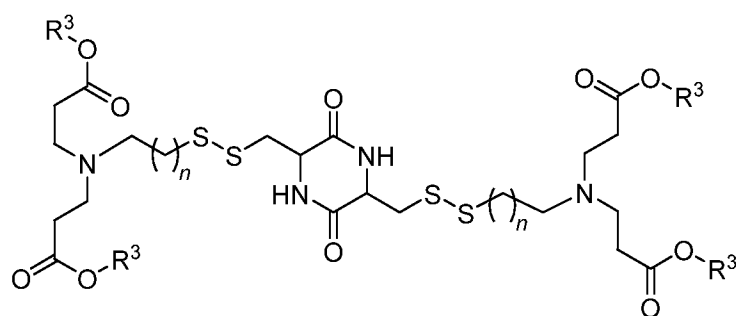
[0336] В вариантах осуществления формулы (III) или (III') каждый L^2 независимо представляет собой C_2 – C_{10} алкилен.

[0337] В вариантах осуществления формулы (III) или (III') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алкил, C_6 – C_{20} алкенил или C_6 – C_{20} алкинил. В вариантах осуществления R^3 содержит заместитель, который представляет собой $-O-C(O)R'$ или $-C(O)-OR'$, где R' представляет собой C_1 – C_{16} алкил.

[0338] В вариантах осуществления формулы (III) или (III') каждый m равняется 1. В вариантах осуществления каждый m равняется 2. В вариантах осуществления каждый m равняется 3. В вариантах осуществления каждый m равняется 4.

Соединения формулы (III-a)

[0339] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III) характеризуется следующей структурой:

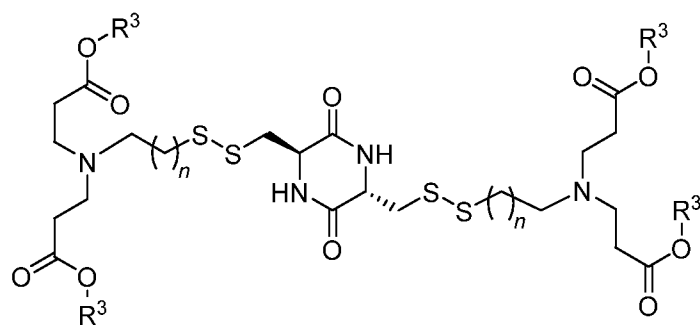


(III-a), или представляет собой

соответствующую фармацевтически приемлемую соль, где каждый n независимо представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 9.

[0340] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-a) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (III-a) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0341] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III) или (III-a) характеризуется следующей структурой:



(III-a'), или представляет собой

соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[0342] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-a') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах

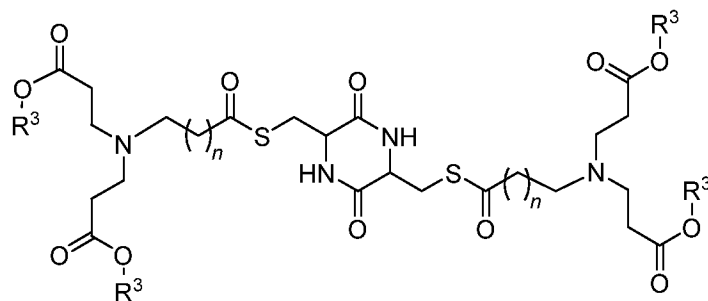
осуществления формулы (III-a') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0343] В формуле (III-a) или (III-a') каждый R^3 может независимо соответствовать любой допустимой группе, описанной в данном документе (например, как описано для формулы (A'), формулы (A) или формулы (III)).

[0344] В вариантах осуществления формулы (III-a) или (III-a') каждый n равняется 3. В вариантах осуществления каждый n равняется 1. В вариантах осуществления каждый n равняется 2. В вариантах осуществления каждый n равняется 4. В вариантах осуществления каждый n равняется 5. В вариантах осуществления каждый n равняется 6. В вариантах осуществления каждый n равняется 7. В вариантах осуществления каждый n равняется 8. В вариантах осуществления каждый n равняется 9.

Соединения формулы (III-b)

[0345] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III) характеризуется следующей структурой:



(III-b), или представляет собой

соответствующую фармацевтически приемлемую соль, где каждый n представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 9.

[0346] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-b) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах

осуществления формулы (III-b) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0347] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III) или (III-b) характеризуется следующей структурой:



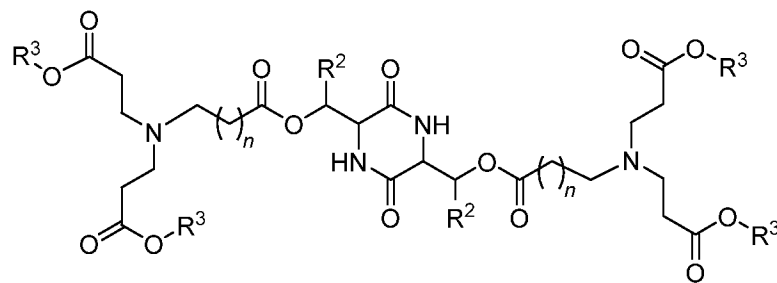
[0348] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-b') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (III-b') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0349] В формуле (III-b) или (III-b') каждый R^3 может независимо соответствовать любой допустимой группе, описанной в данном документе (например, как описано для формулы (A'), формулы (A) или формулы (III)).

[0350] В вариантах осуществления формулы (III-b) или (III-b') каждый n равняется 2. В вариантах осуществления каждый n равняется 1. В вариантах осуществления каждый n равняется 3. В вариантах осуществления каждый n равняется 4. В вариантах осуществления каждый n равняется 5. В вариантах осуществления каждый n равняется 6. В вариантах осуществления каждый n равняется 7. В вариантах осуществления каждый n равняется 8. В вариантах осуществления каждый n равняется 9.

Соединения формулы (III-с)

[0351] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III) характеризуется следующей структурой:

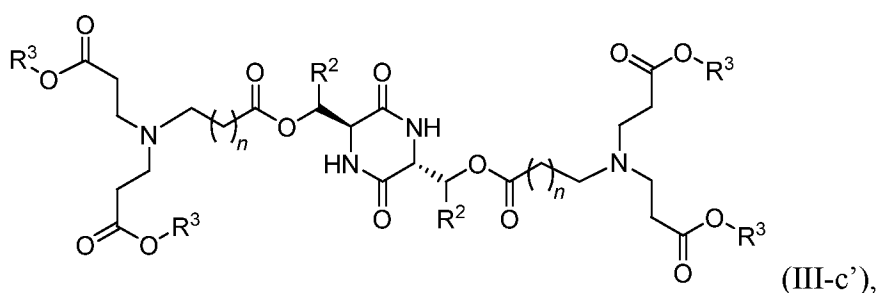


(III-с), или представляет собой

соответствующую фармацевтически приемлемую соль, где каждый n представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 9; и каждый R^2 независимо представляет собой H или CH_3 .

[0352] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-с) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (III-с) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0353] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III) или формулы (III-с) характеризуется следующей структурой:



(III-с'),

или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[0354] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-с') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (III-с') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0355] В вариантах осуществления формулы (III-с) или формулы (III-с') каждый R^2 представляет собой H.

[0356] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III) или формулы (III-с) характеризуется следующей структурой:



[0357] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-с-1) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (III-с-1) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0358] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III), формулы (III-с), формулы (III-с') или формулы (III-с-1) характеризуется, катионный липид характеризуется следующей структурой:



[0359] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-с'-1) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (III-с'-1) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

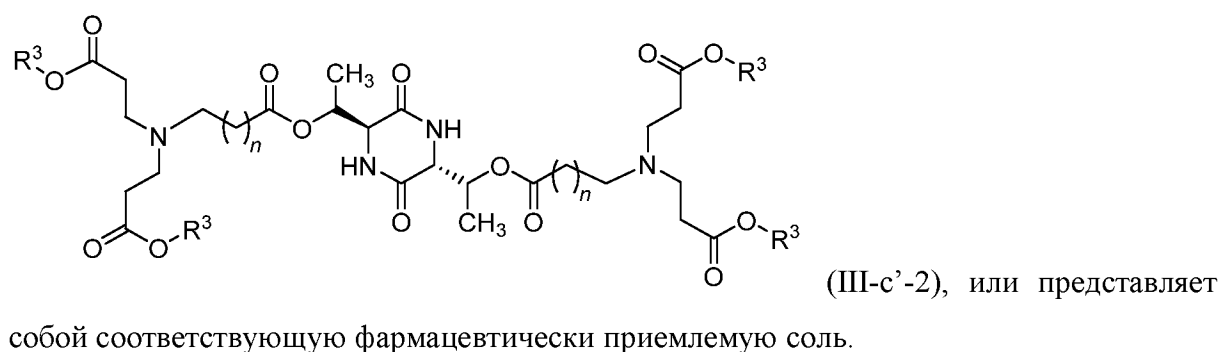
[0360] В вариантах осуществления формулы (III-с) или формулы (III-с') каждый R^2 представляет собой CH_3 .

[0361] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III) или формулы (III-с) характеризуется следующей структурой:



[0362] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-с-2) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (III-с-2) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0363] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III), формулы (III-с), формулы (III-с') или формулы (III-с-2) характеризуется следующей структурой:



[0364] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-с'-2) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (III-с'-2) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0365] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (III-с), (III-с'), (III-с-1), (III-с'-1), (III-с-2) или (III-с'-2), где

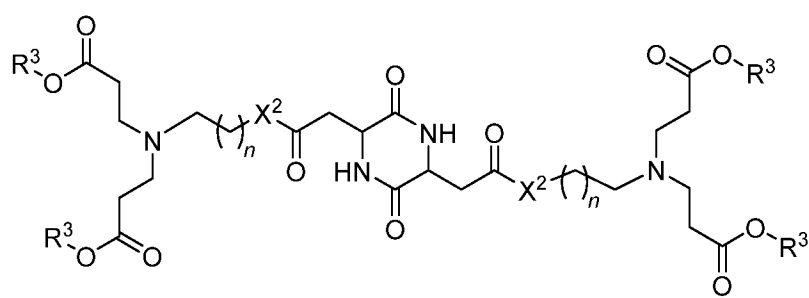
каждый n равняется 1. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (III-с), (III-с'), (III-с-1), (III-с'-1), (III-с-2) или (III-с'-2), где каждый n равняется 2. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (III-с), (III-с'), (III-с-1), (III-с'-1), (III-с-2) или (III-с'-2), где каждый n равняется 3.

[0366] В формуле (III-с), (III-с'), (III-с-1), (III-с'-1), (III-с-2) или (III-с'-2) каждый R^3 может независимо соответствовать любой допустимой группе, описанной в данном документе (например, как описано для формулы (A'), формулы (A) или формулы (III)).

[0367] В вариантах осуществления формулы (III-с), (III-с'), (III-с-1), (III-с'-1), (III-с-2) или (III-с'-2) каждый n равняется 1. В вариантах осуществления каждый n равняется 2. В вариантах осуществления каждый n равняется 3. В вариантах осуществления каждый n равняется 4. В вариантах осуществления каждый n равняется 5. В вариантах осуществления каждый n равняется 6. В вариантах осуществления каждый n равняется 7. В вариантах осуществления каждый n равняется 8. В вариантах осуществления каждый n равняется 9.

Соединения формулы (III-d)

[0368] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III) характеризуется следующей структурой:



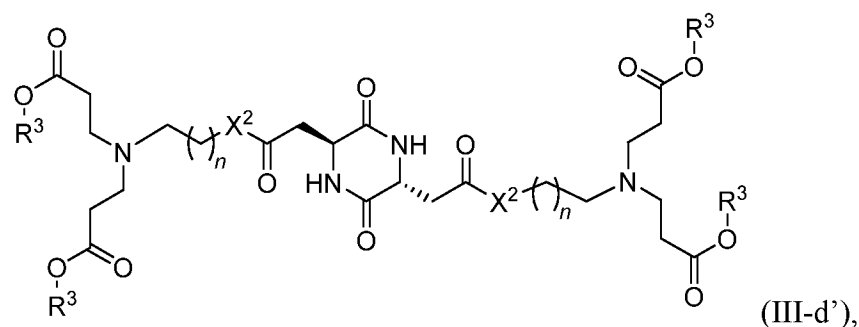
(III-d), или представляет

собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, где каждый n независимо представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 9; и каждый X^2 независимо представляет собой O или S.

[0369] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-d) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах

осуществления формулы (III-d) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0370] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III) или формулы (III-d) характеризуется следующей структурой:



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[0371] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-d') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (III-d') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0372] В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (III-d) или (III-d'), где каждый n равняется 1. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (III-d) или (III-d'), где каждый n равняется 2. В вариантах осуществления катионный липид характеризуется структурой в соответствии с формулой (III-d) или (III-d'), где каждый n равняется 3. В вариантах осуществления n равняется 4. В вариантах осуществления n равняется 5. В вариантах осуществления n равняется 6. В вариантах осуществления n равняется 7. В вариантах осуществления n равняется 8. В вариантах осуществления n равняется 9.

[0373] В вариантах осуществления формулы (III-d) или формулы (III-d') каждый X^2 представляет собой S.

[0374] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III) или формулы (III-d) характеризуется следующей структурой:



[0375] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-d-1) каждый R³ независимо представляет собой C₆–C₃₀алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (III-d-1) каждый R³ независимо представляет собой C₆–C₂₀алифатическую группу.

[0376] В вариантах осуществления формулы (III-d) или формулы (III-d') каждый X² представляет собой O.

[0377] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III) или формулы (III-d) характеризуется следующей структурой:



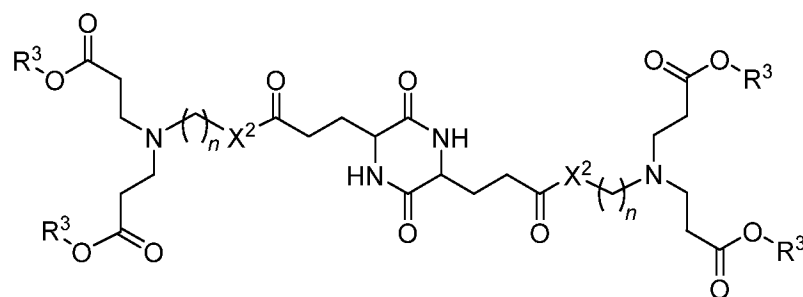
[0378] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-d-2) каждый R³ независимо представляет собой C₆–C₃₀алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (III-d-2) каждый R³ независимо представляет собой C₆–C₂₀алифатическую группу.

[0379] В формуле (III-d), (III-d'), (III-d-1) или (III-d-2) каждый R^3 может независимо соответствовать любой допустимой группе, описанной в данном документе (например, как описано для формулы (A'), формулы (A) или формулы (III)).

[0380] В вариантах осуществления формулы (III-d), (III-d'), (III-d-1) или (III-d-2) каждый n равняется 1. В вариантах осуществления каждый n равняется 2. В вариантах осуществления каждый n равняется 3. В вариантах осуществления каждый n равняется 4. В вариантах осуществления каждый n равняется 5. В вариантах осуществления каждый n равняется 6. В вариантах осуществления каждый n равняется 7. В вариантах осуществления каждый n равняется 8. В вариантах осуществления каждый n равняется 9.

Соединения формулы (III-e)

[0381] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III) характеризуется следующей структурой:



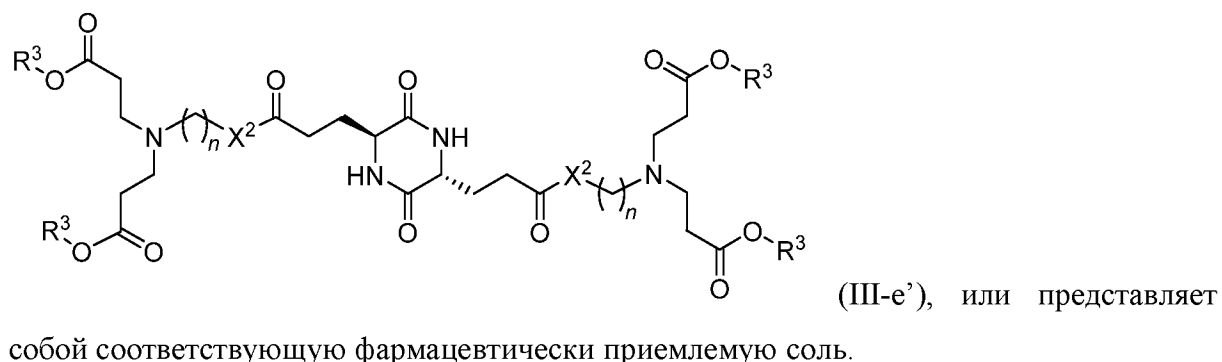
(III-e), или представляет

собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, где каждый n независимо представляет собой целое число, имеющее значение от 2 до 10; и каждый X^2 независимо представляет собой O или S.

[0382] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-e) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах

осуществления формулы (III-е) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0383] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III) или формулы (III-е) характеризуется следующей структурой:



[0384] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-e') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (III-e') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0385] В вариантах осуществления формулы (III-е) или формулы (III-e') каждый n равняется 2. В вариантах осуществления каждый n равняется 3. В вариантах осуществления каждый n равняется 4. В вариантах осуществления каждый n равняется 5. В вариантах осуществления каждый n равняется 6. В вариантах осуществления каждый n равняется 7. В вариантах осуществления каждый n равняется 8. В вариантах осуществления каждый n равняется 9. В вариантах осуществления каждый n равняется 10.

[0386] В вариантах осуществления формулы (III-е) или формулы (III-e') каждый X^2 представляет собой S.

[0387] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III) или формулы (III-e) характеризуется следующей структурой:



[0388] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-e-1) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (III-e-1) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0389] В вариантах осуществления формулы (III-e) или формулы (III-e') каждый X^2 представляет собой O.

[0390] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III) или формулы (III-e) характеризуется следующей структурой:



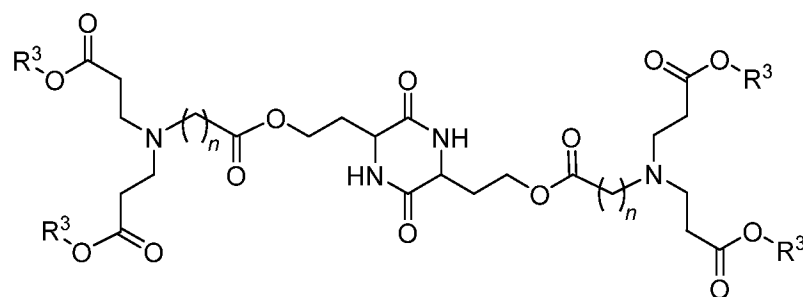
[0391] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-e-2) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (III-e-2) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0392] В формуле (III-e), (III-e'), (III-e-1) или (III-e-2) каждый R^3 может независимо соответствовать любой допустимой группе, описанной в данном документе (например, как описано для формулы (A'), формулы (A) или формулы (III)).

[0393] В вариантах осуществления формулы (III-e), (III-e'), (III-e-1) или (III-e-2) каждый n равняется 2. В вариантах осуществления каждый n равняется 3. В вариантах осуществления каждый n равняется 4. В вариантах осуществления каждый n равняется 5. В вариантах осуществления каждый n равняется 6. В вариантах осуществления каждый n равняется 7. В вариантах осуществления каждый n равняется 8. В вариантах осуществления каждый n равняется 9. В вариантах осуществления каждый n равняется 10.

Соединения формулы (III-f)

[0394] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III) характеризуется следующей структурой:



(III-f), или представляет

собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, где каждый n независимо представляет собой целое число, имеющее значение от 2 до 10.

[0395] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-f) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах

осуществления формулы (III-f) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

[0396] В вариантах осуществления катионный липид формулы (III) или формулы (III-f) характеризуется следующей структурой:



[0397] В некоторых вариантах осуществления формулы (III-f') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (III-f') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.

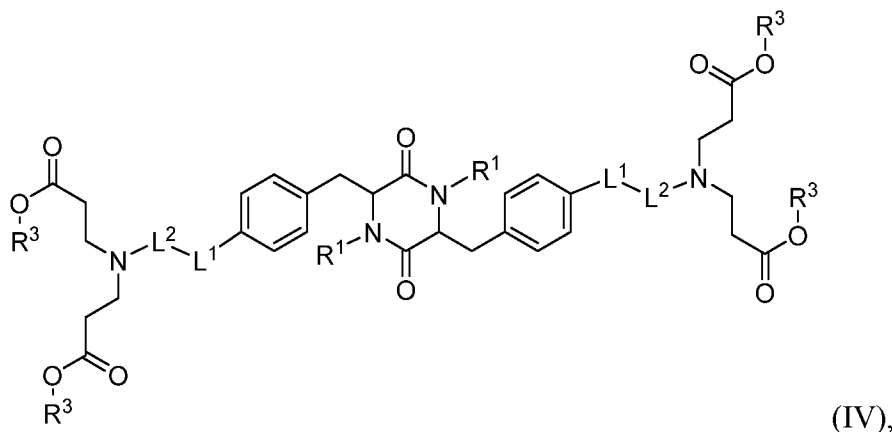
[0398] В вариантах осуществления каждый n равняется 2. В вариантах осуществления каждый n равняется 3. В вариантах осуществления каждый n равняется 4.

[0399] В формуле (III-f) или (III-f') каждый R^3 может независимо соответствовать любой допустимой группе, описанной в данном документе (например, как описано для формулы (A'), формулы (A) или формулы (III)).

[0400] В вариантах осуществления формулы (III-f) или (III-f') каждый n равняется 3. В вариантах осуществления каждый n равняется 2. В вариантах осуществления каждый n равняется 4. В вариантах осуществления каждый n равняется 5. В вариантах осуществления каждый n равняется 6. В вариантах осуществления каждый n равняется 7. В вариантах осуществления каждый n равняется 8. В вариантах осуществления каждый n равняется 9. В вариантах осуществления каждый n равняется 10.

Соединения формулы (IV)

[0401] В вариантах осуществления катионный липид формулы (A') характеризуется следующей структурой:



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, где

каждый R^1 независимо представляет собой H или C_1 – C_6 алифатическую группу;

каждый L^1 независимо представляет собой сложноэфирную, тиоэфирную, дисульфидную или ангидридную группу;

каждый L^2 независимо представляет собой C_2 – C_{10} алифатическую группу;

каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу.

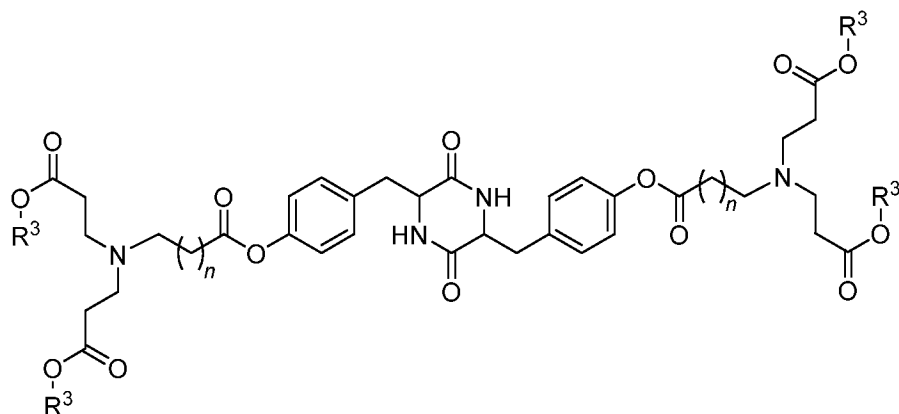
[0402] В некоторых вариантах осуществления формулы (IV) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (IV) каждый R^3 независимо представляет собой C_8 – C_{20} алифатическую группу.

[0403] В формуле (IV) каждый R^1 , L^1 , L^2 и R^3 может независимо соответствовать любой допустимой группе, упоминаемой в любом аспекте или варианте осуществления, описанных в данном документе (например, как описано для формулы (A'), (A) или формулы (I)).

[0404] В вариантах осуществления формулы (IV) каждый R^1 независимо представляет собой H или C_1 – C_6 алкил. В вариантах осуществления формулы (IV) каждый R^1 представляет собой H.

Соединения формулы (IV-a)

[0405] В вариантах осуществления катионный липид формулы (IV) характеризуется следующей структурой:

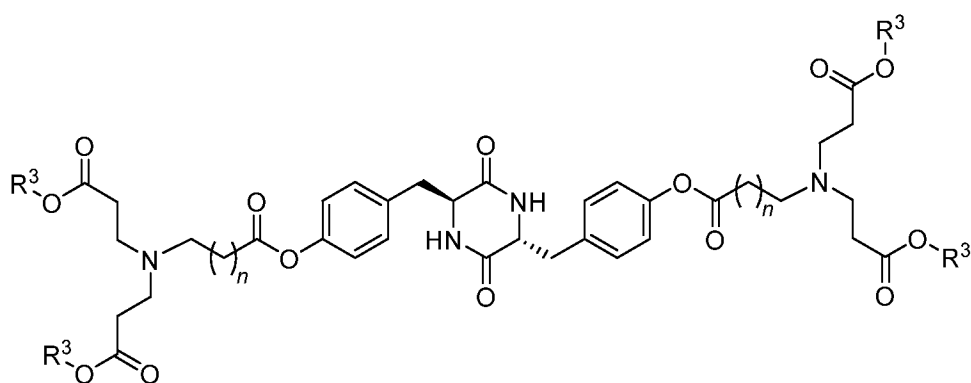


(IV-a), или

представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль, где каждый n представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 9.

[0406] В некоторых вариантах осуществления формулы (IV-a) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (IV-a) каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (IV-a) каждый R^3 независимо представляет собой C_8 – C_{20} алифатическую группу.

[0407] В вариантах осуществления катионный липид формулы (IV) или формулы (IV-a) характеризуется следующей структурой:



(IV-a'), или

представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

[0408] В некоторых вариантах осуществления формулы (IV-a') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу. В некоторых вариантах

осуществления формулы (IV-a') каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (IV-a') каждый R^3 независимо представляет собой C_8 – C_{20} алифатическую группу.

[0409] В вариантах осуществления каждый n равняется 2.

[0410] В формуле (IV-a) или (IV-a') каждый R^3 может независимо соответствовать любой допустимой группе, описанной в данном документе (например, как описано для формулы (A'), формулы (A) или формулы (III)).

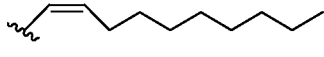
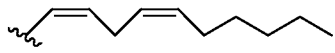
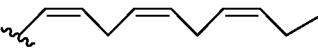
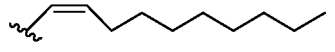
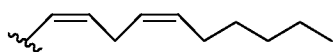
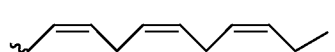
[0411] В вариантах осуществления формулы (IV-a) или (IV-a') каждый n равняется 2. В вариантах осуществления каждый n равняется 1. В вариантах осуществления каждый n равняется 3. В вариантах осуществления каждый n равняется 4. В вариантах осуществления каждый n равняется 5. В вариантах осуществления каждый n равняется 6. В вариантах осуществления каждый n равняется 7. В вариантах осуществления каждый n равняется 8. В вариантах осуществления каждый n равняется 9.

[0412] В вариантах осуществления любой формулы, описанной в данном документе (например, любой из формул (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a')), катионный липид характеризуется структурой, в соответствии с которой каждый R^3 представляет собой незамещенный C_6 – C_{20} алкил (например, каждый R^3 представляет собой C_6H_{13} , C_8H_{17} , $C_{10}H_{21}$, $C_{12}H_{25}$, $C_{14}H_{29}$, $C_{16}H_{33}$ или $C_{18}H_{37}$). В вариантах осуществления каждый R^3 представляет собой незамещенный C_8 – C_{20} алкил. В вариантах осуществления каждый R^3 представляет собой C_6H_{13} . В вариантах осуществления каждый R^3 представляет собой C_8H_{17} . В вариантах осуществления каждый R^3 представляет собой $C_{10}H_{21}$. В вариантах осуществления каждый R^3 представляет собой $C_{12}H_{25}$. В вариантах осуществления каждый R^3 представляет собой $C_{14}H_{29}$. В вариантах осуществления каждый R^3 представляет собой $C_{16}H_{33}$. В вариантах осуществления каждый R^3 представляет собой $C_{18}H_{37}$.

[0413] В вариантах осуществления любой формулы, описанной в данном документе (например, любой из формул (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II),

(II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a')), каждый R^3 представляет собой замещенный C_6-C_{20} алкил. В вариантах осуществления R^3 содержит заместитель, который представляет собой $-O-C(O)R'$ или $-C(O)-OR'$, где R' представляет собой C_1-C_{16} алкил. В вариантах осуществления R^3 представляет собой C_6-C_{10} алкил, замещенный с помощью $-O-C(O)C_7H_{15}$ или $-C(O)-O-(CH_2)_2CH(C_5H_{11})_2$. В вариантах осуществления R^3 представляет собой C_6 алкил, замещенный с помощью $-O-C(O)R'$ или $-C(O)-OR'$, где R' представляет собой незамещенный C_5-C_{16} алкил, который является линейным или разветвленным, такой как $-O-C(O)C_7H_{15}$ или $-C(O)-O-(CH_2)_2CH(C_5H_{11})_2$. В вариантах осуществления R^3 представляет собой C_7 алкил, замещенный с помощью $-O-C(O)R'$ или $-C(O)-OR'$, где R' представляет собой незамещенный C_5-C_{16} алкил, который является линейным или разветвленным, такой как $-O-C(O)C_7H_{15}$ или $-C(O)-O-(CH_2)_2CH(C_5H_{11})_2$. В вариантах осуществления R^3 представляет собой C_8 алкил, замещенный с помощью $-O-C(O)R'$ или $-C(O)-OR'$, где R' представляет собой незамещенный C_5-C_{16} алкил, который является линейным или разветвленным, такой как $-O-C(O)C_7H_{15}$ или $-C(O)-O-(CH_2)_2CH(C_5H_{11})_2$. В вариантах осуществления R^3 представляет собой C_9 алкил, замещенный с помощью $-O-C(O)R'$ или $-C(O)-OR'$, где R' представляет собой незамещенный C_5-C_{16} алкил, который является линейным или разветвленным, такой как $-O-C(O)C_7H_{15}$ или $-C(O)-O-(CH_2)_2CH(C_5H_{11})_2$. В вариантах осуществления R^3 представляет собой C_{10} алкил, замещенный с помощью $-O-C(O)R'$ или $-C(O)-OR'$, где R' представляет собой незамещенный C_5-C_{16} алкил, который является линейным или разветвленным, такой как $-O-C(O)C_7H_{15}$ или $-C(O)-O-(CH_2)_2CH(C_5H_{11})_2$. В вариантах осуществления каждый R^3 представляет собой $-(CH_2)_9-O-C(O)C_7H_{15}$ или $-(CH_2)_8C(O)-O-(CH_2)_2CH(C_5H_{11})_2$.

[0414] В вариантах осуществления любой формулы, описанной в данном документе (например, любой из формул (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a')), каждый R^3 представляет собой незамещенный C_6-C_{20} алкенил (например, каждый R^3 представляет собой $C_{16}H_{31}$ или $C_{16}H_{29}$). В вариантах осуществления каждый R^3 представляет собой незамещенный C_8-C_{20} алкенил. В вариантах осуществления каждый R^3 представляет собой незамещенный $C_{10}-$

C₂₀алкенил. В вариантах осуществления каждый R³ представляет собой незамещенный моноалкенил, незамещенный диенил или незамещенный триенил. В вариантах осуществления каждый R³ представляет собой незамещенный C₆–C₂₀моноалкенил. В вариантах осуществления каждый R³ представляет собой незамещенный C₆–C₂₀диенил. В вариантах осуществления каждый R³ представляет собой незамещенный C₆–C₂₀триенил. В вариантах осуществления каждый R³ представляет собой $-(CH_2)_oR'$, где o равняется 6, 7, 8, 9 или 10, и R' представляет собой ,  или . В вариантах осуществления o равняется 6. В вариантах осуществления o равняется 7. В вариантах осуществления o равняется 8. В вариантах осуществления o равняется 9. В вариантах осуществления o равняется 10. В вариантах осуществления R' представляет собой , . В вариантах осуществления R' представляет собой . В вариантах осуществления каждый R³ представляет собой C₁₆H₃₁. В вариантах осуществления каждый R³ представляет собой C₁₆H₂₉.

[0415] В вариантах осуществления любой формулы, описанной в данном документе (например, любой из формул (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a')), каждый R³ представляет собой незамещенный C₆–C₂₀алкинил. В вариантах осуществления каждый R³ представляет собой незамещенный C₈–C₂₀алкинил. В вариантах осуществления каждый R³ представляет собой незамещенный C₁₀–C₂₀алкинил.

[0416] В вариантах осуществления любой формулы, описанной в данном документе (например, любой из формул (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a')), каждый R³ представляет собой незамещенный C₆–

C₃₀алкинил. В вариантах осуществления каждый R³ представляет собой незамещенный C₈–C₃₀алкинил. В вариантах осуществления каждый R³ представляет собой незамещенный C₁₀–C₃₀алкинил.

Иллюстративные соединения по настоящему изобретению

[0417] Иллюстративные соединения включают любые из соединений, описанных в таблицах А-Р.

[0418] В данных таблицах **субструктура а** = $-(\text{CH}_2)_9-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_7\text{H}_{15}$, и **субструктура b** = $-(\text{CH}_2)_8-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_5\text{H}_{11})_2$.

Таблица А. Тиоэфиры сDD

№	n	R ³	Структура
1	1	C ₈ H ₁₇	
2	2	C ₈ H ₁₇	
3	3	C ₈ H ₁₇	

4	1	$C_{10}H_{21}$	
5	2	$C_{10}H_{21}$	
6	3	$C_{10}H_{21}$	
7	1	$C_{12}H_{25}$	
8	2	$C_{12}H_{25}$	
9	3	$C_{12}H_{25}$	
10	1	$C_{14}H_{29}$	
11	2	$C_{14}H_{29}$	

12	3	$C_{14}H_{29}$	
13	1	$C_{16}H_{33}$	
14	2	$C_{16}H_{33}$	
15	3	$C_{16}H_{33}$	
16	1	$C_{16}H_{31}$	
17	2	$C_{16}H_{31}$	

18	3	$C_{16}H_{31}$	
19	1	$C_{16}H_{29}$	
20	2	$C_{16}H_{29}$	
21	3	$C_{16}H_{29}$	
22	1	C_6H_{13}	
23	2	C_6H_{13}	

24	3	C_6H_{13}	
25	1	субструктура a	
26	2	субструктура a	
27	3	субструктура a	
28	1	субструктура b	

29	2	субструктура b	
30	3	субструктура b	

[0419] В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 1. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 2. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 3. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 4. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 5. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 6. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 7. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 8. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 9. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 10. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 11. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 12. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 13. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 14. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 15. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 16. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 17. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 18. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 19. В

вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 20. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 21. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 22. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 23. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 24. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 25. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 26. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 27. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 28. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 29. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 30.

Таблица В. Сложные эфиры cDD

№	n	R ³	Структура
31	1	C ₈ H ₁₇	
32	2	C ₈ H ₁₇	
33	3	C ₈ H ₁₇	

34	1	$C_{10}H_{21}$	
35	2	$C_{10}H_{21}$	
36	3	$C_{10}H_{21}$	
37	1	$C_{12}H_{25}$	
38	2	$C_{12}H_{25}$	
39	3	$C_{12}H_{25}$	
40	1	$C_{14}H_{29}$	

41	2	$C_{14}H_{29}$	
42	3	$C_{14}H_{29}$	
43	1	$C_{16}H_{33}$	
44	2	$C_{16}H_{33}$	
45	3	$C_{16}H_{33}$	
46	1	$C_{16}H_{31}$	
47	2	$C_{16}H_{31}$	

48	3	$C_{16}H_{31}$	
49	1	$C_{16}H_{29}$	
50	2	$C_{16}H_{29}$	
51	3	$C_{16}H_{29}$	
52	1	C_6H_{13}	
53	2	C_6H_{13}	

54	3	C_6H_{13}	
55	1	субструктура a	
56	2	субструктура a	
57	3	субструктура a	
58	1	субструктура b	

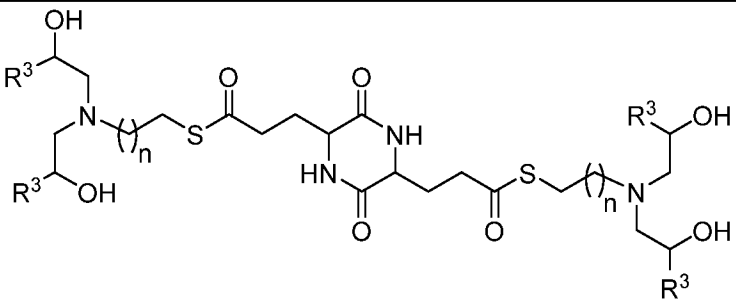
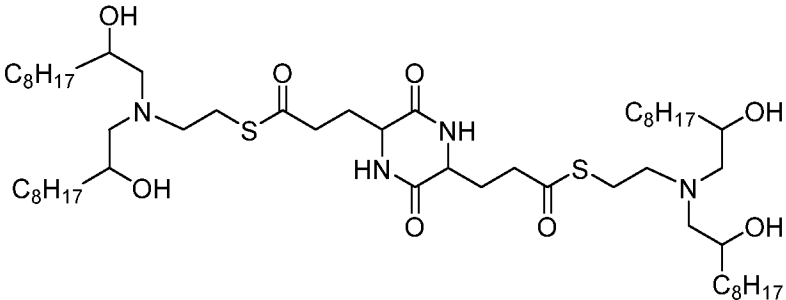
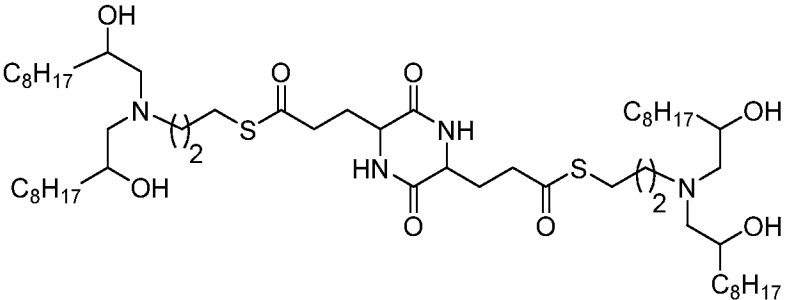
59	2	субструктура b	
60	3	субструктура b	

[0420] В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 31.

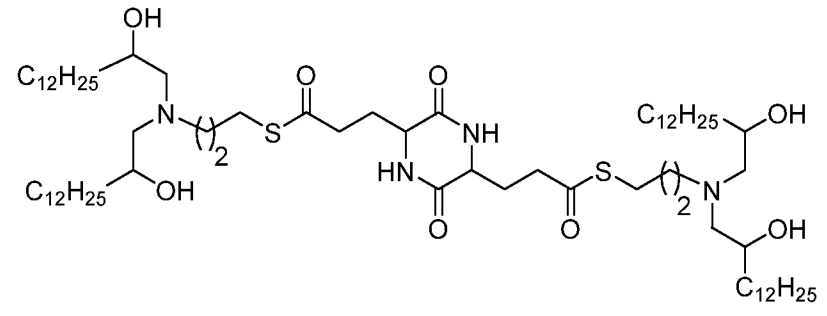
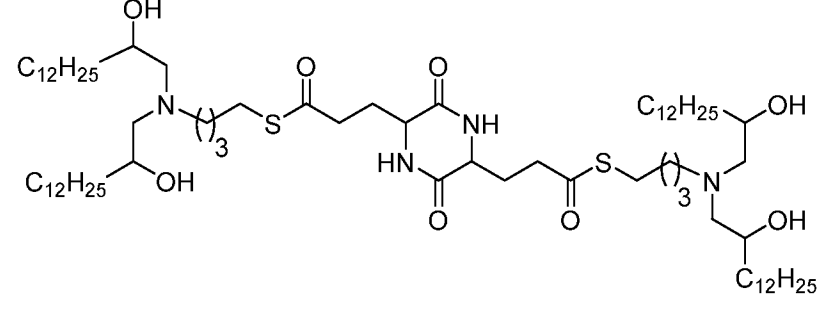
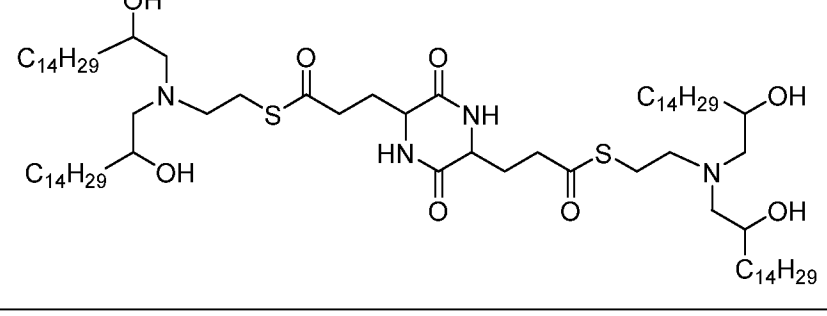
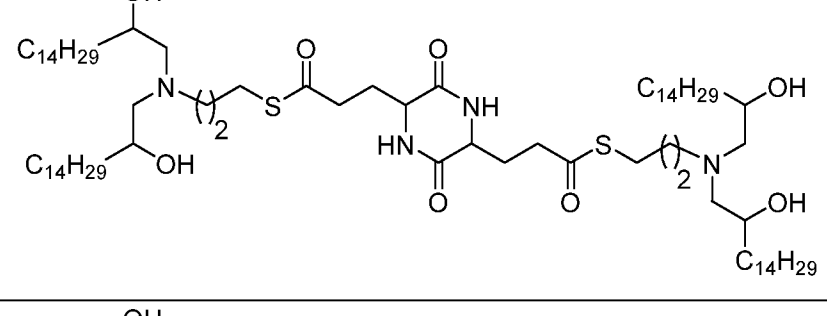
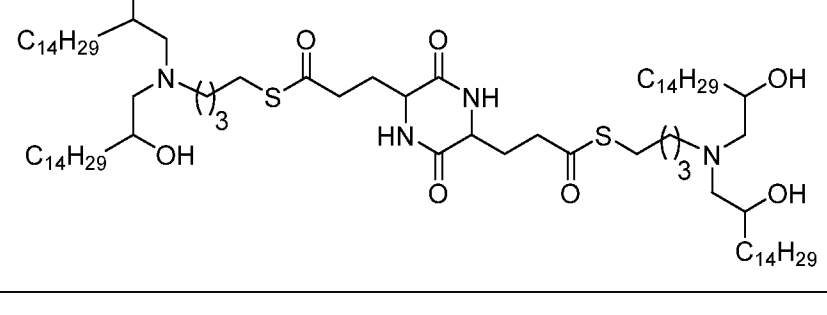
В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 32. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 33. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 34. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 35. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 36. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 37. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 38. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 39. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 40. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 41. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 42. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 43. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 44. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 45. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 46. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 47. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 48. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 49. В

вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 50. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 51. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 52. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 53. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 54. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 55. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 56. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 57. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 58. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 59. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 60.

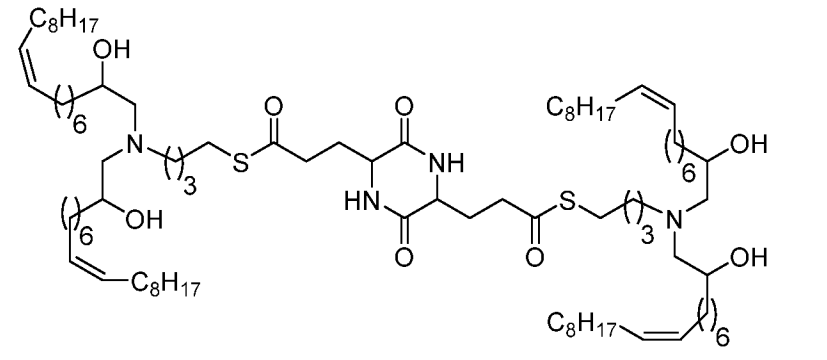
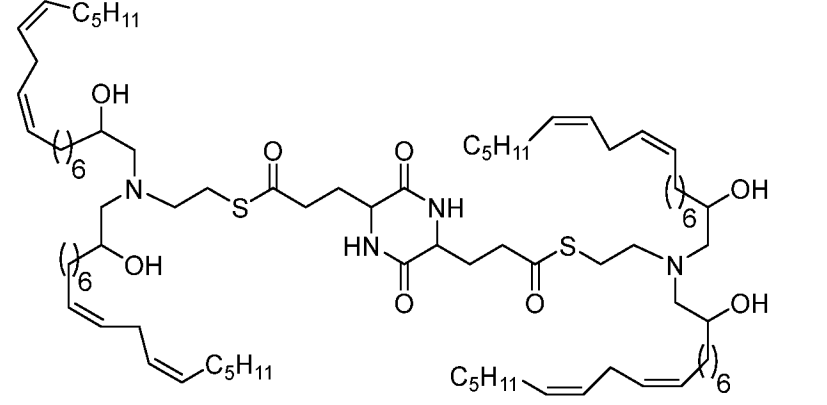
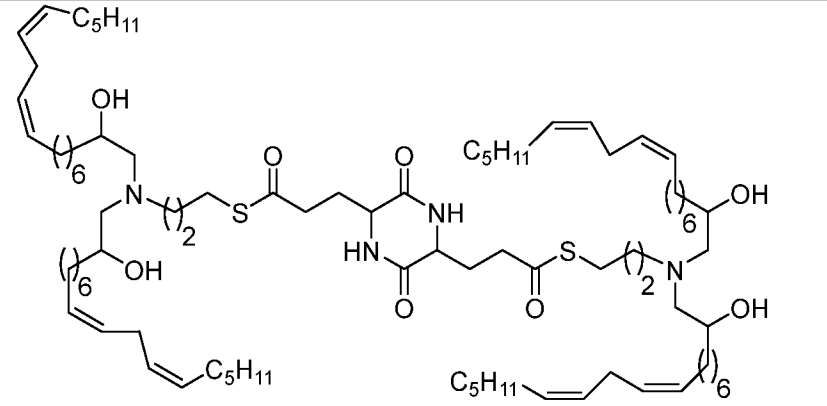
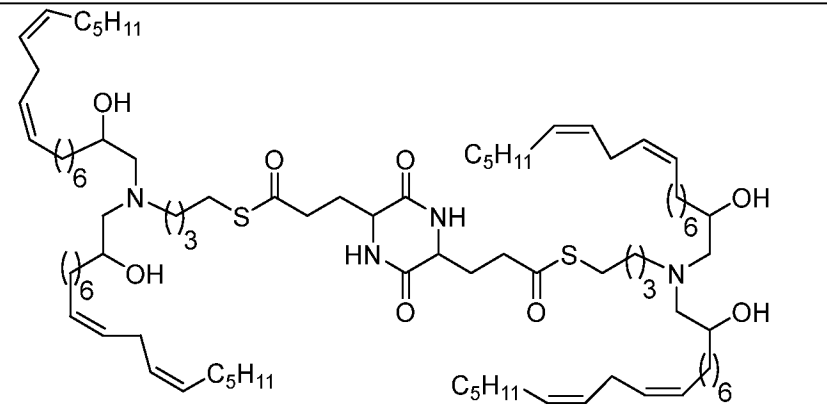
Таблица С. Тиоэфиры сЕЕ

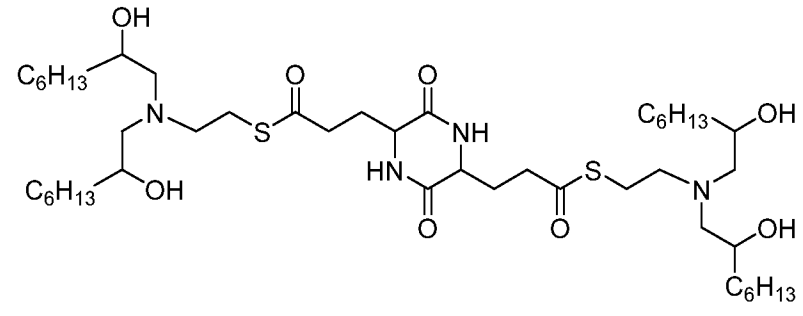
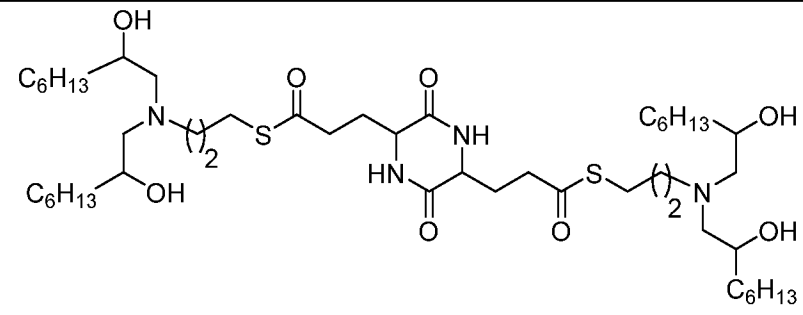
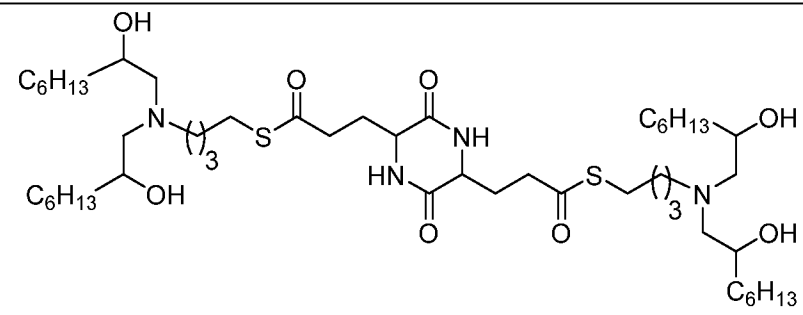
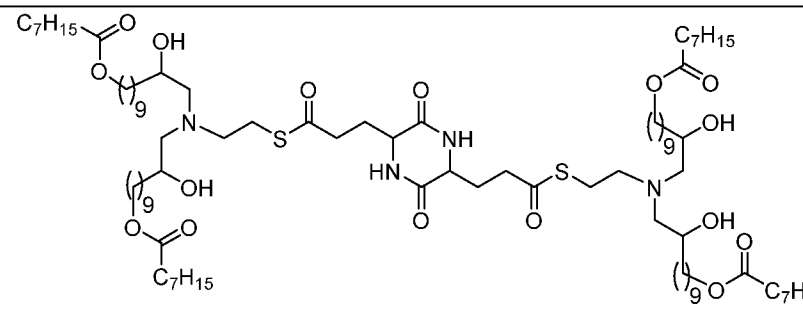
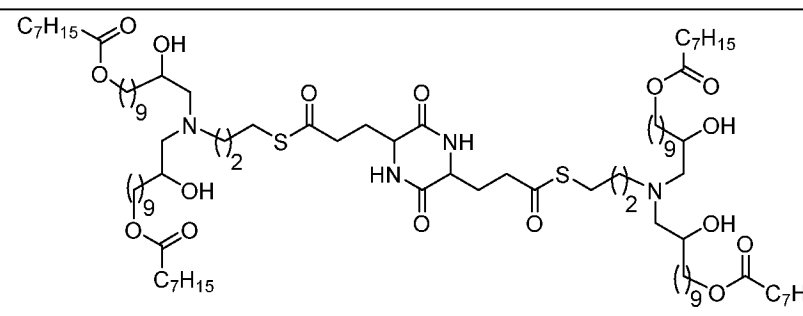
			
№	n	R ³	Структура
61	1	C ₈ H ₁₇	
62	2	C ₈ H ₁₇	

63	3	C ₈ H ₁₇	
64	1	C ₁₀ H ₂₁	
65	2	C ₁₀ H ₂₁	
66	3	C ₁₀ H ₂₁	
67	1	C ₁₂ H ₂₅	

68	2	$C_{12}H_{25}$	
69	3	$C_{12}H_{25}$	
70	1	$C_{14}H_{29}$	
71	2	$C_{14}H_{29}$	
72	3	$C_{14}H_{29}$	

73	1	$C_{16}H_{33}$	
74	2	$C_{16}H_{33}$	
75	3	$C_{16}H_{33}$	
76	1	$C_{16}H_{31}$	
77	2	$C_{16}H_{31}$	

78	3	$C_{16}H_{31}$	
79	1	$C_{16}H_{29}$	
80	2	$C_{16}H_{29}$	
81	3	$C_{16}H_{29}$	

82	1	C_6H_{13}	
83	2	C_6H_{13}	
84	3	C_6H_{13}	
85	1	субструктура a	
86	2	субструктура a	

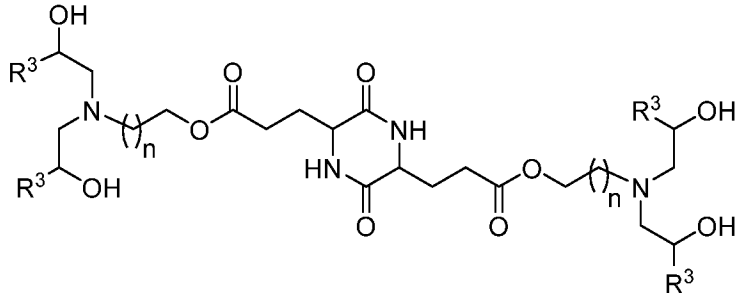
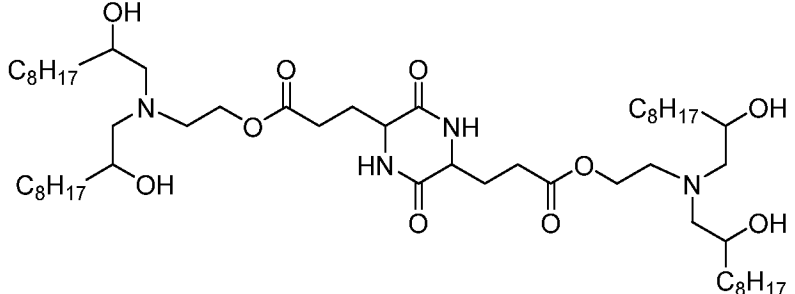
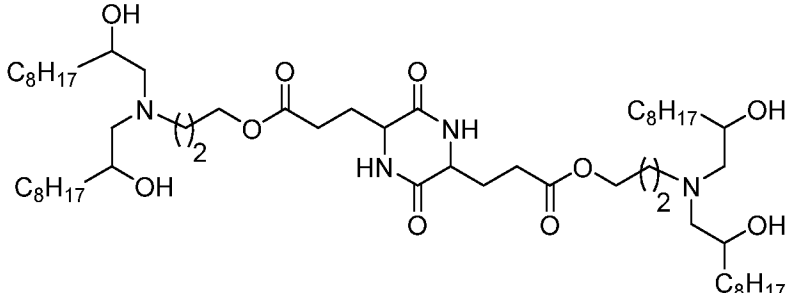
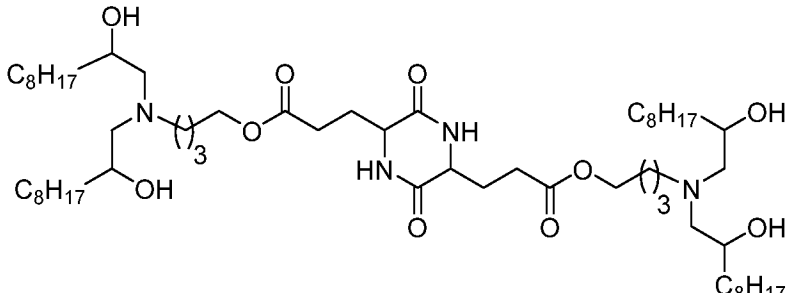
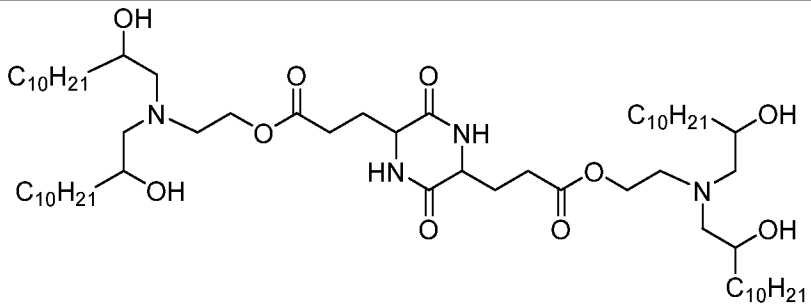
87	3	субструктура a	
88	1	субструктура b	
89	2	субструктура b	
90	3	субструктура b	

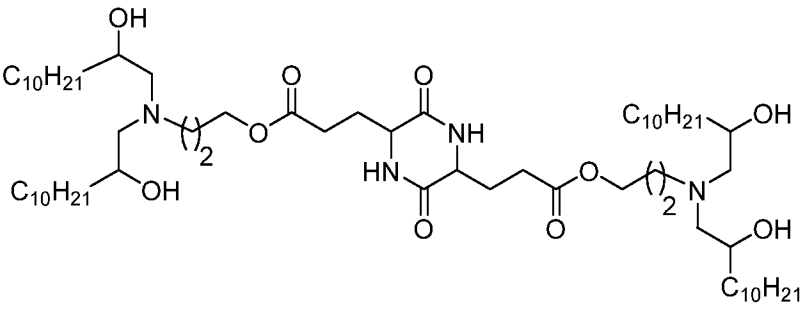
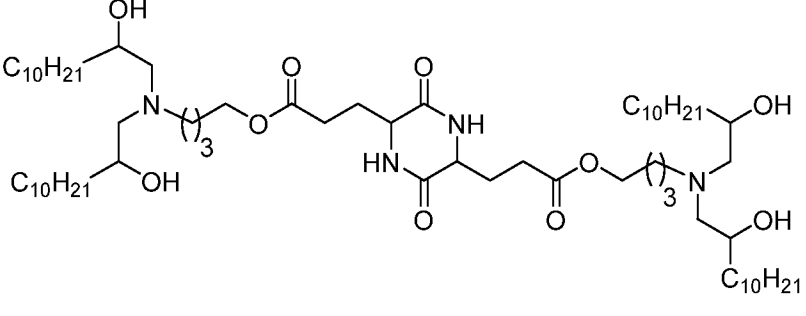
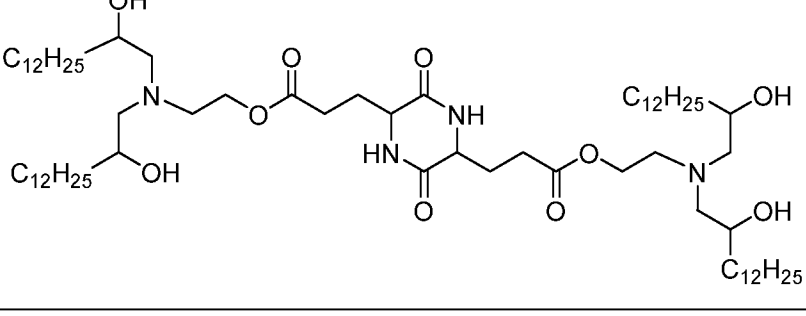
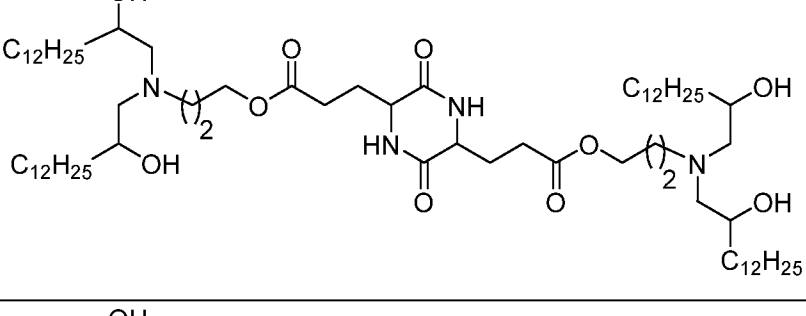
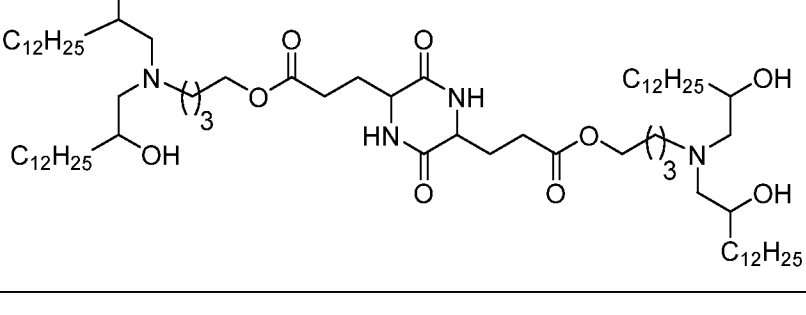
[0421] В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 61.

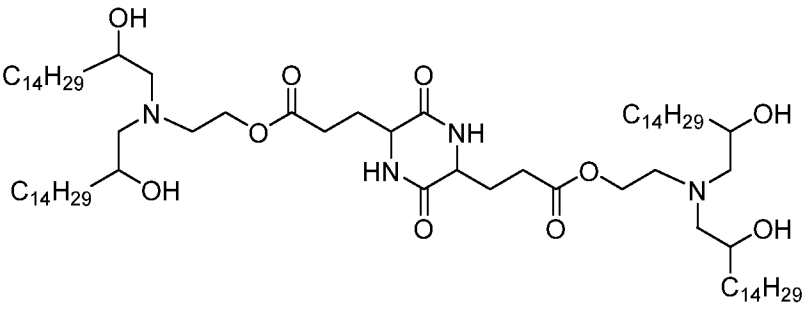
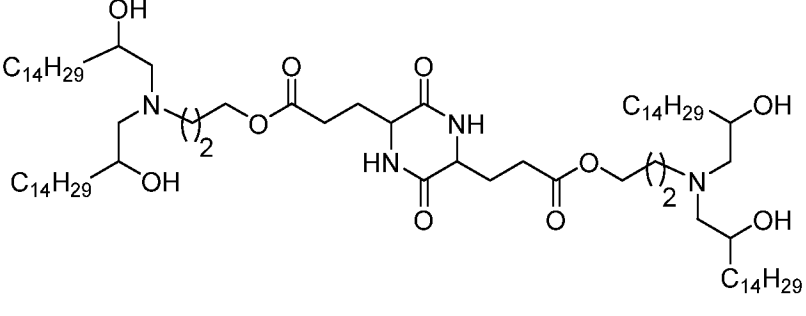
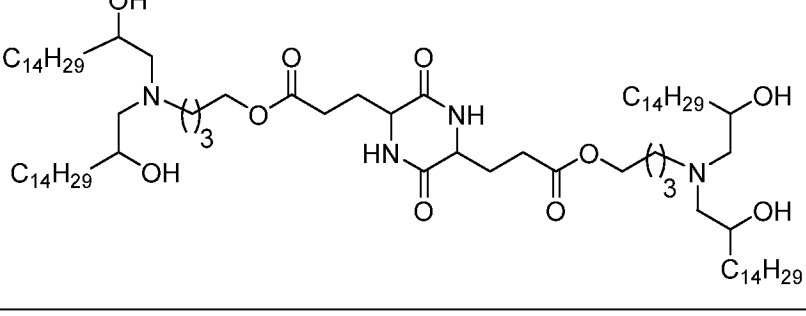
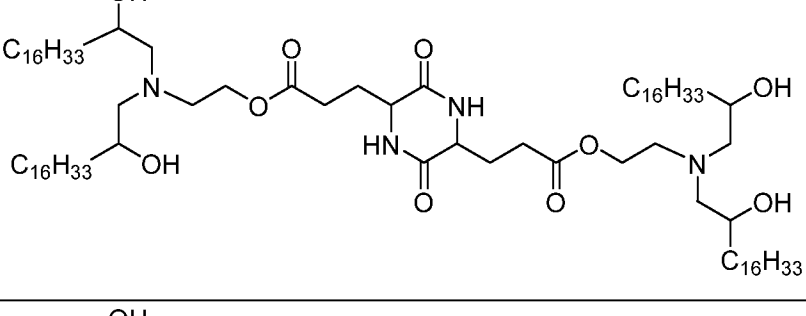
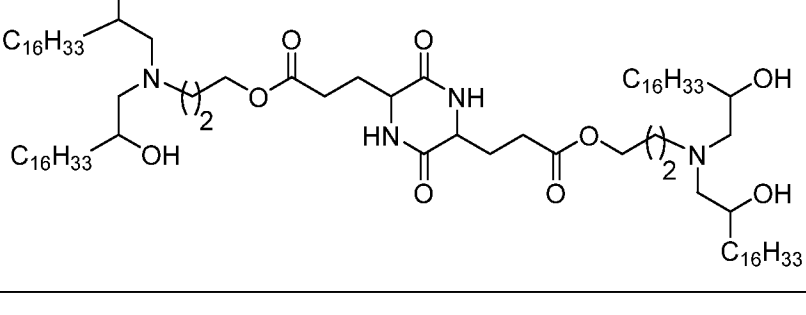
В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 62. В

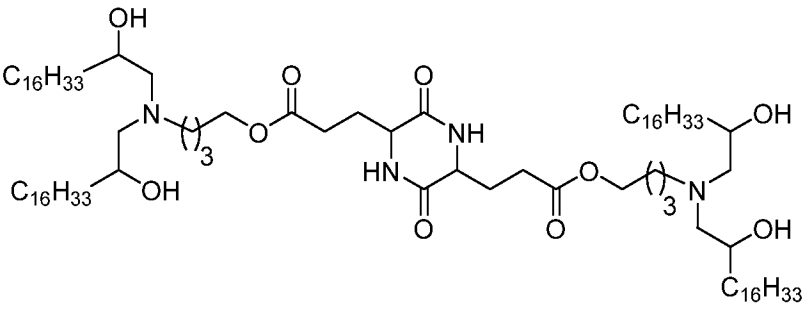
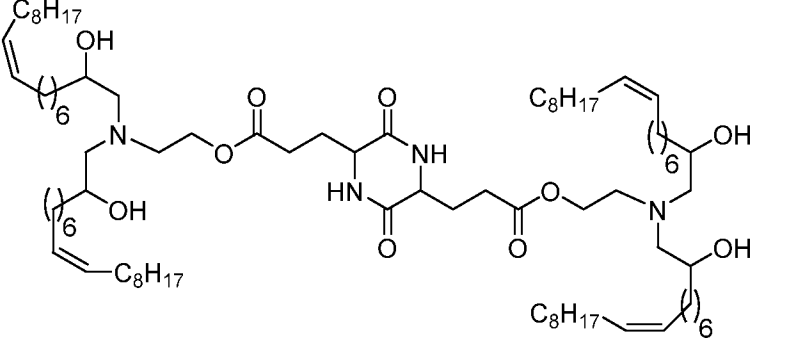
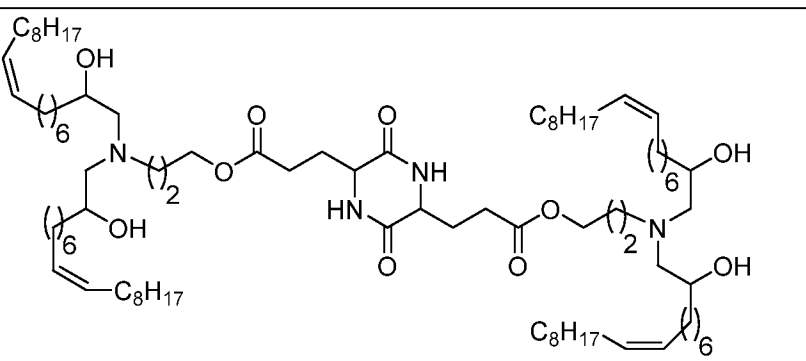
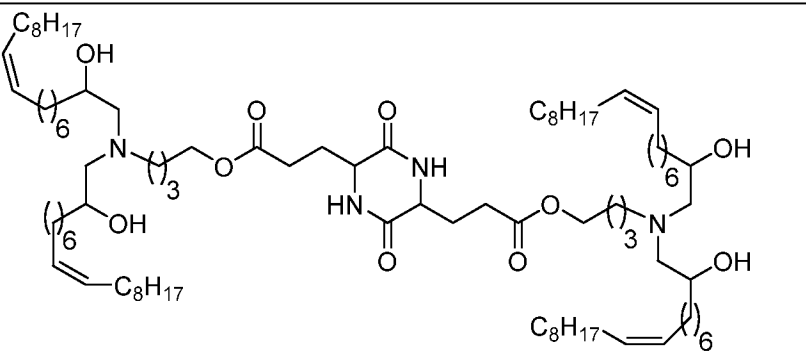
[illegible]

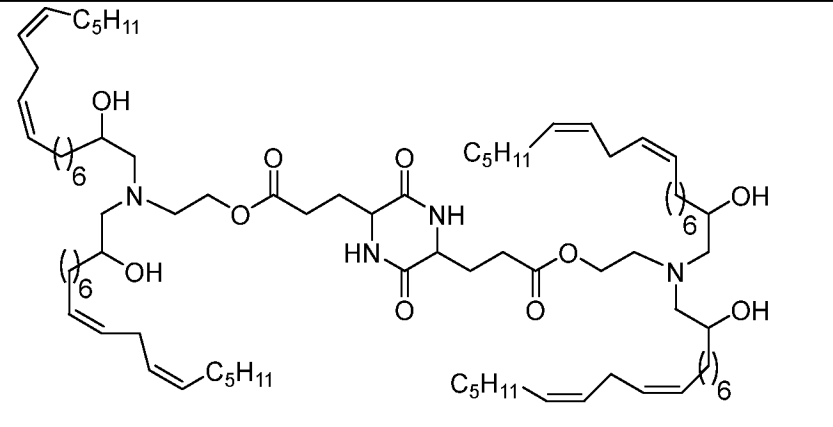
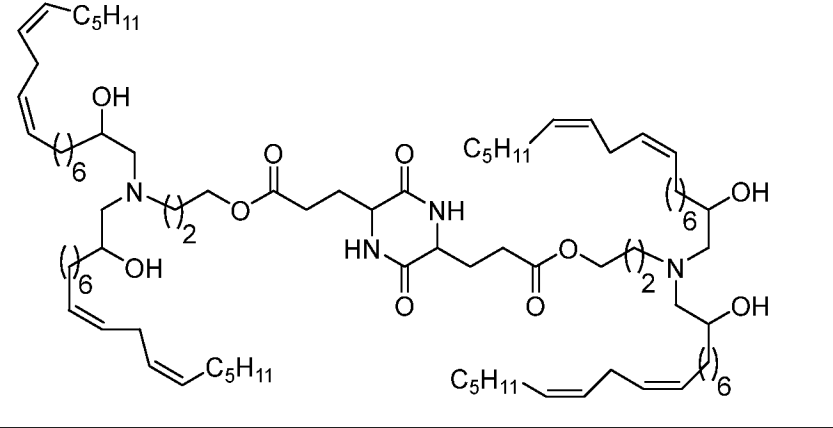
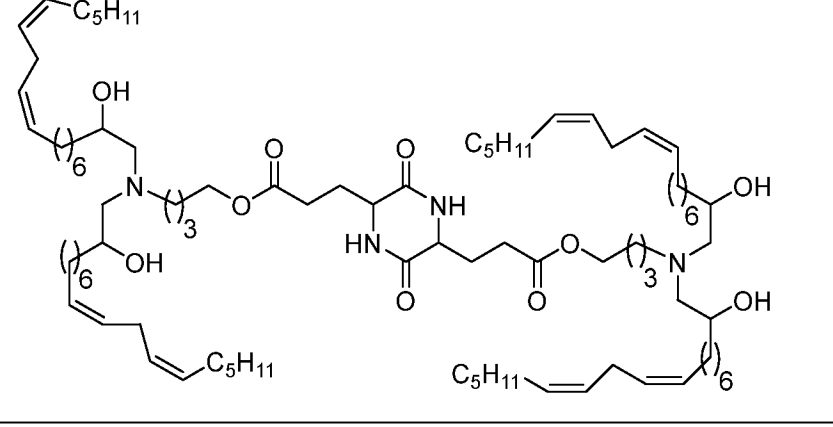
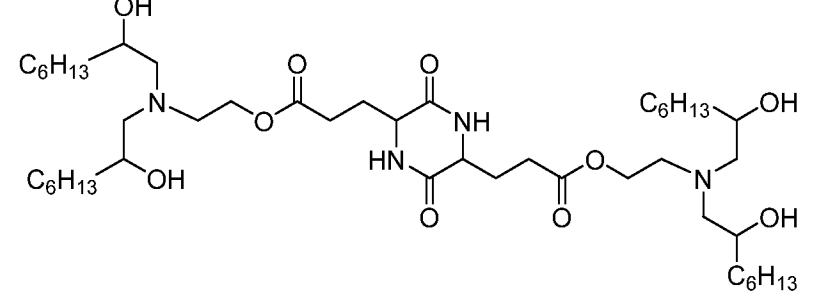
Таблица D. Сложные эфиры сЕЕ

			
№	n	R ³	Структура
91	1	C ₈ H ₁₇	
92	2	C ₈ H ₁₇	
93	3	C ₈ H ₁₇	
94	1	C ₁₀ H ₂₁	

95	2	$C_{10}H_{21}$	
96	3	$C_{10}H_{21}$	
97	1	$C_{12}H_{25}$	
98	2	$C_{12}H_{25}$	
99	3	$C_{12}H_{25}$	

100	1	$C_{14}H_{29}$	
101	2	$C_{14}H_{29}$	
102	3	$C_{14}H_{29}$	
103	1	$C_{16}H_{33}$	
104	2	$C_{16}H_{33}$	

105	3	$C_{16}H_{33}$	
106	1	$C_{16}H_{31}$	
107	2	$C_{16}H_{31}$	
108	3	$C_{16}H_{31}$	

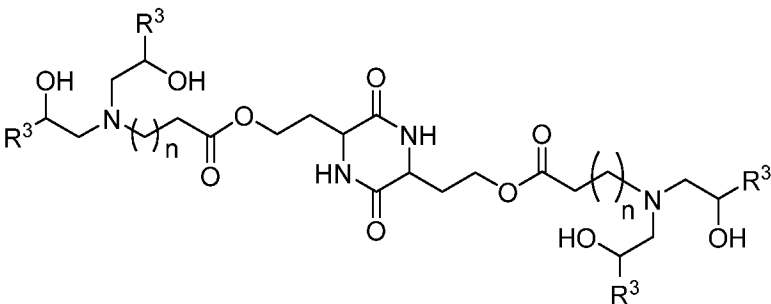
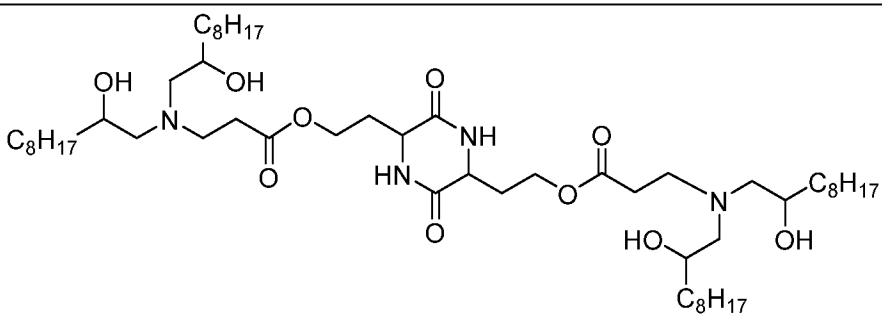
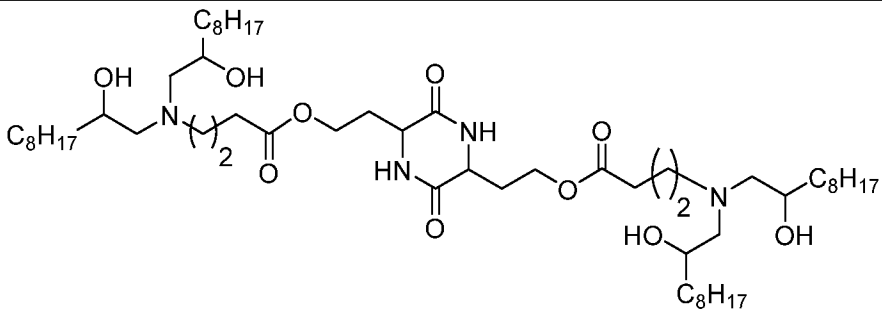
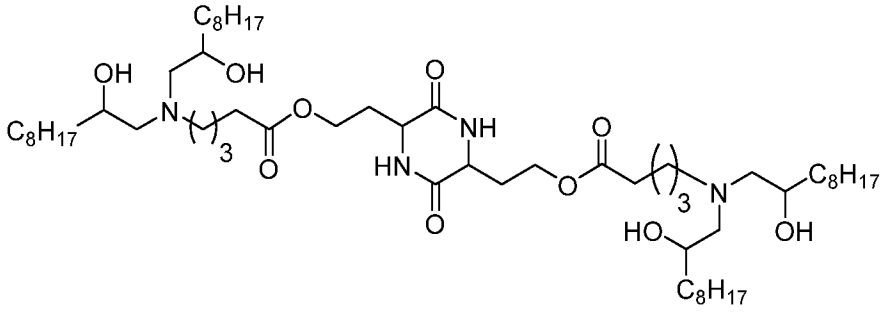
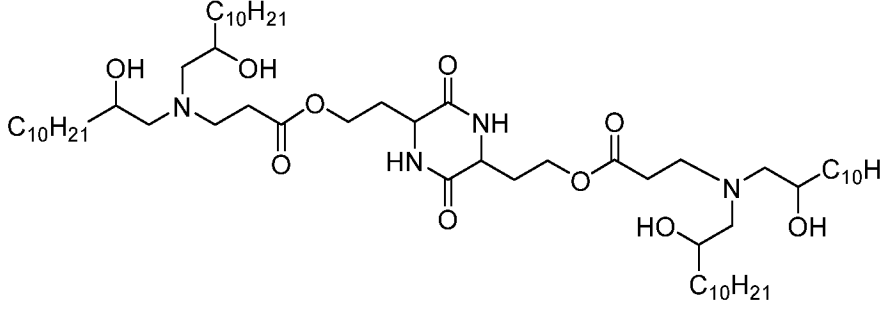
109	1	$C_{16}H_{29}$	
110	2	$C_{16}H_{29}$	
111	3	$C_{16}H_{29}$	
112	1	C_6H_{13}	

113	2	C_6H_{13}	
114	3	C_6H_{13}	
115	1	субструктура a	
116	2	субструктура a	
117	3	субструктура a	

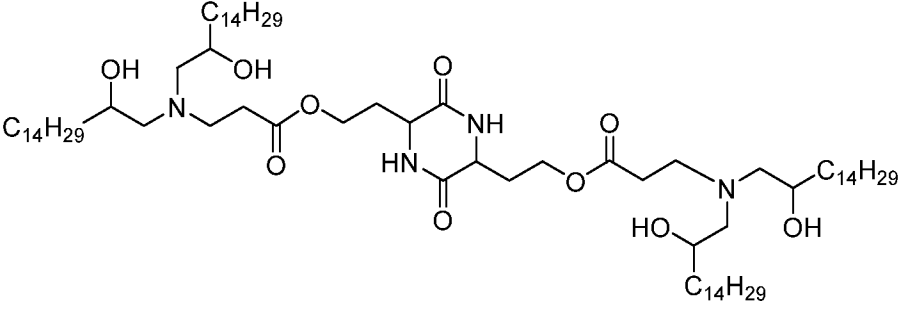
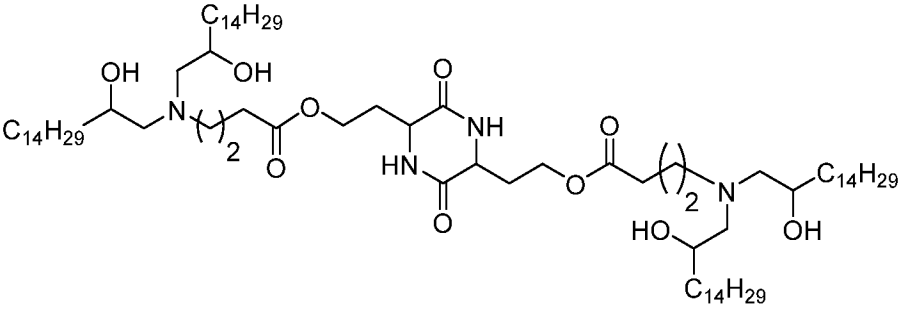
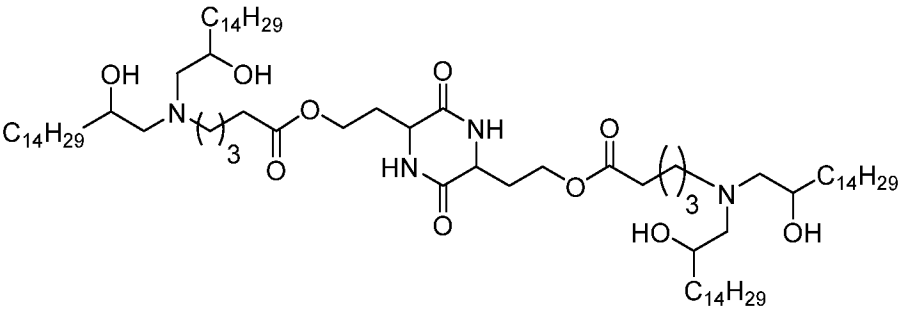
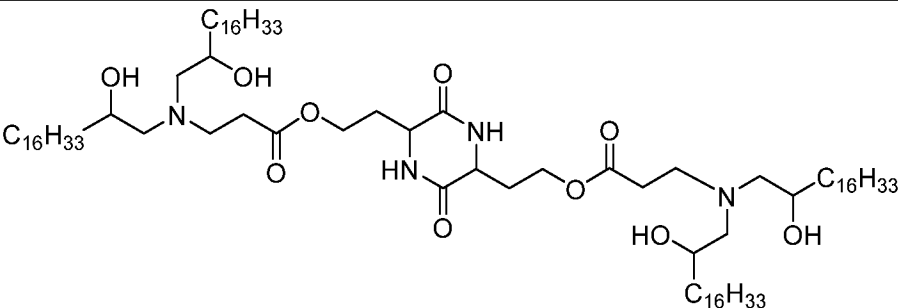
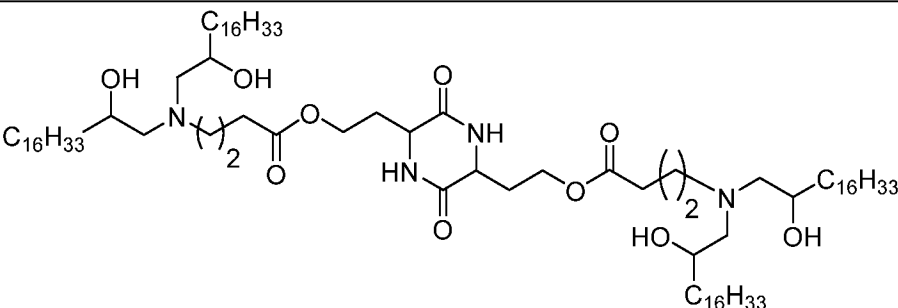
118	1	субструктура b	
119	2	субструктура b	
120	3	субструктура b	

[0422] В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 91. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 92. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 93. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 94. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 95. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 96. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 97. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 98. В

Таблица Е. Липиды на основе гомосерина (сHse)

			
№	n	R ³	Структура
121	1	C ₈ H ₁₇	
122	2	C ₈ H ₁₇	
123	3	C ₈ H ₁₇	
124	1	C ₁₀ H ₂₁	

125	2	$C_{10}H_{21}$	
126	3	$C_{10}H_{21}$	
127	1	$C_{12}H_{25}$	
128	2	$C_{12}H_{25}$	
129	3	$C_{12}H_{25}$	

130	1	$C_{14}H_{29}$	
131	2	$C_{14}H_{29}$	
132	3	$C_{14}H_{29}$	
133	1	$C_{16}H_{33}$	
134	2	$C_{16}H_{33}$	

135	3	$C_{16}H_{33}$	
136	1	$C_{16}H_{31}$	
137	2	$C_{16}H_{31}$	
138	3	$C_{16}H_{31}$	
139	1	$C_{16}H_{29}$	

140	2	$C_{16}H_{29}$	
141	3	$C_{16}H_{29}$	
142	1	C_6H_{13}	
143	2	C_6H_{13}	
144	3	C_6H_{13}	
145	1	субструктура а	

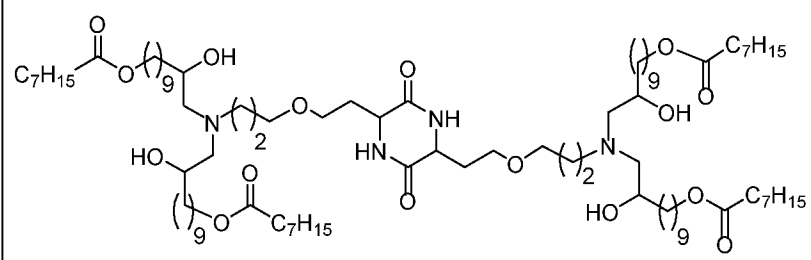
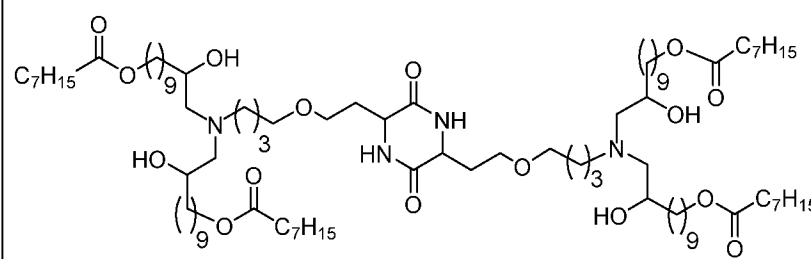
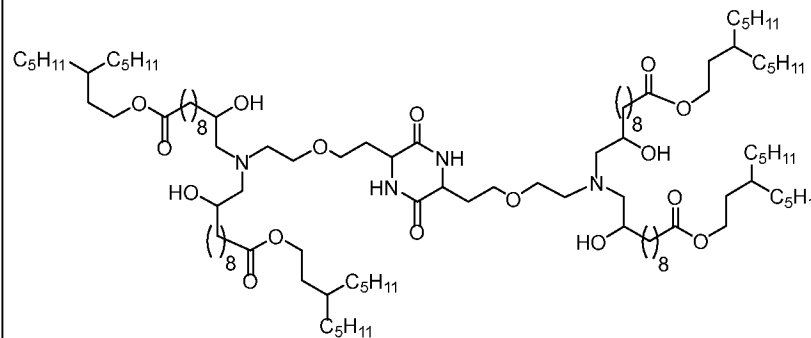
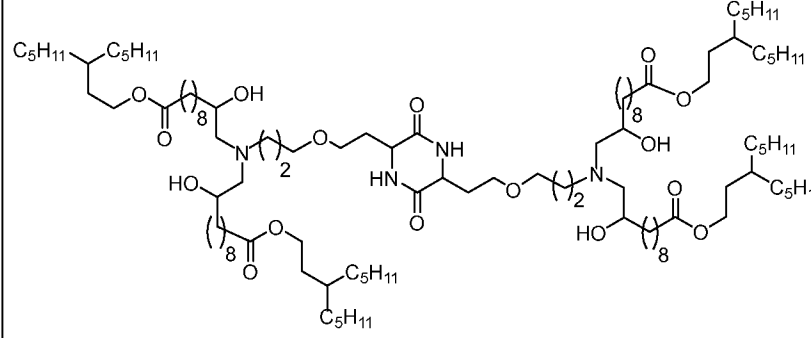
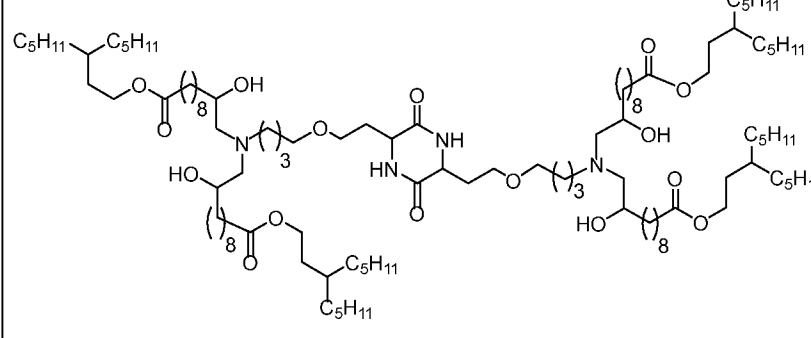
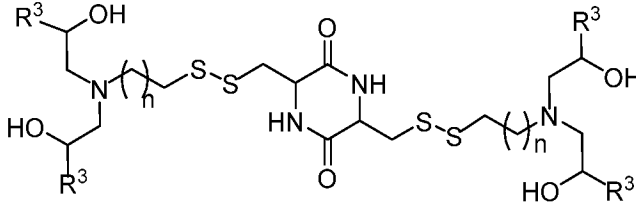
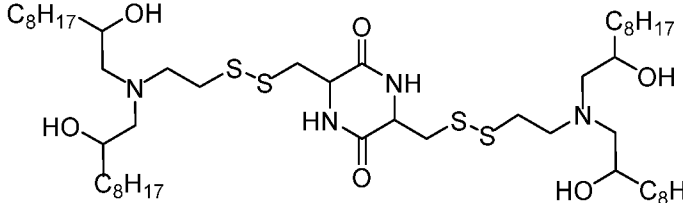
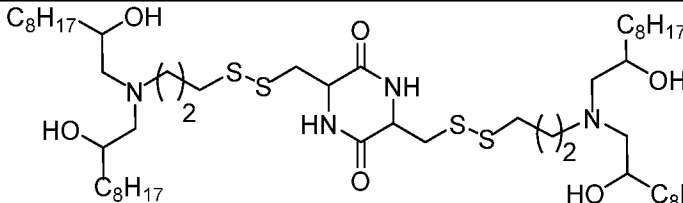
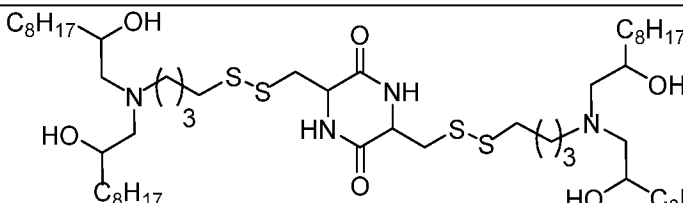
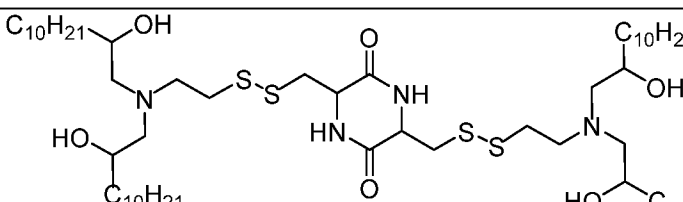
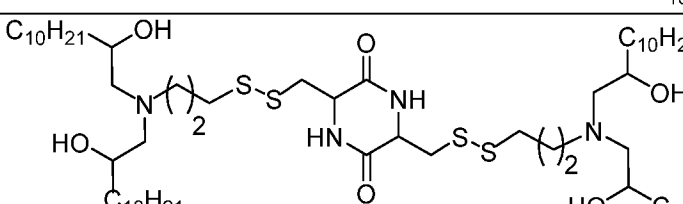
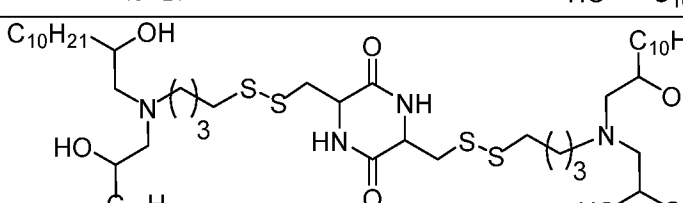
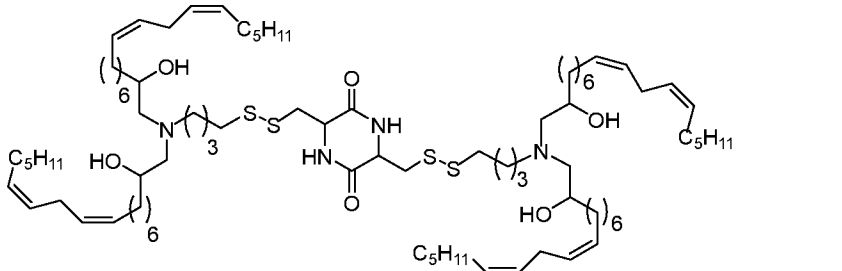
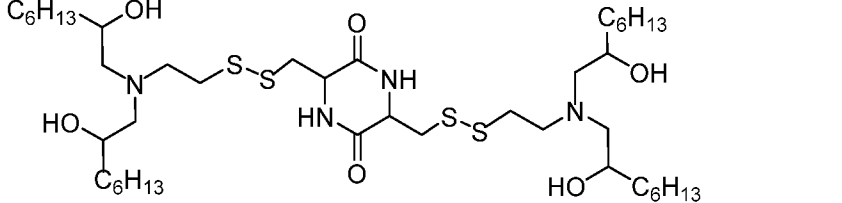
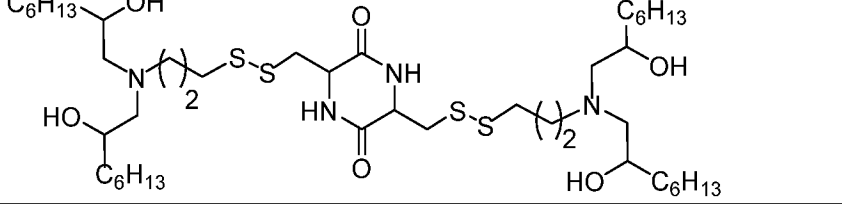
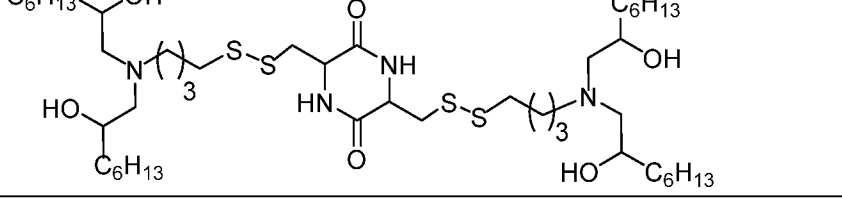
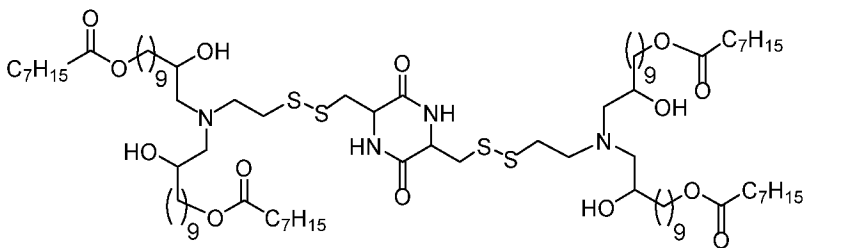
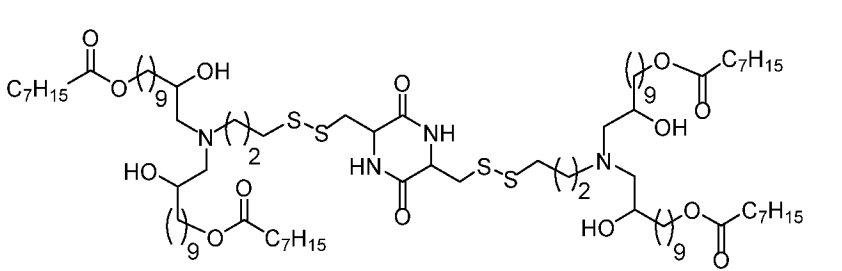
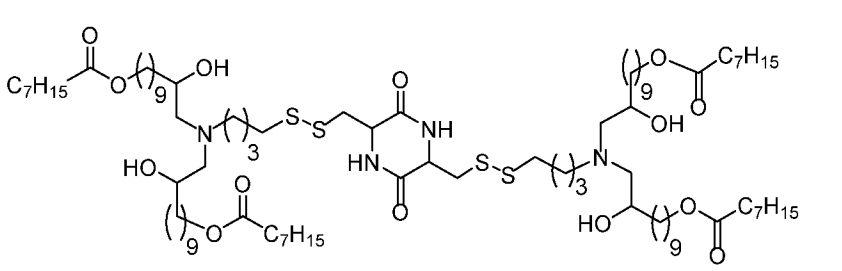
146	2	субструктура а	
147	3	субструктура а	
148	1	субструктура b	
149	2	субструктура b	
150	3	субструктура b	

Таблица F. Дисульфиды сСС

			
№	n	R ³	Структура
151	1	C ₈ H ₁₇	
152	2	C ₈ H ₁₇	
153	3	C ₈ H ₁₇	
154	1	C ₁₀ H ₂₁	
155	2	C ₁₀ H ₂₁	
156	3	C ₁₀ H ₂₁	

157	1	C ₁₂ H ₂₅	
158	2	C ₁₂ H ₂₅	
159	3	C ₁₂ H ₂₅	
160	1	C ₁₄ H ₂₉	
161	2	C ₁₄ H ₂₉	
162	3	C ₁₄ H ₂₉	
163	1	C ₁₆ H ₃₃	
164	2	C ₁₆ H ₃₃	

165	3	$C_{16}H_{33}$	
166	1	$C_{16}H_{31}$	
167	2	$C_{16}H_{31}$	
168	3	$C_{16}H_{31}$	
169	1	$C_{16}H_{29}$	
170	2	$C_{16}H_{29}$	

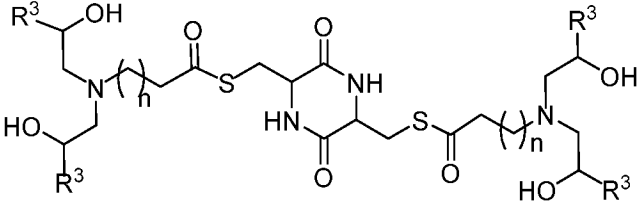
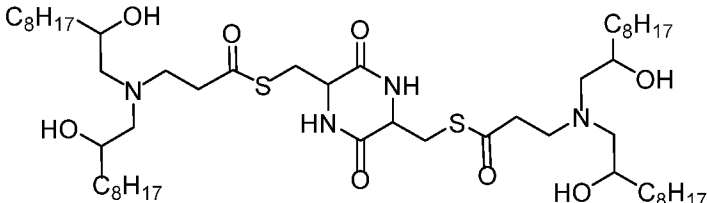
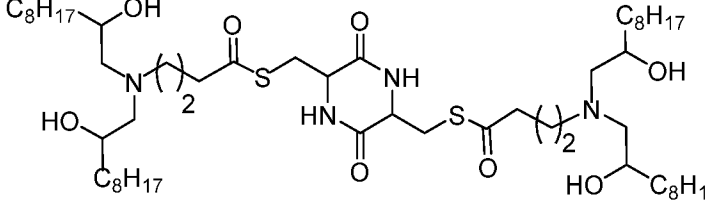
171	3	$C_{16}H_{29}$	
172	1	C_6H_{13}	
173	2	C_6H_{13}	
174	3	C_6H_{13}	
175	1	субструктура а	
176	2	субструктура а	
177	3	субструктура а	

178	1	субструктура b	
179	2	субструктура b	
180	3	субструктура b	

[0424] В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 151. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 152. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 153. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 154. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 155. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 156. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 157. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 158. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 159. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 160. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 161. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 162. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 163. В

вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 164. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 165. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 166. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 167. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 168. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 169. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 170. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 171. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 172. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 173. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 174. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 175. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 176. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 177. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 178. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 179. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 180.

Таблица G. Тиоэфиры сСС

			
№	n	R ³	Структура
181	1	C ₈ H ₁₇	
182	2	C ₈ H ₁₇	

183	3	C_8H_{17}	
184	1	$C_{10}H_{21}$	
185	2	$C_{10}H_{21}$	
186	3	$C_{10}H_{21}$	
187	1	$C_{12}H_{25}$	
188	2	$C_{12}H_{25}$	
189	3	$C_{12}H_{25}$	
190	1	$C_{14}H_{29}$	

191	2	$C_{14}H_{29}$	
192	3	$C_{14}H_{29}$	
193	1	$C_{16}H_{33}$	
194	2	$C_{16}H_{33}$	
195	3	$C_{16}H_{33}$	
196	1	$C_{16}H_{31}$	
197	2	$C_{16}H_{31}$	

198	3	$C_{16}H_{31}$	
199	1	$C_{16}H_{29}$	
200	2	$C_{16}H_{29}$	
201	3	$C_{16}H_{29}$	
202	1	C_6H_{13}	
203	2	C_6H_{13}	

204	3	C_6H_{13}	
205	1	субструктура a	
206	2	субструктура a	
207	3	субструктура a	
208	1	субструктура b	
209	2	субструктура b	

вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 207. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 208. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 209. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 210.

Таблица Н. Сложные эфиры cSS

№	n	R ³	Структура
211	1	C ₈ H ₁₇	
212	2	C ₈ H ₁₇	
213	3	C ₈ H ₁₇	
214	1	C ₁₀ H ₂₁	
215	2	C ₁₀ H ₂₁	

216	3	$C_{10}H_{21}$	
217	1	$C_{12}H_{25}$	
218	2	$C_{12}H_{25}$	
219	3	$C_{12}H_{25}$	
220	1	$C_{14}H_{29}$	
221	2	$C_{14}H_{29}$	
222	3	$C_{14}H_{29}$	

223	1	$C_{16}H_{33}$	
224	2	$C_{16}H_{33}$	
225	3	$C_{16}H_{33}$	
226	1	$C_{16}H_{31}$	
227	2	$C_{16}H_{31}$	
228	3	$C_{16}H_{31}$	

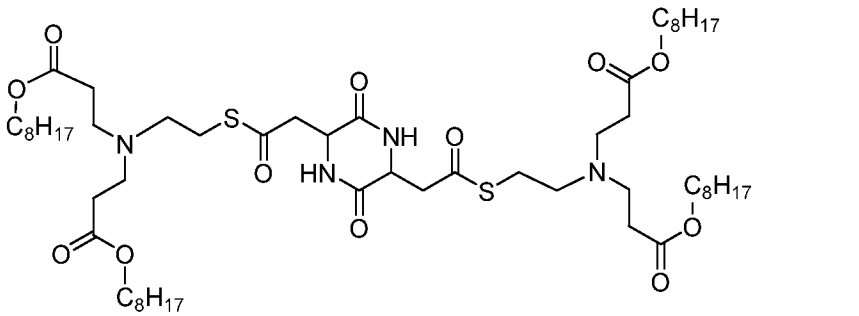
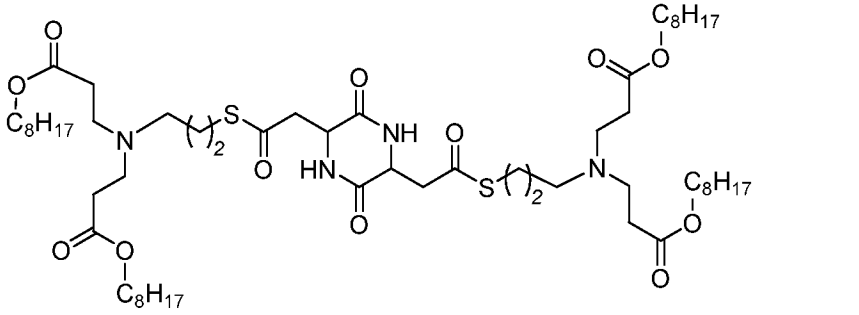
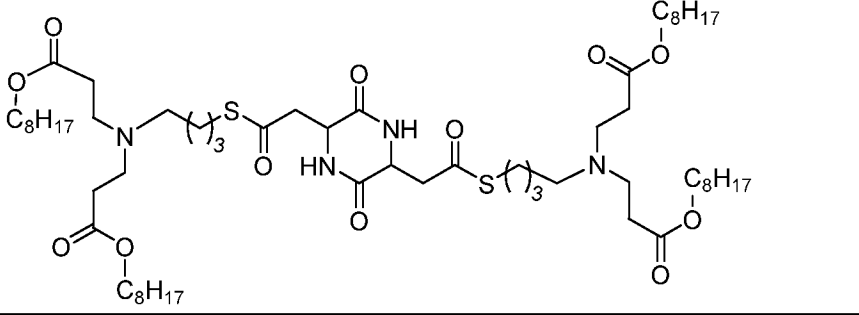
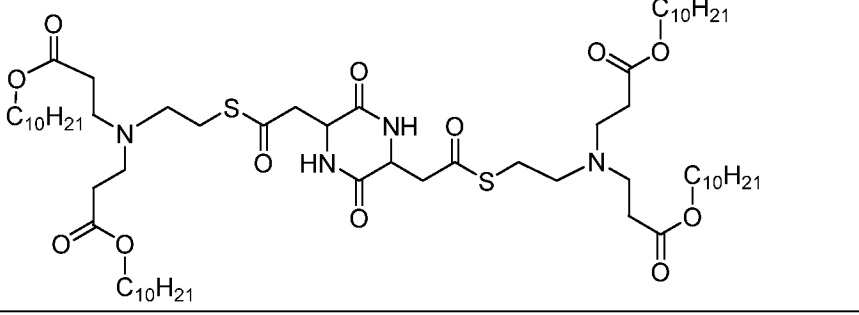
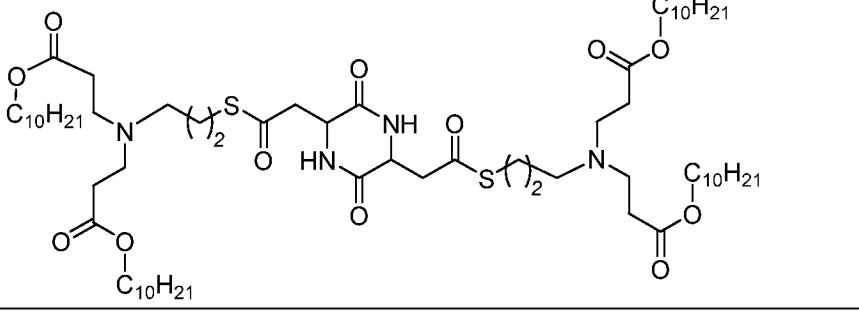
229	1	$C_{16}H_{29}$	
230	2	$C_{16}H_{29}$	
231	3	$C_{16}H_{29}$	
232	1	C_6H_{13}	
233	2	C_6H_{13}	
234	3	C_6H_{13}	

235	1	субструктура a	
236	2	субструктура a	
237	3	субструктура a	
238	1	субструктура b	
239	2	субструктура b	

вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 237. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 238. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 239. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 240.

Таблица I. Тиоэфиры cDD – биоразлагаемые

(III-d-1)			
№	n	R ³	Структура
241	1	C ₆ H ₁₃	
242	2	C ₆ H ₁₃	
243	3	C ₆ H ₁₃	

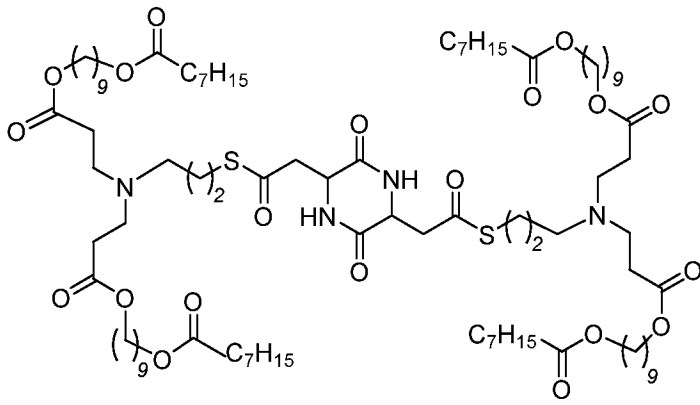
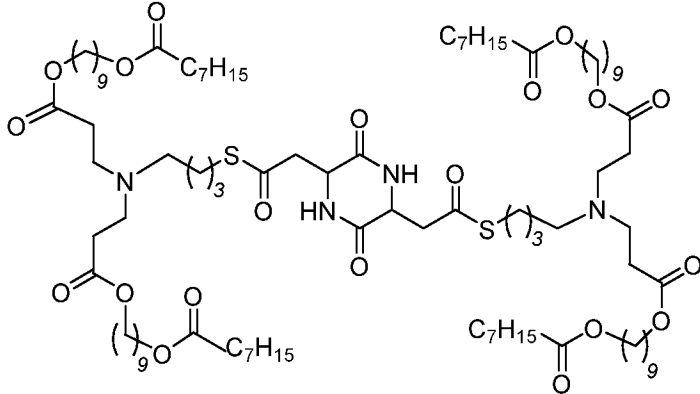
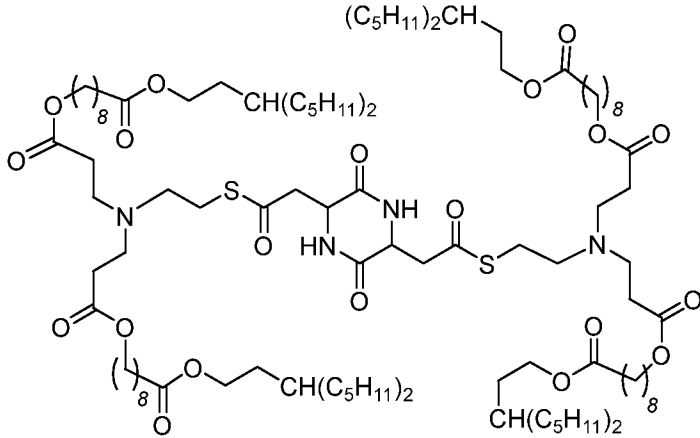
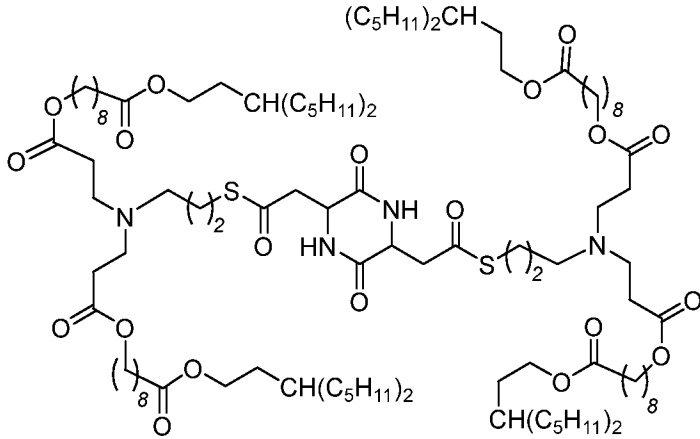
244	1	C_8H_{17}	
245	2	C_8H_{17}	
246	3	C_8H_{17}	
247	1	$C_{10}H_{21}$	
248	2	$C_{10}H_{21}$	

249	3	C ₁₀ H ₂₁	
250	1	C ₁₂ H ₂₅	
251	2	C ₁₂ H ₂₅	
252	3	C ₁₂ H ₂₅	
253	1	C ₁₄ H ₂₉	

254	2	C ₁₄ H ₂₉	
255	3	C ₁₄ H ₂₉	
256	1	C ₁₆ H ₃₃	
257	2	C ₁₆ H ₃₃	
258	3	C ₁₆ H ₃₃	

264	3	$C_{18}H_{33}$	
265	1	$C_{18}H_{35}$	
266	2	$C_{18}H_{35}$	
267	3	$C_{18}H_{35}$	

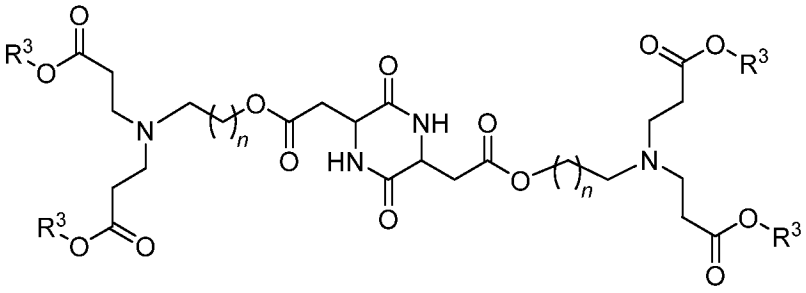
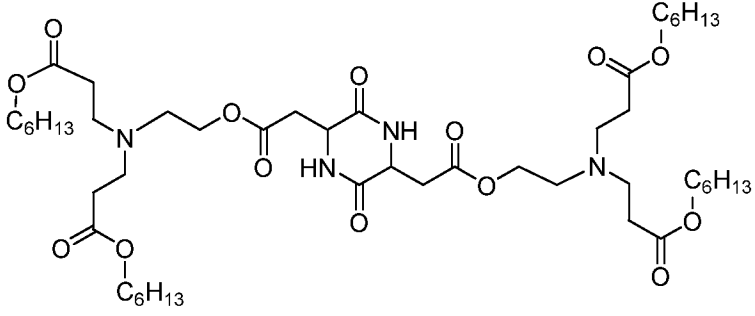
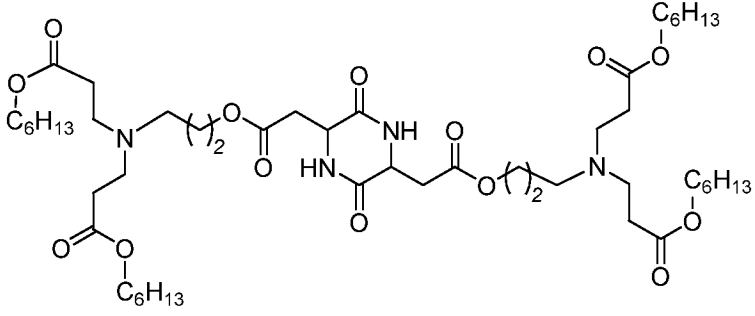
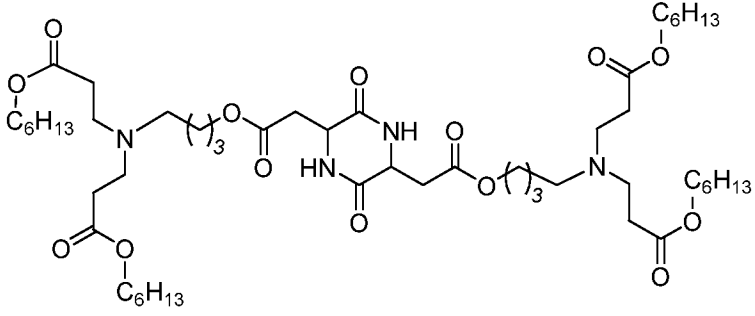
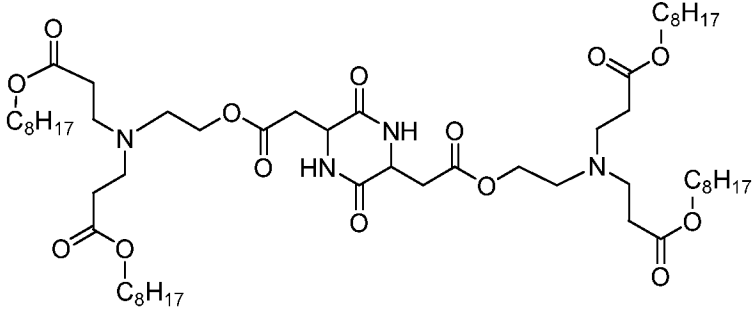
268	1	$C_{18}H_{31}$	
269	2	$C_{18}H_{31}$	
270	3	$C_{18}H_{31}$	
271	1	субструктура a	

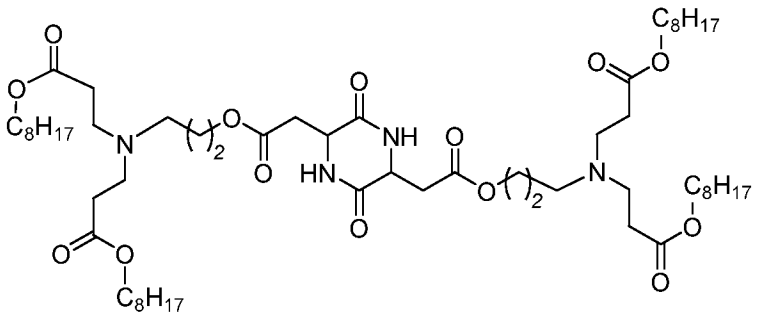
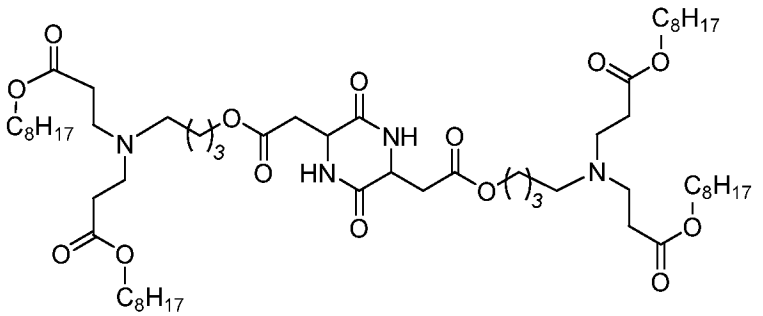
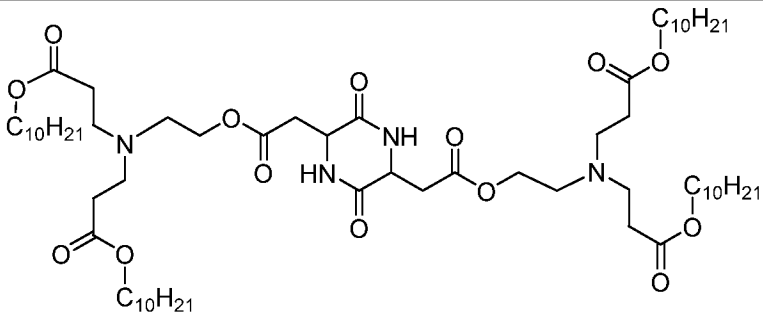
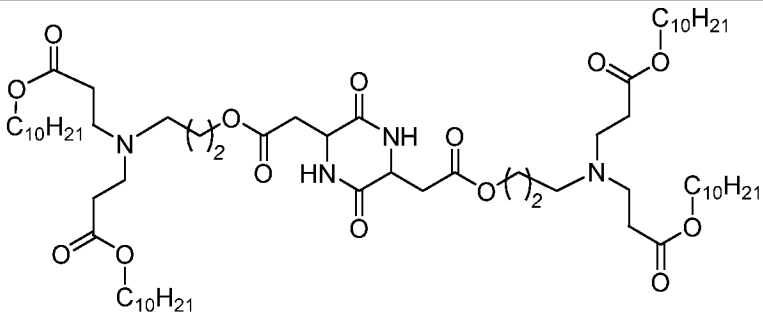
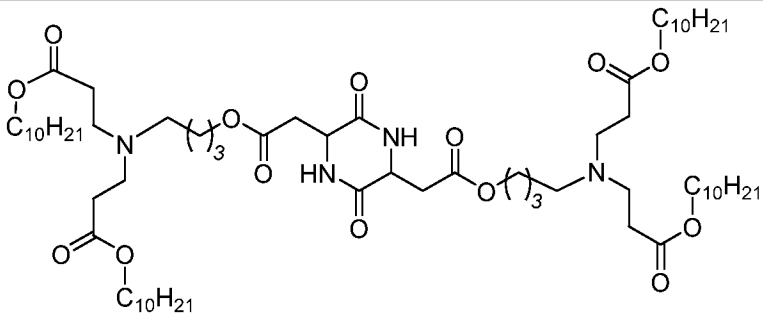
272	2	субструктура a	
273	3	субструктура a	
274	1	субструктура b	
275	2	субструктура b	

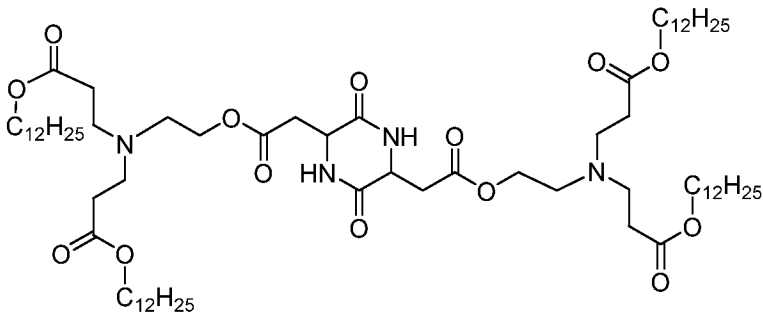
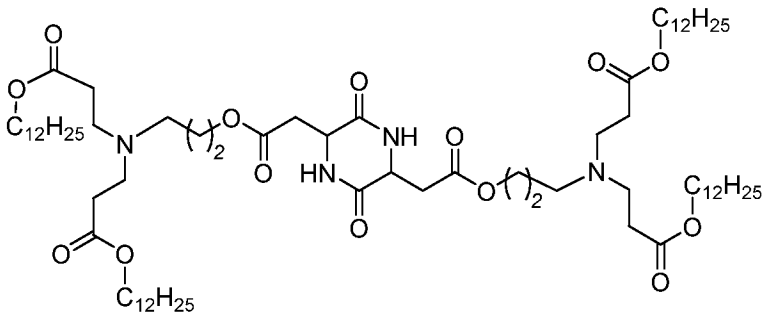
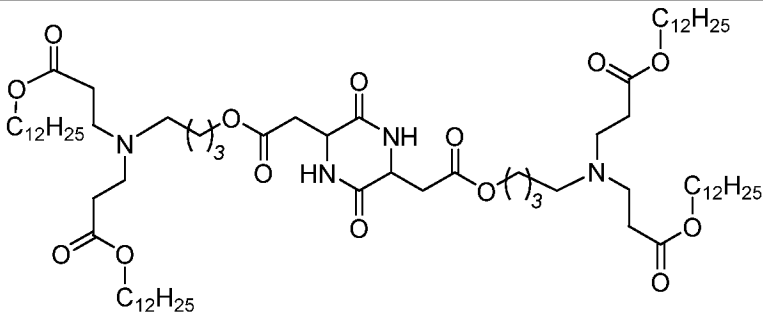
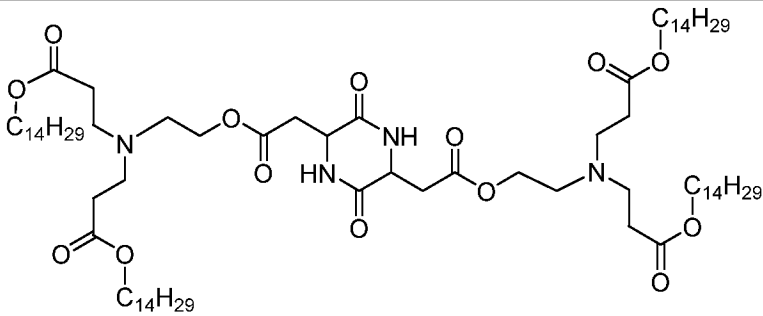
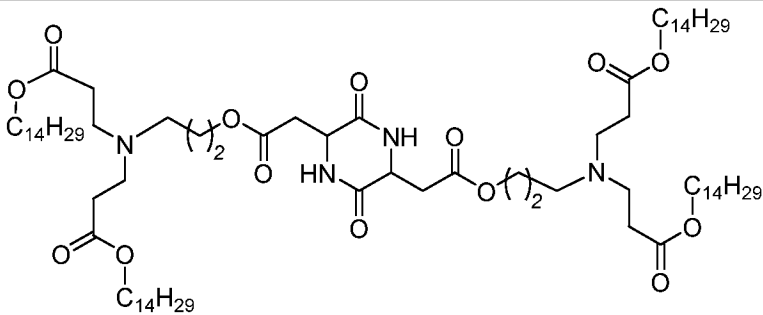
276	3	субструктура b	
277	1	-(C ₇ H ₁₄)- CH(CH ₃) ₂	
278	2	-(C ₇ H ₁₄)- CH(CH ₃) ₂	
279	3	-(C ₇ H ₁₄)- CH(CH ₃) ₂	

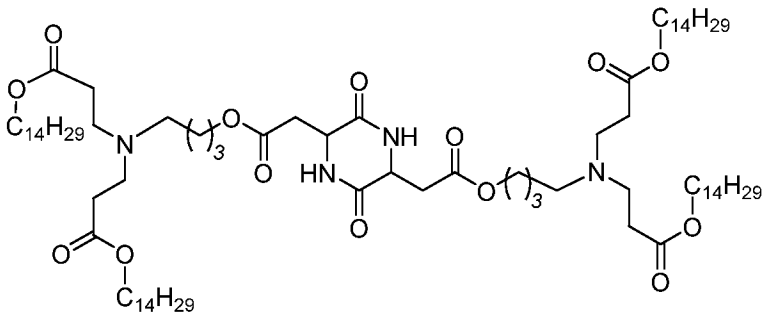
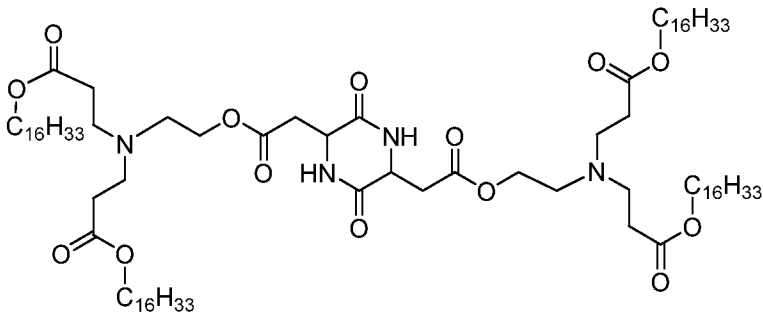
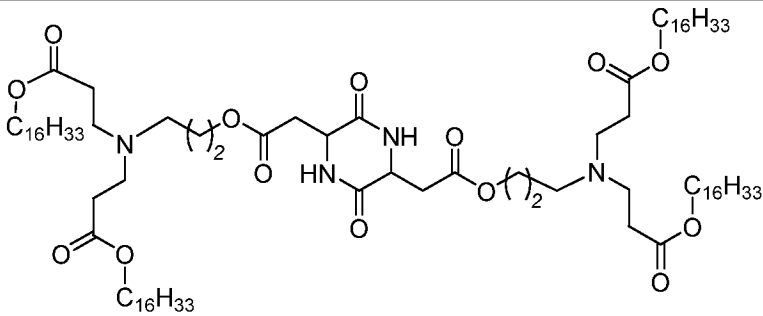
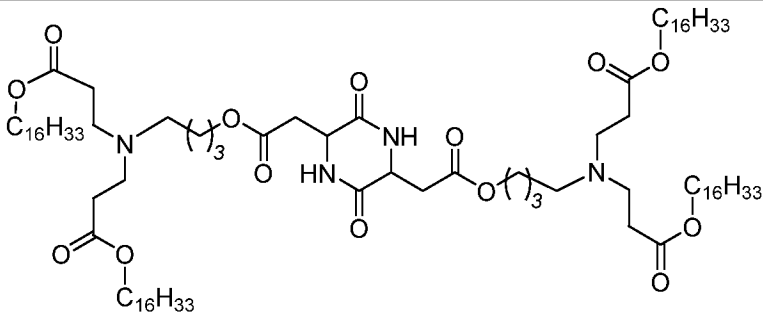
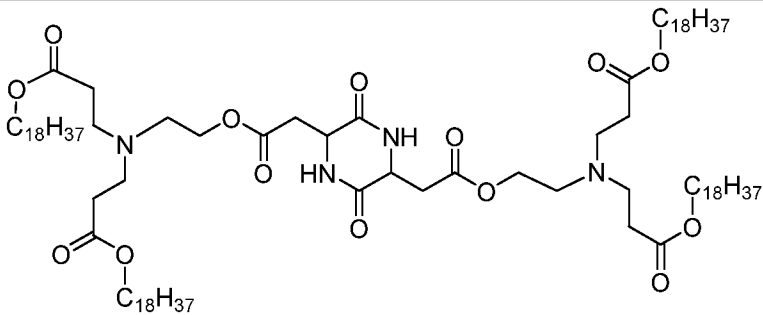
[0427] В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 241. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 242. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 243. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 244. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 245. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 246. В

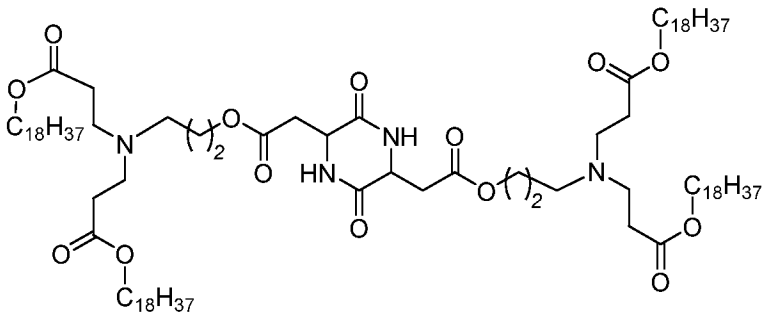
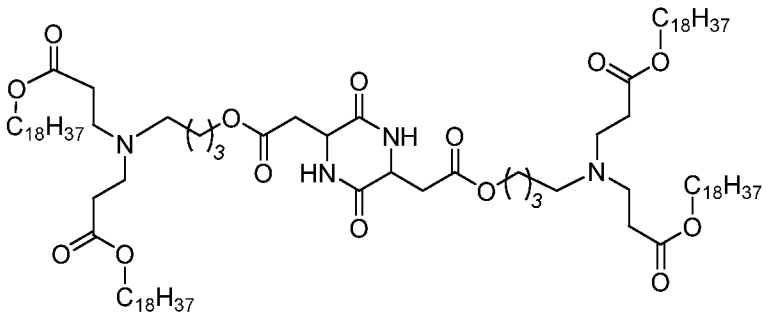
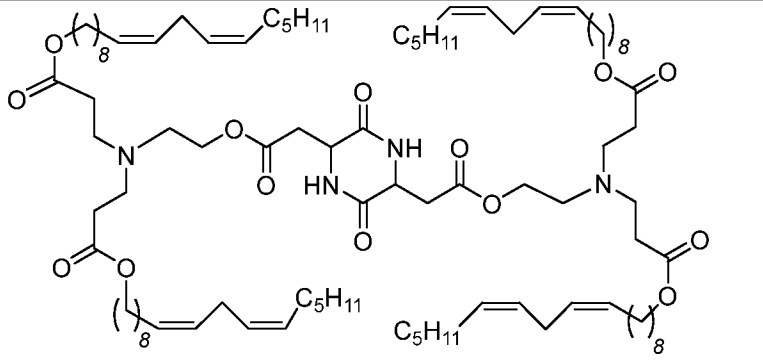
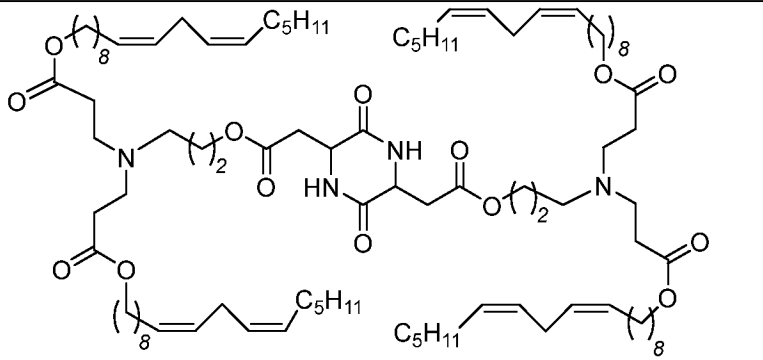
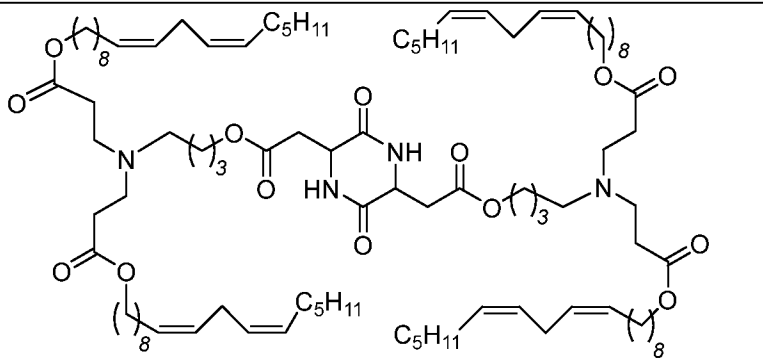
Таблица J. Сложные эфиры cDD – биоразлагаемые

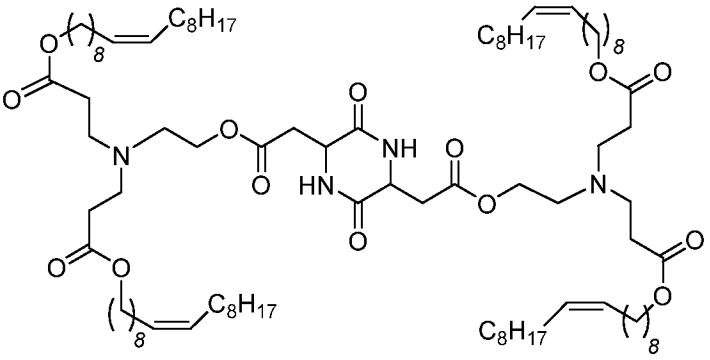
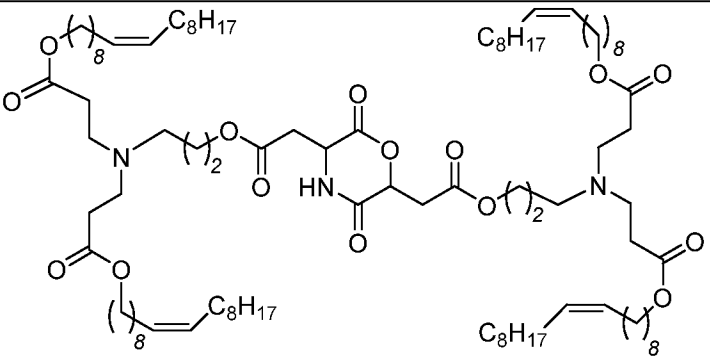
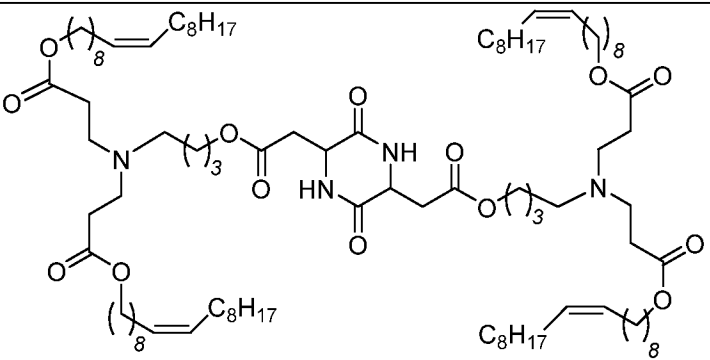
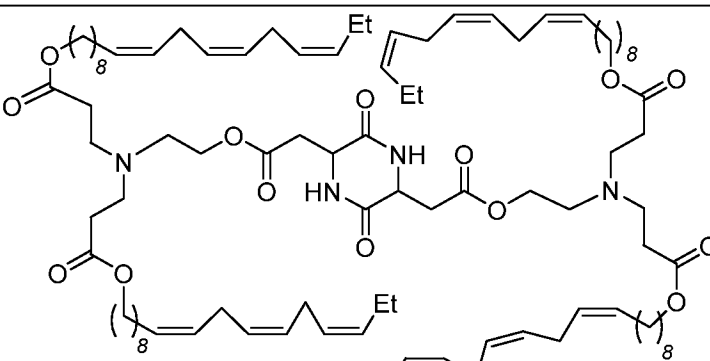
 (III-d-2)			
№	n	R³	Структура
280	1	C ₆ H ₁₃	
281	2	C ₆ H ₁₃	
282	3	C ₆ H ₁₃	
283	1	C ₈ H ₁₇	

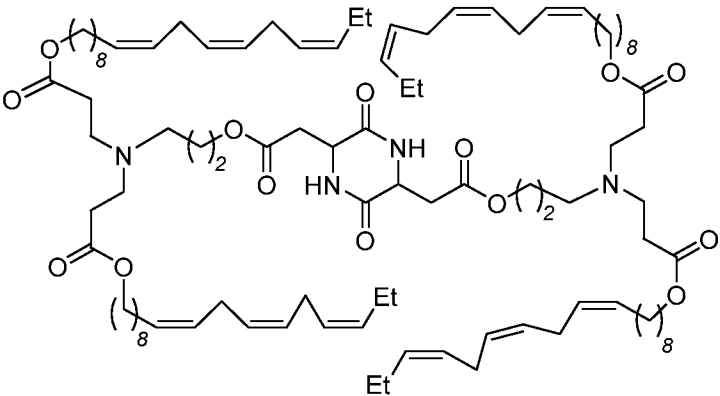
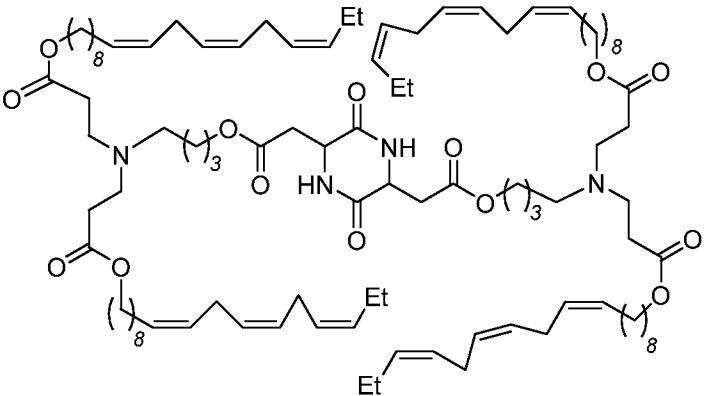
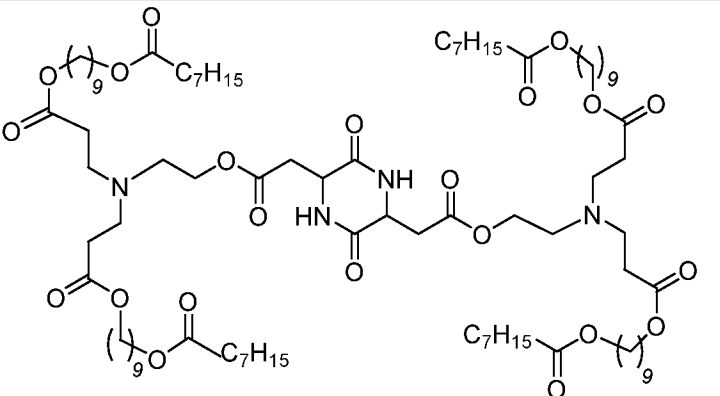
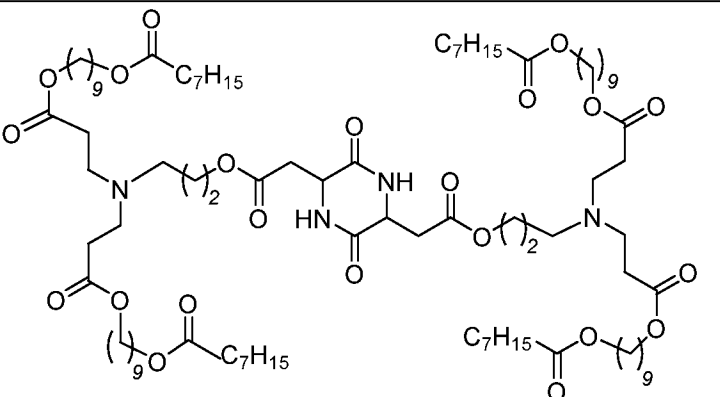
284	2	C_8H_{17}	
285	3	C_8H_{17}	
286	1	$C_{10}H_{21}$	
287	2	$C_{10}H_{21}$	
288	3	$C_{10}H_{21}$	

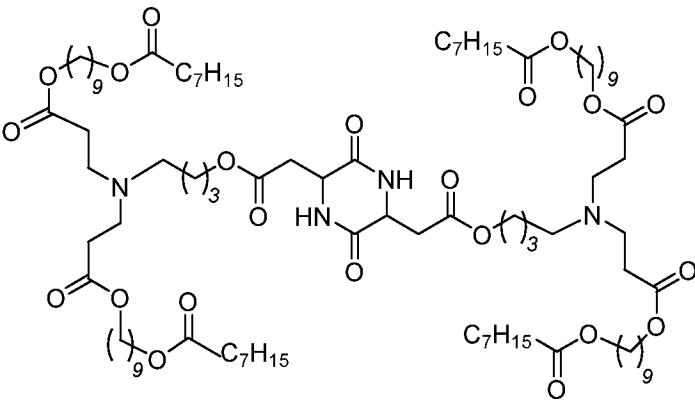
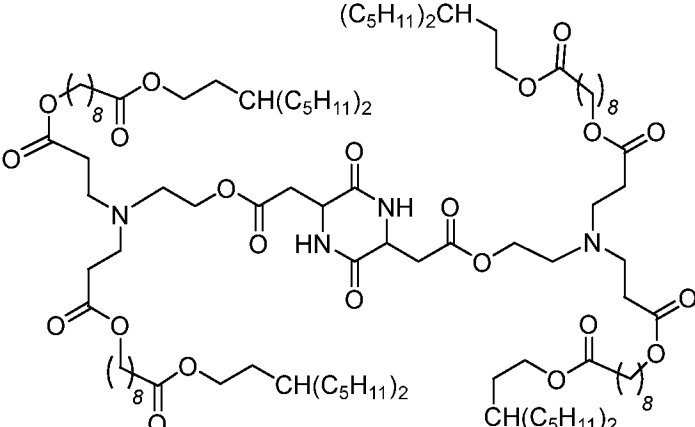
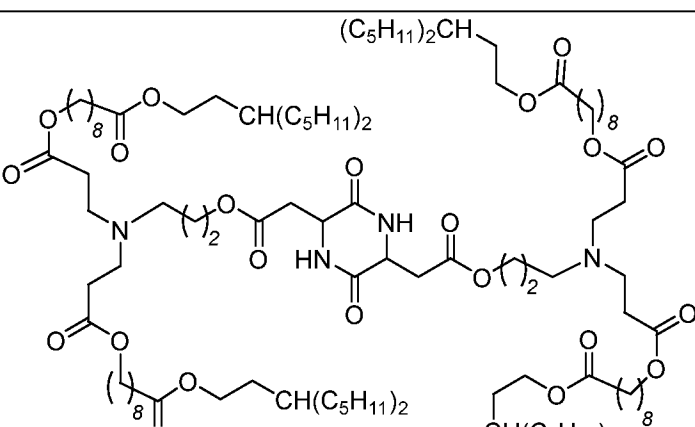
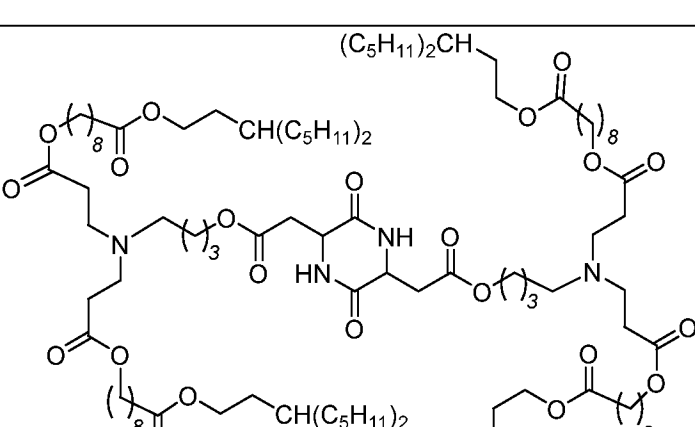
289	1	C ₁₂ H ₂₅	
290	2	C ₁₂ H ₂₅	
291	3	C ₁₂ H ₂₅	
292	1	C ₁₄ H ₂₉	
293	2	C ₁₄ H ₂₉	

294	3	C ₁₄ H ₂₉	
295	1	C ₁₆ H ₃₃	
296	2	C ₁₆ H ₃₃	
297	3	C ₁₆ H ₃₃	
298	1	C ₁₈ H ₃₇	

299	2	$C_{18}H_{37}$	
300	3	$C_{18}H_{37}$	
301	1	$C_{18}H_{33}$	
302	2	$C_{18}H_{33}$	
303	3	$C_{18}H_{33}$	

304	1	$C_{18}H_{35}$	
305	2	$C_{18}H_{35}$	
306	3	$C_{18}H_{35}$	
307	1	$C_{18}H_{31}$	

308	2	$C_{18}H_{31}$	
309	3	$C_{18}H_{31}$	
310	1	субструктура a	
311	2	субструктура a	

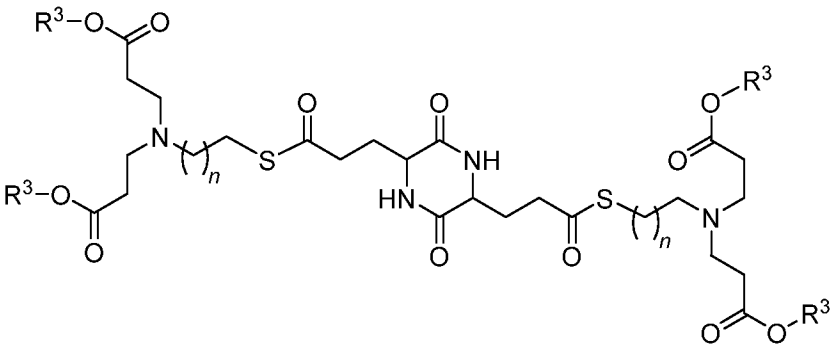
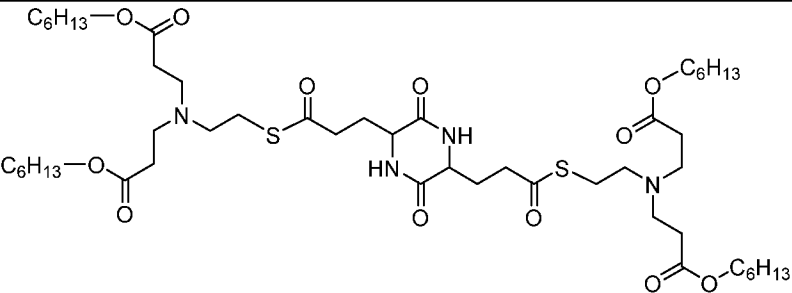
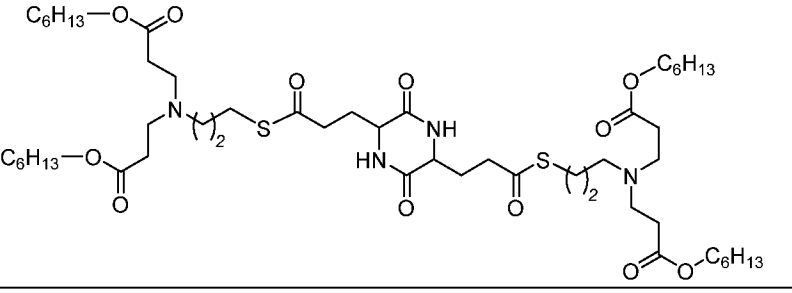
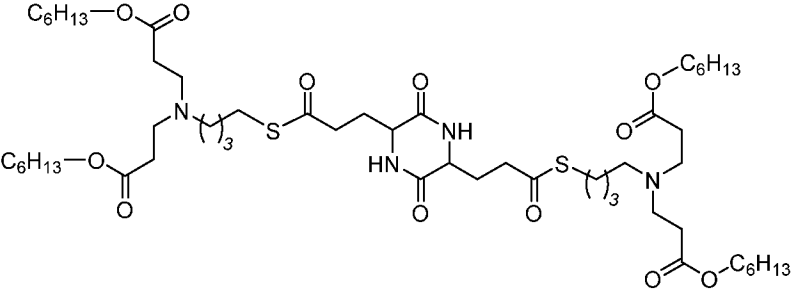
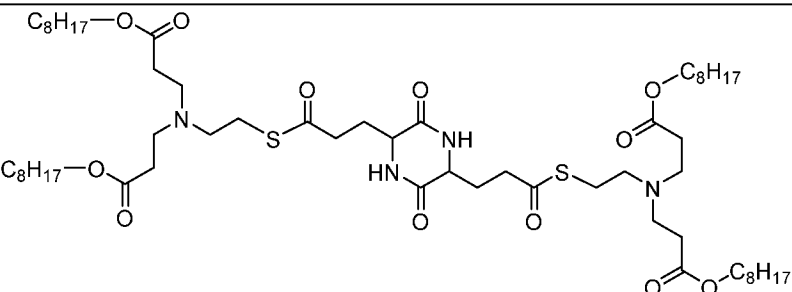
312	3	субструктура a	
313	1	субструктура b	
314	2	субструктура b	
315	3	субструктура b	

316	1	$-(C_7H_{14})-$ $CH(CH_3)_2$	
317	2	$-(C_7H_{14})-$ $CH(CH_3)_2$	
318	3	$-(C_7H_{14})-$ $CH(CH_3)_2$	

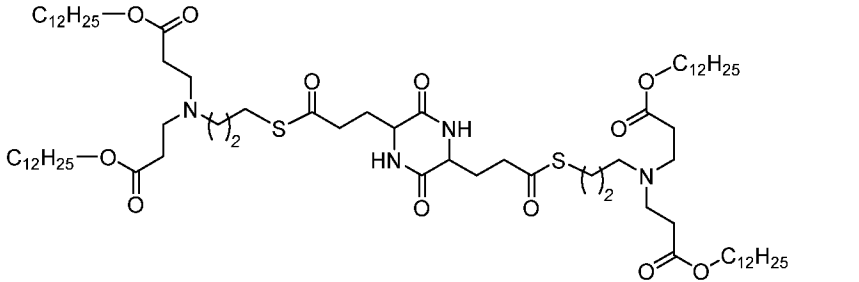
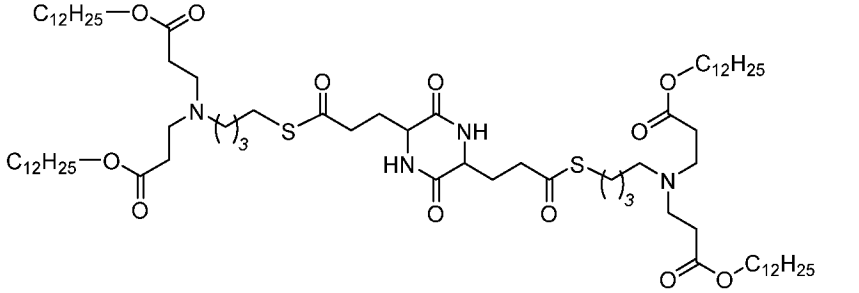
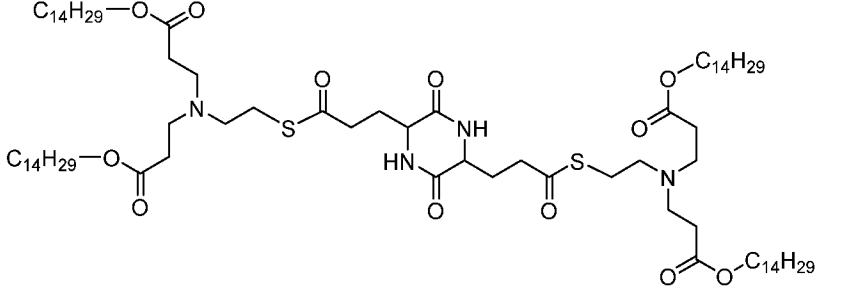
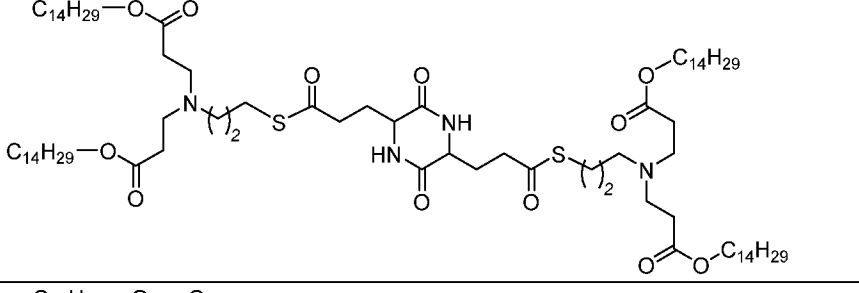
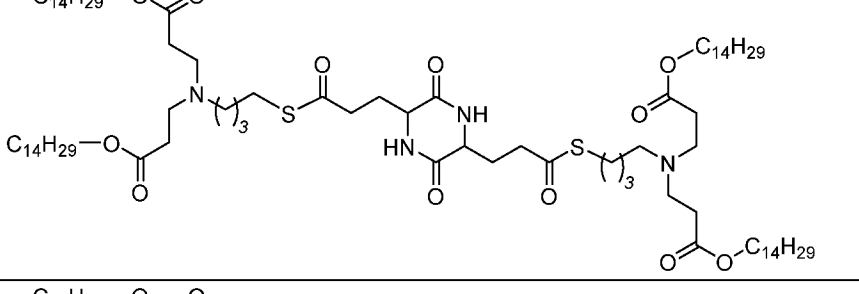
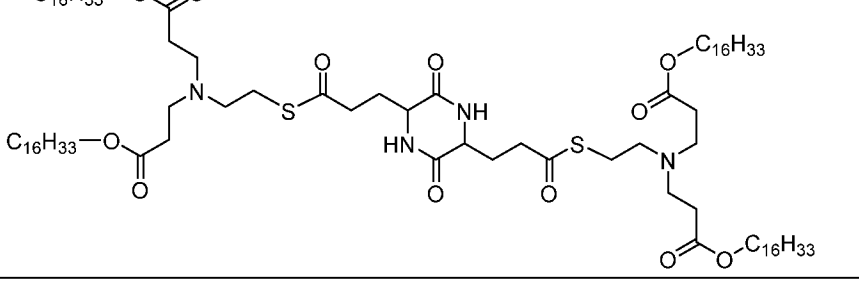
[0428] В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 280. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 281. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 282. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 283. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 284. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 285. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 286. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 287. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 288. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 289. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 290. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 291. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 292. В

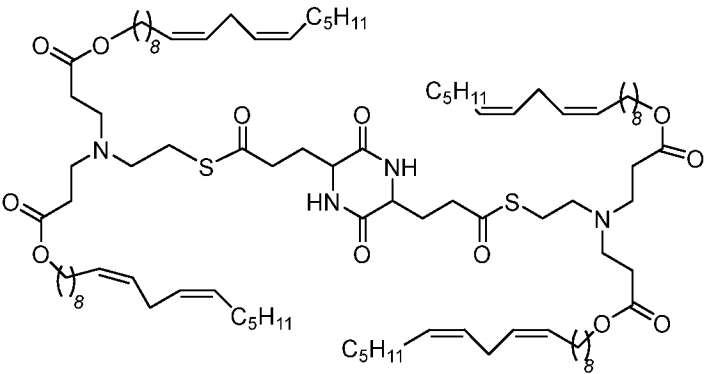
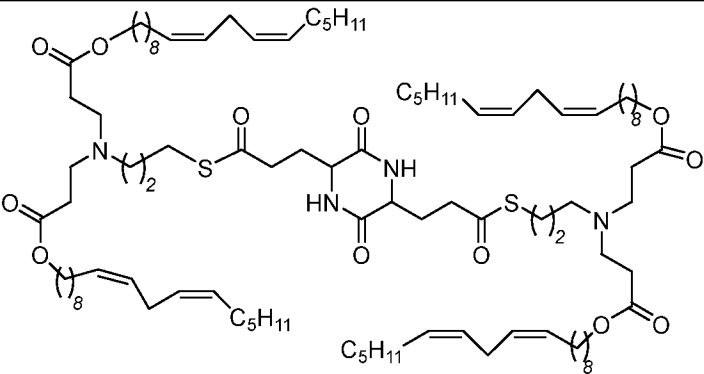
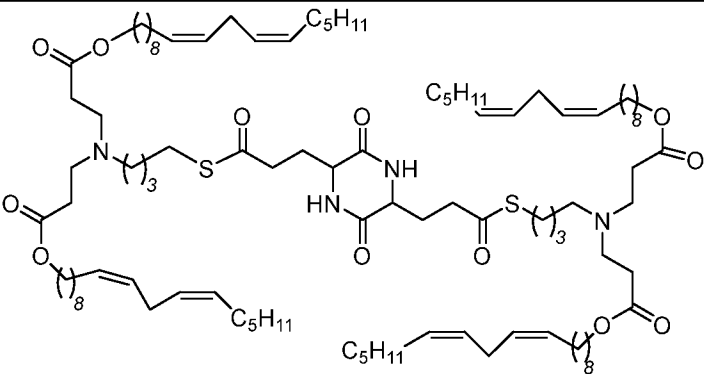
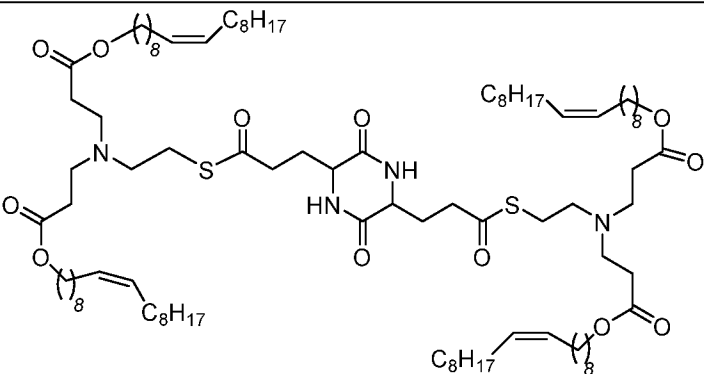
[illegible]

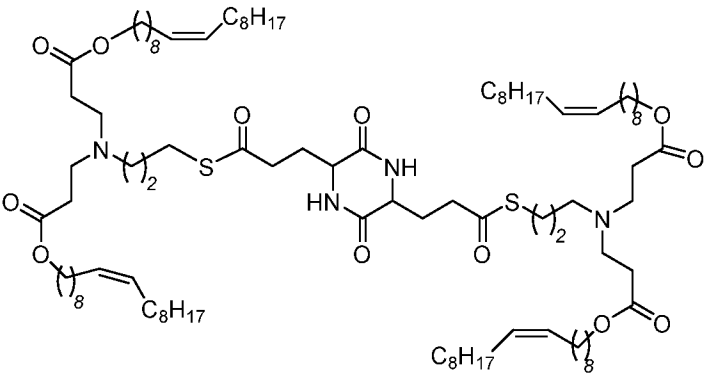
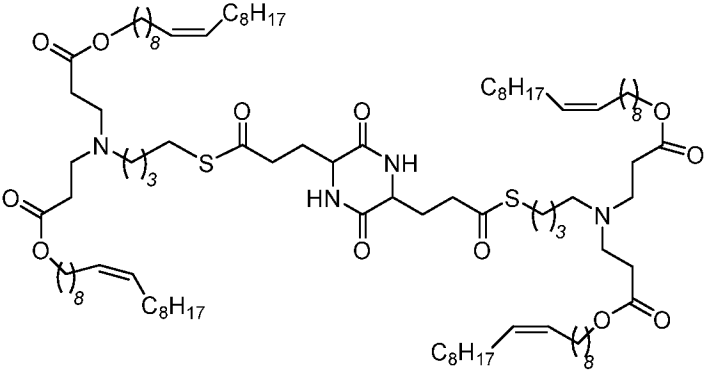
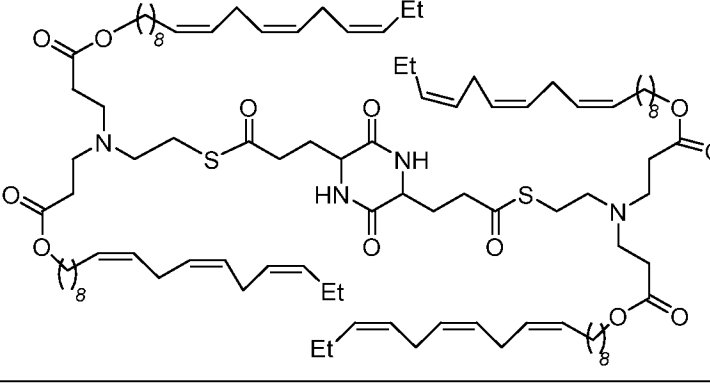
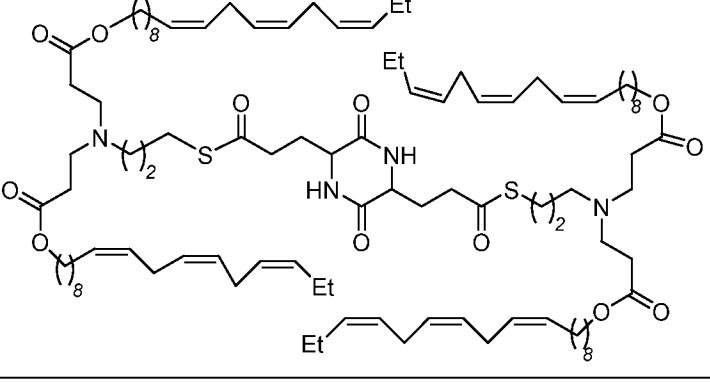
Таблица К. Тиоэфиры сЕЕ – биоразлагаемые

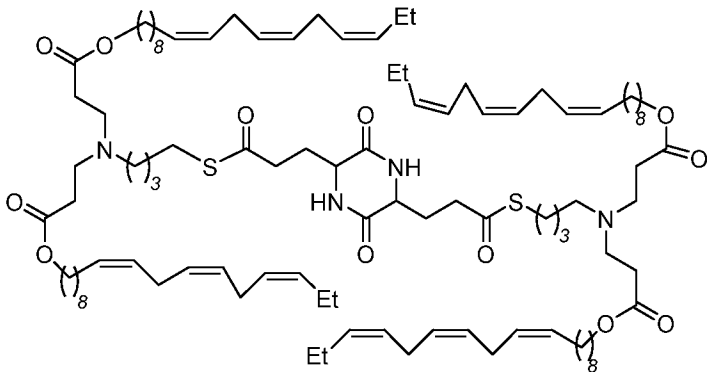
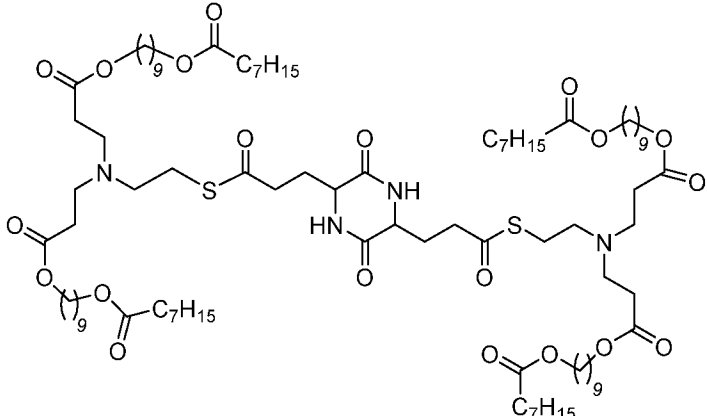
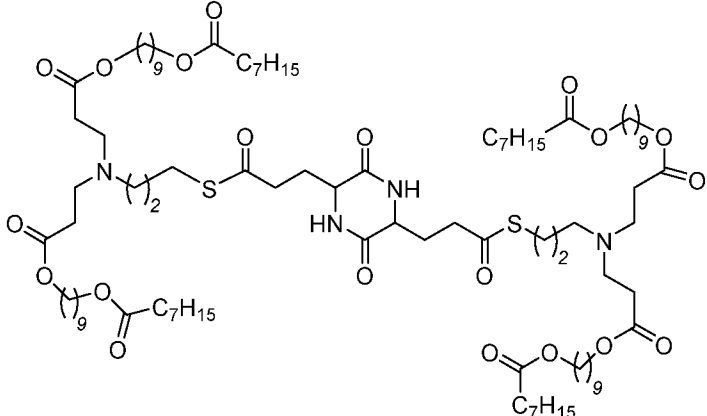
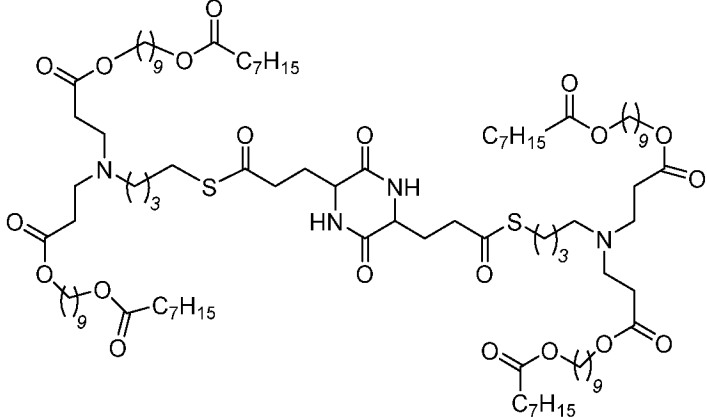
			
№	n	R³	Структура
319	1	C₆H₁₃	
320	2	C₆H₁₃	
321	3	C₆H₁₃	
322	1	C₈H₁₇	

323	2	C ₈ H ₁₇	
324	3	C ₈ H ₁₇	
325	1	C ₁₀ H ₂₁	
326	2	C ₁₀ H ₂₁	
327	3	C ₁₀ H ₂₁	
328	1	C ₁₂ H ₂₅	

329	2	C ₁₂ H ₂₅	
330	3	C ₁₂ H ₂₅	
331	1	C ₁₄ H ₂₉	
332	2	C ₁₄ H ₂₉	
333	3	C ₁₄ H ₂₉	
334	1	C ₁₆ H ₃₃	

340	1	$C_{18}H_{33}$	
341	2	$C_{18}H_{33}$	
342	3	$C_{18}H_{33}$	
343	1	$C_{18}H_{35}$	

344	2	C ₁₈ H ₃₅	
345	3	C ₁₈ H ₃₅	
346	1	C ₁₈ H ₃₁	
347	2	C ₁₈ H ₃₁	

348	3	$C_{18}H_{31}$	
349	1	субструктура a	
350	2	субструктура a	
351	3	субструктура a	

352	1	субструктура b	
353	2	субструктура b	
354	3	субструктура b	
355	1	-(C ₇ H ₁₄)- CH(CH ₃) ₂	

356	2	- $(\text{C}_7\text{H}_{14})$ - $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
357	3	- $(\text{C}_7\text{H}_{14})$ - $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	

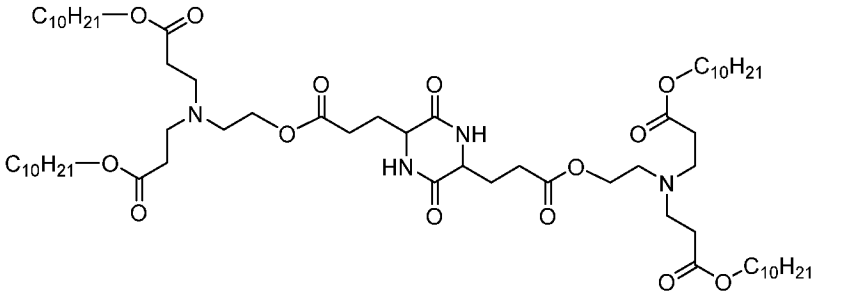
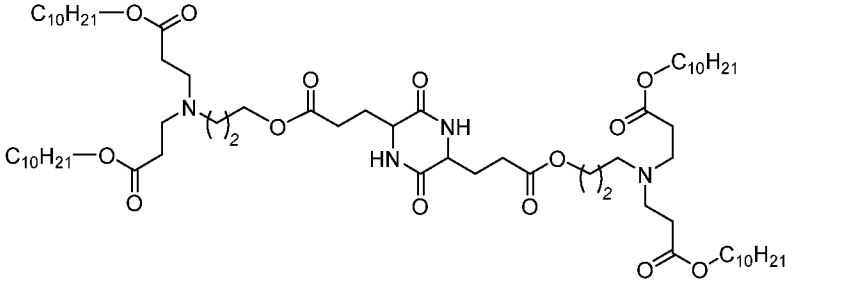
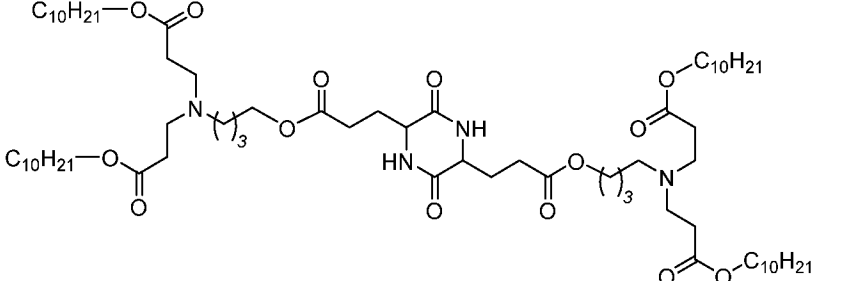
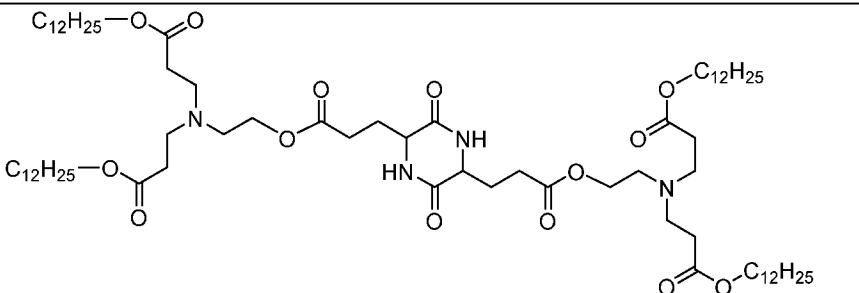
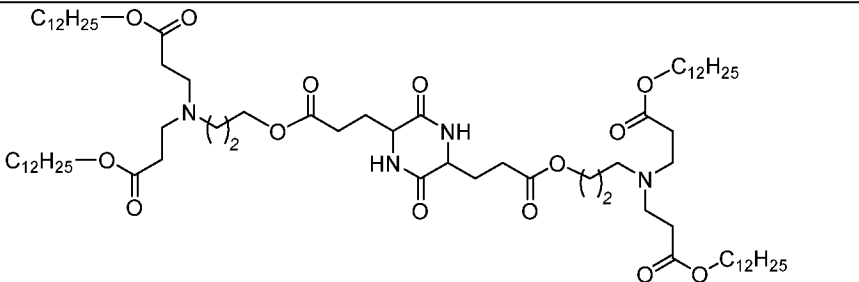
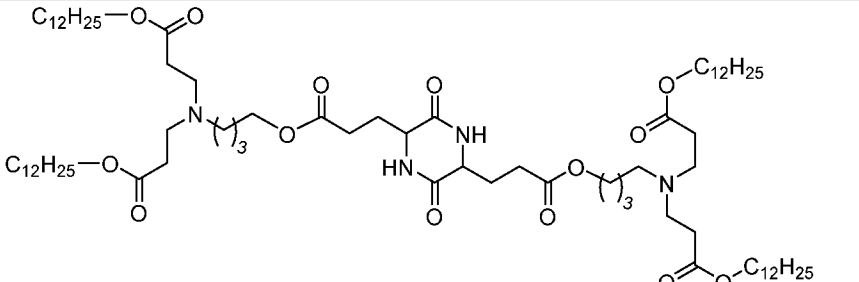
[illegible]

вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 339. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 340. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 341. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 342. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 343. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 344. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 345. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 346. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 347. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 348. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 349. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 350. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 351. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 352. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 353. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 354. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 355. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 356. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 357.

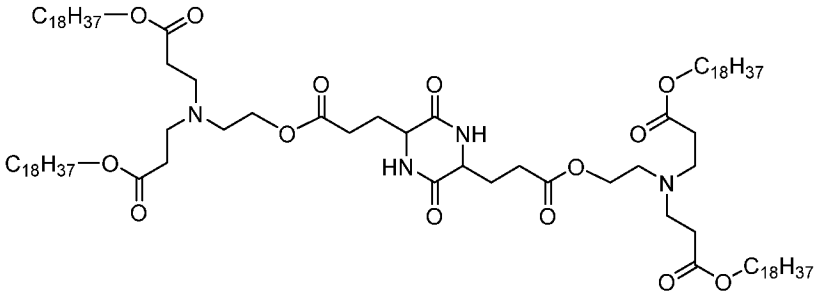
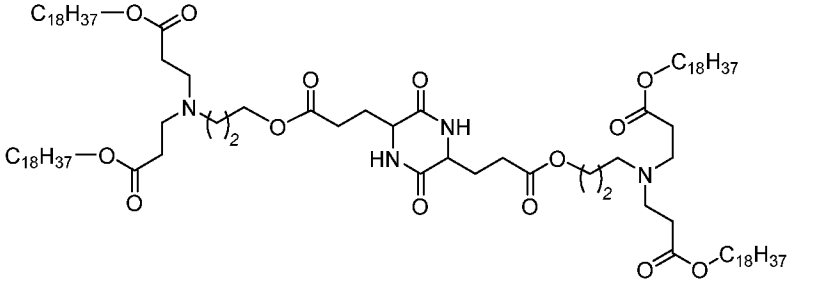
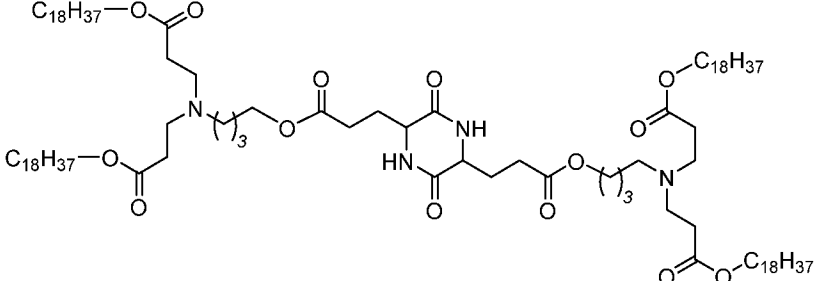
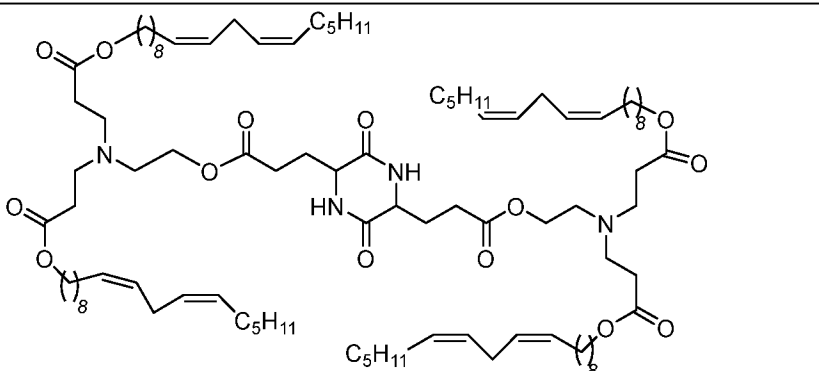
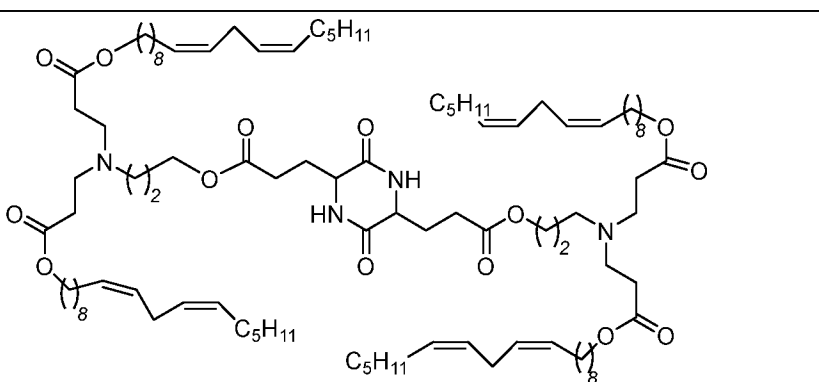
Таблица L. Сложные эфиры сЕЕ – биоразлагаемые

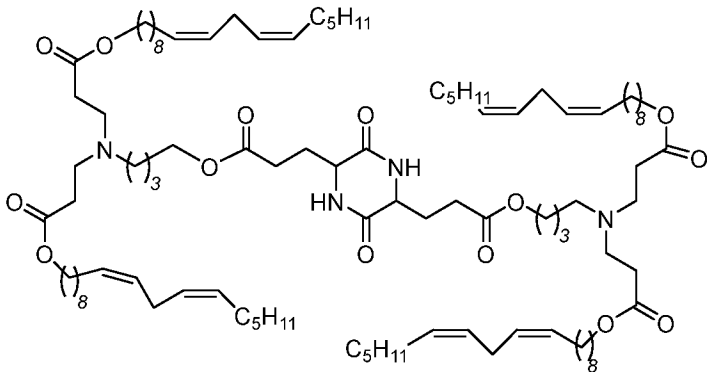
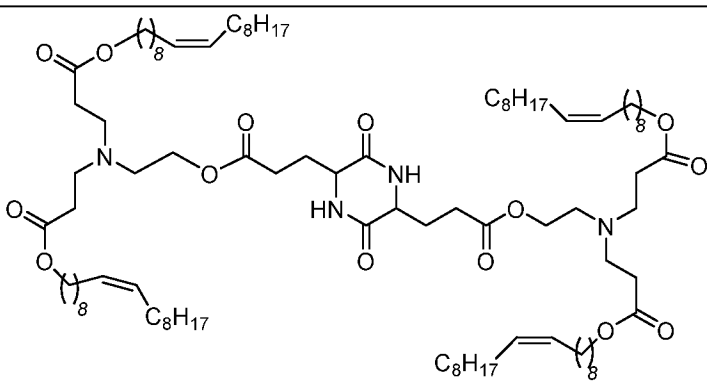
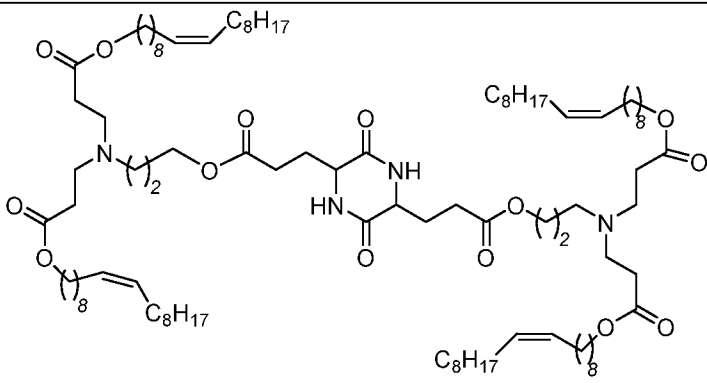
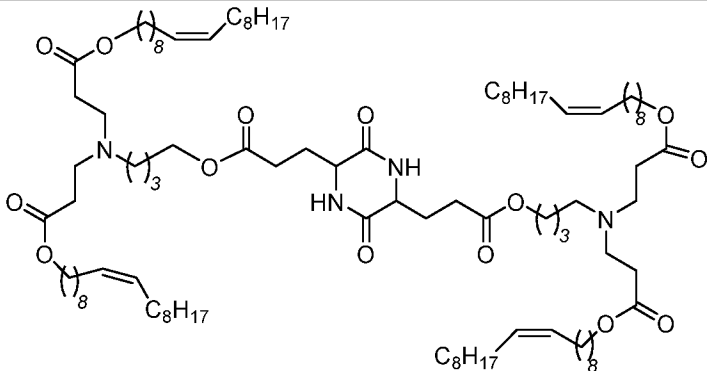
№	n	R ³	Структура

358	1	C ₆ H ₁₃	
359	2	C ₆ H ₁₃	
360	3	C ₆ H ₁₃	
361	1	C ₈ H ₁₇	
362	2	C ₈ H ₁₇	
363	3	C ₈ H ₁₇	

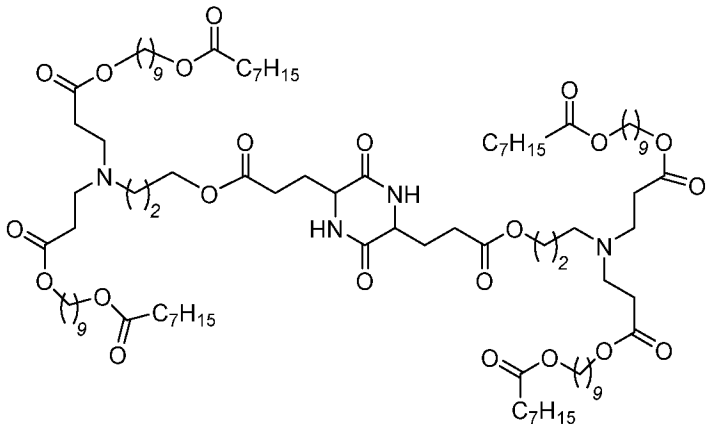
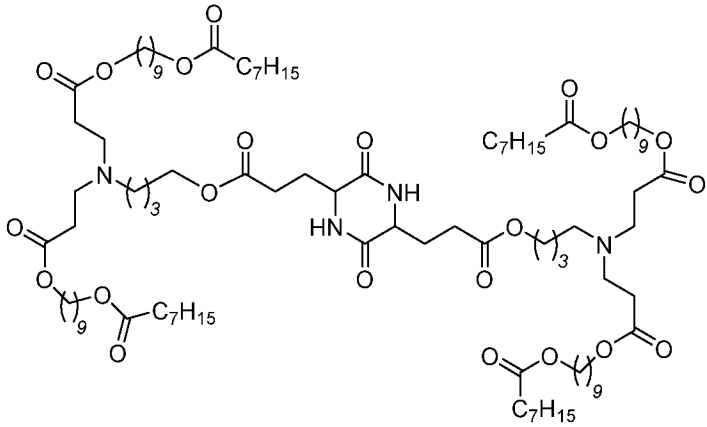
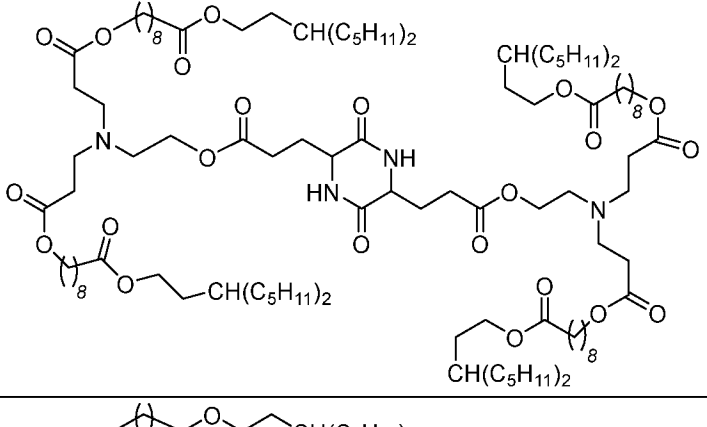
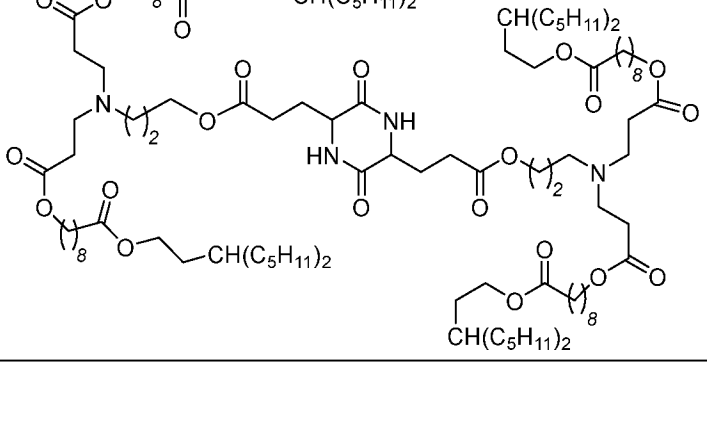
364	1	$C_{10}H_{21}$	
365	2	$C_{10}H_{21}$	
366	3	$C_{10}H_{21}$	
367	1	$C_{12}H_{25}$	
368	2	$C_{12}H_{25}$	
369	3	$C_{12}H_{25}$	

370	1	C ₁₄ H ₂₉	
371	2	C ₁₄ H ₂₉	
372	3	C ₁₄ H ₂₉	
373	1	C ₁₆ H ₃₃	
374	2	C ₁₆ H ₃₃	
375	3	C ₁₆ H ₃₃	

376	1	$C_{18}H_{37}$	
377	2	$C_{18}H_{37}$	
378	3	$C_{18}H_{37}$	
379	1	$C_{18}H_{33}$	
380	2	$C_{18}H_{33}$	

381	3	$C_{18}H_{33}$	
382	1	$C_{18}H_{35}$	
383	2	$C_{18}H_{35}$	
384	3	$C_{18}H_{35}$	

385	1	$C_{18}H_{31}$	
386	2	$C_{18}H_{31}$	
387	3	$C_{18}H_{31}$	
388	1	субструктура a	

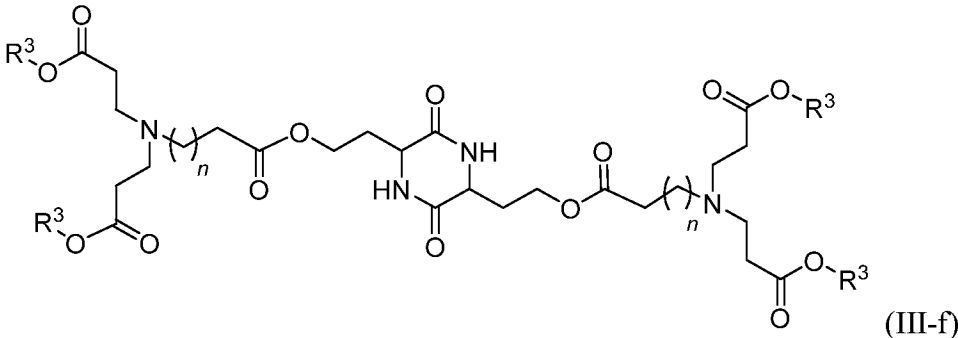
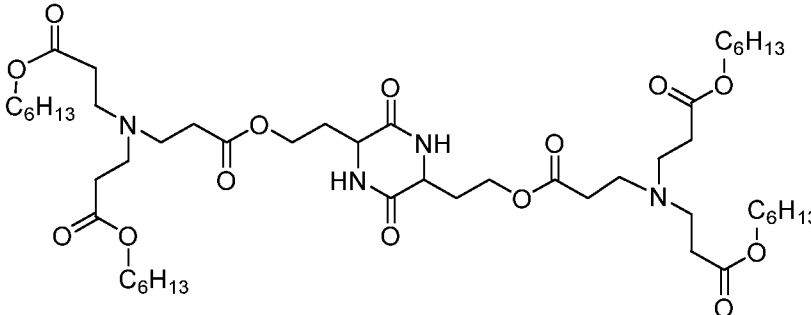
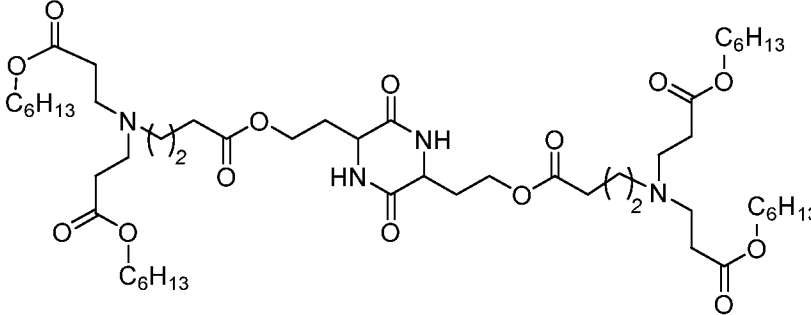
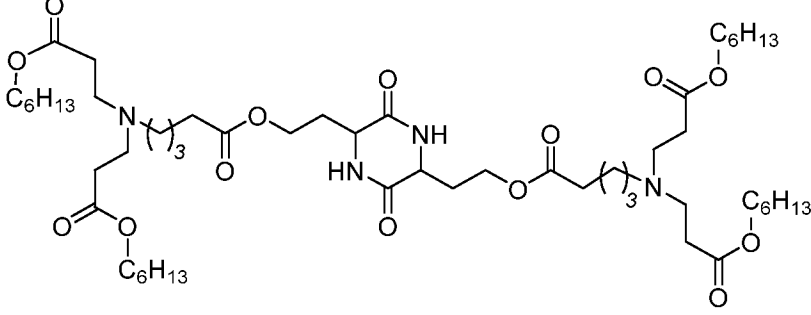
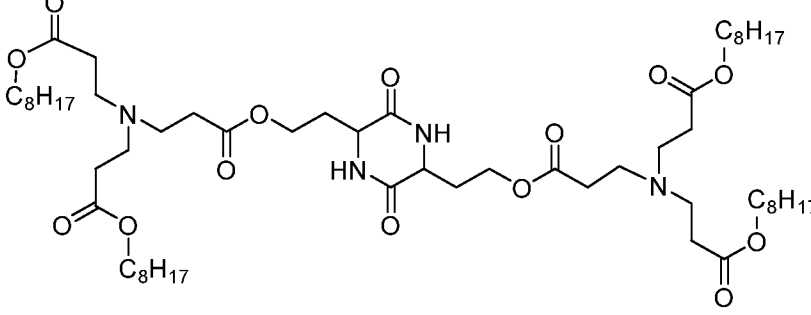
389	2	субструктура a	
390	3	субструктура a	
391	1	субструктура b	
392	2	субструктура b	

393	3	субструктура b	
394	1	-(C ₇ H ₁₄)- CH(CH ₃) ₂	
395	2	-(C ₇ H ₁₄)- CH(CH ₃) ₂	
396	3	-(C ₇ H ₁₄)- CH(CH ₃) ₂	

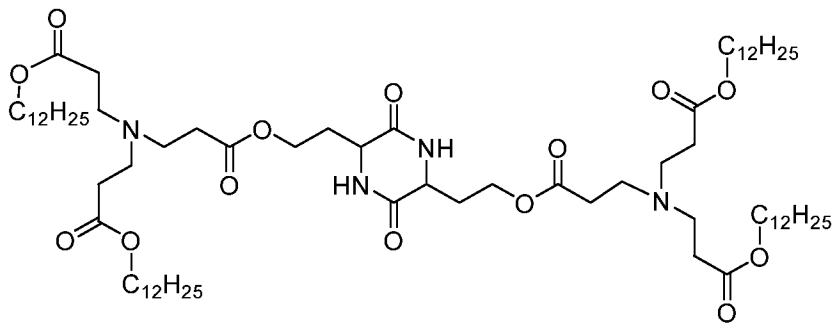
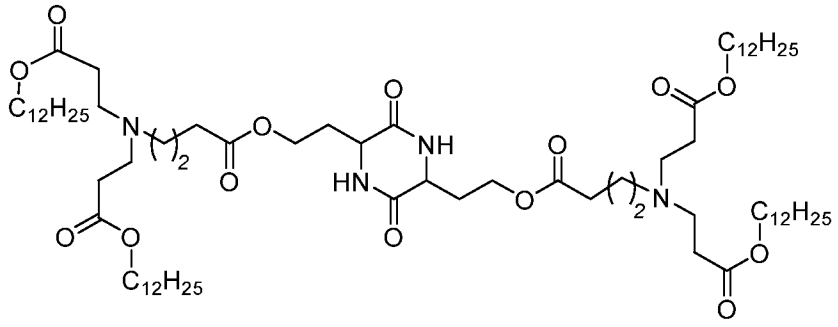
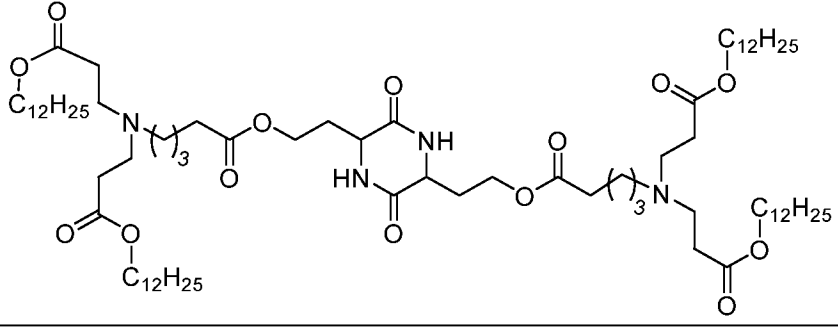
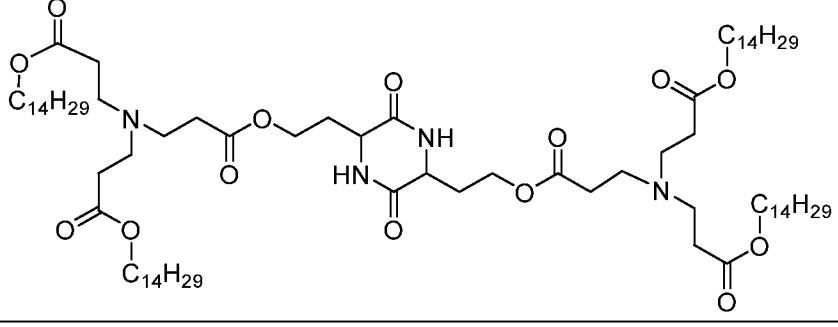
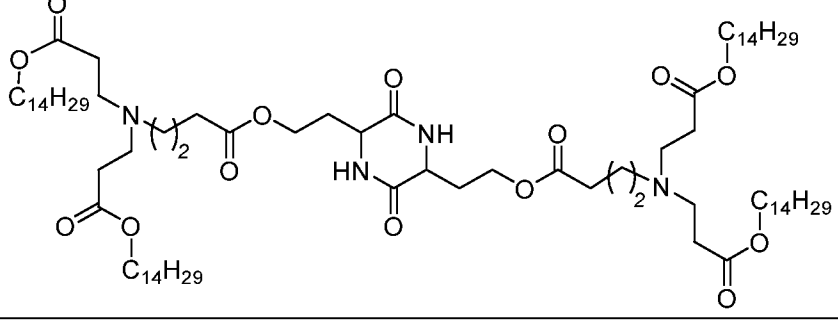
[0430] В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 358. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 359. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 360. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 361. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 362. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 363. В

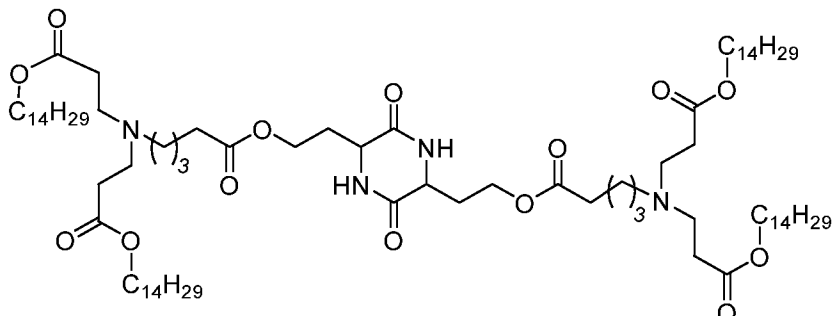
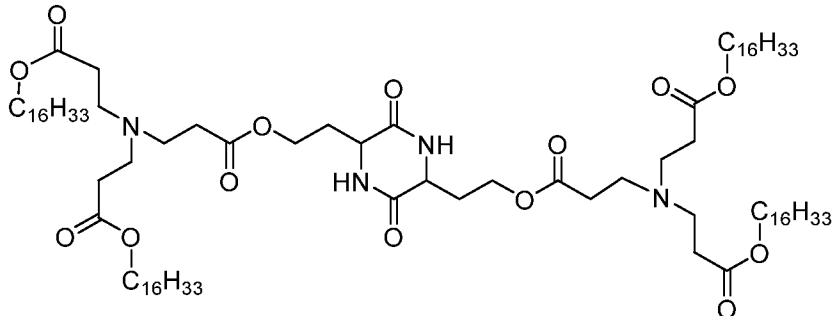
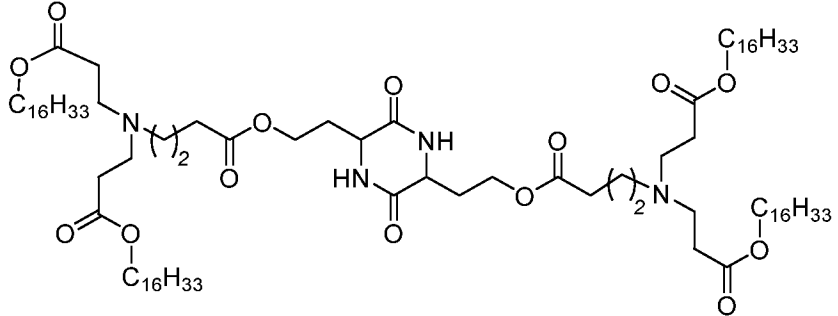
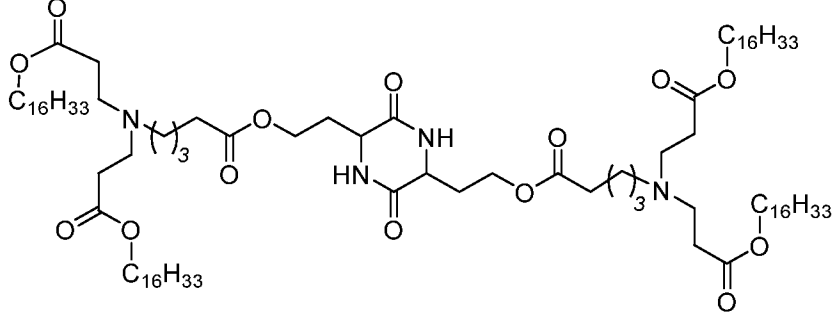
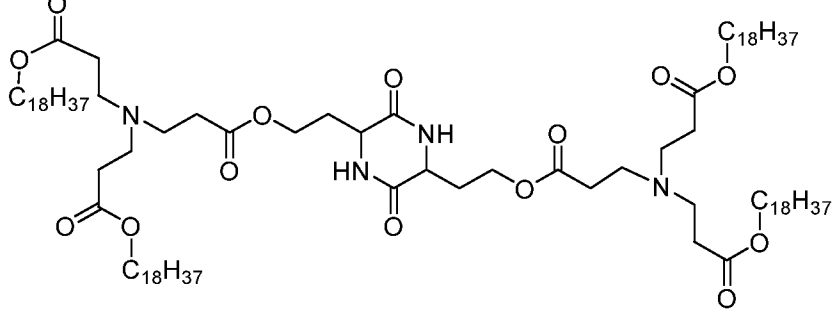
[illegible]

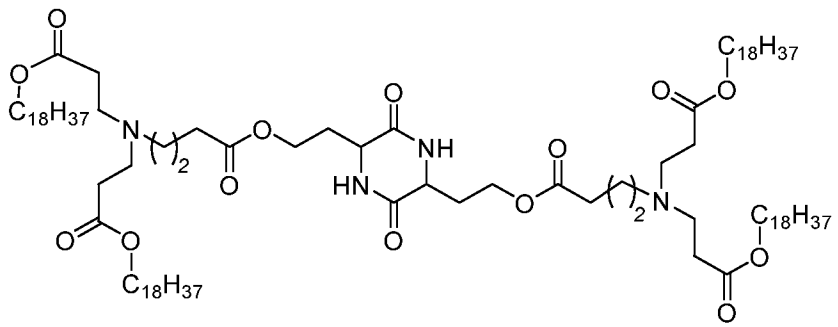
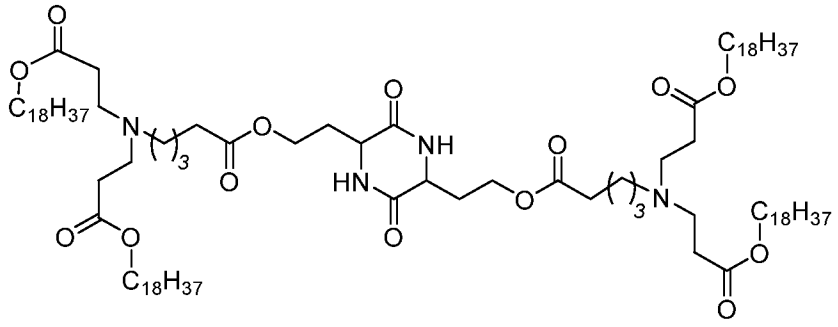
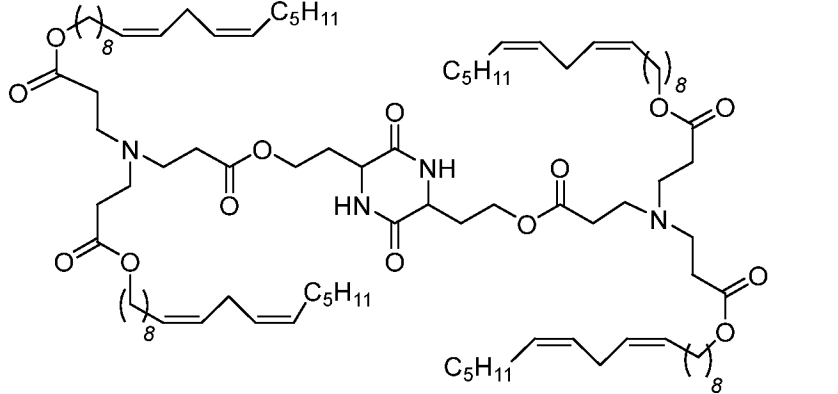
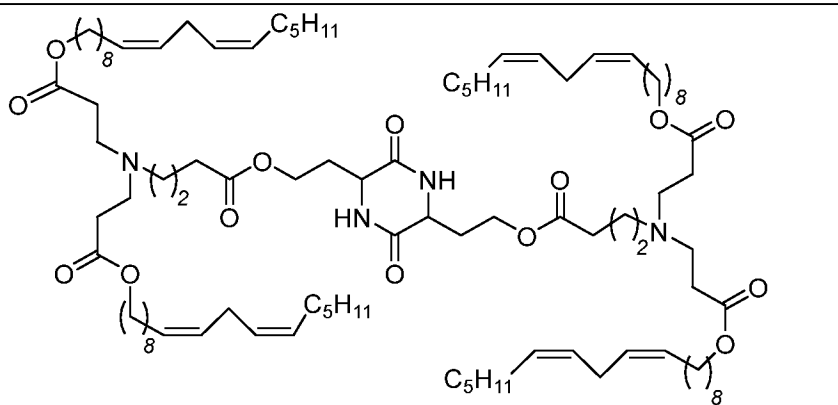
Таблица М. Липиды на основе гомосерина (сHse) – биоразлагаемые

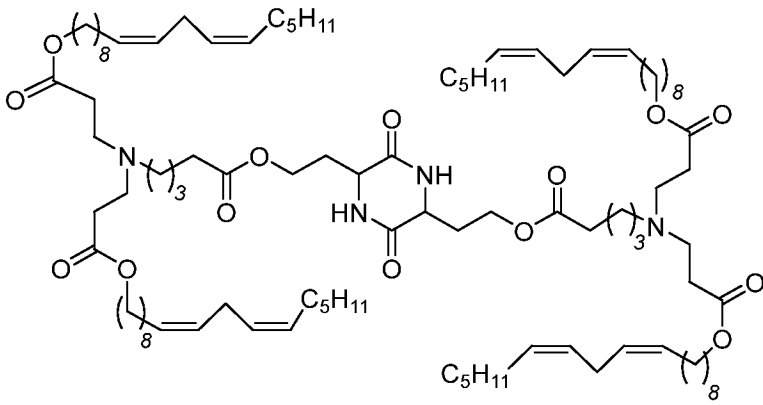
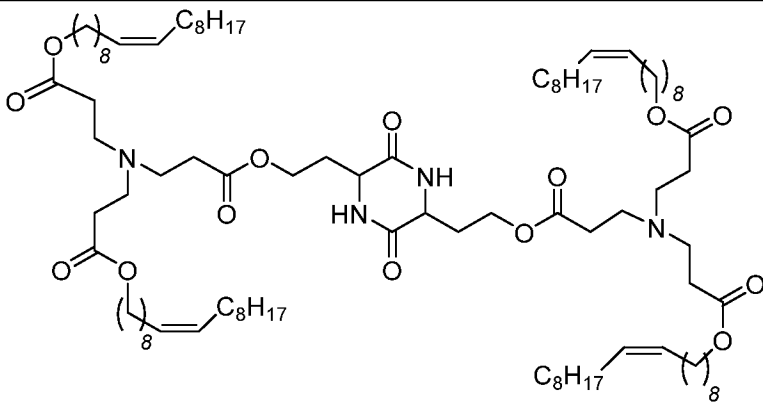
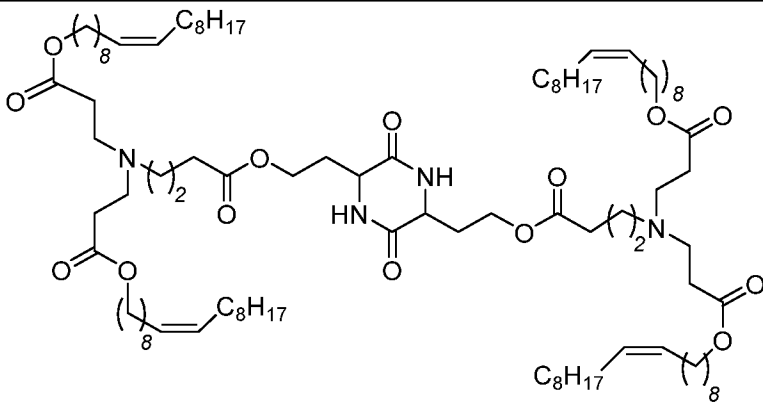
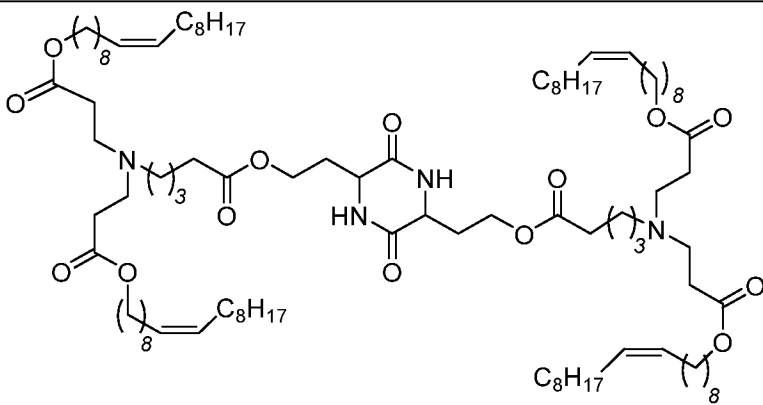
 (III-f)			
№	n	R ³	Структура
397	1	C ₆ H ₁₃	
398	2	C ₆ H ₁₃	
399	3	C ₆ H ₁₃	
400	1	C ₈ H ₁₇	

401	2	C_8H_{17}	
402	3	C_8H_{17}	
403	1	$C_{10}H_{21}$	
404	2	$C_{10}H_{21}$	
405	3	$C_{10}H_{21}$	

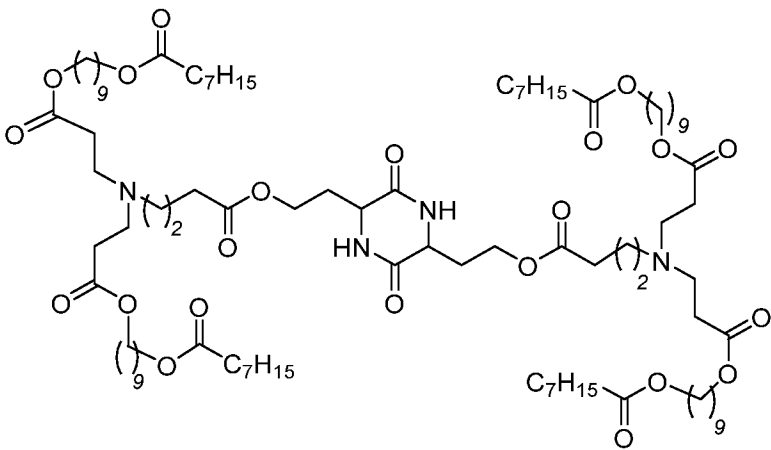
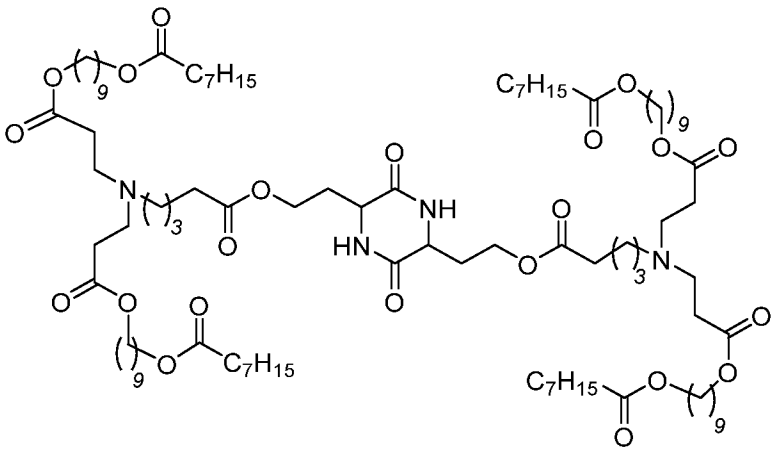
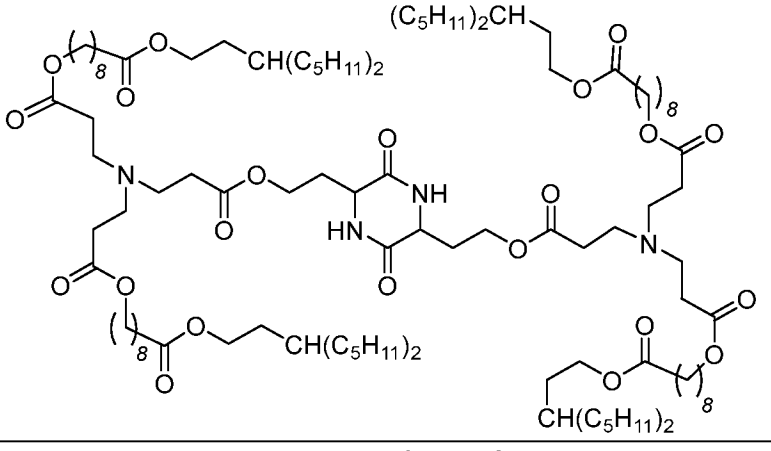
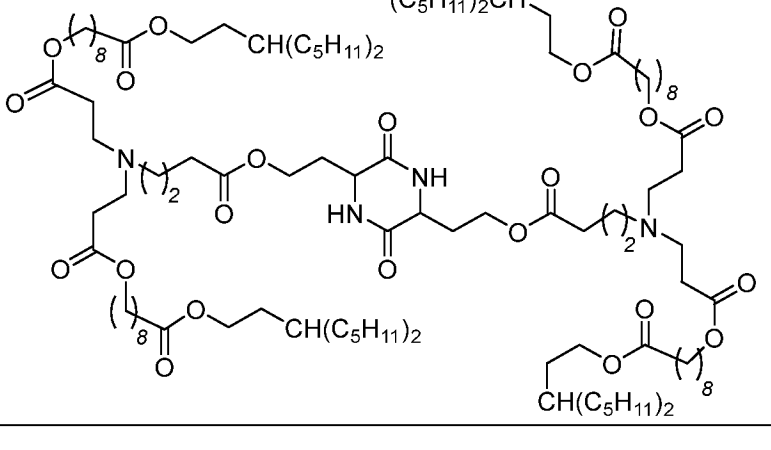
406	1	$C_{12}H_{25}$	
407	2	$C_{12}H_{25}$	
408	3	$C_{12}H_{25}$	
409	1	$C_{14}H_{29}$	
410	2	$C_{14}H_{29}$	

411	3	$C_{14}H_{29}$	
412	1	$C_{16}H_{33}$	
413	2	$C_{16}H_{33}$	
414	3	$C_{16}H_{33}$	
415	1	$C_{18}H_{37}$	

416	2	$C_{18}H_{37}$	
417	3	$C_{18}H_{37}$	
418	1	$C_{18}H_{33}$	
419	2	$C_{18}H_{33}$	

420	3	$C_{18}H_{33}$	
421	1	$C_{18}H_{35}$	
422	2	$C_{18}H_{35}$	
423	3	$C_{18}H_{35}$	

424	1	$C_{18}H_{31}$	
425	2	$C_{18}H_{31}$	
426	3	$C_{18}H_{31}$	
427	1	субструктура а	

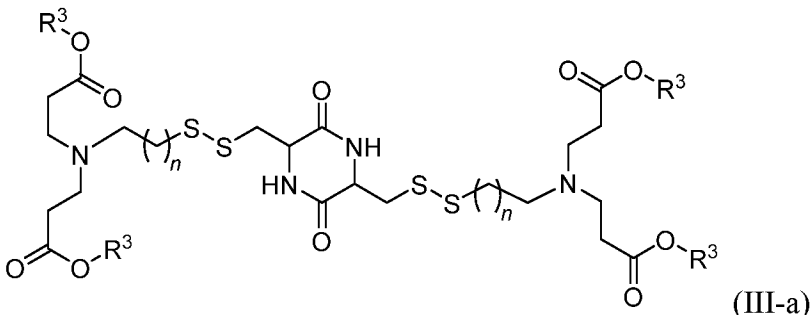
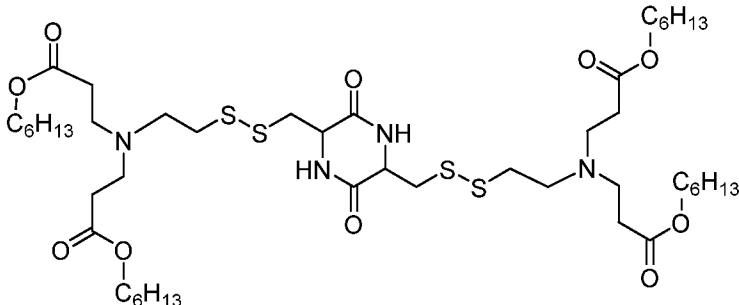
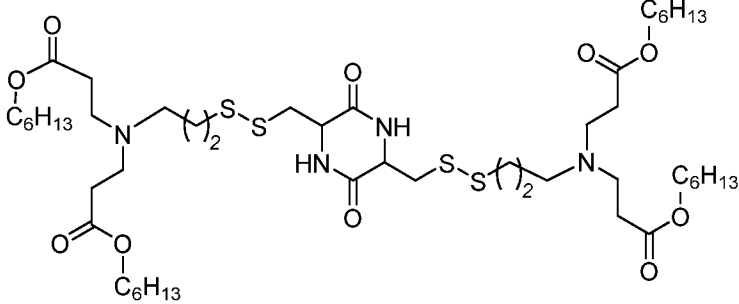
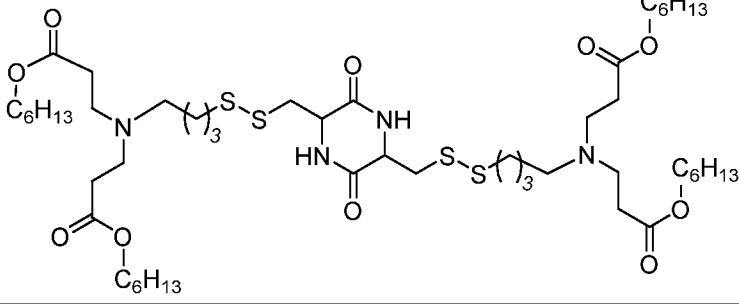
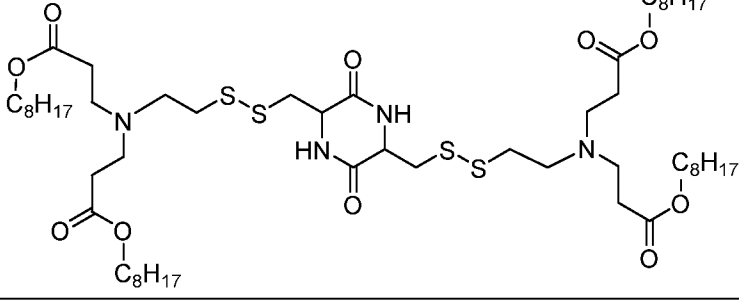
428	2	субструктура a	
429	3	субструктура a	
430	1	субструктура b	
431	2	субструктура b	

432	3	субструктура b	
433	1	-(C ₇ H ₁₄)- CH(CH ₃) ₂	
434	2	-(C ₇ H ₁₄)- CH(CH ₃) ₂	
435	3	-(C ₇ H ₁₄)- CH(CH ₃) ₂	

[0431] В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 397. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 398. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 399. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 400. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 401. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 402. В

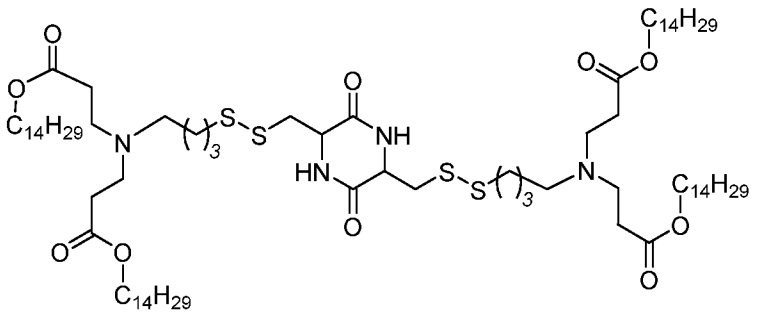
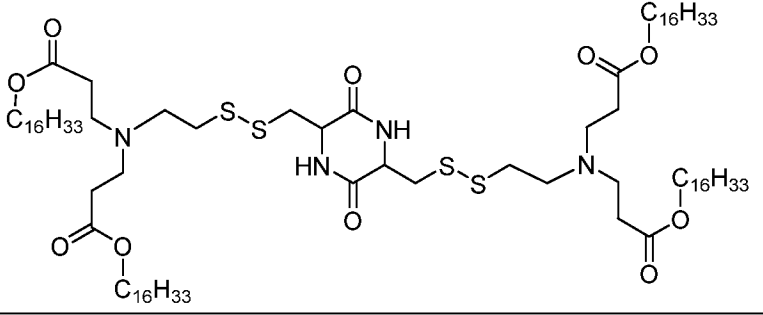
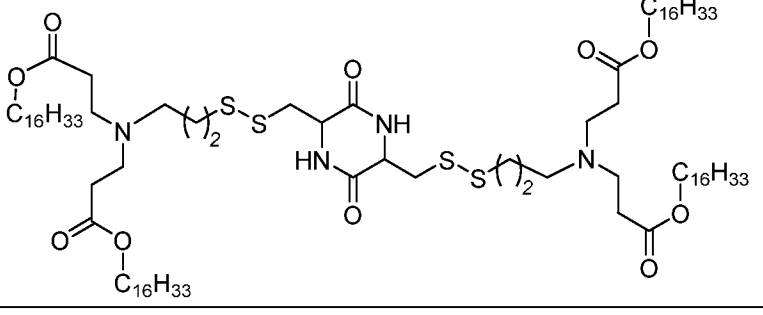
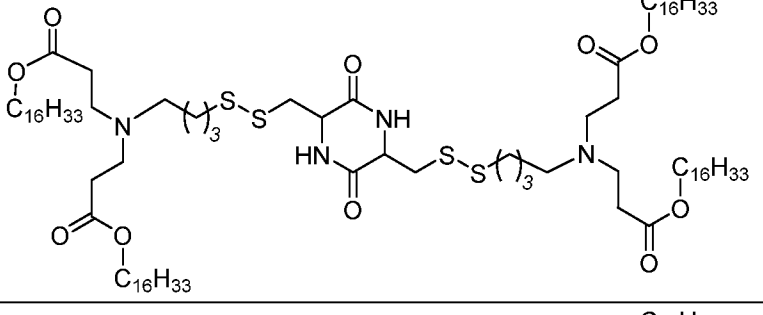
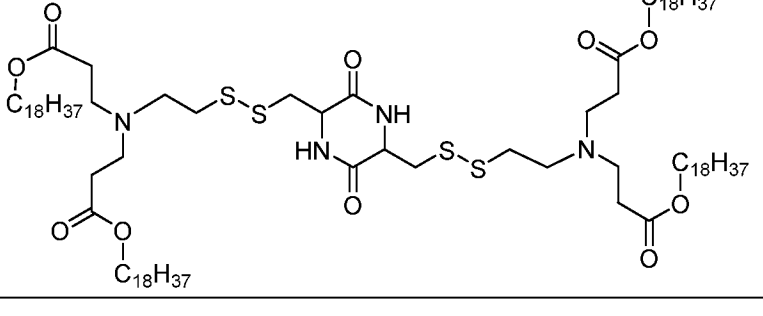
[illegible]

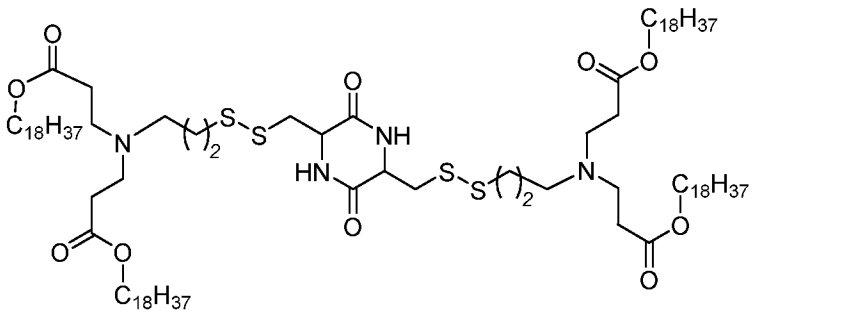
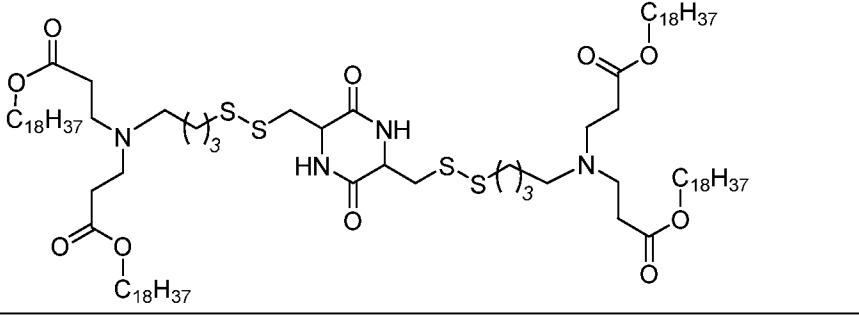
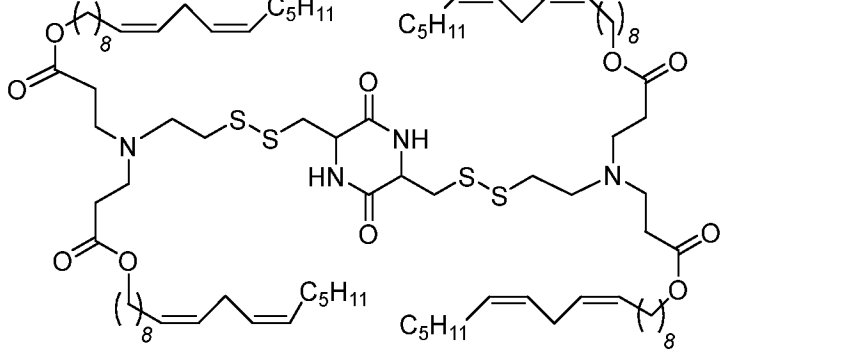
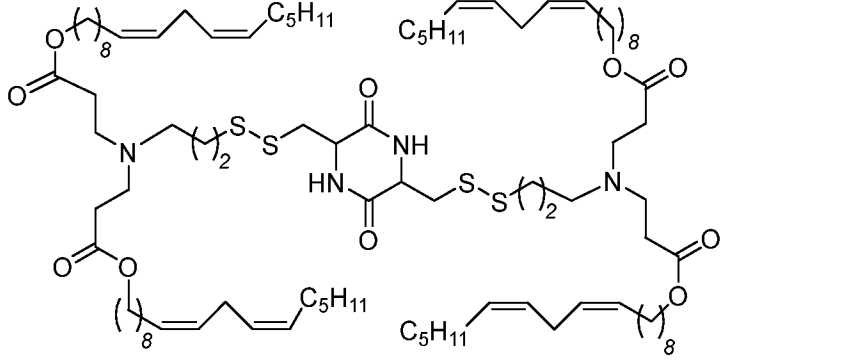
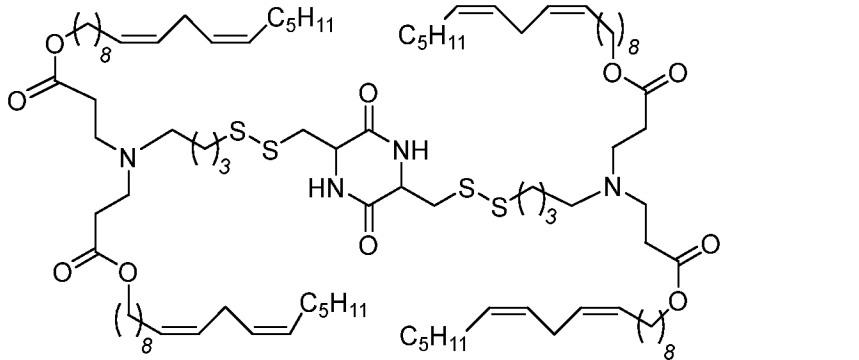
Таблица N. Дисульфиды сСС – биоразлагаемые

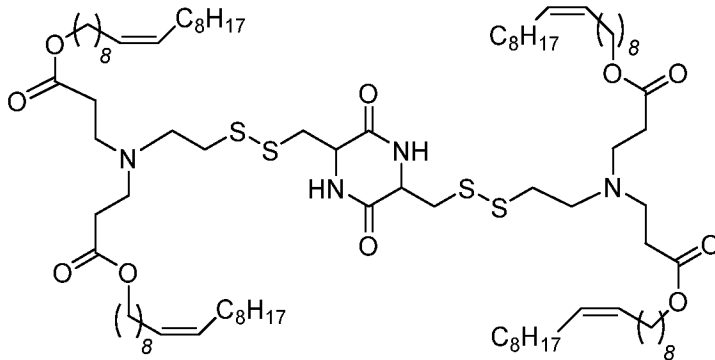
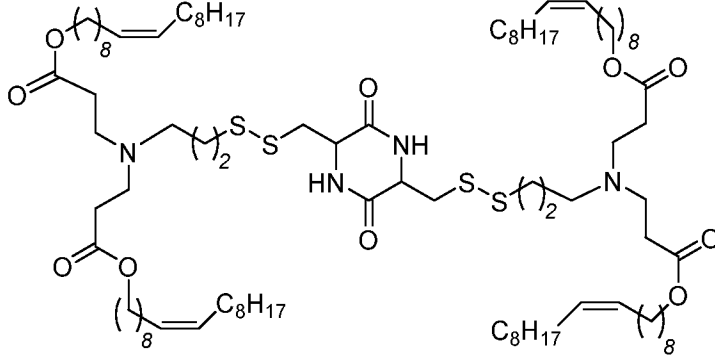
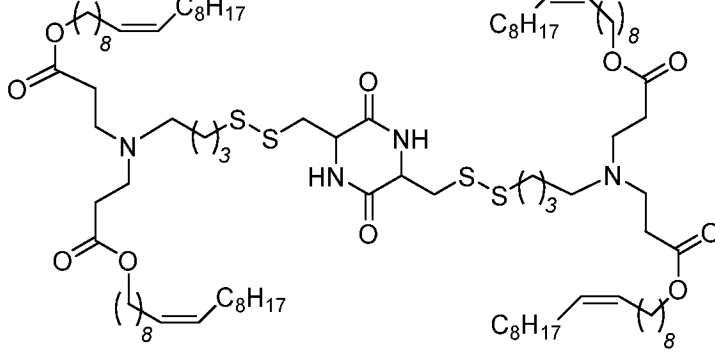
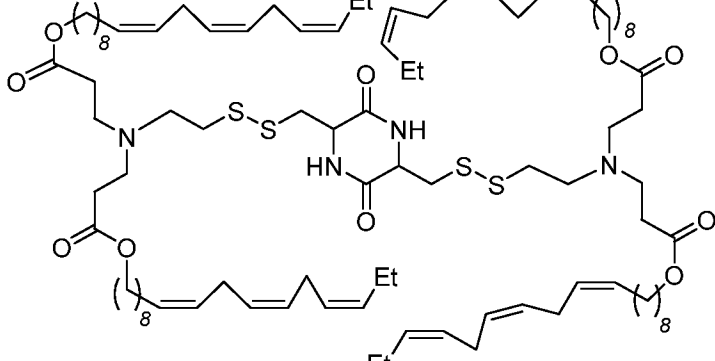
 (III-a)			
№	n	R³	Структура
436	1	C ₆ H ₁₃	
437	2	C ₆ H ₁₃	
438	3	C ₆ H ₁₃	
439	1	C ₈ H ₁₇	

440	2	C_8H_{17}	
441	3	C_8H_{17}	
442	1	$C_{10}H_{21}$	
443	2	$C_{10}H_{21}$	
444	3	$C_{10}H_{21}$	

445	1	C ₁₂ H ₂₅	
446	2	C ₁₂ H ₂₅	
447	3	C ₁₂ H ₂₅	
448	1	C ₁₄ H ₂₉	
449	2	C ₁₄ H ₂₉	

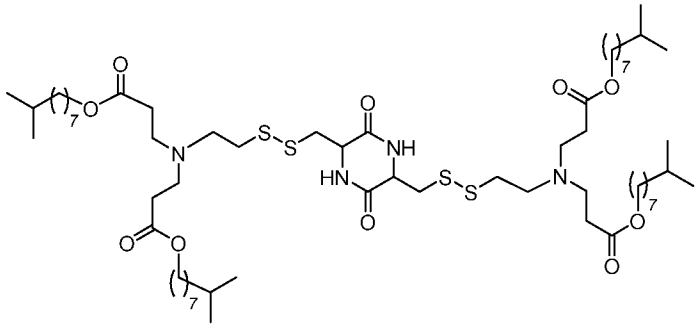
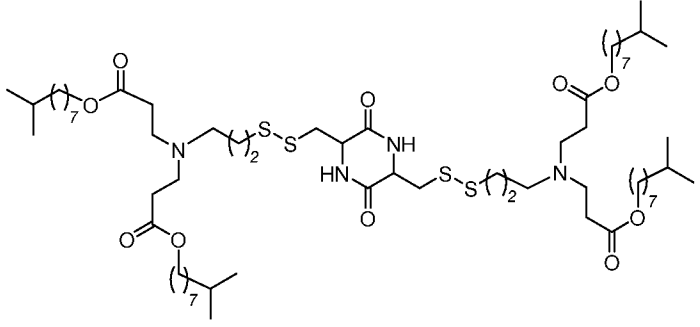
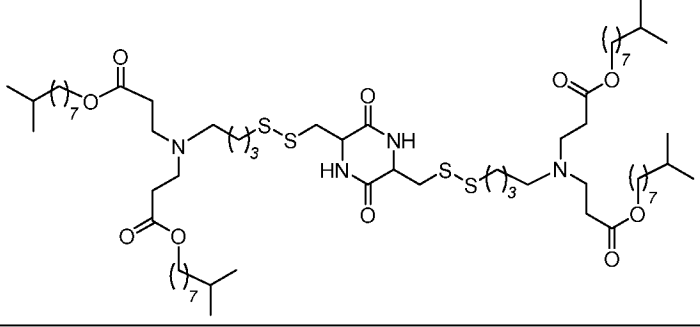
450	3	C ₁₄ H ₂₉	
451	1	C ₁₆ H ₃₃	
452	2	C ₁₆ H ₃₃	
453	3	C ₁₆ H ₃₃	
454	1	C ₁₈ H ₃₇	

455	2	$C_{18}H_{37}$	
456	3	$C_{18}H_{37}$	
457	1	$C_{18}H_{33}$	
458	2	$C_{18}H_{33}$	
459	3	$C_{18}H_{33}$	

460	1	$C_{18}H_{35}$	
461	2	$C_{18}H_{35}$	
462	3	$C_{18}H_{35}$	
463	1	$C_{18}H_{31}$	

464	2	$C_{18}H_{31}$	
465	3	$C_{18}H_{31}$	
466	1	субструктура a	
467	2	субструктура a	

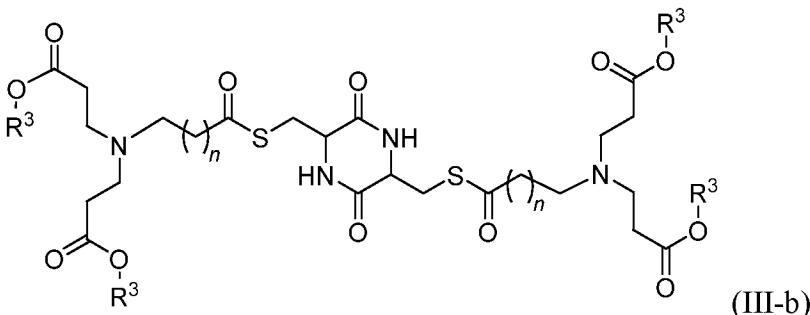
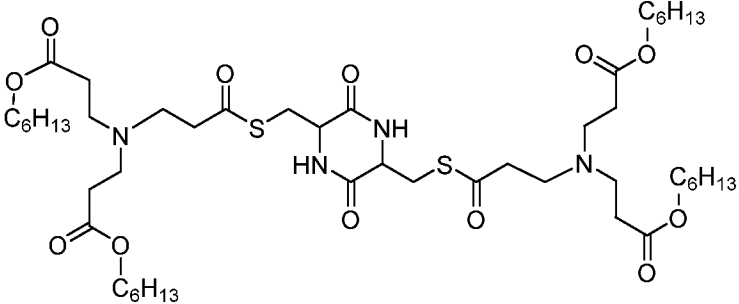
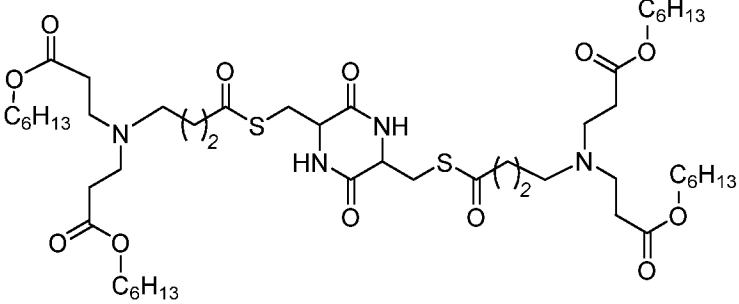
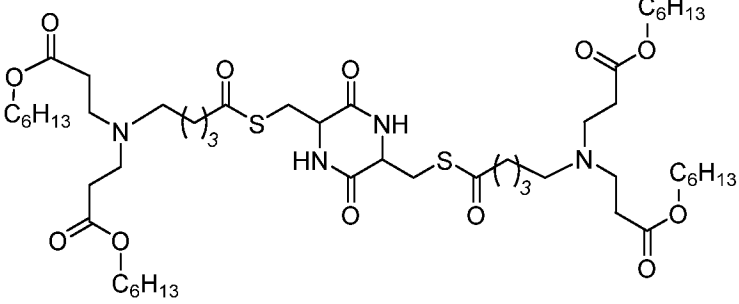
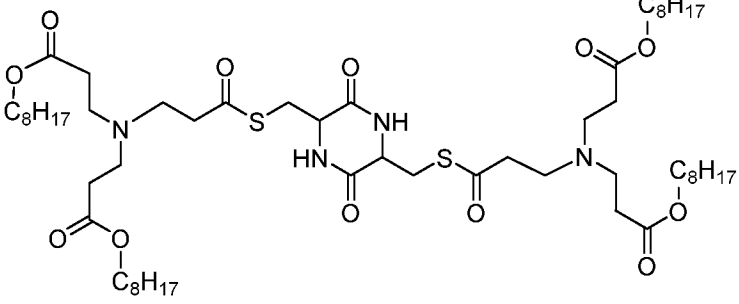
468	3	субструктура a	
469	1	субструктура b	
470	2	субструктура b	
471	3	субструктура b	

472	1	$-(C_7H_{14})-CH(CH_3)_2$	
473	2	$-(C_7H_{14})-CH(CH_3)_2$	
474	3	$-(C_7H_{14})-CH(CH_3)_2$	

[0432] В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 436. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 437. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 438. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 439. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 440. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 441. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 442. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 443. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 444. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 445. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 446. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 447. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 448. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 449. В

[illegible]

Таблица О. Тиоэфиры сСС – биоразлагаемые

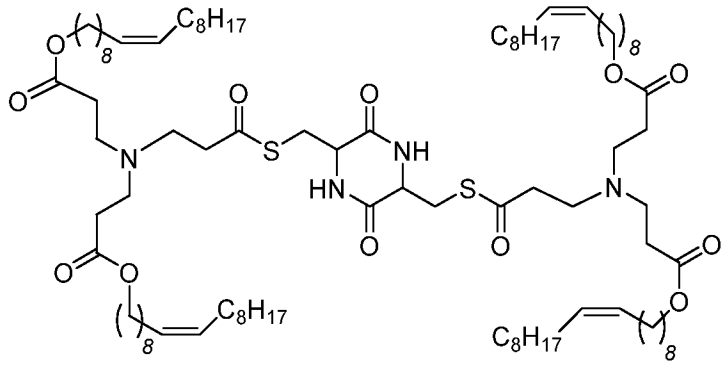
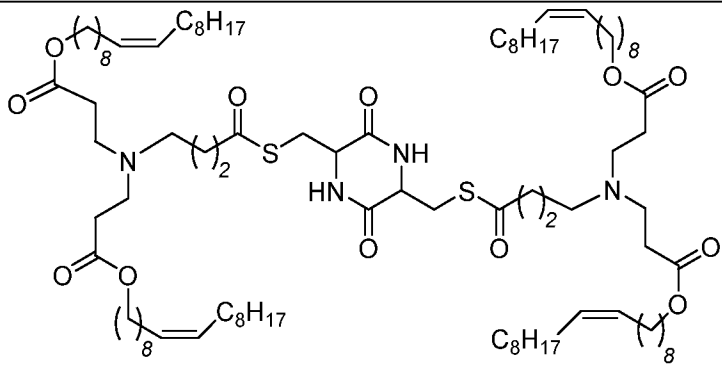
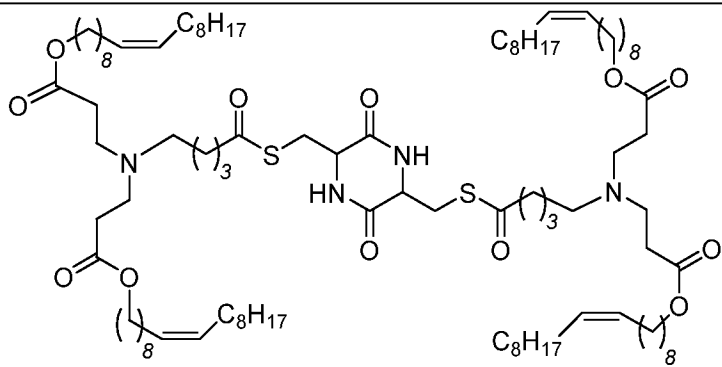
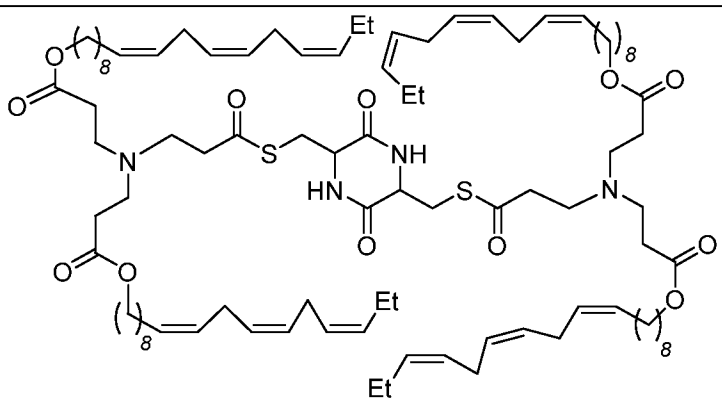
 (III-b)			
№	n	R ³	Структура
475	1	C ₆ H ₁₃	
476	2	C ₆ H ₁₃	
477	3	C ₆ H ₁₃	
478	1	C ₈ H ₁₇	

479	2	C ₈ H ₁₇	
480	3	C ₈ H ₁₇	
481	1	C ₁₀ H ₂₁	
482	2	C ₁₀ H ₂₁	
483	3	C ₁₀ H ₂₁	

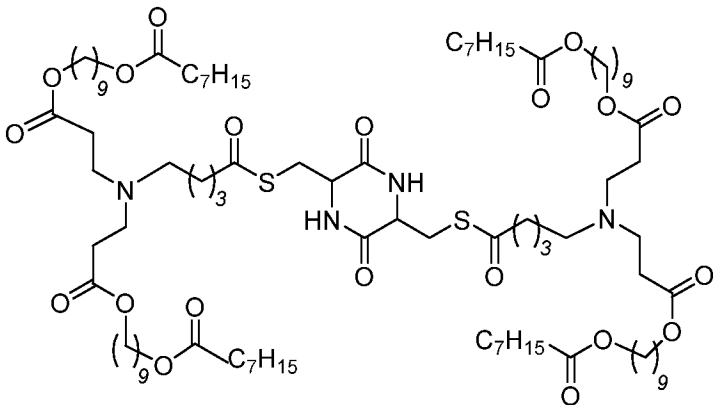
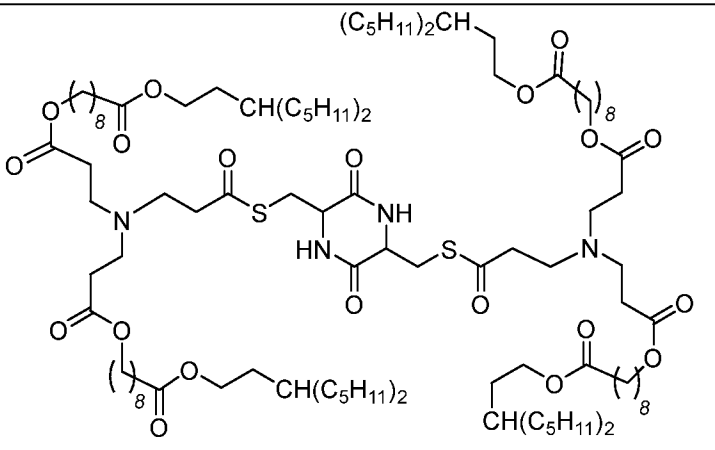
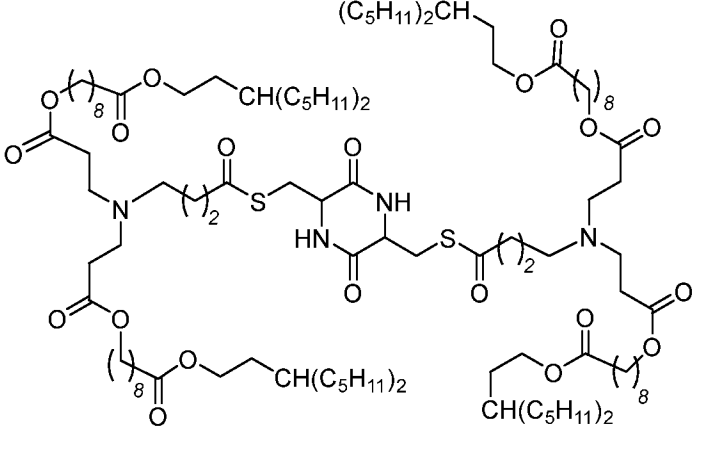
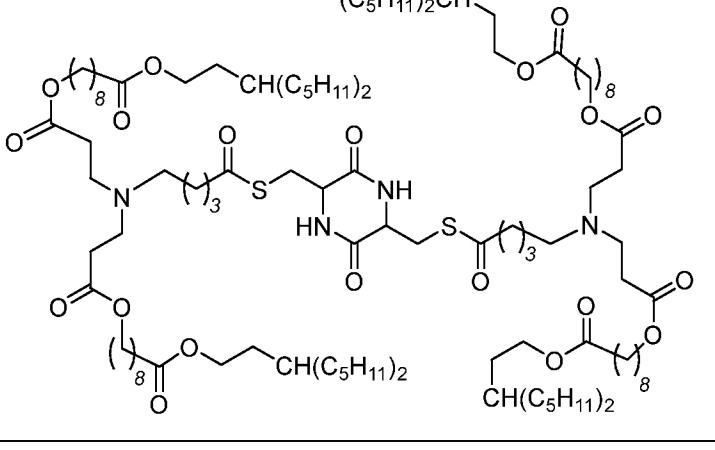
484	1	C ₁₂ H ₂₅	
485	2	C ₁₂ H ₂₅	
486	3	C ₁₂ H ₂₅	
487	1	C ₁₄ H ₂₉	
488	2	C ₁₄ H ₂₉	

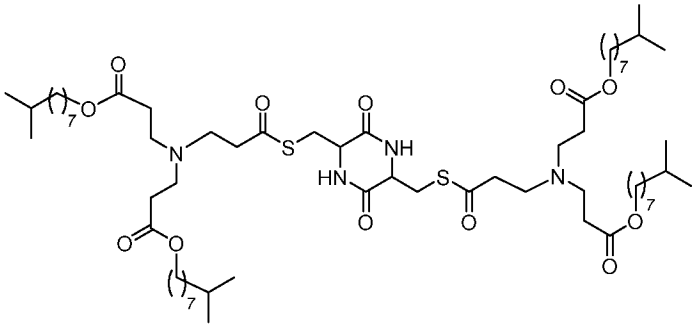
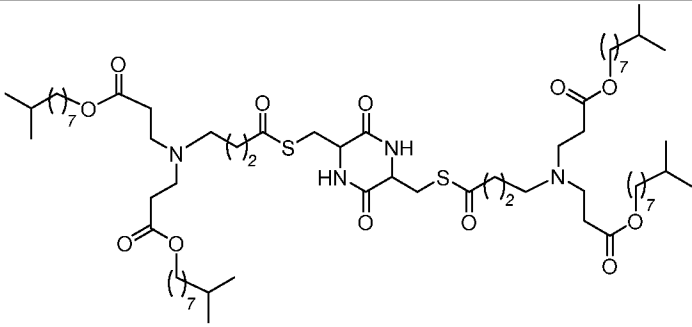
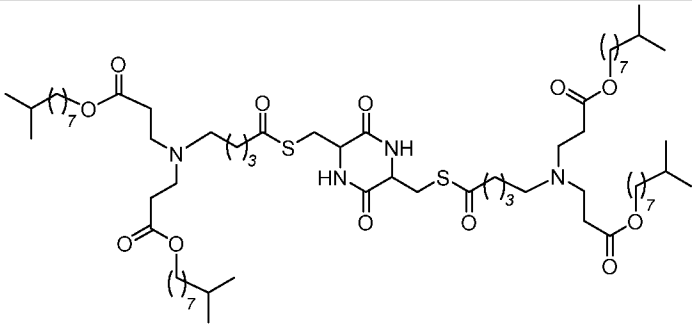
489	3	$C_{14}H_{29}$	
490	1	$C_{16}H_{33}$	
491	2	$C_{16}H_{33}$	
492	3	$C_{16}H_{33}$	
493	1	$C_{18}H_{37}$	

494	2	$C_{18}H_{37}$	
495	3	$C_{18}H_{37}$	
496	1	$C_{18}H_{33}$	
497	2	$C_{18}H_{33}$	
498	3	$C_{18}H_{33}$	

499	1	$C_{18}H_{35}$	
500	2	$C_{18}H_{35}$	
501	3	$C_{18}H_{35}$	
502	1	$C_{18}H_{31}$	

503	2	$C_{18}H_{31}$	
504	3	$C_{18}H_{31}$	
505	1	субструктура a	
506	2	субструктура a	

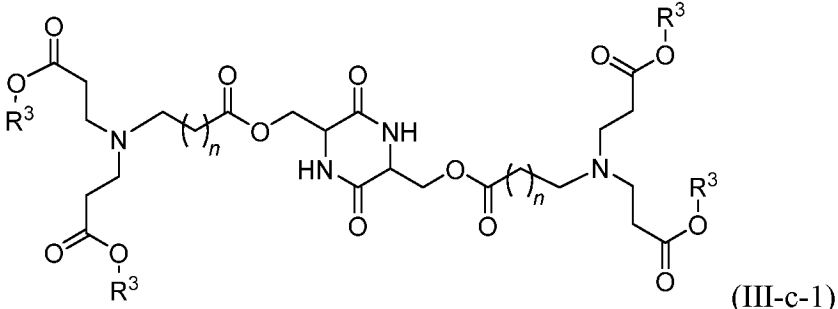
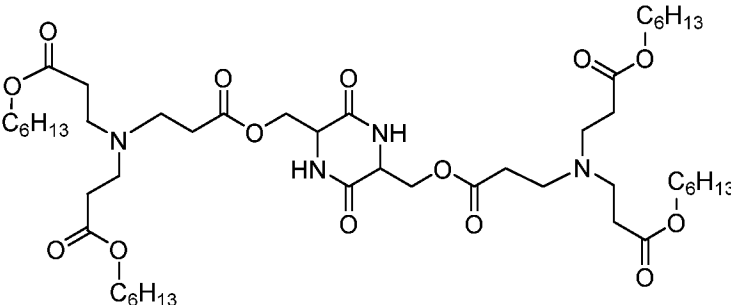
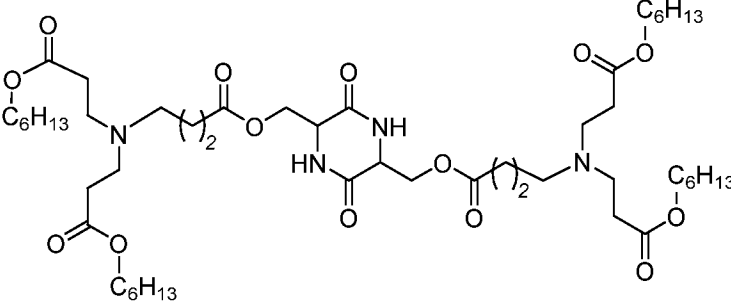
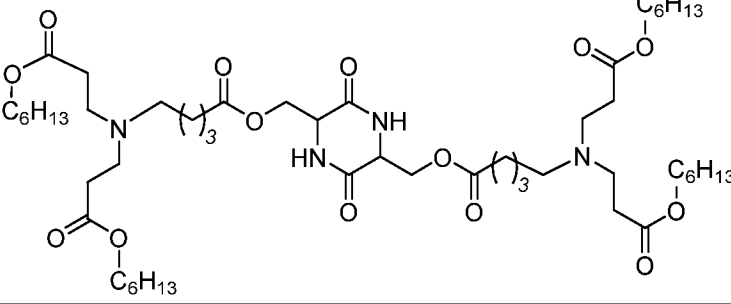
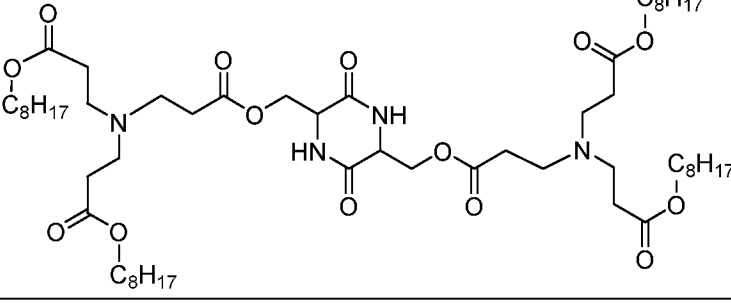
507	3	субструктура a	
508	1	субструктура b	
509	2	субструктура b	
510	3	субструктура b	

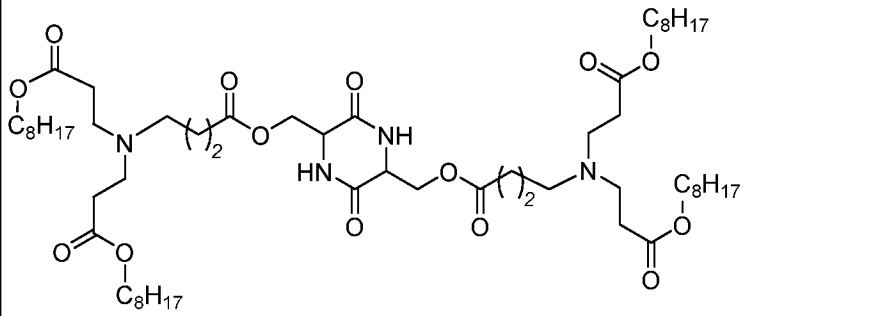
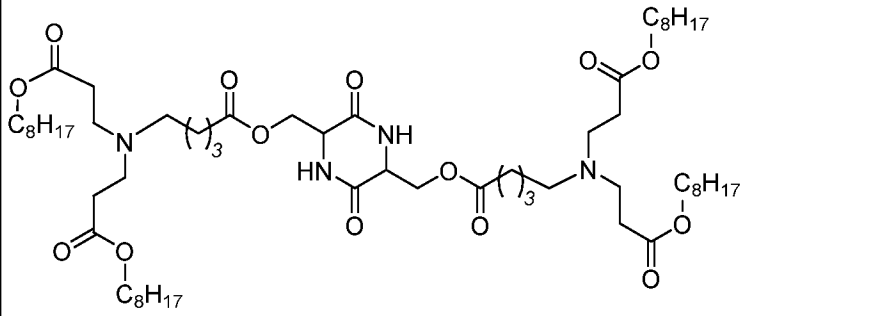
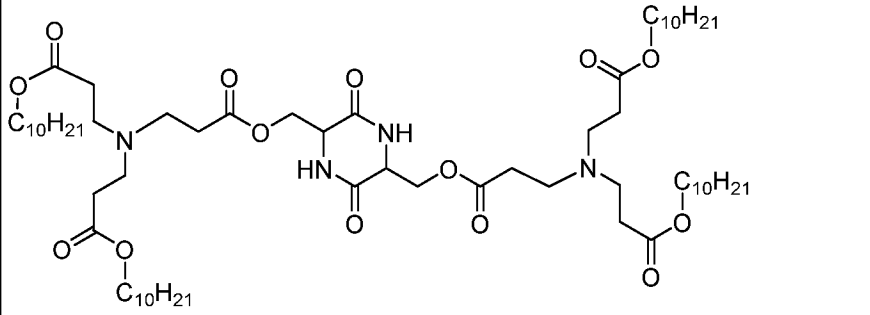
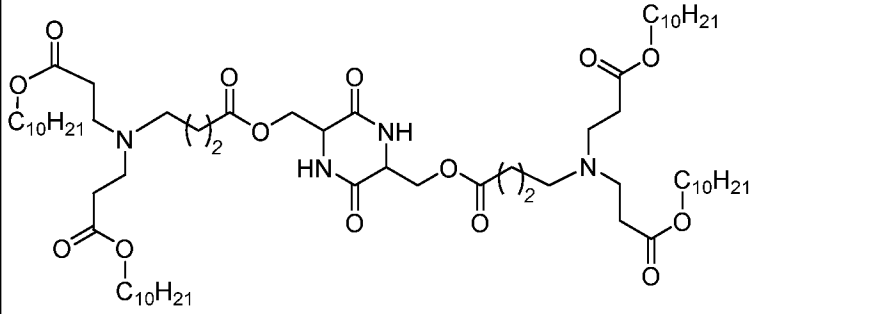
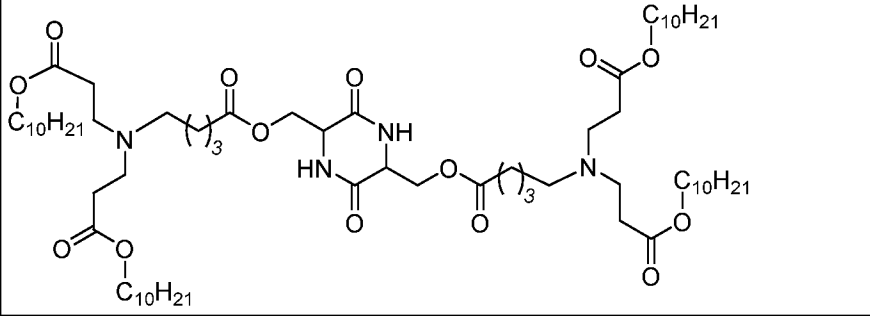
511	1	$-(C_7H_{14})-CH(CH_3)_2$	
512	2	$-(C_7H_{14})-CH(CH_3)_2$	
513	3	$-(C_7H_{14})-CH(CH_3)_2$	

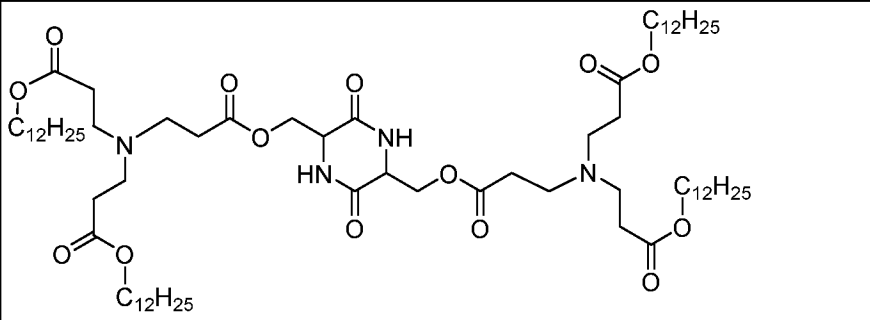
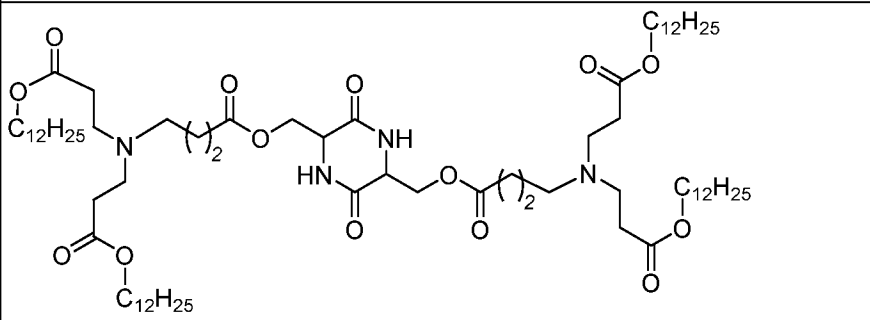
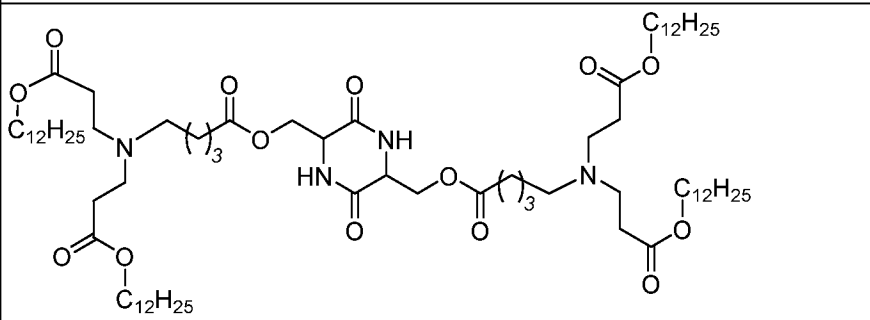
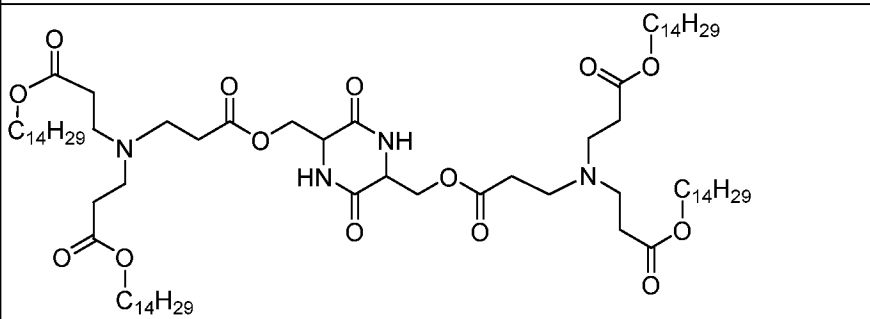
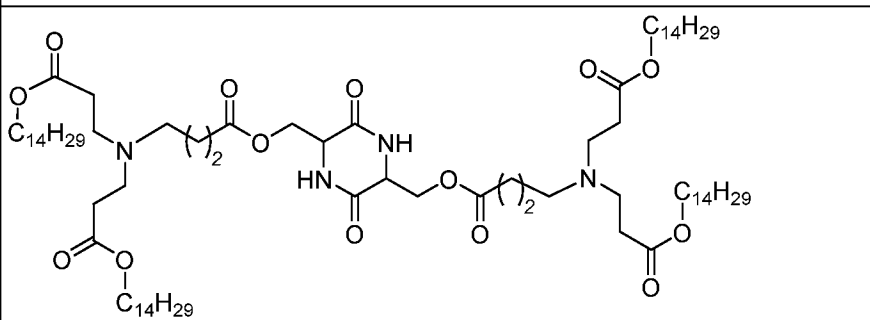
[0433] В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 475. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 476. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 477. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 478. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 479. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 480. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 481. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 482. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 483. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 484. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 485. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 486. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 487. В

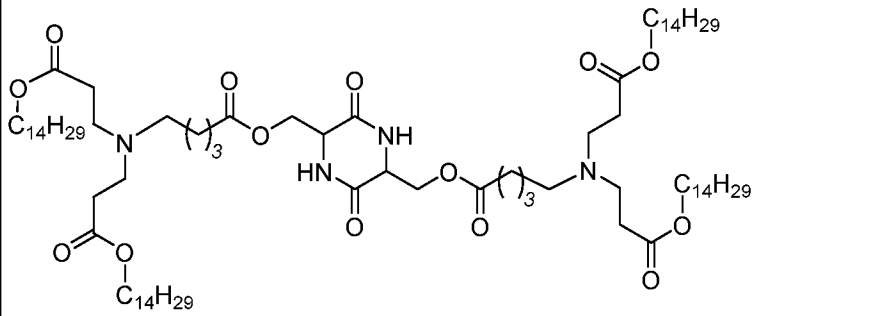
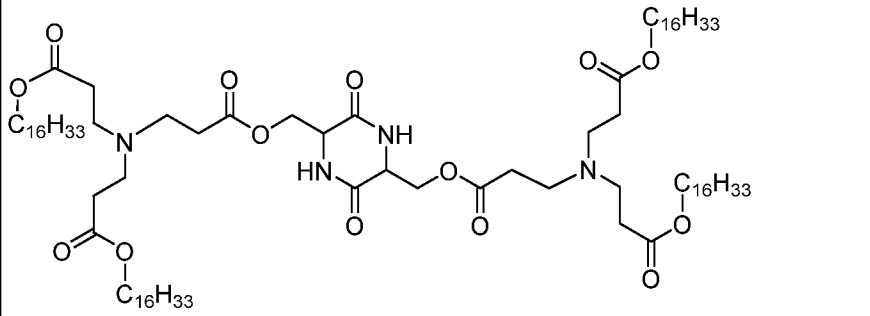
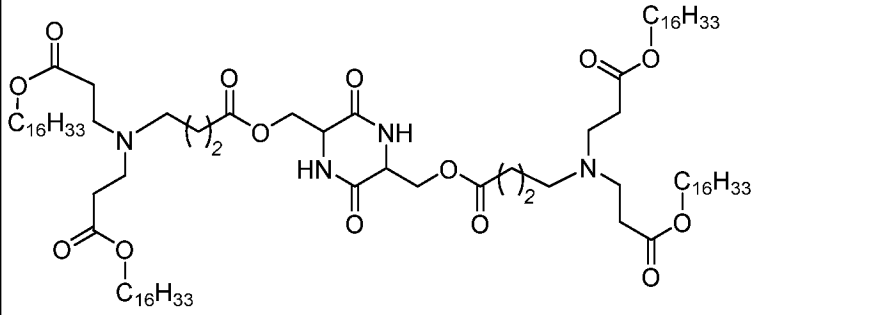
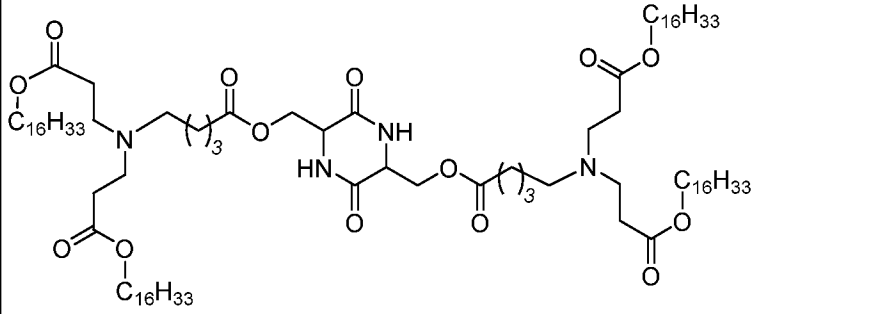
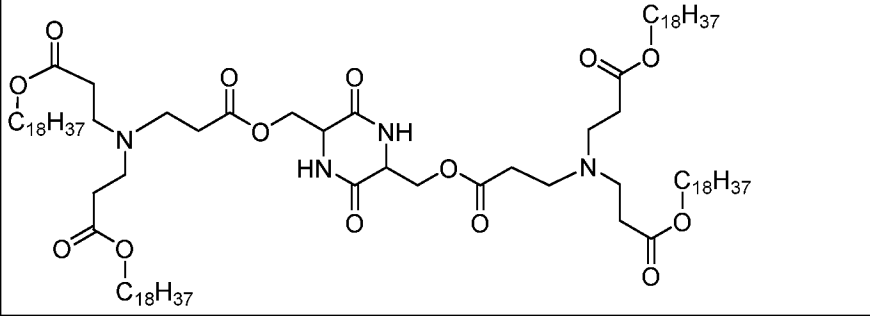
[illegible]

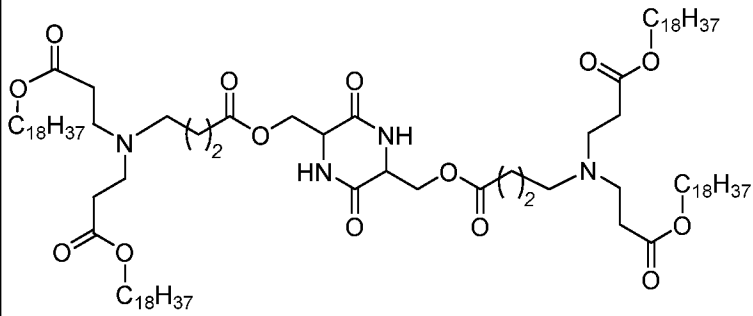
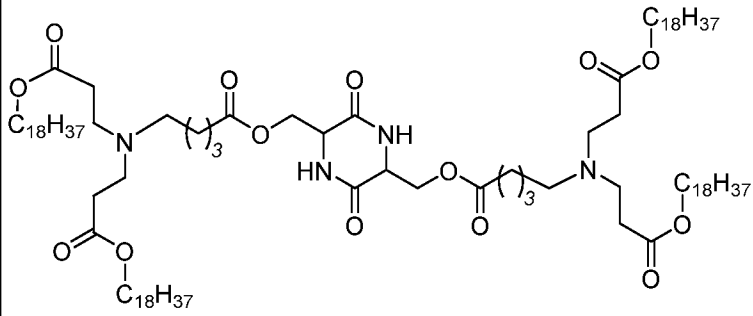
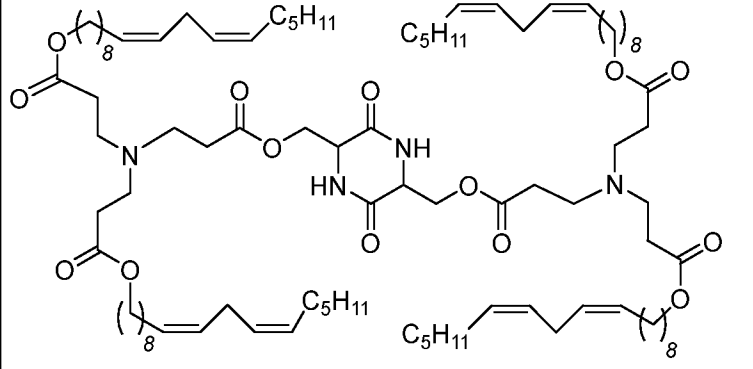
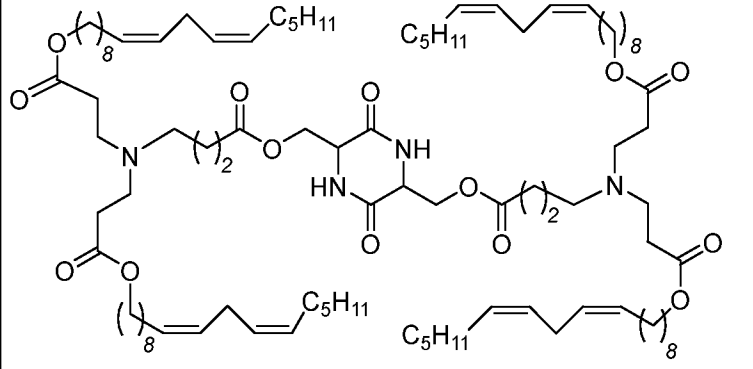
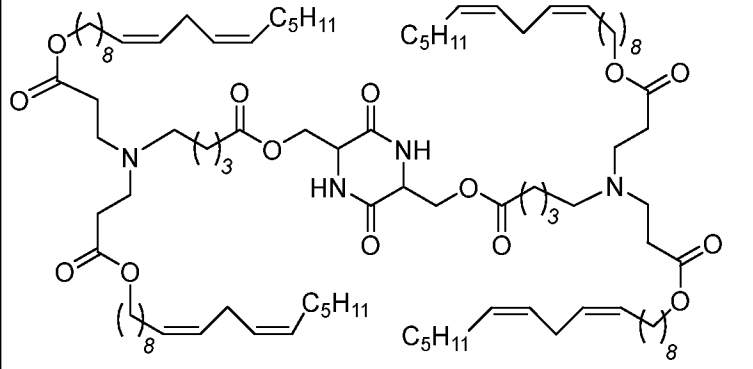
Таблица Р. Сложные эфиры cSS – биоразлагаемые

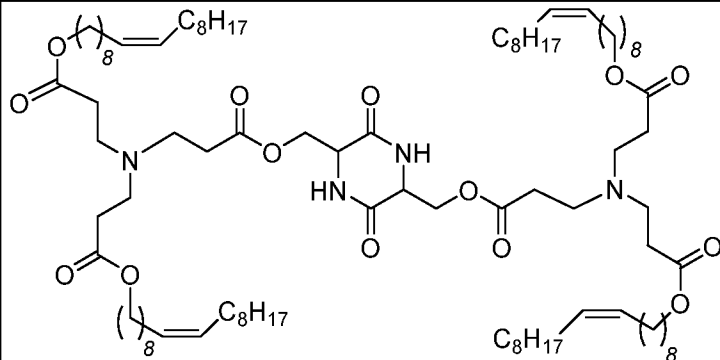
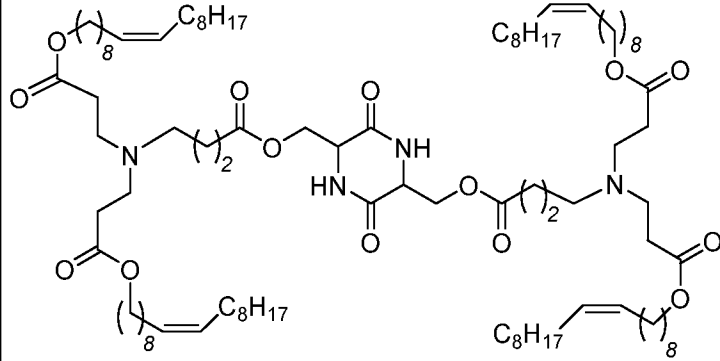
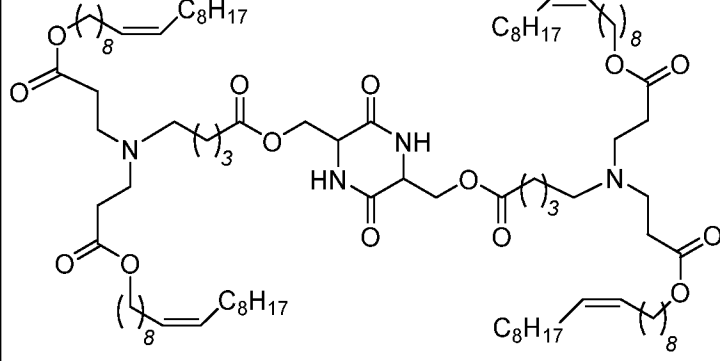
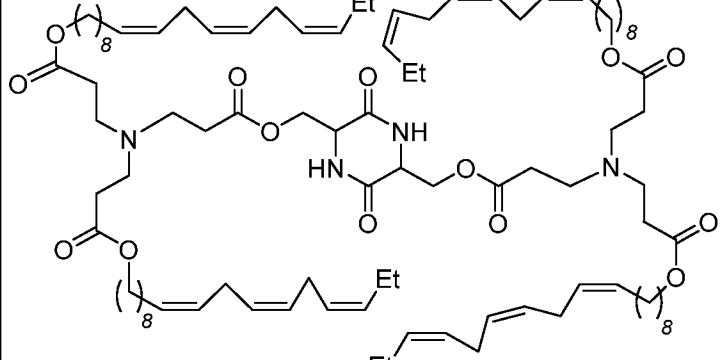
 (III-c-1)			
№	n	R³	Структура
514	1	C₆H₁₃	
515	2	C₆H₁₃	
516	3	C₆H₁₃	
517	1	C₈H₁₇	

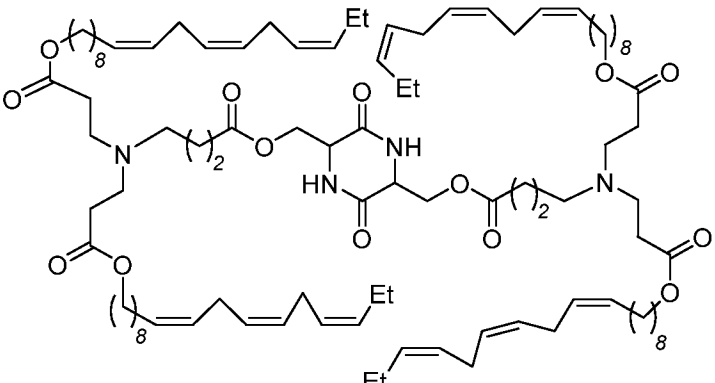
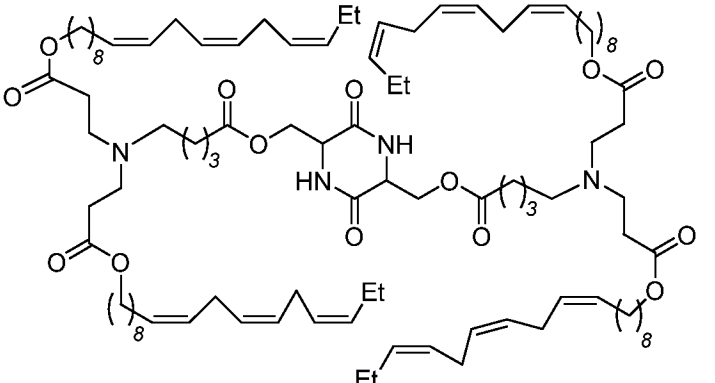
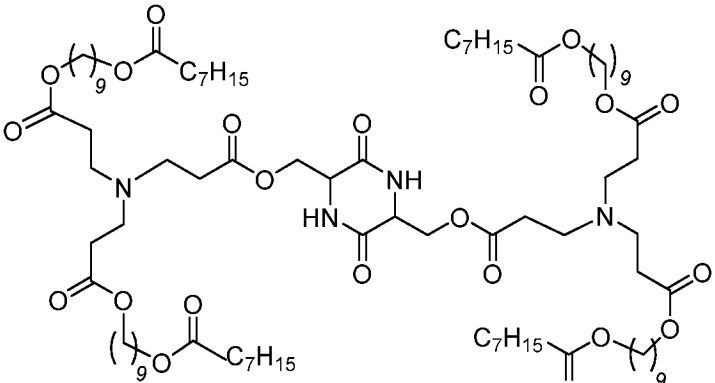
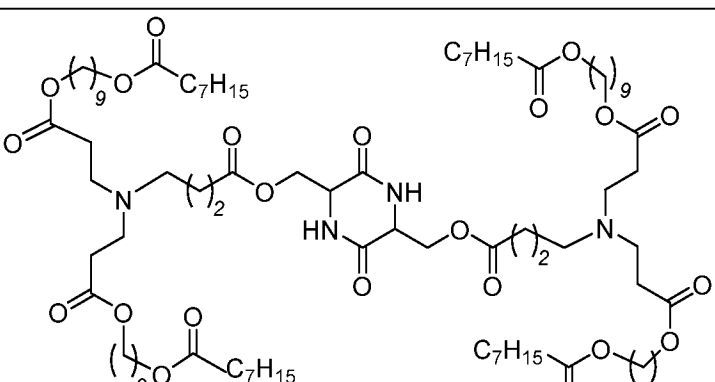
518	2	C_8H_{17}	
519	3	C_8H_{17}	
520	1	$C_{10}H_{21}$	
521	2	$C_{10}H_{21}$	
522	3	$C_{10}H_{21}$	

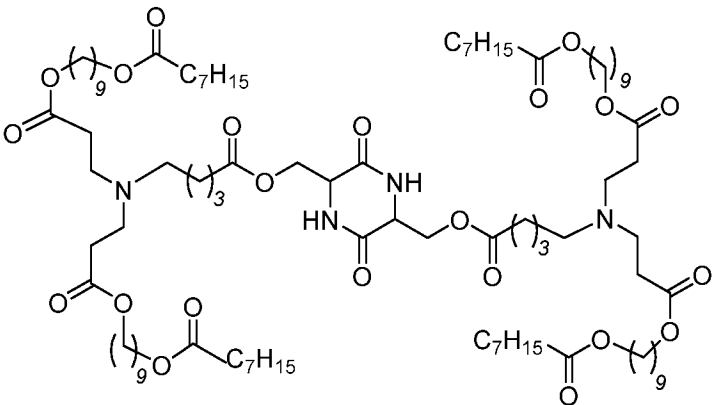
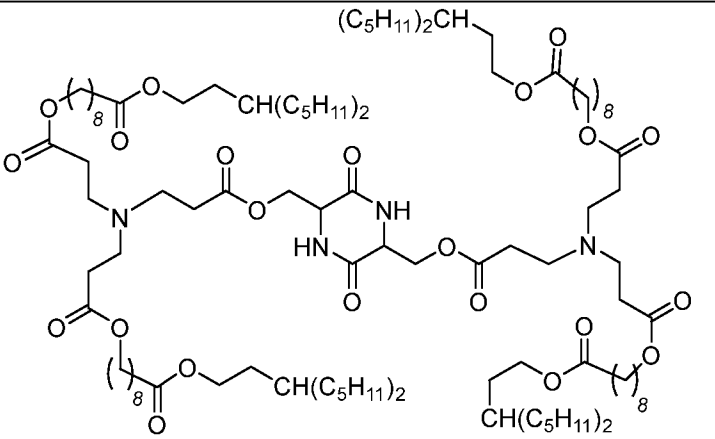
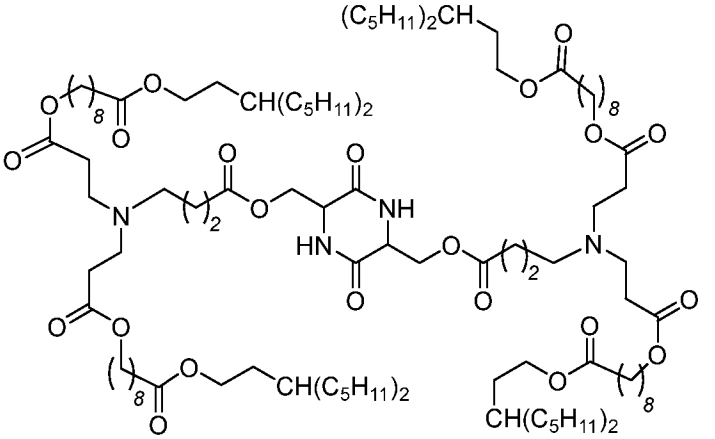
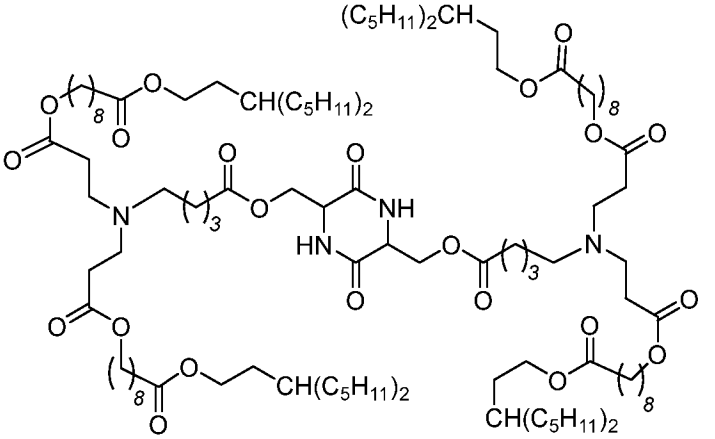
523	1	C ₁₂ H ₂₅	
524	2	C ₁₂ H ₂₅	
525	3	C ₁₂ H ₂₅	
526	1	C ₁₄ H ₂₉	
527	2	C ₁₄ H ₂₉	

528	3	C ₁₄ H ₂₉	
529	1	C ₁₆ H ₃₃	
530	2	C ₁₆ H ₃₃	
531	3	C ₁₆ H ₃₃	
532	1	C ₁₈ H ₃₇	

533	2	$C_{18}H_{37}$	
534	3	$C_{18}H_{37}$	
535	1	$C_{18}H_{33}$	
536	2	$C_{18}H_{33}$	
537	3	$C_{18}H_{33}$	

538	1	$C_{18}H_{35}$	
539	2	$C_{18}H_{35}$	
540	3	$C_{18}H_{35}$	
541	1	$C_{18}H_{31}$	

542	2	$C_{18}H_{31}$	
543	3	$C_{18}H_{31}$	
544	1	субструктура а	
545	2	субструктура а	

546	3	субструктура a	
547	1	субструктура b	
548	2	субструктура b	
549	3	субструктура b	

550	1	$-(\text{C}_7\text{H}_{14})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
551	2	$-(\text{C}_7\text{H}_{14})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
552	3	$-(\text{C}_7\text{H}_{14})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	

[0434] В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 514. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 515. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 516. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 517. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 518. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 519. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 520. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 521. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 522. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 523. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 524. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 525. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 526. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 527. В

вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 528. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 529. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 530. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 531. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 532. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 533. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 534. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 535. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 536. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 537. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 538. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 539. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 540. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 541. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 542. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 543. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 544. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 545. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 546. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 547. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 548. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 549. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 550. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 551. В вариантах осуществления катионный липид представляет собой соединение 552.

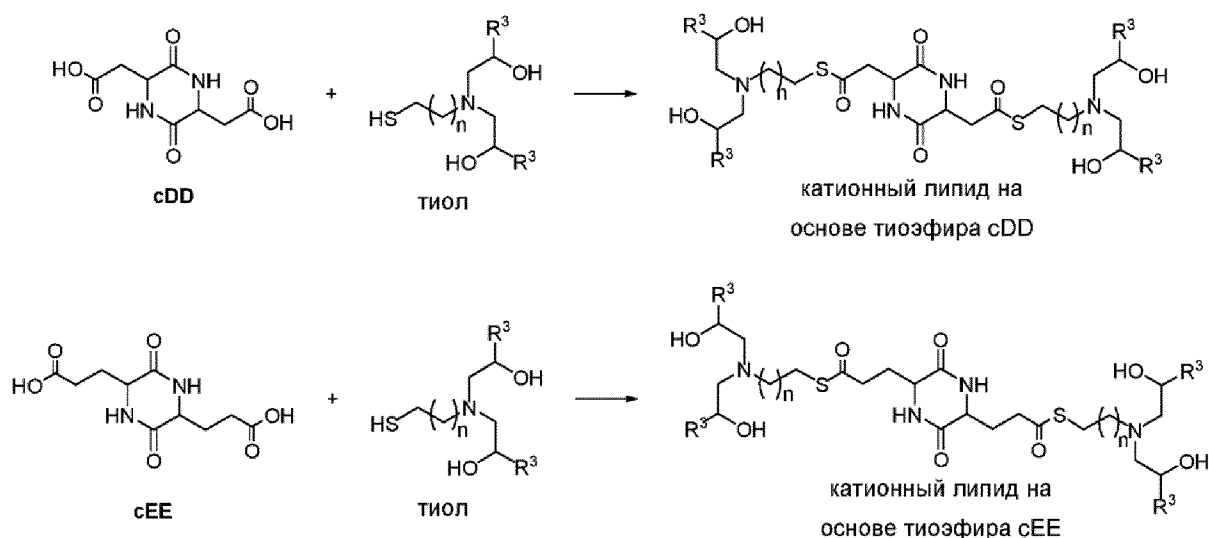
Синтез соединений по настоящему изобретению

[0435] Соединения, описанные в данном документе (например, соединение формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), такое как любое из соединений 1–552), могут быть получены в соответствии со

способами, известным из уровня техники, в том числе в соответствии с иллюстративной **схемой синтеза 1**, предусмотренной в данном документе.

[0436] Например, тиоэфирные соединения, описанные в данном документе (например, соединение, описанное в таблице А или таблице С), могут быть получены, как показано на **схеме А**, где R^3 и n могут представлять собой любую группу или значение, как описано в данном документе. Например, циклическая диаминокислота, такая как циклическая ди(аспарагиновая кислота) (сDD) или циклическая ди(глутаминовая кислота), (сЕЕ) вместе с подходящим тиолом может обеспечивать получение требуемого катионного липида. Иллюстративные липиды, полученные в соответствии со схемой А, описаны в разделе "Примеры" в данном документе.

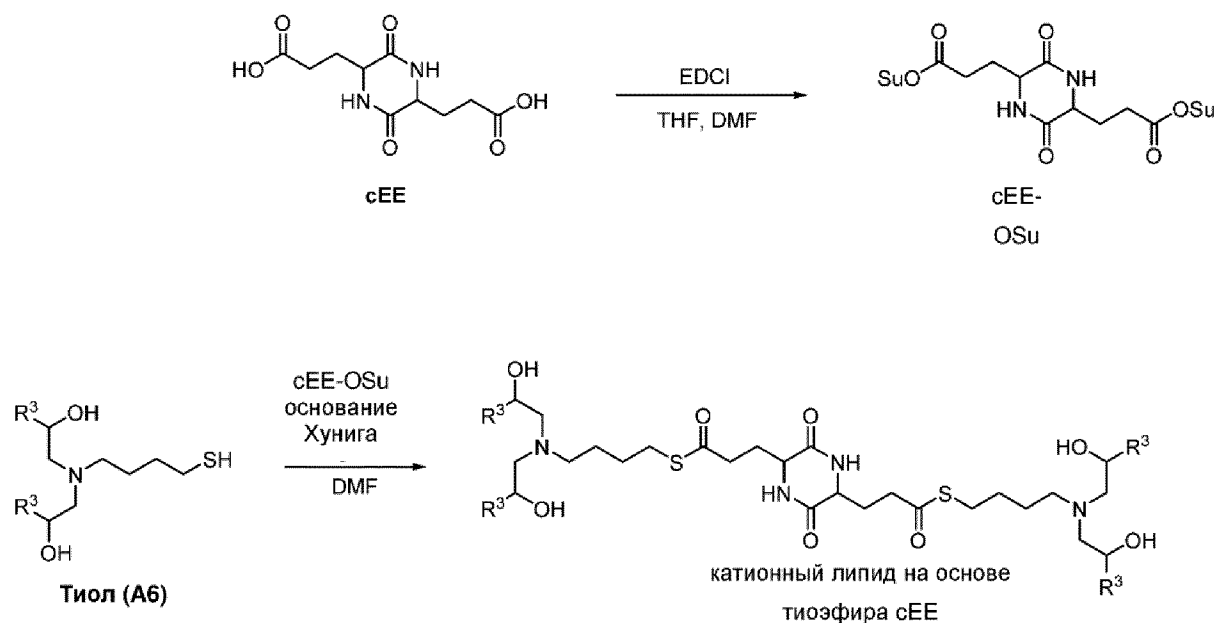
Схема А. Иллюстративный синтез тиоэфира



[0437] Дополнительный иллюстративный синтез липидов на основе тиоэфира, описанных в данном документе, показан на **схеме В**, где R^3 может представлять собой любую группу, описанную в данном документе. Например, исходная ди(аминокислота) сЕЕ может быть активирована с помощью EDCI с образованием сложного эфира сукцинимиды **сЕЕ-OSu**, который затем может быть обработан в щелочных условиях

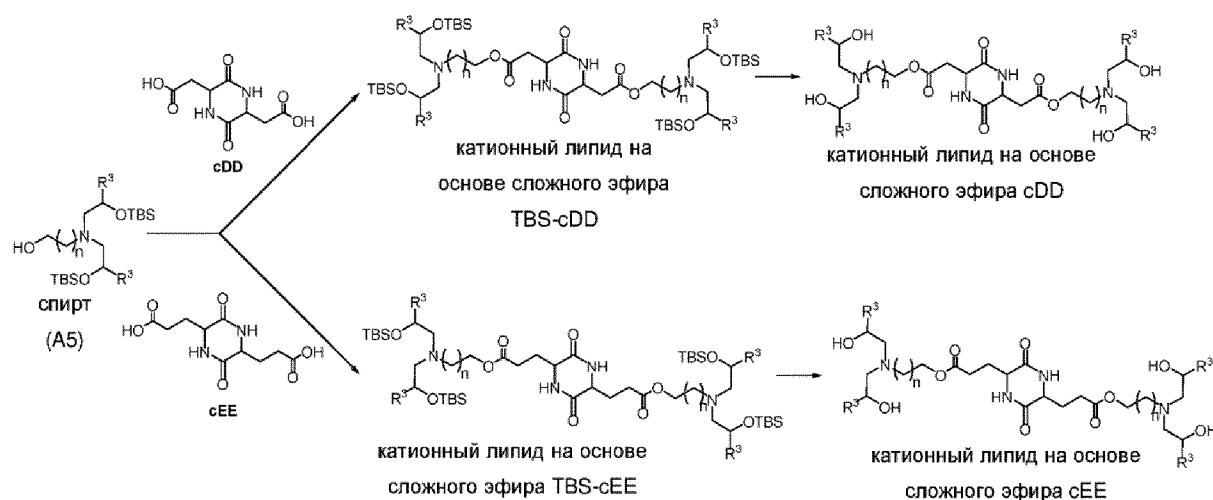
(например, основание Хунига или DMAP в DMF) с образованием требуемого катионного липида.

Схема В. Иллюстративный синтез тиоэфира



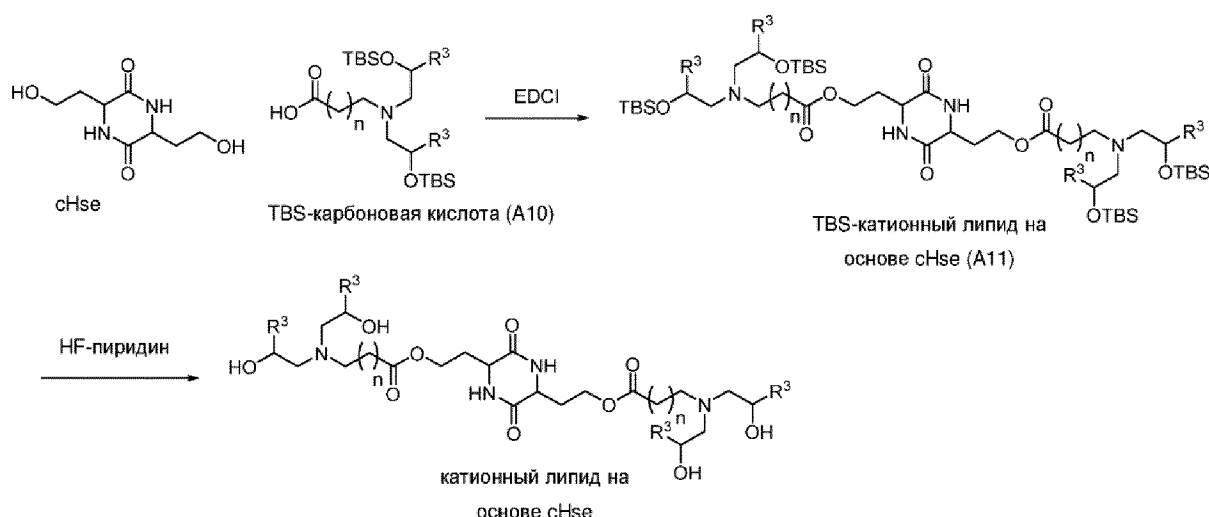
[0438] Иллюстративный синтез липидов на основе сложного эфира, описанных в данном документе (например, соединения, описанного в **таблице В** или **таблице D**), показан на **схеме С**, где R^3 и n могут представлять собой любую группу или значение, как описано в данном документе. Например, исходная ди(аминокислота) **сDD** или **сЕЕ** может быть обработана защищенным спиртом (например, силилированным спиртом, таким как спирт **А5**) с образованием защищенной формы требуемого катионного липида на основе сложного эфира. Удаление защитной группы (например, силильных групп) затем может приводить к получению требуемого катионного липида на основе сложного эфира. Данная схема также может использоваться для получения тиоэфиров, как описано в данном документе, посредством замещения защищенного спирта защищенным тиолом (например, силилированным тиолом).

Схема С. Иллюстративный синтез сложного эфира



[0439] Липиды на основе гомосерина (например, соединение из **таблицы Е**) могут быть получены в соответствии со **схемой D**, где R^3 и n могут представлять собой любую группу или значение, как описано в данном документе. Например, циклический дигомосерин (сHse) может быть эстрифицирован в присутствии защищенной карбоновой кислоты с получением промежуточного силилированного катионного липида на основе сHse. Удаление защитных силильных групп затем может приводить к получению требуемого катионного липида на основе сHse.

Схема D. Иллюстративный синтез липида на основе гомосерина



Нуклеиновые кислоты

[0440] Соединения, описанные в данном документе (например, соединение формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), такое как любое из соединений 1-552), могут использоваться для получения композиций, применимых для доставки нуклеиновых кислот.

Синтез нуклеиновых кислот

[0441] Нуклеиновые кислоты по настоящему изобретению можно синтезировать любыми известными способами. Например, mRNA по настоящему изобретению можно синтезировать посредством транскрипции *in vitro* (IVT). Вкратце, IVT обычно выполняется с линейной или кольцевой ДНК-матрицей, содержащей промотор, пулом рибонуклеотидтрифосфатов, буферной системой, которая может содержать DTT и ионы магния, и подходящей РНК-полимеразой (например, РНК-полимераза Т3, Т7, мутированного Т7 или SP6), ДНКазой I, пирофосфатазой и/или ингибитором РНКазы. Точные условия будут варьироваться согласно конкретному применению.

[0442] В некоторых вариантах осуществления для получения mRNA по настоящему изобретению ДНК-матрица транскрибируется *in vitro*. Подходящая ДНК-матрица обычно содержит промотор, например, промотор Т3, Т7, мутированного Т7 или SP6, для транскрипции *in vitro*, за которым следует требуемая нуклеотидная последовательность требуемой mRNA и сигнал терминации.

[0443] Требуемую последовательность(и) mRNA по настоящему изобретению можно определить и встроить в ДНК-матрицу с применением стандартных способов. Например, начиная с требуемой аминокислотной последовательности (например, последовательности фермента) выполняется виртуальная обратная трансляция на основе вырожденного генетического кода. Затем можно применять алгоритмы оптимизации для выбора подходящих кодонов. Обычно содержание G/C может быть оптимизировано, с одной стороны, для достижения максимально возможного содержания G/C, с другой стороны, с учетом наилучшей возможной частоты tRNA согласно применению кодонов. Оптимизированная последовательность РНК может быть установлена и отображена,

например, с помощью соответствующего устройства отображения, и сравнена с исходной последовательностью (дикого типа). Вторичная структура также может быть проанализирована для расчета стабилизирующих и дестабилизирующих свойств или, соответственно, областей РНК.

[0444] Как описано выше термин «нуклеиновая кислота» в своем наиболее широком смысле относится к любому соединению и/или веществу, которое включено или может быть включено в полинуклеотидную цепь. ДНК может быть представлена в форме антисмысловой ДНК, плазмидной ДНК, частей плазмидной ДНК, предварительно конденсированной ДНК, продукта полимеразной цепной реакции (PCR), векторов (например, P1, PAC, BAC, YAC, искусственных хромосом), кассет экспрессии, химерных последовательностей, хромосомной ДНК или производных данных групп. РНК может быть представлена в форме матричной РНК (mRNA), рибосомальной РНК (rRNA), РНК частицы, распознающей сигнал (7SL-РНК или SRP-РНК), транспортной РНК (tRNA), транспортно-матричной РНК (tmRNA), малой ядерной РНК (snRNA), малой ядрышковой РНК (snoRNA), SmY-РНК, малой РНК, специфичной в отношении телец Кахаля (scaRNA), направляющей РНК (gRNA), рибонуклеазы Р (RNase P), Y-РНК, РНК-компонента теломеразы (TERC), РНК сплайсированной лидерной последовательности (SL-РНК), антисмысловой РНК (aRNA или asRNA), цис-природного антисмыслового транскрипта (cis-NAT), РНК CRISPR (crRNA), длинной некодирующей РНК (lncRNA), микроРНК (miRNA), РНК, взаимодействующей с Piwi (piRNA), малой интерферирующей РНК (siRNA), трансдействующей siRNA (tasiRNA), ассоциированной с повтором siRNA (rasiRNA), 73К-РНК, ретротранспозонов, вирусного генома, вириоида, сателлитной РНК или производных данных групп. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота представляет собой mRNA, кодирующую белок.

Синтез mRNA

[0445] mRNA по настоящему изобретению можно синтезировать любым из множества известных способов. Например, mRNA по настоящему изобретению можно синтезировать посредством транскрипции *in vitro* (IVT). Вкратце, IVT обычно выполняется с линейной или кольцевой ДНК-матрицей, содержащей промотор, пулом рибонуклеотидтрифосфатов, буферной системой, которая может содержать ДТТ и ионы магния, и подходящей РНК-полимеразой (например, РНК-полимераза Т3, Т7, или SP6), ДНКазой I, пирофосфатазой и/или ингибитором РНКазы. Точные условия будут

варьироваться согласно конкретному применению. Точные условия будут варьироваться согласно конкретному применению. Присутствие этих реагентов нежелательно в конечном продукте согласно нескольким вариантами осуществления и, таким образом, они могут называться примесями, а препарат, содержащий одну или более из этих примесей, может называться нечистым препаратом. В некоторых вариантах осуществления транскрипция *in vitro* происходит за одну стадию.

[0446] В некоторых вариантах осуществления для получения mRNA по настоящему изобретению ДНК-матрица транскрибируется *in vitro*. Подходящая ДНК-матрица обычно содержит промотор, например, промотор T3, T7 или SP6, для транскрипции *in vitro*, за которым следует требуемая нуклеотидная последовательность требуемой mRNA и сигнал терминации.

[0447] Требуемую последовательность(и) mRNA по настоящему изобретению можно определить и встроить в ДНК-матрицу с применением стандартных способов. Например, начиная с требуемой аминокислотной последовательности (например, последовательности фермента) выполняется виртуальная обратная трансляция на основе вырожденного генетического кода. Затем можно применять алгоритмы оптимизации для выбора подходящих кодонов. Обычно содержание G/C может быть оптимизировано, с одной стороны, для достижения максимально возможного содержания G/C, с другой стороны, с учетом наилучшей возможной частоты tRNA согласно применению кодонов. Оптимизированная последовательность РНК может быть установлена и отображена, например, с помощью соответствующего устройства отображения, и сравнена с исходной последовательностью (дикого типа). Вторичная структура также может быть проанализирована для расчета стабилизирующих и дестабилизирующих свойств или, соответственно, областей РНК.

Модифицированная mRNA

[0448] В некоторых вариантах осуществления mRNA по настоящему изобретению можно синтезировать как немодифицированную или модифицированную mRNA. В некоторых вариантах осуществления mRNA по настоящему изобретению содержит встречающиеся в природе нуклеозиды (или немодифицированные нуклеозиды; т. е., аденозин, гуанозин, цитидин и уридин), или состоит из них. В других вариантах осуществления mRNA по настоящему изобретению содержит модификации

нуклеотидов в РНК. Модифицированная mRNA по настоящему изобретению может включать модификации нуклеотидов, которые представляют собой, например, модификации главной цепи, модификации сахара или модификации оснований. В некоторых вариантах осуществления mRNA можно синтезировать из встречающихся в природе нуклеотидов и/или аналогов нуклеотидов (модифицированных нуклеотидов), включая без ограничения пурины (аденин (A), гуанин (G)) или пиримидины (тимин (T), цитозин (C), урацил (U)), а также в виде модифицированных аналогов нуклеотидов или производных пуринов и пиримидинов. В некоторых вариантах осуществления mRNA по настоящему изобретению содержит один или более аналогов нуклеозидов (например, аналог аденозина, аналог гуанозина, аналог цитидина или аналог уридина). В некоторых вариантах осуществления mRNA содержит как немодифицированные, так и модифицированные нуклеозиды. В некоторых вариантах осуществления один или более аналогов нуклеозидов включает 1-метиладенин, 2-метиладенин, 2-метилтио-N-6-изопентениладенин, N6-метиладенин, N6-изопентениладенин, 2-тиоцитозин, 3-метилцитозин, 4-ацетилцитозин, 5-метилцитозин, 2,6-диаминопурин, 1-метилгуанин, 2-метилгуанин, 2,2-диметилгуанин, 7-метилгуанин, инозин, 1-метилюридин, псевдоурацил (5-урацил), дигидроурацил, 2-тиоурацил, 4-тиоурацил, 5-карбоксиметиламинометил-2-тиоурацил, 5-(карбоксигидроксиметил)урацил, 5-фторурацил, 5-бромурасил, 5-карбоксиметиламинометилурацил, 5-метил-2-тиоурацил, 5-метилурацил, метиловый эфир N-урацил-5-оксиуксусной кислоты, 5-метиламинометилурацил, 5-метоксиаминометил-2-тиоурацил, 5'-метоксикарбонилметилурацил, 5-метоксиурацил, метиловый эфир урацил-5-оксиуксусной кислоты, урацил-5-оксиуксусную кислоту (v), 1-метилпсевдоурацил, квеуозин, бета-D-маннозилквеуозин, вибутоксозин и фосфорамидаты, фосфоротиааты, пептидные нуклеотиды, метилфосфонаты, 7-дезагуанозин, 5-метилцитозин и инозин. Получение таких аналогов известно специалисту в данной области техники, например, из патента США № 4373071, патента США № 4401796, патента США № 4415732, патента США № 4458066, патента США № 4500707, патента США № 4668 777, патента США № 4973679, патента США № 5047524, патента США № 5132418, патента США № 5153319, патента США №№ 5262530 и 5700642, раскрытия каждого из которых включены посредством ссылки во всей своей полноте.

[0449] В некоторых вариантах осуществления mRNA может содержать модификации главной цепи РНК. Обычно модификация главной цепи представляет собой

модификацию, при которой фосфаты главной цепи нуклеотидов, содержащихся в ДНК, химически модифицированы. Иллюстративные модификации главной цепи обычно включают без ограничения модификации из группы, состоящей из метилфосфонатов, метилфосфорамидатов, фосфорамидатов, фосфоротиоатов (например, цитидин-5'-О-(1-тиофосфат)), боронофосфатов, положительно заряженных гуанидиновых групп и т. д., что означает замену фосфодиэфирной связи другими анионными, катионными или нейтральными группами.

[0450] В некоторых вариантах осуществления mRNA могут содержать модификации сахара. Типичная модификация сахара представляет собой химическую модификацию сахара содержащихся в нем нуклеотидов, включая без ограничения модификации сахара, выбранные из группы, состоящей из 4'-тиорибонуклеотида (см, например, публикацию заявки на патент США № 2016/0031928, включенную в данный документ посредством ссылки), 2'-дезоксид-2'-фторолигорибонуклеотида (2'-фтор-2'-дезоксидцитидин-5'-трифосфат, 2'-фтор-2'-дезоксидуридин-5'-трифосфат), 2'-дезоксид-2'-дезаминилигорибонуклеотида (2'-амино-2'-дезоксидцитидин-5'-трифосфат, 2'-амино-2'-дезоксидуридин-5'-трифосфат), 2'-О-алкилолигорибонуклеотида, 2'-дезоксид-2'-С-алкилолигорибонуклеотида (2'-О-метилцитидин-5'-трифосфат, 2'-метилуридин-5'-трифосфат), 2'-С-алкилолигорибонуклеотида и их изомеров (2'-арацитидин-5'-трифосфат, 2'-арауридин-5'-трифосфат) или азидотрифосфатов (2'-азидо-2'-дезоксидцитидин-5'-трифосфат, 2'-азидо-2'-дезоксидуридин-5'-трифосфат).

[0451] В некоторых вариантах осуществления mRNA может содержать модификации оснований нуклеотидов (модификации оснований). Модифицированный нуклеотид, который содержит модификацию основания, также называется нуклеотидом с модифицированным основанием. Примеры таких нуклеотидов с модифицированным основанием включают без ограничения 2-амино-6-хлорпуринрибозид-5'-трифосфат, 2-аминоаденозин-5'-трифосфат, 2-тиоцитидин-5'-трифосфат, 2-тиоуридин-5'-трифосфат, 4-тиоуридин-5'-трифосфат, 5-аминоалилцитидин-5'-трифосфат, 5-аминоалилуридин-5'-трифосфат, 5-бромцитидин-5'-трифосфат, 5-бромуридин-5'-трифосфат, 5-йодцитидин-5'-трифосфат, 5-йодуридин-5'-трифосфат, 5-метилцитидин-5'-трифосфат, 5-метилуридин-5'-трифосфат, 6-азацитидин-5'-трифосфат, 6-азауридин-5'-трифосфат, 6-хлорпуринрибозид-5'-трифосфат, 7-дезааденозин-5'-трифосфат, 7-дезагуанозин-5'-трифосфат, 8-азааденозин-5'-трифосфат, 8-азидоаденозин-5'-трифосфат,

бензимидазолрибозид-5'-трифосфат, N1-метиладенозин-5'-трифосфат, N1-метилгуанозин-5'-трифосфат, N6-метиладенозин-5'-трифосфат, O6-метилгуанозин-5'-трифосфат, псевдоуридин-5'-трифосфат, пурамицин-5'-трифосфат или ксантозин-5'-трифосфат.

[0452] Обычно синтез mRNA включает добавление «кэпа» на N-терминальный (5') конец и «хвоста» на C-терминальный (3') конец. Присутствие кэпа важно для обеспечения устойчивости к нуклеазам, находящимся в большинстве эукариотических клеток. Присутствие «хвоста» служит для защиты mRNA от деградации экзонуклеазой.

[0453] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления mRNA содержит 5'-кэп-структуру. 5'-кэп обычно добавляется следующим образом: сначала концевая РНК-фосфатаза удаляет одну из концевых фосфатных групп из 5'-нуклеотида, оставляя два концевых фосфата; затем гуанозинтрифосфат (GTP) добавляется к концевым фосфатам посредством гуанилилтрансферазы с образованием 5'5'5-трифосфатной связи; и 7-азот гуанина затем метилируется метилтрансферазой. Примеры кэп-структур включают без ограничения m7G(5')ppp(5'(A,G(5')ppp(5')A и G(5')ppp(5')G.

[0454] В некоторых вариантах осуществления mRNA содержит 3'-поли(А)-хвостовую структуру. Поли-А хвост на 3' конце mRNA обычно содержит приблизительно 10—300 аденозиновых нуклеотидов (например, приблизительно 10—200 аденозиновых нуклеотидов, приблизительно 10—150 аденозиновых нуклеотидов, приблизительно 10—100 аденозиновых нуклеотидов, приблизительно 20—70 аденозиновых нуклеотидов или приблизительно 20—60 аденозиновых нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления mRNA содержит 3'-поли(С)-хвостовую структуру. Подходящий поли-С хвост на 3'-конце mRNA обычно содержит приблизительно 10—200 цитозиновых нуклеотидов (например, приблизительно 10—150 цитозиновых нуклеотидов, приблизительно 10—100 цитозиновых нуклеотидов, приблизительно 20—70 цитозиновых нуклеотидов, приблизительно 20—60 цитозиновых нуклеотидов или приблизительно 10—40 цитозиновых нуклеотидов). Поли-С-хвост может быть добавлен к поли-А-хвосту или может заменять поли-А-хвост.

[0455] В некоторых вариантах осуществления mRNA содержат 5'- и/или 3'-нетранслируемую область. В некоторых вариантах осуществления 5'-нетранслируемая область содержит один или более элементов, которые влияют на стабильность mRNA

или трансляцию, например, элемент, реагирующий на железо. В некоторых вариантах осуществления 5'-нетранслируемая область может составлять приблизительно 50—500 нуклеотидов в длину.

[0456] В некоторых вариантах осуществления 3'-нетранслируемая область содержит один или более сигналов полиаденилирования, сайт связывания белков, которые влияют на стабильность локализации mRNA в клетке, или один или более сайтов связывания miRNA. В некоторых вариантах осуществления 3'-нетранслируемая область может составлять 50—500 нуклеотидов в длину или больше.

Кэп-структура

[0457] В некоторых вариантах осуществления mRNA содержит 5'-кэп-структуру. 5'-кэп обычно добавляется следующим образом: сначала концевая РНК-фосфатаза удаляет одну из концевых фосфатных групп из 5'-нуклеотида, оставляя два концевых фосфата; затем гуанозинтрифосфат (GTP) добавляется к концевым фосфатам посредством гуанилилтрансферазы с образованием 5'5'5'-трифосфатной связи; и 7-азот гуанина затем метилируется метилтрансферазой. Примеры кэп-структур включают без ограничения m⁷G(5')ppp(5')(A,G(5'))ppp(5')A и G(5')ppp(5')G.

[0458] Встречающиеся в природе кэп-структуры содержат 7-метилгуанозин, который связан посредством трифосфатного мостика с 5'-концом первого транскрибируемого нуклеотида, в результате чего образуется динуклеотидный кэп m⁷G(5')ppp(5')N, где N представляет собой любой нуклеозид. *In vivo* кэп добавляется ферментативно. Кэп добавляется в ядре и добавление кэпа катализируется ферментом гуанилилтрансферазой. Добавление кэпа к 5'-терминальному концу РНК происходит сразу после инициации транскрипции. Концевой нуклеозид обычно представляет собой гуанозин и имеет обратную ориентацию по отношению ко всем другим нуклеотидам, т. е. G(5')ppp(5')GpNpNp.

[0459] Общим кэпом для mRNA, получаемой посредством транскрипции *in vitro*, является m⁷G(5')ppp(5')G, который применялся в качестве динуклеотидного кэпа при транскрипции с помощью РНК-полимеразы T7 или SP6 *in vitro* для получения РНК, содержащих кэп-структуру на своих 5'-концах. В преобладающем способе синтеза кэпированной mRNA *in vitro* используется предварительно образованный динуклеотид в форме m⁷G(5')ppp(5')G («m⁷GpppG») в качестве инициатора транскрипции.

[0460] На сегодняшний день обычной формой синтетического динуклеотидного кэпа, применяемой в экспериментах по трансляции *in vitro*, является антипротивоположный аналог кэпа («ARCA») или модифицированный ARCA, который обычно представляет собой модифицированный аналог кэпа, в котором 2'- или 3'-ОН-группа заменена на -OCH₃.

[0461] Дополнительные аналоги кэпа включают без ограничения химические структуры, выбранные из группы, состоящей из m⁷GpppG, m⁷GpppA, m⁷GpppC; неметилованных аналогов кэпа (*например*, GpppG); диметилованного аналога кэпа (*например*, m^{2,7}GpppG), триметилованного аналога кэпа (*например*, m^{2,2,7}GpppG), диметилованных симметричных аналогов кэпа (*например*, m⁷Gpppm⁷G) или аналогов антипротивоположного кэпа (*например*, ARCA; m^{7,2'Ome}GpppG, m^{7,2'd}GpppG, m^{7,3'Ome}GpppG, m^{7,3'd}GpppG и их тетрафосфатные производные) (см., *например*, Jemielity, J. *et al.*, «Novel 'anti-reverse' cap analogs with superior translational properties», RNA, 9: 1108-1122 (2003)).

[0462] В некоторых вариантах осуществления подходящий кэп представляет собой 7-метилгуанилат («m⁷G»), связанный посредством трифосфатного мостика с 5'-концом первого транскрибируемого нуклеотида, в результате чего образуется m⁷G(5')ppp(5')N, где N представляет собой любой нуклеозид. Предпочтительным вариантом осуществления кэпа m⁷G, используемого в вариантах осуществления по настоящему изобретению, является m⁷G(5')ppp(5')G.

[0463] В некоторых вариантах осуществления кэп представляет собой структуру Cap0. В структуре Cap0 отсутствует 2'-О-метилованный остаток рибозы, присоединенный к основаниям 1 и 2. В некоторых вариантах осуществления кэп представляет собой структуру Cap1. Структуры Cap1 содержат 2'-О-метилованный остаток при основании 2. В некоторых вариантах осуществления кэп представляет собой структуру Cap2. Структуры Cap2 содержат 2'-О-метилованный остаток, присоединенный к обоим основаниям 2 и 3.

[0464] Из уровня техники известно множество аналогов кэпа m⁷G, многие из которых коммерчески доступны. Они включают m⁷GpppG, описанный выше, а также аналоги кэпа ARCA 3'-OCH₃ и 2'-OCH₃ (Jemielity, J. *et al.*, RNA, 9: 1108-1122 (2003)). Дополнительные аналоги кэпа для применения в вариантах осуществления по

настоящему изобретению включают аналоги N7-бензилированного динуклеозидтетрафосфата (описанные в Grudzien, E. *et al.*, RNA, 10: 1479-1487 (2004)), фосфоротиоатные аналоги кэпа (описанные в Grudzien-Nogalska, E., *et al.*, RNA, 13: 1745-1755 (2007)) и аналоги кэпа (включая биотинилированные аналоги кэпа), описанные в патентах США №№ 8093367 и 8304529, включенных в данный документ посредством ссылки.

Структура хвоста

[0465] Обычно присутствие «хвоста» служит для защиты mRNA от деградации экзонуклеазами. Полагают, что поли-А-хвост стабилизирует природные матричные РНК и синтетическую смысловую РНК. Следовательно, в определенных вариантах осуществления длинный поли-А-хвост может быть добавлен к молекуле mRNA, что делает РНК более стабильной. Поли-А-хвосты можно добавлять с применением различных общепризнанных методик из данной области техники. Например, длинные поли-А-хвосты могут быть добавлены к синтетической или транскрибированной *in vitro* РНК с применением поли-А-полимеразы (Yokoe, *et al.* Nature Biotechnology. 1996; 14: 1252-1256). Транскрипционный вектор также может кодировать длинные поли-А-хвосты. Кроме того, поли-А-хвосты могут быть добавлены посредством транскрипции непосредственно с ПЦР-продуктов. Поли-А также можно лигировать с 3'-концом смысловой РНК с помощью РНК-лигазы (см., например, Molecular Cloning A Laboratory Manual, 2nd Ed., ed. by Sambrook, Fritsch and Maniatis (Cold Spring Harbor Laboratory Press: 1991 edition)).

[0466] В некоторых вариантах осуществления mRNA содержит 3'-поли(А)-хвостовую структуру. Обычно длина поли-А хвоста может составлять по меньшей мере приблизительно 10, 50, 100, 200, 300, 400 или по меньшей мере 500 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления поли-А хвост на 3' конце mRNA обычно содержит приблизительно 10—300 аденозиновых нуклеотидов (например, приблизительно 10—200 аденозиновых нуклеотидов, приблизительно 10—150 аденозиновых нуклеотидов, приблизительно 10—100 аденозиновых нуклеотидов, приблизительно 20—70 аденозиновых нуклеотидов или приблизительно 20—60 аденозиновых нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления mRNA содержит 3'-поли(С)-хвостовую структуру. Подходящий поли-С хвост на 3'-конце mRNA обычно содержит приблизительно 10—200 цитозиновых нуклеотидов (например, приблизительно 10—150 цитозиновых

нуклеотидов, приблизительно 10—100 цитозиновых нуклеотидов, приблизительно 20—70 цитозиновых нуклеотидов, приблизительно 20—60 цитозиновых нуклеотидов или приблизительно 10—40 цитозиновых нуклеотидов). Поли-С-хвост может быть добавлен к поли-А-хвосту или может заменять поли-А-хвост.

[0467] В некоторых вариантах осуществления длина поли-А или поли-С-хвоста регулируется для контроля стабильности модифицированной смысловой молекулы mRNA по настоящему изобретению и, таким образом, транскрипции белка. Например, поскольку длина поли-А-хвоста может влиять на период полужизни смысловой молекулы mRNA, длину поли-А-хвоста можно регулировать, чтобы изменять уровень устойчивости mRNA к нуклеазам и таким образом контролировать ход экспрессии полинуклеотидов во времени и/или продуцирование полипептидов в клетке-мишени.

5'- и 3'-нетранслируемая область

[0468] В некоторых вариантах осуществления mRNA содержат 5'- и/или 3'-нетранслируемую область. В некоторых вариантах осуществления 5'-нетранслируемая область содержит один или более элементов, которые влияют на стабильность mRNA или трансляцию, например, элемент, реагирующий на железо. В некоторых вариантах осуществления 5'-нетранслируемая область может составлять приблизительно 50—500 нуклеотидов в длину.

[0469] В некоторых вариантах осуществления 3'-нетранслируемая область содержит один или более сигналов полиаденилирования, сайт связывания белков, которые влияют на стабильность локализации mRNA в клетке, или один или более сайтов связывания miRNA. В некоторых вариантах осуществления 3'-нетранслируемая область может составлять 50—500 нуклеотидов в длину или больше.

[0470] Иллюстративные последовательности 3'- и/или 5'-UTR могут быть получены из молекул mRNA, которые являются стабильными (например, mRNA глобина, актина, GAPDH, тубулина, гистона или ферментов цикла лимонной кислоты), для повышения стабильности смысловой молекулы mRNA. Например, последовательность 5'-UTR может содержать частичную последовательность немедленного раннего гена 1 (IE1) CMV или ее фрагмент для улучшения устойчивости к нуклеазам и/или улучшения периода полужизни полинуклеотида. Также предполагается включение последовательности, кодирующей гормон роста человека (hGH), или ее фрагмента на 3'-конец или в

нетранслируемую область полинуклеотида (например, mRNA) для дополнительной стабилизации полинуклеотида. Обычно эти модификации улучшают стабильность и/или фармакокинетические свойства (например, период полужизни) полинуклеотидов по сравнению с их немодифицированными аналогами и включают, например, модификации, сделанные для улучшения устойчивости таких полинуклеотидов к расщеплению нуклеазами *in vivo*.

Фармацевтические составы на основе катионных липидов и нуклеиновых кислот

[0471] В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе (например, соединение формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), такое как любое из соединений 1—552), а также фармацевтические и липосомальные композиции, содержащие такие липиды, можно применять в составах для облегчения доставки инкапсулированных материалов (например, одного или более полинуклеотидов, таких как mRNA) и последующей трансфекции одной или более клеток-мишеней. Например, в определенных вариантах осуществления катионные липиды, описанные в данном документе (и композиции, такие как липосомальные композиции, содержащие такие липиды), характеризуются как приводящие к одному или более из рецептор-опосредованного эндоцитоза, клатрин-опосредованного эндоцитоза и опосредованного кавеолами эндоцитоза, фагоцитоза и макропиноцитоза, фузогенности, эндосомного или лизосомного разрушения, и /или обладают свойствами высвобождения, которые обеспечивают преимущества таким соединениям по сравнению с другими липидами, классифицируемыми сходным образом.

[0472] Согласно настоящему изобретению нуклеиновая кислота, например, mRNA, кодирующая белок (например, полноразмерный белок, фрагмент или часть белка), описанная в данном документе, может быть доставлена с помощью среды-носителя для доставки, содержащей соединение, описанное в данном документе (например, соединение формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), такое как любое из соединений 1—552), а также фармацевтические и липосомальные композиции, содержащие такие липиды, можно применять в составах для облегчения доставки инкапсулированных материалов (например, одного или более полинуклеотидов, таких как mRNA) и последующей трансфекции одной или более клеток-мишеней. Например, в определенных вариантах осуществления катионные липиды, описанные в данном документе (и композиции, такие как липосомальные композиции, содержащие такие липиды), характеризуются как приводящие к одному или более из рецептор-опосредованного эндоцитоза, клатрин-опосредованного эндоцитоза и опосредованного кавеолами эндоцитоза, фагоцитоза и макропиноцитоза, фузогенности, эндосомного или лизосомного разрушения, и /или обладают свойствами высвобождения, которые обеспечивают преимущества таким соединениям по сравнению с другими липидами, классифицируемыми сходным образом.

2), (III-c'), (III -d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), такое как любое из соединений 1—552).

[0473] Применяемые в данном документе термины «среда-носитель для доставки», «среда-носитель для переноса», «наночастица» или их грамматический эквивалент применяются взаимозаменяемо.

[0474] Например, настоящее изобретение предусматривает композицию (например, фармацевтическую композицию), содержащую соединение, описанное в данном документе (например, соединение формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III -d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), такое как любое из соединений 1—552), и один или более полинуклеотидов. Композиция (например, фармацевтическая композиция) может дополнительно содержать один или более катионных липидов, один или более липидов, отличных от катионных, один или более липидов на основе холестерина и/или один или более PEG-модифицированных липидов.

[0475] В определенных вариантах осуществления композиция демонстрирует усиленную (например, повышенную) способность трансфицировать одну или более клеток-мишеней. Соответственно, в данном документе также предусмотрены способы трансфекции одной или более клеток-мишеней. Такие способы обычно включают стадию приведения одной или более клеток-мишеней в контакт с катионными липидами и/или фармацевтическими композициями, раскрытыми в данном документе (например, липосомальный состав, содержащий соединение, описанное в данном документе (например, соединение формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III -d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), такое как любое из соединений 1—552), инкапсулирующий один или более полинуклеотидов), таким образом, что одна или более клеток-мишеней трансфицируются инкапсулированными в них материалами (например, одним или более полинуклеотидами). Применяемые в данном документе термины «трансфицировать» или «трансфекция» относятся к внутриклеточному введению одного

или более инкапсулированных материалов (например, нуклеиновых кислот и/или полинуклеотидов) в клетку или предпочтительно в клетку-мишень. Введенный полинуклеотид может стабильно или временно поддерживаться в клетке-мишени. Термин «эффективность трансфекции» относится к относительному количеству такого инкапсулированного материала (например, полинуклеотидов), поглощаемого клеткой-мишенью, вводимого в клетку-мишень и/или экспрессируемого клеткой-мишенью, которая подлежит трансфекции. На практике эффективность трансфекции можно оценить по количеству репортерного полинуклеотидного продукта, продуцируемого клетками-мишенями после трансфекции. В определенных вариантах осуществления соединения и фармацевтические композиции, описанные в данном документе, демонстрируют высокую эффективность трансфекции, таким образом повышая вероятность того, что соответствующие дозы инкапсулированных материалов (например, одного или более полинуклеотидов) будут доставлены к месту патологии и впоследствии экспрессированы, в то же время минимизируя потенциальные системные нежелательные эффекты или токсичность, ассоциированные с соединением или его инкапсулированным содержимым.

[0476] После трансфекции одной или более клеток-мишеней, например, полинуклеотидами, инкапсулированными в одну или более липидных наночастиц, составляющих фармацевтические или липосомальные композиции, раскрытые в данном документе, продуцирование продукта (например, полипептида или белка), кодируемого таким полинуклеотидом, может предпочтительно стимулироваться и способность таких клеток-мишеней экспрессировать полинуклеотид и продуцировать, например, представляющие интерес полипептид или белок повышается. Например, трансфекция клетки-мишени одним или более соединениями или фармацевтическими композициями, инкапсулирующими mRNA, будет усиливать (т. е., повышать) продуцирование белка или фермента, кодируемых такой mRNA.

[0477] Дополнительно, описанные в данном документе среды-носители для доставки (например, липосомальные среды-носители для доставки) могут быть получены для предпочтительного распределения в других тканях-мишенях, клетках-мишенях или органах-мишенях, таких как сердце, легкие, почки, селезенка. В вариантах осуществления липидные наночастицы по настоящему изобретению могут быть получены для достижения усиленной доставки к клеткам-мишеням и тканям-мишеням.

Например, полинуклеотиды (например, mRNA), инкапсулированные в одно или более соединений или фармацевтических и липосомальных композиций, описанных в данном документе, могут быть доставлены в клетки-мишени или ткани-мишени и/или ими могут быть трансфицированы клетки-мишени или ткани-мишени. В некоторых вариантах осуществления инкапсулированные полинуклеотиды (например, mRNA) способны экспрессироваться, а функциональные полипептидные продукты продуцируются (и в некоторых случаях экскретируются) клеткой-мишенью, тем самым придавая полезные свойства, например, клеткам или тканям-мишеням. Такие инкапсулированные полинуклеотиды (например, mRNA) могут кодировать, например, гормон, фермент, рецептор, полипептид, пептид или другой представляющий интерес белок.

Липосомальные среды-носители для доставки

[0478] В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой подходящую среду-носитель для доставки. В вариантах осуществления композиция представляет собой липосомальную среду-носитель для доставки, например, липидную наночастицу.

[0479] Любой вариант осуществления (или любая комбинация любых вариантов осуществления), описанный в данном документе, является подходящим для применения с любым соединением, описанным в данном документе (например, соединением формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), таким как любое из соединений 1—552).

[0480] Термины «липосомальная среда-носитель для доставки» и «липосомальная композиция» применяются взаимозаменяемо.

[0481] Обогащение липосомальных композиций одним или более катионными липидами, раскрытыми в данном документе, можно применять в качестве средств для улучшения (например, снижения) токсичности или иного придания одного или более требуемых свойств такой обогащенной липосомальной композиции (например, улучшенной доставки инкапсулированных полинуклеотидов к одной или более клеткам-мишеням и/или снижения токсичности липосомальной композиции *in vivo*).

Соответственно, также рассматриваются фармацевтические композиции и, в частности, липосомальные композиции, которые содержат один или более катионных липидов, раскрытых в данном документе.

[0482] Таким образом, в определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе (например, соединение формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), такое как любое из соединений 1—552), можно применять в качестве компонента липосомальной композиции для облегчения или усиления доставки и высвобождения инкапсулированных материалов (например, одного или более терапевтических средств) в одну или более клеток-мишеней (например, посредством проникновения в такие клетки-мишени или слияния с липидными мембранами таких клеток-мишеней).

[0483] Применяемые в данном документе липосомальные среды-носители для доставки, например, липидные наночастицы, обычно характеризуются как микроскопические везикулы, имеющие внутреннее водное пространство, отделенное от внешней среды мембраной из одного или более бислоев. Бислойные мембраны липосом обычно образованы амфифильными молекулами, такими как липиды синтетического или природного происхождения, которые содержат пространственно разделенные гидрофильные и гидрофобные домены (Lasic, Trends Biotechnol., 16: 307-321, 1998). Бислойные мембраны липосом также могут быть образованы амфифильными полимерами и поверхностно-активными веществами (например, полимеросомы, ниосомы и т. д.). В контексте настоящего изобретения липосомальная среда-носитель для доставки обычно служит для транспорта требуемой нуклеиновой кислоты (например, mRNA или MCNA) к клетке-мишени или ткани-мишени.

[0484] В определенных вариантах осуществления такие композиции (например, липосомальные композиции) загружены материалами, такими как, например, один или более биологически активных полинуклеотидов (например, mRNA), или иным образом инкапсулируют их.

[0485] В некоторых вариантах осуществления среда-носитель для доставки наночастиц представляет собой липосому. В некоторых вариантах осуществления липосома содержит один или более катионных липидов, один или более липидов, отличных от катионных, один или более липидов на основе холестерина или один или более PEG-модифицированных липидов. Типичная липосома для применения с настоящим изобретением состоит из четырех липидных компонентов: катионного липида, липида, отличного от катионного (например, DOPE или DEPE), липида на основе холестерина (например, холестерина) и PEG-модифицированного липида (например, DMG-PEG2K).

[0486] В вариантах осуществления композиция (например, фармацевтическая композиция) содержит mRNA, кодирующую белок, инкапсулированную в липосому. В вариантах осуществления липосома содержит один или более катионных липидов, один или более липидов, отличных от катионных, один или более липидов на основе холестерина и/или один или более PEG-модифицированных липидов, и при этом по меньшей мере один катионный липид представляет собой соединение, описанное в данном документе (например, соединение формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), такое как любое из соединений 1—552). В вариантах осуществления композиция содержит mRNA, кодирующую белок (например, любой белок, описанный в данном документе). В вариантах осуществления композиция содержит mRNA, кодирующую белок, представляющий собой регулятор трансмембранной проводимости при кистозном фиброзе (CFTR). В вариантах осуществления композиция содержит mRNA, кодирующую белок орнитинтранскарбамилазу (OTC).

[0487] В вариантах осуществления композиция (например, фармацевтическая композиция) содержит нуклеиновую кислоту, инкапсулированную в липосому, при этом липосома содержит любое соединение, описанное в данном документе (например, соединение формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-

f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), такое как любое из соединений 1—552), как описано в данном документе.

[0488] В вариантах осуществления нуклеиновая кислота представляет собой mRNA, кодирующую пептид или белок. В вариантах осуществления mRNA кодирует пептид или белок для применения в доставке в легкое субъекта или клетку легкого или в их обработке (например, mRNA кодирует белок, представляющий собой регулятор трансмембранной проводимости при кистозном фиброзе (CFTR)). В вариантах осуществления mRNA кодирует пептид или белок для применения в доставке в печень субъекта или клетку печени или в их обработке (например, mRNA кодирует белок орнитинтранскарбамилазу (OTC)). В данном документе описаны еще другие иллюстративные mRNA.

[0489] В вариантах осуществления липосомальная среда-носитель для доставки (например, липидная наночастица) может иметь общий положительный заряд.

[0490] В вариантах осуществления липосомальная среда-носитель для доставки (например, липидная наночастица) может иметь общий отрицательный заряд.

[0491] В вариантах осуществления липосомальная среда-носитель для доставки (например, липидная наночастица) может иметь общий нейтральный заряд.

[0492] В вариантах осуществления липидная наночастица, которая инкапсулирует нуклеиновую кислоту (например, mRNA, кодирующую пептид или белок), содержит одно или более соединений, описанных в данном документе ((например, соединение формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), такое как любое из соединений 1—552).

[0493] Например, количество соединения, описанного в данном документе (например соединения формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-

f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), такого как любое из соединений 1—552), в композиции может быть описано как процент («вес. %») от объединенного сухого веса всех липидов композиции (например, объединенного сухого веса всех липидов, присутствующих в липосомальной композиции).

[0494] В вариантах осуществления фармацевтических композиций, описанных в данном документе, соединение, описанное в данном документе (например, соединение формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), такое как любое из соединений 1—552), присутствует в количестве, которое составляет от приблизительно 0,5 вес. % до приблизительно 30 вес. % (например, от приблизительно 0,5 вес. % до приблизительно 50 вес. % (например, от приблизительно 0,5 вес. % до приблизительно 20 вес. %) от объединенного сухого веса всех липидов, присутствующих в композиции (например, липосомальной композиции).

[0495] В вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе (например, соединение формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), такое как любое из соединений 1—552), присутствует в количестве, которое составляет от приблизительно 1 вес. % до приблизительно 50 вес. %, от приблизительно 1 вес. % до приблизительно 40 вес. %, от приблизительно 1 вес. % до приблизительно 30 вес. %, от приблизительно 1 вес. % до приблизительно 20 вес. %, от приблизительно 1 вес. % до приблизительно 15 вес. %, от приблизительно 1 вес. % до приблизительно 10 вес. %, от приблизительно 5 вес. % до приблизительно 25 вес. %, от приблизительно 10 вес. % до приблизительно 30 вес. % или от приблизительно 20 вес. % до приблизительно 40 вес. % от объединенного сухого веса всех липидов, присутствующих в композиции (например, липосомальной композиции). В вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе (например, соединение формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III),

(III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), такое как любое из соединений 1—552), присутствует в количестве, которое составляет от приблизительно 0,5 вес. % до приблизительно 5 вес. %, от приблизительно 1 вес. % до приблизительно 10 вес. %, от приблизительно 5 вес. % до приблизительно 20 вес. % или от приблизительно 10 вес. % до приблизительно 20 вес. % от объединенных молярных количеств всех липидов, присутствующих в композиции, такой как липосомальная среда-носитель для доставки.

[0496] В вариантах осуществления количество соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), такого как любое из соединений 1—552), присутствует в количестве, которое составляет по меньшей мере приблизительно 5 вес. %, приблизительно 10 вес. %, приблизительно 15 вес. %, приблизительно 20 вес. %, приблизительно 25 вес. %, приблизительно 30 вес. %, приблизительно 35 вес. %, приблизительно 40 вес. %, приблизительно 45 вес. %, приблизительно 50 вес. %, приблизительно 55 вес. %, приблизительно 60 вес. %, приблизительно 65 вес. %, приблизительно 70 вес. %, приблизительно 75 вес. %, приблизительно 80 вес. %, приблизительно 85 вес. %, приблизительно 90 вес. %, приблизительно 95 вес. %, приблизительно 96 вес. %, приблизительно 97 вес. %, приблизительно 98 вес. % или приблизительно 99 вес. % от объединенного сухого веса всех липидов в композиции (например, липосомальной композиции).

[0497] В вариантах осуществления количество соединения, описанного в данном документе ((например, соединения формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), такого как любое из соединений 1—552), присутствует в количестве, которое составляет не более чем приблизительно 5 вес. %, приблизительно 10 вес. %, приблизительно 15 вес. %, приблизительно 20 вес. %, приблизительно 25 вес. %, приблизительно 30 вес. %, приблизительно 35 вес. %, приблизительно 40 вес. %, приблизительно 45 вес. %, приблизительно 50 вес. %, приблизительно 55 вес. %, приблизительно 60 вес. %, приблизительно 65 вес. %, приблизительно 70 вес. %, приблизительно 75 вес. %, приблизительно 80 вес. %, приблизительно 85 вес. %, приблизительно 90 вес. %, приблизительно 95 вес. %, приблизительно 96 вес. %, приблизительно 97 вес. %, приблизительно 98 вес. % или приблизительно 99 вес. % от объединенного сухого веса всех липидов в композиции (например, липосомальной композиции).

приблизительно 25 вес. %, приблизительно 30 вес. %, приблизительно 35 вес. %, приблизительно 40 вес. %, приблизительно 45 вес. %, приблизительно 50 вес. %, приблизительно 55 вес. %, приблизительно 60 вес. %, приблизительно 65 вес. %, приблизительно 70 вес. %, приблизительно 75 вес. %, приблизительно 80 вес. %, приблизительно 85 вес. %, приблизительно 90 вес. %, приблизительно 95 вес. %, приблизительно 96 вес. %, приблизительно 97 вес. %, приблизительно 98 вес. % или приблизительно 99 вес. % от объединенного сухого веса всех липидов в композиции (например, липосомальной композиции).

[0498] В вариантах осуществления композиция (например, липосомальная среда-носитель для доставки, такая как липидная наночастица) содержит от приблизительно 0,1 вес. % до приблизительно 20 вес. % (например, от приблизительно 0,1 вес. % до приблизительно 15 вес. %) соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), такого как любое из соединений 1—552). В вариантах осуществления среда-носитель для доставки (например, липосомальная среда-носитель для доставки, такая как липидная наночастица) содержит приблизительно 0,5 вес. %, приблизительно 1 вес. %, приблизительно 3 вес. %, приблизительно 5 вес. % или приблизительно 10 вес. % соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), такого как любое из соединений 1—552). В вариантах осуществления среда-носитель для доставки (например, липосомальная среда-носитель для доставки, такая как липидная наночастица) содержит до приблизительно 0,5 вес. %, приблизительно 1 вес. %, приблизительно 3 вес. %, приблизительно 5 вес. %, приблизительно 10 вес. %, приблизительно 15 вес. % или приблизительно 20 вес. % соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'),

(III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), такого как любое из соединений 1—552). В вариантах осуществления такое процентное содержание приводит к улучшенному положительному эффекту (например, улучшенной доставке в ткани-мишени, такие как печень или легкое).

[0499] Количество соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), такого как любое из соединений 1—552), в композиции также может быть описано как процентное содержание («мол. %») от объединенных молярных количеств всех липидов композиции (например, объединенных молярных количеств всех липидов, присутствующих в липосомальной среде-носителе для доставки).

[0500] В вариантах осуществления фармацевтических композиций, описанных в данном документе, соединение, описанное в данном документе (например, соединение формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), такое как любое из соединений 1—552), присутствует в количестве, которое составляет от приблизительно 0,5 мол. % до приблизительно 50 мол. % (например, от приблизительно 0,5 мол. % до приблизительно 30 мол. %) от объединенных молярных количеств всех липидов, присутствующих в композиции, такой как липосомальная среда-носитель для доставки.

[0501] В вариантах осуществления соединения формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), такое как любое из соединений 1—552) присутствует в количестве, которое составляет от приблизительно 0,5 мол. % до приблизительно 5 мол. %, от приблизительно 1 мол. % до приблизительно

10 мол. %, от приблизительно 5 мол. % до приблизительно 20 мол. %, от приблизительно 10 мол. % до приблизительно 20 мол. %, от приблизительно 20 мол. % до приблизительно 30 мол. %, от приблизительно 30 мол. % до приблизительно 40 мол. %, от приблизительно 40 мол. % до приблизительно 50 мол. % или от приблизительно 50 мол. % до приблизительно 60 мол. % от объединенных молярных количеств всех липидов, присутствующих в композиции, такой как липосомальная среда-носитель для доставки.

В вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе (например, соединение формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), такое как любое из соединений 1—552), присутствует в количестве, которое составляет от приблизительно 1 мол. % до приблизительно 50 мол. %, от приблизительно 1 мол. % до приблизительно 40 мол. %, от 1 мол. % до приблизительно 30 мол. %, от приблизительно 1 мол. % до приблизительно 20 мол. %, от приблизительно 1 мол. % до приблизительно 15 мол. %, от приблизительно 1 мол. % до приблизительно 10 мол. % или от приблизительно 5 мол. % до приблизительно 25 мол. % от объединенного сухого веса всех липидов, присутствующих в композиции, такой как липосомальная среда-носитель для доставки.

[0502] В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе (например, соединение формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), такое как любое из соединений 1—552), может содержать от приблизительно 0,1 мол. % до приблизительно 50 мол. %, или от 0,5 мол. % до приблизительно 50 мол. %, или от приблизительно 1 мол. % до приблизительно 25 мол. %, или от приблизительно 1 мол. % до приблизительно 10 мол. % от общего количества липидов в композиции (например, липосомальной среде-носителе для доставки).

[0503] В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе (например, соединение формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-

c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), такое как любое из соединений 1—552), может содержать больше, чем приблизительно 0,1 мол. %, или больше, чем приблизительно 0,5 мол. %, или больше, чем приблизительно 1 мол. %, или больше, чем приблизительно 5 мол. %, или больше, чем приблизительно 10 мол. %, или больше, чем приблизительно 15 мол. %, или больше, чем приблизительно 20 мол. %, или больше, чем 25 мол. %, или больше, чем 30 мол. %, или больше, чем 35 мол. %, или больше, чем 40 мол. %, или больше, чем 45 мол. %, или больше, чем 50 мол. % от общего количества липидов в липидной наночастице.

[0504] В определенных вариантах осуществления описанное соединение (например, соединение формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), такое как любое из соединений 1—552), может содержать меньше, чем приблизительно 50 мол. %, или меньше, чем приблизительно 45 мол. %, или меньше, чем приблизительно 40 мол. %, или меньше, чем приблизительно 30%, меньше, чем приблизительно 25 мол. %, или меньше, чем приблизительно 20 мол. %, или меньше, чем приблизительно 10 мол. %, или меньше, чем приблизительно 5 мол. %, или меньше, чем приблизительно 1 мол. % от общего количества липидов в композиции (например, липосомальной среде-носителе для доставки).

[0505] В вариантах осуществления количество соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), такого как любое из соединений 1—552), присутствует в количестве, которое составляет по меньшей мере приблизительно 5 мол. %, приблизительно 10 мол. %, приблизительно 15 мол. %, приблизительно 20 мол. %, приблизительно 25 мол. %, приблизительно 30 мол. %, приблизительно 35 мол. %, приблизительно 40 мол. %, приблизительно 45 мол. %, приблизительно 50 мол. %, приблизительно 55 мол. %, приблизительно 60 мол. %, приблизительно 65 мол. %, приблизительно 70 мол. %, приблизительно 75 мол. %, приблизительно 80 мол. %, приблизительно 85 мол. %, приблизительно 90 мол. %, приблизительно 95 мол. %, или 100 мол. % от общего количества липидов в композиции (например, липосомальной среде-носителе для доставки).

приблизительно 40 мол. %, приблизительно 45 мол. %, приблизительно 50 мол. %, приблизительно 55 мол. %, приблизительно 60 мол. %, приблизительно 65 мол. %, приблизительно 70 мол. %, приблизительно 75 мол. %, приблизительно 80 мол. %, приблизительно 85 мол. %, приблизительно 90 мол. %, приблизительно 95 мол. %, приблизительно 96 мол. %, приблизительно 97 мол. %, приблизительно 98 мол. % или приблизительно 99 мол. % от объединенного сухого веса всех липидов в композиции (например, липосомальной композиции).

[0506] В вариантах осуществления количество соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), такого как любое из соединений 1—552), присутствует в количестве, которое составляет не более чем приблизительно 5 мол. %, приблизительно 10 мол. %, приблизительно 15 мол. %, приблизительно 20 мол. %, приблизительно 25 мол. %, приблизительно 30 мол. %, приблизительно 35 мол. %, приблизительно 40 мол. %, приблизительно 45 мол. %, приблизительно 50 мол. %, приблизительно 55 мол. %, приблизительно 60 мол. %, приблизительно 65 мол. %, приблизительно 70 мол. %, приблизительно 75 мол. %, приблизительно 80 мол. %, приблизительно 85 мол. %, приблизительно 90 мол. %, приблизительно 95 мол. %, приблизительно 96 мол. %, приблизительно 97 мол. %, приблизительно 98 мол. % или приблизительно 99 мол. % от объединенного сухого веса всех липидов в композиции (например, липосомальной композиции).

[0507] В вариантах осуществления такое процентное содержание приводит к улучшенному положительному эффекту (например, улучшенной доставке в ткани-мишени, такие как печень или легкое).

[0508] В вариантах осуществления композиция дополнительно содержит один или более липидов (например, один или более липидов, выбранных из группы, состоящей из одного или более катионных липидов, одного или более липидов, отличных от катионных, одного или более липидов на основе холестерина и одного или более PEG-модифицированных липидов).

[0509] В определенных вариантах осуществления такие фармацевтические (например, липосомальные) композиции содержат один или более PEG-модифицированных липидов, липидов, отличных от катионных, и холестериновых липидов. В вариантах осуществления такие фармацевтические (например, липосомальные) композиции содержат один или более PEG-модифицированных липидов; один или более липидов, отличных от катионных; и один или более холестериновых липидов. В вариантах осуществления такие фармацевтические (например, липосомальные) композиции содержат один или более PEG-модифицированных липидов и один или более холестериновых липидов.

[0510] В вариантах осуществления композиция (например, липидная наночастица), которая инкапсулирует нуклеиновую кислоту (например, mRNA, кодирующую пептид или белок), содержит одно или более соединений, описанных в данном документе (например, соединение формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a')), такое как любое из соединений 1—552), и один или более липидов, выбранных из группы, состоящей из катионного липида, липида, отличного от катионного, и пегилированного липида.

[0511] В вариантах осуществления композиция (например, липидная наночастица), которая инкапсулирует нуклеиновую кислоту (например, mRNA, кодирующую пептид или белок), содержит одно или более соединений, описанных в данном документе (например, соединение формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a')), такое как любое из соединений 1—552); один или более липидов, выбранных из группы, состоящей из катионного липида, липида, отличного от катионного, и пегилированного липида; и дополнительно содержит липид на основе холестерина.

[0512] В вариантах осуществления липидная наночастица, которая инкапсулирует нуклеиновую кислоту (например, mRNA, кодирующую пептид или белок), содержит

одно или более соединений, описанных в данном документе ((например, соединение формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a')), такое как любое из соединений 1—552), а также один или более липидов, выбранных из группы, состоящей из катионного липида, липида, отличного от катионного, пегилированного липида и липида на основе холестерина.

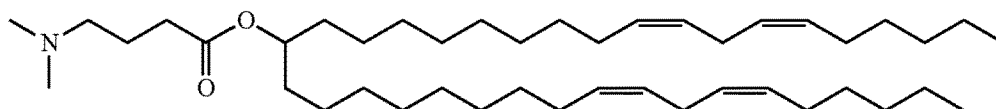
[0513] Согласно различным вариантам осуществления выбор катионных липидов, липидов, отличных от катионных, и/или PEG-модифицированных липидов, которые составляют липидную наночастицу, а также относительное молярное соотношение таких липидов друг к другу, основаны на характеристиках выбранного липида(липидов), природе предполагаемых клеток-мишеней, характеристиках доставляемой mRNA. Дополнительные соображения включают, например, насыщенность алкильной цепи, а также размер, заряд, pH, pKa, фузогенность и токсичность выбранного липида(липидов). Таким образом, молярные соотношения можно соответственно регулировать.

Катионные липиды

[0514] В дополнение к любым из соединений, описанных в данном документе ((например, соединение формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a')), такое как любое из соединений 1—552), композиция может содержать один или более дополнительных катионных липидов.

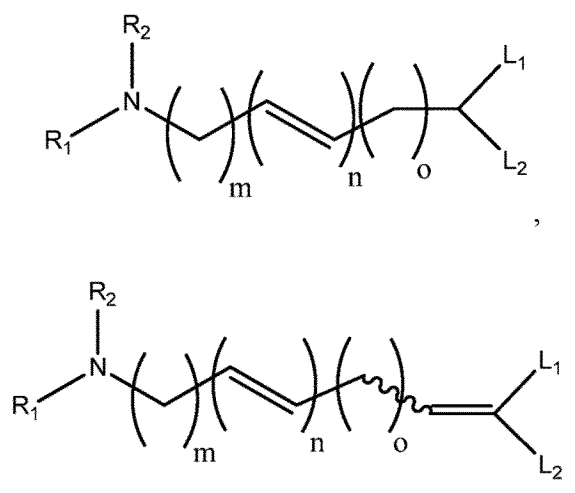
[0515] В некоторых вариантах осуществления липосомы могут содержать один или более дополнительных катионных липидов. Применяемая в данном документе фраза «катионный липид» относится к любому из ряда типов липидов, которые имеют общий положительный заряд при выбранном значении pH, таком как физиологическое значение pH. В литературе было описано несколько катионных липидов, многие из которых коммерчески доступны.

[0516] Подходящие катионные липиды для применения в композициях и способах по настоящему изобретению включают катионные липиды, описанные в публикации международной патентной заявки WO 2010/144740, которая включена в данный документ посредством ссылки. В определенных вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, (6Z,9Z,28Z,31Z)-гептатриаконта-6,9,28,31-тетраен-19-ил-4-(диметиламино)бутаноат, имеющий структуру соединения:



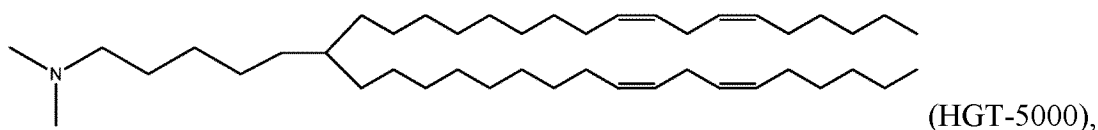
и его фармацевтически приемлемые соли.

[0517] Другие подходящие катионные липиды для применения в композициях и способах по настоящему изобретению включают ионизируемые катионные липиды, описанные в публикации международной патентной заявки WO 2013/149140, которая включена в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид одной из следующих формул:

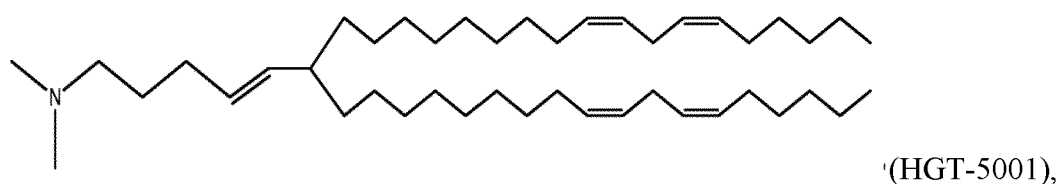


или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного, вариабельно насыщенного или ненасыщенного C_1 - C_{20} алкила и необязательно замещенного, вариабельно насыщенного или ненасыщенного C_6 - C_{20} ацила; где каждый из L_1 и L_2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1 -

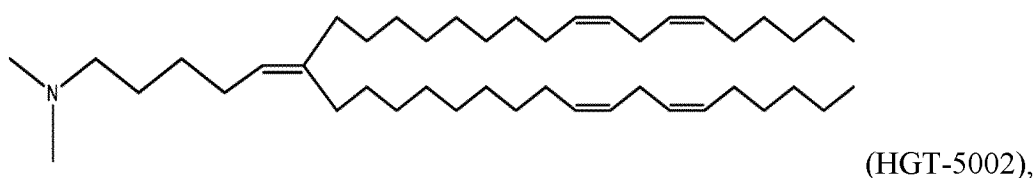
C₃₀алкила, необязательно замещенного вариабельно ненасыщенного C₁-C₃₀алкенила и необязательно замещенного C₁-C₃₀алкинила; где каждый из m и o независимо выбран из группы, состоящей из нуля и любого положительного целого числа (*например*, где m равняется трем); и где n равняется нулю или любому положительному целому числу (*например*, где n равняется единице). В определенных вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид (15Z, 18Z)-N,N-диметил-6-(9Z,12Z)-октадека-9,12-диен-1-ил)-тетракоза-15,18-диен-1-амин («HGT5000»), имеющий структуру соединения:



и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид (15Z, 18Z)-N,N-диметил-6-((9Z,12Z)-октадека-9,12-диен-1-ил)-тетракоза-4,15,18-триен-1-амин («HGT5001»), имеющий структуру соединения:



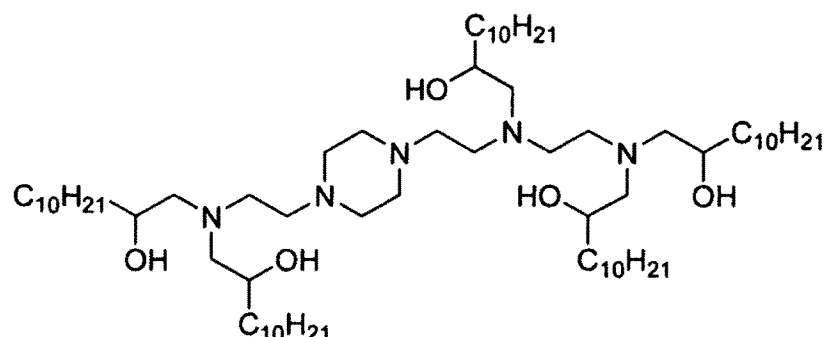
и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид и (15Z,18Z)-N,N-диметил-6-((9Z,12Z)-октадека-9,12-диен-1-ил)-тетракоза-5,15,18-триен-1-амин («HGT5002»), имеющий структуру соединения:



и его фармацевтически приемлемые соли.

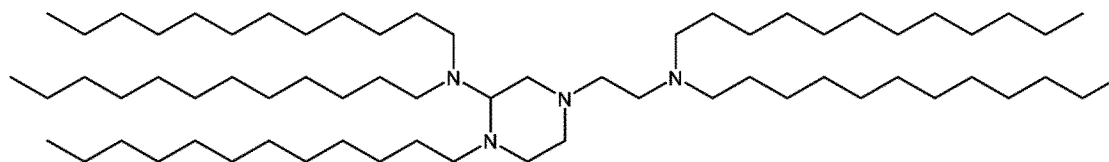
Другие подходящие катионные липиды для применения в композициях и способах по настоящему изобретению включают катионные липиды, описанные как липидоиды на основе аминспирта в публикации международной патентной заявки WO 2010/053572,

которая включена в данный документ посредством ссылки. В определенных вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



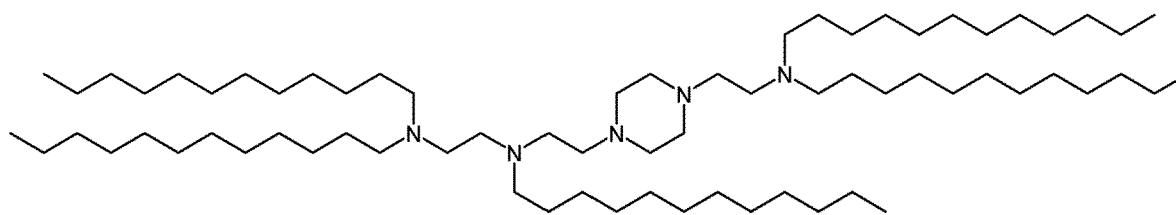
и его фармацевтически приемлемые соли.

[0518] Другие подходящие катионные липиды для применения в композициях и способах по настоящему изобретению включают катионные липиды, описанные в публикации международной патентной заявки WO 2016/118725, которая включена в данный документ посредством ссылки. В определенных вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



и его фармацевтически приемлемые соли.

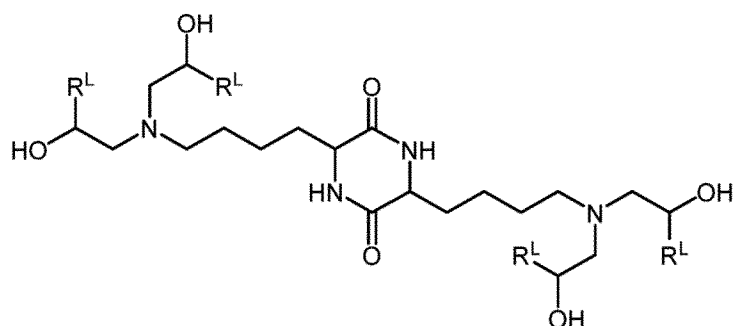
[0519] Другие подходящие катионные липиды для применения в композициях и способах по настоящему изобретению включают катионные липиды, описанные в публикации международной патентной заявки WO 2016/118724, которая включена в данный документ посредством ссылки. В определенных вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



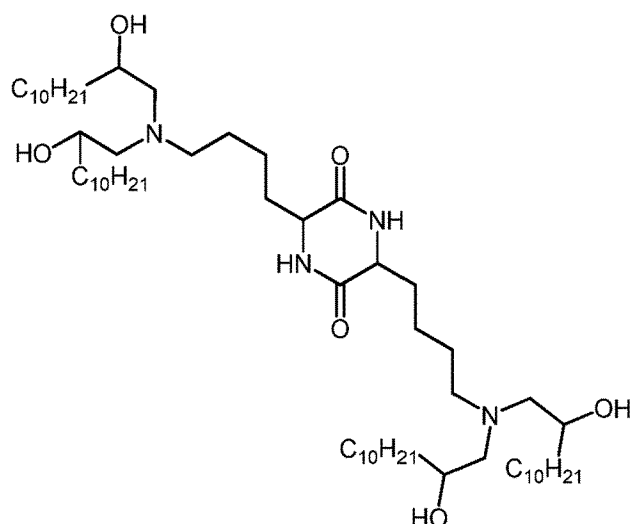
и его фармацевтически приемлемые соли.

[0520] Другие подходящие катионные липиды для применения в композициях и способах по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий формулу 14,25-дитридецил-15,18,21,24-тетраазаоктатриаконтана, и его фармацевтически приемлемые соли.

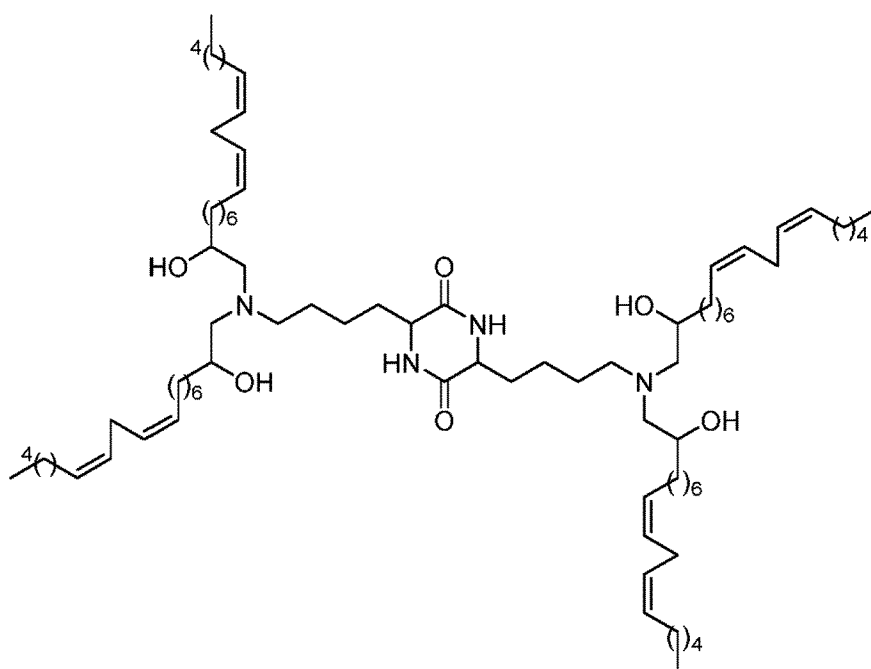
[0521] Другие подходящие катионные липиды для применения в композициях и способах по настоящему изобретению включают катионные липиды, описанные в публикациях международных патентных заявок WO 2013/063468 и WO 2016/205691, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид следующей формулы:



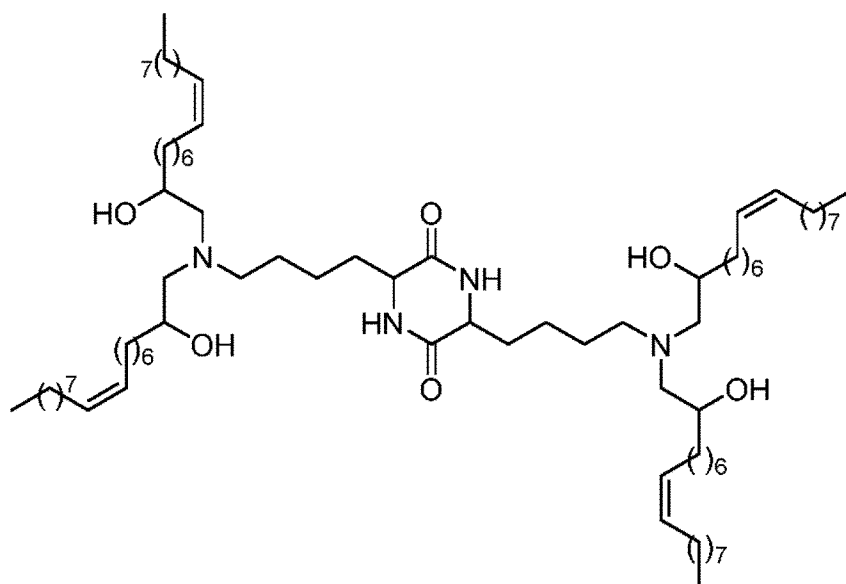
или его фармацевтически приемлемые соли, где в каждом случае R^L независимо представляет собой необязательно замещенный C_6 - C_{40} алкенил. В определенных вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



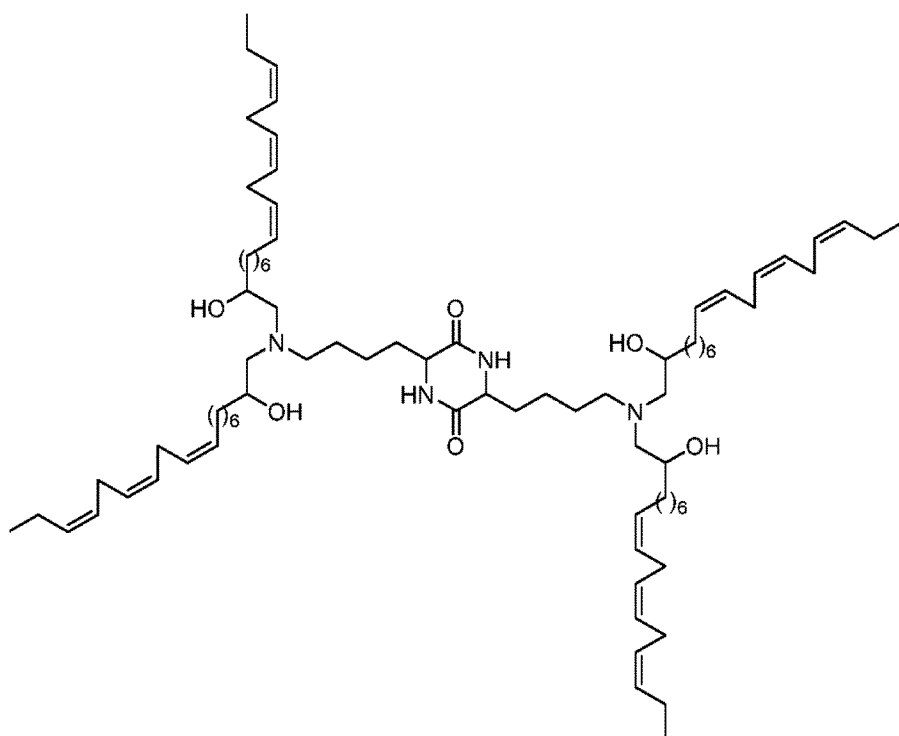
и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



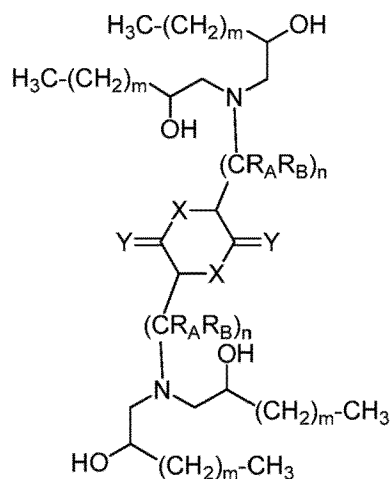
и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



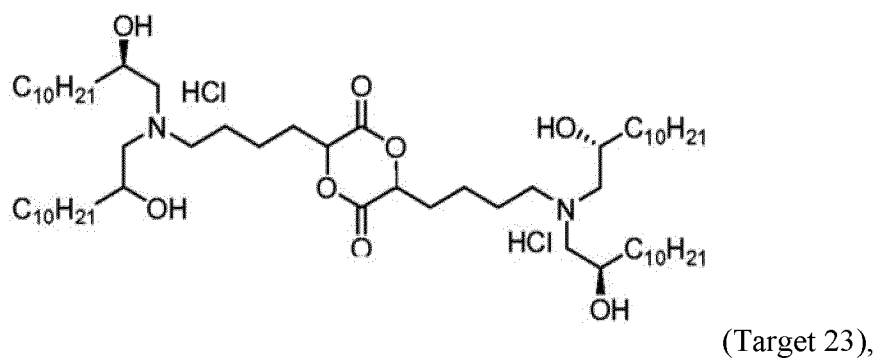
и его фармацевтически приемлемые соли.

[0522] Другие подходящие катионные липиды для применения в композициях и способах по настоящему изобретению включают катионные липиды, описанные в

публикации международной патентной заявки WO 2015/184256, которая включена в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид следующей формулы:

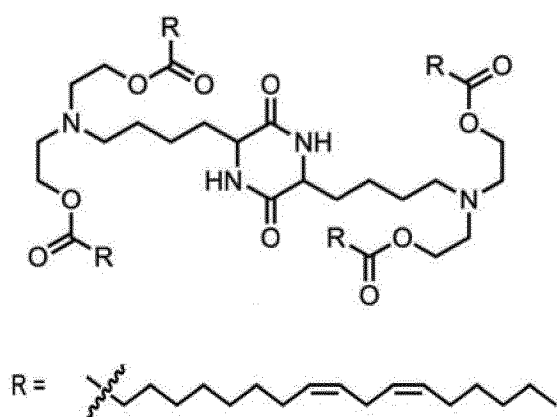


или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый X независимо представляет собой O или S; каждый Y независимо представляет собой O или S; каждый m независимо равняется 0—20; каждый n независимо равняется 1—6; каждый R_A независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C1-50алкил, необязательно замещенный C2-50алкенил, необязательно замещенный C2-50алкинил, необязательно замещенный C3-10карбоцикл, необязательно замещенный 3—14-членный гетероцикл, необязательно замещенный C6-14арил, необязательно замещенный 5—14-членный гетероарил или галоген; и каждый R_B независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C1-50алкил, необязательно замещенный C2-50алкенил, необязательно замещенный C2-50алкинил, необязательно замещенный C3-10карбоцикл, необязательно замещенный 3—14-членный гетероцикл, необязательно замещенный C6-14арил, необязательно замещенный 5—14-членный гетероарил или галоген. В определенных вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид «Target 23», имеющий структуру соединения:

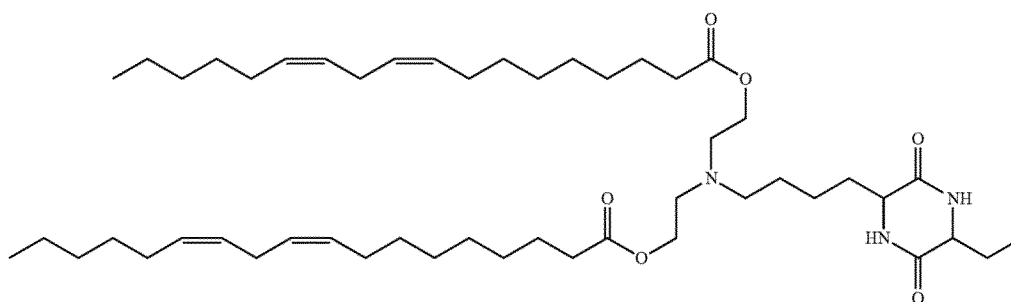


и его фармацевтически приемлемые соли.

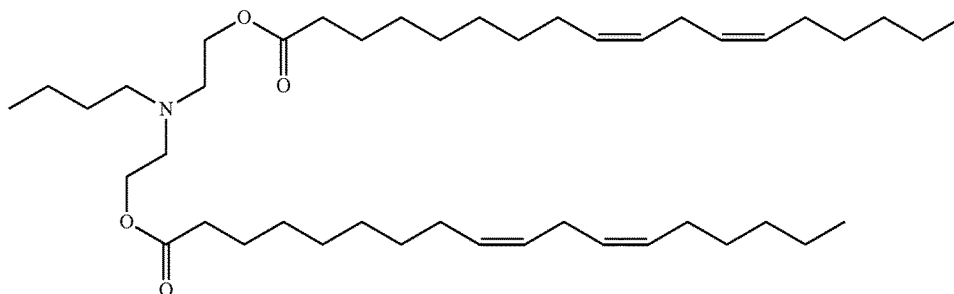
[0523] Другие подходящие катионные липиды для применения в композициях и способах по настоящему изобретению включают катионные липиды, описанные в публикации международной патентной заявки WO 2016/004202, которая включена в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:

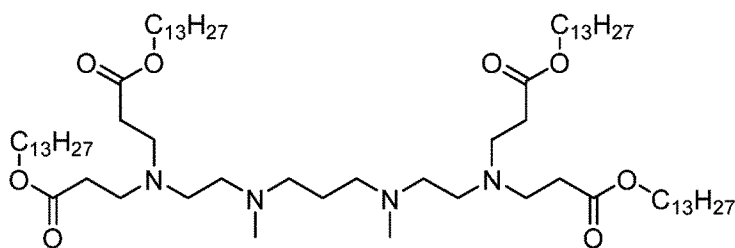


или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



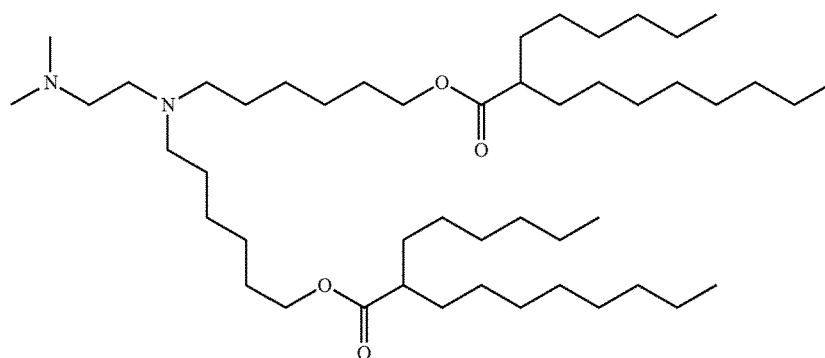
или его фармацевтически приемлемую соль.

[0524] Другие подходящие катионные липиды для применения в композициях и способах по настоящему изобретению включают катионные липиды, описанные в J. McClellan, M. C. King, Cell 2010, 141, 210-217 и в Whitehead *et al.*, Nature Communications (2014) 5:4277, которая включена в данный документ посредством ссылки. В определенных вариантах осуществления катионные липиды из композиций и способов по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:

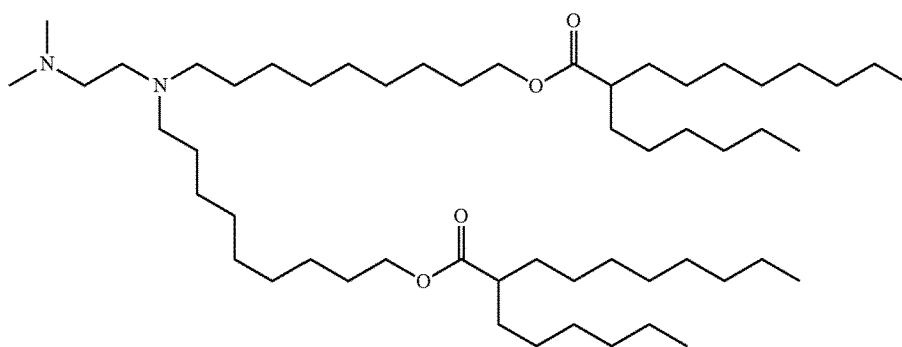


и его фармацевтически приемлемые соли.

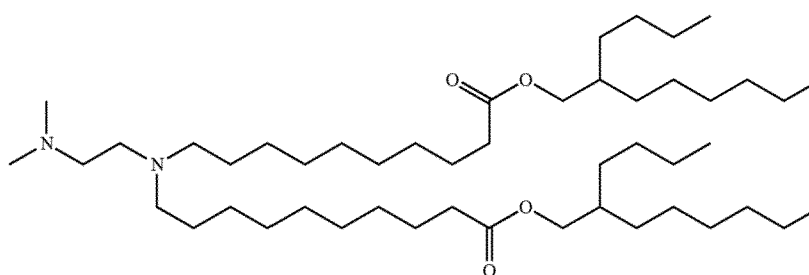
[0525] Другие подходящие катионные липиды для применения в композициях и способах по настоящему изобретению включают катионные липиды, описанные в публикации международной патентной заявки WO 2015/199952, которая включена в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



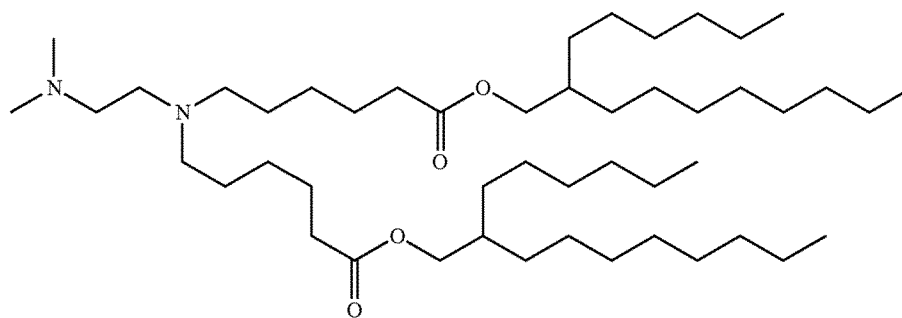
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



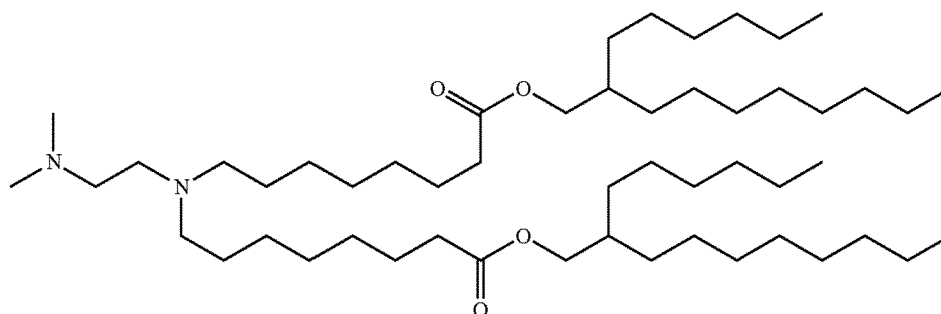
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



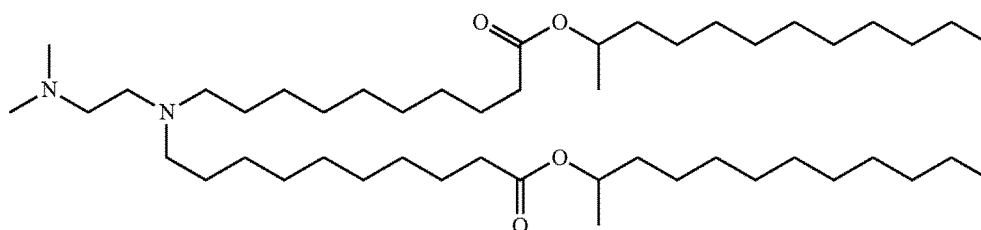
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



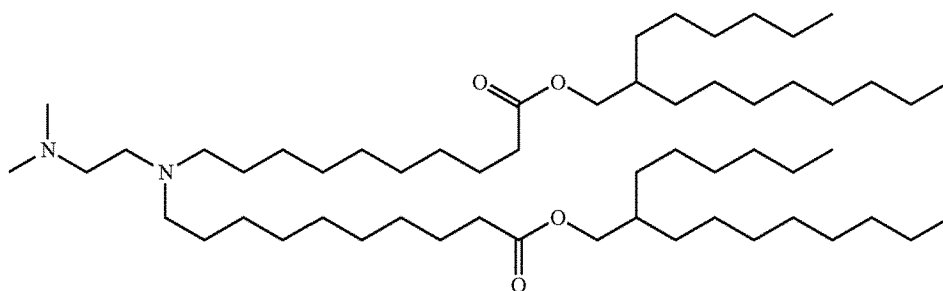
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



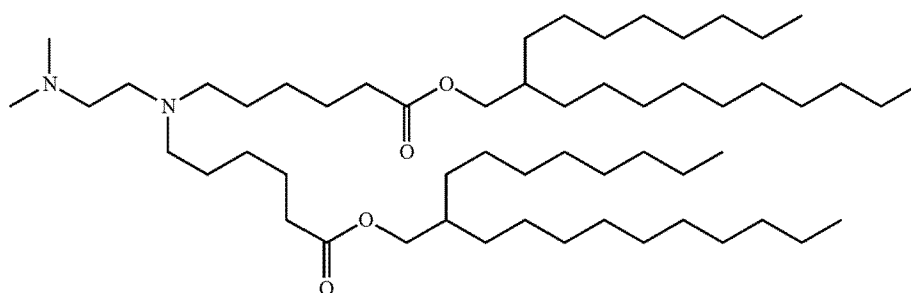
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



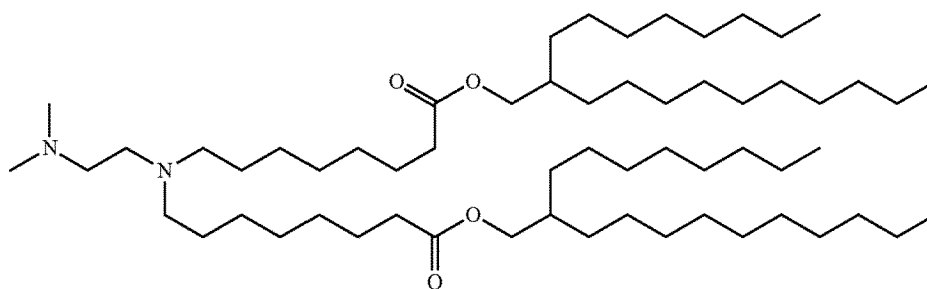
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



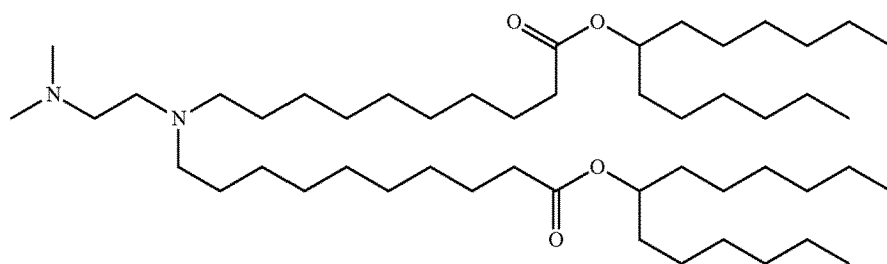
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



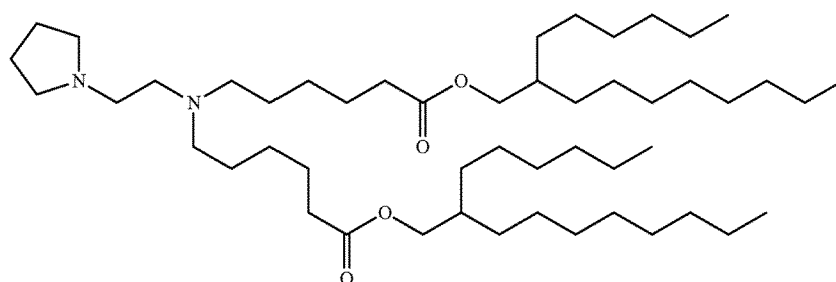
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



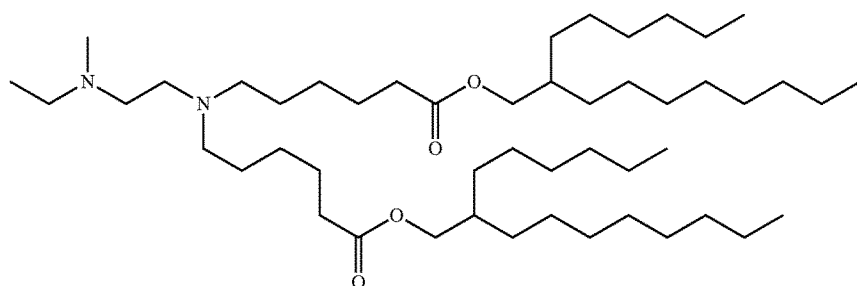
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



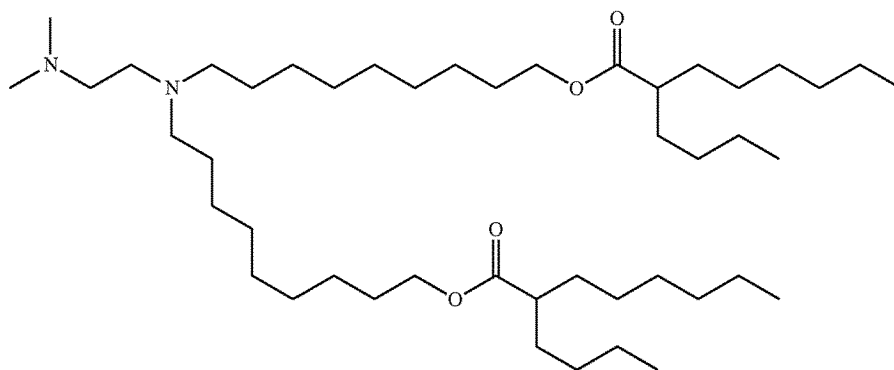
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:

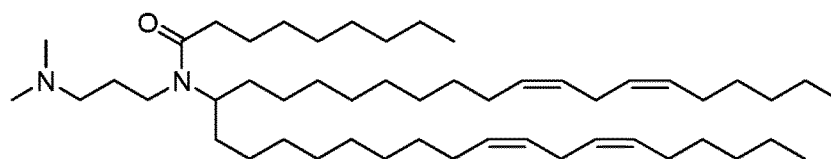


и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:

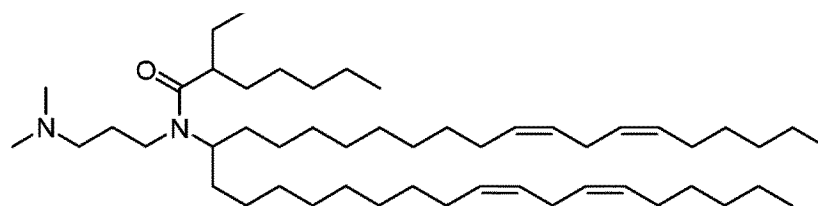


и его фармацевтически приемлемые соли.

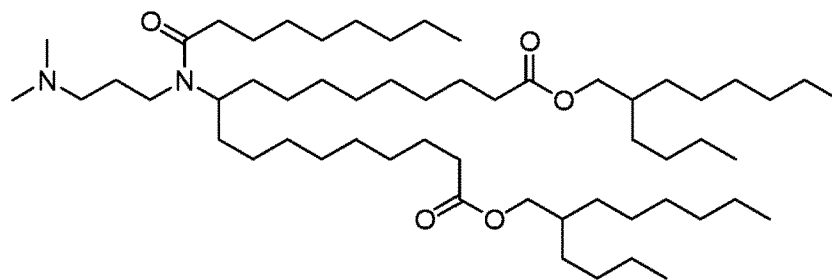
[0526] Другие подходящие катионные липиды для применения в композициях и способах по настоящему изобретению включают катионные липиды, описанные в публикации международной патентной заявки WO 2017/004143, которая включена в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



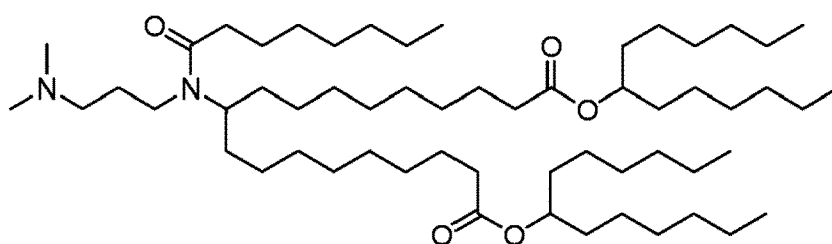
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



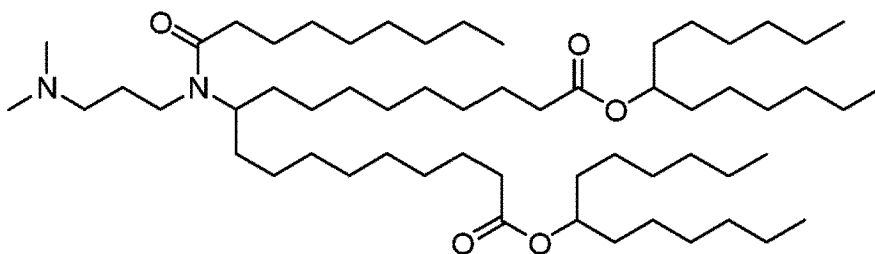
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



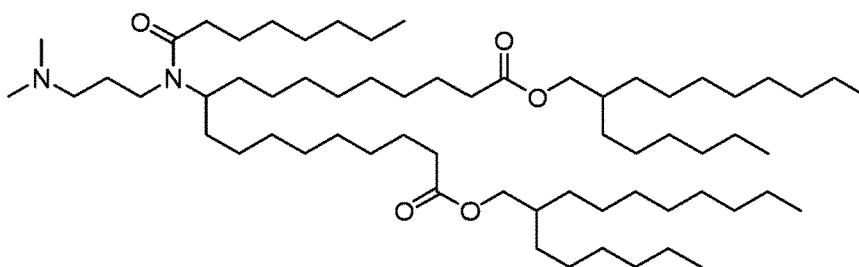
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



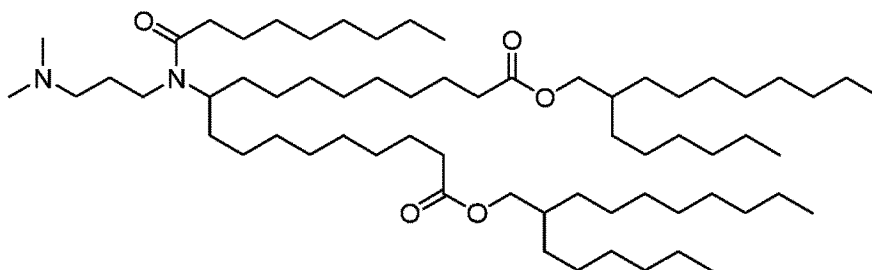
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



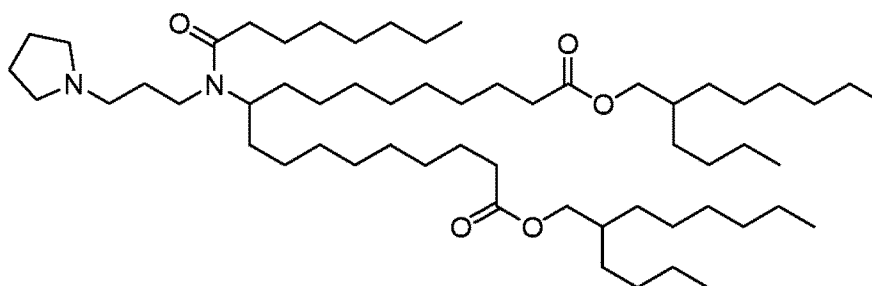
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



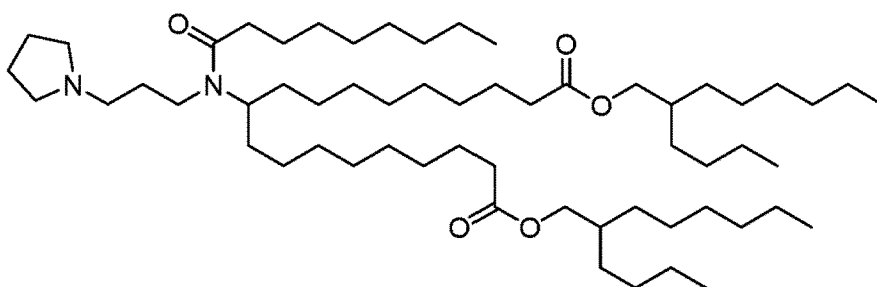
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



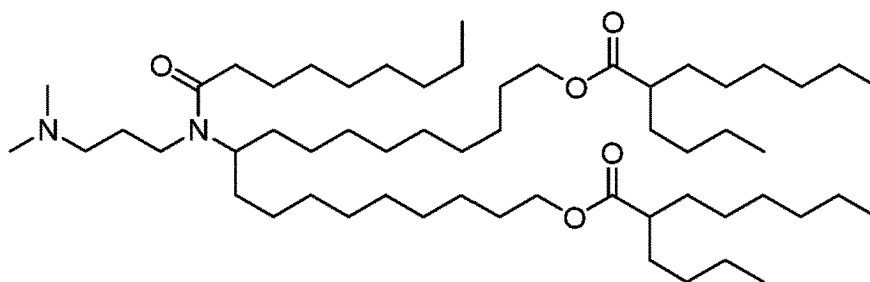
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



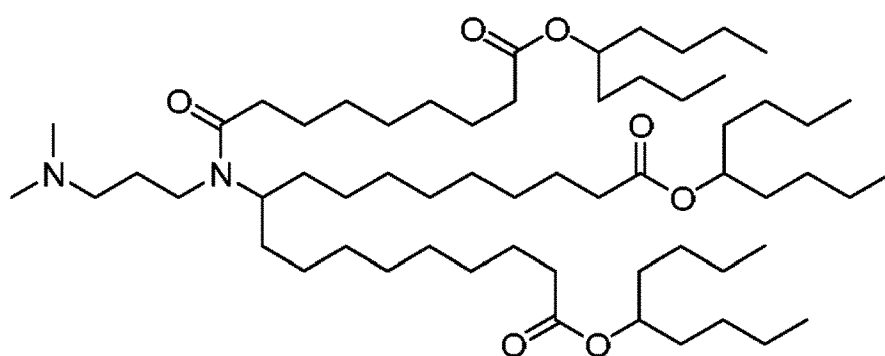
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



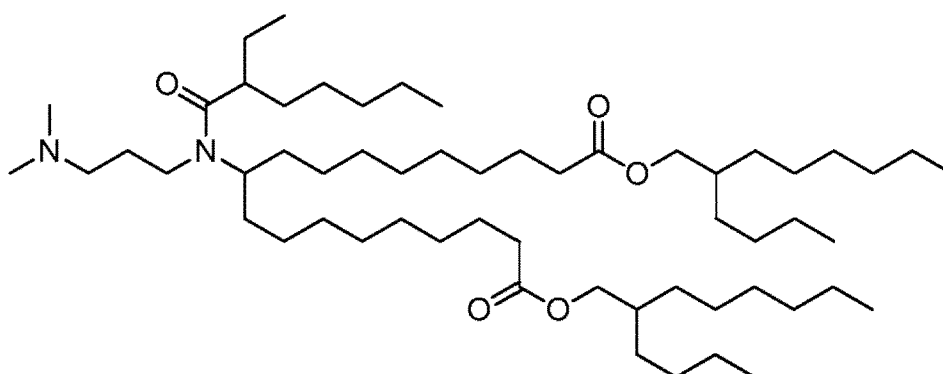
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



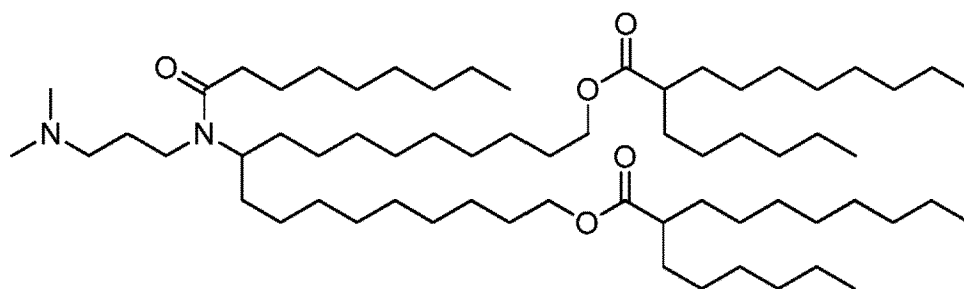
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



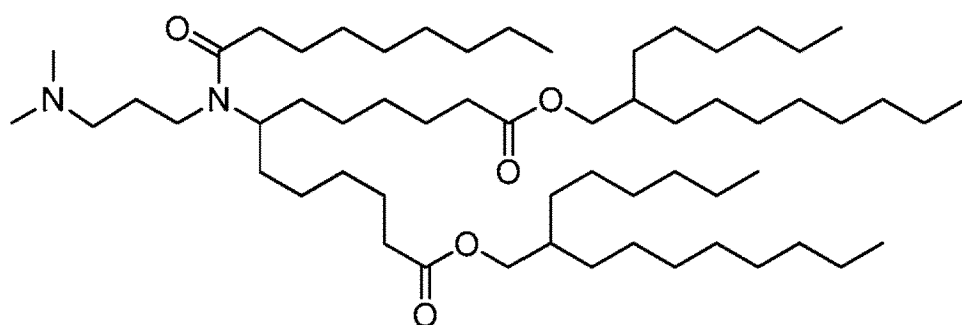
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



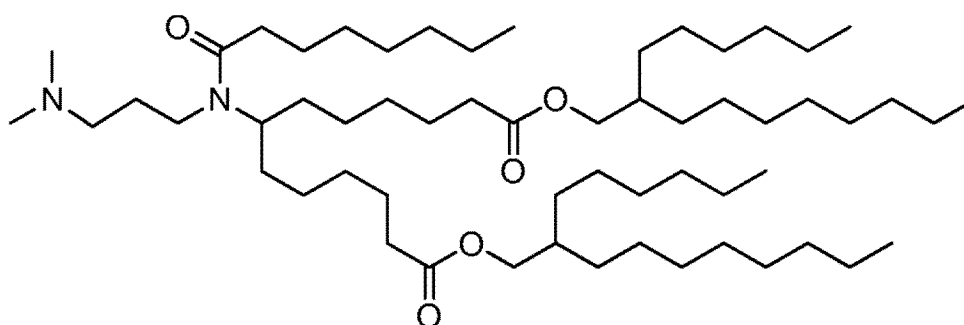
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



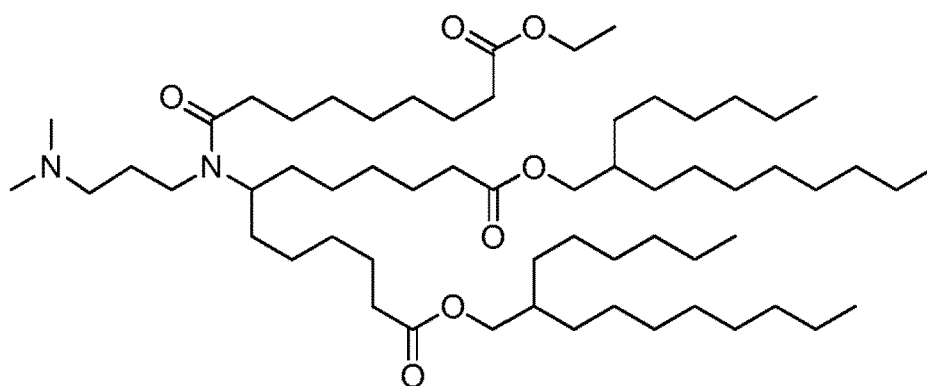
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



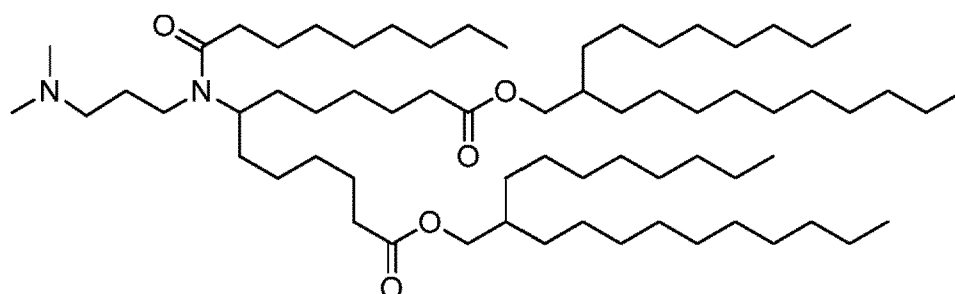
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:

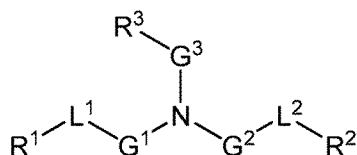


и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



и его фармацевтически приемлемые соли.

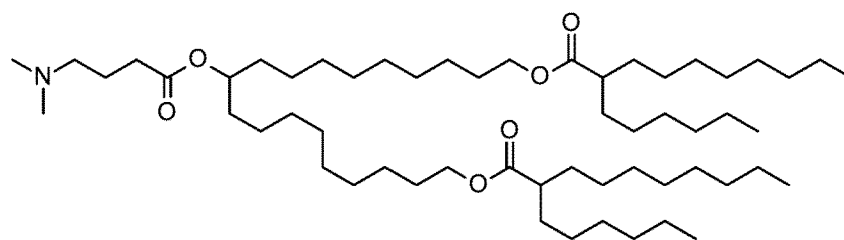
[0527] Другие подходящие катионные липиды для применения в композициях и способах по настоящему изобретению включают катионные липиды, описанные в публикации международной патентной заявки WO 2017/075531, которая включена в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид следующей формулы:



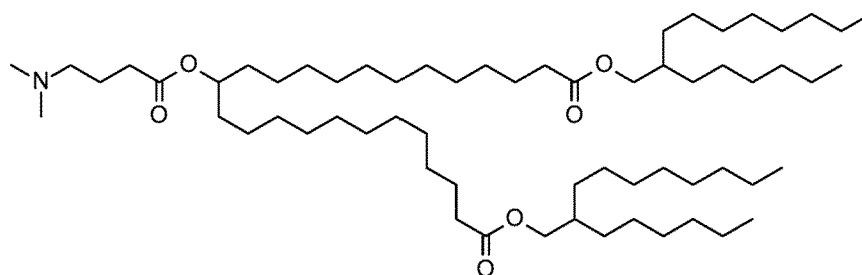
или его фармацевтически приемлемую соль, где один из L^1 или L^2 представляет собой - $\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -, $-(\text{C}=\text{O})\text{O}$ -, $-\text{C}(\text{O})$ -, $-\text{O}$ -, $-\text{S}(\text{O})_x$ -, $-\text{S}-\text{S}-$ -, $-\text{C}(\text{O})\text{S}$ -, $-\text{SC}(\text{O})$ -, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})$ -, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a$ -, $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a$ -, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a$ - или $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{O}$ -; а другой из L^1 или L^2 представляет собой $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -, $-(\text{C}=\text{O})\text{O}$ -, $-\text{C}(\text{O})$ -, $-\text{O}$ -, $-\text{S}(\text{O})_x$ -, $-\text{S}-\text{S}-$ -, $-\text{C}(\text{O})\text{S}$ -, $\text{SC}(\text{O})$ -, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})$ -, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a$ -, $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a$ -, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a$ - или $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{O}$ -.

$\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a-$, $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a-$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a-$, или $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, или прямую связь; каждый из G^1 и G^2 независимо представляет собой незамещенный C_1 - C_{12} алкилен или C_1 - C_{12} алкенилен; G^3 представляет собой C_1 - C_{24} алкилен, C_1 - C_{24} алкенилен, C_3 - C_8 циклоалкилен, C_3 - C_8 циклоалкенилен; R^a представляет собой H или C_1 - C_{12} алкил; каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой C_6 - C_{24} алкил или C_6 - C_{24} алкенил; R^3 представляет собой H, OR^5 , CN, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^4$ или $-\text{NR}^5\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$; R^4 представляет собой C_1 - C_{12} алкил; R^5 представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; и x равняется 0, 1 или 2.

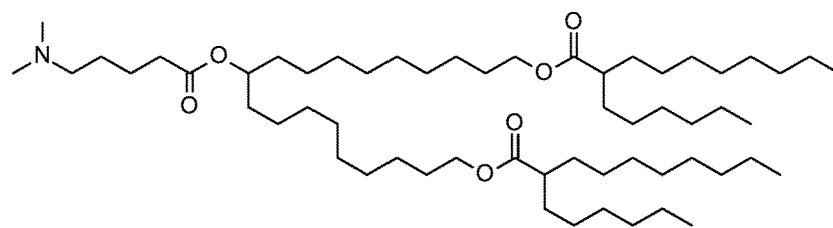
[0528] Другие подходящие катионные липиды для применения в композициях и способах по настоящему изобретению включают катионные липиды, описанные в публикации международной патентной заявки WO 2017/117528, которая включена в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:

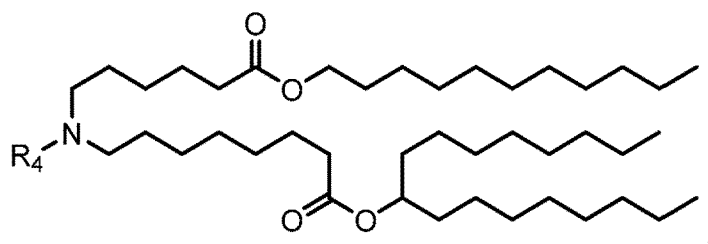
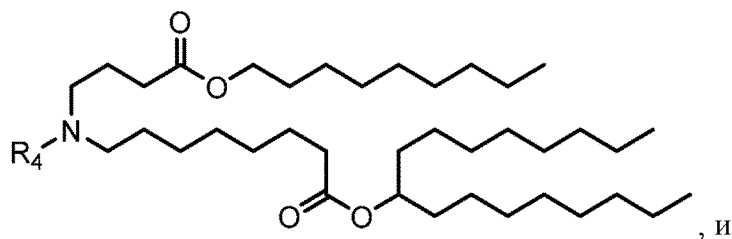
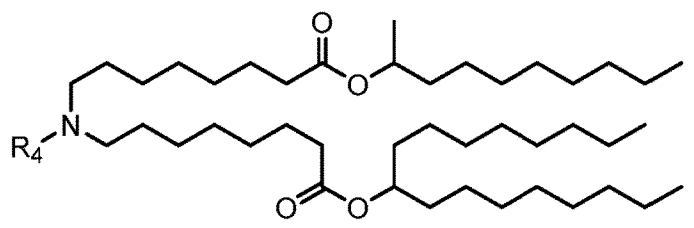
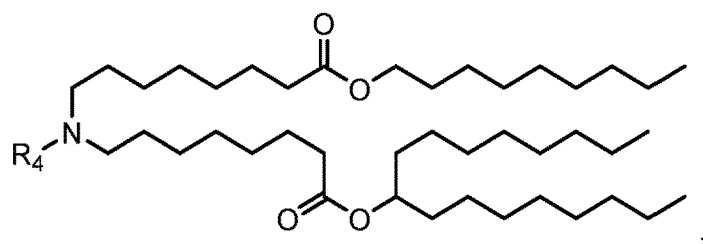


и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:

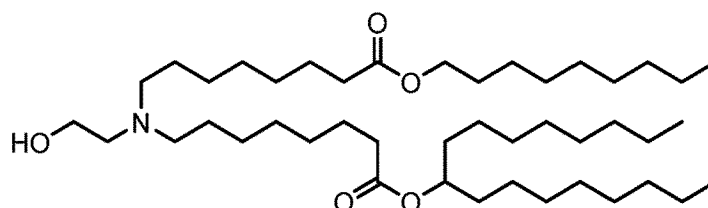


и его фармацевтически приемлемые соли.

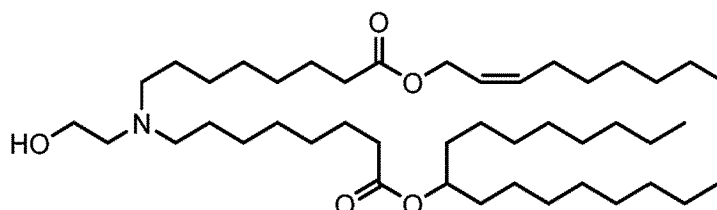
[0529] Другие подходящие катионные липиды для применения в композициях и способах по настоящему изобретению включают катионные липиды, описанные в публикации международной патентной заявки WO 2017/049245, которая включена в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления катионные липиды из композиций и способов по настоящему изобретению включают соединение одной из следующих формул:



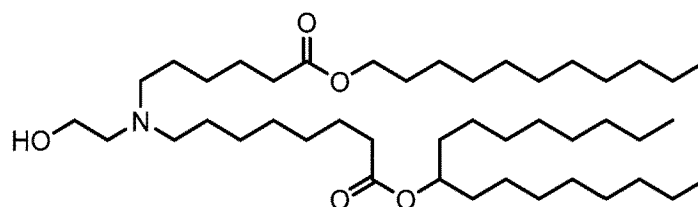
и его фармацевтически приемлемые соли. Для любой этих четырех формул R_4 независимо выбран из $-(CH_2)_nQ$ и $-(CH_2)_nCHQR$; Q выбран из группы, состоящей из $-OR$, $-OH$, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, $-OC(O)R$, $-CX_3$, $-CN$, $-N(R)C(O)R$, $-N(H)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(H)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(H)C(O)N(R)_2$, $-N(H)C(O)N(H)(R)$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-N(H)C(S)N(R)_2$, $-N(H)C(S)N(H)(R)$ и гетероцикла; и n равняется 1, 2 или 3. В определенных вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



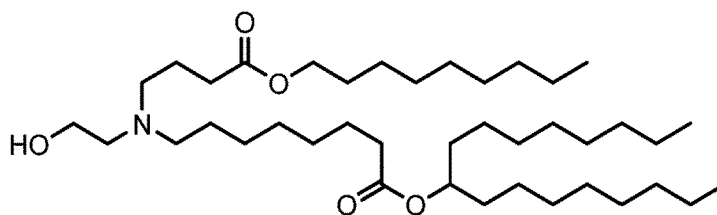
и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:

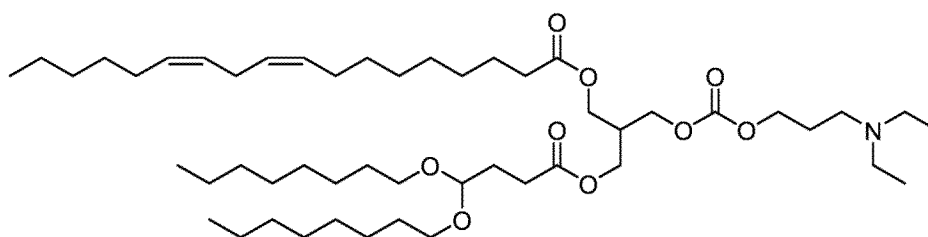


и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:

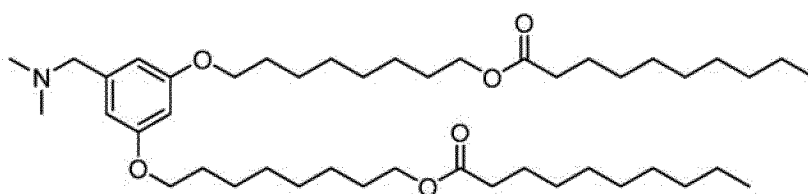


и его фармацевтически приемлемые соли.

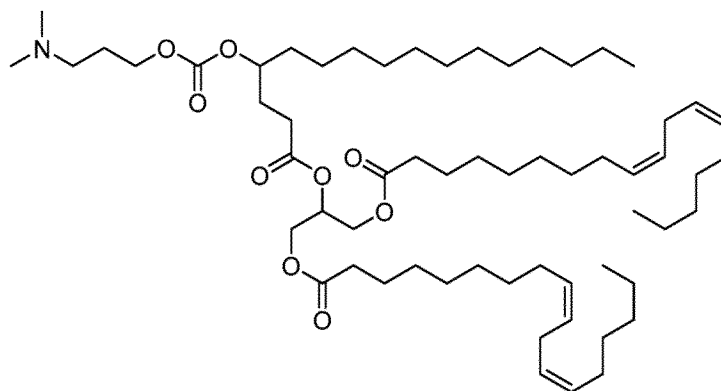
[0530] Другие подходящие катионные липиды для применения в композициях и способах по настоящему изобретению включают катионные липиды, описанные в публикациях международных патентных заявок WO 2017/173054 и WO 2015/095340, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки. В определенных вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



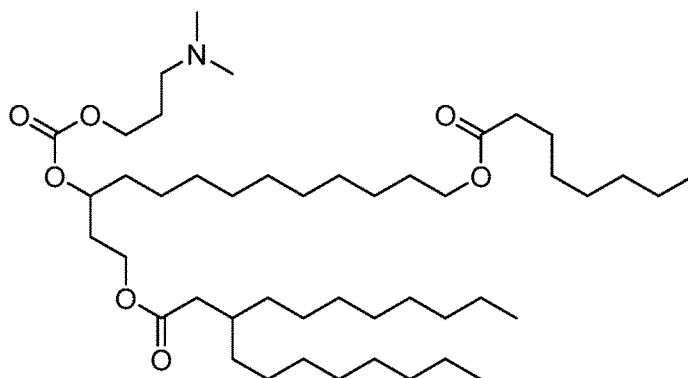
и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:

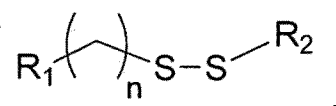


и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, имеющий структуру соединения:



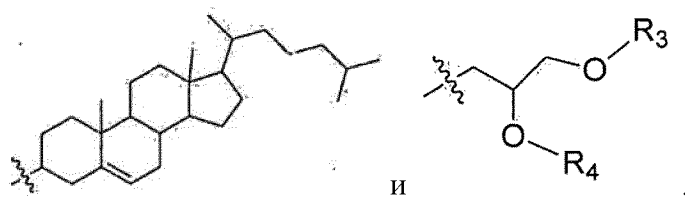
и его фармацевтически приемлемые соли.

[0531] Другие подходящие катионные липиды для применения в композициях и способах по настоящему изобретению включают расщепляемые катионные липиды, описанные в публикации международной патентной заявки WO 2012/170889, которая включена в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид следующей формулы:

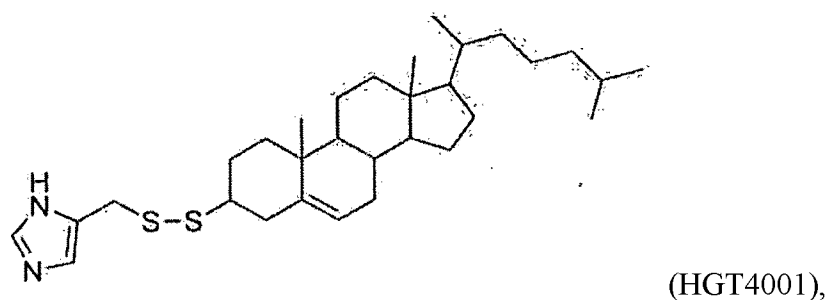


где R_1 выбран из группы, состоящей из имидазола, гуанидиния, amino, имида, енамина, необязательно-замещенного алкиламино (например, алкиламино, такого как

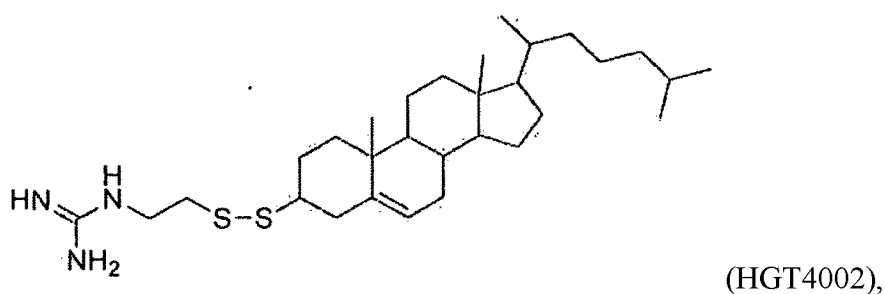
диметиламино) и пиридила; где R_2 выбран из группы, состоящей из одной из следующих двух формул:



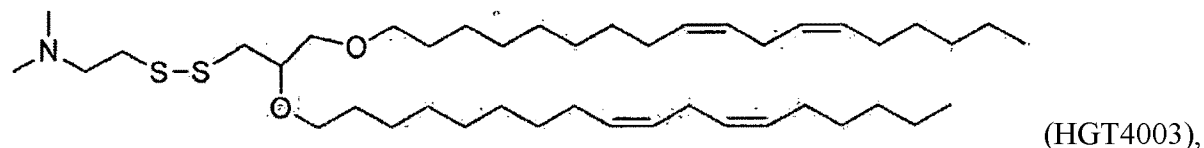
и где каждый из R_3 и R_4 независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного, вариабельно насыщенного или ненасыщенного C_6 – C_{20} алкила и необязательно замещенного, вариабельно насыщенного или ненасыщенного C_6 – C_{20} ацила; и где n равняется нулю или любому положительному целому числу (например, единице, двум, трем, четырем, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати, пятнадцати, шестнадцати, семнадцати, восемнадцати, девятнадцати, двадцати или более). В определенных вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид «HGT4001», имеющий структуру соединения:



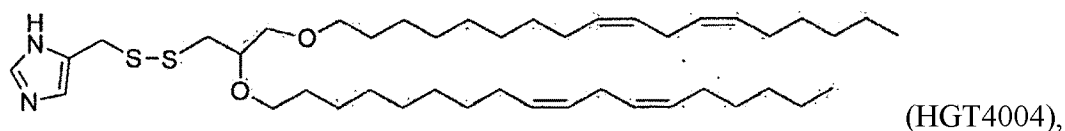
и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид «HGT4002,» имеющий структуру соединения:



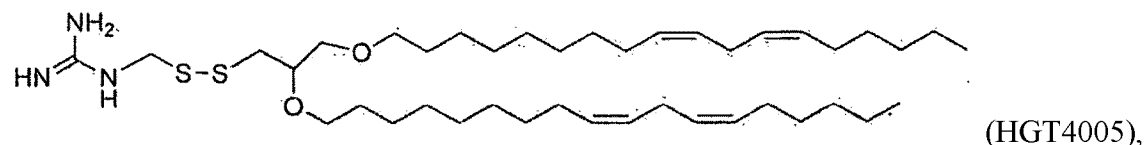
и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид «HGT4003,» имеющий структуру соединения:



и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид «HGT4004,» имеющий структуру соединения:



и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид «HGT4005,» имеющий структуру соединения:



и его фармацевтически приемлемые соли.

[0532] В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают катионный липид, представляющий собой хлорид N-[1-(2,3-диолеилокси)пропил]-N,N,N-триметиламмония («DOTMA»). (Feigner *et al.* (Proc. Nat'l Acad. Sci. 84, 7413 (1987); патент США № 4897355, который включен в данный документ посредством ссылки). Другие катионные липиды, подходящие для композиций и способов по настоящему изобретению, включают, например, 5-карбоксиспермилоглициндиоктадециламид («DOGS»); 2,3-диолеилокси-N-[2(сперминкарбоксамидо)этил]-N,N-диметил-1-пропанаминий («DOSPA») (Behr *et al.* Proc. Nat'l Acad. Sci. 86, 6982 (1989), патент США № 5171678; патент США № 5334761); 1,2-диолеоил-3-диметиламмонийпропан («DODAP»); 1,2-диолеоил-3-триметиламмонийпропан («DOTAP»).

[0533] Дополнительные иллюстративные катионные липиды, подходящие для композиций и способов по настоящему изобретению, также включают 1,2-дистеарилокси-N,N-диметил-3-аминопропан («DSDMA»); 1,2-диолеилокси-N,N-диметил-3-аминопропан («DODMA»); 1,2-дилинолеилокси-N,N-диметил-3-аминопропан («DLinDMA»); 1,2-дилиноленилокси-N,N-диметил-3-аминопропан («DLenDMA»); хлорид N-диолеил-N,N-диметиламмония («DODAC»); бромид N,N-дистеарил-N,N-диметиламмония («DDAB»); бромид N-(1,2-димиристилоксипроп-3-ил)-N,N-диметил-N-гидроксиэтиламмония («DMRIE»); 3-диметиламино-2-(холест-5-ен-3-бета-оксибутан-4-окси)-1-(цис,цис-9,12-октадекадиенокси)пропан («CLinDMA»); 2-[5'-(холест-5-ен-3-бета-окси)-3'-оксапентокси]-3-диметил-1-(цис,цис-9',1-2'-октадекадиенокси)пропан («CpLinDMA»); N,N-диметил-3,4-диолеилоксибензиламин («DMOBA»); 1,2-N,N'-диолеилкарбамил-3-диметиламинопропан («DOcarbDAP»); 2,3-дилинолеилокси-N,N-диметилпропиламин («DLinDAP»); 1,2-N,N'-дилинолеилкарбамил-3-диметиламинопропан («DLincarbDAP»); 1,2-дилинолеилкарбамил-3-диметиламинопропан («DLinCDAP»); 2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан («DLin-K-DMA»); 2-((8-[(3β)-холест-5-ен-3-илокси]октил)окси)-N,N-диметил-3-[(9Z, 12Z)-октадека-9,12-диен-1-илокси]пропан-1-амин («Octyl-CLinDMA»); (2R)-2-((8-[(3-бета)-холест-5-ен-3-илокси]октил)окси)-N, N-диметил-3-[(9Z, 12Z)-октадека-9,12-диен-1-илокси]пропан-1-амин («Octyl-CLinDMA (2R)»); (2S)-2-((8-[(3β)-холест-5-ен-3-илокси]октил)окси)-N, N-диметил-[(9Z, 12Z)-октадека-9,12-диен-1-илокси]пропан-1-амин («Octyl-CLinDMA (2S)»); 2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан («DLin-K-XTC2-DMA»); и 2-(2,2-ди((9Z,12Z)-октадека-9,12-диен-1-ил)-1,3-диоксолан-4-ил)-N,N-диметилэтанамин («DLin-KC2-DMA») (см. WO 2010/042877, которая включена в данный документ посредством ссылки; Semple *et al.*, Nature Biotech. 28: 172-176 (2010)). (Heyes, J., *et al.*, J Controlled Release 107: 276-287 (2005); Morrissey, DV., *et al.*, Nat. Biotechnol. 23(8): 1003-1007 (2005); публикация международной патентной заявки WO 2005/121348). В некоторых вариантах осуществления один или более катионных липидов содержат по меньшей мере один из фрагмента имидазола, диалкиламино или гуанидиния.

[0534] В некоторых вариантах осуществления один или более катионных липидов, подходящих для композиций и способов по настоящему изобретению, включают 2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан («XTC»); (3aR,5s,6aS)-N,N-диметил-2,2-ди((9Z,12Z)-октадека-9,12-диенил)тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-5-

амин («ALNY-100») и/или 4,7,13-трис(3-оксо-3-(ундециламино)пропил)-N1,N16-диундецил-4,7,10,13-тетраазагексадекан-1,16-диамид («NC98-5»).

[0535] В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению включают один или более катионных липидов, которые составляют по меньшей мере приблизительно 5%, 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% или 70%, что измерено по весу от общего содержания липидов в композиции, *например*, липидной наночастице. В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению включают один или более катионных липидов, которые составляют по меньшей мере приблизительно 5%, 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% или 70%, что измерено как мол. % от общего содержания липидов в композиции, *например*, липидной наночастице. В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению включают один или более катионных липидов, которые составляют приблизительно 30—70% (например, приблизительно 30—65%, приблизительно 30—60%, приблизительно 30—55%, приблизительно 30—50%, приблизительно 30—45%, приблизительно 30—40%, приблизительно 35—50%, приблизительно 35—45% или приблизительно 35—40%), что измерено по весу от общего содержания липидов в композиции, например, липидной наночастице. В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению включают один или более катионных липидов, которые составляют приблизительно 30—70% (например, приблизительно 30—65%, приблизительно 30—60%, приблизительно 30—55%, приблизительно 30—50%, приблизительно 30—45%, приблизительно 30—40%, приблизительно 35—50%, приблизительно 35—45% или приблизительно 35—40%), что измерено как мол. % от общего содержания липидов в композиции, например, липидной наночастице.

Липиды, отличные от катионных/липиды-хелперы

[0536] В некоторых вариантах осуществления липосомы содержат один или более липидов, отличных от катионных («хелперов»). Применяемая в данном документе фраза «липид, отличный от катионного» относится к любому нейтральному, цвиттер-ионному или анионному липиду. Применяемая в данном документе фраза «анионный липид» относится к любому из ряда типов липидов, которые несут общий отрицательный заряд при выбранном значении pH, таком как физиологическое значение pH. Липиды, отличные от катионных, включают без ограничения дистеароилфосфатидилхолин

(DSPC), диолеоилфосфатидилхолин (DOPC), дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC), диолеоилфосфатидилглицерин (DOPG), дипальмитоилфосфатидилглицерин (DPPG), диолеоилфосфатидилэтаноламин (DOPE), пальмитоилолеоилфосфатидилхолин (POPC), пальмитоилолеоилфосфатидилэтаноламин (POPE), диолеоилфосфатидилэтаноламин-4-(N-малеимидометил)-циклогексан-1-карбоксилат (DOPE-mal), дипальмитоилфосфатидилэтаноламин (DPPE), димиристоилфосфоэтаноламин (DMPE), дистеароилфосфатидилэтаноламин (DSPE), 1,2-диэрукоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (DEPE), фосфатидилсерин, сфинголипиды, цереброзиды, ганглиозиды, 16-О-монометил-PE, 16-О-диметил-PE, 18-1-транс-PE, 1-стеароил-2-олеоилфосфатидилэтаноламин (SOPE) или их смесь. В некоторых вариантах осуществления липосомы, подходящие для применения с настоящим изобретением, содержат DOPE в качестве липидного компонента, отличного от катионного. В других вариантах осуществления липосомы, подходящие для применения с настоящим изобретением, содержат DEPE в качестве липидного компонента, отличного от катионного.

[0537] В некоторых вариантах осуществления липид, отличный от катионного, представляет собой нейтральный липид, т. е. липид, который не несет общий заряд в условиях, при которых композиция составлена и/или вводится.

[0538] В некоторых вариантах осуществления такие липиды, отличные от катионных, можно применять по отдельности, но предпочтительно их применять в комбинации с другими липидами, например, катионными липидами.

[0539] В некоторых вариантах осуществления липид, отличный от катионного, может присутствовать в молярном соотношении (мол. %), составляющем от приблизительно 5% до приблизительно 90%, от приблизительно 5% до приблизительно 70%, от приблизительно 5% до приблизительно 50%, от приблизительно 5% до приблизительно 40%, от приблизительно 5% до приблизительно 30%, от приблизительно 10 % до приблизительно 70%, от приблизительно 10% до приблизительно 50% или от приблизительно 10% до приблизительно 40% от всех липидов, присутствующих в композиции. В некоторых вариантах осуществления все липиды, отличные от катионных, могут присутствовать в молярном соотношении (мол. %), составляющем от приблизительно 5% до приблизительно 90%, от приблизительно 5% до приблизительно 70%, от приблизительно 5% до приблизительно 50%, от приблизительно 5% до

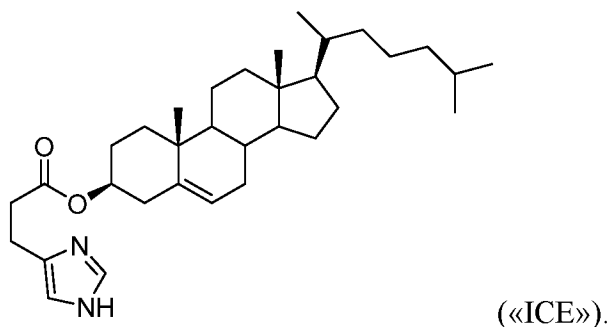
приблизительно 40%, от приблизительно 5% до приблизительно 30%, от приблизительно 10 % до приблизительно 70%, от приблизительно 10% до приблизительно 50% или от приблизительно 10% до приблизительно 40% от всех липидов, присутствующих в композиции. В некоторых вариантах осуществления процентное содержание липида, отличного от катионного, в липосоме может быть больше, чем приблизительно 5 мол. %, больше, чем приблизительно 10 мол. %, больше, чем приблизительно 20 мол. %, больше, чем приблизительно 30 мол. %, или больше, чем приблизительно 40 мол. %. В некоторых вариантах осуществления процентное содержание всех липидов, отличных от катионных, в липосоме может быть больше, чем приблизительно 5 мол. %, больше, чем приблизительно 10 мол. %, больше, чем приблизительно 20 мол. %, больше, чем приблизительно 30 мол. % или больше, чем приблизительно 40 мол. %. В некоторых вариантах осуществления процентное содержание липида, отличного от катионного, в липосоме составляет не более чем приблизительно 5 мол. %, не более чем приблизительно 10 мол. %, не более чем приблизительно 20 мол. %, не более чем приблизительно 30 мол. % или не более чем приблизительно 40 мол. %. В некоторых вариантах осуществления процентное содержание всех липидов, отличных от катионных, в липосоме может составлять не более чем приблизительно 5 мол. %, не более чем приблизительно 10 мол. %, не более чем приблизительно 20 мол. %, не более чем приблизительно 30 мол. % или не более чем приблизительно 40 мол. %.

[0540] В некоторых вариантах осуществления липид, отличный от катионного, может присутствовать в весовом соотношении (вес. %), составляющем от приблизительно 5% до приблизительно 90%, от приблизительно 5% до приблизительно 70%, от приблизительно 5% до приблизительно 50%, от приблизительно 5% до приблизительно 40%, от приблизительно 5% до приблизительно 30%, от приблизительно 10 % до приблизительно 70%, от приблизительно 10% до приблизительно 50% или от приблизительно 10% до приблизительно 40% от всех липидов, присутствующих в композиции. В некоторых вариантах осуществления все некаатионные липиды могут присутствовать в весовом соотношении (вес. %), составляющем от приблизительно 5% до приблизительно 90%, от приблизительно 5% до приблизительно 70%, от приблизительно 5% до приблизительно 50%, от приблизительно 5% до приблизительно 40%, от приблизительно 5% до приблизительно 30%, от приблизительно 10 % до приблизительно 70%, от приблизительно 10% до приблизительно 50% или от приблизительно 10% до приблизительно 40% от всех липидов, присутствующих в

композиции. В некоторых вариантах осуществления процентное содержание липида, отличного от катионного, в липосоме может быть больше, чем приблизительно 5 вес. %, больше, чем приблизительно 10 вес. %, больше, чем приблизительно 20 вес. %, больше, чем приблизительно 30 вес. %, или больше, чем приблизительно 40 вес. %. В некоторых вариантах осуществления процентное содержание всех липидов, отличных от катионных, в липосоме может быть больше, чем приблизительно 5 вес. %, больше, чем приблизительно 10 вес. %, больше, чем приблизительно 20 вес. %, больше, чем приблизительно 30 вес. %, или больше, чем приблизительно 40 вес. %. В некоторых вариантах осуществления процентное содержание липида, отличного от катионного, в липосоме составляет не более чем приблизительно 5 вес. %, не более чем приблизительно 10 вес. %, не более чем приблизительно 20 вес. %, не более чем приблизительно 30 вес. % или не более чем приблизительно 40 вес. %. В некоторых вариантах осуществления процентное содержание всех липидов, отличных от катионных, в липосоме может составлять не более чем приблизительно 5 вес. %, не более чем приблизительно 10 вес. %, не более чем приблизительно 20 вес. %, не более чем приблизительно 30 вес. % или не более чем приблизительно 40 вес. %.

Липиды на основе холестерина

[0541] В некоторых вариантах осуществления липосомы содержат один или более липидов на основе холестерина. Например, подходящие катионные липиды на основе холестерина включают, например, DC-Choi (N,N-диметил-N-этилкарбоксамидохолестерин), 1,4-бис(3-N-олеиламинопропил)пиперазин (Gao, *et al.* Biochem. Biophys. Res. Comm. 179, 280 (1991); Wolf *et al.* BioTechniques 23, 139 (1997); патент США № 5744335) или сложный эфир имидазолхолестерина (ICE), который имеет следующую структуру,



[0542] В вариантах осуществления липид на основе холестерина представляет собой холестерин.

[0543] В некоторых вариантах осуществления липид на основе холестерина может характеризоваться молярным соотношением (мол. %), составляющим от приблизительно 1% до приблизительно 30% или от приблизительно 5% до приблизительно 20% всех липидов, присутствующих в липосоме. В некоторых вариантах осуществления процентное содержание липида на основе холестерина в липидной наночастице может быть больше, чем приблизительно 5 мол. %, больше, чем приблизительно 10 мол. %, больше, чем приблизительно 20 мол. %, больше, чем приблизительно 30 мол. %, или больше, чем приблизительно 40 мол. %. В некоторых вариантах осуществления процентное содержание липида на основе холестерина в липидной наночастице может составлять не более чем приблизительно 5 мол. %, не более чем приблизительно 10 мол. %, не более чем приблизительно 20 мол. %, не более чем приблизительно 30 мол. % или не более чем приблизительно 40 мол. %.

[0544] В некоторых вариантах осуществления липид на основе холестерина может присутствовать в весовом соотношении (вес. %), составляющем от приблизительно 1% до приблизительно 30% или от приблизительно 5% до приблизительно 20% всех липидов, присутствующих в липосоме. В некоторых вариантах осуществления процентное содержание липида на основе холестерина в липидной наночастице может быть больше, чем приблизительно 5 вес. %, больше, чем приблизительно 10 вес. %, больше, чем приблизительно 20 вес. %, больше, чем приблизительно 30 вес. %, или больше, чем приблизительно 40 вес. %. В некоторых вариантах осуществления процентное содержание липида на основе холестерина в липидной наночастице может составлять не более чем приблизительно 5 вес. %, не более чем приблизительно 10 вес. %, не более чем приблизительно 20 вес. %, не более чем приблизительно 30 вес. % или не более чем приблизительно 40 вес. %.

Пегилированные липиды

[0545] В некоторых вариантах осуществления липосома содержит один или более пегилированных липидов.

[0546] Например, применение фосфолипидов, модифицированных полиэтиленгликолем (PEG), и дериватизированных липидов, таких как дериватизированные церамиды (PEG-

CER), включая N-октаноилсфингозин-1-[сукцинил(метоксиполиэтиленгликоль)-2000] (церамид C8 PEG-2000), также рассматривается в настоящем изобретении либо отдельно, либо предпочтительно в комбинации с другими липидными составами, которые содержат среду-носитель для переноса (например, липидную наночастицу).

[0547] Рассмотренные PEG-модифицированные липиды включают без ограничения цепь полиэтиленгликоля длиной до 5 кДа, ковалентно присоединенную к липиду с алкильной цепью(цепями) длиной C₆-C₂₀. В некоторых вариантах осуществления PEG-модифицированный или пегилированный липид представляет собой пегилированный холестерин или PEG-2K. Добавление таких компонентов может предотвратить агрегацию комплексов, а также может обеспечить средства для увеличения продолжительности циркуляции и усиления доставки композиции липид-нуклеиновая кислота к тканям-мишеням (Klibanov *et al.* (1990) FEBS Letters, 268 (1): 235-237), или они могут быть выбраны для быстрого обмена из состава *in vivo* (см. патент США № 5885613). Особенно применимыми для обмена липидами являются PEG-церамиды, содержащие более короткие ацильные цепи (*например*, C₁₄ или C₁₈). Липосомы, подходящие для применения с настоящим изобретением, обычно включают PEG-модифицированный липид, такой как 1,2-димиристоил-рац-глицеро-3-метоксиполиэтиленгликоль-2000 (DMG-PEG2K).

[0548] PEG-модифицированный фосфолипид и дериватизированные липиды по настоящему изобретению могут содержать молярное соотношение, составляющее от приблизительно 0% до приблизительно 20%, от приблизительно 0,5% до приблизительно 20%, от приблизительно 1% до приблизительно 15%, от приблизительно 4% до приблизительно 10% или приблизительно 2% всех липидов, присутствующих в липосомальной среде-носителе для переноса. В некоторых вариантах осуществления один или более PEG-модифицированных липидов составляют приблизительно 4% всех липидов по молярному соотношению. В некоторых вариантах осуществления один или более PEG-модифицированных липидов составляют приблизительно 5% всех липидов по молярному соотношению. В некоторых вариантах осуществления один или более PEG-модифицированных липидов составляют приблизительно 6% всех липидов по молярному соотношению. В типичном варианте осуществления настоящего изобретения PEG-модифицированный липид (*например*, DMG-PEG2K) присутствует в молярном соотношении, составляющем от приблизительно 2% до приблизительно 6% всех

липидов, присутствующих в липосомальной среде-носителе для переноса. В конкретных вариантах осуществления PEG-модифицированный липид (*например*, DMG-PEG2K) присутствует в молярном соотношении, составляющем от приблизительно 3% до приблизительно 5% всех липидов, присутствующих в липосомальной среде-носителе для переноса. Для определенных путей применения, таких как легочная доставка, было обнаружено, что липосомы, в которых PEG-модифицированный липидный компонент составляет приблизительно 5% всех липидов по молярному соотношению, были особенно подходящими. Для других путей применения, таких как внутривенная доставка, липосомы, в которых PEG-модифицированный липидный компонент составляет меньше, чем приблизительно 5% всех липидов по молярному соотношению, *например*, 3% всех липидов по молярному соотношению, могут быть особенно подходящими.

Амфифильные блок-сополимеры

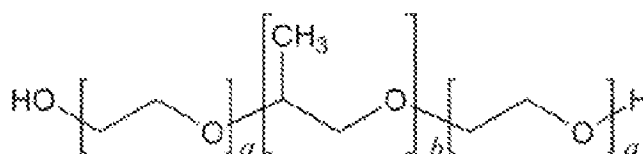
[0549] В некоторых вариантах осуществления подходящая среда-носитель для доставки содержит амфифильные блок-сополимеры (*например*, полуксамеры).

[0550] Для реализации настоящего изобретения на практике можно применять различные амфифильные блок-сополимеры. В некоторых вариантах осуществления амфифильный блок-сополимер также называют поверхностно-активным веществом или неионогенным поверхностно-активным веществом.

[0551] В некоторых вариантах осуществления амфифильный полимер, подходящий для настоящего изобретения, выбран из полуксамеров (Pluronic®), полуксаминов (Tetronic®), сложных эфиров полиоксиэтиленгликоль-сорбитаналкила (полисорбатов) и поливинилпирролидонов (PVP).

Полуксамеры

[0552] В некоторых вариантах осуществления подходящий амфифильный полимер представляет собой полуксамер. Например, подходящий полуксамер имеет следующую структуру:



где a представляет собой целое число от 10 до 150, и b представляет собой целое число от 20 до 60. Например, a представляет собой приблизительно 12, и b представляет собой приблизительно 20, или a представляет собой приблизительно 80, и b представляет собой приблизительно 27, или a представляет собой приблизительно 64, и b представляет собой приблизительно 37, или a представляет собой приблизительно 141, и b представляет собой приблизительно 44, или a представляет собой приблизительно 101, и b представляет собой приблизительно 56.

[0553] В некоторых вариантах осуществления полуксамер, подходящий для настоящего изобретения, содержит от приблизительно 10 до приблизительно 150 звеньев этиленоксида. В некоторых вариантах осуществления полуксамер содержит от приблизительно 10 до приблизительно 100 звеньев этиленоксида.

[0554] В некоторых вариантах осуществления подходящий полуксамер представляет собой полуксамер 84. В некоторых вариантах осуществления подходящий полуксамер представляет собой полуксамер 101. В некоторых вариантах осуществления подходящий полуксамер представляет собой полуксамер 105. В некоторых вариантах осуществления подходящий полуксамер представляет собой полуксамер 108. В некоторых вариантах осуществления подходящий полуксамер представляет собой полуксамер 122. В некоторых вариантах осуществления подходящий полуксамер представляет собой полуксамер 123. В некоторых вариантах осуществления подходящий полуксамер представляет собой полуксамер 124. В некоторых вариантах осуществления подходящий полуксамер представляет собой полуксамер 181. В некоторых вариантах осуществления подходящий полуксамер представляет собой полуксамер 182. В некоторых вариантах осуществления подходящий полуксамер представляет собой полуксамер 183. В некоторых вариантах осуществления подходящий полуксамер представляет собой полуксамер 184. В некоторых вариантах осуществления подходящий полуксамер представляет собой полуксамер 185. В некоторых вариантах осуществления подходящий полуксамер представляет собой полуксамер 188. В некоторых вариантах осуществления подходящий полуксамер представляет собой полуксамер 212. В некоторых вариантах осуществления подходящий полуксамер представляет собой полуксамер 215. В

[illegible]

[0555] В некоторых вариантах осуществления подходящий полуксамер имеет среднюю молекулярную массу от приблизительно 4000 г/моль до приблизительно 20000 г/моль. В некоторых вариантах осуществления подходящий полуксамер имеет среднюю молекулярную массу от приблизительно 1000 г/моль до приблизительно 50000 г/моль. В некоторых вариантах осуществления подходящий полуксамер имеет среднюю молекулярную массу, составляющую приблизительно 1000 г/моль. В некоторых вариантах осуществления подходящий полуксамер имеет среднюю молекулярную массу, составляющую приблизительно 2000 г/моль. В некоторых вариантах осуществления подходящий полуксамер имеет среднюю молекулярную массу,

составляющую приблизительно 3000 г/моль. В некоторых вариантах осуществления подходящий полуксамер имеет среднюю молекулярную массу, составляющую приблизительно 4000 г/моль. В некоторых вариантах осуществления подходящий полуксамер имеет среднюю молекулярную массу, составляющую приблизительно 5000 г/моль. В некоторых вариантах осуществления подходящий полуксамер имеет среднюю молекулярную массу, составляющую приблизительно 6000 г/моль. В некоторых вариантах осуществления подходящий полуксамер имеет среднюю молекулярную массу, составляющую приблизительно 7000 г/моль. В некоторых вариантах осуществления подходящий полуксамер имеет среднюю молекулярную массу, составляющую приблизительно 8000 г/моль. В некоторых вариантах осуществления подходящий полуксамер имеет среднюю молекулярную массу, составляющую приблизительно 9000 г/моль. В некоторых вариантах осуществления подходящий полуксамер имеет среднюю молекулярную массу, составляющую приблизительно 10000 г/моль. В некоторых вариантах осуществления подходящий полуксамер имеет среднюю молекулярную массу, составляющую приблизительно 20000 г/моль. В некоторых вариантах осуществления подходящий полуксамер имеет среднюю молекулярную массу, составляющую приблизительно 25000 г/моль. В некоторых вариантах осуществления подходящий полуксамер имеет среднюю молекулярную массу, составляющую приблизительно 30000 г/моль. В некоторых вариантах осуществления подходящий полуксамер имеет среднюю молекулярную массу, составляющую приблизительно 40000 г/моль. В некоторых вариантах осуществления подходящий полуксамер имеет среднюю молекулярную массу, составляющую приблизительно 50000 г/моль.

Другие амфифильные полимеры

[0556] В некоторых вариантах осуществления амфифильный полимер представляет собой полуксамин, *например*, тетроник 304 или тетроник 904.

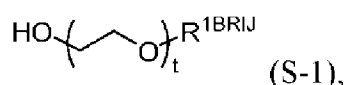
[0557] В некоторых вариантах осуществления амфифильный полимер представляет собой поливинилпирролидон (PVP), такой как PVP с молекулярной массой 3 кДа, 10 кДа или 29 кДа.

[0558] В некоторых вариантах осуществления амфифильный полимер представляет собой эфир полиэтиленгликоля (Brij), полисорбат, сорбитан и их производные. В

некоторых вариантах осуществления амфифильный полимер представляет собой полисорбат, такой как PS 20.

[0559] В некоторых вариантах осуществления амфифильный полимер представляет собой эфир полиэтиленгликоля (Brij), полуксамер, полисорбат, сорбитан или их производные.

[0560] В некоторых вариантах осуществления амфифильный полимер представляет собой эфир полиэтиленгликоля. В некоторых вариантах осуществления подходящий эфир полиэтиленгликоля представляет собой соединение формулы (S-1):



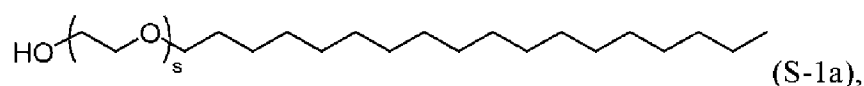
или его соль или изомер, где:

t представляет собой целое число от 1 до 100;

$\text{R}^{1\text{BRIJ}}$ независимо представляет собой C_{10-40} алкил, C_{10-40} алкенил или C_{10-40} алкинил; и необязательно одна или более метиленовых групп $\text{R}^{5\text{PEG}}$ независимо замещены C_{3-10} карбоциклиленом, 4—10-членным гетероциклиленом, C_{6-10} ариленом, 4—10-членным гетероариленом, $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})-$, $-\text{NR}^{\text{N}}\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NR}^{\text{N}}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})-$, $-\text{NR}^{\text{N}}\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$, $-\text{SC}(\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{N}})-$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{N}})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})-$, $-\text{NR}^{\text{N}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{N}})-$, $-\text{NR}^{\text{N}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{N}})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})-$, $-\text{NR}^{\text{N}}\text{C}(\text{S})-$, $-\text{NR}^{\text{N}}\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{OS}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OS}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OS}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{O}-$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})-$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})-$, $-\text{OS}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})-$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{N}})-$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{N}})-$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{N}})-$ или $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{S}(\text{O})_2\text{O}-$; и

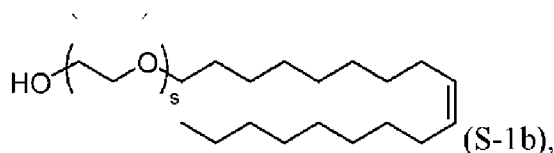
в каждом случае R^{N} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или защитную группу азота.

[0561] В некоторых вариантах осуществления $\text{R}^{1\text{BRIJ}}$ представляет собой C представляет собой алкил. Например, эфир полиэтиленгликоля представляет собой соединение формулы (S-1a):



или его соль или изомер, где s представляет собой целое число от 1 до 100.

[0562] В некоторых вариантах осуществления R^{IBRIJ} представляет собой С представляет собой алкенил. Например, подходящий эфир полиэтиленгликоля представляет собой соединение формулы (S-1b):



или его соль или изомер, где s представляет собой целое число от 1 до 100.

[0563] Обычно амфифильный полимер (*например*, полуксамер) присутствует в составе в количестве меньше, чем его критическая концентрация мицеллообразования (СМС). В некоторых вариантах осуществления амфифильный полимер (*например*, полуксамер) присутствует в смеси в количестве на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 6%, приблизительно 7%, приблизительно 8%, приблизительно 9%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45% или приблизительно 50% меньше, чем его СМС. В некоторых вариантах осуществления амфифильный полимер (*например*, полуксамер) присутствует в смеси в количестве на приблизительно 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% меньше, чем его СМС. В некоторых вариантах осуществления амфифильный полимер (*например*, полуксамер) присутствует в смеси в количестве на приблизительно 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 90% или 95% меньше, чем его СМС.

[0564] В некоторых вариантах осуществления меньше, чем приблизительно 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02% или 0,01% исходного количества амфифильного полимера (*например*, полуксамера), присутствующего в составе, остается после удаления. В некоторых вариантах осуществления остаточное количество амфифильного полимера (*например*, полуксамера) остается в составе после удаления. Применяемый в данном документе термин остаточное количество означает количество, оставшееся после удаления практически всего вещества (описанного в данном документе амфифильного полимера, такого как полуксамер) в композиции. Остаточное количество может быть выявляемым с применением известной методики качественно

или количественно. Остаточное количество может быть невыявляемым с применением известной методики.

[0565] В некоторых вариантах осуществления подходящая среда-носитель для доставки содержит меньше, чем 5% амфифильных блок-сополимеров (например, поллоксамеров). В некоторых вариантах осуществления подходящая среда-носитель для доставки содержит меньше, чем 3% амфифильных блок-сополимеров (например, поллоксамеров). В некоторых вариантах осуществления подходящая среда-носитель для доставки содержит меньше, чем 2,5% амфифильных блок-сополимеров (например, поллоксамеров). В некоторых вариантах осуществления подходящая среда-носитель для доставки содержит меньше, чем 2% амфифильных блок-сополимеров (например, поллоксамеров). В некоторых вариантах осуществления подходящая среда-носитель для доставки содержит меньше, чем 1,5% амфифильных блок-сополимеров (например, поллоксамеров). В некоторых вариантах осуществления подходящая среда-носитель для доставки содержит меньше, чем 1% амфифильных блок-сополимеров (например, поллоксамеров). В некоторых вариантах осуществления подходящая среда-носитель для доставки содержит меньше, чем 0,5% (например, меньше, чем 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%) амфифильных блок-сополимеров (например, поллоксамеров). В некоторых вариантах осуществления подходящая среда-носитель для доставки содержит меньше, чем 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02% или 0,01% амфифильных блок-сополимеров (например, поллоксамеров). В некоторых вариантах осуществления подходящая среда-носитель для доставки содержит меньше, чем 0,01% амфифильных блок-сополимеров (например, поллоксамеров). В некоторых вариантах осуществления подходящая среда-носитель для доставки содержит остаточное количество амфифильных полимеров (например, поллоксамеров). Применяемый в данном документе термин остаточное количество означает количество, оставшееся после удаления практически всего вещества (описанного в данном документе амфифильного полимера, такого как поллоксамер) в композиции. Остаточное количество может быть выявляемым с применением известной методики качественно или количественно. Остаточное количество может быть невыявляемым с применением известной методики.

Полимеры

[0566] В некоторых вариантах осуществления подходящая среда-носитель для доставки составлена с применением полимера в качестве носителя, отдельно или в комбинации с

другими носителями, включая различные липиды, описанные в данном документе. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления липосомальные среды-носители для доставки, применяемые в данном документе, также охватывают наночастицы, содержащие полимеры. Подходящие полимеры могут включать, например, полиакрилаты, полиалкицианоакрилаты, полилактид, сополимеры полилактида и полигликолида, поликапролактоны, декстран, альбумин, желатин, альгинат, коллаген, хитозан, циклодекстрины, протамин, пегилированный протамин, PLL, пегилированный PLL и полиэтиленимин (PEI). Если PEI присутствует, то это может быть разветвленный PEI с молекулярной массой в диапазоне от 10 до 40 кДа, например, разветвленный PEI с молекулярной массой 25 кДа (Sigma №408727).

[0567] Согласно различным вариантам осуществления выбор катионных липидов, липидов, отличных от катионных, PEG-модифицированных липидов, липидов на основе холестерина и/или амфифильных блок-сополимеров, которые составляют липидную наночастицу, а также относительное молярное соотношение таких компонентов (липидов) друг к другу, основаны на характеристиках выбранного липида(липидов), природе предполагаемых клеток-мишеней, характеристиках доставляемой нуклеиновой кислоты. Дополнительные соображения включают, например, насыщенность алкильной цепи, а также размер, заряд, pH, pKa, фузогенность и токсичность выбранного липида(липидов). Таким образом, молярные соотношения можно соответственно регулировать.

Липосомальные композиции

[0568] Липосомальные композиции, которые являются подходящими для доставки mRNA к клеткам-мишеням *in vivo*, могут содержать соединения по настоящему изобретению в качестве катионного липидного компонента. В некоторых вариантах осуществления соотношение катионного липида(липидов), и липида(липидов), отличного(отличных) от катионных, и липида(липидов) на основе холестерина, и PEG-модифицированного липида(липидов) может составлять приблизительно 30-60:25-35:20-30:1-15 соответственно. В некоторых вариантах осуществления соотношение катионного липида(липидов), и липида(липидов), отличного(отличных) от катионных, и липида(липидов) на основе холестерина, и PEG-модифицированного липида(липидов) составляет приблизительно 40:30:20:10 соответственно. В некоторых вариантах осуществления соотношение катионного липида(липидов), и липида(липидов),

отличного(отличных) от катионных, и липида(липидов) на основе холестерина, и PEG-модифицированного липида(липидов) составляет приблизительно 40:30:25:5 соответственно. В некоторых вариантах осуществления соотношение катионного липида(липидов), и липида(липидов), отличного(отличных) от катионных, и липида(липидов) на основе холестерина, и PEG-модифицированного липида(липидов) составляет приблизительно 40:32:25:3 соответственно. В некоторых вариантах осуществления соотношение катионного липида(липидов), и липида(липидов), отличного(отличных) от катионных, и липида(липидов) на основе холестерина, и PEG-модифицированного липида(липидов) составляет приблизительно 50:25:20:5. В некоторых вариантах осуществления соотношение липида(липидов) на основе стерина, и липида(липидов), отличного(отличных) от катионных, и PEG-модифицированного липида(липидов) составляет 50:45:5. В некоторых вариантах осуществления соотношение липида(липидов) на основе стерина, и липида(липидов), отличного(отличных) от катионных, и PEG-модифицированного липида(липидов) составляет 50:40:10. В некоторых вариантах осуществления соотношение липида(липидов) на основе стерина, и липида(липидов), отличного(отличных) от катионных, и PEG-модифицированного липида(липидов) составляет 55:40:5. В некоторых вариантах осуществления соотношение липида(липидов) на основе стерина, и липида(липидов), отличного(отличных) от катионных, и PEG-модифицированного липида(липидов) составляет 55:35:10. В некоторых вариантах осуществления соотношение липида(липидов) на основе стерина, и липида(липидов), отличного(отличных) от катионных, и PEG-модифицированного липида(липидов) составляет 60:35:5. В некоторых вариантах осуществления соотношение липида(липидов) на основе стерина, и липида(липидов), отличного(отличных) от катионных, и PEG-модифицированного липида(липидов) составляет 60:30:10.

[0569] Иллюстративные липосомальные композиции содержат соединение по настоящему изобретению в качестве единственного катионного липидного компонента. Подходящая липосомальная композиция может дополнительно содержать холестерин, липид, отличный от катионного, такой как DOPE, и PEG-модифицированный липид, такой как DMG-PEG2K.

Соотношение отдельных липидных компонентов

[0570] Подходящая липосома для настоящего изобретения может содержать один или более из любых катионных липидов, липидов, отличных от катионных, холестериновых липидов, PEG-модифицированных липидов, амфифильных блок-сополимеров и/или полимеров, описанных в данном документе, в различных соотношениях. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица содержит пять и не более чем пять отдельных компонентов наночастицы. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица содержит четыре и не более чем четыре отдельных компонента наночастицы. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица содержит три и не более чем три отдельных компонента наночастицы. В качестве неограничивающего примера подходящий липосомный состав может содержать комбинацию следующих липидных компонентов: соединение формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), такое как любое из соединений 1—552, в качестве катионного липидного компонента, DOPE или DEPE в качестве некаатионного липидного компонента, холестерин в качестве липида на основе холестерина и DMG-PEG2K в качестве PEG-модифицированного липида.

[0571] В различных вариантах осуществления катионные липиды (например, соединение формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), такое как любое из соединений 1—552) составляют приблизительно 30—60% (например, приблизительно 30—55%, приблизительно 30—50%, приблизительно 30—45%, приблизительно 30—40%, приблизительно 35—50%, приблизительно 35—45% или приблизительно 35—40%) липосомы по молярному соотношению. В некоторых вариантах осуществления процентное содержание катионных липидов (например, соединения формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-

c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), такого как любое из соединений 1—552) составляет приблизительно 30% или больше, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55% или приблизительно 60% липосомы по молярному соотношению.

[0572] В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение катионного липида(липидов), и липида(липидов), отличного(отличных) от катионных, и липида(липидов) на основе холестерина, и PEG-модифицированного липида(липидов) может составлять приблизительно 30:60:25-35:20-30:1-15 соответственно. В некоторых вариантах осуществления соотношение катионного липида(липидов), и липида(липидов), отличного(отличных) от катионных, и липида(липидов) на основе холестерина, и PEG-модифицированного липида(липидов) составляет приблизительно 40:30:20:10 соответственно. В некоторых вариантах осуществления соотношение катионного липида(липидов), и липида(липидов), отличного(отличных) от катионных, и липида(липидов) на основе холестерина, и PEG-модифицированного липида(липидов) составляет приблизительно 40:30:25:5 соответственно. В некоторых вариантах осуществления соотношение катионного липида(липидов), и липида(липидов), отличного(отличных) от катионных, и липида(липидов) на основе холестерина, и PEG-модифицированного липида(липидов) составляет приблизительно 40:32:25:3 соответственно. В некоторых вариантах осуществления соотношение катионного липида(липидов), и липида(липидов), отличного(отличных) от катионных, и липида(липидов) на основе холестерина, и PEG-модифицированного липида(липидов) составляет приблизительно 50:25:20:5.

Образование липосом, инкапсулирующих mRNA

[0573] Липосомные среды-носители для переноса для применения в композициях по настоящему изобретению могут быть получены посредством различных методик, которые в настоящее время известны из уровня техники. Например, многослойные везикулы (MLV) могут быть получены согласно обычным методикам, таким как депонирование выбранного липида на внутренней стенке подходящего контейнера или сосуда посредством растворения липида в подходящем растворителе и последующего выпаривания растворителя, чтобы оставить тонкую пленку внутри сосуда, или посредством высушивания посредством распыления. Затем водная фаза может быть

добавлена в сосуд посредством встряхивающего движения, что приводит к образованию MLV. Затем могут быть образованы однослойные везикулы (ULV) посредством гомогенизации, обработки ультразвуком или экструзии многослойных везикул. Кроме того, однослойные везикулы могут быть образованы посредством методик удаления детергентов.

[0574] Различные способы описаны в опубликованной заявке США № 2011/0244026, опубликованной заявке США № 2016/0038432, опубликованной заявке США № 2018/0153822, опубликованной заявке США № 2018/0125989 и предварительной заявке США № 62/877597, поданной 23 июля 2019 г., и могут быть использованы для реализации настоящего изобретения на практике, все из которых включены в данный документ посредством ссылки. Применяемый в данном документе Способ А относится к общепринятому способу инкапсулирования mRNA посредством смешивания mRNA со смесью липидов без предварительного образования липидных наночастиц из липидов, как описано в US 2016/0038432. Применяемый в данном документе Способ В относится к способу инкапсулирования матричной РНК (mRNA) посредством смешивания предварительно образованных липидных наночастиц с mRNA, как описано в US 2018/0153822.

[0575] Вкратце, способ получения mRNA-загруженных липидных липосом включает стадию нагревания одного или более растворов (т. е. применения тепла от источника тепла к раствору) до температуры (или для поддержания температуры) выше, чем температура окружающей среды, еще один раствор представляет собой раствор, содержащий предварительно образованные липидные наночастицы, раствор, содержащий mRNA, и смешанный раствор, содержащий mRNA, инкапсулированную липидными наночастицами. В некоторых вариантах осуществления способ включает стадию нагревания одного или обоих из раствора mRNA и предварительно образованного раствора липидных наночастиц перед стадией смешивания. В некоторых вариантах осуществления способ включает нагревание одного или более одного или более из раствора, содержащего предварительно образованные липидные наночастицы, раствора, содержащего mRNA, и раствора, содержащего mRNA, инкапсулированную липидными наночастицами, в ходе стадии смешивания. В некоторых вариантах осуществления способ включает стадию нагревания mRNA, инкапсулированной липидными наночастицами, после стадии смешивания. В некоторых вариантах

осуществления температура, до которой нагревается один или более растворов (или при которой поддерживается один или более растворов), составляет приблизительно 30°C, 37°C, 40°C, 45°C, 50°C, 55°C, 60°C, 65°C или 70°C или больше. В некоторых вариантах осуществления температура, до которой нагревается один или более растворов, находится в диапазоне приблизительно 25—70°C, приблизительно 30—70°C, приблизительно 35—70°C, приблизительно 40—70°C, приблизительно 45—70°C, приблизительно 50—70°C или приблизительно 60—70°C. В некоторых вариантах осуществления температура выше температуры окружающей среды, до которой нагревается один или более растворов, составляет приблизительно 65°C.

[0576] Для получения раствора mRNA, подходящего для настоящего изобретения, можно применять различные способы. В некоторых вариантах осуществления mRNA может быть непосредственно растворена в буферном растворе, описанном в данном документе. В некоторых вариантах осуществления раствор mRNA может быть получен посредством смешивания исходного раствора mRNA с буферным раствором перед смешиванием с липидным раствором для инкапсулирования. В некоторых вариантах осуществления раствор mRNA может быть получен посредством смешивания исходного раствора mRNA с буферным раствором немедленно перед смешиванием с липидным раствором для инкапсулирования. В некоторых вариантах осуществления подходящий исходный раствор mRNA может содержать mRNA в воде в концентрации, составляющей приблизительно 0,2 мг/мл, 0,4 мг/мл, 0,5 мг/мл, 0,6 мг/мл, 0,8 мг/мл, 1,0 мг/мл, 1,2 мг/мл, 1,4 мг/мл, 1,5 мг/мл или 1,6 мг/мл, 2,0 мг/мл, 2,5 мг/мл, 3,0 мг/мл, 3,5 мг/мл, 4,0 мг/мл, 4,5 мг/мл или 5,0 мг/мл или больше.

[0577] В некоторых вариантах осуществления исходный раствор mRNA смешивается с буферным раствором с применением насоса. Иллюстративные насосы включают без ограничения шестеренчатые насосы, перистальтические насосы и центробежные насосы.

[0578] Обычно буферный раствор смешивается со скоростью, превышающей скорость смешивания с исходным раствором mRNA. Например, буферный раствор можно смешивать со скоростью, которая в по меньшей мере 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 7x, 8x, 9x, 10x, 15x или 20x больше, чем скорость смешивания с исходным раствором mRNA. В некоторых вариантах осуществления буферный раствор смешивается со скоростью потока, находящейся в диапазоне приблизительно 100—6000 мл/минута (например, приблизительно 100—300 мл/минута, 300—600 мл/минута, 600—1200 мл/минута,

1200—2400 мл/минута, 2400—3600 мл/минута, 3600—4800 мл/минута, 4800—6000 мл/минута или 60—420 мл/минута). В некоторых вариантах осуществления буферный раствор смешивается со скоростью потока, составляющей приблизительно 60 мл/минута, 100 мл/минута, 140 мл/минута, 180 мл/минута, 220 мл/минута, 260 мл/минута, 300 мл/минута, 340 мл/минута, 380 мл/минута, 420 мл/минута, 480 мл/минута, 540 мл/минута, 600 мл/минута, 1200 мл/минута, 2400 мл/минута, 3600 мл/минута, 4800 мл/минута или 6000 мл/минута или больше.

[0579] В некоторых вариантах осуществления исходный раствор mRNA смешивается со скоростью потока, находящейся в диапазоне приблизительно 10—600 мл/минута (например, приблизительно 5—50 мл/минута, приблизительно 10—30 мл/минута, приблизительно 30—60 мл/минута, приблизительно 60—120 мл/минута, приблизительно 120—240 мл/минута, приблизительно 240—360 мл/минута, приблизительно 360—480 мл/минута или приблизительно 480—600 мл/минута). В некоторых вариантах осуществления исходный раствор mRNA смешивается со скоростью потока, составляющей приблизительно 5 мл/минута, 10 мл/минута, 15 мл/минута, 20 мл/минута, 25 мл/минута, 30 мл/минута, 35 мл/минута, 40 мл/минута, 45 мл/минута, 50 мл/минута, 60 мл/минута, 80 мл/минута, 100 мл/минута, 200 мл/минута, 300 мл/минута, 400 мл/минута, 500 мл/минута или 600 мл/минута или больше.

[0580] Согласно настоящему изобретению липидный раствор содержит смесь липидов, подходящих для образования липидных наночастиц для инкапсулирования mRNA. В некоторых вариантах осуществления подходящий липидный раствор основан на этаноле. Например, подходящий липидный раствор может содержать смесь требуемых липидов, растворенных в чистом этаноле (т. е. 100% этаноле). В другом варианте осуществления подходящий липидный раствор основан на изопропиловом спирте. В другом варианте осуществления подходящий липидный раствор основан на диметилсульфоксиде. В другом варианте осуществления подходящий липидный раствор представляет собой смесь подходящих растворителей, включая без ограничения этанол, изопропиловый спирт и диметилсульфоксид.

[0581] Подходящий липидный раствор может содержать смесь требуемых липидов в различных концентрациях. Например, подходящий липидный раствор может содержать смесь требуемых липидов в общей концентрации, составляющей приблизительно 0,1 мг/мл, 0,5 мг/мл, 1,0 мг/мл, 2,0 мг/мл, 3,0 мг/мл, 4,0 мг/мл, 5,0 мг/мл, 6,0 мг/мл, 7,0 мг/мл,

8,0 мг/мл, 9,0 мг/мл, 10 мг/мл, 15 мг/мл, 20 мг/мл, 30 мг/мл, 40 мг/мл, 50 мг/мл или 100 мг/мл или больше. В некоторых вариантах осуществления подходящий липидный раствор может содержать смесь требуемых липидов в общей концентрации, находящейся в диапазоне приблизительно 0,1-100 мг/мл, 0,5-90 мг/мл, 1,0-80 мг/мл, 1,0-70 мг/мл, 1,0-60 мг/мл, 1,0-50 мг/мл, 1,0-40 мг/мл, 1,0-30 мг/мл, 1,0-20 мг/мл, 1,0-15 мг/мл, 1,0-10 мг/мл, 1,0-9 мг/мл, 1,0-8 мг/мл, 1,0-7 мг/мл, 1,0-6 мг/мл или 1,0-5 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления подходящий липидный раствор может содержать смесь требуемых липидов в общей концентрации до приблизительно 100 мг/мл, 90 мг/мл, 80 мг/мл, 70 мг/мл, 60 мг/мл, 50 мг/мл, 40 мг/мл, 30 мг/мл, 20 мг/мл или 10 мг/мл.

[0582] Любые требуемые липиды могут быть смешаны в любых соотношениях, подходящих для инкапсулирования mRNA. В некоторых вариантах осуществления подходящий липидный раствор содержит смесь требуемых липидов, включая катионные липиды, липиды-хелперы (например, некатионные липиды и/или холестериновые липиды), амфифильные блок-сополимеры (например, полуксамеры) и/или пегилированные липиды. В некоторых вариантах осуществления подходящий липидный раствор содержит смесь требуемых липидов, включая один или более катионных липидов, один или более липидов-хелперов (например, некатионных липидов и/или холестериновых липидов) и один или более пегилированных липидов.

[0583] В определенных вариантах осуществления предусмотренные композиции содержат липосому, где mRNA связана как на поверхности липосомы, так и инкапсулирована в пределах одной и той же липосомы. Например, в ходе получения композиций по настоящему изобретению катионные липосомы могут связываться с mRNA посредством электростатических взаимодействий.

[0584] В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению содержат mRNA, инкапсулированную в липосому. В некоторых вариантах осуществления mRNA одного или более типов может быть инкапсулирована в одну и ту же липосому. В некоторых вариантах осуществления mRNA одного или более типов может быть инкапсулирована в разные липосомы. В некоторых вариантах осуществления mRNA инкапсулирована в одну или несколько липосом, которые различаются по своему липидному составу, молярному соотношению липидных компонентов, размеру, заряду (дзета-потенциал), нацеливающим лигандам и/или их комбинациям. В некоторых вариантах осуществления одна или более липосом могут

иметь различный состав катионных липидов на основе стерина, нейтрального липида, PEG-модифицированного липида и/или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления одна или более липосом могут иметь различное молярное соотношение катионного липида на основе холестерина, нейтрального липида и PEG-модифицированного липида, применяемых для создания липосомы.

[0585] Способ включения требуемой нуклеиновой кислоты (например, mRNA) в липосому часто называют «загрузкой». Иллюстративные способы описаны в Lasic, et al. FEBS Lett., 312: 255-258, 1992, который включен в данный документ посредством ссылки. Включенные в липосомы нуклеиновые кислоты могут быть полностью или частично расположены во внутреннем пространстве липосомы, внутри бислойной мембраны липосомы или ассоциированы с внешней поверхностью липосомной мембраны. Включение нуклеиновой кислоты в липосомы также называется в данном документе «инкапсулированием», если нуклеиновая кислота полностью содержится во внутреннем пространстве липосомы. Целью включения mRNA в среду-носитель для доставки, такую как липосома, часто является защита нуклеиновой кислоты от окружающей среды, которая может содержать ферменты или химические вещества, вызывающие деградацию нуклеиновых кислот, и/или системы или рецепторы, вызывающие быстрое выведение нуклеиновых кислот. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления подходящая среда-носитель для доставки способна повышать стабильность содержащейся в ней mRNA и/или облегчать доставку терапевтического средства (например, mRNA) в клетку-мишень или ткань-мишень.

[0586] Подходящие липосомы в соответствии с настоящим изобретением могут быть разных размеров. В некоторых вариантах осуществления предусмотренные липосомы могут быть меньше, чем известные ранее липосомы. В некоторых вариантах осуществления уменьшенный размер липосом ассоциирован с более эффективной доставкой терапевтического средства (например, mRNA). При выборе подходящего размера липосомы можно принимать во внимание место расположения клетки-мишени или ткани-мишени и, в некоторой степени, применение, для которого липосому получают.

[0587] В некоторых вариантах осуществления соответствующий размер липосом выбран для облегчения системного распределения антитела, кодируемого с помощью mRNA. В некоторых вариантах осуществления может потребоваться ограничить трансфекцию

mRNA определенными клетками или тканями. Например, для нацеливания на гепатоциты размер липосомы может быть подобран таким образом, чтобы ее размеры были меньше, чем фенестрации эндотелиального слоя, выстилающего печеночные синусоиды в печени; в таких случаях липосома может легко проникать через такие эндотелиальные фенестрации, чтобы достичь целевых гепатоцитов.

[0588] В качестве альтернативы или дополнительно липосома может иметь такой размер, чтобы размеры липосомы были достаточного диаметра, чтобы ограничить или явно избежать распределения в определенных клетках или тканях.

[0589] Доступны различные альтернативные способы, известные из уровня техники, для получения популяции липосом определенного размера. Один из таких способов получения липосом определенного размера описан в патенте США № 4737323, включенном в данный документ посредством ссылки. Обработка суспензии липосом ультразвуком либо с помощью ванны, либо посредством ультразвуковой обработки с помощью зонда приводит к постепенному уменьшению размера до небольших ULV диаметром менее чем приблизительно 0,05 микрон. Гомогенизация представляет собой другой способ, основанный на энергии сдвига для фрагментации больших липосом на более мелкие. В типичной процедуре гомогенизации MLV рециркулируются через стандартный гомогенизатор эмульсии до тех пор, пока не будут наблюдаться липосомы выбранных размеров, обычно от приблизительно 0,1 до 0,5 микрон. Размер липосом можно определить посредством квазиэлектрического светорассеяния (QELS), как описано в Bloomfield, Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 10:421-450 (1981), включенном в данный документ посредством ссылки. Средний диаметр липосом можно уменьшить посредством обработки образованных липосом ультразвуком. Периодические циклы обработки ультразвуком можно чередовать с оценкой посредством QELS для контроля эффективного синтеза липосом.

Предусмотренные наночастицы, инкапсулирующие mRNA

[0590] В некоторых вариантах осуществления большинство очищенных наночастиц в композиции, т. е. больше, чем приблизительно 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% наночастиц, имеют размер приблизительно 150 нм (например, приблизительно 145 нм, приблизительно 140 нм, приблизительно 135 нм, приблизительно 130 нм, приблизительно 125 нм, приблизительно 120 нм,

приблизительно 115 нм, приблизительно 110 нм, приблизительно 105 нм, приблизительно 100 нм, приблизительно 95 нм, приблизительно 90 нм, приблизительно 85 нм или приблизительно 80 нм). В некоторых вариантах осуществления практически все очищенные наночастицы имеют размер приблизительно 150 нм (например, приблизительно 145 нм, приблизительно 140 нм, приблизительно 135 нм, приблизительно 130 нм, приблизительно 125 нм, приблизительно 120 нм, приблизительно 115 нм, приблизительно 110 нм, приблизительно 105 нм, приблизительно 100 нм, приблизительно 95 нм, приблизительно 90 нм, приблизительно 85 нм или приблизительно 80 нм).

[0591] В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет средний размер меньше, чем 150 нм. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет средний размер меньше, чем 120 нм. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет средний размер меньше, чем 100 нм. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет средний размер меньше, чем 90 нм. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет средний размер меньше, чем 80 нм. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет средний размер меньше, чем 70 нм. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет средний размер меньше, чем 60 нм. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет средний размер меньше, чем 50 нм. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет средний размер меньше, чем 30 нм. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет средний размер меньше, чем 20 нм.

[0592] В некоторых вариантах осуществления больше, чем приблизительно 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% липидных наночастиц (например, липосом) в композиции, предусмотренной в настоящем изобретении, имеют размер, находящийся в диапазоне приблизительно 70—120 нм (например, приблизительно 75—115 нм, приблизительно 80—110 нм или приблизительно 85—105 нм). В некоторых вариантах осуществления практически все липидные наночастицы (например, липосомы) имеют размер, находящийся в диапазоне приблизительно 70—150 нм (например, приблизительно 80—130 нм или приблизительно 90—120 нм). Композиции с липидными наночастицами (например, липосомы) со средним размером приблизительно 90—130 нм являются особенно подходящими для доставки в печень посредством

внутривенного введения, а также для легочной доставки посредством аэрозольного введения (например, посредством распыления).

[0593] В некоторых вариантах осуществления степень дисперсности или мера гетерогенности по размеру молекул (PDI) наночастиц в композиции, предусмотренной в настоящем изобретении, составляет меньше, чем приблизительно 0,5. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет PDI меньше, чем приблизительно 0,5. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет PDI меньше, чем приблизительно 0,4. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет PDI меньше, чем приблизительно 0,3. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет PDI меньше, чем приблизительно 0,28. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет PDI меньше, чем приблизительно 0,25. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет PDI меньше, чем приблизительно 0,23. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет PDI меньше, чем приблизительно 0,20. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет PDI меньше, чем приблизительно 0,18. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет PDI меньше, чем приблизительно 0,16. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет PDI меньше, чем приблизительно 0,14. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет PDI меньше, чем приблизительно 0,12. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет PDI меньше, чем приблизительно 0,10. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет PDI меньше, чем приблизительно 0,08. Типичные липидные наночастицы для применения с настоящим изобретением имеют PDI меньше, чем приблизительно 0,20.

[0594] В некоторых вариантах осуществления больше, чем приблизительно 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% очищенных липидных наночастиц в композиции, предусмотренной в настоящем изобретении, инкапсулируют mRNA в каждую отдельную частицу. В некоторых вариантах осуществления практически все очищенные липидные наночастицы в композиции инкапсулируют mRNA в каждую отдельную частицу. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет эффективность инкапсулирования от 50% до 99%. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет эффективность инкапсулирования больше,

чем приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет эффективность инкапсулирования больше, чем приблизительно 65%. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет эффективность инкапсулирования больше, чем приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет эффективность инкапсулирования больше, чем приблизительно 75%. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет эффективность инкапсулирования больше, чем приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет эффективность инкапсулирования больше, чем приблизительно 85%. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет эффективность инкапсулирования больше, чем приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет эффективность инкапсулирования больше, чем приблизительно 92%. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет эффективность инкапсулирования больше, чем приблизительно 95%. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет эффективность инкапсулирования больше, чем приблизительно 98%. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет эффективность инкапсулирования больше, чем приблизительно 99%. Обычно липидные наночастицы для применения с настоящим изобретением имеют эффективность инкапсулирования, составляющую по меньшей мере 65—97%. Липидные наночастицы с эффективностью инкапсулирования больше, чем 80%, например, больше, чем 85%, или больше, чем 90%, являются особенно подходящими для терапевтических путей применения.

[0595] В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет соотношение N/P от 1 до 10. Применяемый в данном документе термин «соотношение N/P» относится к молярному соотношению положительно заряженных молекулярных единиц в катионных липидах в липидной наночастице по отношению к отрицательно заряженным молекулярным единицам в mRNA, инкапсулированной внутри этой липидной наночастицы. По существу, соотношение N/P обычно рассчитывается как соотношение молей аминогрупп в катионных липидах в липидной наночастице по отношению к молям фосфатных групп в mRNA, инкапсулированной внутри этой липидной наночастицы. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет соотношение N/P выше 1. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет соотношение N/P, составляющее приблизительно 1. В некоторых

вариантах осуществления липидная наночастица имеет соотношение N/P, составляющее приблизительно 2. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет соотношение N/P, составляющее приблизительно 3. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет соотношение N/P, составляющее приблизительно 4. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет соотношение N/P, составляющее приблизительно 5. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет соотношение N/P, составляющее приблизительно 6. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет соотношение N/P, составляющее приблизительно 7. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица имеет соотношение N/P, составляющее приблизительно 8. Типичная липидная наночастица для применения с настоящим изобретением имеет соотношение N/P, составляющее приблизительно 4.

[0596] В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению содержит по меньшей мере приблизительно 0,5 мг, 1 мг, 5 мг, 10 мг, 100 мг, 500 мг или 1000 мг инкапсулированной mRNA. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от приблизительно 0,1 мг до 1000 мг инкапсулированной mRNA. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере приблизительно 0,5 мг инкапсулированной mRNA. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере приблизительно 0,8 мг инкапсулированной mRNA. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере приблизительно 1 мг инкапсулированной mRNA. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере приблизительно 5 мг инкапсулированной mRNA. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере приблизительно 8 мг инкапсулированной mRNA. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере приблизительно 10 мг инкапсулированной mRNA. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере приблизительно 50 мг инкапсулированной mRNA. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере приблизительно 100 мг инкапсулированной mRNA. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере приблизительно 500 мг инкапсулированной mRNA. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере приблизительно 1000 мг инкапсулированной mRNA.

Фармацевтические составы и пути терапевтического применения

[0597] Соединения, описанные в данном документе (например, соединение формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), такое как любое из соединений 1—552), могут быть использованы в получении композиций (например, для конструирования липосомальных композиций), которые облегчают или усиливают доставку и высвобождение инкапсулированных материалов (например, одного или более терапевтических полинуклеотидов) к одной или более клеткам-мишеням (например, посредством проникновения в такие клетки-мишени или слияния с липидными мембранами таких клеток-мишеней).

[0598] Например, если липосомальная композиция (например, липидная наночастица) содержит одно или более соединений, раскрытых в данном документе, или иным образом обогащена ими, то фазовый переход в липидном бислое одной или более клеток-мишеней может облегчить доставку инкапсулированных материалов (например, одного или более терапевтических полинуклеотидов, инкапсулированных в липидную наночастицу) в одну или более клеток-мишеней.

[0599] Аналогичным образом, в определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе (например, соединение формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), такое как любое из соединений 1—552), могут быть использованы для получения липосомальных сред-носителей, которые характеризуются пониженной токсичностью *in vivo*. В определенных вариантах осуществления пониженная токсичность является функцией высокой эффективности трансфекции, ассоциированной с раскрытыми в данном документе композициями, таким образом, что пониженное количество такой композиции может быть введено субъекту для достижения требуемого терапевтического ответа или результата.

[0600] Таким образом, фармацевтические составы, содержащие описанное соединение (например, соединение формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), такое как любое из соединений 1—552) и нуклеиновые кислоты, предусмотренные в настоящем изобретении, могут быть использованы для различных терапевтических целей. Для облегчения доставки нуклеиновых кислот *in vivo* соединение, описанное в данном документе (например, соединение формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), такое как любое из соединений 1—552), и нуклеиновые кислоты могут быть составлены в комбинацию с одним или более дополнительными фармацевтическими носителями, нацеливающими лигандами или стабилизирующими реагентами. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе (например, соединение формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), такое как любое из соединений 1—552), может быть составлено с помощью предварительно смешанного липидного раствора. В других вариантах осуществления композиция, содержащая соединение, описанное в данном документе (например, соединение формулы (A'), (A), (I), (I-a), (I-a'), (I-b), (I-b'), (I-c), (I-c'), (I-c-1), (I-c'-1), (I-c-2), (I-c'-2), (I-d), (I-d'), (I-d-1), (I-d-2), (I-e), (I-e'), (I-e-1), (I-e-2), (I-f), (I-f'), (II), (II-a), (II-a'), (III), (III'), (III-a), (III-a'), (III-b), (III-b'), (III-c), (III-c-1), (III-c'-1), (III-c-2), (III-c'-2), (III-c'), (III-d), (III-d'), (III-d-1), (III-d-2), (III-e), (III-e'), (III-e-1), (III-e-2), (III-f), (III-f'), (IV), (IV-a) или (IV-a'), такое как любое из соединений 1—552), может быть составлена с применением методик после вставки в липидную мембрану наночастиц. Методики для составления и введения лекарственных средств можно найти в «Remington's Pharmaceutical Sciences,» Mack Publishing Co., Easton, Pa., последнее издание.

[0601] Подходящие пути введения включают, например, пероральное, ректальное, вагинальное, трансмукозальное, легочное, включая интратрахеальное или ингаляционное, или кишечное введение; парентеральную доставку, включая внутривенные, трансдермальные (местные), внутримышечные, подкожные, интрамедуллярные инъекции, а также интратекальные, прямые внутрижелудочковые, внутривенные, интраперитонеальные или интраназальные. В конкретных вариантах осуществления внутримышечное введение осуществляется в мышцу, выбранную из группы, состоящей из скелетной мышцы, гладкой мышцы и сердечной мышцы. В некоторых вариантах осуществления введение приводит к доставке нуклеиновых кислот в мышечную клетку. В некоторых вариантах осуществления введение приводит к доставке нуклеиновых кислот в гепатоцит (т. е., в клетку печени).

[0602] Выбор пути введения зависит от клетки-мишени или тканей-мишеней. Системная доставка mRNA-кодируемого белка или пептида может быть достигнута, например, посредством внутривенного, внутримышечного или легочного введения mRNA, обычно инкапсулированной в липидную наночастицу (например, липосому). Для эффективного нацеливания на гепатоциты можно применять внутривенную доставку. Внутримышечное введение обычно является способом выбора для доставки mRNA, кодирующей иммуногенный белок или пептид (например, в качестве антигена для применения в качестве вакцины). Легочная доставка обычно применяется для нацеливания на эпителий легких. В некоторых вариантах осуществления mRNA-загруженные липидные наночастицы вводятся путем легочной доставки посредством распыления, обычно с применением подходящего распыляющего устройства (например, сетчатого небулайзера).

[0603] В качестве альтернативы или дополнительно фармацевтические составы по настоящему изобретению можно вводить посредством местного, а не системного способа, например, путем инъекции фармацевтического состава непосредственно в ткань-мишень, предпочтительно в составе с замедленным высвобождением. На местную доставку можно влиять различными путями, в зависимости от целевой ткани. Иллюстративные ткани, в которые доставляемая mRNA может доставляться и/или в которых она может экспрессироваться, включают без ограничения печень, почку, сердце, селезенку, сыворотку крови, головной мозг, скелетную мышцу, лимфатические узлы, кожу и/или спинномозговую жидкость. В вариантах осуществления целевая ткань

находится в печени. Например, аэрозоли, содержащие композиции по настоящему изобретению, можно вдыхать (для назальной, трахеальной или бронхиальной доставки); композиции по настоящему изобретению можно вводить путем инъекции, например, в участок повреждения, проявления заболевания или боли; композиции могут быть предусмотрены в виде пастилок для перорального, трахеального или пищеводного применения; могут поставляться в форме жидкости, таблеток или капсул для введения в желудок или кишечник, могут поставляться в форме суппозиториев для ректального или вагинального применения; или даже могут доставляться в глаз с применением кремов, капель или даже инъекции.

[0604] Композиции, описанные в данном документе, могут содержать mRNA, кодирующую пептиды, включая пептиды, описанные в данном документе (например, полипептид, такой как белок).

[0605] В вариантах осуществления mRNA кодирует полипептид.

[0606] В вариантах осуществления mRNA кодирует белок.

[0607] В данном документе описаны иллюстративные пептиды, кодируемые с помощью mRNA (например, иллюстративные белки, кодируемые с помощью mRNA).

[0608] Настоящее изобретение предусматривает способы доставки композиции, содержащей полноразмерные молекулы mRNA, кодирующие представляющие интерес пептид или белок для применения в лечении субъекта, например, субъекта-человека, или клетки субъекта-человека, или клетки, которая обрабатывается и доставляется субъекту-человеку.

[0609] Соответственно, в определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует пептид или белок для применения в доставке в легкое или обработке легкого субъекта или клетки легкого. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок, представляющий собой регулятор трансмембранной проводимости при кистозном фиброзе (CFTR). В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения

терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок, являющийся представителем 3 подсемейства А АТФ-связывающей кассеты. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок промежуточной цепи 1 динеина аксономы. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок тяжелой цепи 5 динеина аксономы (DNAH5). В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок альфа-1-антитрипсин. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок forkhead box P3 (FOXP3). В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует один или более сурфактантных белков, например, один или более из сурфактантного белка А, сурфактантного белка В, сурфактантного белка С и сурфактантного белка D.

[0610] В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует пептид или белок для применения в доставке в печень субъекта или клетку печени или в их обработке. Такие пептиды и полипептиды могут включать пептиды и полипептиды, ассоциированные с нарушением цикла мочевины, ассоциированные с нарушением лизосомального накопления, с нарушением накопления гликогена, ассоциированные с нарушением метаболизма аминокислот, ассоциированные с нарушением метаболизма липидов или фиброзным нарушением, ассоциированные с метилмалоновой ацидемией или ассоциированные с любым другим метаболическим нарушением, при котором доставка в печень или клетку печени обогащенной полноразмерной mRNA или обработка ею обеспечивают терапевтический благоприятный эффект.

[0611] В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей

полноразмерную mRNA, которая кодирует белок, ассоциированный с нарушением цикла мочевины. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок орнитинтранскарбамилазу (OTC). В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок аргиносукцинатсинтетазу 1. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок карбамоилфосфатсинтетазу I. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок аргиносукцинатлиазу. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок аргиназу.

[0612] В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок, ассоциированный с нарушением лизосомального накопления. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок альфа-галактозидазу. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок глюкоцеребброзидазу. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок идуронат-2-сульфатазу. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок идуронидазу. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок N-ацетил-альфа-D-глюкозаминидазу. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической

композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок гепаран-N-сульфатазу. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок галактозамин-6-сульфатазу. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок бета-галактозидазу. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок лизосомальную липазу. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок арилсульфатазу В (N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазу). В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует транскрипционный фактор EB (TFEB).

[0613] В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок, ассоциированный с нарушением накопления гликогена. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок кислую альфа-глюкозидазу. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок глюкозо-6-фосфатазу (G6PC). В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок печеночную гликогенфосфорилазу. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок мышечную фосфоглицератмутазу. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической

композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует фермент, деветвящий гликоген.

[0614] В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок, ассоциированный с метаболизмом аминокислот. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует фермент фенилаланингидроксилазу. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует фермент глутарил-КоА-дегидрогеназу. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует фермент пропионил-КоА-карбоксилазу. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует фермент аланинглиоксилатаминотрансферазу-оксалазу.

[0615] В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок, ассоциированный с нарушением метаболизма липидов или фиброзным нарушением. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует ингибитор mTOR. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок 8B1 АТФ-азы, транспортирующий фосфолипид (ATP8B1). В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует один или более ингибиторов NF-каппа В, таких как один или более из I-каппа В альфа, интерферон-родственного регулятора развития 1 (IFRD1) и сиртуина 1 (SIRT1). В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения

терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок PPAR-гамма или его активный вариант.

[0616] В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок, ассоциированный с метилмалоновой ацидемией. Например, в определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок метилмалонил-CoA-мутазу. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок метилмалонил-CoA-эпимеразу.

[0617] В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, доставка которой в печень или обработка ею печени может обеспечить терапевтический эффект. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок ATP7B, также известный как белок болезни Вильсона. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует фермент порфобилиногендезаминазу. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует один или более ферментов свертывания, таких как фактор VIII, фактор IX, фактор VII и фактор X. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок гемохроматоза человека (HFE).

[0618] В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует пептид или белок для применения в доставке в сердечно-сосудистую систему субъекта или клетку сердечно-сосудистой системы или в их обработке. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение

предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок, представляющий собой фактор роста эндотелия сосудов A. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок релаксин. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок, представляющий собой костный морфогенетический белок-9. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок, представляющий собой рецептор костного морфогенетического белка-2.

[0619] В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует пептид или белок для применения в доставке в мышцу субъекта или мышечную клетку или в их обработке. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок дистрофин. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок фратаксин. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует пептид или белок для применения в доставке в сердечную мышцу субъекта или клетку сердечной мышцы или в их обработке. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок, который модулирует один или оба из калиевого канала и натриевого канала в мышечной ткани или в мышечной клетке. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок, который модулирует канал Kv7.1 в мышечной ткани или в мышечной клетке. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения

терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок, который модулирует канал Nav1.5 в мышечной ткани или в мышечной клетке.

[0620] В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует пептид или белок для применения в доставке в нервную систему субъекта или клетку нервной системы или в их обработке. Например, в определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок выживаемости мотонейронов 1. Например, в определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок выживаемости мотонейронов 2. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок фратаксин. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок, являющийся представителем 1 подсемейства D АТФ-связывающей кассеты (ABCD1). В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок CLN3.

[0621] В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует пептид или белок для применения в доставке в кровь, или костный мозг субъекта, или клетку крови или костного мозга или в их обработке. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок бета-глобин. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок тирозинкиназу Брутона. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции,

содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует один или несколько ферментов свертывания, таких как фактор VIII, фактор IX, фактор VII и фактор X.

[0622] В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует пептид или белок для применения в доставке в почку субъекта или почечную клетку или в их обработке. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок цепи 5-альфа коллагена IV типа (COL4A5).

[0623] В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует пептид или белок для применения в доставке в глаз субъекта или клетку глаза или в их обработке. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок, являющийся представителем 4 подсемейства А АТФ-связывающей кассеты (ABCA4). В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок ретиношизин. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок с молекулярной массой 65 кДа, специфический в отношении пигментного эпителия сетчатки (RPE65). В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует centrosomal белок с молекулярной массой 290 кДа (CER290).

[0624] В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует пептид или белок для применения в доставке с вакциной в отношении субъекта или клетки субъекта или в их обработке. Например, в определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA,

которая кодирует антиген из инфекционного агента, такого как вирус. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует антиген из вируса гриппа. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует антиген из респираторно-синцитиального вируса. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует антиген из вируса бешенства. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует антиген из цитомегаловируса. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует антиген из ротавируса. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует антиген из вируса гепатита, такого как вирус гепатита А, вирус гепатита В или вирус гепатита С. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует антиген из папилломавируса человека. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует антиген из вируса простого герпеса, такого как вирус простого герпеса 1 или вирус простого герпеса 2. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует антиген из вируса иммунодефицита человека, такого как вирус иммунодефицита человека типа 1 или вирус иммунодефицита человека типа 2. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует антиген из метапневмовируса человека. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует антиген из вируса парагриппа человека, такого как вирус парагриппа человека типа 1,

вирус парагриппа человека типа 2 или вирус парагриппа человека типа 3. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует антиген из вируса малярии. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует антиген из вируса Зика. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует антиген из вируса чикунгунья.

[0625] В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует антиген, ассоциированный с раком субъекта или идентифицированный из раковой клетки субъекта. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует антиген, определенный из собственной раковой клетки субъекта, *т. е.*, для получения персонализированной противораковой вакцины. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует антиген, экспрессируемый с мутантного гена KRAS.

[0626] В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует антитело. В определенных вариантах осуществления антитело может представлять собой биспецифическое антитело. В определенных вариантах осуществления антитело может представлять собой часть слитого белка. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует антитело к OX40. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует антитело к VEGF. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей

полноразмерную mRNA, которая кодирует антитело к фактору некроза тканей альфа. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует антитело к CD3. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует антитело к CD19.

[0627] В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует иммуномодулятор. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует интерлейкин 12. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует интерлейкин 23. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует интерлейкин 36 гамма. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует конститутивно активный вариант одного или более белков-стимуляторов генов интерферонов (STING).

[0628] В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует эндонуклеазу. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует РНК-направляемый белок ДНК-эндонуклеазу, такой как белок Cas 9. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок мегануклеазу. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок, представляющий собой эффекторную нуклеазу, подобную активатору транскрипции. В определенных вариантах

осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения терапевтической композиции, содержащей полноразмерную mRNA, которая кодирует белок, представляющий собой нуклеазу с цинковыми пальцами.

[0629] В вариантах осуществления иллюстративные терапевтические пути применения являются результатом доставки mRNA, кодирующей секретлируемый белок. Соответственно, в вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению предусмотрены для доставки mRNA, кодирующей секретлируемый белок. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению предусмотрены для доставки mRNA, кодирующей один или более секретлируемых белков, перечисленных в **таблице 1**; таким образом, композиции по настоящему изобретению могут содержать mRNA, кодирующую белок, указанный в **таблице 1** (или его гомолог), наряду с другими компонентами, изложенными в данном документе, и способы по настоящему изобретению могут включать получение и/или введение композиции, содержащей mRNA, кодирующую белок, указанный в **таблице 1** (или его гомолог), наряду с другими компонентами, изложенными в данном документе.

Таблица 1. Секретлируемые белки

ID Uniprot	Название белка	Название гена
A1E959	Одонтогенный белок, ассоциированный с амелобластами	ODAM
A1KZ92	Пероксидазин-подобный белок	PXDNL
A1L453	Сериновая протеаза 38	PRSS38
A1L4H1	Растворимый белок SSC5D, содержащий богатый цистеином домен сквенджер-рецептора	SSC5D
A2RUU4	Колипаза-подобный белок 1	CLPSL1
A2VDF0	Фукозомутаротаза	FUOM
A2VEC9	SCO-спондин	SSPO
A3KMH1	Белок 8, содержащий домен А фактора фон Виллебранда	VWA8
A4D0S4	Субъединица бета-4 ламинина	LAMB4
A4D1T9	Вероятно неактивная сериновая протеаза 37	PRSS37
A5D8T8	Представитель А семейства 18 лектиновых доменов С-типа	CLEC18A
A6NC86	Ингибитор фосфолипазы A2 и белок, содержащий домен Ly6/PLAUR	PINLYP
A6NCI4	Белок 3A, содержащий домен А фактора фон Виллебранда	VWA3A
A6ND01	Вероятный фолатный рецептор дельта	FOLR4

ID Uniprot	Название белка	Название гена
A6NDD2	108В-подобный бета-дефензин	
A6NE02	Белок 17, содержащий домен BTB/POZ	BTBD17
A6NEF6	Гормон роста 1	GH1
A6NF02	NPIP-подобный белок LOC730153	
A6NFB4	HCG1749481, изоформа CRA_k	CSH1
A6NFZ4	Белок FAM24A	FAM24A
A6NG13	Белок, содержащий домен гликозилтрансферазы 54	
A6NGN9	Представитель 5 семейства IgLON	IGLON5
A6NHN0	Отолин-1	OTOL1
A6NHN6	Белок 2, подобный белку, взаимодействующему с ядерным поровым комплексом	NPIPL2
A6NI73	Представитель 5 подсемейства А лейкоцитарных иммуноглобулин-подобных рецепторов	LILRA5
A6NIT4	Изоформа 2 хорионического гормона соматомаммотропина 2	CSH2
A6NJ69	Гомолог IgA-индуцирующего белка	IGIP
A6NKQ9	Вариант 1 субъединицы бета хориогонадотропина	CGB1
A6NMZ7	Цепь коллагена альфа-6(VI)	COL6A6
A6NNS2	Представитель 7C семейства дегидрогеназы/редуктазы SDR	DHRS7C
A6XGL2	Цепь А инсулина	INS
A8K0G1	Белок Wnt	WNT7B
A8K2U0	Альфа-2-макроглобулин-подобный белок 1	A2ML1
A8K7I4	Регулятор 1 кальций-активируемого хлоридного канала	CLCA1
A8MTL9	Серпин-подобный белок HMSD	HMSD
A8MV23	Серпин E3	SERPINE3
A8MZH6	Гомолог белка 1, секретируемого ооцитами	OOSP1
A8TX70	Цепь коллагена альфа-5(VI)	COL6A5
B0ZBE8	Натрийуретический пептид	NPPA
B1A4G9	Соматотропин	GH1
B1A4H2	HCG1749481, изоформа CRA_d	CSH1
B1A4H9	Хорионический гормон соматомаммотропин	CSH2
B1AJZ6	Белок Wnt	WNT4
B1AKI9	Истмин-1	ISM1
B2RNN3	Белок C1q комплемента и белок 9В, родственный фактору некроза опухоли	C1QTNF9B
B2RUY7	Белок, подобный белку 2, содержащему домен С фактора фон Виллебранда	VWC2L
B3GLJ2	Белок 3, экспрессируемый в предстательной железе и яичках	PATE3

ID Uniprot	Название белка	Название гена
B4DI03	SEC11-подобный белок 3 (<i>S. cerevisiae</i>), изоформа CRA_a	SEC11L3
B4DJF9	Белок Wnt	WNT4
B4DUL4	SEC11-подобный белок 1 (<i>S. cerevisiae</i>), изоформа CRA_d	SEC11L1
B5MCC8	Белок Wnt	WNT10B
B8A595	Белок Wnt	WNT7B
B8A597	Белок Wnt	WNT7B
B8A598	Белок Wnt	WNT7B
B9A064	Иммуноглобулин лямбда-подобный полипептид 5	IGLL5
C9J3H3	Белок Wnt	WNT10B
C9J8I8	Белок Wnt	WNT5A
C9JAF2	Инсулин-подобный фактор роста II Ala-25 Del	IGF2
C9JCI2	Белок Wnt	WNT10B
C9JL84	HERV-H LTR-ассоциированный белок 1	HLA1
C9JNR5	Цепь А инсулина	INS
C9JUI2	Белок Wnt	WNT2
D6RF47	Белок Wnt	WNT8A
D6RF94	Белок Wnt	WNT8A
E2RYF7	Белок PBMUCL2	HCG22
E5RFR1	PENK(114-133)	PENK
E7EML9	Сериновая протеаза 44	PRSS44
E7EPC3	Белок Wnt	WNT9B
E7EVP0	Ноцицептин	PNOC
E9PD02	Инсулин-подобный фактор роста I	IGF1
E9PH60	Белок Wnt	WNT16
E9PJL6	Белок Wnt	WNT11
F5GYM2	Белок Wnt	WNT5B
F5H034	Белок Wnt	WNT5B
F5H364	Белок Wnt	WNT5B
F5H7Q6	Белок Wnt	WNT5B
F8WCM5	Белок INS-IGF2	INS-IGF2
F8WDR1	Белок Wnt	WNT2
H0Y663	Белок Wnt	WNT4
H0YK72	Каталитическая субъединица SEC11A комплекса сигнальной пептидазы	SEC11A
H0YK83	Каталитическая субъединица SEC11A комплекса сигнальной пептидазы	SEC11A
H0YM39	Хорионический гормон соматомаммотропин	CSH2
H0YMT7	Хорионический гормон соматомаммотропин	CSH1
H0YN17	Хорионический гормон соматомаммотропин	CSH2

ID Uniprot	Название белка	Название гена
H0YNA5	Каталитическая субъединица SEC11A комплекса сигнальной пептидазы	SEC11A
H0YNG3	Каталитическая субъединица SEC11A комплекса сигнальной пептидазы	SEC11A
H0YNX5	Каталитическая субъединица SEC11A комплекса сигнальной пептидазы	SEC11A
H7BZB8	Белок Wnt	WNT10A
H9KV56	Вариант 2 субъединицы бета хориогонадотропина	CGB2
I3L0L8	Белок Wnt	WNT9B
J3KNZ1	Вариант 1 субъединицы бета хориогонадотропина	CGB1
J3KP00	Субъединица бета хориогонадотропина	CGB7
J3QT02	Вариант 1 субъединицы бета хориогонадотропина	CGB1
O00175	Хемокин 24 с мотивом C-C	CCL24
O00182	Галектин-9	LGALS9
O00187	Маннан-связывающая лектиновая сериновая протеаза 2	MASP2
O00230	Кортистатин	CORT
O00253	Агути-родственный белок	AGRP
O00270	Рецептор 12-(S)-гидрокси-5,8,10,14-эйкозатетраеновой кислоты	GPR31
O00292	Фактор детерминации лево-правой асимметрии 2	LEFTY2
O00294	Tubby-родственный белок 1	TULP1
O00295	Tubby-родственный белок 2	TULP2
O00300	Представитель 11B суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли	TNFRSF11B
O00339	Матрилин-2	MATN2
O00391	Сульфгидрилоксидаза 1	QSOX1
O00468	Агрин	AGRN
O00515	Ладинин-1	LAD1
O00533	Белок, подобный процессированной нейтральной молекуле клеточной адгезии L1	CHL1
O00584	Рибонуклеаза T2	RNASET2
O00585	Хемокин 21 с мотивом C-C	CCL21
O00602	Фиколин-1	FCN1
O00622	Белок CYR61	CYR61
O00626	MDC(5-69)	CCL22
O00634	Нетрин-3	NTN3
O00744	Белок Wnt-10b	WNT10B
O00755	Белок Wnt-7a	WNT7A
O14498	Белок суперсемейства иммуноглобулинов, содержащий лейцин-богатый повтор	ISLR

ID Uniprot	Название белка	Название гена
O14511	Про-нейрегулин-2, изоформа, связанная с мембраной	NRG2
O14594	Коровый белок нейрокан	NCAN
O14625	Хемокин 11 с мотивом C-X-C	CXCL11
O14638	Представитель 3 семейства эктонуклеотидпирофосфатазы/фосфодиэстеразы	ENPP3
O14656	Торсин-1A	TOR1A
O14657	Торсин-1B	TOR1B
O14786	Нейропилин-1	NRP1
O14788	Представитель 11 суперсемейства лиганда фактора некроза опухоли, мембранная форма	TNFSF11
O14791	Аполипопротеин L1	APOL1
O14793	Фактор роста/дифференцировки 8	MSTN
O14904	Белок Wnt-9a	WNT9A
O14905	Белок Wnt-9b	WNT9B
O14944	Прозепирегулин	EREG
O14960	Хемотаксин-2, полученный из лейкоцитарных клеток	LECT2
O15018	Процессированный белок 2, содержащий домен PDZ	PDZD2
O15041	Семафорин-3Е	SEMA3E
O15072	Дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивами тромбоспондина 3	ADAMTS3
O15123	Ангиопозтин-2	ANGPT2
O15130	Нейропептид FF	NPFF
O15197	Рецептор 6 эфрина типа В	EPHB6
O15204	ADAM DEC1	ADAMDEC1
O15230	Субъединица альфа-5 ламинина	LAMA5
O15232	Матрилин-3	MATN3
O15240	Нейроэндокринный регуляторный пептид-1	VGF
O15263	Бета-дефензин 4А	DEFB4A
O15335	Хондрoadгерин	CHAD
O15393	Каталитическая цепь 2 трансмембранной сериновой протеазы	TMPRSS2
O15444	Хемокин 25 с мотивом C-C	CCL25
O15467	Хемокин 16 с мотивом C-C	CCL16
O15496	Секреторная фосфолипаза A2 группы 10	PLA2G10
O15520	Фактор роста фибробластов 10	FGF10
O15537	Ретиношизин	RS1
O43157	Плексин-В1	PLXNB1
O43184	Белок 12, содержащий дезинтегрин и домен металлопротеиназы	ADAM12
O43240	Калликреин-10	KLK10
O43278	Ингибитор протеазы Kunitz-типа 1	SPINT1

ID Uniprot	Название белка	Название гена
O43320	Фактор роста фибробластов 16	FGF16
O43323	С-продукт белка Desert hedgehog	DHH
O43405	Кохлин	COCH
O43508	Представитель 12 суперсемейства лиганда фактора некроза опухоли, мембранная форма	TNFSF12
O43555	Прогонадолиберин-2	GNRH2
O43557	Представитель 14 суперсемейства лиганда фактора некроза опухоли, растворимая форма	TNFSF14
O43692	Ингибитор пептидазы 15	PII5
O43699	Связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 6	SIGLEC6
O43820	Гиалуронидаза-3	HYAL3
O43827	Ангиопозтин-родственный белок 7	ANGPTL7
O43852	Калуменин	CALU
O43854	EGF-подобный повтор и белок 3, содержащий дискоидин I-подобный домен	EDIL3
O43866	Белок, подобный антигену CD5	CD5L
O43897	Толлоид-подобный белок 1	TLL1
O43915	Фактор роста эндотелия сосудов D	FIGF
O43927	Хемокин 13 с мотивом C-X-C	CXCL13
O60218	Представитель B10 семейства 1 альдокеторедуктазы	AKR1B10
O60235	Трансмембранная сериновая протеаза 11D	TMPRSS11D
O60258	Фактор роста фибробластов 17	FGF17
O60259	Калликреин-8	KLK8
O60383	Фактор роста/дифференцировки 9	GDF9
O60469	Молекула клеточной адгезии при синдроме Дауна	DSCAM
O60542	Персефин	PSPN
O60565	Гремлин-1	GREM1
O60575	Ингибитор сериновой протеазы Kazal-типа 4	SPINK4
O60676	Цистатин-8	CST8
O60687	Белок SRPX2, содержащий повтор Sushi	SRPX2
O60844	Мембранный белок гранул зимогена 16	ZG16
O60882	Металлопротеиназа-20 матрикса	MMP20
O60938	Кератокан	KERA
O75015	Низкоаффинный рецептор III-B Fc-области иммуноглобулина гамма	FCGR3B
O75077	Белок 23, содержащий дезинтегрин и домен металлопротеиназы	ADAM23
O75093	Белок-гомолог Slit 1	SLIT1
O75094	Белок-гомолог Slit 3	SLIT3
O75095	Белок 6 с множественными доменами, подобными эпидермальному фактору роста	MEGF6

ID Uniprot	Название белка	Название гена
O75173	Дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивами тромбоспондина 4	ADAMTS4
O75200	Белок 1, подобный белку, взаимодействующему с ядерным поровым комплексом	NPIPL1
O75339	Белок 1 C1 промежуточного слоя хряща	CILP
O75354	Эктонуклеозидтрифосфатдифосфогидролаза 6	ENTPD6
O75386	Tubby-родственный белок 3	TULP3
O75398	Деформированный гомолог эпидермального ауторегуляторного фактора 1	DEAF1
O75443	Альфа-текторин	TECTA
O75445	Ушерин	USH2A
O75462	Фактор 1, подобный рецептору цитокинов	CRLF1
O75487	Глипикан-4	GPC4
O75493	Карбоангидраза-родственный белок 11	CA11
O75594	Белок 1, распознающий пептидогликан	PGLYRP1
O75596	Представитель А семейства 3 лектиновых доменов С-типа	CLEC3A
O75610	Фактор детерминации лево-правой асимметрии 1	LEFTY1
O75629	Белок CREG1	CREG1
O75636	Фиколин-3	FCN3
O75711	Скрейпи-чувствительный белок 1	SCRG1
O75715	Эпидидимальная секреторная глутатионпероксидаза	GPX5
O75718	Белок, ассоциированный с хрящом	CRTAP
O75829	Хондросурфактантный белок	LECT1
O75830	Серпин I2	SERPINI2
O75882	Аттрактин	ATRIN
O75888	Представитель 13 суперсемейства лиганда фактора некроза опухоли	TNFSF13
O75900	Металлопротеиназа-23 матрикса	MMP23A
O75951	Лизоцим-подобный белок 6	LYZL6
O75973	C1q-родственный фактор	C1QL1
O76038	Секретагогин	SCGN
O76061	Станниокальцин-2	STC2
O76076	WNT1-индуцибельный белок 2 сигнального пути	WISP2
O76093	Фактор роста фибробластов 18	FGF18
O76096	Цистатин-F	CST7
O94769	Белок внеклеточного матрикса 2	ECM2
O94813	С-продукт белка-гомолога Slit 2	SLIT2
O94907	Dickkopf-родственный белок 1	DKK1
O94919	Белок 1, содержащий эндонуклеазный домен	ENDOD1
O94964	N-концевая форма	SOGA1

ID Uniprot	Название белка	Название гена
O95025	Семафорин-3D	SEMA3D
O95084	Сериновая протеаза 23	PRSS23
O95150	Представитель 15 суперсемейства лиганда фактора некроза опухоли	TNFSF15
O95156	Нейрексофилин-2	NXPH2
O95157	Нейрексофилин-3	NXPH3
O95158	Нейрексофилин-4	NXPH4
O95388	WNT1-индуцибельный белок 1 сигнального пути	WISP1
O95389	WNT1-индуцибельный белок 3 сигнального пути	WISP3
O95390	Фактор роста/дифференцировки 11	GDF11
O95393	Костный морфогенетический белок 10	BMP10
O95399	Уротензин-2	UTS2
O95407	Представитель 6B суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли	TNFRSF6B
O95428	Папилин	PAPLN
O95445	Аполипопротеин М	APOM
O95450	Дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивами тромбоспондина 2	ADAMTS2
O95460	Матрилин-4	MATN4
O95467	Тетрапептид LHAL	GNAS
O95631	Нетрин-1	NTN1
O95633	Фоллистатин-родственный белок 3	FSTL3
O95711	Лимфоцитарный антиген 86	LY86
O95715	Хемокин 14 с мотивом C-X-C	CXCL14
O95750	Фактор роста фибробластов 19	FGF19
O95760	Интерлейкин-33	IL33
O95813	Белок Cerberus	CER1
O95841	Ангиопозтин-родственный белок 1	ANGPTL1
O95897	Ноелин-2	OLFM2
O95925	Эппин	EPPIN
O95965	Интегрин бета-подобный белок 1	ITGBL1
O95967	EGF-содержащий фибулин-подобный белок 2 внеклеточного матрикса	EFEMP2
O95968	Представитель 1 семейства 1D секретоглобулинов	SCGB1D1
O95969	Представитель 2 семейства 1D секретоглобулинов	SCGB1D2
O95970	Лейцин-богатый глиома-инактивированный белок 1	LGI1
O95972	Костный морфогенетический белок 15	BMP15
O95994	Гомолог белка 2 переднего градиента	AGR2
O95998	Интерлейкин-18-связывающий белок	IL18BP

ID Uniprot	Название белка	Название гена
O96009	Напсин-А	NAPSA
O96014	Белок Wnt-11	WNT11
P00450	Церулоплазмин	CP
P00451	Легкая цепь фактора VIIIa	F8
P00488	Цепь А фактора свертывания XIII	F13A1
P00533	Рецептор эпидермального фактора роста	EGFR
P00709	Альфа-лактальбумин	LALBA
P00734	Протромбин	F2
P00738	Бета-цепь гаптоглобина	HP
P00739	Гаптоглобин-родственный белок	HPR
P00740	Тяжелая цепь фактора свертывания IXa	F9
P00742	Тяжелая цепь фактора X	F10
P00746	Фактор комплемента D	CFD
P00747	Легкая цепь В плазмينا	PLG
P00748	Легкая цепь фактора свертывания XIIa	F12
P00749	Легкая цепь А активатора плазминогена урокиназного типа	PLAU
P00750	Активатор плазминогена тканевого типа	PLAT
P00751	Фрагмент Ва фактора комплемента В	CFB
P00797	Ренин	REN
P00973	2'-5'-олигоаденилатсинтаза 1	OAS1
P00995	Ингибитор секретируемого трипсина поджелудочной железы	SPINK1
P01008	Антитромбин-III	SERPINC1
P01009	Альфа-1-антитрипсин	SERPINA1
P01011	Альфа-1-антитрипсин His-Pro-less	SERPINA3
P01019	Ангиотензин-1	AGT
P01023	Альфа-2-макроглобулин	A2M
P01024	Белок, стимулирующий ацилирование	C3
P01031	Бета-цепь белка комплемента C5	C5
P01033	Ингибитор металлопротеиназы 1	TIMP1
P01034	Цистатин-С	CST3
P01036	Цистатин-S	CST4
P01037	Цистатин-SN	CST1
P01042	Легкая цепь кининогена-1	KNG1
P01127	Субъединица В фактора роста, полученного из тромбоцитов	PDGFB
P01135	Трансформирующий фактор роста альфа	TGFA
P01137	Трансформирующий фактор роста бета-1	TGFB1
P01138	Фактор роста нервов бета	NGF
P01148	Гонадолиберин-1	GNRH1
P01160	Предсердный натрийуретический фактор	NPPA

ID Uniprot	Название белка	Название гена
P01178	Окситоцин	OXT
P01185	Вазопрессин-нейрофизин 2-копептин	AVP
P01189	Кортикотропин	POMC
P01210	PENK(237-258)	PENK
P01213	Альфа-неоэндорфин	PDYN
P01215	Цепь альфа гликопротеиновых гормонов	CGA
P01222	Субъединица бета тиротропина	TSHB
P01225	Субъединица бета фоллитропина	FSHB
P01229	Субъединица бета лутропина	LHB
P01233	Субъединица бета хориогонадотропина	CGB8
P01236	Пролактин	PRL
P01241	Соматотропин	GH1
P01242	Вариант гормона роста	GH2
P01243	Хорионический гормон соматомаммотропин	CSH2
P01258	Катакальцин	CALCA
P01266	Тиреоглобулин	TG
P01270	Паратиреоидный гормон	PTH
P01275	Глюкагон	GCG
P01282	Кишечный пептид PHM-27	VIP
P01286	Соматолиберин	GHRH
P01298	Прогормон поджелудочной железы	PPY
P01303	С-фланкирующий пептид NPY	NPY
P01308	Инсулин	INS
P01344	Инсулин-подобный фактор роста II	IGF2
P01350	Большой гастрин	GAST
P01374	Лимфотоксин-альфа	LTA
P01375	С-домен 1	TNF
P01562	Интерферон альфа-1/13	IFNA1
P01563	Интерферон альфа-2	IFNA2
P01566	Интерферон альфа-10	IFNA10
P01567	Интерферон альфа-7	IFNA7
P01568	Интерферон альфа-21	IFNA21
P01569	Интерферон альфа-5	IFNA5
P01570	Интерферон альфа-14	IFNA14
P01571	Интерферон альфа-17	IFNA17
P01574	Интерферон бета	IFNB1
P01579	Интерферон гамма	IFNG
P01583	Интерлейкин-1 альфа	IL1A
P01584	Интерлейкин-1 бета	IL1B
P01588	Эритропоэтин	EPO
P01591	Цепь J иммуноглобулина	IGJ

ID Uniprot	Название белка	Название гена
P01732	Цепь альфа гликопротеина CD8 Т-клеточной поверхности	CD8A
P01833	Полимерный рецептор иммуноглобулина	PIGR
P01857	Область цепи С Ig гамма-1	IGHG1
P01859	Область цепи С Ig гамма-2	IGHG2
P01860	Область цепи С Ig гамма-3	IGHG3
P01861	Область цепи С Ig гамма-4	IGHG4
P01871	Область цепи С Ig мю	IGHM
P01880	Область цепи С Ig дельта	IGHD
P02452	Цепь коллагена альфа-1(I)	COL1A1
P02458	Хондрокальцин	COL2A1
P02461	Цепь коллагена альфа-1(III)	COL3A1
P02462	Цепь коллагена альфа-1(IV)	COL4A1
P02647	Аполипопротеин А-I	APOA1
P02649	Аполипопротеин Е	APOE
P02652	Аполипопротеин А-II	APOA2
P02654	Аполипопротеин С-I	APOC1
P02655	Аполипопротеин С-II	APOC2
P02656	Аполипопротеин С-III	APOC3
P02671	Цепь альфа фибриногена	FGA
P02675	Фибринопептид В	FGB
P02679	Цепь гамма фибриногена	FGG
P02741	С-реактивный белок	CRP
P02743	Амилоидный Р-компонент сыворотки крови (1-203)	APCS
P02745	Субъединица А субкомпонента комплемента C1q	C1QA
P02746	Субъединица В субкомпонента комплемента C1q	C1QB
P02747	Субъединица С субкомпонента комплемента C1q	C1QC
P02748	Компонент комплемента C9b	C9
P02749	Бета-2-гликопротеин 1	APOH
P02750	Лейцин-богатый альфа-2-гликопротеин	LRG1
P02751	Ugl-Y2	FN1
P02753	Ретинол-связывающий белок 4	RBP4
P02760	Трипстатин	AMBP
P02763	Альфа-1-кислый гликопротеин 1	ORM1
P02765	Цепь А альфа-2-HS-гликопротеина	AHSG
P02766	Транстиретин	TTR
P02768	Сывороточный альбумин	ALB
P02771	Альфа-фетопропротеин	AFP
P02774	Витамин D-связывающий белок	GC

ID Uniprot	Название белка	Название гена
P02775	Пептид III, активирующий соединительную ткань	PPBP
P02776	Фактор тромбоцитов 4	PF4
P02778	CXCL10(1-73)	CXCL10
P02786	Белок 1 рецептора трансферрина	TFRC
P02787	Серотрансферрин	TF
P02788	Лактоферрооксин-С	LTF
P02790	Гемопексин	HPX
P02808	Статгерин	STATH
P02810	Кислый пролин-богатый фосфопротеин слюны 1/2	PRH2
P02812	Основной пролин-богатый белок слюны 2	PRB2
P02814	Пептид D1A	SMR3B
P02818	Остеокальцин	BGLAP
P03950	Ангиогенин	ANG
P03951	Тяжелая цепь фактора свертывания XIa	F11
P03952	Калликреин плазмы крови	KLKB1
P03956	Интерстициальная коллагеназа с молекулярной массой 27 кДа	MMP1
P03971	Ингибирующий фактор Мюллера	AMH
P03973	Антилейкопротеиназа	SLPI
P04003	Цепь альфа C4b-связывающего белка	C4BPA
P04004	Соматомедин-В	VTN
P04054	Фосфолипаза A2	PLA2G1B
P04085	Субъединица A фактора роста, полученного из тромбоцитов	PDGFA
P04090	Цепь A релаксина	RLN2
P04114	Аполипопротеин В-100	APOB
P04118	Колипаза	CLPS
P04141	Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор	CSF2
P04155	Фактор трилистника 1	TFF1
P04180	Фосфатидилхолинстеринацилтрансфераза	LCAT
P04196	Гистидин-богатый гликопротеин	HRG
P04217	Альфа-1В-гликопротеин	A1BG
P04275	Антиген фон Виллебранда 2	VWF
P04278	Глобулин, связывающий половые гормоны	SHBG
P04279	Альфа-ингибин-31	SEMG1
P04280	Основной пролин-богатый белок слюны 1	PRB1
P04628	Протоонкоген Wnt-1	WNT1
P04745	Альфа-амилаза 1	AMY1A
P04746	Панкреатическая альфа-амилаза	AMY2A
P04808	Прорелаксин H1	RLN1

ID Uniprot	Название белка	Название гена
P05000	Интерферон омега-1	IFNW1
P05013	Интерферон альфа-6	IFNA6
P05014	Интерферон альфа-4	IFNA4
P05015	Интерферон альфа-16	IFNA16
P05019	Инсулин-подобный фактор роста I	IGF1
P05060	Пептид GAWK	CHGB
P05090	Аполипопротеин D	APOD
P05109	Белок S100-A8	S100A8
P05111	Цепь альфа ингибина	INHA
P05112	Интерлейкин-4	IL4
P05113	Интерлейкин-5	IL5
P05120	Ингибитор активатора плазминогена 2	SERPINB2
P05121	Ингибитор активатора плазминогена 1	SERPINE1
P05154	Ингибитор сериновой протеазы плазмы крови	SERPINA5
P05155	Ингибитор протеазы C1 плазмы крови	SERPING1
P05156	Тяжелая цепь фактора I комплемента	CFI
P05160	Цепь В фактора свертывания XIII	F13B
P05161	Убиквитин подобный белок ISG15	ISG15
P05230	Фактор роста фибробластов 1	FGF1
P05231	Интерлейкин-6	IL6
P05305	Большой эндотелин-1	EDN1
P05408	С-концевой пептид	SCG5
P05451	Литостатин-1-альфа	REG1A
P05452	Тетранектин	CLEC3B
P05543	Тироксин-связывающий глобулин	SERPINA7
P05814	Бета-казеин	CSN2
P05997	Цепь коллагена альфа-2(V)	COL5A2
P06276	Холинэстераза	BCHE
P06307	Холецистокинин-12	CCK
P06396	Гельзолин	GSN
P06681	Белок комплемента C2	C2
P06702	Белок S100-A9	S100A9
P06727	Аполипопротеин A-IV	APOA4
P06734	Растворимая форма Fc-эпсилон-рецептора иммуноглобулина с низкой аффинностью	FCER2
P06744	Глюкозо-6-фосфатизомераза	GPI
P06850	Кортиколиберин	CRH
P06858	Липопротеинлипаза	LPL
P06881	Пептид 1, родственный гену кальцитонина	CALCA
P07093	Нексин, полученный из глии	SERPINE2
P07098	Триацилглицеринлипаза желудка	LIPF
P07225	Витамин К-зависимый белок S	PROS1

ID Uniprot	Название белка	Название гена
P07237	Протеиндисульфидизомераза	P4HB
P07288	Антиген, специфический в отношении предстательной железы	KLK3
P07306	Рецептор асиалогликопротеина 1	ASGR1
P07355	Аннексин A2	ANXA2
P07357	Цепь альфа компонента комплемента C8	C8A
P07358	Цепь бета компонента комплемента C8	C8B
P07360	Цепь гамма компонента комплемента C8	C8G
P07477	Цепь 2 альфа-трипсина	PRSS1
P07478	Трипсин-2	PRSS2
P07492	Нейромедин-C	GRP
P07498	Каппа-казеин	CSN3
P07585	Декорин	DCN
P07911	Уромодулин	UMOD
P07942	Субъединица бета-1 ламинина	LAMB1
P07988	Легочный сурфактант-ассоциированный белок В	SFTPB
P07998	Рибонуклеаза поджелудочной железы	RNASE1
P08118	Бета-микросеминопротеин	MSMB
P08123	Цепь коллагена альфа-2(I)	COL1A2
P08185	Кортикостероид-связывающий глобулин	SERPINA6
P08217	Представитель семейства 2А химотрипсин-подобной эластазы	CELA2A
P08218	Представитель семейства 2В химотрипсин-подобной эластазы	CELA2B
P08253	Коллагеназа типа IV с молекулярной массой 72 кДа	MMP2
P08254	Стромелизин-1	MMP3
P08294	Внеклеточная супероксиддисмутаза [Cu-Zn]	SOD3
P08476	Цепь А ингибина бета	INHBA
P08493	Белок матрикса Gla	MGP
P08572	Цепь коллагена альфа-2(IV)	COL4A2
P08581	Рецептор фактора роста гепатоцитов	MET
P08603	Фактор комплемента Н	CFH
P08620	Фактор роста фибробластов 4	FGF4
P08637	Низкоаффинный рецептор III-A Fc-области иммуноглобулина гамма	FCGR3A
P08697	Альфа-2-антиплазмин	SERPINF2
P08700	Интерлейкин-3	IL3
P08709	Фактор свертывания VII	F7
P08833	Белок 1, связывающий инсулин-подобный фактор роста	IGFBP1
P08887	Субъединица альфа рецептора интерлейкина-6	IL6R

ID Uniprot	Название белка	Название гена
P08949	Нейромедин-В-32	NMB
P08F94	Фиброцистин	PKHD1
P09038	Фактор роста фибробластов 2	FGF2
P09228	Цистатин-SA	CST2
P09237	Матрилизин	MMP7
P09238	Стромелизин-2	MMP10
P09341	Белок альфа, регулирующий рост	CXCL1
P09382	Галектин-1	LGALS1
P09466	Гликоделин	PAEP
P09486	SPARC	SPARC
P09529	Цепь В ингибина бета	INHBB
P09544	Белок Wnt-2	WNT2
P09603	Процессированный колониестимулирующий фактор макрофагов 1	CSF1
P09681	Желудочный ингибирующий полипептид	GIP
P09683	Секретин	SCT
P09919	Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор	CSF3
P0C091	FRAS1-родственный белок внеклеточного матрикса 3	FREM3
P0C0L4	C4d-A	C4A
P0C0L5	Цепь альфа белка комплемента C4-B	C4B
P0C0P6	Нейропептид S	NPS
P0C7L1	Ингибитор сериновой протеазы Kazal-типа 8	SPINK8
P0C862	Белок C1q комплемента и белок 9A, родственный фактору некроза опухоли	C1QTNF9
P0C8F1	Белок 4, экспрессируемый в предстательной железе и яичках	PATE4
P0CG01	Гастрокин-3	GKN3P
P0CG36	Белок криптоического семейства 1B	CFC1B
P0CG37	Криптический белок	CFC1
P0CJ68	Гуманин-подобный белок 1	MTRNR2L1
P0CJ69	Гуманин-подобный белок 2	MTRNR2L2
P0CJ70	Гуманин-подобный белок 3	MTRNR2L3
P0CJ71	Гуманин-подобный белок 4	MTRNR2L4
P0CJ72	Гуманин-подобный белок 5	MTRNR2L5
P0CJ73	Гуманин-подобный белок 6	MTRNR2L6
P0CJ74	Гуманин-подобный белок 7	MTRNR2L7
P0CJ75	Гуманин-подобный белок 8	MTRNR2L8
P0CJ76	Гуманин-подобный белок 9	MTRNR2L9
P0CJ77	Гуманин-подобный белок 10	MTRNR2L10
P0DJD7	Пепсин A-4	PGA4
P0DJD8	Пепсин A-3	PGA3

ID Uniprot	Название белка	Название гена
P0DJD9	Пепсин А-5	PGA5
P0DJI8	Амилоидный белок А	SAA1
P0DJI9	Сывороточный амилоидный белок А-2	SAA2
P10082	Пептид YY(3-36)	PYY
P10092	Пептид 2, родственник гена кальцитонина	CALCB
P10124	Серглицин	SRGN
P10145	MDNCF-a	IL8
P10147	MIP-1-альфа(4-69)	CCL3
P10163	Пептид P-D	PRB4
P10451	Остеопонтин	SPP1
P10599	Тиоредоксин	TXN
P10600	Трансформирующий фактор роста бета-3	TGFB3
P10643	Компонент комплемента C7	C7
P10645	Вазостатин-2	CHGA
P10646	Ингибитор пути тканевого фактора	TFPI
P10720	Вариант фактора тромбоцитов 4 (4-74)	PF4V1
P10745	Ретинол-связывающий белок 3	RBP3
P10767	Фактор роста фибробластов 6	FGF6
P10909	Цепь альфа кластерина	CLU
P10912	Рецептор гормона роста	GHR
P10915	Белок 1, связывающий гиалуронан и протеогликаны	HAPLN1
P10966	Цепь бета гликопротеина CD8 Т-клеточной поверхности	CD8B
P10997	Островковый амилоидный полипептид	IAPP
P11047	Субъединица гамма-1 ламинина	LAMC1
P11150	Печеночная триацилглицеринлипаза	LIPC
P11226	Белок C, связывающий маннозу	MBL2
P11464	Специфический для беременности бета-1-гликопротеин 1	PSG1
P11465	Специфический для беременности бета-1-гликопротеин 2	PSG2
P11487	Фактор роста фибробластов 3	FGF3
P11597	Белок-переносчик сложного эфира холестерина	CETP
P11684	Утероглобин	SCGB1A1
P11686	Легочный сурфактант-ассоциированный белок C	SFTPC
P12034	Фактор роста фибробластов 5	FGF5
P12107	Цепь коллагена альфа-1(XI)	COL11A1
P12109	Цепь коллагена альфа-1(VI)	COL6A1
P12110	Цепь коллагена альфа-2(VI)	COL6A2
P12111	Цепь коллагена альфа-3(VI)	COL6A3
P12259	Фактор свертывания V	F5

ID Uniprot	Название белка	Название гена
P12272	PTHrP[1-36]	PTH1H
P12273	Пролактин-индуцируемый белок	PIP
P12544	Гранзим А	GZMA
P12643	Костный морфогенетический белок 2	BMP2
P12644	Костный морфогенетический белок 4	BMP4
P12645	Костный морфогенетический белок 3	BMP3
P12724	Катионный белок эозинофилов	RNASE3
P12821	Ангиотензин-превращающий фермент, растворимая форма	ACE
P12838	Дефензин нейтрофилов 4	DEFA4
P12872	Мотилин	MLN
P13232	Интерлейкин-7	IL7
P13236	Хемокин 4 с мотивом C-C	CCL4
P13284	Гамма-интерферон-индуцируемая лизосомальная тиолредуктаза	IFI30
P13500	Хемокин 2 с мотивом C-C	CCL2
P13501	Хемокин 5 с мотивом C-C	CCL5
P13521	Секретогранин-2	SCG2
P13591	Молекула адгезии нервных клеток 1	NCAM1
P13611	Коровый белок версикан	VCAN
P13671	Компонент комплемента C6	C6
P13688	Молекула клеточной адгезии 1, родственная карциноэмбриональному антигену	CEACAM1
P13725	Онкостатин-М	OSM
P13726	Тканевой фактор	F3
P13727	Главный основной белок гранул эозинофилов	PRG2
P13942	Цепь коллагена альфа-2(XI)	COL11A2
P13987	Гликопротеин CD59	CD59
P14138	Эндотелин-3	EDN3
P14174	Фактор, ингибирующий миграцию макрофагов	MIF
P14207	Бета-рецептор фолата	FOLR2
P14222	Перфорин-1	PRF1
P14543	Нидоген-1	NID1
P14555	Фосфолипаза A2, ассоциированная с мембраной	PLA2G2A
P14625	Эндоплазмин	HSP90B1
P14735	Инсулин-деградирующий фермент	IDE
P14778	Рецептор интерлейкина-1 типа 1, растворимая форма	IL1R1
P14780	Металлопротеиназа-9 матрикса с молекулярной массой 82 кДа	MMP9
P15018	Лейкоз-подавляющий фактор	LIF
P15085	Карбоксипептидаза A1	CPA1
P15086	Карбоксипептидаза B	CPB1

ID Uniprot	Название белка	Название гена
P15151	Рецептор полиовируса	PVR
P15169	Каталитическая цепь карбоксипептидазы N	CPN1
P15248	Интерлейкин-9	IL9
P15291	N-ацетиллактозаминсинтаза	B4GALT1
P15309	РАРf39	ACPP
P15328	Рецептор фолата альфа	FOLR1
P15374	Изофермент L3 убиквитинкарбоксил-концевой гидролазы	UCHL3
P15502	Эластин	ELN
P15509	Субъединица альфа рецептора гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора	CSF2RA
P15515	Гистатин-1	HTN1
P15516	His3-(31-51)-пептид	HTN3
P15692	Фактор роста эндотелия сосудов A	VEGFA
P15814	Иммуноглобулин лямбда-подобный полипептид 1	IGLL1
P15907	Бета-галактозид-альфа-2,6-сиалилтрансфераза 1	ST6GAL1
P15941	Субъединица бета муцина-1	MUC1
P16035	Ингибитор металлопротеиназы 2	TIMP2
P16112	Коровый белок агрекан 2	ACAN
P16233	Триацилглицеринлипаза поджелудочной железы	PNLIP
P16442	Трансфераза системы ABO групп крови	ABO
P16471	Рецептор пролактина	PRLR
P16562	Цистеин-богатый секреторный белок 2	CRISP2
P16619	Хемокин 3-подобный белок 1 с мотивом C-C	CCL3L1
P16860	BNP(3-29)	NPPB
P16870	Карбоксипептидаза E	CPE
P16871	Субъединица альфа рецептора интерлейкина-7	IL7R
P17213	Бактерицидный белок, повышающий проницаемость	BPI
P17538	Химотрипсिनоген B	CTRB1
P17931	Галектин-3	LGALS3
P17936	Белок 3, связывающий инсулин-подобный фактор роста	IGFBP3
P17948	Рецептор фактора роста эндотелия сосудов 1	FLT1
P18065	Белок 2, связывающий инсулин-подобный фактор роста	IGFBP2
P18075	Костный морфогенетический белок 7	BMP7
P18428	Липополисахарид-связывающий белок	LBP
P18509	РАСАР-родственный пептид	ADCYAP1
P18510	Белок-антагонист рецептора интерлейкина-1	IL1RN
P18827	Синдекан-1	SDC1

ID Uniprot	Название белка	Название гена
P19021	Пептидилглицин-альфа-гидроксилирующая монооксигеназа	PAM
P19235	Рецептор эритропоэтина	EPOR
P19438	Белок 1, связывающий фактор некроза опухоли	TNFRSF1A
P19652	Альфа-1-кислый гликопротеин 2	ORM2
P19801	Аминоксидаза, чувствительная к амилориду [медь-содержащая]	ABP1
P19823	Тяжелая цепь H2 ингибитора интер-альфа-трипсина	ITIH2
P19827	Тяжелая цепь H1 ингибитора интер-альфа-трипсина	ITIH1
P19835	Липаза, активируемая солями желчных кислот	CEL
P19875	Хемокин 2 с мотивом C-X-C	CXCL2
P19876	Хемокин 3 с мотивом C-X-C	CXCL3
P19883	Фоллистатин	FST
P19957	Элафин	PI3
P19961	Альфа-амилаза 2B	AMY2B
P20061	Транскобаламин-1	TCN1
P20062	Транскобаламин-2	TCN2
P20142	Гастриксин	PGC
P20155	Ингибитор сериновой протеазы Kazal-типа 2	SPINK2
P20231	Триптаза бета-2	TPSB2
P20333	Представитель 1B суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли	TNFRSF1B
P20366	Субстанция P	TAC1
P20382	Меланин-концентрирующий гормон	PMCH
P20396	Тиролиберин	TRH
P20742	Белок «зоны беременности»	PZP
P20774	Мимекан	OGN
P20783	Нейротрофин-3	NTF3
P20800	Эндотелин-2	EDN2
P20809	Интерлейкин-11	IL11
P20827	Эфрин-A1	EFNA1
P20849	Цепь коллагена альфа-1(IX)	COL9A1
P20851	Цепь бета C4b-связывающего белка	C4BPB
P20908	Цепь коллагена альфа-1(V)	COL5A1
P21128	Поли(U)-специфическая эндорибонуклеаза	ENDOU
P21246	Плейотропин	PTN
P21583	Лиганд Kit	KITLG
P21741	Мидкин	MDK
P21754	Белок спермы 3, связывающий вителлиновый слой	ZP3
P21781	Фактор роста фибробластов 7	FGF7

ID Uniprot	Название белка	Название гена
P21802	Рецептор фактора роста фибробластов 2	FGFR2
P21810	Бигликан	BGN
P21815	Костный сиалопротеин 2	IBSP
P21860	Рецепторная тирозинпротеинкиназа erbB-3	ERBB3
P21941	Белок хрящевого матрикса	MATN1
P22003	Костный морфогенетический белок 5	BMP5
P22004	Костный морфогенетический белок 6	BMP6
P22079	Лактопероксидаза	LPO
P22105	Тенасцин-Х	TNXB
P22301	Интерлейкин-10	IL10
P22303	Ацетилхолинэстераза	ACHE
P22352	Глутатионпероксидаза 3	GPX3
P22362	Хемокин 1 с мотивом C-C	CCL1
P22455	Рецептор фактора роста фибробластов 4	FGFR4
P22466	Пептид, ассоциированный с месенджером галанином	GAL
P22692	Белок 4, связывающий инсулин-подобный фактор роста	IGFBP4
P22749	Гранулизин	GNLY
P22792	Субъединица 2 карбоксипептидазы N	CPN2
P22891	Витамин К-зависимый белок Z	PROZ
P22894	Коллагеназа нейтрофилов	MMP8
P23142	Фибулин-1	FBLN1
P23280	Карбоангидраза 6	CA6
P23352	Аносмин-1	KAL1
P23435	Церебеллин-1	CBLN1
P23560	Нейротрофический фактор, полученный из головного мозга	BDNF
P23582	Натрийуретический пептид C-типа	NPPC
P23946	Химаза	CMA1
P24043	Субъединица альфа-2 ламинина	LAMA2
P24071	Fc-альфа-рецептор иммуноглобулина	FCAR
P24347	Стромелизин-3	MMP11
P24387	Белок, связывающий рилизинг-фактор кортикотропина	CRHBP
P24592	Белок 6, связывающий инсулин-подобный фактор роста	IGFBP6
P24593	Белок 5, связывающий инсулин-подобный фактор роста	IGFBP5
P24821	Тенасцин	TNC
P24855	Дезоксирибонуклеаза-1	DNASE1
P25067	Цепь коллагена альфа-2(VIII)	COL8A2
P25311	Цинк-альфа-2-гликопротеин	AZGP1

ID Uniprot	Название белка	Название гена
P25391	Субъединица альфа-1 ламинина	LAMA1
P25445	Представитель 6 суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли	FAS
P25940	Цепь коллагена альфа-3(V)	COL5A3
P25942	Представитель 5 суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли	CD40
P26022	Пентраксин-родственный белок РТХ3	PTX3
P26927	Бета-цепь белка, подобного фактору роста гепатоцитов	MST1
P27169	Параоксоназа/арилэстераза 1 сыворотки крови	PON1
P27352	Внутренний желудочный фактор	GIF
P27487	Мембранная форма дипептидилпептидазы 4	DPP4
P27539	Фактор эмбрионального роста/дифференцировки 1	GDF1
P27658	Вастатин	COL8A1
P27797	Кальретикулин	CALR
P27918	Пропердин	CFP
P28039	Ацилоксиацилгидролаза	AOAH
P28300	Протеинлизин-6-оксидаза	LOX
P28325	Цистатин-D	CST5
P28799	Гранулин-1	GRN
P29122	Пропропротеинконвертаза субтилизина/кексина типа 6	PCSK6
P29279	Фактор роста соединительной ткани	CTGF
P29320	Рецептор 3 эфрина типа А	EPHA3
P29400	Цепь коллагена альфа-5(IV)	COL4A5
P29459	Субъединица альфа интерлейкина-12	IL12A
P29460	Субъединица бета интерлейкина-12	IL12B
P29508	Серпин В3	SERPINB3
P29622	Каллистатин	SERPINA4
P29965	Лиганд CD40, растворимая форма	CD40LG
P30990	Нейротензин/нейромедин N	NTS
P31025	Липокалин-1	LCN1
P31151	Белок S100-A7	S100A7
P31371	Фактор роста фибробластов 9	FGF9
P31431	Синдекан-4	SDC4
P31947	Белок сигма 14-3-3	SFN
P32455	Интерферон-индуцируемый гуанилат-связывающий белок 1	GBP1
P32881	Интерферон альфа-8	IFNA8
P34096	Рибонуклеаза 4	RNASE4
P34130	Нейротрофин-4	NTF4
P34820	Костный морфогенетический белок 8B	BMP8B

ID Uniprot	Название белка	Название гена
P35030	Трипсин-3	PRSS3
P35052	Секретируемый глипикан-1	GPC1
P35070	Бетацеллулин	BTC
P35225	Интерлейкин-13	IL13
P35247	Легочный сурфактант-ассоциированный белок D	SFTPD
P35318	ADM	ADM
P35542	Сывороточный амилоидный белок А-4	SAA4
P35555	Фибриллин-1	FBN1
P35556	Фибриллин-2	FBN2
P35625	Ингибитор металлопротеиназы 3	TIMP3
P35858	Кислотно-лабильная субъединица комплекса белков, связывающих инсулин-подобный фактор роста	IGFALS
P35916	Рецептор фактора роста эндотелия сосудов 3	FLT4
P35968	Рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2	KDR
P36222	Хитиназа-3-подобный белок 1	CHI3L1
P36952	Серпин B5	SERPINB5
P36955	Фактор, полученный из пигментного эпителия	SERPINF1
P36980	Белок 2, родственный фактору комплемента H	CFHR2
P39059	Цепь коллагена альфа-1(XV)	COL15A1
P39060	Цепь коллагена альфа-1(XVIII)	COL18A1
P39877	Кальций-зависимая фосфолипаза A2	PLA2G5
P39900	Металлоэстераза макрофагов	MMP12
P39905	Нейротрофический фактор, полученный из линии глиальных клеток	GDNF
P40225	Тромбопоэтин	THPO
P40967	М-альфа	PMEL
P41159	Лептин	LEP
P41221	Белок Wnt-5a	WNT5A
P41222	Простагландин-H2-D-изомераза	PTGDS
P41271	Супрессор онкогенности нейробластомы 1	NBL1
P41439	Рецептор фолата гамма	FOLR3
P42127	Агути-сигнальный белок	ASIP
P42702	Рецептор лейкоз-подавляющего фактора	LIFR
P42830	ЕНА-78(9-78)	CXCL5
P43026	Фактор роста/дифференцировки 5	GDF5
P43251	Биотинидаза	BTD
P43652	Афамин	AFM
P45452	Коллагеназа 3	MMP13
P47710	Казоксин-D	CSN1S1
P47929	Галектин-7	LGALS7B
P47972	Нейрональный пентраксин-2	NPTX2

ID Uniprot	Название белка	Название гена
P47989	Ксантиноксидаза	XDH
P47992	Лимфотактин	XCL1
P48023	Представитель 6 суперсемейства лиганда фактора некроза опухоли, мембранная форма	FASLG
P48052	Карбоксипептидаза A2	CPA2
P48061	Фактор 1, полученный из стромальных клеток	CXCL12
P48304	Литостатин-1-бета	REG1B
P48307	Ингибитор пути тканевого фактора 2	TFPI2
P48357	Рецептор лептина	LEPR
P48594	Серпин B4	SERPINB4
P48645	Нейромедин-U-25	NMU
P48740	Маннан-связывающая лектиновая сериновая протеаза 1	MASP1
P48745	Гомолог белка NOV	NOV
P48960	Субъединица бета антигена CD97	CD97
P49223	Ингибитор протеазы Kunitz-типа 3	SPINT3
P49747	Олигомерный белок хрящевого матрикса	COMP
P49763	Фактор роста плаценты	PGF
P49765	Фактор роста эндотелия сосудов B	VEGFB
P49767	Фактор роста эндотелия сосудов C	VEGFC
P49771	Лиганд Fms-родственной тирозинкиназы 3	FLT3LG
P49862	Калликреин-7	KLK7
P49863	Гранзим K	GZMK
P49908	Селенопротеин P	SEPP1
P49913	Антибактериальный белок FALL-39	CAMP
P50607	Гомолог белка Tubby	TUB
P51124	Гранзим M	GZMM
P51512	Металлопротеиназа-16 матрикса	MMP16
P51654	Глипикан-3	GPC3
P51671	Эотаксин	CCL11
P51884	Лумикан	LUM
P51888	Проларгин	PRELP
P52798	Эфрин-A4	EFNA4
P52823	Станниокальцин-1	STC1
P53420	Цепь коллагена альфа-4(IV)	COL4A4
P53621	Субъединица альфа коатомера	COPA
P54108	Цистеин-богатый секреторный белок 3	CRISP3
P54315	Белок 1, родственный липазе поджелудочной железы	PNLIPRP1
P54317	Белок 2, родственный липазе поджелудочной железы	PNLIPRP2
P54793	Арилсульфатаза F	ARSF

ID Uniprot	Название белка	Название гена
P55000	Секретируемый Ly-6/uPAR-родственный белок 1	SLURP1
P55001	Ассоциированный с микрофибриллами белок 2	MFAP2
P55056	Аполипопротеин C-IV	APOC4
P55058	Белок-переносчик фосфолипидов	PLTP
P55075	Фактор роста фибробластов 8	FGF8
P55081	Ассоциированный с микрофибриллами белок 1	MFAP1
P55083	Ассоциированный с микрофибриллами гликопротеин 4	MFAP4
P55107	Костный морфогенетический белок 3В	GDF10
P55145	Мезэнцефальный нейротрофический фактор, полученный из астроцитов	MANF
P55259	Главный гликопротеин GP2 мембраны секреторных гранул поджелудочной железы	GP2
P55268	Субъединица бета-2 ламинина	LAMB2
P55773	CCL23(30-99)	CCL23
P55774	Хемокин 18 с мотивом C-C	CCL18
P55789	FAD-связанная сульфгидриоксидаза ALR	GFER
P56703	Протоонкоген Wnt-3	WNT3
P56704	Белок Wnt-3a	WNT3A
P56705	Белок Wnt-4	WNT4
P56706	Белок Wnt-7b	WNT7B
P56730	Нейротрипсин	PRSS12
P56851	Эпидидимальный секреторный белок E3-бета	EDDM3B
P56975	Нейрегулин-3	NRG3
P58062	Ингибитор сериновой протеазы Kazal-типа 7	SPINK7
P58215	Гомолог 3 лизилоксидазы	LOXL3
P58294	Прокинетицин-1	PROK1
P58335	Рецептор токсина сибирской язвы 2	ANTXR2
P58397	Дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивами тромбоспондина 12	ADAMTS12
P58417	Нейрексофилин-1	NXPH1
P58499	Белок FAM3B	FAM3B
P59510	Дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивами тромбоспондина 20	ADAMTS20
P59665	Дефензин нейтрофилов 1	DEFA1B
P59666	Дефензин нейтрофилов 3	DEFA3
P59796	Глутатионпероксидаза 6	GPX6
P59826	Представитель 3 семейства В, содержащий BPI-складку	BPIFB3
P59827	Представитель 4 семейства В, содержащий BPI-складку	BPIFB4
P59861	Бета-дефензин 131	DEFB131
P60022	Бета-дефензин 1	DEFB1

ID Uniprot	Название белка	Название гена
P60153	Неактивный рибонуклеаза-подобный белок 9	RNASE9
P60827	Белок C1q комплемента и белок 8, родственный фактору некроза опухоли	C1QTNF8
P60852	Белок спермы 1, связывающий вителлиновый слой	ZP1
P60985	Белок, ассоциированный с дифференцировкой кератиноцитов	KRTDAP
P61109	Андроген-регулируемый белок почек	KAP
P61278	Соматостатин-14	SST
P61366	Остеокрин	OSTN
P61626	Лизоцим С	LYZ
P61769	Бета-2-микроглобулин	B2M
P61812	Трансформирующий фактор роста бета-2	TGFB2
P61916	Эпидидимальный секреторный белок E1	NPC2
P62502	Специфический для придатка яичка липокалин-6	LCN6
P62937	Пептидилпролил-цис-транс-изомераза А	PPIA
P67809	Белок 1, связывающий элемент, чувствительный к нуклеазе	YBX1
P67812	Каталитическая субъединица SEC11A комплекса сигнальной пептидазы	SEC11A
P78310	Рецептор вируса Коксаки и аденовируса	CXADR
P78333	Секретируемый глипикан-5	GPC5
P78380	Окисленный рецептор липопротеинов низкой плотности 1	OLR1
P78423	Процессированный фракталкин	CX3CL1
P78509	Рилин	RELN
P78556	CCL20(2-70)	CCL20
P80075	MCP-2(6-76)	CCL8
P80098	Хемокин 7 с мотивом C-C	CCL7
P80108	Фосфатидилинозитолгликан-специфическая фосфолипаза D	GPLD1
P80162	Хемокин 6 с мотивом C-X-C	CXCL6
P80188	Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов	LCN2
P80303	Нуклеобиндин-2	NUCB2
P80511	Кальцитермин	S100A12
P81172	Гепцидин-25	HAMP
P81277	Пролактин-высвобождающий пептид	PRLH
P81534	Бета-дефензин 103	DEFB103A
P81605	Дермцидин	DCD
P82279	Гомолог 1 белка crumbs	CRB1
P82987	ADAMTS-подобный белок 3	ADAMTSL3
P83105	Сериновая протеаза HTRA4	HTRA4

ID Uniprot	Название белка	Название гена
P83110	Сериновая протеаза HTRA3	HTRA3
P83859	Орексигенный нейропептид QRFP	QRFP
P98088	Муцин-5AC	MUC5AC
P98095	Фибулин-2	FBLN2
P98160	Коровий белок гепарансульфатпротеогликан, специфический в отношении базальной мембраны	HSPG2
P98173	Белок FAM3A	FAM3A
Q00604	Норрин	NDP
Q00796	Сорбитдегидрогеназа	SORD
Q00887	Специфический для беременности бета-1-гликопротеин 9	PSG9
Q00888	Специфический для беременности бета-1-гликопротеин 4	PSG4
Q00889	Специфический для беременности бета-1-гликопротеин 6	PSG6
Q01523	HD5(56-94)	DEFA5
Q01524	Дефензин-6	DEFA6
Q01955	Цепь коллагена альфа-3(IV)	COL4A3
Q02297	Про-нейрегулин-1, изоформа, связанная с мембраной	NRG1
Q02325	Плазминоген-подобный белок В	PLGLB1
Q02383	Семеногелин-2	SEMG2
Q02388	Цепь коллагена альфа-1(VII)	COL7A1
Q02505	Муцин-3А	MUC3A
Q02509	Отоконин-90	OC90
Q02747	Гуанилин	GUCA2A
Q02763	Рецептор ангиопоэтина-1	TEK
Q02817	Муцин-2	MUC2
Q02985	Белок 3, родственный фактору комплемента Н	CFHR3
Q03167	Рецептор типа 3 трансформирующего фактора роста бета	TGFBR3
Q03403	Фактор трилистника 2	TFF2
Q03405	Поверхностный рецептор активатора плазминогена урокиназы	PLAUR
Q03591	Белок 1, родственный фактору комплемента Н	CFHR1
Q03692	Цепь коллагена альфа-1(X)	COL10A1
Q04118	Основной пролин-богатый белок слюны 3	PRB3
Q04756	Короткая цепь активатора фактора роста гепатоцитов	HGFAC
Q04900	Коровий белок сиаломуцин 24	CD164
Q05315	Лизофосфолипаза эозинофилов	CLC
Q05707	Цепь коллагена альфа-1(XIV)	COL14A1

ID Uniprot	Название белка	Название гена
Q05996	Процессированный белок спермы 2, связывающий вителлиновый слой	ZP2
Q06033	Тяжелая цепь H3 ингибитора интер-альфа-трипсина	ITIH3
Q06141	Регенерирующий белок 3-альфа островкового происхождения	REG3A
Q06828	Фибромодулин	FMOD
Q07092	Цепь коллагена альфа-1(XVI)	COL16A1
Q07325	Хемокин 9 с мотивом C-X-C	CXCL9
Q07507	Дерматопонтин	DPT
Q075Z2	Белок, связывающий гомолог 1 белка спермы	BSPH1
Q07654	Фактор трилистника 3	TFF3
Q07699	Субъединица бета-1 натриевого канала	SCN1B
Q08345	Рецептор 1, связывающий домен эпителиального дискоидина	DDR1
Q08380	Галектин-3-связывающий белок	LGALS3BP
Q08397	Гомолог 1 лизилоксидазы	LOXL1
Q08431	Лактадгерин	MFGE8
Q08629	Тестикан-1	SPOCK1
Q08648	Ассоциированный со спермой антиген 11B	SPAG11B
Q08830	Фибриноген-подобный белок 1	FGL1
Q10471	Полипептид-N-ацетилгалактозаминилтрансфераза 2	GALNT2
Q10472	Полипептид-N-ацетилгалактозаминилтрансфераза 1	GALNT1
Q11201	СМР-N-ацетилнейраминат-бета-галактозамид-альфа-2,3-сиалилтрансфераза 1	ST3GAL1
Q11203	СМР-N-ацетилнейраминат-бета-1,4-галактозид-альфа-2,3-сиалилтрансфераза	ST3GAL3
Q11206	СМР-N-ацетилнейраминат-бета-галактозамид-альфа-2,3-сиалилтрансфераза 4	ST3GAL4
Q12794	Гиалуронидаза-1	HYAL1
Q12805	EGF-содержащий фибулин-подобный белок 1 внеклеточного матрикса	EFEMP1
Q12836	Белок спермы 4, связывающий вителлиновый слой	ZP4
Q12841	Фоллистатин-родственный белок 1	FSTL1
Q12904	Многофункциональный белок 1, взаимодействующий с комплексом аминоксил-тРНК-синтазы	AIMP1
Q13018	Растворимый рецептор секреторной фосфолипазы A2	PLA2R1
Q13072	Антиген 1 меланомы B	BAGE
Q13093	Фактор активации тромбоцитов, представляющий собой ацетилгидролазу	PLA2G7

ID Uniprot	Название белка	Название гена
Q13103	Секретируемый фосфопротеин 24	SPP2
Q13162	Пероксиредоксин-4	PRDX4
Q13201	Гликопротеин тромбоцитов Ia*	MMRN1
Q13214	Семафорин-3B	SEMA3B
Q13219	Паппализин-1	PAPPA
Q13231	Хитотриозидаза-1	CHIT1
Q13253	Ноггин	NOG
Q13261	Субъединица альфа рецептора интерлейкина-15	IL15RA
Q13275	Семафорин-3F	SEMA3F
Q13291	Сигнальная молекула, активирующая лимфоциты	SLAMF1
Q13316	Кислый фосфопротеин 1 матрикса дентина	DMP1
Q13361	Ассоциированный с микрофибриллами белок 5	MFAP5
Q13410	Представитель A1 подсемейства 1 бутирофилинов	BTN1A1
Q13421	Мезотелин, расщепленная форма	MSLN
Q13429	Инсулин-подобный фактор роста I	IGF-I
Q13443	Белок 9, содержащий дезинтегрин и домен металлопротеиназы	ADAM9
Q13519	Нейропептид 1	PNOC
Q13751	Субъединица бета-3 ламинина	LAMB3
Q13753	Субъединица гамма-2 ламинина	LAMC2
Q13790	Аполипопротеин F	APOF
Q13822	Представитель 2 семейства эктонуклеотидпирофосфатазы/фосфодиэстеразы	ENPP2
Q14031	Цепь коллагена альфа-6(IV)	COL4A6
Q14050	Цепь коллагена альфа-3(IX)	COL9A3
Q14055	Цепь коллагена альфа-2(IX)	COL9A2
Q14112	Нидоген-2	NID2
Q14114	Белок 8, родственник рецептору липопротеинов низкой плотности	LRP8
Q14118	Дистрогликан	DAG1
Q14314	Фибролейкин	FGL2
Q14393	Специфический в отношении остановки роста белок 6	GAS6
Q14406	Белок 1, подобный хорионическому гормону соматомаммотропину	CSHL1
Q14507	Эпидидимальный секреторный белок E3-альфа	EDDM3A
Q14508	Белок 2 с коровым доменом WAP с четырьмя дисульфидными связями	WFDC2
Q14512	Белок 1, связывающий фактор роста фибробластов	FGFBP1
Q14515	SPARC-подобный белок 1	SPARCL1

ID Uniprot	Название белка	Название гена
Q14520	Легкая цепь гиалуронан-связывающего белка 2 с молекулярной массой 27 кДа	HABP2
Q14563	Семафорин-3А	SEMA3A
Q14623	Белок Indian hedgehog	INH
Q14624	Тяжелая цепь Н4 ингибитора интер-альфа-трипсина	ITIH4
Q14667	Белок KIAA0100 UPF0378	KIAA0100
Q14703	Связанная с мембраной протеаза сайта-1 транскрипционного фактора	MBTPS1
Q14766	Белок 1, связывающий латентный трансформирующий фактор роста бета	LTBP1
Q14767	Белок 2, связывающий латентный трансформирующий фактор роста бета	LTBP2
Q14773	Молекула межклеточной адгезии 4	ICAM4
Q14993	Цепь коллагена альфа-1(XIX)	COL19A1
Q14CN2	Регулятор 4 кальций-активируемого хлоридного канала, форма с молекулярной массой 110 кДа	CLCA4
Q15046	Лизин-тРНК лигаза	KARS
Q15063	Периостин	POSTN
Q15109	Рецептор, специфический в отношении конечного продукта «продвинутого» гликозилирования	AGER
Q15113	Энхансер 1 С-эндопептидазы проколлагена	PCOLCE
Q15166	Параоксоназа/лактоназа 3 сыворотки крови	PON3
Q15195	Плазминоген-подобный белок А	PLGLA
Q15198	Белок, подобный рецептору фактора роста, полученный из тромбоцитов	PDGFRL
Q15223	Белок 1, родственник рецептору полиовируса	PVRL1
Q15238	Специфический для беременности бета-1-гликопротеин 5	PSG5
Q15363	Трансмембранный белок 2, содержащий домен emp24	TMED2
Q15375	Рецептор 7 эфрина типа А	EPHA7
Q15389	Ангиопозтин-1	ANGPT1
Q15465	Белок sonic hedgehog	SHH
Q15485	Фиколин-2	FCN2
Q15517	Корнеодесмозин	CDSN
Q15582	Белок ig-h3, индуцируемый трансформирующим фактором роста бета	TGFBI
Q15661	Триптаза альфа/бета-1	TPSAB1
Q15726	Метастин	KISS1
Q15782	Хитиназа-3-подобный белок 2	CHI3L2
Q15828	Цистатин-М	CST6
Q15846	Кластерин-подобный белок 1	CLUL1
Q15848	Адипонектин	ADIPOQ

ID Uniprot	Название белка	Название гена
Q16206	Протеиндисульфидтиолоксидоредуктаза	ENOX2
Q16270	Белок 7, связывающий инсулин-подобный фактор роста	IGFBP7
Q16363	Субъединица альфа-4 ламинина	LAMA4
Q16378	Пролин-богатый белок 4	PRR4
Q16557	Специфический для беременности бета-1-гликопротеин 3	PSG3
Q16568	CART(42-89)	CARTPT
Q16610	Белок внеклеточного матрикса 1	ECM1
Q16619	Кардиотропин-1	CTF1
Q16623	Синтаксин-1A	STX1A
Q16627	НСС-1(9-74)	CCL14
Q16651	Легкая цепь простагина	PRSS8
Q16661	Пептид 2, активирующий гуанилатциклазу C	GUCA2B
Q16663	CCL15(29-92)	CCL15
Q16674	Белок-регулятор роста, полученный из меланомы	MIA
Q16769	Глутаминилпептидциклотрансфераза	QPCT
Q16787	Субъединица альфа-3 ламинина	LAMA3
Q16842	СМР-N-ацетилнейраминат-бета-галактозамид-альфа-2,3-сиалилтрансфераза 2	ST3GAL2
Q17RR3	Белок 3, родственный липазе поджелудочной железы	PNLIPRP3
Q17RW2	Цепь коллагена альфа-1(XXIV)	COL24A1
Q17RY6	Лимфоцитарный антиген 6K	LY6K
Q1L6U9	Микросеминопротеин, ассоциированный с предстательной железой	MSMP
Q1W4C9	Ингибитор сериновой протеазы Kazal-типа 13	SPINK13
Q1ZYL8	Слитый белок спермы и яйцеклетки Izumo 4	IZUMO4
Q29960	Антиген гистосовместимости HLA класса I, альфа-цепь Cw-16	HLA-C
Q2I0M5	R-спондин-4	RSP04
Q2L4Q9	Сериновая протеаза 53	PRSS53
Q2MKA7	R-спондин-1	RSP01
Q2MV58	Тектоник-1	TCTN1
Q2TAL6	Брорин	VWC2
Q2UY09	Цепь коллагена альфа-1(XXVIII)	COL28A1
Q2VPA4	Белок, подобный рецептору компонента комплемента 1	CR1L
Q2WEN9	Молекула клеточной адгезии 16, родственная карциноэмбриональному антигену	CEACAM16
Q30KP8	Бета-дефензин 136	DEFB136
Q30KP9	Бета-дефензин 135	DEFB135
Q30KQ1	Бета-дефензин 133	DEFB133

ID Uniprot	Название белка	Название гена
Q30KQ2	Бета-дефензин 130	DEFB130
Q30KQ4	Бета-дефензин 116	DEFB116
Q30KQ5	Бета-дефензин 115	DEFB115
Q30KQ6	Бета-дефензин 114	DEFB114
Q30KQ7	Бета-дефензин 113	DEFB113
Q30KQ8	Бета-дефензин 112	DEFB112
Q30KQ9	Бета-дефензин 110	DEFB110
Q30KR1	Бета-дефензин 109	DEFB109P1
Q32P28	Пролил-3-гидроксилаза 1	LEPRE1
Q3B7J2	Белок 2, содержащий домен глюкозо-фруктозо-оксидоредуктазы	GFOD2
Q3SY79	Белок Wnt	WNT3A
Q3T906	Субъединицы альфа/бета N-ацетилглюкозамин-1-фосфотрансферазы	GNPTAB
Q495T6	Белок 1, подобный мембранной металлоэндопептидазе	MMEL1
Q49AH0	Церебральный нейротрофический фактор дофамина	CDNF
Q4G0G5	Представитель 2 семейства 2B секретоглобинов	SCGB2B2
Q4G0M1	Белок FAM132B	FAM132B
Q4LDE5	Sushi, фактор фон Виллебранда типа A, EGF и белок 1, содержащий домен пентраксина	SVEP1
Q4QY38	Бета-дефензин 134	DEFB134
Q4VAJ4	Белок Wnt	WNT10B
Q4W5P6	Белок TMEM155	TMEM155
Q4ZHG4	Белок 1, содержащий домен фибронектина типа III	FNDC1
Q53H76	Представитель A фосфолипазы A1	PLA1A
Q53RD9	Фибулин-7	FBLN7
Q53S33	VolA-подобный белок 3	BOLA3
Q5BLP8	Нейропептид-подобный белок C4orf48	C4orf48
Q5DT21	Ингибитор сериновой протеазы Kazal-типа 9	SPINK9
Q5EBL8	Белок 11, содержащий домен PDZ	PDZD11
Q5FYB0	Арилсульфатаза J	ARSJ
Q5FYB1	Арилсульфатаза I	ARSI
Q5GAN3	Рибонуклеаза-подобный белок 13	RNASE13
Q5GAN4	Рибонуклеаза-подобный белок 12	RNASE12
Q5GAN6	Рибонуклеаза-подобный белок 10	RNASE10
Q5GFL6	Белок 2, содержащий домен A фактора фон Виллебранда	VWA2
Q5H8A3	Нейромедин-S	NMS
Q5H8C1	FRAS1-родственный белок внеклеточного матрикса 1	FREM1
Q5IJ48	Гомолог 2 белка crumbs	CRB2

ID Uniprot	Название белка	Название гена
Q5J5C9	Бета-дефензин 121	DEFB121
Q5JS37	Белок 3, содержащий повтор NHL	NHLRC3
Q5JTB6	Плацента-специфический белок 9	PLAC9
Q5JU69	Торсин-2А	TOR2A
Q5JXM2	Метилтрансфераза-подобный-белок 24	METTL24
Q5JZY3	Рецептор 10 эфрина типа А	EPHA10
Q5K4E3	Полисераза-2	PRSS36
Q5SRR4	Белок G5c локуса комплекса 6 лимфоцитарного антигена	LY6G5C
Q5T1H1	Гомолог белка eyes shut	EYS
Q5T4F7	Секретируемый frizzled-родственный белок 5	SFRP5
Q5T4W7	Артемин	ARTN
Q5T7M4	Белок FAM132A	FAM132A
Q5TEH8	Белок Wnt	WNT2B
Q5TIE3	Белок 5B1, содержащий домен А фактора фон Виллебранда	VWA5B1
Q5UCC4	Субъединица 10 комплекса мембранного белка ER	EMC10
Q5VST6	Белок FAM108B1, содержащий домен абгидролазы	FAM108B1
Q5VTL7	Белок 7, содержащий домен фибронектина типа III	FNDC7
Q5VUM1	Белок C6orf57 UPF0369	C6orf57
Q5VV43	Белок KIAA0319, ассоциированный с дислексией	KIAA0319
Q5VWW1	Белок 3, подобный белку компонента C1q	C1QL3
Q5VXI9	Представитель N семейства липаз	LIPN
Q5VXJ0	Представитель K семейства липаз	LIPK
Q5VXM1	Белок 2, содержащий домен CUB	CDCP2
Q5VYX0	Реналаза	RNLS
Q5VYY2	Представитель M семейства липаз	LIPM
Q5W186	Цистатин-9	CST9
Q5W5W9	Регулируемый эндокринно-специфический белок 18	RESP18
Q5XG92	Карбоксилэстераза 4А	CES4A
Q63HQ2	Пикачурин	EGFLAM
Q641Q3	Метеорин-подобный белок	METRNL
Q66K79	Карбоксипептидаза Z	CPZ
Q685J3	Муцин-17	MUC17
Q68BL7	Ольфактомедин-подобный белок 2А	OLFML2A
Q68BL8	Ольфактомедин-подобный белок 2В	OLFML2B
Q68DV7	Е3 убиквитин-протеинлигаза RNF43	RNF43
Q6B9Z1	Представитель 4 семейства белков, подобных инсулин-подобному фактору роста	IGFL4

ID Uniprot	Название белка	Название гена
Q6BAA4	Белок В, подобный Fc-рецептору	FCRLB
Q6E0U4	Дермокин	DMKN
Q6EMK4	Вазорин	VASN
Q6FHJ7	Секретируемый frizzled-родственный белок 4	SFRP4
Q6GPI1	Цепь В химотрипсина B2	CTRB2
Q6GTS8	Вероятная карбоксипептидаза PM20D1	PM20D1
Q6H9L7	Истмин-2	ISM2
Q6IE36	Гомолог овостатина 2	OVOS2
Q6IE37	Гомолог овостатина 1	OVOS1
Q6IE38	Ингибитор сериновой протеазы Kazal-типа 14	SPINK14
Q6ISS4	Лейкоцит-ассоциированный иммуноглобулин-подобный рецептор 2	LAIR2
Q6JVE5	Специфический для придатка яичка липокалин-12	LCN12
Q6JVE6	Специфический для придатка яичка липокалин-10	LCN10
Q6JVE9	Специфический для придатка яичка липокалин-8	LCN8
Q6KF10	Фактор роста/дифференцировки 6	GDF6
Q6MZW2	Фоллистатин-родственный белок 4	FSTL4
Q6NSX1	Белок 70, содержащий домен суперспираль	CCDC70
Q6NT32	Карбоксилэстераза 5A	CES5A
Q6NT52	Вариант 2 субъединицы бета хориогонадотропина	CGB2
Q6NUI6	Хондрoadгерин-подобный белок	CHADL
Q6NUJ1	Сапозин А-подобный белок	PSAPL1
Q6P093	Арилацетамидеацетилаза-подобный белок 2	AADACL2
Q6P4A8	Фосфолипаза В-подобный белок 1	PLBD1
Q6P5S2	Белок C6orf58 UPF0762	C6orf58
Q6P988	Гомолог белка notum	NOTUM
Q6PCB0	Белок 1, содержащий домен А фактора фон Виллебранда	VWA1
Q6PDA7	Ассоциированный со спермой антиген 11A	SPAG11A
Q6PEW0	Неактивная сериновая протеаза 54	PRSS54
Q6PEZ8	Подокан-подобный белок 1	PODNL1
Q6PKH6	Белок 2, подобный представителю 4 семейства дегидрогеназы/редуктазы SDR	DHRS4L2
Q6Q788	Аполипопротеин А-V	APOA5
Q6SPF0	Атерин	SAMD1
Q6UDR6	Ингибитор протеазы Kunitz-типа 4	SPINT4
Q6URK8	Белок, экспрессируемый в яичках, предстательной железе и плаценте	TEPP
Q6UW01	Церебеллин-3	CBLN3
Q6UW10	Сурфактант-ассоциированный белок 2	SFTA2

ID Uniprot	Название белка	Название гена
Q6UW15	Регенерирующий белок 3-гамма островкового происхождения	REG3G
Q6UW32	Представитель 1 семейства белков, подобных инсулин-подобному фактору роста	IGFL1
Q6UW78	Белок C11orf83 UPF0723	C11orf83
Q6UW88	Эпиген	EPGN
Q6UWE3	Колипаза-подобный белок 2	CLPSL2
Q6UWF7	Представитель 4 семейства NXPE	NXPE4
Q6UWF9	Белок FAM180A	FAM180A
Q6UWM5	GLIPR1-подобный белок 1	GLIPR1L1
Q6UWN8	Ингибитор сериновой протеазы Kazal-типа 6	SPINK6
Q6UWP2	Представитель 11 семейства дегидрогеназы/редуктазы SDR	DHRS11
Q6UWP8	Супрабазин	SBSN
Q6UWQ5	Лизоцим-подобный белок 1	LYZL1
Q6UWQ7	Представитель 2 семейства белков, подобных инсулин-подобному фактору роста	IGFL2
Q6UWR7	Растворимая форма представителя 6 семейства эктонуклеотидпирофосфатазы/фосфодиэстеразы	ENPP6
Q6UWT2	Адропин	ENHO
Q6UWU2	Бета-галактозидаза-1-подобный белок	GLB1L
Q6UWW0	Липокалин-15	LCN15
Q6UWX4	HHIP-подобный белок 2	HHIPL2
Q6UWY0	Арилсульфатаза K	ARSK
Q6UWY2	Сериновая протеаза 57	PRSS57
Q6UWY5	Ольфактомедин-подобный белок 1	OLFML1
Q6UX06	Ольфактомедин-4	OLFM4
Q6UX07	Представитель 13 семейства дегидрогеназы/редуктазы SDR	DHRS13
Q6UX39	Амелотин	AMTN
Q6UX46	Белок FAM150B	FAM150B
Q6UX73	Белок C16orf89 UPF0764	C16orf89
Q6UXB0	Белок FAM131A	FAM131A
Q6UXB1	Представитель 3 семейства белков, подобных инсулин-подобному фактору роста	IGFL3
Q6UXB2	Хемокин 1, совместно регулируемый VEGF	CXCL17
Q6UXF7	Представитель В семейства 18 лектиновых доменов С-типа	CLEC18B
Q6UXH0	Ассоциированный с гепатоцеллюлярной карциномой белок TD26	C19orf80
Q6UXH1	Цистеин-богатый белок 2 с EGF-подобным доменом	CRELD2
Q6UXH8	Белок 1, содержащий EGF-домен, связывающий коллаген и кальций	CCBE1
Q6UXH9	Неактивная сериновая протеаза PAMR1	PAMR1

ID Uniprot	Название белка	Название гена
Q6UXI7	Витрин	VIT
Q6UXI9	Нефронектин	NPNT
Q6UXN2	Трем-подобный транскрипционный белок 4	TREML4
Q6UXS0	Представитель А семейства 19 лектиновых доменов С-типа	CLEC19A
Q6UXT8	Белок FAM150A	FAM150A
Q6UXT9	Белок 15, содержащий домен абгидролазы	ABHD15
Q6UXV4	Аполипопротеин О-подобный белок	APOOL
Q6UXX5	Тяжелая цепь Н6 ингибитора интер-альфа-трипсина	ITIH6
Q6UXX9	R-спондин-2	RSPO2
Q6UY14	ADAMTS-подобный белок 4	ADAMTSL4
Q6UY27	Белок 2, экспрессируемый в предстательной железе и яичках	PATE2
Q6W4X9	Муцин-6	MUC6
Q6WN34	Хордин-подобный белок 2	CHRD12
Q6WRI0	Представитель 10 суперсемейства иммуноглобулинов	IGSF10
Q6X4U4	Белок 1, содержащий домен склеростина	SOSTDC1
Q6X784	Белок 2, связывающий вителлиновый слой	ZBPB2
Q6XE38	Представитель 4 семейства 1D секретоглобулинов	SCGB1D4
Q6XPR3	Репетин	RPTN
Q6XZB0	Представитель I семейства липаз	LIP1
Q6ZMM2	ADAMTS-подобный белок 5	ADAMTSL5
Q6ZMP0	Белок 4, содержащий домен тромбоспондина типа 1	THSD4
Q6ZNF0	Белок, подобный железо-медь-содержащей фосфатазе пурпуровой кислоты	PAPL
Q6ZRI0	Отогелин	OTOG
Q6ZRP7	Сульфгидрилоксидаза 2	QSOX2
Q6ZWJ8	Килин/хордин-подобный белок	KCP
Q75N90	Фибриллин-3	FBN3
Q765I0	Уротензин-2В	UTS2D
Q76B58	Белок FAM5C	FAM5C
Q76LX8	Дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивами тромбоспондина 13	ADAMTS13
Q76M96	Белок 80, содержащий домен суперспираль	CCDC80
Q7L1S5	Карбогидратсульфотрансфераза 9	CHST9
Q7L513	Белок А, подобный Fc-рецептору	FCRLA
Q7L8A9	Вазогибин-1	VASH1
Q7RTM1	Отопетрин-1	OTOP1
Q7RTW8	Отоанкорин	OTOA
Q7RTY5	Сериновая протеаза 48	PRSS48

ID Uniprot	Название белка	Название гена
Q7RTY7	Овохимаза-1	OVCH1
Q7RTZ1	Овохимаза-2	OVCH2
Q7Z304	Белок 2, содержащий MAM-домен	MAMDC2
Q7Z3S9	Белок, подобный N-концевому гомологу Notch 2	NOTCH2NL
Q7Z4H4	Короткая цепь интермидина	ADM2
Q7Z4P5	Фактор роста/дифференцировки 7	GDF7
Q7Z4R8	Белок C6orf120 UPF0669	C6orf120
Q7Z4W2	Лизоцим-подобный белок 2	LYZL2
Q7Z5A4	Сериновая протеаза 42	PRSS42
Q7Z5A7	Белок FAM19A5	FAM19A5
Q7Z5A8	Белок FAM19A3	FAM19A3
Q7Z5A9	Белок FAM19A1	FAM19A1
Q7Z5J1	Белок, подобный гидроксистероид-11-бета-дегидрогеназе 1	HSD11B1L
Q7Z5L0	Гомолог белка 1 наружного слоя вителлиновой оболочки	VMO1
Q7Z5L3	Белок 2, подобный белку комплемента C1q	C1QL2
Q7Z5L7	Подокан	PODN
Q7Z5P4	17-бета-гидроксистероиддегидрогеназа 13	HSD17B13
Q7Z5P9	Муцин-19	MUC19
Q7Z5Y6	Костный морфогенетический белок 8A	BMP8A
Q7Z7B7	Бета-дефензин 132	DEFB132
Q7Z7B8	Бета-дефензин 128	DEFB128
Q7Z7C8	Субъединица 8 фактора инициации транскрипции TFIID	TAF8
Q7Z7H5	Трансмембранный белок 4, содержащий домен emp24	TMED4
Q86SG7	Белок 2, подобный лизциму g	LYG2
Q86SI9	Белок CEI	C5orf38
Q86TE4	Белок 2 с доменом «лейциновая молния»	LUZP2
Q86TH1	ADAMTS-подобный белок 2	ADAMTSL2
Q86U17	Серпин A11	SERPINA11
Q86UU9	Эндокинин-A	TAC4
Q86UW8	Белок 4, связывающий гиалуронан и протеогликаны	HAPLN4
Q86UX2	Тяжелая цепь H5 ингибитора интер-альфа-трипсина	ITIH5
Q86V24	Белок 2 рецептора адипонектина	ADIPOR2
Q86VB7	Растворимый CD163	CD163
Q86VR8	Белок 1 с доменом «четырёхшарнирный бокс»	FJX1
Q86WD7	Серпин A9	SERPINA9
Q86WN2	Интерферон эпислон	IFNE

ID Uniprot	Название белка	Название гена
Q86WS3	Белок, подобный плацента-специфическому белку 1	PLAC1L
Q86X52	Хондроитинсульфатсинтаза 1	CHSY1
Q86XP6	Гастрокин-2	GKN2
Q86XS5	Ангиопозтин-родственный белок 5	ANGPTL5
Q86Y27	Антиген 5 меланомы B	BAGE5
Q86Y28	Антиген 4 меланомы B	BAGE4
Q86Y29	Антиген 3 меланомы B	BAGE3
Q86Y30	Антиген 2 меланомы B	BAGE2
Q86Y38	Ксилозилтрансфераза 1	XYLT1
Q86Y78	Белок 6, содержащий домен Ly6/PLAUR	LYPD6
Q86YD3	Трансмембранный белок 25	TMEM25
Q86YJ6	Тирозинсинтаза-подобный белок 2	THNSL2
Q86YW7	Гликопротеиновый гормон бета-5	GPHB5
Q86Z23	Белок 4, подобный белку компонента C1q	C1QL4
Q8IU57	Субъединица альфа рецептора интерлейкина-28	IL28RA
Q8IUA0	Белок 8 с коровым доменом WAP с четырьмя дисульфидными связями	WFDC8
Q8IUB2	Белок 3 с коровым доменом WAP с четырьмя дисульфидными связями	WFDC3
Q8IUB3	Белок WFDC10B	WFDC10B
Q8IUB5	Белок 13 с коровым доменом WAP с четырьмя дисульфидными связями	WFDC13
Q8IUH2	Белок CREG2	CREG2
Q8IUK5	Белок 1, содержащий домен плексина	PLXDC1
Q8IUL8	Белок 2 C2 промежуточного слоя хряща	CILP2
Q8IUX7	Белок 1, связывающий энхансер адипоцитов	AEBP1
Q8IUX8	Белок 6, подобный эпидермальному фактору роста	EGFL6
Q8IVL8	Карбоксипептидаза O	CPO
Q8IVN8	Соматомедин-B и белок, содержащий домен тромбоспондина типа 1	SBSPON
Q8IVW8	Гомолог 2 белка spinster	SPNS2
Q8IW75	Серпин A12	SERPINA12
Q8IW92	Бета-галактозидаза-1-подобный белок 2	GLB1L2
Q8IWL1	Легочный сурфактант-ассоциированный белок A2	SFTPA2
Q8IWL2	Легочный сурфактант-ассоциированный белок A1	SFTPA1
Q8I WV2	Контактин-4	CNTN4
Q8I WY4	Белок 1, содержащий сигнальный пептид, CUB и EGF-подобный домен	SCUBE1
Q8IX30	Белок 3, содержащий сигнальный пептид, CUB и EGF-подобный домен	SCUBE3

ID Uniprot	Название белка	Название гена
Q8IXA5	Ассоциированный с мембраной белок 3 акросомы сперматозоидов, мембранная форма	SPACA3
Q8IXB1	Представитель 10 подсемейства C гомологов DnaJ	DNAJC10
Q8IXL6	Внеклеточная серин/треониновая протеинкиназа Fam20C	FAM20C
Q8IYD9	Белок 2, определяющий восприимчивость к аденоме легкого	LAS2
Q8IYP2	Сериновая протеаза 58	PRSS58
Q8IYS5	Иммуноглобулин-подобный рецептор, ассоциированный с остеокластами	OSCAR
Q8IZC6	Цепь коллагена альфа-1(XXVII)	COL27A1
Q8IZJ3	Белок 8, содержащий C3 и PZP-подобный домен альфа-2-макроглобулина	CPAMD8
Q8IZN7	Бета-дефензин 107	DEFB107B
Q8N0V4	Представитель 2 семейства лейцин-богатых повторов LGI	LGI2
Q8N104	Бета-дефензин 106	DEFB106B
Q8N119	Металлопротеиназа-21 матрикса	MMP21
Q8N129	Гомолог 4 белка сапору	CNPY4
Q8N135	Представитель 4 семейства лейцин-богатых повторов LGI	LGI4
Q8N145	Представитель 3 семейства лейцин-богатых повторов LGI	LGI3
Q8N158	Глипикан-2	GPC2
Q8N1E2	Белок 1, подобный лизциму g	LYG1
Q8N2E2	Фактор D фон Виллебранда и белок, содержащий домен EGF	VWDE
Q8N2E6	Прозалузин	TOR2A
Q8N2S1	Белок 4, связывающий латентный трансформирующий фактор роста бета	LTBP4
Q8N302	Ангиогенный фактор 1 с G-участком и доменами FHA	AGGF1
Q8N307	Муцин-20	MUC20
Q8N323	Представитель 1 семейства NXPE	NXPE1
Q8N387	Муцин-15	MUC15
Q8N3Z0	Неактивная сериновая протеаза 35	PRSS35
Q8N436	Белок X2, подобный неактивной карбоксипептидазе	CPXM2
Q8N474	Секретируемый frizzled-родственный белок 1	SFRP1
Q8N475	Фоллистатин-родственный белок 5	FSTL5
Q8N4F0	Представитель 2 семейства B, содержащий BPI-складку	BPIFB2
Q8N4T0	Карбоксипептидаза A6	CPA6
Q8N5W8	Белок FAM24B	FAM24B

ID Uniprot	Название белка	Название гена
Q8N687	Бета-дефензин 125	DEFB125
Q8N688	Бета-дефензин 123	DEFB123
Q8N690	Бета-дефензин 119	DEFB119
Q8N6C5	Представитель 1 суперсемейства иммуноглобулинов	IGSF1
Q8N6C8	Представитель 3 подсемейства А лейкоцитарных иммуноглобулин-подобных рецепторов	LILRA3
Q8N6G6	ADAMTS-подобный белок 1	ADAMTSL1
Q8N6Y2	Белок 17, содержащий лейцин-богатый повтор	LRRC17
Q8N729	Нейропептид W-23	NPW
Q8N8U9	ВМР-связывающий эндотелиальный регуляторный белок	BMPER
Q8N907	Представитель 5 семейства DAN-доменов	DAND5
Q8NAT1	Белок 2, содержащий гликозилтрансфераза-подобный домен	GTDC2
Q8NAU1	Белок 5, содержащий домен фибронектина типа III	FNDC5
Q8NB37	Белок 1, содержащий домен 7 при болезни Паркинсона	PDDC1
Q8NBI3	Драксин	DRAXIN
Q8NBM8	Белок, подобный пренилцистеиноксидазе	PCYOX1L
Q8NBP7	Пропропротеинконвертаза субтилизина/кексина типа 9	PCSK9
Q8NBQ5	Эстрадиол-17-бета-дегидрогеназа 11	HSD17B11
Q8NBV8	Синаптотагмин-8	SYT8
Q8NCC3	Фосфолипаза A2 группы XV	PLA2G15
Q8NCF0	Представитель C семейства 18 лектиновых доменов C-типа	CLEC18C
Q8NCW5	NAD(P)H-гидратэпимераза	APOA1BP
Q8NDA2	Гемицентин-2	HMCN2
Q8NDX9	Белок G5b локуса комплекса 6 лимфоцитарного антигена	LY6G5B
Q8NDZ4	Белок 1, делетированный при аутизме	C3orf58
Q8NEB7	Акросин-связывающий белок	ACRBP
Q8NES8	Бета-дефензин 124	DEFB124
Q8NET1	Бета-дефензин 108B	DEFB108B
Q8NEX5	Белок WFDC9	WFDC9
Q8NEX6	Белок WFDC11	WFDC11
Q8NF86	Сериновая протеаза 33	PRSS33
Q8NFM7	Рецептор D интерлейкина-17	IL17RD
Q8NFAQ5	Представитель 6 семейства В, содержащий BPI-складку	BPIFB6
Q8NFAQ6	Белок С семейства белков, содержащих BPI-складку	BPIFC

ID Uniprot	Название белка	Название гена
Q8NFU4	Пептид, секретируемый фолликулярными дендритными клетками	FDCSP
Q8NFW1	Цепь коллагена альфа-1(XXII)	COL22A1
Q8NG35	Бета-дефензин 105	DEFB105B
Q8NG41	Нейропептид В-23	NPB
Q8NHW6	Отоспиралин	OTOS
Q8NI99	Ангиопозтин-родственный белок 6	ANGPTL6
Q8TAA1	Вероятная рибонуклеаза 11	RNASE11
Q8TAG5	Белок 2A, содержащий V-набор и трансмембранный домен	VSTM2A
Q8TAL6	Гомолог фактора инициации зачатка плавника	FIBIN
Q8TAT2	Белок 3, связывающий фактор роста фибробластов	FGFBP3
Q8TAX7	Муцин-7	MUC7
Q8TB22	Белок 20, ассоциированный со сперматогенезом	SPATA20
Q8TB73	Белок NDNF	NDNF
Q8TB96	Т-клеточный иммуномодулирующий белок	ITFG1
Q8TC92	Протеиндисульфидтиолоксидоредуктаза	ENOX1
Q8TCV5	Белок 5 с коровым доменом WAP с четырьмя дисульфидными связями	WFDC5
Q8TD06	Гомолог белка 3 переднего градиента	AGR3
Q8TD33	Представитель 1 семейства 1C секретоглобулинов	SCGB1C1
Q8TD46	Рецептор 1 гликопротеина CD200 клеточной поверхности	CD200R1
Q8TDE3	Рибонуклеаза 8	RNASE8
Q8TDF5	Нейропилин и tolloid-подобный белок 1	NETO1
Q8TDL5	Представитель 1 семейства В, содержащий BPI-складку	BPIFB1
Q8TE56	Дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивами тромбоспондина 17	ADAMTS17
Q8TE57	Дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивами тромбоспондина 16	ADAMTS16
Q8TE58	Дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивами тромбоспондина 15	ADAMTS15
Q8TE59	Дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивами тромбоспондина 19	ADAMTS19
Q8TE60	Дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивами тромбоспондина 18	ADAMTS18
Q8TE99	Белок 2, подобный кислой фосфатазе	ACPL2
Q8TER0	Белок 1, содержащий sushi, нидоген и EGF-подобный домен	SNED1
Q8TEU8	Белок 2, содержащий домены WAP, kazal, иммуноглобулина, kunitz и NTR	WFIKKN2
Q8WTQ1	Бета-дефензин 104	DEFB104B

ID Uniprot	Название белка	Название гена
Q8WTR8	Нетрин-5	NTN5
Q8WTU2	Белок группы В, содержащий богатый цистеином домен скавенджер-рецептора	SRCRB4D
Q8WU66	Белок TSPEAR	TSPEAR
Q8WUA8	Цукушин	TSKU
Q8WUF8	Белок FAM172A	FAM172A
Q8WUJ1	Нейферрицин	CYB5D2
Q8WUY1	Белок THEM6 UPF0670	THEM6
Q8WVN6	Секретируемый и трансмембранный белок 1	SECTM1
Q8WVQ1	Растворимая кальций-активируемая нуклеотидаза 1	CANT1
Q8WWA0	Интеллектин-1	ITLN1
Q8WWG1	Нейрегулин-4	NRG4
Q8WWQ2	Неактивная гепараназа-2	HPSE2
Q8WWU7	Интеллектин-2	ITLN2
Q8WWY7	Белок 12 с коровым доменом WAP с четырьмя дисульфидными связями	WFDC12
Q8WWY8	Представитель Н семейства липаз	LIPH
Q8WWZ8	Онкопротеин-индуцируемый транскрипционный белок 3	OIT3
Q8WX39	Специфический для придатка яичка липокалин-9	LCN9
Q8WXA2	Белок 1, экспрессируемый в предстательной железе и яичках	PATE1
Q8WXD2	Секретогранин-3	SCG3
Q8WXF3	Цепь А релаксина-3	RLN3
Q8WXI7	Муцин-16	MUC16
Q8WXQ8	Карбоксипептидаза A5	CPA5
Q8WXS8	Дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивами тромбоспондина 14	ADAMTS14
Q92484	Кислая сфингомиелиназа-подобная фосфодиэстераза 3a	SMPDL3A
Q92485	Кислая сфингомиелиназа-подобная фосфодиэстераза 3b	SMPDL3B
Q92496	Белок 4, родственный фактору комплемента Н	CFHR4
Q92520	Белок FAM3C	FAM3C
Q92563	Тестикан-2	SPOCK2
Q92583	Хемокин 17 с мотивом C-C	CCL17
Q92626	Гомолог пероксидазы	PXDN
Q92743	Сериновая протеаза HTRA1	HTRA1
Q92752	Тенасцин-R	TNR
Q92765	Секретируемый frizzled-родственный белок 3	FRZB
Q92819	Гиалуронансинтаза 2	HAS2
Q92820	Гамма-глутамилгидролаза	GGH

ID Uniprot	Название белка	Название гена
Q92824	Пропропротеинконвертаза субтилизина/кексина типа 5	PCSK5
Q92832	Белок NELL1, связывающий протеинкиназу C	NELL1
Q92838	Эктодисплазин-А, мембранная форма	EDA
Q92874	Дезоксирибонуклеаза-1-подобный белок 2	DNASE1L2
Q92876	Калликреин-6	KLK6
Q92913	Фактор роста фибробластов 13	FGF13
Q92954	С-концевая часть протеогликана 4	PRG4
Q93038	Представитель 25 суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли	TNFRSF25
Q93091	Рибонуклеаза K6	RNASE6
Q93097	Белок Wnt-2b	WNT2B
Q93098	Белок Wnt-8b	WNT8B
Q95460	Белок, связанный с геном главного комплекса гистосовместимости класса I	MR1
Q969D9	Тимический стромальный лимфопоэтин	TSLP
Q969E1	Антимикробный пептид 2, экспрессируемый в печени	LEAP2
Q969H8	Белок C19orf10 UPF0556	C19orf10
Q969Y0	Представитель 3 семейства NXPE	NXPE3
Q96A54	Белок 1 рецептора адипонектина	ADIPOR1
Q96A83	Цепь коллагена альфа-1(XXVI)	EMID2
Q96A84	Белок 1, содержащий EMI-домен	EMID1
Q96A98	Тубероинфундибулярный пептид из 39 остатков	PTH2
Q96A99	Пентраксин-4	PTX4
Q96BH3	Эпидидимальный белок 1, связывающий сперматозоиды	ELSPBP1
Q96BQ1	Белок FAM3D	FAM3D
Q96CG8	Белок 1, содержащий повтор тройной спирали коллагена	CTHRC1
Q96DA0	Гомолог В белка 16 гранул зимогена	ZG16B
Q96DN2	Фактор С фон Виллебранда и белок, содержащий домен EGF	VWCE
Q96DR5	Представитель 2 семейства А, содержащий BPI-складку	BPIFA2
Q96DR8	Муцин-подобный белок 1	MUCL1
Q96DX4	Белок 1, содержащий RING-палец и домен SPRY	RSPRY1
Q96EE4	Белок 126, содержащий домен суперспираль	CCDC126
Q96GS6	Белок FAM108A1, содержащий домен абгидролазы	FAM108A1
Q96GW7	Коровый белок бревикан	BCAN
Q96HF1	Секретируемый frizzled-родственный белок 2	SFRP2
Q96I82	Белок 1, содержащий домен ингибитора сериновой протеазы Kazal-типа	KAZALD1

ID Uniprot	Название белка	Название гена
Q96ID5	Представитель 21 суперсемейства иммуноглобулинов	IGSF21
Q96I8	Белок 3, содержащий лейцин-богатый повтор и домен гомологии с кальпонином	LRCH3
Q96IY4	Карбоксипептидаза B2	CPB2
Q96JB6	Гомолог 4 лизилоксидазы	LOXL4
Q96JK4	HHIP-подобный белок 1	HHIPL1
Q96KN2	Бета-Ala-His-дипептидаза	CNDP1
Q96KW9	Белок SPACA7	SPACA7
Q96KX0	Лизоцим-подобный белок 4	LYZL4
Q96L15	Экто-АДФ-рибозилтрансфераза 5	ART5
Q96LB8	Белок 4, распознающий пептидогликан	PGLYRP4
Q96LB9	Белок 3, распознающий пептидогликан	PGLYRP3
Q96LC7	Связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 10	SIGLEC10
Q96LR4	Белок FAM19A4	FAM19A4
Q96MK3	Белок FAM20A	FAM20A
Q96MS3	Белок 1, содержащий домен гликозилтрансферазы 1	GLT1D1
Q96NY8	Процессированный белок 4, родственник рецептору полиовируса	PVRL4
Q96NZ8	Белок 1, содержащий домены WAP, kazal, иммуноглобулина, kunitz и NTR	WFIKKN1
Q96NZ9	Пролин-богатый кислый белок 1	PRAP1
Q96P44	Цепь коллагена альфа-1(XI)	COL21A1
Q96PB7	Ноелин-3	OLFM3
Q96PC5	Белок 2, ингибирующий активность меланомы	MIA2
Q96PD5	N-ацетилмурамоил-L-аланинамидаза	PGLYRP2
Q96PH6	Бета-дефензин 118	DEFB118
Q96PL1	Представитель 2 семейства 3A секретоглобулинов	SCGB3A2
Q96PL2	Бета-текторин	TECTB
Q96QH8	Белок 5, ассоциированный с акросомой сперматозоидов	SPACA5
Q96QR1	Представитель 1 семейства 3A секретоглобулинов	SCGB3A1
Q96QU1	Протокадгерин-15	PCDH15
Q96QV1	Hedgehog-взаимодействующий белок	HHIP
Q96RW7	Гемицентин-1	HMCN1
Q96S42	Гомолог белка Nodal	NODAL
Q96S86	Белок 3, связывающий гиалуронан и протеогликан	HAPLN3
Q96SL4	Глутатионпероксидаза 7	GPX7
Q96SM3	Вероятная карбоксипептидаза X1	CPXM1

ID Uniprot	Название белка	Название гена
Q96T91	Гликопротеиновый гормон альфа-2	GPHA2
Q99062	Рецептор гранулоцитарного колониестимулирующего фактора	CSF3R
Q99102	Альфа-цепь муцина-4	MUC4
Q99217	Амелогенин, изоформа X	AMELX
Q99218	Амелогенин, изоформа Y	AMELY
Q99435	Белок NELL2, связывающий протеинкиназу C	NELL2
Q99470	Фактор 2, полученный из стромальных клеток	SDF2
Q99542	Металлопротеиназа-19 матрикса	MMP19
Q99574	Нейросерпин	SERPINI1
Q99584	Белок S100-A13	S100A13
Q99616	Хемокин 13 с мотивом C-C	CCL13
Q99645	Эпификан	EPYC
Q99674	Белок 1, представляющий собой регулятор роста клеток с доменом EF-рука	CGREF1
Q99715	Цепь коллагена альфа-1(XII)	COL12A1
Q99727	Ингибитор металлопротеиназы 4	TIMP4
Q99731	Хемокин 19 с мотивом C-C	CCL19
Q99748	Нейротурин	NRTN
Q99935	Пролин-богатый белок 1	PROL1
Q99942	Е3-убиквитин-протеинлигаза RNF5	RNF5
Q99944	Белок 8, подобный эпидермальному фактору роста	EGFL8
Q99954	Андроген-регулируемый белок 3A подчелюстной железы	SMR3A
Q99969	Белок-2, взаимодействующий с рецептором ретиноевой кислоты	RARRES2
Q99972	Миоцилин	MYOC
Q99983	Остеомодулин	OMD
Q99985	Семафорин-3C	SEMA3C
Q99988	Фактор роста/дифференцировки 15	GDF15
Q9BPW4	Аполипопротеин L4	APOL4
Q9BQ08	Резистин-подобный белок бета	RETNLB
Q9BQ16	Тестикан-3	SPOCK3
Q9BQ51	Лиганд 2 программируемой клеточной смерти 1	PDCD1LG2
Q9BQB4	Склеростин	SOST
Q9BQI4	Белок 3, содержащий домен суперспираль	CCDC3
Q9BQP9	Представитель 3 семейства A, содержащий BPI-складку	BPIFA3
Q9BQR3	Сериновая протеаза 27	PRSS27
Q9BQY6	Белок 6 с коровым доменом WAP с четырьмя дисульфидными связями	WFDC6
Q9BRR6	АДФ-зависимая глюкокиназа	ADPGK

ID Uniprot	Название белка	Название гена
Q9BS86	Белок 1, связывающий вителлиновый слой	ZBPB
Q9BSG0	Белок 1, содержащий протеаза-ассоциированный домен	PRADC1
Q9BSG5	Ретбиндин	RTBDN
Q9BT30	Вероятная альфа-кетоглутарат-зависимая диоксигеназа ABH7	ALKBH7
Q9BT56	Спексин	C12orf39
Q9BT67	Белок 1, взаимодействующий с семейством NEDD4	NDFIP1
Q9BTY2	Альфа-L-фукозидаза плазмы крови	FUCA2
Q9BU40	Хордин-подобный белок 1	CHRD1
Q9BUD6	Спондин-2	SPON2
Q9BUN1	Белок MENT	MENT
Q9BUR5	Аполипопротеин О	APOO
Q9BV94	Белок 2, подобный альфа-маннозидазе, усиливающей деградацию ER	EDEM2
Q9BWP8	Коллектин-11	COLEC11
Q9BWS9	Белок 1, содержащий хитиназный домен	CHID1
Q9BX67	Молекула контактной адгезии С	JAM3
Q9BX93	Белок, подобный секреторной фосфолипазе A2 группы XIIВ	PLA2G12B
Q9BXI9	Белок C1q комплемента и белок 6, родственный фактору некроза опухоли	C1QTNF6
Q9BXJ0	Белок C1q комплемента и белок 5, родственный фактору некроза опухоли	C1QTNF5
Q9BXJ1	Белок C1q комплемента и белок 1, родственный фактору некроза опухоли	C1QTNF1
Q9BXJ2	Белок C1q комплемента и белок 7, родственный фактору некроза опухоли	C1QTNF7
Q9BXJ3	Белок C1q комплемента и белок 4, родственный фактору некроза опухоли	C1QTNF4
Q9BXJ4	Белок C1q комплемента и белок 3, родственный фактору некроза опухоли	C1QTNF3
Q9BXJ5	Белок C1q комплемента и белок 2, родственный фактору некроза опухоли	C1QTNF2
Q9BXN1	Аспорин	ASPN
Q9BXP8	Паппализин-2	PAPPA2
Q9BXR6	Белок 5, родственный фактору комплемента Н	CFHR5
Q9BXS0	Цепь коллагена альфа-1(XXV)	COL25A1
Q9BXX0	EMILIN-2	EMILIN2
Q9BXY4	R-спондин-3	RSPO3
Q9BY15	Субъединица бета рецептор-подобного белка 3 EGF-подобного модуль-содержащего муцин-подобного гормона	EMR3

ID Uniprot	Название белка	Название гена
Q9BY50	Каталитическая субъединица SEC11C комплекса сигнальной пептидазы	SEC11C
Q9BY76	Ангиопозтин-родственный белок 4	ANGPTL4
Q9BYF1	Процессированный ангиотензин-превращающий фермент 2	ACE2
Q9BYJ0	Белок 2, связывающий фактор роста фибробластов	FGFBP2
Q9BYW3	Бета-дефензин 126	DEFB126
Q9BYX4	Интерферон-индуцируемый белок 1, содержащий домен хеликазы C	IFIH1
Q9BYZ8	Регенерирующий белок 4 островкового происхождения	REG4
Q9BZ76	Белок 3, подобный белку, ассоциированному с контактином	CNTNAP3
Q9BZG9	Лу-6/нейротоксин-подобный белок 1	LYNX1
Q9BZJ3	Триптаза дельта	TPSD1
Q9BZM1	Секреторная фосфолипаза A2 группы XIA	PLA2G12A
Q9BZM2	Секреторная фосфолипаза A2 группы IIF	PLA2G2F
Q9BZM5	Лиганд 2 NKG2D	ULBP2
Q9BZP6	Кислая хитиназа млекопитающих	CHIA
Q9BZZ2	Сиалoadгезин	SIGLEC1
Q9C0B6	Белок FAM5B	FAM5B
Q9GZM7	Антиген-подобный белок при тубулоинтерстициальном нефрите	TINAGL1
Q9GZN4	Специфическая в отношении головного мозга сериновая протеаза 4	PRSS22
Q9GZP0	Фактор роста D, полученный из тромбоцитов, рецептор-связывающая форма	PDGFD
Q9GZT5	Белок Wnt-10a	WNT10A
Q9GZU5	Никталопин	NYX
Q9GZV7	Белок 2, связывающий гиалуронан и протеогликаны	HAPLN2
Q9GZV9	Фактор роста фибробластов 23	FGF23
Q9GZX9	Гомолог 1 белка спиральной гастрюляции	TWSG1
Q9GZZ7	Рецептор альфа-4 семейства GDNF	GFRA4
Q9GZZ8	Внеклеточный гликопротеин лакритин	LACRT
Q9H0B8	Цистеин-богатый секреторный белок 2, содержащий домен LCCL	CRISPLD2
Q9H106	Сигнально-регуляторный белок дельта	SIRPD
Q9H114	Цистатин-подобный белок 1	CSTL1
Q9H173	Фактор обмена нуклеотидов SIL1	SIL1
Q9H1E1	Рибонуклеаза 7	RNASE7
Q9H1F0	Белок 10A с коровым доменом WAP с четырьмя дисульфидными связями	WFDC10A
Q9H1J5	Белок Wnt-8a	WNT8A

ID Uniprot	Название белка	Название гена
Q9H1J7	Белок Wnt-5b	WNT5B
Q9H1M3	Бета-дефензин 129	DEFB129
Q9H1M4	Бета-дефензин 127	DEFB127
Q9H1Z8	Авгурин	C2orf40
Q9H239	Металлопротеиназа-28 матрикса	MMP28
Q9H2A7	Хемокин 16 с мотивом C-X-C	CXCL16
Q9H2A9	Карбогидратсульфотрансфераза 8	CHST8
Q9H2R5	Калликреин-15	KLK15
Q9H2X0	Хордин	CHRD
Q9H2X3	Представитель М семейства 4 лектиновых доменов C-типа	CLEC4M
Q9H306	Металлопротеиназа-27 матрикса	MMP27
Q9H324	Дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивами тромбоспондина 10	ADAMTS10
Q9H336	Цистеин-богатый секреторный белок 1, содержащий домен LCCL	CRISPLD1
Q9H3E2	Сортирующий нексин-25	SNX25
Q9H3R2	Муцин-13	MUC13
Q9H3U7	SPARC-родственный модульный кальций-связывающий белок 2	SMOC2
Q9H3Y0	Ингибитор пептидазы R3HDML	R3HDML
Q9H4A4	Аминопептидаза В	RNPEP
Q9H4F8	SPARC-родственный модульный кальций-связывающий белок 1	SMOC1
Q9H4G1	Цистатин-9-подобный белок	CST9L
Q9H5V8	Белок 1, содержащий домен CUB	CDCP1
Q9H6B9	Эпоксидгидролаза 3	EPHX3
Q9H6E4	Белок 134, содержащий домен суперспираль	CCDC134
Q9H741	Белок C12orf49 UPF0454	C12orf49
Q9H772	Гремлин-2	GREM2
Q9H7Y0	Белок 1, родственник белку, делектированному при аутизме	CXorf36
Q9H8L6	Мультимерин-2	MMRN2
Q9H9S5	Фукутин-родственный белок	FKRP
Q9HAT2	Сиалат-О-ацетилэстераза	SIAE
Q9HB40	Ретиноид-индуцируемая серинкарбоксипептидаза	SCPEP1
Q9HB63	Нетрин-4	NTN4
Q9HBJ0	Плацента-специфический белок 1	PLAC1
Q9HC23	Прокинетицин-2	PROK2
Q9HC57	Белок 1 с коровым доменом WAP с четырьмя дисульфидными связями	WFDC1
Q9HC73	Фактор 2, подобный рецептору цитокинов	CRLF2
Q9HC84	Муцин-5B	MUC5B

ID Uniprot	Название белка	Название гена
Q9HCB6	Спондин-1	SPON1
Q9HCQ7	Нейропептид NPSF	NPVF
Q9HCT0	Фактор роста фибробластов 22	FGF22
Q9HD89	Резистин	RETN
Q9NNX1	Туфтели	TUFT1
Q9NNX6	Антиген CD209	CD209
Q9NP55	Представитель 1 семейства А, содержащий BPI-складку	BPIFA1
Q9NP70	Амелобластин	AMBN
Q9NP95	Фактор роста фибробластов 20	FGF20
Q9NP99	Триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 1	TREM1
Q9NPA2	Металлопротеиназа-25 матрикса	MMP25
Q9NPE2	Неугрин	NGRN
Q9NPH0	Лизофосфатидная кислая фосфатаза типа 6	ACP6
Q9NPH6	Одорант-связывающий белок 2b	OBP2B
Q9NQ30	Молекула 1, специфичная для эндотелиальных клеток	ESM1
Q9NQ36	Белок 2, содержащий сигнальный пептид, CUB и EGF-подобный домен	SCUBE2
Q9NQ38	Ингибитор сериновой протеазы Kazal-типа 5	SPINK5
Q9NQ76	Матричный внеклеточный фосфогликопротеин	MEPE
Q9NQ79	Кислый белок 1 хряща	CRTAC1
Q9NR16	Белок M160, представляющий собой богатый цистеином скавенджер-рецептор типа 1	CD163L1
Q9NR23	Фактор роста/дифференцировки 3	GDF3
Q9NR71	Нейтральная церамидаза	ASAH2
Q9NR99	Белок 5, ассоциированный с ремоделированием матрикса	MXRA5
Q9NRA1	Фактор роста C, полученный из тромбоцитов	PDGFC
Q9NRC9	Отораплин	OTOR
Q9NRE1	Металлопротеиназа-26 матрикса	MMP26
Q9NRJ3	Хемокин 28 с мотивом C-C	CCL28
Q9NRM1	Энамелин	ENAM
Q9NRN5	Ольфактомедин-подобный белок 3	OLFML3
Q9NRR1	Цитокин-подобный белок 1	CYTL1
Q9NS15	Белок 3, связывающий латентный трансформирующий фактор роста бета	LTBP3
Q9NS62	Белок 1, содержащий домен тромбоспондина типа 1	THSD1
Q9NS71	Гастрокин-1	GKN1
Q9NS98	Семафорин-3G	SEMA3G
Q9NSA1	Фактор роста фибробластов 21	FGF21
Q9NT22	EMILIN-3	EMILIN3

ID Uniprot	Название белка	Название гена
Q9NTU7	Церебеллин-4	CBLN4
Q9NVR0	Kelch-подобный белок 11	KLHL11
Q9NWH7	Белок 6, ассоциированный со сперматогенезом	SPATA6
Q9NXC2	Белок 1, содержащий домен глюкозо-фруктозо-оксидоредуктазы	GFOD1
Q9NY56	Одорант-связывающий белок 2a	OBP2A
Q9NY84	Сосудистая невоспалительная молекула 3	VNN3
Q9NZ20	Секреторная фосфолипаза A2 группы 3	PLA2G3
Q9NZC2	Триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 2	TREM2
Q9NZK5	Аденозиндезаминаза CECR1	CECR1
Q9NZK7	Секреторная фосфолипаза A2 группы IIE	PLA2G2E
Q9NZP8	Белок, подобный субкомпоненту комплемента C1r	C1RL
Q9NZV1	Богатый цистеином белок моторного нейрона 1	CRIM1
Q9NZW4	Дентин-сиалопротеин	DSPP
Q9P0G3	Калликреин-14	KLK14
Q9P0W0	Интерферон каппа	IFNK
Q9P218	Цепь коллагена альфа-1(XX)	COL20A1
Q9P2C4	Трансмембранный белок 181	TMEM181
Q9P2K2	Белок 16, содержащий тиоредоксиновый домен	TXNDC16
Q9P2N4	Дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивами тромбоспондина 9	ADAMTS9
Q9UBC7	Галанин-подобный пептид	GALP
Q9UBD3	Цитокин SCM-1-бета	XCL2
Q9UBD9	Кардиолипид-подобный цитокиновый фактор 1	CLCF1
Q9UBM4	Оптицин	OPTC
Q9UBP4	Dickkopf-родственный белок 3	DKK3
Q9UBQ6	Экзостозин-подобный 2	EXTL2
Q9UBR5	Хемокин-подобный фактор	CKLF
Q9UBS5	Субъединица 1 рецептора гамма-аминомасляной кислоты типа B	GABBR1
Q9UBT3	Dickkopf-родственный белок 4, короткая форма	DKK4
Q9UBU2	Dickkopf-родственный белок 2	DKK2
Q9UBU3	Грелин-28	GHRL
Q9UBV4	Белок Wnt-16	WNT16
Q9UBX5	Фибулин-5	FBLN5
Q9UBX7	Калликреин-11	KLK11
Q9UEF7	Клото	KL
Q9UFP1	Белок FAM198A	FAM198A
Q9UGM3	Белок 1, удаленный при злокачественных опухолях головного мозга	DMBT1
Q9UGM5	Фетуин-Б	FETUB

ID Uniprot	Название белка	Название гена
Q9UGP8	Гомолог белка транслокации SEC63	SEC63
Q9UHF0	Нейрокинин-В	TAC3
Q9UHF1	Белок 7, подобный эпидермальному фактору роста	EGFL7
Q9UHG2	ProSAAS	PCSK1N
Q9UHI8	Дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивами тромбоспондина 1	ADAMTS1
Q9UHL4	Дипептидилпептидаза 2	DPP7
Q9UI42	Карбоксипептидаза A4	CPA4
Q9UIG4	Белок гена-кандидата 2 восприимчивости к псориазу 1	PSORS1C2
Q9UIK5	Томорегулин-2	TMEFF2
Q9UIQ6	Лейцил-цистиниламинопептидаза, сывороточная форма для беременных	LNPEP
Q9UJA9	Представитель 5 семейства эктонуклеотидпирофосфатазы/фосфодиэстеразы	ENPP5
Q9UJH8	Метеорин	METRIN
Q9UJJ9	Гамма-субъединица N-ацетилглюкозамин-1-фосфотрансферазы	GNPTG
Q9UJW2	Антиген при тубулоинтерстициальном нефрите	TINAG
Q9UK05	Фактор роста/дифференцировки 2	GDF2
Q9UK55	Белковый Z-зависимый ингибитор протеаз	SERPINA10
Q9UK85	Dickkopf-подобный белок 1	DKKL1
Q9UKJ1	Парный иммуноглобулин-подобный рецептор альфа типа 2	PILRA
Q9UKP4	Дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивами тромбоспондина 7	ADAMTS7
Q9UKP5	Дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивами тромбоспондина 6	ADAMTS6
Q9UKQ2	Белок 28, содержащий дезинтегрин и домен металлопротеиназы	ADAM28
Q9UKQ9	Калликреин-9	KLK9
Q9UKR0	Калликреин-12	KLK12
Q9UKR3	Калликреин-13	KLK13
Q9UKU9	Ангиопозтин-родственный белок 2	ANGPTL2
Q9UKZ9	Энхансер 2 C-эндопептидазы проколлагена	PCOLCE2
Q9UL52	Некаталитическая цепь трансмембранной сериновой протеазы 11E	TMPRSS11E
Q9ULC0	Эндомуцин	EMCN
Q9ULI3	Гомолог 1 белка HEG	HEG1
Q9ULZ1	Апелин-13	APLN
Q9ULZ9	Металлопротеиназа-17 матрикса	MMP17
Q9UM21	Альфа-1,3-маннозил-гликопротеин-4-бета-N-ацетилглюкозаминилтрансфераза A, растворимая форма	MGAT4A

ID Uniprot	Название белка	Название гена
Q9UM22	Белок 1, родственный эпендимину млекопитающих	EPDR1
Q9UM73	Рецептор тирозинкиназы ALK	ALK
Q9UMD9	Антиген 97 кДа при линейном IgA-заболевании	COL17A1
Q9UMX5	Неудезин	NENF
Q9UN73	Протокадгерин альфа-6	PCDHA6
Q9UNA0	Дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивами тромбоспондина 5	ADAMTS5
Q9UNI1	Представитель 1 семейства химотрипсин- подобной эластазы	CELA1
Q9UNK4	Секреторная фосфолипаза A2 группы IID	PLA2G2D
Q9UP79	Дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивами тромбоспондина 8	ADAMTS8
Q9UPZ6	Белок 7A, содержащий домен тромбоспондина типа 1	THSD7A
Q9UQ72	Специфический для беременности бета-1- гликопротеин 11	PSG11
Q9UQ74	Специфический для беременности бета-1- гликопротеин 8	PSG8
Q9UQC9	Регулятор 2 кальций-активируемого хлоридного канала	CLCA2
Q9UQE7	Структурное содержание хромосомного белка 3	SMC3
Q9UQP3	Тенасцин-N	TNN
Q9Y223	UDP-N-ацетилглюкозамин-2-эпимераза	GNE
Q9Y240	Представитель A семейства 11 лектиновых доменов C-типа	CLEC11A
Q9Y251	Субъединица 8 кДа гепараназы	HPSE
Q9Y258	Хемокин 26 с мотивом C-C	CCL26
Q9Y264	Ангиопозтин-4	ANGPT4
Q9Y275	Представитель 13b суперсемейства лиганда фактора некроза опухоли, мембранная форма	TNFSF13B
Q9Y287	Внутриклеточный домен BRI2	ITM2B
Q9Y2E5	Эпидидимис-специфическая альфа-маннозидаза	MAN2B2
Q9Y334	Белок 7, содержащий домен A фактора фон Виллебранда	VWA7
Q9Y337	Калликреин-5	KLK5
Q9Y3B3	Трансмембранный белок 7, содержащий домен emp24	TMED7
Q9Y3E2	BolA-подобный белок 1	BOLA1
Q9Y426	Белок 2, содержащий домен C2	C2CD2
Q9Y4K0	Гомолог 2 лизилоксидазы	LOXL2
Q9Y4X3	Хемокин 27 с мотивом C-C	CCL27
Q9Y5C1	Ангиопозтин-родственный белок 3	ANGPTL3
Q9Y5I2	Протокадгерин альфа-10	PCDHA10
Q9Y5I3	Протокадгерин альфа-1	PCDHA1

ID Uniprot	Название белка	Название гена
Q9Y5K2	Калликреин-4	KLK4
Q9Y5L2	Белок, ассоциированный с индуцируемыми гипоксией липидными каплями	HILPDA
Q9Y5Q5	Фермент, превращающий предсердный натрийуретический пептид	CORIN
Q9Y5R2	Металлопротеиназа-24 матрикса	MMP24
Q9Y5U5	Представитель 18 суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли	TNFRSF18
Q9Y5W5	Фактор 1 ингибирования Wnt	WIF1
Q9Y5X9	Эндотелиальная липаза	LIPG
Q9Y625	Секретируемый глипикан-6	GPC6
Q9Y646	Карбоксипептидаза Q	CPQ
Q9Y6C2	EMILIN-1	EMILIN1
Q9Y6F9	Белок Wnt-6	WNT6
Q9Y6I9	Экспрессируемая в яичках последовательность 264 белка	TEX264
Q9Y6L7	Толлоид-подобный белок 2	TLL2
Q9Y6N3	Представитель 3 семейства регуляторов кальций-активируемого хлоридного канала	CLCA3P
Q9Y6N6	Субъединица ламинина гамма-3	LAMC3
Q9Y6R7	IgGFc-связывающий белок	FCGBP
Q9Y6Y9	Лимфоцитарный антиген 96	LY96
Q9Y6Z7	Коллектин-10	COLEC10

[0630] В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению предусмотрены для доставки одной или более mRNA, кодирующей один или более дополнительных иллюстративных белков, перечисленных в **таблице 2**; таким образом, композиции по настоящему изобретению могут содержать mRNA, кодирующую белок, перечисленный в **таблице 2** (или его гомолог) вместе с другими компонентами, изложенными в данном документе, и способы по настоящему изобретению могут включать получение и/или введение композиции, содержащей mRNA, кодирующей белок, выбранный из белков, перечисленных в **таблице 2** (или его гомолога) вместе с другими компонентами, изложенными в данном документе.

Таблица 2. Дополнительные иллюстративные белки

ID Uniprot	Название белка	Название гена
A6NGW2	Предполагаемый стереоцилин-подобный белок	STRCP1
A6NIE9	Предполагаемая сериновая протеаза 29	PRSS29P

ID Uniprot	Название белка	Название гена
A6NJ16	Предполагаемый V-набор и содержащий иммуноглобулин-подобные домены белок IGHV4OR15-8	IGHV4OR15-8
A6NJS3	Предполагаемый V-набор и содержащий иммуноглобулин-подобные домены белок IGHV1OR21-1	IGHV1OR21-1
A6NMY6	Предполагаемый аннексин-A2-подобный белок	ANXA2P2
A8MT79	Предполагаемый цинк-альфа-2-гликопротеин-подобный 1	
A8MWS1	Предполагаемый белок KIR3DP1, подобный иммуноглобулин-подобному рецептору клеток-киллеров	KIR3DP1
A8MXU0	Предполагаемый бета-дефензин 108A	DEFB108P1
C9JUS6	Предполагаемый адреномедуллин-5-подобный белок	ADM5
P0C7V7	Предполагаемая каталитическая субъединица комплекса сигнальной пептидазы SEC11B	SEC11B
P0C854	Предполагаемый белок 9 критической области при синдроме кошачьего глаза	CECR9
Q13046	Предполагаемый специфический для беременности бета-1-гликопротеин 7	PSG7
Q16609	Предполагаемый аполипопротеин(а)-подобный белок 2	LPAL2
Q2TV78	Предполагаемый белок MSTP9, стимулирующий макрофаги	MST1P9
Q5JQD4	Предполагаемый пептид YY-3	PYY3
Q5R387	Предполагаемая неактивная секреторная фосфолипаза A2 группы IIc	PLA2G2C
Q5VSP4	Предполагаемый липокалин-1-подобный белок 1	LCN1P1
Q5W188	Предполагаемый цистатин-9-подобный белок CST9LP1	CST9LP1
Q6UXR4	Предполагаемый серпин A13	SERPINA13P
Q86SH4	Предполагаемый специфический для яичка прионный белок	PRNT
Q86YQ2	Предполагаемый латерин	LATH
Q8IVG9	Предполагаемый гуманиновый пептид	MT-RNR2
Q8NHM4	Предполагаемый трипсин-6	TRY6
Q8NHW4	Хемокин 4-подобный с мотивом C-C	CCL4L2

ID Uniprot	Название белка	Название гена
Q9H7L2	Предполагаемый белок KIR3DX1, подобный иммуноглобулин-подобному рецептору клеток-киллеров	KIR3DX1
Q9NRI6	Предполагаемый пептид YY-2	PYY2
Q9UF72	Предполагаемый белок 1 антисмыслового гена TP73	TP73-AS1
Q9UKY3	Предполагаемая неактивная карбоксилэстераза 4	CES1P1

[0631] Идентификаторы ID Uniprot, приведенные в **таблице 1** и **таблице 2**, относятся к версиям перечисленных белков человека, и последовательности каждого из них доступны в базе данных Uniprot. Также обычно доступны последовательности перечисленных белков различных животных, в том числе различных млекопитающих и животных, представляющих интерес в области ветеринарии или в промышленности. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению предусмотрены для доставки одной или более mRNA, кодирующей один или более белков, выбранных из гомологов у млекопитающих или гомологов у животных, представляющих интерес в области ветеринарии или в промышленности, секретируемых белков, перечисленных в **таблице 1** и **таблице 2**; таким образом, композиции по настоящему изобретению могут содержать mRNA, кодирующую белок, выбранный из гомологов у млекопитающих или гомологов у животных, представляющих интерес в области ветеринарии или в промышленности, белков, перечисленных в **таблице 1** и **таблице 2** вместе с другими компонентами, изложенными в данном документе, и способы по настоящему изобретению могут включать получение и/или введение композиции, содержащей mRNA, кодирующей белок, выбранный из гомологов у млекопитающих или гомологов у животных, представляющих интерес в области ветеринарии или в промышленности, белков, перечисленных в **таблице 1** и **таблице 2** вместе с другими компонентами, изложенными в данном документе. В некоторых вариантах осуществления гомологи у млекопитающих выбраны из гомологов у мыши, крысы, хомяка, песчанки, лошади, свиньи, коровы, ламы, альпаки, норки, собаки, кошки, хорька, овцы, козы или верблюда. В некоторых вариантах осуществления животное, представляющее интерес в области ветеринарии или в промышленности, выбрано из перечисленных выше млекопитающих и/или курицы, утки, индейки, лосося, сома или тилапии.

[0632] В вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению предусмотрены для доставки mRNA, кодирующей лизосомальный белок, выбранный из **таблицы 3**. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению предусмотрены для доставки одной или более mRNA, кодирующей один или более лизосомальных или родственных белков, перечисленных в **таблице 3**; таким образом, композиции по настоящему изобретению могут содержать mRNA, кодирующую белок, перечисленный в **таблице 3** (или его гомолог) вместе с другими компонентами, изложенными в данном документе, и способы по настоящему изобретению могут включать получение и/или введение композиции, содержащей mRNA, кодирующей белок, выбранный из белков, перечисленных в **таблице 3** (или его гомолог) вместе с другими компонентами, изложенными в данном документе.

Таблица 3. Лизосомальные и родственные белки

α -Фукозидаза
α -Галактозидаза
α -Глюкозидаза
α -Идуронидаза
α -Маннозидаза
α -N-Ацетилгалактозаминидаза (α -галактозидаза В)
β -Галактозидаза
β -Глюкуронидаза
β -Гексозаминидаза
β -Маннозидаза
3-Гидрокси-3-метилглутарил-CoA (HMG-CoA) лиаза
3-Метилкротонил-CoA-карбоксилаза
3-О-Сульфогалактозилцереброзидсульфатаза (арилсульфатаза А)
Ацетил-CoA-трансфераза
Кислая альфа-глюкозидаза
Кислая церамидаза
Кислая липаза
Кислая фосфатаза
Кислая сфингомиелиназа
Альфа-галактозидаза А
Арилсульфатаза А
Бета-галактозидаза
Бета-глюкоцереброзидаза
Бета-гексозаминидаза
Биотинидаза
Катепсин А

Катепсин К
CLN3
CLN5
CLN6
CLN8
CLN9
Транспортер цистина (цистинозин)
Субъединица цитозольного белка бета-3А адаптерного белкового комплекса 3, AP3
Формил-глицин-генерирующий фермент (FGE)
Галактоцереброзидаза
Галактозо-1-фосфатуридилтрансфераза (GALT)
Галактозо-6-сульфатсульфатаза (также известная как N-ацетилгалактозамин-6-сульфатаза)
Глюкоцереброзидаза
Глюкуронатсульфатаза
Глюкуронидаза
Ферменты, расщепляющие гликопротеин
Ферменты, расщепляющие гликозаминогликан
Гликозиласпарагиназа (аспартилглюкозаминидаза)
GM2-AP
Гепаран-альфа-глюкозаминид-N-ацетилтрансфераза (HGSNAT, TMEM76)
Гепарансульфатаза
Гексозаминидаза А, лизосомальные протеазы, метилмалонил-СoА-мутаза
Гиалуронидаза
Идуронатсульфатаза
LAMP-2
Лизосомальная α -маннозидаза
Лизосомальный p40 (C2orf18)
Домен суперсемейства мембранных транспортеров, содержащий 8 белков (MFSD8 или CLN7)
N-Ацетилгалактозамин-4-сульфатаза
N-Ацетилглюкозамин-6-сульфатаза
N-Ацетилглюкозаминидаза
N-Ацетилглюкозамин-1-фосфаттрансфераза
NPC1
NPC2
Пальмитоил-протеинтиоэстераза
Пальмитоил-протеинтиоэстераза (CLN1)
Сапозин А (белок-активатор сфинголипидов А)
Сапозин В (белок-активатор сфинголипидов В)
Сапозин С (белок-активатор сфинголипидов С)
Сапозин D (белок-активатор сфинголипидов D)

Транспортер сиаловой кислоты (сиалин)
Сиалидаза
Сиалин
Сульфатаза
Трансмембранный белок 74 (TMEM74)
Трипептидил-пептидаза
Трипептидил-пептидаза I (CLN2)
UDP-N-Ацетилглюкозамин-фосфотрансфераза

[0633] Информация о лизосомальных белках доступна из Lubke *et al.*, «Proteomics of the Lysosome», *Biochim Biophys Acta*. (2009) 1793: 625–635. В некоторых вариантах осуществления белок, перечисленный в таблице 3 и кодируемый mRNA в композиции и способах по настоящему изобретению, представляет собой белок человека. Последовательности перечисленных белков различных животных также доступны, в том числе различных млекопитающих и животных, представляющих интерес в области ветеринарии или в промышленности, как описано выше.

[0634] В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению предусмотрены для доставки mRNA, кодирующей терапевтический пептид, полипептид или белок, субъекту, при этом субъект страдает от заболевания или нарушения, вызванных дефицитом пептида, полипептида или белка, кодируемого mRNA у субъекта. Дефицит может быть следствием отсутствия экспрессии пептида, полипептида или белка; экспрессии нефункционального пептида, полипептида или белка, дисфункционального пептида, полипептида, или белка, или пептида, полипептида или белка с пониженной функцией; или другого функционального препятствия для пептида, полипептида или белков. Заболевания или нарушения такого характера обычно называют «белковой недостаточностью». Обычно эти заболевания или нарушения вызваны одной или более мутациями в гене, кодирующем указанный пептид, полипептид или белок, у субъекта. Замещающий пептид, полипептид или белок, кодируемый mRNA, не содержит одну или более мутаций, которые являются основной причиной дефицита белка. Заболевания или нарушения, вызванные дефицитом белка, включают кистозный фиброз, лизосомные болезни накопления, метаболические нарушения (например, нарушения цикла образования мочевины) и т. д.

[0635] В других вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению предусмотрены для доставки mRNA, кодирующей терапевтический

пептид, полипептид или белок. Такие терапевтические пептиды, полипептиды или белки включают антитела, иммуногены, цитокины, аллергены и т. д.

[0636] В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению предусмотрены для доставки mRNA, кодирующей терапевтический белок (например, цитозольный, трансмембранный или секретируемый), такой как те, что перечислены в **таблице 4**. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению предусмотрены для доставки mRNA, кодирующей терапевтический белок, применимый в лечении заболевания или нарушения (т. е. показания), перечисленного в **таблице 4**; таким образом, композиции по изобретению могут содержать mRNA, кодирующую терапевтический белок, перечисленный или не перечисленный в **таблице 4** (или его гомолог, как обсуждается ниже) вместе с другими компонентами, изложенными в данном документе для лечения заболевания или нарушения (т. е. показания), перечисленного в **таблице 4**, и способы по настоящему изобретению могут включать получение и/или введение композиции, содержащей mRNA, кодирующей такой белок (или его гомолог, как обсуждается ниже), вместе с другими компонентами, изложенными в данном документе, для лечения заболевания или нарушения, перечисленного в **таблице 4**.

Таблица 4. Иллюстративные показания и связанные белки

Показание	Терапевтический белок
Дефицит 3-метилкротонил-СоА-карбоксилазы	Метилкротоноил-СоА-карбоксилаза
3-Метилглутаконовая ацидурия	Метилглутаконил-СоА-гидратаза
Актинический кератоз	
Острая перемежающаяся порфирия	Порфобилиногендезаминаза
Острый лимфоцитарный лейкоз	
Острый миелоидный лейкоз	
Болезнь Аддисона	
Дефицит аденозиндезаминазы	Аденозиндезаминаза
Адренолейкодистрофия	ABCD1
Адреномиелоневропатия	
СПИД/ВИЧ	
Нарушения, связанные с употреблением алкоголя	
Алкаптонурия	Гомогентизат-1,2-диоксигеназа
Аллергическая астма	mAb к IgE
Виды аллергии (дерматит, ринит)	

Показание	Терапевтический белок
Гнездная алопеция	
Болезнь Альперса	POLG
Синдром Альперса-Гуттенлохера	
Дефицит альфа-1-антитрипсина	Ингибитор альфа-1-протеазы
Альфа-маннозидоз	Альфа-D-маннозидаза
Синдром Альпорта	
Болезнь Альцгеймера	
Амилоидный амилоидоз легкой цепи	
Амиотрофический латеральный склероз (ALS)	
Анемия	Эритропоэтин
Стеноз аортального клапана	
Аргининемия	Аргиназа
Аргинин-янтарная аминокислотурия	Аргининосукцинатлиаза
Аритмогенная дисплазия правого желудочка	
Аутизм	
Аутосомно-доминантная и рецессивная прогрессирующая наружная офтальмоплегия с делециями митохондриальной ДНК	
Аутосомно-рецессивный поликистоз почек	ARPKD
Бактериальные инфекции	
Базальноклеточная карцинома	
Болезнь Баттена	Баттенин + другие
В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз	
Мышечная дистрофия Беккера	Дистрофин
Бета-талассемия	Бета-глобин
Компульсивное переедание	
Биполярное расстройство	
Рак мочевого пузыря	
Блефароспазм, цервикальная дистония, хроническая мигрень и др.	Ботулинический токсин
Облитерирующий бронхолит	
Синдром Бругада	
Болезнь Бюргера	
CACNA1A	
Эпизодическая атаксия 2 типа, связанная с CACNB4	
Рак и депрессия	
Рак и сексуальная дисфункция	

Показание	Терапевтический белок
Рак при беременности	
Дефицит карбамилфосфатсинтетазы	Карбамилфосфатсинтетаза
Карцинома желчного пузыря	
Кардиомиопатия (диабетическая)	
Кардиомиопатия (гипертрофическая)	
Нарушение усвоения карнитина	SLC22A5
Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия	
Атипичный синдром Ретта, связанный с CDKL5	
Целиакия	
Целлюлит	
Цереброваскулярное заболевание	
Рак шейки матки	
Синдром хронической усталости	
Хроническая болезнь "трансплантат против хозяина"	
Хроническая идиопатическая крапивница	
Хроническая иммунная тромбоцитопения	Тромбопоэтин
Хроническое заболевание почки	
Хроническое заболевание печени	
Хронический лимфоцитарный лейкоз	
Хронический миелоидный лейкоз	
Хронический панкреатит	
Цирроз печени	
Цитруллинемия, тип I	Аргининосукцинатсинтетаза
Классический синдром Ретта	
Классическая галактоземия	Галактозо-1-фосфатуридилтрансфераза
Диарея, ассоциированная с Clostridium difficile	
Нарушения свертываемости	
COAD/COPD	
Кокаиновая зависимость	
Нарушения, связанные с COL4A5	
Холодовая контактная крапивница	
Контрацепция, для женщин	
Заболевания коронарных артерий	
Рак тела матки	
Кортикобазальная дегенерация	
Синдром Криглера-Найяра	UDP-глюкуронозилтрансфераза
Критическая ишемия конечностей	
Цистиноз, связанный с CTNS	

Показание	Терапевтический белок
Кожная красная волчанка	
Нейроэндокринная карцинома кожи (из клеток Меркеля)	
Кистозный фиброз	CFTR
Кистозный фиброз	Деоксирибонуклеаза I
Цистиноз	Цистинозин
Цистинурия	SLC7A9
Деменция (с тельцами Леви)	
Депрессия	
Инфекции диабетической стопы	
Диабетическая язва стопы	
Диабетическая периферическая нейропатия	
Диабетические язвы	
Диарейные заболевания	
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	
Синдром Ди Георга	
Дивертикулит	
Расстройства, связанные с употреблением наркотиков	
Мышечная дистрофия Дюшенна	Дистрофин
Дизартрия	
Дискинезия (вызванная леводопой)	
Аутосомно-доминантная болезнь Альцгеймера с ранним началом	
Экзема	
Синдром Элерса-Данлоса, тип 1	
EIF2B1	
EIF2B2	
EIF2B3	
EIF2B4	
Детская атаксия, связанная с EIF2B5, с гипомиелинизацией центральной нервной системы/исчезновением белого вещества	
Эозинофильный эзофагит	
Эпилепсия	
Эректильная дисфункция	
Эритропоэтическая протопорфирия	Феррохелатаза
Карцинома пищевода	
Эссенциальный тремор	
Болезнь Фабри	Альфа-галактозидаза
Семейный аденоматозный полипоз	APC
Семейная хиломикронемия	Липопротеинлипаза

Показание	Терапевтический белок
Семейная дисбеталипопротеинемия	Аполипопротеин Е
Семейная изолированная дилатационная кардиомиопатия	
Семейная средиземноморская лихорадка	Пирин (MEFV)
Семейная меланома	
Женское бесплодие	Фолликулостимулирующий гормон
Женская сексуальная дисфункция	
Фибромиалгия	
Нарушения, связанные с FMR1	
Заживление перелома	
Синдром преждевременного истощения яичников, ассоциированный с ломкой X-хромосомой	
Синдром ломкой X-хромосомы	FMRP
Тремор/атаксия, ассоциированные с синдромом ломкой X-хромосомы	
Атаксия Фридрейха	
Лобно-височная деменция	
Синдром Фринса	
Дефицит галактоцереброзидазы	
Дефицит GALE	Галактоза-эпимераза
Дефицит GALK	Галактокиназа
Галактоземия, связанная с GALT	
Рак желудочно-кишечного тракта	
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	
Болезнь Гоше	Глюкоцереброзидаза
Синдром Жильбера	UDP-глюкуронозилтрансфераза
Мультиформная глиобластома	
Гломерулонефрит	
Глутаровая ацидемия, тип I	Глутарил-СоА-дегидрогеназа
GM2-ганглиозидоз	HEXA, HEXB
Подагра	Уратоксидаза
Реакция "трансплантат против хозяина"	
Дефицит гормона роста	Гормон роста 1/гормон роста 2
Рак головы и шеи, метастатический колоректальный рак	mAb к EGFr
Потеря слуха с началом у взрослых	
Сердечная недостаточность	
Гемохроматоз	Белок HFE
Гемифациальный спазм	
Гемолитико-уремический синдром	mAb к фактору комплемента C5
Гемофилия А	Фактор VIII
Гемофилия А, гемофилия В	Фактор VII

Показание	Терапевтический белок
Гемофилия В	Фактор IX
Гепатит В, гепатит С	Интерферон альфа
HER2 + рак молочной железы, рак желудка	mAb к HER2
Наследственный ангионевротический отек	Ингибитор C1-эстеразы
Наследственная геморрагическая телеангиэктазия	
Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (АТ)	
Наследственный сфероцитоз	
Гнойный гидраденит	
Гомоцистинурия	Цистатионин бета-синтаза
Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия	LDL-рецептор
Синдром Хантера (MPS II)	Идуронат-2-сульфатаза
Болезнь Хантингтона	Хантингтин
Синдром Гурлер (MPS I)	Альфа-L-идуронидаза
Гидролетальный синдром	
Гипералгезия	
Гипербилирубинемия	
Гипергидроз	
Гиперлипидемия	
Гиперметионинемия	Метионаденозилтрансфераза
Гипероксалурия, тип I	Серин-пируват аминотрансфераза
Гипертензия	
Гиперурикемия	
Гипонатриемия	
Гипопаратиреоз	Паратиреоидный гормон
Гипофосфатазия	TNSALP
Идиопатический фиброз легких	
Иминоглицинурия	
Дефицит иммуноглобулина	Иммуноглобулин
Инфекция (аденовирус)	
Инфекция (профилактика сибирской язвы)	
Инфекция (ВК-вирус)	
Инфекция (профилактика Clostridium difficile)	
Инфекция (профилактика лихорадки денге)	
Инфекция (вирус Эпштейна-Барра)	
Инфекция (гепатит D)	

Показание	Терапевтический белок
Инфекция (профилактика болезни Лайма)	
Инфекция (вирус оспы)	
Вакцины против инфекционных болезней	Инфекционный антиген
Воспалительные заболевания сердца	
Бессонница	
Интерстициальный цистит	
Железодефицитная анемия	
Заболевание раздраженного кишечника	
Ишемическая болезнь сердца	
Изовалериановая ацидемия	Дефицит изовалерил-КоА-дегидрогеназы
Болезнь Янского-Бильшовского	
Ювенильная болезнь Баттена	
Ювенильный нейрональный цероидный липофусциноз (JNCL)	
Ювенильный ревматоидный артрит	Ингибиторы TNF-альфа
Болезнь Кеннеди (SBMA)	
Кератоконус	
Болезнь Краббе	Галактоцереброзидаза
Наследственная оптическая нейропатия Лебера	NADH-дегидрогеназа
Лейомиосаркома	
Синдром Леннокса-Гасто	
Синдром Леша-Нихена	Гипоксантинфосфорибозилтрансфераза 1
Лейкоз	
Синдром Ли-Фраумени	TP53
Липома	
Липосаркома	
Рак печени	
Дефицит длинноцепочечной 3-ОН-ацил-КоА-дегидрогеназы	Длинноцепочечная 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназа
Инфекции нижних дыхательных путей	
Дефицит лизосомной кислой липазы	Лизосомная кислая липаза
Дегенерация желтого пятна	
Большое депрессивное расстройство	
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	
Мантийноклеточная лимфома	
Болезнь кленового сиропа	3-Метил-2-оксобутаноатдегидрогеназа
Синдром Марфана	FBN1
Синдром Марото-Лами (MPS VI)	N-Ацетилгалактозамин-4-сульфатаза
Мастоцитоз	
Болезнь Мак-Ардля	Мышечная гликогенфосфорилаза

Показание	Терапевтический белок
Нарушения, связанные с МЕСР2	
Тяжелая неонатальная энцефалопатия, связанная с МЕСР2	
Дефицит среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы	Ацил-КоА-дегидрогеназа
Меланома	mAb к CTLA4
Метахроматическая лейкодистрофия	Арилсульфатаза А
Метастатический колоректальный рак, NSCLC и др.	mAb к VEGF
Дефицит метилмалонил-КоА-мутаза	Метилмалонил-КоА-мутаза
Мигрень	
Нарушения окислительного фосфорилирования в митохондриях	
Синдром Моркио, тип А (MPS IVA)	Галактозо-6-сульфатсульфатаза
Синдром Моркио, тип В (MPS IVB)	Бета-галактозидаза
Рак полости рта и ротоглотки	
Множественный дефицит карбоксилазы	Биотин-метилкротоноил-КоА-карбоксилаза-лигаза
Множественная миелома	
Рассеянный склероз	mAb к VLA-4
Рассеянный склероз	Интерферон бета
Множественная системная атрофия	
Миастения гравис	
Миелофиброз	
Нарколепсия	
Неонатальная бронхолегочная дисплазия	
Неонатальные инфекции	
Нефрит и нефроз	
Нейрофиброматоз, тип 1	NF-1
Заболевания, связанные с нейрональными цероидными липофусцинозами	
Нейтропения	G-CSF
Болезнь Ниманна-Пика, тип А/В	SMPD1
Болезнь Ниманна-Пика, тип С	NPC1
Болезнь Ниманна-Пика, тип С1	
Ноктурия	
Неалкогольное жировое заболевание печени	
Неходжкинская лимфома	mAb к CD20
Немелкоклеточный рак легкого	

Показание	Терапевтический белок
Связанная с Notch-3 церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL)	
Ожирение	
Офтальмопарез	
Запор, вызванный опиоидами	
Дефицит орнитин-транскарбамилазы	Орнитин-транскарбамилаза
Остеоартрит	
Остеопетроз	
Остеопороз	mAb к RANKL
Рак яичника	
Костная болезнь Педжета	Секестосома 1
Боль	
Карцинома поджелудочной железы	
Паническое расстройство	
болезнь Паркинсона	
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия	mAb к фактору комплемента C5
Педикулез головы (головные вши)	
Болезнь Пелицеуса-Мерцбахера	
Обыкновенная пузырчатка	
Язвенная болезнь	
Периферическая нейропатия	
Болезнь Пейрони	
Фенилкетонурия	Фенилаланингидроксилаза
Профилактика пневмококковой инфекции	
Сенсорная атаксическая нейропатия, связанная с POLG	
Поликистоз почек	
Синдром поликистоза яичников	
Истинная полицитемия	
Расстройства, связанные с полимеразой G	
Полиморфная световая сыпь	
Болезнь Помпе	Альфа-глюкозидаза
Поздняя порфирия кожи	Уропорфириногендекарбоксилаза
Постгерпетическая невралгия	
Заболевание после трансплантации органов	
Паучит	
Синдром РРМ-Х	
Синдром Прадера-Вилли	
Презклампсия	
Преждевременная эякуляция	

Показание	Терапевтический белок
Недоношенность и низкая масса тела при рождении	
Первичная цилиарная дискинезия	DNAH5, DNAI1
Первичные гломерулярные заболевания	
Первичный гуморальный иммунодефицит (например, CVID)	Иммуноглобулин
Проктит	
Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (PFIC)	FIC1, BSEP, MDR3
Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия	
Прогрессирующий супрануклеарный паралич	
Пропионовая ацидемия	Пропионил-КоА-карбоксилаза
Рак предстательной железы	
Псориаз	mAb к IL-12 и IL-23
Псориатический артрит	Ингибиторы TNF-альфа
РТТ-1	
Легочная артериальная гипертензия	
Легочная артериальная гипертензия	
Феномен Рейно	
Аномалии рефракции	
Почечно-клеточная карцинома	
Синдром беспокойных ног	
Пигментный ретинит	
Ревматическая болезнь сердца	
Ревматоидный артрит	mAb к интерлейкину-6 (IL-6)
Ревматоидный артрит	Блокатор костимуляции Т-лимфоцитов
Ревматоидный артрит	Ингибитор TNF-альфа
Синдром Романо-Уорда	
Розацеа	
Синдром Санфилиппо, тип А (MPS IIIA)	Гепаран-N-сульфатаза
Синдром Санфилиппо, тип В (MPS IIIB)	N-Ацетил-альфа-D-глюкозаминидаза
Болезнь Сантавуори-Халтиа	
Шизофрения	
Синдром Шницлера	
Склеродермия	
SCN1A	
Судорожные расстройства, связанные с SCN1B	
Дефицит короткоцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы	Бутирил-КоА-дегидрогеназа
Серповидно-клеточное заболевание	Гемоглобин

Показание	Терапевтический белок
Нарушения, связанные с SLC3A1	
Мелкоклеточный рак легкого	
Спинальная мышечная атрофия (СМА), связанная с SMN-1	
Спинальная мышечная атрофия	Белок выживаемости мотонейронов
Плоскоклеточный рак головы и шеи	
Синдром Стиклера	
Рак желудка	
Профилактика инсульта	
Дефицит сурфактанта	
Синовальная саркома	
Системная красная волчанка	Антитело к BAFF
Системный склероз	
Гиперфенилаланинемия с дефицитом тетрагидробиоптерина	Тетрагидробиоптерин
Облитерирующий тромбангиит	
Тромботические нарушения	
Рак щитовидной железы	
Недостаточность TPP1	
Рак трахеи, бронхов, легких	
Атрезия трехстворчатого клапана	
TSC1	
Туберозный склероз, связанный с TSC2	
Сахарный диабет 2 типа	Агонист глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1)
Сахарный диабет 2 типа	Инсулин
Тирозинемия, тип I	Фумарилацетоацетаза
Язвенный колит	
Маточные фиброиды	
Варикозное расширение вен	
Венозная тромбоэмболия	
Дефицит ацил-СоА-дегидрогеназы с очень длинной цепью	Длинноцепочечная ацил-СоА-дегидрогеназа
Болезнь фон Гирке	Глюкозо-6-фосфатаза
Болезнь фон Гиппеля-Линдау	pVHL
Гранулематоз Вегенера	
Болезнь Вильсона	Белок болезни Вильсона
Гипоплазия надпочечников, связанная с X-хромосомой	
Адренолейкодистрофия, связанная с X-хромосомой	
Агаммаглобулинемия, связанная с X-хромосомой	Тирозинкиназа Брутона

[0637] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение используется для предупреждения, лечения и/или излечения субъекта, страдающего от заболевания или нарушения, перечисленных или связанных с белками, перечисленными в **таблицах 1, 2, 3** или **4**. В некоторых вариантах осуществления mRNA кодирует один или более регуляторов трансмембранной проводимости, связанных с кистозным фиброзом (CFTR), аргининосукцинатсинтетазы (ASS1), фактора IX, белков выживаемости мотонейронов 1 (SMN1) или фенилаланингидроксилазы (PAH). В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение используется для предупреждения, лечения и/или излечения субъекта, пораженного любым из: кистозного фиброза, цитруллинемии, гемофилии В, спинальной мышечной атрофии и фенилкетонурии.

ПРИМЕРЫ

[0638] Несмотря на то, что определенные соединения, композиции и способы по настоящему изобретению описаны конкретным образом в соответствии с определенными вариантами осуществления, следующие примеры служат только для иллюстрации соединений по настоящему изобретению и не предназначены для его ограничения.

[0639] Сокращения

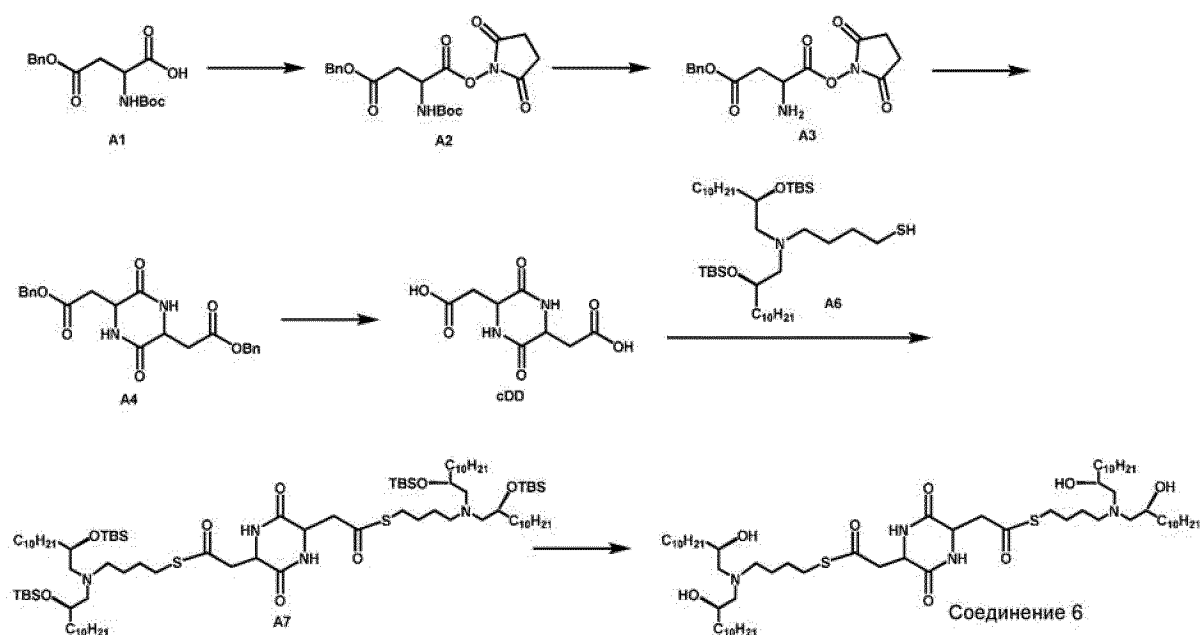
DCM	Дихлорметан
DMAp	4-(Диметиламино)пиридин
DMF	N,N-Диметилформамид
EDCI	N-(3-Диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид
NHS	N-гидроксисукцинимид
к. т.	Комнатная температура
TBS	трет-Бутилдиметилсилил

THF

Тетрагидрофуран

Пример 1. Общая процедура синтеза соединений формулы А

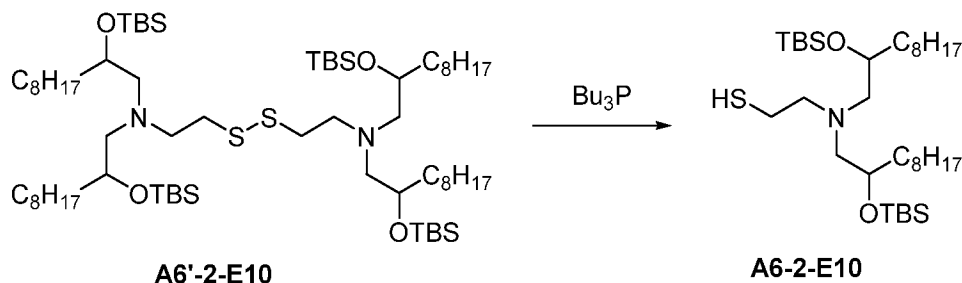
[0640] Соединения, описанные в данном документе, могут быть получены в соответствии с иллюстративными процедурами синтеза, описанными в данном документе, в том числе показанными на **схеме 1** в отношении соединения **6**.

Схема 1**Пример 2. Иллюстративный синтез соединений, представляющих собой липид на основе тиоэфира cDD**

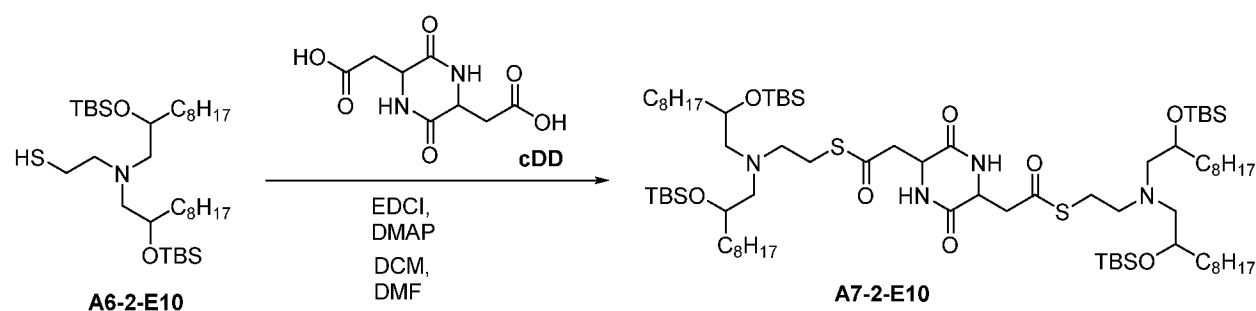
[0641] Получали липиды на основе тиоэфира cDD, включая соединения 1, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 20 и 21.

Соединение 1

[0642] Иллюстративный синтез согласно **схеме С** может использоваться для получения тиоэфиров, таких как соединение **1**.



[0643] Предшественник, представляющий собой димерный тиол (**A6'-2-E10**; 200 мг), обрабатывали с помощью восстановителя PBu_3 (2 часа при комнатной температуре) с получением мономерного тиола **A6-2-E10**, который применяли на следующей стадии без очистки.



[0644] Неочищенный тиол **A6-2-E10** затем обрабатывали с помощью **cDD** (37 мг) с применением EDCI/DMAP в DCM/DMF с получением защищенного липида **A7-2-E10**. Удаление защитной группы липида **A7-2-E10** с помощью HF в пиридине может обеспечивать получение **соединения 1** (20 мг; выход 9%).

Пример 3. Иллюстративное удаление защитной группы для синтеза соединения 39, представляющего собой липид на основе сложного эфира cDD

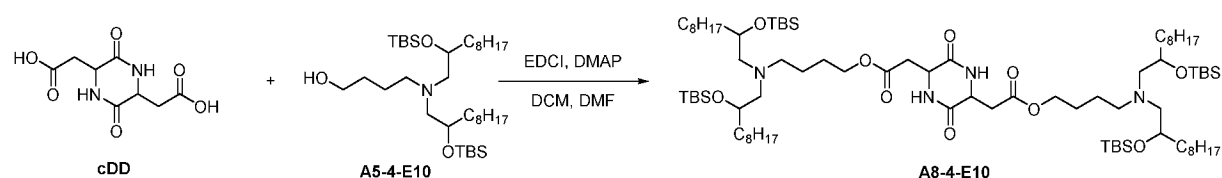


[0645] Иллюстративное удаление защитной группы защищенного катионного липида **A8-4-E14** на основе сложного эфира cDD осуществляли с помощью HF в пиридине (к. т.; 1 сутки) с получением требуемого соединения **39**, представляющего собой катионный липид на основе сложного эфира cDD (100 мг; выход 68%).

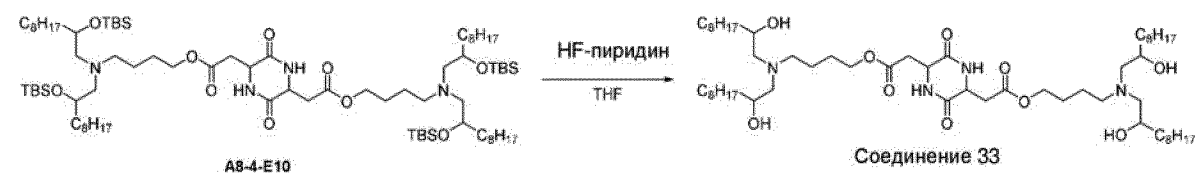
Пример 4. Иллюстративный синтез липидов на основе сложного эфира cDD

[0646] В дополнение к соединению **39** получали соединение **33**, представляющее собой липид на основе сложного эфира cDD.

[0647] Иллюстративный синтез согласно **схеме С** применяли для получения соединения **33**.



[0648] Дикислоту **cDD** (35 мг) объединяли с защищенным спиртом **A5-4-E10** с применением EDCI/DMAP в DCM/DMF (к. т.; 1 сутки) с получением защищенного липида **A8-4-E10** (185 мг; выход 84%).



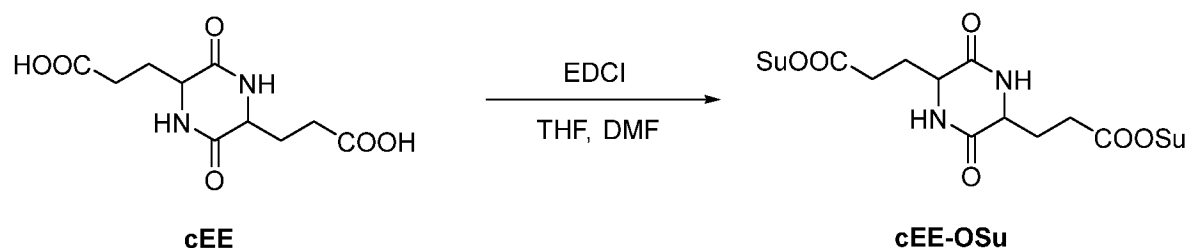
[0649] Защищенный липид **A8-4-E10** (185 мг) обрабатывали с помощью HF в пиридине/THF (к. т.; 1 сутки) с получением требуемого соединения **33**, представляющего собой липид на основе сложного эфира cDD (120 мг; 94%).

Пример 5. Иллюстративный синтез липидов на основе тиоэфира сЕЕ

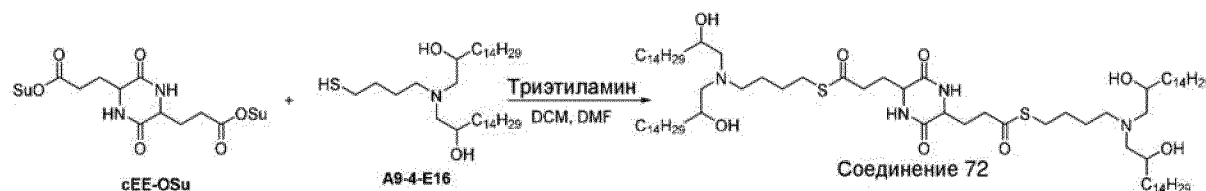
[0650] Также получали липиды на основе тиоэфира сЕЕ, включая соединения 63, 66, 69, 72 и 75.

Соединение 72

[0651] Иллюстративный синтез согласно **схеме В** применяли для получения тиоэфиров, таких как соединение **72**.

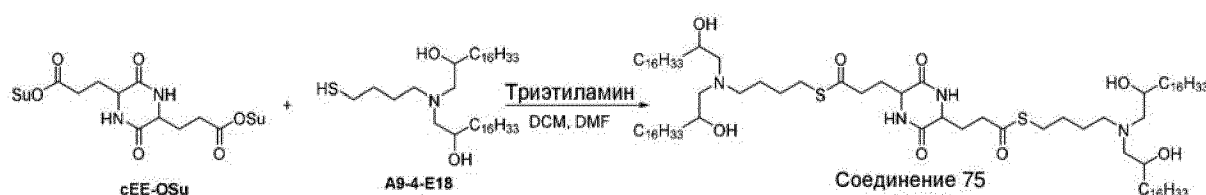


[0652] Дикислоту **cEE** обрабатывали с помощью NHS и EDCI в THF/DMF (к. т.; 1 сутки) с получением **cEE-OSu** с выходом 85%.



[0653] Активированное промежуточное соединение **cEE-OSu** (500 мг) обрабатывали с помощью 1,3 г тиола **A9-4-E16** (триметиламин в DCM/DMF; от 0°C до к. т. в течение ночи) с получением требуемого соединения **72**, представляющего собой липид на основе cEE (84 мг).

Соединение 75



[0654] Процедуру, применяемую для получения соединения **72**, адаптировали для получения соединения **75**, представляющего собой липид на основе cEE (70 мг), посредством применения тиола **A9-4-E16**.

[0655] Данная процедура также может использоваться для получения других липидов на основе тиоэфира, как показано в **таблице Q**.

Таблица Q. Иллюстративные липиды

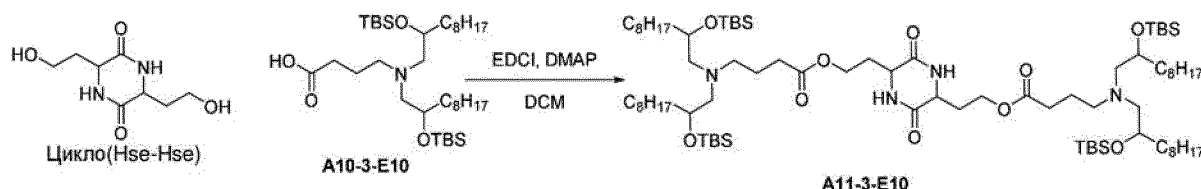
Целевой продукт	Тиол	Условия	Загрузка
Соединение 74	 A9-3-E18	DCM, DMF от 0°C до к. т., в течение ночи	cEE-OSu: 600 мг Тиол: 1,7 г

Пример 6. Иллюстративный синтез липидов на основе гомосерина (cHse)

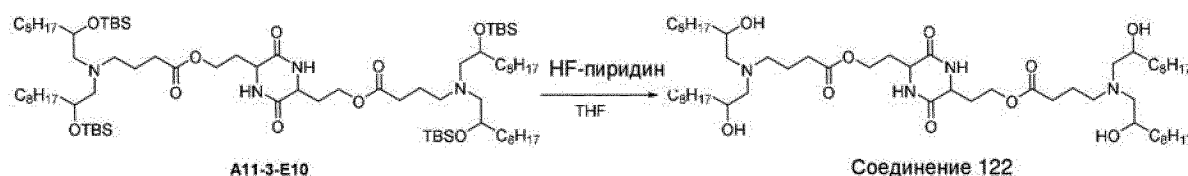
[0656] Также получали липиды на основе гомосерина (cHse), включая соединения 121-129, 131-132, 134-135 и 140.

Соединение 122

[0657] Иллюстративный синтез согласно **схеме D** применяли для получения липидов на основе cHse, таких как соединение **122**.

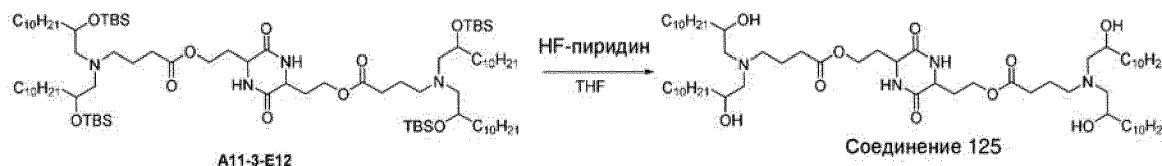


[0658] 100 мг исходного материала цикло(Hse-Hse), представляющего собой диспирт, обрабатывали с помощью защищенной карбоновой кислоты **A10-3-E10** (EDCI/DMAP в DCM; к. т.; в течение ночи) с получением защищенного липида на основе cHse **A11-3-E10** (631 мг; выход 73%).



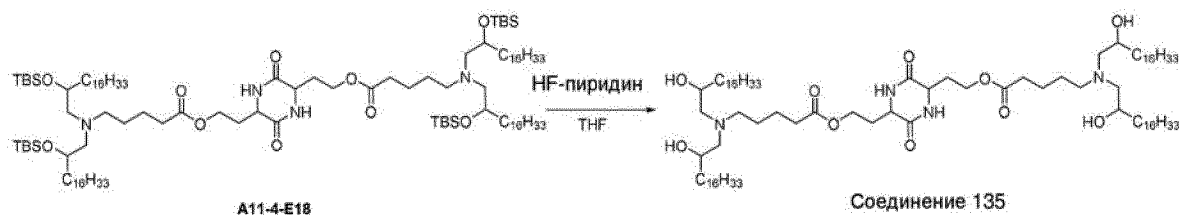
[0659] Промежуточное соединение **A11-3-E10** (621 мг) обрабатывали с помощью HF в пиридине (к. т.; в течение ночи) с получением требуемого соединения **122** (326 мг; выход 77%).

Соединение 125

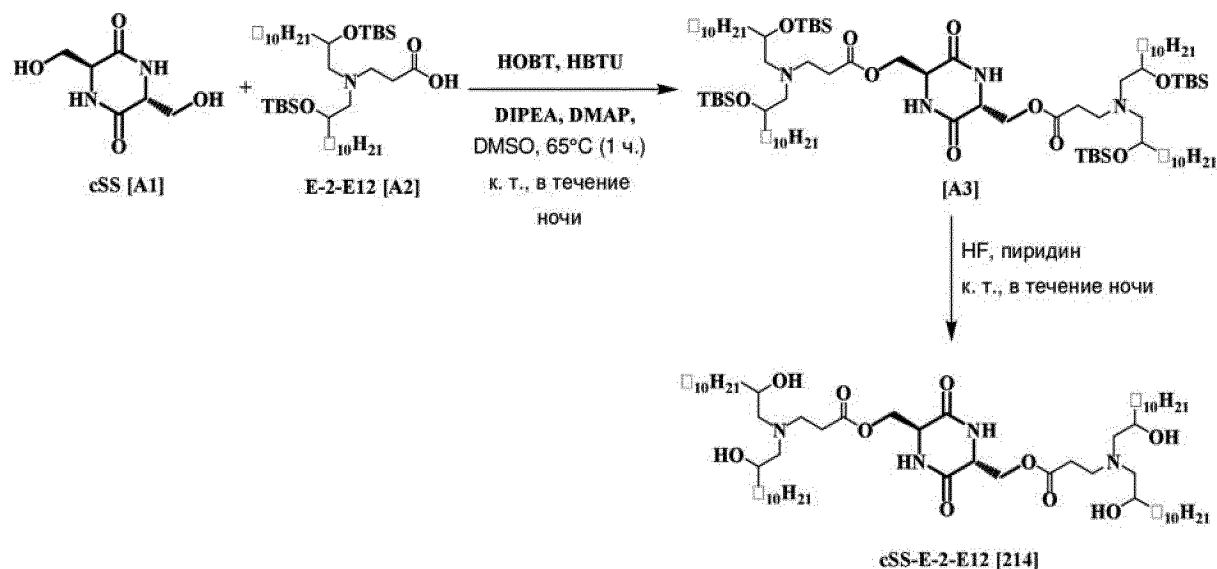


[0660] Удаление защитной группы защищенного липида **A11-3-E12** (1,40 г) с помощью HF/пиридин (к. т.; в течение ночи) обеспечивало получение соединения **125** (353 мг; выход 36%).

Соединение 135



[0661] Удаление защитной группы защищенного липида **A11-4-E18** (106 мг) с помощью HF/пиридин (к. т.; в течение ночи) обеспечивало получение соединения **135** (106 мг; выход 41%).

Пример 7. Иллюстративный синтез липидов на основе серина (сSS)**Синтез сSS-E-2-E12 [214]:**

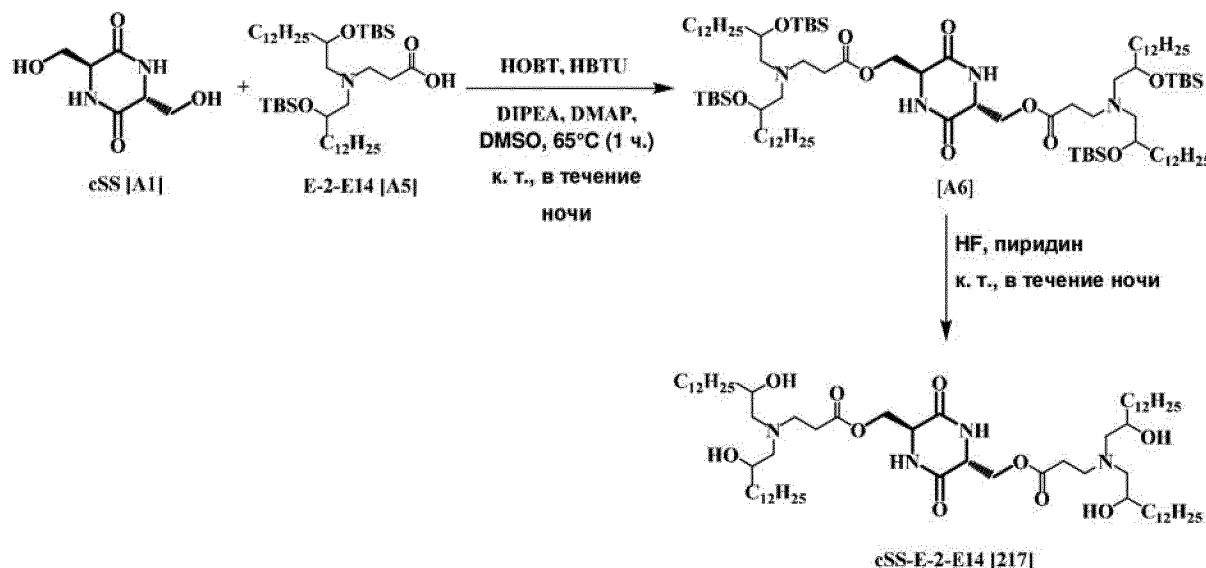
[0662] К сSS [A1] (0,1 г, 0,57 ммоль) и E-2-E12 [A2] (0,98 г, 1,44 ммоль) в DMSO (10 мл) добавляли HOBt (0,23 г, 1,72 ммоль), HBTU (0,65 г, 1,72 ммоль) и DMAP (0,02 г, 0,172 ммоль) с последующим медленным добавлением DIPEA (1,0 мл, 5,75 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 1 часа и продолжали перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь затем разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали солевым раствором (3 x 50 мл). После высушивания над безводным Na₂SO₄ органический слой выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: 0,2–0,5% MeOH в DCM) с получением соединения [A3] в виде светло-желтого масла (0,60 г, 69%). Выделение соединения [A3] подтверждали на основе анализа MS.

[0663] Соединение A3 (0,2 г, 0,132 ммоль) затем растворяли в 4 мл сухого THF в пластиковом сцинтиляционном флаконе объемом 20 мл, оснащенный тефлоновой магнитной мешалкой. Затем раствор охлаждали до 0°C с применением ледяной бани. HF/пиридин (70% вес/вес, 0,55 мл) добавляли по каплям в реакционную смесь и продолжали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до 5°C и гасили с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия, пока значение pH не достигало ~8-9. Смеси переносили в делительную воронку и экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 15 мл). Органические слои объединяли,

промывали с помощью солевого раствора (1 x 10 мл), высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали с получением грязно-желтого масла. Данное неочищенное масло подвергали очистке с помощью Combi-flash с применением колоночной хроматографии на силикагеле с массой 12 г, размером частиц 50 мкм (элюент: 2,0–5,0% MeOH в DCM). Очищенный продукт cSS-E-2-E12 [214] получали в виде бесцветного масла (80 мг, 57%).

[0664] Анализ ESI-MS: рассчитанное значение для $C_{60}H_{117}N_4O_{10}$, $[M+H] = 1053,88$, наблюдаемое = 1053,80.

Синтез cSS-E-2-E14 [217]:

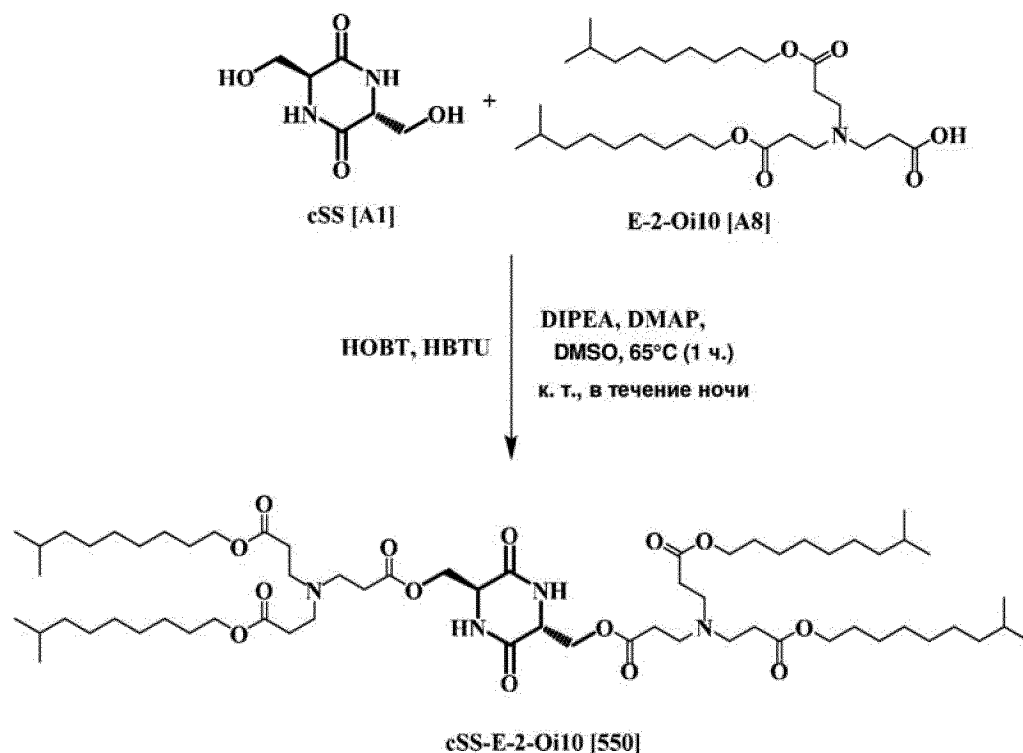


[0665] К раствору cSS [A1] (0,1 г, 0,57 ммоль) и E-2-E14 [A5] (0,94 г, 1,26 ммоль) в DMSO (10 мл) добавляли HOBt (0,23 г, 1,72 ммоль), HBTU (0,65 г, 1,72 ммоль) и DMAP (0,02 г, 0,172 ммоль) с последующим медленным добавлением DIPEA (1,0 мл, 5,75 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 1 часа и продолжали перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали солевым раствором (3 x 50 мл). После высушивания над безводным Na_2SO_4 органический слой выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: 0,2–0,5% MeOH в DCM) с получением соединения [A6] в виде масла бледно-желтого цвета (0,56 г, 60%). Выделение соединения [A6] подтверждали на основе анализа MS.

[0666] Затем соединение **A6** (0,175 г, 0,108 ммоль) растворяли в 4 мл сухого THF в пластиковом сцинтиляционном флаконе объемом 20 мл, оснащенном тефлоновой магнитной мешалкой. Затем раствор охлаждали до 0°C с применением ледяной бани. HF/пиридин (70% вес/вес, 0,55 мл) добавляли по каплям в реакционную смесь и продолжали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до 5°C и гасили с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия, пока значение pH не достигало ~8-9. Смеси переносили в делительную воронку и экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 15 мл). Органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 10 мл), высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали с получением грязно-желтого масла. Данное неочищенное масло подвергали очистке с помощью Combi-flash с применением колоночной хроматографии на силикагеле с массой 12 г, размером частиц 50 мкм (элюент: 2,0–5,0% MeOH в DCM). Очищенный продукт cSS-E-2-E14 [**217**] получали в виде бесцветного масла (50 мг, 40%).

[0667] Анализ ESI-MS: рассчитанное значение для C₆₈H₁₃₃N₄O₁₀, [M+H] = 1166,0, наблюдаемое = 1166,0.

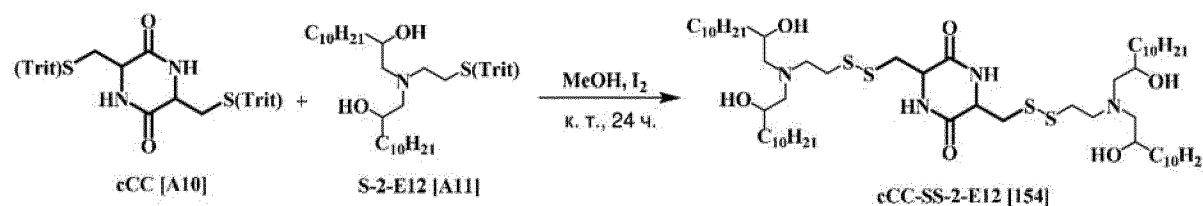
Синтез cSS-E-2-Oi10 [**550**]:



[0668] К раствору cSS [A1] (0,1 г, 0,575 ммоль) и E-2-Oi10 [A8] (0,65 г, 1,26 ммоль) в DMSO (8 мл) добавляли HOBt (0,23 г, 1,72 ммоль), HBTU (0,65 г, 1,72 ммоль) и DMAP (0,02 г, 0,172 ммоль) с последующим медленным добавлением DIPEA (1,0 мл, 5,75 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 1 часа и продолжали перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь затем разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали солевым раствором (3 x 50 мл). После высушивания над безводным Na₂SO₄ органический слой выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: 1,0–2,0% MeOH в DCM) с получением соединения cSS-E-2-Oi10 [9] в виде масла бледно-желтого цвета (0,25 г, 37%). Выделение соединения **550** подтверждали на основе анализа MS.

[0669] Анализ ESI-MS: рассчитанное значение для C₆₄H₁₁₇N₄O₁₄, [M+H] = 1165,8, наблюдаемое = 1167,9.

Синтез cCC-SS-2-E10 [154]:



[0670] Защищенный тритилом циклический цистин cCC [A10] (60 мг, 0,087 ммоль) и S-2-E12 [A11] (180 мг, 0,261 ммоль) в сухом метаноле (10 мл) добавляли по каплям к быстро перемешиваемому раствору йода (221 мг, 0,87 ммоль) в сухом метаноле при 0°C в течение 1 ч. и затем продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 1 н. раствора Na₂S₂O₃ (5 мл), пока не получали почти бесцветный раствор. Реакционную смесь выпаривали, чтобы избавиться от метанола, и затем экстрагировали с помощью этилацетата (2 x 25 мл). Объединенный слой EtOAc дополнительно промывали с помощью 0,1 н. Na₂S₂O₃ (10 мл). После высушивания над безводным Na₂SO₄ органический слой выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: 1,0–3,0% MeOH в DCM) с получением соединения **154** в виде светло-коричневого масла (69,7 мг, 72%). Выделение соединения cCC-SS-2-E12 [154] подтверждали на основе анализа MS.

[0671] Анализ ESI-MS: рассчитанное значение для $C_{58}H_{116}N_4O_6S_4 \cdot Na^+$, $[M+Na^+] = 1115,77$, наблюдаемое = 1115,50.

Пример 8. Иллюстративные способы получения липидных наночастиц

[0672] Катионные липиды, описанные в данном документе, могут использоваться в получении липидных наночастиц в соответствии со способами, известными из уровня техники. Например, подходящие способы включают способы, описанные в публикации международной заявки на патент № WO 2018/089801, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0673] Один иллюстративный способ составления липидных наночастиц представляет собой способ А из WO 2018/089801 (см., например, пример 1 и фигуру 1 из WO 2018/089801). Способ А («А») относится к традиционному способу инкапсуляции mRNA путем смешивания mRNA со смесью липидов без предварительного образования сначала липидных наночастиц из липидов. В иллюстративном способе раствор липида в этаноле и водный забуференный раствор mRNA получали по отдельности. Раствор смеси липидов (катионного липида, липидов-хелперов, цвиттер-ионных липидов, PEG-липидов и т. д.) получали путем растворения липидов в этаноле. Раствор mRNA получали посредством растворения mRNA в цитратном буфере. Затем обе смеси нагревали до 65°C перед смешиванием. Затем данные два раствора смешивали с помощью насосной системы. В некоторых случаях два раствора смешивали с помощью системы с шестеренчатым насосом. В определенных вариантах осуществления два раствора смешивали с помощью «Т»-образного тройника (или «Y»-образного тройника). Затем смесь очищали посредством диафильтрации с применением процесса TFF. Полученный состав концентрировали и хранили при 2–8°C до дальнейшего использования.

[0674] Второй иллюстративный способ составления липидных наночастиц представляет собой способ В из WO 2018/089801 (см., например, пример 2 и фигуру 2 из WO 2018/089801). Способ В («В») относится к способу инкапсуляции матричной РНК (mRNA) посредством смешивания предварительно образованных липидных наночастиц с mRNA. Спектр различных условий, таких как различные значения температуры (т. е. нагревание или отсутствие нагревания смеси), буферы и концентрации, может применяться в способе В. В иллюстративном способе липиды, растворенные в этаноле и

цитратном буфере, смешивали с помощью насосной системы. Немедленное смешивание двух потоков приводило к образованию пустых липидных наночастиц, что представляло собой процесс самосборки. Полученная составленная смесь представляла собой пустые липидные наночастицы в цитратном буфере, содержащем спирт. Затем состав подвергали процессу очистки TFF, где происходила замена буфера. Полученную суспензию, представляющую собой предварительно образованные пустые липидные наночастицы, затем смешивали с mRNA с помощью насосной системы. В случае некоторых катионных липидов нагревание раствора после смешивания приводило к получению более высокой процентной доли липидных наночастиц, содержащих mRNA, и более высокому общему выходу mRNA.

[0675] Составы на основе липидных наночастиц из **таблицы R** получали посредством осуществления **способа В**. Все составы на основе липидных наночастиц содержали mRNA, кодирующую белок, представляющий собой орнитинтранскарбамилазу (mRNA hOTC), и липиды (катионный липид: DMG-PEG2000; холестерин: DOPE или DEPE) в мол. % соотношениях, представленных в таблице R.

Таблица R. Иллюстративные составы на основе липидных наночастиц для внутривенного введения

Соединение, представляющее собой катионный липид	Композиция (мол. %) (катионный липид: DMG-PEG2000; холестерин: липид-хелпер)	Липид-хелпер	N/P	Размер (нм)	PDI	Инкапсуляция %
3	40:3:25:32	DOPE	4	114	0.15	87
6	40:3:25:32	DEPE	4	120	0.17	92
9	40:3:27:30	DEPE	4	166	0.21	71
33	40:3:25:32	DOPE	4	103	0.16	93
39	40:3:25:32	DEPE	4	155	0.17	93
121	40:3:25:32	DOPE	4	103	0.19	82
124	40:3:25:32	DOPE	4	112	0.21	81
122	40:3:27:30	DOPE	4	119	0.16	83
125	40:3:25:32	DEPE	4	116	0.11	98
123	40:3:27:30	DOPE	4	109	0.19	67
126	40:3:27:30	DOPE	4	122	0.17	81

[0676] Составы на основе липидных наночастиц из **таблицы S** получали посредством либо способа A, либо способа B. Каждый состав содержал mRNA, кодирующую белок, представляющий собой люциферазу светлячка (mRNA FFL), и липиды (катионный липид: DMG-PEG2000; холестерин: DOPE) в мол. % соотношениях, представленных в **таблице S**.

Таблица S. Иллюстративные составы на основе липидных наночастиц для внутритрахеального введения

Соединение, представляющее собой катионный липид	Способ	Композиция (мол. %) (катионный липид: DMG-PEG2000; холестерин: DOPE)	N/P	Размер (нм)	PDI	Инкапсуляция %
9	B	40:5:25:30	4	116	0.16	80
122	B	40:5:25:30	4	131	0.20	65
550	A	40:5:25:30	4	118	0.10	81

Пример 9. Экспрессия hOTC *in vivo* у мышей CD1

[0677] Внутривенное (IV) введение составов на основе липидных наночастиц, содержащих катионный липид и mRNA hOTC (**таблица R**), использовали с целью исследования доставки mRNA и результирующей экспрессии белка hOTC. Самцы мышей CD1 в возрасте 6–8 недель в хвостовую вену получали однократную болюсную инъекцию составов LNP в дозе, составляющей 1 мг/кг. Мышей подвергали эвтаназии и перфузии солевым раствором через 24 часа после введения. Собирали ткань печени и измеряли уровни экспрессии белка hOTC в гомогенате печени посредством ELISA. Как показано на **фигуре 1**, катионные липиды, описанные в данном документе, были эффективными в отношении доставки mRNA *in vivo* и приводили к экспрессии белка, кодируемого доставленной mRNA.

Пример 10. Доставка mRNA FFL путем внутритрахеального введения

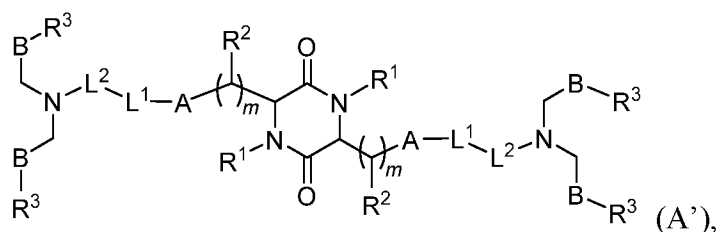
[0678] Составы на основе липидных наночастиц, содержащие mRNA FFL из **таблицы S**, вводили самцам мышей CD1 (в возрасте 6–8 недель), находящимся под анестезией, путем однократного внутритрахеального аэрозольного введения с помощью

Microsprayer® (50 мкл/животное). Внутритрахеальное аэрозольное введение с помощью Microsprayer® представляет собой подходящую модель легочной доставки посредством распыления. Через примерно 24 часа после введения дозы животным вводили люциферин в дозе 150 мг/кг (60 мг/мл) посредством внутрибрюшинной инъекции в объеме 2,5 мл/кг. Через 5–15 минут получали изображения всех животных с применением системы визуализации IVIS с целью измерения продуцирования люциферазы в легком. На **фигуре 2** показано, что липидные наночастицы, содержащие катионные липиды, описанные в данном документе, также являются эффективными в отношении доставки mRNA в легкое, основанной на положительной люциферазной активности.

[0679] Несмотря на то, что определенные соединения, композиции и способы по настоящему изобретению описаны конкретным образом в соответствии с определенными вариантами осуществления, описанные примеры служат только для иллюстрации соединений по настоящему изобретению и не предназначены для его ограничения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Катионный липид, характеризующийся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой H или C_1 – C_6 алифатическую группу;

каждый m независимо представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 4;

каждый A независимо представляет собой ковалентную связь или арилен;

каждый L^1 независимо представляет собой сложноэфирную, тиоэфирную, дисульфидную или ангидридную группу;

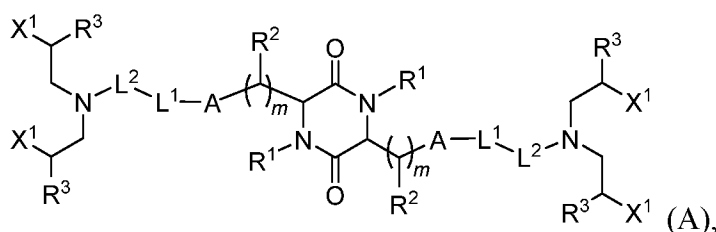
каждый L^2 независимо представляет собой C_2 – C_{10} алифатическую группу;

каждый B независимо представляет собой $-CHX^1-$ или $-CH_2CO_2-$;

каждый X^1 независимо представляет собой H или OH; и

каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу.

2. Катионный липид по п. 1, характеризующийся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой H или C_1 – C_6 алифатическую группу;

каждый m независимо представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 4;

каждый A независимо представляет собой ковалентную связь или арилен;

каждый L^1 независимо представляет собой сложноэфирную, тиоэфирную, дисульфидную или ангидридную группу;

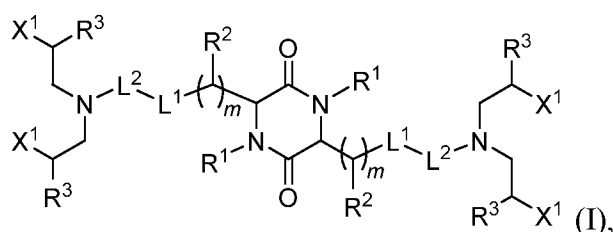
каждый L^2 независимо представляет собой C_2 – C_{10} алифатическую группу;

каждый X^1 независимо представляет собой H или OH ; и

каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу.

3. Катионный липид по п. 1 или п. 2, где каждый A независимо представляет собой ковалентную связь или фенилен.

4. Катионный липид по любому из пп. 1–3, характеризующийся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Катионный липид по любому из пп. 1–4, где каждый R^1 представляет собой H .

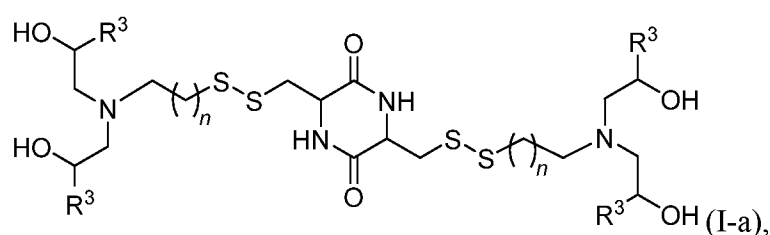
6. Катионный липид по любому из пп. 1–5, где каждый R^2 независимо представляет собой H или C_1 – C_6 алкил.

7. Катионный липид по любому из пп. 1–6, где каждый L^2 независимо представляет собой C_2 – C_{10} алкилен.

8. Катионный липид по любому из пп. 1–7, где каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алкил, C_6 – C_{20} алкенил или C_6 – C_{20} алкинил.

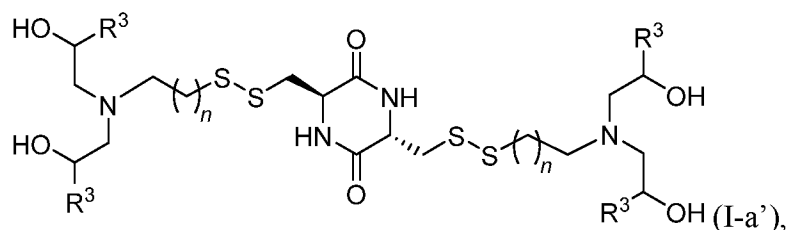
9. Катионный липид по п. 8, где указанный R^3 содержит заместитель, который представляет собой $-O-C(O)R'$ или $-C(O)-OR'$, где R' представляет собой C_1 – C_{16} алкил.

10. Катионный липид по любому из пп. 1—9, где каждый X^1 представляет собой OH.
11. Катионный липид по любому из пп. 1—10, где каждый m равняется 1.
12. Катионный липид по любому из пп. 1—10, где каждый m равняется 2.
13. Катионный липид по любому из пп. 1—10, где каждый m равняется 3.
14. Катионный липид по любому из пп. 1—10, где каждый m равняется 4.
15. Катионный липид по п. 11, характеризующийся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый n независимо представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 9.

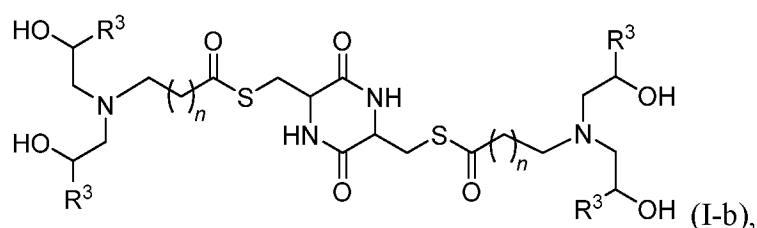
16. Катионный липид по п. 15, характеризующийся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

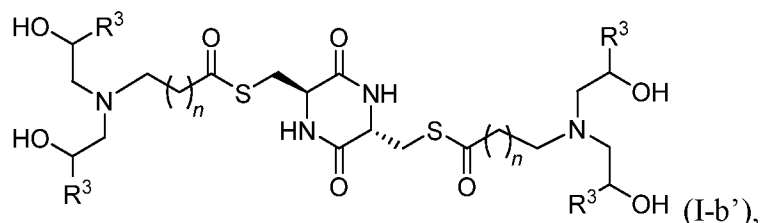
17. Катионный липид по п. 15 или п. 16, где (i) каждый n равняется 1; (ii) каждый n равняется 2; или (iii) каждый n равняется 3.

18. Катионный липид по п. 11, характеризующийся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый n представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 9.

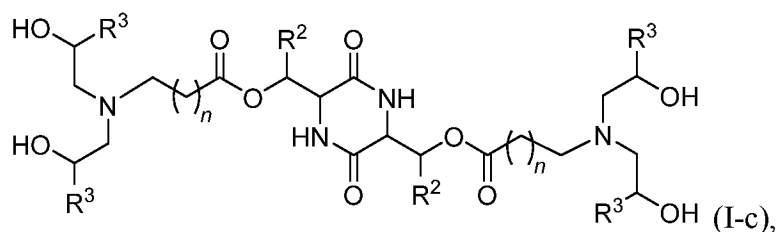
19. Катионный липид по п. 18, характеризующийся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

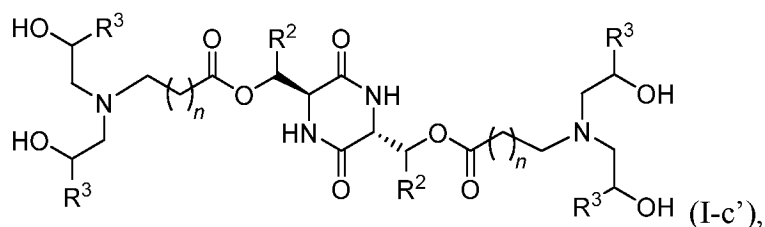
20. Катионный липид по п. 18 или п. 19, где (i) каждый n равняется 1; (ii) каждый n равняется 2; или (iii) каждый n равняется 3.

21. Катионный липид по п. 11, характеризующийся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый n представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 9; и каждый R^2 независимо представляет собой H или CH_3 .

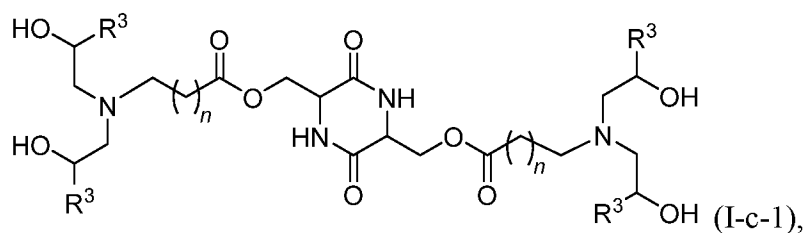
22. Катионный липид по п. 21, характеризующийся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

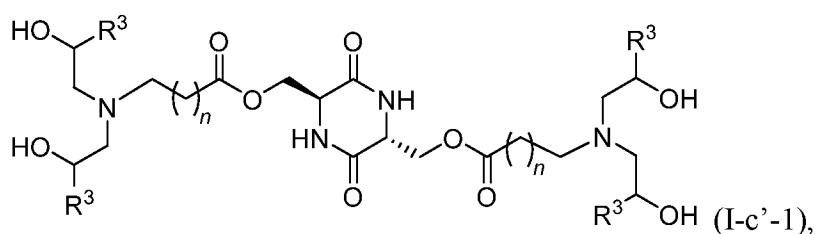
23. Катионный липид по п. 21 или п. 22, где каждый R^2 представляет собой H.

24. Катионный липид по п. 23, характеризующийся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

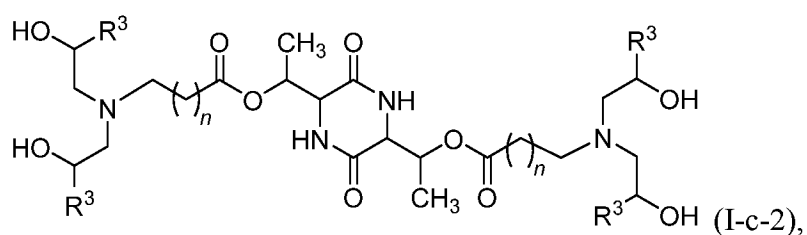
25. Катионный липид по п. 23 или п. 24, характеризующийся следующей структурой:



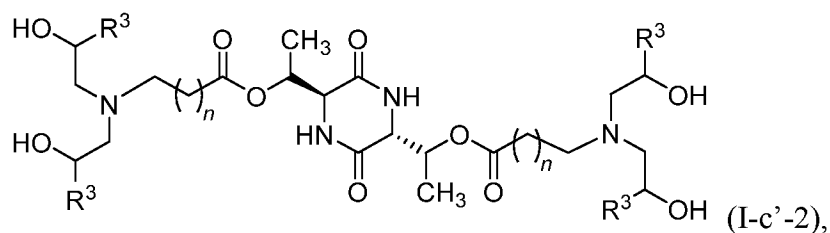
или его фармацевтически приемлемая соль.

26. Катионный липид по п. 21 или п. 22, где каждый R^2 представляет собой CH_3 .

27. Катионный липид по п. 26, характеризующийся следующей структурой:



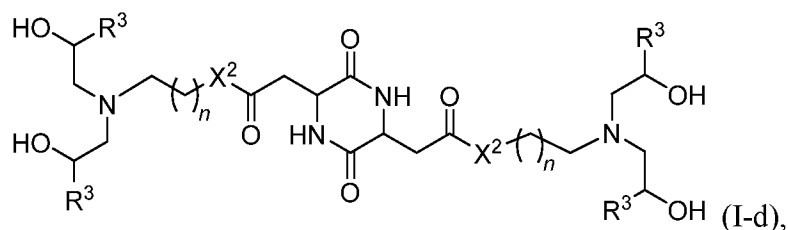
или его фармацевтически приемлемая соль, где необязательно катионный липид характеризуется следующей структурой:



или представляет собой соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

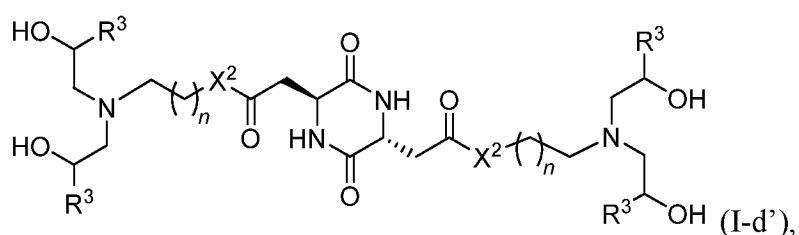
28. Катионный липид по любому из пп. 21—27, где (i) каждый n равняется 1; (ii) каждый n равняется 2; или (iii) каждый n равняется 3.

29. Катионный липид по п. 11, характеризующийся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый n независимо представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 9; и каждый X^2 независимо представляет собой O или S.

30. Катионный липид по п. 29, характеризующийся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

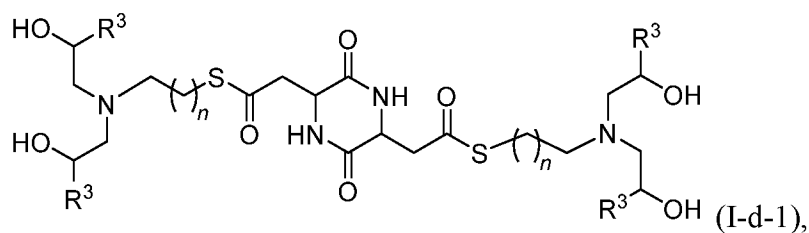
31. Катионный липид по п. 29 или п. 30, где каждый n равняется 1.

32. Катионный липид по п. 29 или п. 30, где каждый n равняется 2.

33. Катионный липид по п. 29 или п. 30, где каждый n равняется 3.

34. Катионный липид по любому из пп. 29—33, где каждый X^2 представляет собой S.

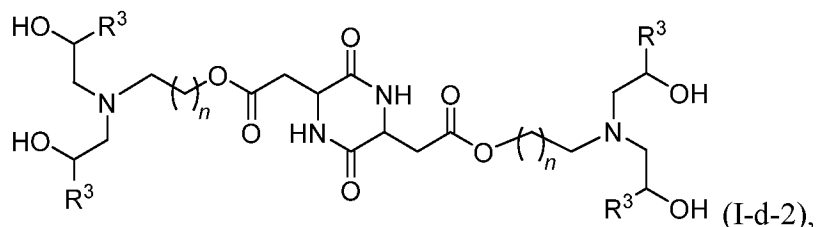
35. Катионный липид по п. 34, характеризующийся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

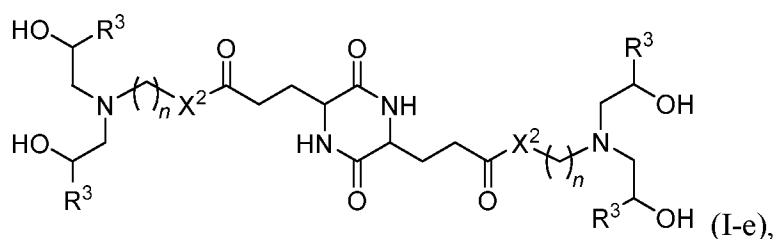
36. Катионный липид по любому из пп. 29—33, где каждый X^2 представляет собой O.

37. Катионный липид по п. 36, характеризующийся следующей структурой:



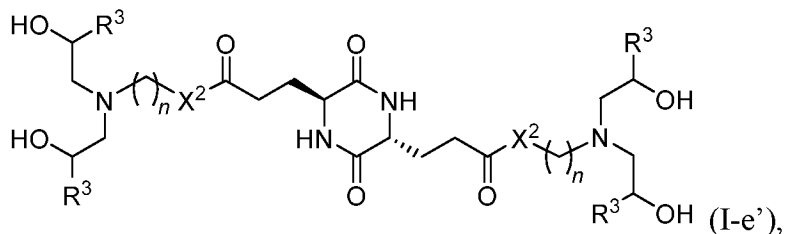
или его фармацевтически приемлемая соль.

38. Катионный липид по п. 12, характеризующийся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый n независимо представляет собой целое число, имеющее значение от 2 до 10; и каждый X^2 независимо представляет собой O или S.

39. Катионный липид по п. 38, характеризующийся следующей структурой:

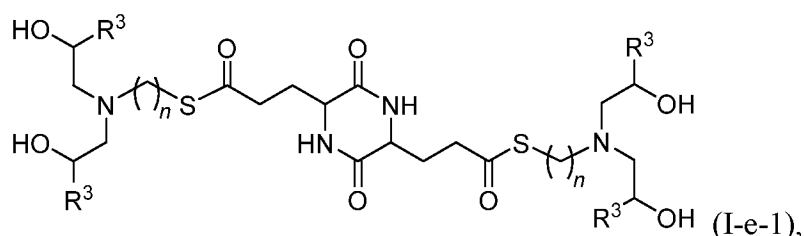


или его фармацевтически приемлемая соль.

40. Катионный липид по п. 38 или п. 39, где каждый n равняется 2.

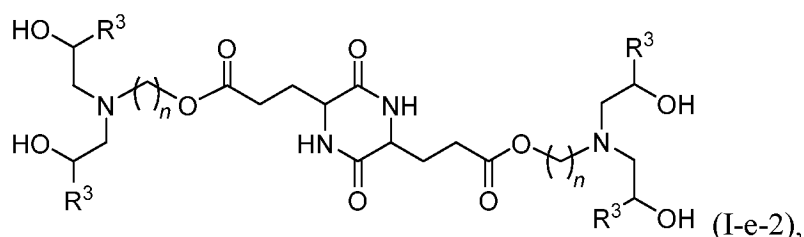
41. Катионный липид по п. 38 или п. 39, где каждый n равняется 3.

42. Катионный липид по п. 38 или п. 39, где каждый n равняется 4.
43. Катионный липид по любому из пп. 38—42, где каждый X^2 представляет собой S.
44. Катионный липид по п. 43, характеризующийся следующей структурой:



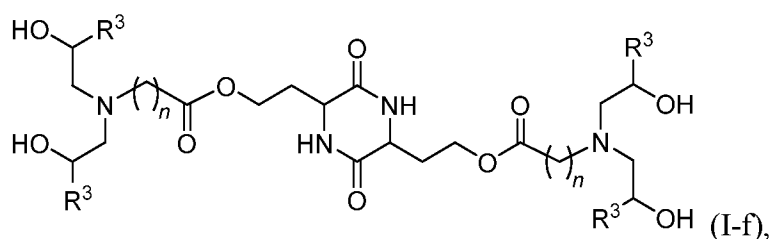
или его фармацевтически приемлемая соль.

45. Катионный липид по любому из пп. 38—42, где каждый X^2 представляет собой O.
46. Катионный липид по п. 45, характеризующийся следующей структурой:



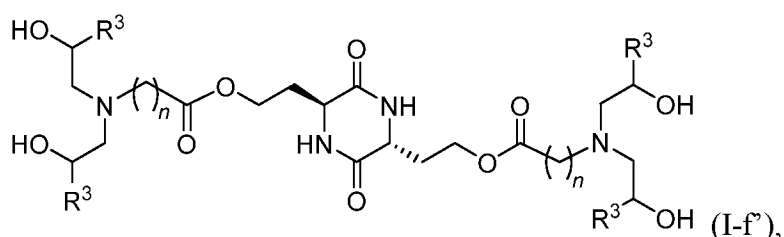
или его фармацевтически приемлемая соль.

47. Катионный липид по п. 12, характеризующийся следующей структурой:



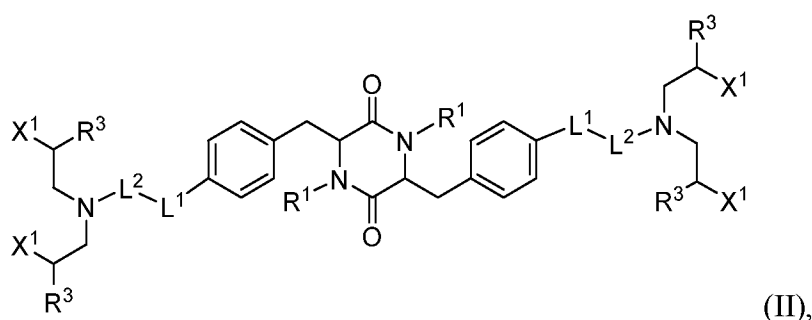
или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый n независимо представляет собой целое число, имеющее значение от 2 до 10.

48. Катионный липид по п. 47, характеризующийся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

49. Катионный липид по п. 47 или п. 48, где каждый n равняется 2.
50. Катионный липид по п. 47 или п. 48, где каждый n равняется 3.
51. Катионный липид по п. 47 или п. 48, где каждый n равняется 4.
52. Катионный липид по любому из пп. 1—51, где каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алифатическую группу.
53. Катионный липид по любому из пп. 1—3, характеризующийся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый R^1 независимо представляет собой H или C_1 – C_6 алифатическую группу;

каждый L^1 независимо представляет собой сложноэфирную, тиоэфирную, дисульфидную или ангидридную группу;

каждый L^2 независимо представляет собой C_2 – C_{10} алифатическую группу;

каждый X^1 независимо представляет собой H или OH; и

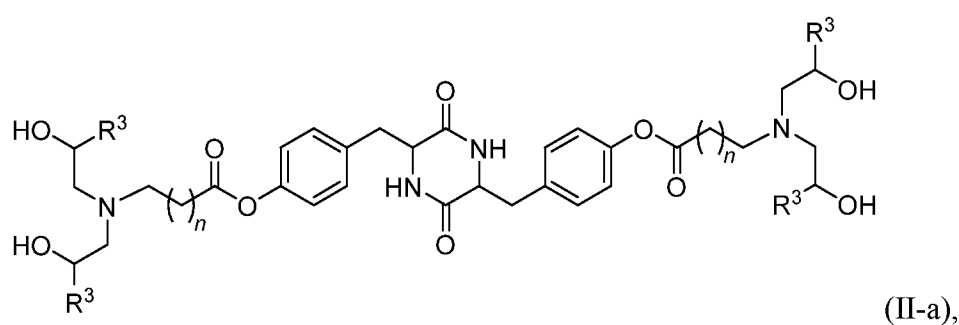
каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу.

54. Катионный липид по п. 53, где каждый R^1 независимо представляет собой H или C_1 – C_6 алкил.

55. Катионный липид по п. 53 или п. 54, где каждый R^1 представляет собой H.

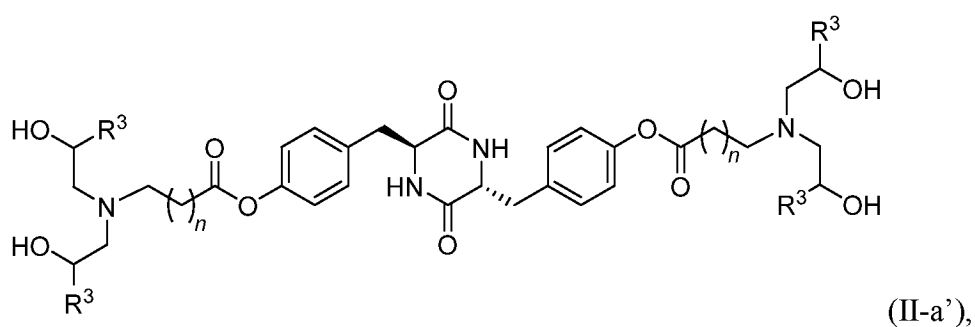
56. Катионный липид по любому из пп. 53—55, где каждый X^1 представляет собой OH.

57. Катионный липид по любому из пп. 53—56, характеризующийся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый n представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 9.

58. Катионный липид по п. 57, характеризующийся следующей структурой:

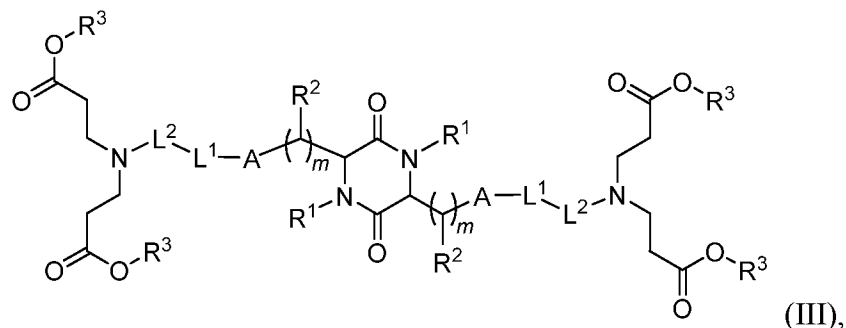


или его фармацевтически приемлемая соль.

59. Катионный липид по п. 57 или п. 58, где каждый n равняется 2.

60. Катионный липид по любому из пп. 53—59, где каждый R^3 независимо представляет собой C_8 — C_{20} алифатическую группу.

61. Катионный липид по п. 1, характеризующийся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой H или C_1 – C_6 алифатическую группу;

каждый m независимо представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 4;

каждый А независимо представляет собой ковалентную связь или арилен;

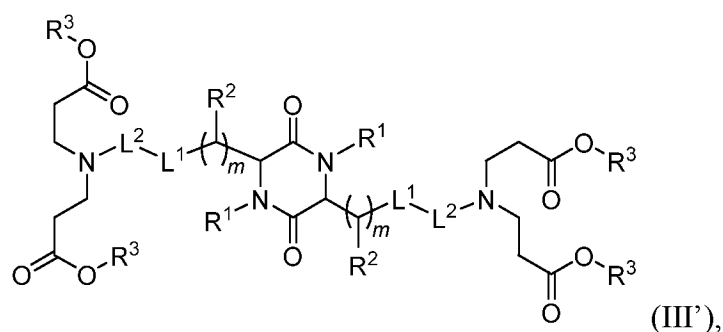
каждый L^1 независимо представляет собой сложноэфирную, тиоэфирную, дисульфидную или ангидридную группу;

каждый L^2 независимо представляет собой C_2 – C_{10} алифатическую группу;

каждый R³ независимо представляет собой C₆–C₃₀алифатическую группу.

62. Катионный липид по п. 60, где каждый А независимо представляет собой ковалентную связь или фенилен.

63. Катионный липид по п. 61 или п. 62, характеризующийся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

64. Катионный липид по любому из пп. 61—63, где каждый R^1 представляет собой H.

65. Катионный липид по любому из пп. 61—64, где каждый R^2 независимо представляет собой H или C_1 – C_6 алкил.

66. Катионный липид по любому из пп. 61—65, где каждый L^2 независимо представляет собой C_2 – C_{10} алкилен.

67. Катионный липид по любому из пп. 61—66, где каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{20} алкил, C_6 – C_{20} алкенил или C_6 – C_{20} алкинил.

68. Катионный липид по п. 67, где указанный R^3 содержит заместитель, который представляет собой $-O-C(O)R'$ или $-C(O)-OR'$, где R' представляет собой C_1 – C_{16} алкил.

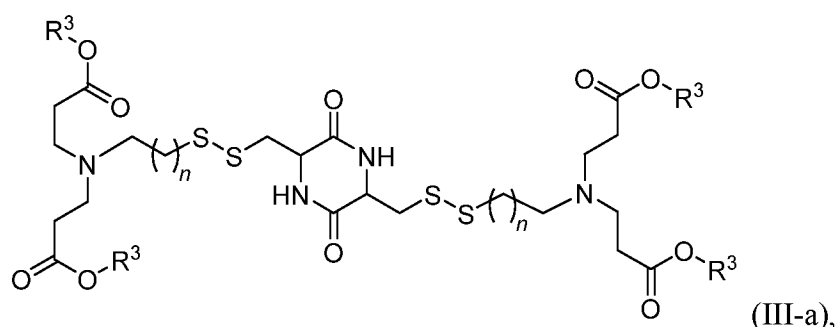
69. Катионный липид по любому из пп. 61—68, где каждый m равняется 1.

70. Катионный липид по любому из пп. 61—68, где каждый m равняется 2.

71. Катионный липид по любому из пп. 61—68, где каждый m равняется 3.

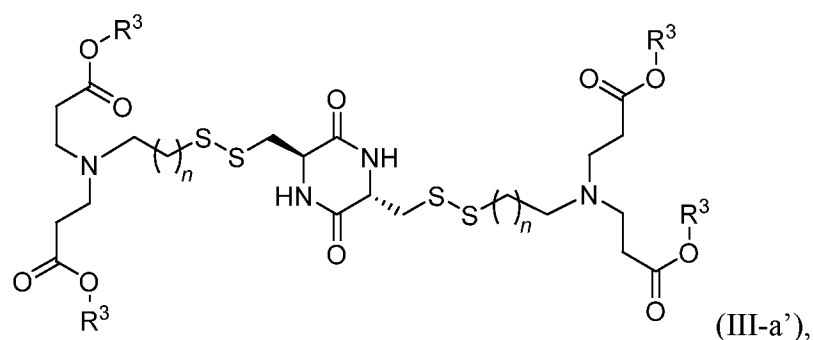
72. Катионный липид по любому из пп. 61—68, где каждый m равняется 4.

73. Катионный липид по любому из пп. 61—63, характеризующийся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый n независимо представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 9.

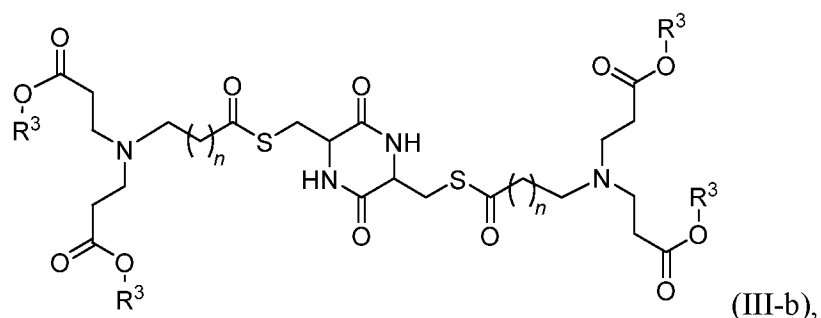
74. Катионный липид по п. 73, характеризующийся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

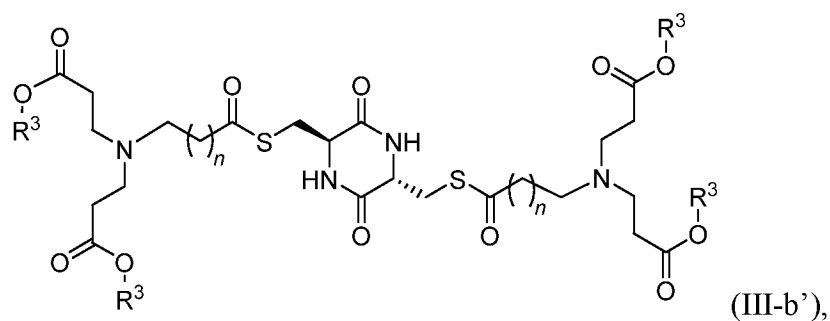
75. Катионный липид по п. 73 или п. 74, где (i) каждый n равняется 1; (ii) каждый n равняется 2; или (iii) каждый n равняется 3.

76. Катионный липид по любому из пп. 61—63, характеризующийся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый n представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 9.

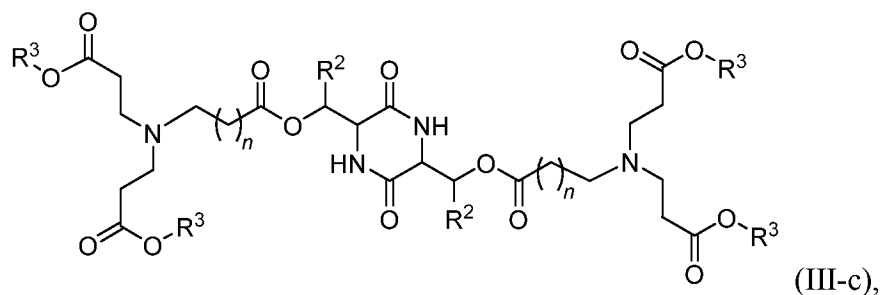
77. Катионный липид по п. 76, характеризующийся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

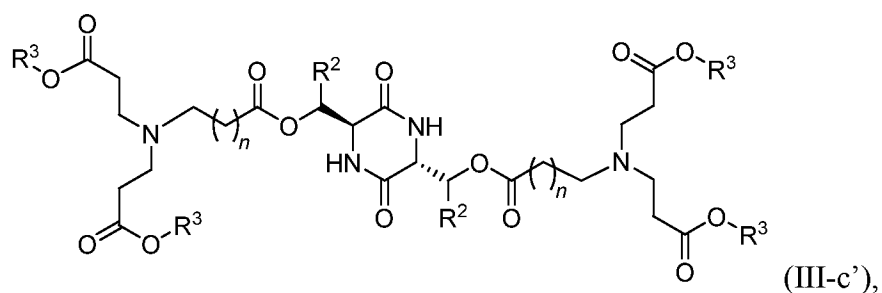
78. Катионный липид по п. 76 или п. 77, где (i) каждый n равняется 1; (ii) каждый n равняется 2; или (iii) каждый n равняется 3.

79. Катионный липид по любому из пп. 61—63, характеризующийся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый n представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 9; и каждый R^2 независимо представляет собой H или CH_3 .

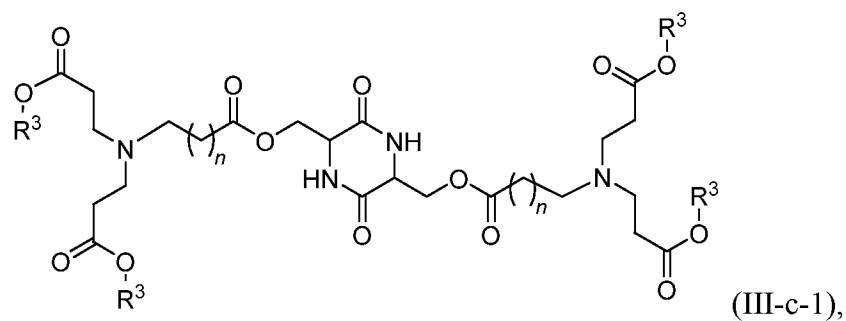
80. Катионный липид по п. 79, характеризующийся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

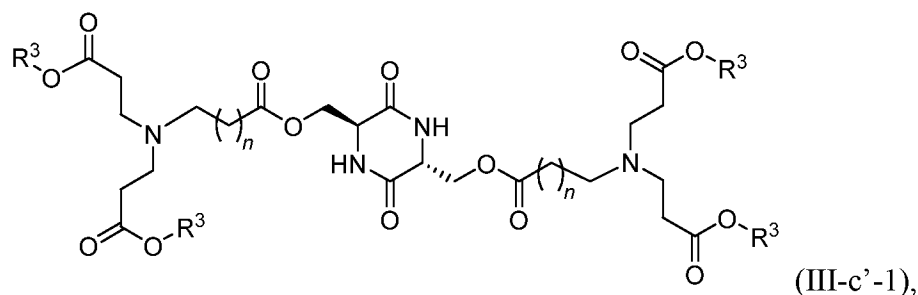
81. Катионный липид по п. 79 или п. 80, где каждый R^2 представляет собой Н.

82. Катионный липид по п. 81, характеризующийся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

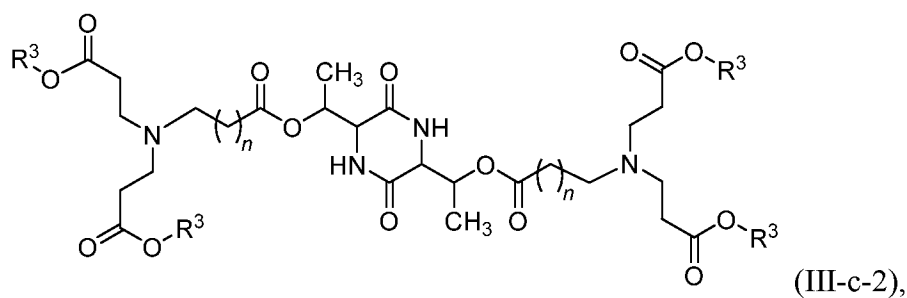
83. Катионный липид по п. 82, характеризующийся следующей структурой:



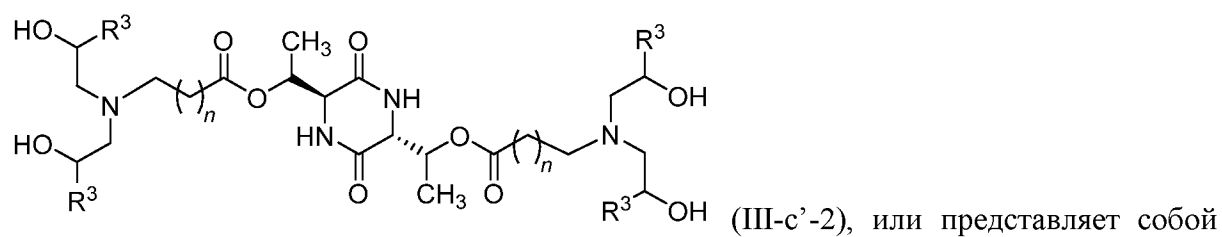
или его фармацевтически приемлемая соль.

84. Катионный липид по п. 79 или п. 80, где каждый R^2 представляет собой CH_3 .

85. Катионный липид по п. 84, характеризующийся следующей структурой:



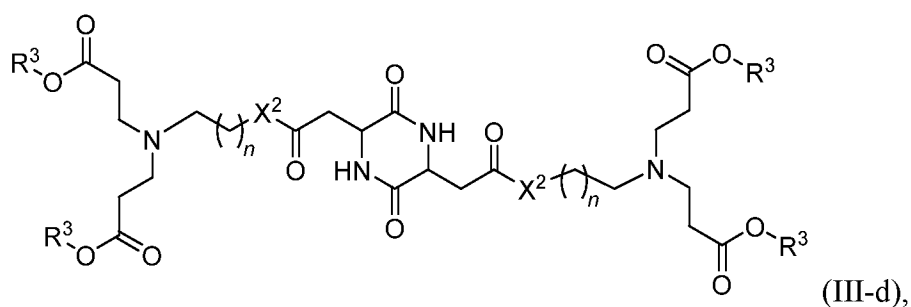
или его фармацевтически приемлемая соль, где обязательно катионный липид характеризуется следующей структурой:



соответствующую фармацевтически приемлемую соль.

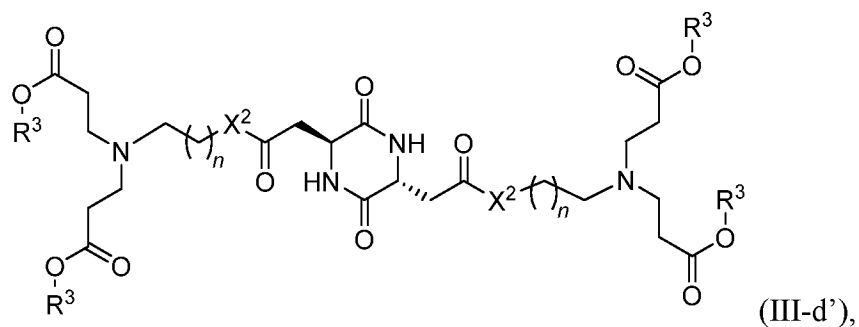
86. Катионный липид по любому из пп. 79—85, где (i) каждый n равняется 1; (ii) каждый n равняется 2; или (iii) каждый n равняется 3.

87. Катионный липид по любому из пп. 61—63, характеризующийся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый n независимо представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 9; и каждый X^2 независимо представляет собой O или S.

88. Катионный липид по п. 87, характеризующийся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

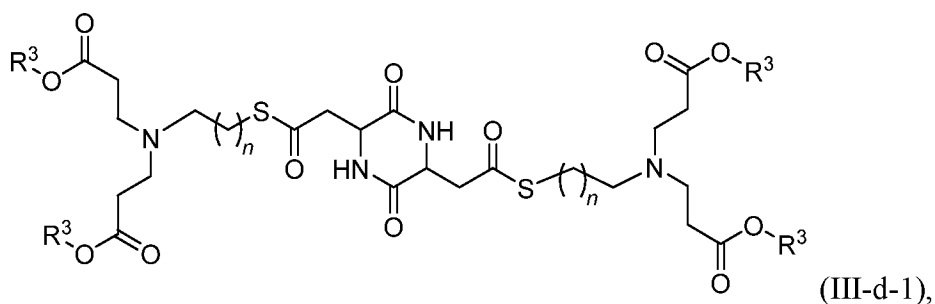
89. Катионный липид по п. 87 или п. 88, где каждый n равняется 1.

90. Катионный липид по п. 87 или п. 88, где каждый n равняется 2.

91. Катионный липид по п. 87 или п. 88, где каждый n равняется 3.

92. Катионный липид по любому из пп. 87—91, где каждый X^2 представляет собой S.

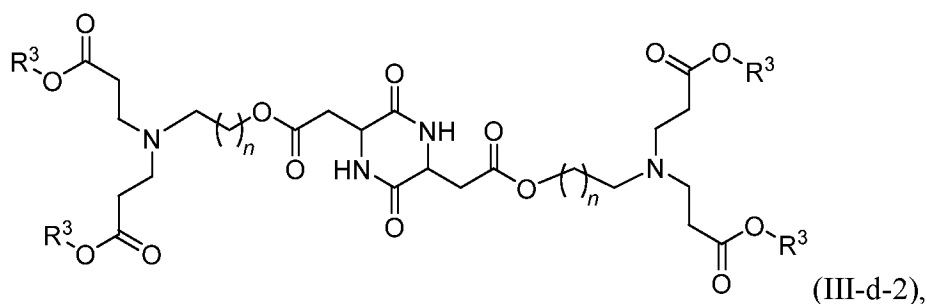
93. Катионный липид по п. 92, характеризующийся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

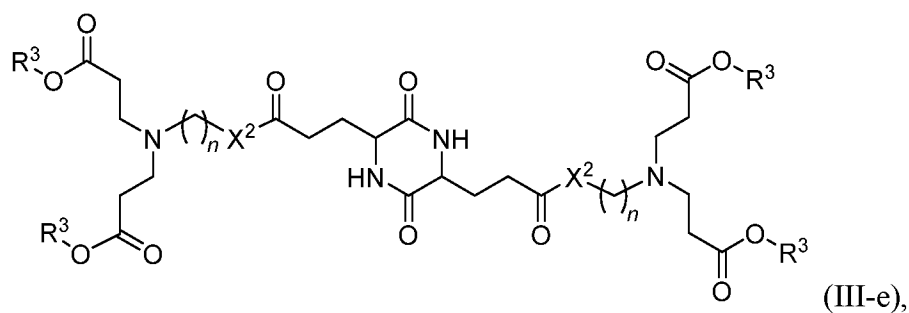
94. Катионный липид по любому из пп. 87—91, где каждый X^2 представляет собой O.

95. Катионный липид по п. 94, характеризующийся следующей структурой:



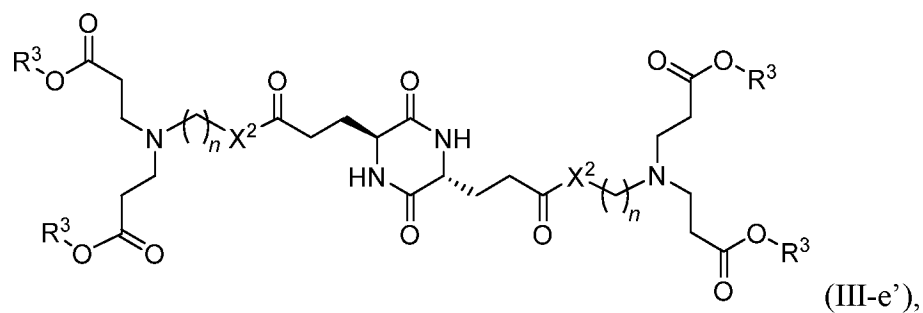
или его фармацевтически приемлемая соль.

96. Катионный липид по любому из пп. 61—63, характеризующийся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый n независимо представляет собой целое число, имеющее значение от 2 до 10; и каждый X^2 независимо представляет собой O или S.

97. Катионный липид по п. 96, характеризующийся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

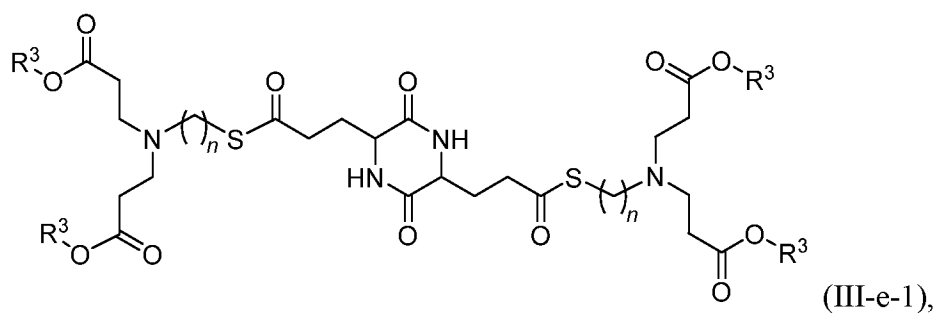
98. Катионный липид по п. 96 или п. 97, где каждый n равняется 2.

99. Катионный липид по п. 96 или п. 97, где каждый n равняется 3.

100. Катионный липид по п. 96 или п. 97, где каждый n равняется 4.

101. Катионный липид по любому из пп. 96—100, где каждый X^2 представляет собой S.

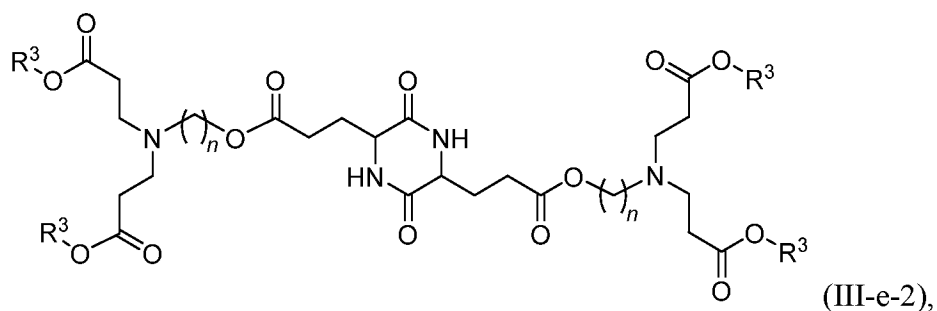
102. Катионный липид по п. 101, характеризующийся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

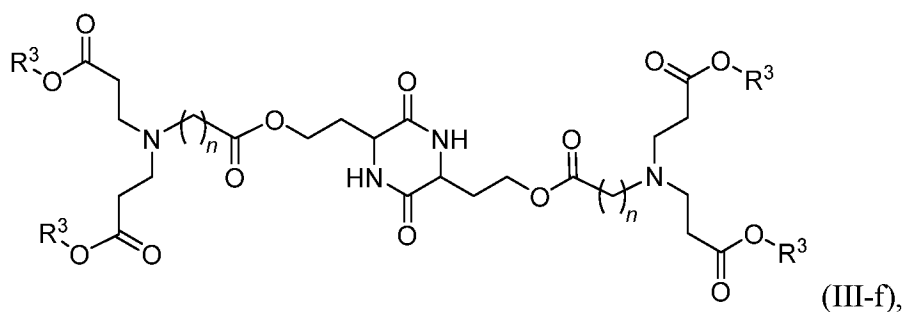
103. Катионный липид по любому из пп. 96—100, где каждый X^2 представляет собой O.

104. Катионный липид по п. 103, характеризующийся следующей структурой:



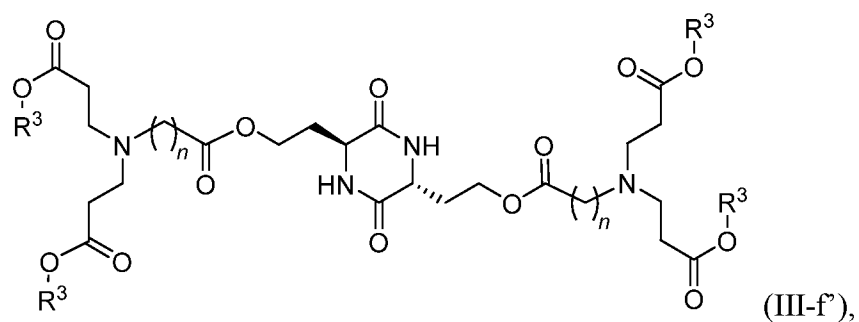
или его фармацевтически приемлемая соль.

105. Катионный липид по любому из пп. 61—63, характеризующийся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый n независимо представляет собой целое число, имеющее значение от 2 до 10.

106. Катионный липид по п. 105, характеризующийся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

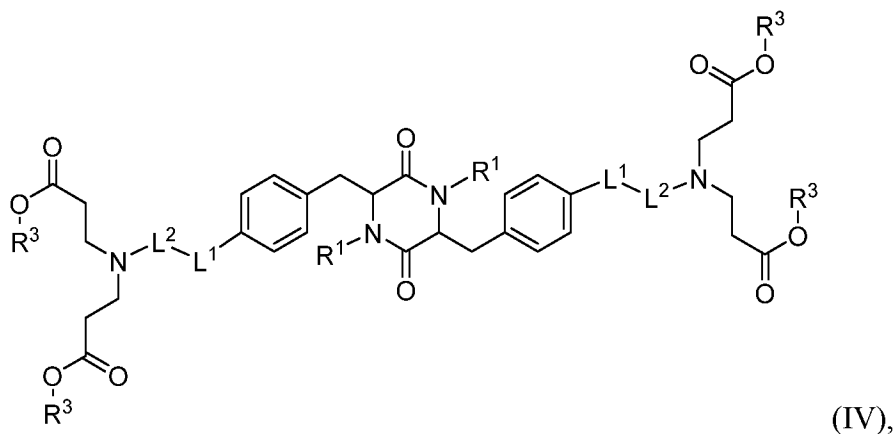
107. Катионный липид по п. 105 или п. 106, где каждый n равняется 2.

108. Катионный липид по п. 105 или п. 106, где каждый n равняется 3.

109. Катионный липид по п. 105 или п. 106, где каждый n равняется 4.

110. Катионный липид по любому из пп. 61—109, где каждый R^3 независимо выбран из C_6 – C_{20} алифатической группы.

111. Катионный липид по любому из пп. 61—63, характеризующийся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый R^1 независимо представляет собой H или C_1 – C_6 алифатическую группу;

каждый L^1 независимо представляет собой сложноэфирную, тиоэфирную, дисульфидную или ангидридную группу;

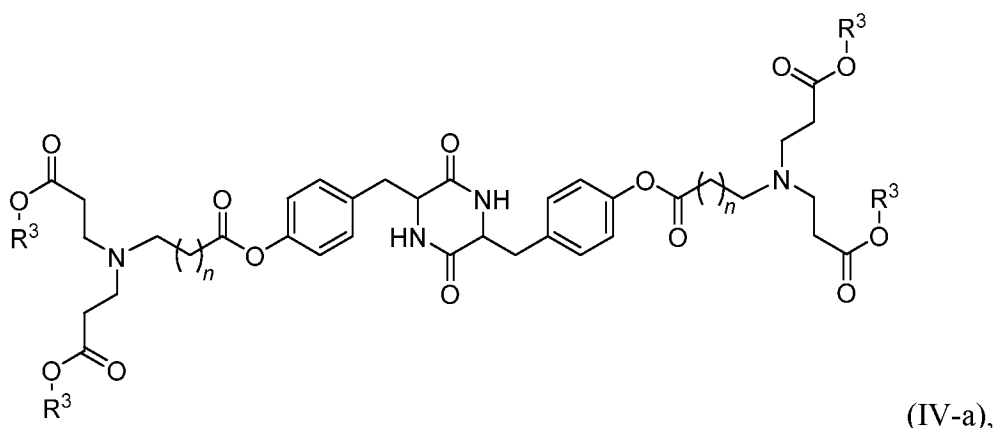
каждый L^2 независимо представляет собой C_2 – C_{10} алифатическую группу;

каждый R^3 независимо представляет собой C_6 – C_{30} алифатическую группу.

112. Катионный липид по п. 111, где каждый R^1 независимо представляет собой H или C_1 – C_6 алкил.

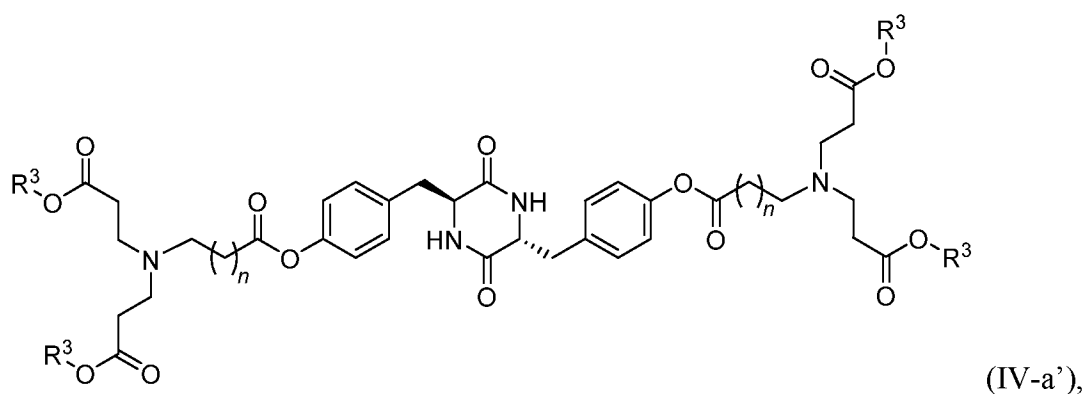
113. Катионный липид по п. 111 или п. 112, где каждый R^1 представляет собой H.

114. Катионный липид по любому из пп. 111—113, характеризующийся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый n представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 9.

115. Катионный липид по п. 114, характеризующийся следующей структурой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

116. Катионный липид по п. 114 или п. 115, где (i) каждый n равняется 1; (ii) каждый n равняется 2; или (iii) каждый n равняется 3.

117. Катионный липид по любому из пп. 111—116, где каждый R^3 независимо выбран из C_8 — C_{20} алифатической группы.

118. Катионный липид по любому из пп. 1—116, где каждый R^3 представляет собой незамещенный C_6 — C_{20} алкил.

119. Катионный липид по п. 117, где каждый R^3 представляет собой C_6H_{13} , C_8H_{17} , $C_{10}H_{21}$, $C_{12}H_{25}$, $C_{14}H_{29}$, $C_{16}H_{33}$ или $C_{18}H_{37}$.

120. Катионный липид по п. 118, где каждый R^3 представляет собой $C_{10}H_{21}$.

121. Катионный липид по любому из пп. 1—116, где каждый R^3 представляет собой замещенный C_6 – C_{20} алкил.

122. Катионный липид по п. 121, где R^3 содержит заместитель, который представляет собой $-O-C(O)R'$ или $-C(O)-OR'$, где R' представляет собой C_1 – C_{16} алкил.

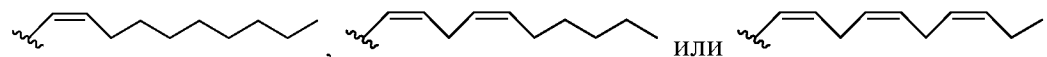
123. Катионный липид по п. 122, где R^3 представляет собой C_6 – C_{10} алкил, замещенный с помощью $-O-C(O)C_7H_{15}$ или $-C(O)-O-(CH_2)_2CH(C_5H_{11})_2$.

124. Катионный липид по п. 122, где каждый R^3 представляет собой $-(CH_2)_9-O-C(O)C_7H_{15}$ или $-(CH_2)_8C(O)-O-(CH_2)_2CH(C_5H_{11})_2$.

125. Катионный липид по любому из пп. 1—116, где каждый R^3 представляет собой незамещенный C_6 – C_{20} алкенил.

126. Катионный липид по п. 125, где каждый R^3 представляет собой незамещенный моноалкенил, незамещенный диенил или незамещенный триенил.

127. Катионный липид по п. 125 или п. 126, где каждый R^3 представляет собой $-(CH_2)_oR'$, где o равняется 6, 7, 8, 9 или 10, и R' представляет собой



128. Катионный липид по п. 125, где каждый R^3 представляет собой $C_{16}H_{31}$ или $C_{16}H_{29}$.

129. Катионный липид по любому из пп. 1—116, где каждый R^3 представляет собой незамещенный C_6 – C_{20} алкинил.

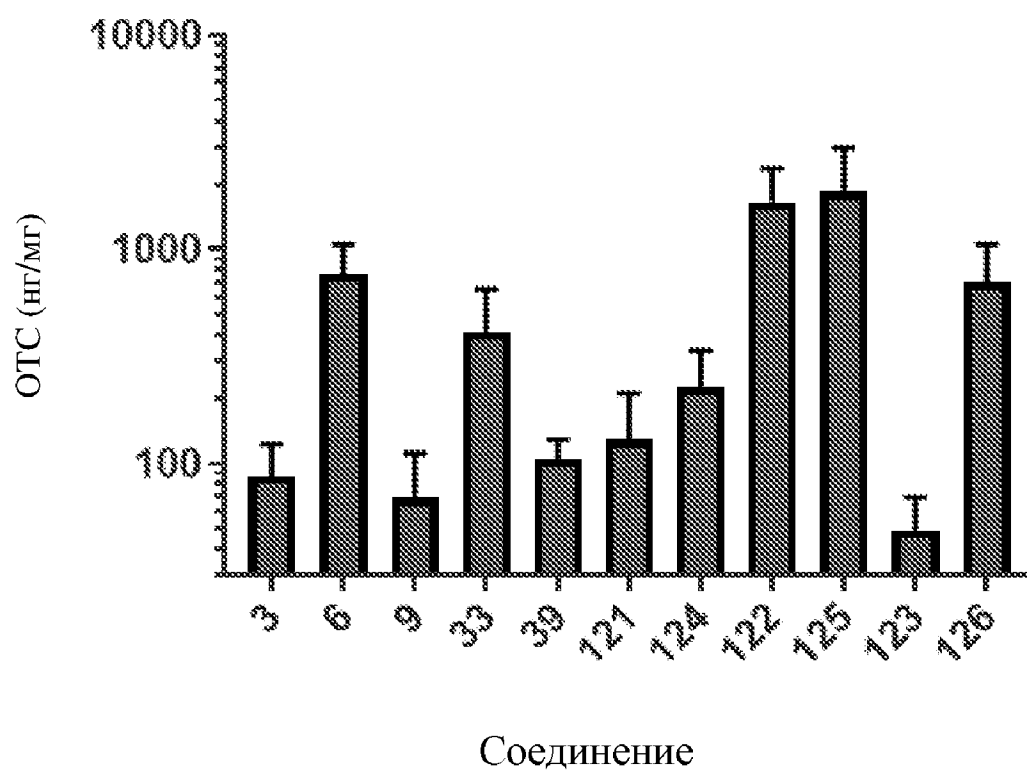
130. Катионный липид, который представляет собой любое из соединений 1—552, или его фармацевтически приемлемая соль.

131. Композиция, содержащая mRNA, кодирующую белок, инкапсулированную в липосому, где липосома содержит катионный липид по любому из пп. 1—130.

132. Композиция по п. 131, содержащая mRNA, кодирующую белок, представляющий собой регулятор трансмембранной проводимости, связанный с кистозным фиброзом (CFTR).

133. Композиция по п. 131, содержащая mRNA, кодирующую белок, представляющий собой орнитинтранскарбамилазу (OTC).
134. Композиция, содержащая нуклеиновую кислоту, инкапсулированную в липосому, где липосома содержит катионный липид по любому из пп. 1—130.
135. Композиция по п. 134, где нуклеиновая кислота представляет собой mRNA, кодирующую пептид или белок.
136. Композиция по п. 135, где mRNA кодирует пептид или белок для применения в доставке в легкое субъекта или клетку легкого или в их обработке.
137. Композиция по п. 136, где mRNA кодирует белок, представляющий собой регулятор трансмембранной проводимости, связанный с кистозным фиброзом (CFTR).
138. Композиция по п. 135, где mRNA кодирует пептид или белок для применения в доставке в печень субъекта или клетку печени или в их обработке.
139. Композиция по п. 138, где mRNA кодирует белок, представляющий собой орнитинтранскарбамилазу (OTC).
140. Композиция по п. 131 или п. 134, где mRNA кодирует пептид или белок для применения в вакцине.
141. Композиция по п. 140, где mRNA кодирует антиген.
142. Композиция по любому из пп. 131—141, содержащая один или более катионных липидов, один или более PEG-модифицированных липидов и/или один или более липидов-хелперов.
143. Композиция по п. 142, где один или более липидов-хелперов представляют собой 1,2-диэрукоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (DEPE).
144. Композиция по п. 143, где один или более липидов-хелперов представляют собой диолеоилфосфатидилэтаноламин (DOPE).

Фиг. 1



Фиг. 2

