

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202192191** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
2021.10.19

(22) Дата подачи заявки  
2020.02.07

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 31/713* (2006.01)  
*C12N 15/113* (2010.01)  
*A61P 31/20* (2006.01)  
*A61P 1/16* (2006.01)

---

(54) **АГЕНТЫ РНКи ПРОТИВ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА В**

---

(31) 62/802,614; 62/853,659; 62/932,315

(32) 2019.02.07; 2019.05.28; 2019.11.07

(33) US

(86) PCT/US2020/017264

(87) WO 2020/163747 2020.08.13

(71) Заявитель:  
ЭРРОУХЕД ФАРМАСЬЮТИКАЛС,  
ИНК.; ЯНССЕН  
ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Гивен Брюс Д., Хэмилтон Джеймс С.,  
Шлюп Томас, Бёмонт Мария Глория,  
Ленц Оливер, Калмейер Роналд  
Корнелис Мари (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

---

(57) Описаны способы ингибирования экспрессии гена вируса гепатита В или лечения симптомов и/или заболеваний, обусловленных инфекцией, вызванной вирусом гепатита В. Также описаны схемы дозирования для введения данных агентов РНКи. Описаны агенты РНК-интерференции (РНКи) для ингибирования экспрессии гена вируса гепатита В. Агенты РНКи против ВГВ, описанные в настоящем документе, могут быть нацелены на клетки, такие как гепатоциты, например, с использованием конъюгированных нацеливающих лигандов. Также описаны фармацевтические композиции, содержащие один или более агентов РНКи против ВГВ и необязательно один или более дополнительных терапевтических средств. Доставка описанных агентов РНКи против ВГВ в инфицированную печень *in vivo* обеспечивает ингибирование экспрессии гена ВГВ и лечение заболеваний и состояний, обусловленных инфекцией ВГВ.

---

**A1**

**202192191**

**202192191**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-569885EA/055

### АГЕНТЫ РНК<sub>и</sub> ПРОТИВ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА В ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА СМЕЖНЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет и преимущество по предварительной заявке на патент США № 62/802, 614, поданной 7 февраля 2019 г.; предварительной заявке на патент США № 62/853, 659, поданной 28 мая 2019 г.; и предварительной заявке на патент США № 62/932, 315, поданной 7 ноября 2019 г.; содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

### ПОДАЧА ПЕРЕЧНЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ В ТЕКСТОВОМ ФАЙЛЕ ASCII

[0002] Содержание следующего предоставленного текстового файла ASCII полностью включено в данный документ посредством ссылки: машиночитаемая форма (CRF) перечня последовательностей (название файла: 165002000540SEQLIST.TXT, дата записи: 5 февраля 2020 г., размер: 78 КБ).

### ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] В настоящем документе описаны агенты РНК-интерференции (РНК<sub>и</sub>), предназначенные для ингибирования экспрессии гена вируса гепатита В, композиции, которые включают агенты РНК<sub>и</sub> против ВГВ, и способы их применения. Также описаны способы лечения и/или профилактики симптомов или заболеваний, обусловленных инфекцией, вызванной вирусом гепатита В, у нуждающегося в этом субъекта.

### ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Вирус гепатита В (ВГВ) представляет собой исключительно гепатотропный вирус, содержащий двухцепочечную ДНК. Несмотря на то что ДНК является генетическим материалом, цикл репликации включает стадию обратной транскрипции для копирования прегеномной РНК в ДНК. Вирус гепатита В классифицируется как один из представителей гепаднавирусов и относится к семейству *Hepadnaviridae*. Первичная инфекция вирусом гепатита В у взрослых людей вызывает острый гепатит с симптомами воспаления органов, лихорадки, желтухи и повышения печеночных трансаминаз в крови. У пациентов, которые не в состоянии справиться с вирусной инфекцией, наблюдается хроническое прогрессирование заболевания в течение многих лет, а также повышается риск развития цирроза или рака печени. Перинатальная передача от матерей, инфицированных вирусом гепатита В, новорожденным также приводит к хроническому гепатиту.

[0005] После захвата гепатоцитами нуклеокапсид переносится в ядро и высвобождается ДНК. В этом месте происходит синтез цепочки ДНК и восстановление гэпов с образованием ковалентно замкнутой кольцевой (кзк) сверхспирализованной ДНК размером 3,2 кб. кзкДНК предоставляет шаблон для транскрипции пяти основных вирусных мРНК, которые имеют длину 3,5, 3,5, 2,4, 2,1 и 0,7 кб. Все мРНК экпированы на 5'-конце и полиаденилированы на 3'-конце. На 3'-конце между всеми пятью мРНК имеется

перекрытие последовательности.

**[0006]** Одна мРНК размером 3,5 кб выступает в качестве шаблона для продукции капсидного белка и полимеразы. Кроме того, один и тот же транскрипт служит в качестве промежуточного соединения для прегеномной репликации и позволяет вирусной полимеразе инициировать обратную транскрипцию в ДНК. Капсидный белок необходим для образования нуклеокапсида. Другая мРНК размером 3,5 кб кодирует пресердцевинную часть, т. е. секретируемый е-антиген (HBeAg). При отсутствии ингибиторов репликации большое количество е-антигена в крови коррелирует с репликацией вируса гепатита В в печени и служит важным диагностическим маркером для контроля прогрессирования заболевания.

**[0007]** мРНК размером 2,4 и 2,1 кб содержат открытые рамки считывания (ORF) pre-S1, pre-S2 и S для экспрессии большого, среднего и малого поверхностного антигена вируса. S-антиген связан с инфекционными полноценными частицами. Кроме того, кровь инфицированных пациентов также содержит неинфекционные частицы, образованные только из s-антигена, и свободные от геномной ДНК или полимеразы. Функция этих частиц не в полной мере понятна. Полное и долговременное исчезновение обнаруживаемого s-антигена из крови считается надежным показателем удаления вируса гепатита В.

**[0008]** мРНК размером 0,7 кб кодирует белок Х. Этот генный продукт важен для эффективной транскрипции вирусных генов, а также выступает в качестве трансактиватора экспрессии гена хозяина. Последний вид активности, по-видимому, имеет значение для трансформации гепатоцитов в процессе развития рака печени.

**[0009]** Пациенты с обнаруживаемым s-антигеном, е-антигеном и/или вирусной ДНК в крови в течение более 6 месяцев считаются хронически инфицированными. Аналоги нуклеозидов в качестве ингибиторов активности обратной транскриптазы, как правило, являются препаратами первого выбора для лечения многих пациентов. Показано, что введение ламивудина, тенофовира и/или энтекавира подавляет репликацию вируса гепатита В, иногда до необнаруживаемых концентраций, при этом наиболее важными преимуществами считаются улучшение функции печени и ослабление воспаления печени. Однако только немногие пациенты достигают полной и устойчивой ремиссии после окончания лечения. Более того, при увеличении продолжительности лечения у вируса гепатита В развивается резистентность к лекарственным средствам. Это в особенности касается пациентов, инфицированных одновременно вирусом гепатита В и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Оба вируса восприимчивы к аналогам нуклеозидов и у них обоих может совместно развиваться резистентность.

**[0010]** Второй способ лечения представляет собой введение интерферона-альфа. В этом случае пациенты получают высокие дозы интерферона-альфа в течение 6 месяцев. Азиатский генотип В демонстрирует очень низкие частоты ответа на лечение. Показано, что одновременное инфицирование вирусом гепатита D (ВГD) или вирусом иммунодефицита человека делает терапию интерфероном-альфа совершенно

неэффективной. Пациенты с выраженным поражением печени и тяжелыми фиброзными заболеваниями не подходят для терапии интерфероном альфа.

**[0011]** Ранее было показано, что некоторые агенты РНК-интерференции (РНКи), специфичные к вирусу гепатита В, ингибируют экспрессию гена ВГВ. Например, в публикации заявки на патент США № 2013/0005793 (авторы Chin et al.), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки, описаны определенные молекулы двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии гена вируса гепатита В.

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

**[0012]** Существует потребность в способе лечения и/или профилактики симптомов или заболеваний, обусловленных инфекцией, вызванной вирусом гепатита В (ВГВ), у нуждающегося в этом субъекта. Кроме того, существует потребность в способе ингибирования экспрессии одного или более генов вируса гепатита В. В частности, существует потребность в способе лечения или профилактики заболевания или симптомов, обусловленных ВГВ, у субъекта или ингибирования экспрессии одного или более генов ВГВ с использованием агентов РНК-интерференции (РНКи), специфических к вирусу гепатита В (ВГВ) (также называемых в настоящем документе агентом РНКи, триггером РНКи или триггером), которые способны селективно и эффективно ингибировать экспрессию гена вируса гепатита В (ВГВ). Кроме того, существует потребность в способе лечения или профилактики заболевания или симптомов, обусловленных ВГВ, у субъекта или ингибирования экспрессии одного или более генов ВГВ с применением комбинаций новых ВГВ-специфических агентов РНКи для лечения инфекции ВГВ и профилактики заболеваний, обусловленных ВГВ.

**[0013]** В настоящем документе описаны способы лечения и/или профилактики симптомов или заболеваний, обусловленных инфекцией ВГВ, у нуждающегося в этом субъекта (например, человека или животного). Способ включает введение одного или нескольких агентов РНКи, специфичных для гена ВГВ, способных селективно и эффективно снижать экспрессию гена ВГВ. В некоторых вариантах осуществления симптомы и заболевания, связанные с инфекцией ВГВ, включают, без ограничений, хронические заболевания/расстройства печени, воспаления, фиброзные заболевания, пролиферативные расстройства (включая раковые заболевания, такие как гепатоцеллюлярная карцинома), инфекцию вируса гепатита D (ВГD) и острую инфекцию ВГВ. В некоторых вариантах осуществления симптомы и заболевания связаны с хронической инфекцией ВГВ и/или инфекцией ВГD.

**[0014]** Кроме того, в настоящем документе описаны способы лечения и/или профилактики симптомов или заболеваний, обусловленных инфекцией ВГВ, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение фармацевтических композиций, содержащих один или более из описанных агентов РНКи против ВГВ, которые способны селективно и эффективно снижать экспрессию гена ВГВ.

**[0015]** В настоящем документе также описаны фармацевтические композиции для



применения в лечении и/или профилактике симптомов или заболеваний, обусловленных инфекцией ВГВ, у человеческого индивида, например, посредством введения человеческому индивиду эффективного количества фармацевтической композиции. Дополнительно описаны варианты применения фармацевтических композиций при производстве лекарственного средства для применения в лечении и/или профилактике симптомов или заболеваний, обусловленных инфекцией ВГВ у человеческого индивида,

**[0016]** В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или профилактики заболевания, обусловленного инфекцией ВГВ, у субъекта, включающий введение фармацевтической композиции, содержащей один или более из описанных агентов РНКи против ВГВ. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция для применения в лечении или профилактике заболевания, обусловленного инфекцией ВГВ, у субъекта содержит один или более из описанных агентов РНКи против ВГВ. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения заболевания, обусловленного инфекцией ВГВ, у субъекта, включающий введение фармацевтической композиции, содержащей один или более из описанных агентов РНКи против ВГВ. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция для применения в лечении заболевания, обусловленного инфекцией ВГВ, у субъекта содержит один или более из описанных агентов РНКи против ВГВ. В некоторых вариантах осуществления предложен способ профилактики заболевания, обусловленного инфекцией ВГВ, у субъекта, включающий введение фармацевтической композиции, содержащей один или более из описанных агентов РНКи против ВГВ. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция для применения в профилактике заболевания, обусловленного инфекцией ВГВ, у субъекта содержит один или более из описанных агентов РНКи против ВГВ.

**[0017]** В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят субъекту в количестве около 25-400 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 100 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 35 мг, 50 мг, 200 мг, 300 мг или 400 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 40 мг на одно введение дозы, около 100 мг на одно введение дозы или около 200 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 40 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 100 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 200 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 1-10 мг/кг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи

против ВГВ вводят в суммарном количестве около 1-5 мг/кг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят с интервалами около 1-18 недель. В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят с интервалами около 1 месяца (т.е. ежемесячное введение). В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят с интервалами около одного раза в четыре недели. В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 40 мг, около 100 мг или около 200 мг на одно введение дозы с интервалами около одного раза в четыре недели. В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят с интервалами около 7 суток, 14 суток, 21 сутки или 28 суток. В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток. В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 40 мг, около 100 мг или около 200 мг на одно введение дозы с интервалами 28 суток или около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 40 мг на одно введение дозы с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 100 мг на одно введение дозы с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 200 мг на одно введение дозы с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели).

**[0018]** В настоящем документе также описаны способы ингибирования экспрессии одного или более генов вируса гепатита В. В некоторых вариантах осуществления способы позволяют ингибировать экспрессию одного или более транскриптов ВГВ. В некоторых вариантах осуществления способы позволяют ингибировать экспрессию большинства или всех транскриптов ВГВ. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение одного или более агентов РНКи против ВГВ, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение фармацевтической композиции, содержащей один или более агентов РНКи против ВГВ, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение двух агентов РНКи против ВГВ, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение фармацевтической композиции, содержащей два агента РНКи против ВГВ, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления способ включает приведение клетки, инфицированной ВГВ, в контакт с одним или более агентами РНКи против ВГВ, описанными в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления способ включает приведение клетки, инфицированной ВГВ, в контакт с двумя агентами РНКи против ВГВ, описанными в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления

один или более агентов РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 25-400 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 100 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 35 мг, 50 мг, 200 мг, 300 мг или 400 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 40 мг, около 100 мг или около 200 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 40 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 100 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 200 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 1-10 мг/кг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 1-5 мг/кг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят с интервалами около 1-18 недель. В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят с интервалами около 1 месяца (т.е. ежемесячное введение). В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ, таких как суммарное количество любого одного или более из 40, 100 или 200 мг на одно введение дозы одного или более агентов РНКи против ВГВ, вводят с интервалами около одного раза в четыре недели. В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят с интервалами около 7 суток, 14 суток, 21 сутки или 28 суток. В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток. В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 40 мг на одно введение дозы, около 100 мг на одно введение дозы или около 200 мг на одно введение дозы с интервалами 28 суток или интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 40 мг на одно введение дозы с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 100 мг на одно введение дозы с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 200 мг на одно введение дозы с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели).

**[0019]** Каждый описанный в настоящем документе агент РНКи против ВГВ включает в себя по меньшей мере кодирующую цепь и антисмысловую цепь.

Кодирующая цепь и антисмысловая цепь могут быть частично, по существу или полностью комплементарными друг другу. Длина описанных в настоящем документе кодирующей и антисмысловой цепей агента РНКи может составлять от 16 до 30 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления кодирующая и антисмысловая цепи независимо имеют длину от 17 до 26 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления кодирующая и антисмысловая цепи независимо имеют длину от 19 до 26 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления кодирующая и антисмысловая цепи независимо имеют длину от 21 до 26 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления кодирующая и антисмысловая цепи независимо имеют длину от 21 до 24 нуклеотидов. Кодирующая и антисмысловая цепи могут иметь одинаковую длину или разные длины. Агенты РНКи против ВГВ, описанные в настоящем документе, выполнены с возможностью включения в свой состав последовательностей антисмысловой цепи, которые по меньшей мере частично комплементарны последовательности в геноме ВГВ, которая является консервативной у большинства известных серотипов ВГВ. Агенты РНКи, описанные в настоящем документе, при доставке в клетку, экспрессирующую ВГВ, ингибируют экспрессию одного или более генов ВГВ *in vivo* или *in vitro*.

**[0020]** Агент РНКи против ВГВ включает в себя кодирующую цепь (также называемую сопровождающей цепью), которая включает в себя первую последовательность, и антисмысловую цепь (также называемую направляющей цепью), которая включает в себя вторую последовательность. Кодирующая цепь агентов РНКи против ВГВ, описанных в настоящем документе, включает в себя сердцевинный фрагмент, на по меньшей мере около 85% идентичный нуклеотидной последовательности, состоящей из по меньшей мере 16 последовательных нуклеотидов, в мРНК ВГВ. В некоторых вариантах осуществления длина сердцевинного нуклеотидного фрагмента кодирующей цепи, на по меньшей мере около 85% идентичного последовательности в мРНК ВГВ, составляет 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23 нуклеотида. Антисмысловая цепь агента РНКи против ВГВ содержит нуклеотидную последовательность, на по меньшей мере около 85% комплементарную в пределах сердцевинного фрагмента из по меньшей мере 16 смежных нуклеотидов последовательности в мРНК ВГВ и соответствующей кодирующей цепи. В некоторых вариантах осуществления длина сердцевинной нуклеотидной последовательности антисмысловой цепи, на по меньшей мере около 85% комплементарной последовательности в мРНК ВГВ или соответствующей кодирующей цепи, составляет 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23 нуклеотида.

**[0021]** Примеры кодирующих цепей и антисмысловых цепей агентов РНКи против ВГВ, которые можно использовать в агентах РНКи против ВГВ, представлены в таблицах 3 и 4. Примеры дуплексов агента РНКи против ВГВ представлены в таблице 5. Примеры 19-нуклеотидных последовательностей сердцевинного фрагмента, которые состоят или включены в кодирующие цепи и антисмысловые цепи агентов РНКи против ВГВ, описанных в настоящем документе, представлены в таблице 2.

**[0022]** В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против

ВГВ доставляются в клетки-мишени или ткани-мишени с применением любой технологии доставки олигонуклеотидов, известной в данной области. Способы доставки нуклеиновых кислот включают, без ограничений, инкапсулирование в липосомах, ионофорез или встраивание в другие несущие среды, такие как гидрогели, циклодекстрины, биоразлагаемые нанокапсулы и биоадгезивные микросферы, белковые векторы или динамические поликонъюгаты (DPC) (см., например, публикации WO 2000/053722, WO 2008/0022309, WO 2011/104169 и WO 2012/083185, каждая из которых включена в настоящий документ путем ссылки). В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ доставляется в клетки-мишени или ткани-мишени путем ковалентного связывания агента РНКи с нацеливающей когортой. В некоторых вариантах осуществления нацеливающая когорта может включать в себя лиганд клеточного рецептора, такой как лиганд асиалогликопротеинового рецептора (ASGPr). В некоторых вариантах осуществления лиганд ASGPr включает в себя или состоит из кластера производных галактозы. В некоторых вариантах осуществления кластер производных галактозы включает в себя N-ацетилгалактозаминовый тример или N-ацетилгалактозаминовый тетрамер. В некоторых вариантах осуществления кластер производных галактозы представляет собой N-ацетилгалактозаминовый тример или N-ацетилгалактозаминовый тетрамер.

**[0023]** Нацеливающую когорту можно связать с 3'- или 5'-концом кодирующей цепи или антисмысловой цепи агента РНКи против ВГВ. В некоторых вариантах осуществления нацеливающая когорта связана с 3'- или 5'-концом кодирующей цепи. В некоторых вариантах осуществления нацеливающая когорта связана с 5'-концом кодирующей цепи. В некоторых вариантах осуществления нацеливающая когорта связана с агентом РНКи посредством линкера.

**[0024]** Нацеливающую когорту (с линкером или без него) можно связать с 5'- или 3'-концом любой из кодирующих и/или антисмысловых цепей, описанных в таблицах 2, 3 и 4. Линкер (с нацеливающей когортой или без нее) можно присоединить к 5'- или 3'-концу любой из кодирующих и/или антисмысловых цепей, описанных в таблицах 2, 3 и 4.

**[0025]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания или симптомов, обусловленных ВГВ, у субъекта или ингибирования экспрессии одного или более генов ВГВ, включающие введение композиции, которая содержит один или более агентов РНКи против ВГВ, имеющих дуплексные последовательности, описанные в таблице 5.

**[0026]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания, обусловленного ВГВ, у субъекта, включающие введение композиции, которая содержит один или более агентов РНКи против ВГВ, имеющих дуплексные последовательности, описанные в таблице 5.

**[0027]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения заболевания, обусловленного ВГВ, у субъекта, включающие введение композиции, которая содержит один или более агентов РНКи против ВГВ, имеющих

дуплексные последовательности, описанные в таблице 5.

**[0028]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы профилактики заболевания, обусловленного ВГВ, у субъекта, включающие введение композиции, которая содержит один или более агентов РНКи против ВГВ, имеющих дуплексные последовательности, описанные в таблице 5.

**[0029]** В некоторых вариантах осуществления композиция включает комбинацию или коктейль по меньшей мере двух агентов РНКи ВГВ, имеющих разные нуклеотидные последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждый из двух или более различных агентов РНКи против ВГВ отдельно и независимо связан с нацеливающими когортами. В некоторых вариантах осуществления каждый из двух или более различных агентов РНКи против ВГВ связан с нацеливающими когортами, состоящими из N-ацетил-галактозаминов. В некоторых вариантах осуществления, в которых в композицию включены два или более агентов РНКи, каждый из агентов РНКи связан с одной и той же нацеливающей когортой. В некоторых вариантах осуществления, в которых в композицию включены два или более агентов РНКи, каждый из агентов РНКи связан с различными нацеливающими когортами, например нацеливающими когортами, имеющими различные химические структуры.

**[0030]** В некоторых вариантах осуществления нацеливающие когорты связаны с агентами РНКи против ВГВ без использования дополнительного линкера. В некоторых вариантах осуществления нацеливающая когорта выполнена с возможностью наличия легкодоступного линкера для облегчения связывания с агентом РНКи против ВГВ. В некоторых вариантах осуществления, в которых в композицию включены два или более агентов РНКи, данные два или более агентов РНКи могут быть связаны с нацеливающими когортами с помощью одинаковых линкеров. В некоторых вариантах осуществления, в которых в композицию включены два или более агентов РНКи, данные два или более агентов РНКи связаны с нацеливающими когортами с помощью различных линкеров.

**[0031]** Известно, что мРНК ВГВ является полицистронной, что приводит к трансляции множества полипептидов, и в этой последовательности РНК перекрываются отдельные мРНК, поэтому одиночный агент РНКи, нацеленный на ген ВГВ, может приводить к ингибированию большинства или всех транскриптов ВГВ. Тем не менее, хотя и не желая ограничиваться какой-либо теорией, предположили, что композиция, которая включает в себя два или более агентов РНКи против ВГВ, нацеленных на различные участки или области гена ВГВ (и, в частности, два или более агентов РНКи против ВГВ, из которых один агент РНКи против ВГВ нацелен на ORF S, а второй агент РНКи против ВГВ нацелен на ORF X), может давать дополнительные преимущества по сравнению с композицией, которая включает в себя только один агент РНКи против ВГВ, такие как (а) обеспечение нацеливания на все вирусные транскрипты ВГВ (т. е. прегеномную РНК размером 3,5 кб; пресердцевинную мРНК размером 3,5 кб; мРНК pre-S1 размером 2,4 кб; мРНК pre-S2/S размером 2,1 кб; мРНК X размером 0,7 кб; а также любые экспрессирующие S-антиген мРНК, полученные из интегрированной ДНК ВГВ); (б)

способствовать расширению охвата генотипов с целью потенциального воздействия на более крупную популяцию пациентов; и/или (с) потенциальное снижение резистентности вируса вследствие мутаций в сайте связывания миРНК.

**[0032]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания или симптомов, обусловленных ВГВ, у субъекта или ингибирования экспрессии одного или более генов ВГВ, включающие введение фармацевтической композиции, которая содержит комбинацию по меньшей мере двух агентов РНКи против ВГВ, имеющих различные последовательности, при этом каждый агент РНКи против ВГВ нацелен на другое положение или другую область гена ВГВ. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, предложены способы лечения или профилактики заболевания или симптомов, обусловленных ВГВ, у субъекта или ингибирования экспрессии одного или более генов ВГВ, включающие введение фармацевтической композиции, которые включают в себя комбинацию по меньшей мере двух агентов РНКи против ВГВ, причем каждый агент РНКи против ВГВ выполнен с возможностью нацеливания на другой транскрипт ВГВ (например, композиция, которая включает в себя два агента РНКи против ВГВ, причем первый агент РНКи против ВГВ включает в себя антисмысловую цепь, которая по меньшей мере частично комплементарна нуклеотидной последовательности, расположенной в ORF S гена ВГВ, а второй агент РНКи против ВГВ включает в себя антисмысловую цепь, которая по меньшей мере частично комплементарна нуклеотидной последовательности, расположенной в ORF X гена ВГВ). В настоящем документе агент РНКи, который включает в себя антисмысловую цепь, по меньшей мере частично комплементарную нуклеотидной последовательности, расположенной в ORF S, нацелен на часть генома ВГВ SEQ ID NO: 1 между положениями 1-1307 и 3185-3221. В настоящем документе агент РНКи, который включает в себя антисмысловую цепь, по меньшей мере частично комплементарную нуклеотидной последовательности, расположенной в ORF X, нацелен на часть генома ВГВ SEQ ID NO: 1 между положениями 1308-1930. В некоторых вариантах осуществления симптомы и заболевания связаны с хронической инфекцией ВГВ и/или инфекцией ВГД. В некоторых вариантах осуществления у пациента диагностирована HBeAg-положительная или HBeAg-отрицательная хроническая инфекция ВГВ в течение по меньшей мере 6 месяцев.

**[0033]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания, обусловленного ВГВ, у субъекта, включающие введение фармацевтической композиции, которая содержит комбинацию по меньшей мере двух агентов РНКи против ВГВ, имеющих различные последовательности, при этом каждый агент РНКи против ВГВ нацелен на другое положение или другую область гена ВГВ. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, предложены способы лечения или профилактики заболевания, обусловленного ВГВ, у субъекта, включающие введение фармацевтической композиции, которые включают в себя комбинацию по меньшей мере двух агентов РНКи против ВГВ, причем

каждый агент РНКи против ВГВ выполнен с возможностью нацеливания на другой транскрипт ВГВ (например, композиция, которая включает в себя два агента РНКи против ВГВ, причем первый агент РНКи против ВГВ включает в себя антисмысловую цепь, которая по меньшей мере частично комплементарна нуклеотидной последовательности, расположенной в ORF S гена ВГВ, а второй агент РНКи против ВГВ включает в себя антисмысловую цепь, которая по меньшей мере частично комплементарна нуклеотидной последовательности, расположенной в ORF X гена ВГВ).

**[0034]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения заболевания, обусловленного ВГВ, у субъекта, включающие введение фармацевтической композиции, которая содержит комбинацию по меньшей мере двух агентов РНКи против ВГВ, имеющих различные последовательности, при этом каждый агент РНКи против ВГВ нацелен на другое положение или другую область гена ВГВ. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, предложены способы лечения заболевания, обусловленного ВГВ, у субъекта, включающие введение фармацевтической композиции, которые включают в себя комбинацию по меньшей мере двух агентов РНКи против ВГВ, причем каждый агент РНКи против ВГВ выполнен с возможностью нацеливания на другой транскрипт ВГВ (например, композиция, которая включает в себя два агента РНКи против ВГВ, причем первый агент РНКи против ВГВ включает в себя антисмысловую цепь, которая по меньшей мере частично комплементарна нуклеотидной последовательности, расположенной в ORF S гена ВГВ, а второй агент РНКи против ВГВ включает в себя антисмысловую цепь, которая по меньшей мере частично комплементарна нуклеотидной последовательности, расположенной в ORF X гена ВГВ).

**[0035]** В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два агента РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 25-400 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два агента РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 25-50 мг, 50-75 мг, 75-100 мг, 100-125 мг, 125-150 мг, 150-175 мг, 175-200 мг, 200-225 мг, 225-250 мг, 250-275 мг, 275-300 мг, 300-325 мг, 325-350 мг, 350-375 мг, 375-400 мг, 25-75 мг, 50-100 мг, 100-150 мг, 150-200 мг, 200-250 мг, 250-300 мг, 300-350 мг, 350-400 мг, 25-100 мг, 50-150 мг, 100-200 мг, 150-250 мг, 200-300 мг, 300-400 мг, 25-200 мг или 200-400 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два агента РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 30-50 мг на одно введение дозы, около 90-110 мг на одно введение дозы или около 190-210 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два агента РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 30-50 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два агента РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 90-110 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два агента РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 190-210 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два агента РНКи





2,5-3,0 мг/кг, около 3,0-3,5 мг/кг, около 3,5-4,0 мг/кг, около 4,0-4,5 мг/кг, около 4,5-5,0 мг/кг, около 5,0-5,5 мг/кг, около 5,5-6,0 мг/кг, около 6,0-6,5 мг/кг, около 6,5-7,0 мг/кг, около 7,0-7,5 мг/кг, около 7,5-8,0 мг/кг, около 8,0-8,5 мг/кг, около 8,5-9,0 мг/кг, около 9,0-9,5 мг/кг, около 9,5-10 мг/кг, около 1-2,5 мг/кг, около 2,5-5,0 мг/кг, около 5,0-7,5 мг/кг, около 7,5-10 мг/кг, около 1-5,0 мг/кг или около 5,0-10 мг/кг за одно введение дозы.

**[0037]** В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два агента РНКи против ВГВ вводят с интервалами около 1-18 недель. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два агента РНКи против ВГВ вводят с интервалами около 1 недели, около 2 недель, около 3 недель, около 4 недель, около 5 недель, около 6 недель, около 7 недель, около 8 недель, около 9 недель, около 10 недель, около 11 недель, около 12 недель, около 13 недель, около 14 недель, около 15 недель, около 16 недель, около 17 недель или около 18 недель. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два агента РНКи против ВГВ вводят с интервалами около 1-6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два агента РНКи против ВГВ вводят с интервалами около 1 месяца, с интервалами около 2 месяцев, с интервалами около 3 месяцев, с интервалами около 4 месяцев, с интервалами около 5 месяцев или с интервалами около 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два агента РНКи против ВГВ вводят с интервалами около 4 недель или с интервалами 1 месяц. В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят с интервалами около 7 суток, 14 суток, 21 сутки или 28 суток. В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток.

**[0038]** В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два агента РНКи против ВГВ вводят в течение периода около 1-12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два агента РНКи против ВГВ вводят в течение по меньшей мере около 1 месяца, по меньшей мере около 2 месяцев, по меньшей мере около 3 месяцев, по меньшей мере около 4 месяцев, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев или по меньшей мере около 12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два агента РНКи против ВГВ вводят в течение периода около 1-18 недель. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два агента РНКи против ВГВ вводят в течение по меньшей мере около 1 недели, по меньшей мере около 2 недель, по меньшей мере около 3 недель, по меньшей мере около 4 недель, по меньшей мере около 5 недель, по меньшей мере около 6 недель, по меньшей мере около 7 недель, по меньшей мере около 8 недель, по меньшей мере около 9 недель, по меньшей мере около 10 недель, по меньшей мере около 11 недель, по меньшей мере около 12 недель, по меньшей мере около 13 недель, по меньшей мере около 14 недель, по меньшей мере около 15 недель, по меньшей мере около 16 недель, по меньшей мере около 17 недель или по меньшей мере около 18 недель. В некоторых вариантах осуществления

по меньшей мере два агента РНКи против ВГВ вводят в течение периода около 12 недель или 3 месяцев.

**[0039]** В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, предложены способы лечения или профилактики заболевания или симптомов, обусловленных ВГВ, у субъекта или ингибирования экспрессии одного или более генов ВГВ, включающие введение фармацевтической композиции, которые включают комбинацию одного агента РНКи против ВГВ, который нацелен на ORF S РНК ВГВ (т. е. имеет антисмысловую цепь, которая нацелена на транскрипты S (S, pre-S1 и pre-S2), прегеномную РНК (ядро и полимеразы) и прекоровые транскрипты (НВеАг) генома ВГВ) и один агент РНКи против ВГВ, который нацелен на ORF X РНК ВГВ (т. е. имеет антисмысловую цепь, которая нацелена на транскрипт X генома ВГВ, транскрипты S (S, pre-S1 и pre-S2), прегеномную РНК (сердцевина и полимеразы) и прекоровые транскрипты (НВеАг) генома ВГВ). В некоторых вариантах осуществления описанная в настоящем документе фармацевтическая композиция включает по меньшей мере один агент РНКи против ВГВ, который содержит последовательность, нацеленную на ORF S гена ВГВ, и второй агент РНКи против ВГВ, который содержит последовательность, нацеленную на ORF X гена ВГВ.

**[0040]** В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, предложены способы лечения или профилактики заболевания, обусловленного ВГВ, у субъекта, включающие введение фармацевтической композиции, которые включают комбинацию одного агента РНКи против ВГВ, который нацелен на ORF S РНК ВГВ (т. е. имеет антисмысловую цепь, которая нацелена на транскрипты S (S, pre-S1 и pre-S2), прегеномную РНК (ядро и полимеразы) и прекоровые транскрипты (НВеАг) генома ВГВ) и один агент РНКи против ВГВ, который нацелен на ORF X РНК ВГВ (т. е. имеет антисмысловую цепь, которая нацелена на транскрипт X генома ВГВ, транскрипты S (S, pre-S1 и pre-S2), прегеномную РНК (сердцевина и полимеразы) и прекоровые транскрипты (НВеАг) генома ВГВ). В некоторых вариантах осуществления описанная в настоящем документе фармацевтическая композиция включает по меньшей мере один агент РНКи против ВГВ, который содержит последовательность, нацеленную на ORF S гена ВГВ, и второй агент РНКи против ВГВ, который содержит последовательность, нацеленную на ORF X гена ВГВ.

**[0041]** В некоторых вариантах осуществления два агента РНКи против ВГВ вводят в соотношении около 1:1, 2:1, 3:1, 4:1 или 5:1. В некоторых вариантах осуществления два агента РНКи против ВГВ вводят в соотношении около 2:1.

**[0042]** В некоторых вариантах осуществления два агента РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 25-75 мг на одно введение дозы и в соотношении около 2:1, около 3:1, около 1:1, около 4:1, около 5:1 или около 1:2. В некоторых вариантах осуществления два агента РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 50-125 мг на одно введение дозы и в соотношении около 2:1, около 3:1, около 1:1, около 4:1, около 5:1 или около 1:2. В некоторых вариантах осуществления два агента РНКи против



введение дозы и в соотношении около 2:1. В некоторых вариантах осуществления два агента РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 300 мг на одно введение дозы и в соотношении около 2:1. В некоторых вариантах осуществления два агента РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 400 мг на одно введение дозы и в соотношении около 2:1. В некоторых вариантах осуществления два агента РНКи против ВГВ вводят с интервалами около 7 суток, около 14 суток, около 21 сутки или около 28 суток. В некоторых вариантах осуществления два агента РНКи против ВГВ вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В некоторых вариантах осуществления два агента РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве любого одного из около 40 мг, около 100 мг или около 200 мг на одно введение дозы, в соотношении около 2:1 и с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В некоторых вариантах осуществления два агента РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 40 мг на одно введение дозы, в соотношении около 2:1 и с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В некоторых вариантах осуществления два агента РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 100 мг на одно введение дозы, в соотношении около 2:1 и с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В некоторых вариантах осуществления два агента РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 200 мг на одно введение дозы, в соотношении около 2:1 и с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели).

**[0043]** В некоторых вариантах осуществления первый агент РНКи вводят в количестве около 3-650 мг на одно введение дозы, а второй агент РНКи вводят в количестве около 2-325 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления первый агент РНКи вводят в количестве около 35-265 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления первый агент РНКи вводят в количестве около 50-75 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления второй агент РНКи вводят в количестве около 20-125 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления второй агент РНКи вводят в количестве около 25-50 мг на одно введение дозы.

**[0044]** В некоторых вариантах осуществления два агента РНКи вводят в суммарной дозе 25-400 мг на одно введение дозы. В одном варианте осуществления два агента РНКи вводят в суммарной дозе 25-400 мг, а первый агент РНКи вводят со вторым агентом РНКи в соотношении 1:1. В одном варианте осуществления доза каждого из первого и второго агентов РНКи составляет около 12 мг в суммарной дозе около 25 мг. В одном варианте осуществления доза каждого из первого и второго агентов РНКи составляет около 17 мг в суммарной дозе около 35 мг. В одном варианте осуществления доза каждого из первого и второго агентов РНКи составляет около 20 мг в суммарной дозе около 40 мг. В одном варианте осуществления доза каждого из первого и второго агентов РНКи составляет около 25 мг в суммарной дозе около 50 мг. В одном варианте осуществления доза каждого

из первого и второго агентов РНКи составляет около 50 мг в суммарной дозе около 100 мг. В одном варианте осуществления доза каждого из первого и второго агентов РНКи составляет около 100 мг в суммарной дозе около 200 мг. В одном варианте осуществления доза каждого из первого и второго агентов РНКи составляет около 150 мг в суммарной дозе около 300 мг. В одном варианте осуществления доза каждого из первого и второго агентов РНКи составляет около 200 мг в суммарной дозе около 400 мг. В некоторых вариантах осуществления два агента РНКи вводят с интервалами около 7 суток, около 14 суток, около 21 сутки или около 28 суток. В некоторых вариантах осуществления два агента РНКи вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т.е. один раз в 4 недели). В одном варианте осуществления доза каждого из первого и второго агентов РНКи присутствует в количестве около 20 мг в суммарной дозе около 40 мг, или в количестве около 50 мг в суммарной дозе около 100 мг, или в количестве около 100 мг в суммарной дозе около 200 мг, и два агента РНКи вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В одном варианте осуществления доза каждого из первого и второго агентов РНКи составляет около 20 мг в суммарной дозе около 40 мг, и два агента РНКи вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В одном варианте осуществления доза каждого из первого и второго агентов РНКи составляет около 50 мг в суммарной дозе около 100 мг, и два агента РНКи вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В одном варианте осуществления доза каждого из первого и второго агентов РНКи составляет около 100 мг в суммарной дозе около 200 мг, и два агента РНКи вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели).

**[0045]** В одном варианте осуществления два агента РНКи вводят в суммарной дозе 25-400 мг на дозу, а первый агент РНКи вводят со вторым агентом РНКи в соотношении 2:1. В одном варианте осуществления доза первого агента РНКи составляет около 16 мг, а доза второго агента РНКи составляет около 8 мг в суммарной дозе около 25 мг. В одном варианте осуществления доза первого агента РНКи составляет около 24 мг, а доза второго агента РНКи составляет около 12 мг в суммарной дозе около 35 мг. В одном варианте осуществления доза первого агента РНКи составляет около 27 мг, а доза второго агента РНКи составляет около 13 мг в суммарной дозе около 40 мг. В одном варианте осуществления доза первого агента РНКи составляет около 33 мг, а доза второго агента РНКи составляет около 17 мг в суммарной дозе около 50 мг. В одном варианте осуществления доза первого агента РНКи составляет около 65 мг, а доза второго агента РНКи составляет около 35 мг в суммарной дозе около 100 мг. В одном варианте осуществления доза первого агента РНКи составляет около 133 мг, а доза второго агента РНКи составляет около 67 мг в суммарной дозе около 200 мг. В одном варианте осуществления доза первого агента РНКи составляет около 200 мг, а доза второго агента РНКи составляет около 100 мг в суммарной дозе около 300 мг. В одном варианте осуществления доза первого агента РНКи составляет около 270 мг, а доза второго агента



а два агента РНКи вводят с интервалами 28 суток или с интервалами 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В одном варианте осуществления доза первого агента РНКи составляет около 150 мг, а доза второго агента РНКи составляет около 50 мг в суммарной дозе около 200 мг, а два агента РНКи вводят с интервалами 28 суток или с интервалами 28 суток (т. е. один раз в 4 недели).

**[0047]** В некоторых вариантах осуществления два агента РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 1-10 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления два агента РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 1-5 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления два агента РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 1-1,5 мг/кг, около 1,5-2,0 мг/кг, около 2,0-2,5 мг/кг, около 2,5-3,0 мг/кг, около 3,0-3,5 мг/кг, около 3,5-4,0 мг/кг, около 4,0-4,5 мг/кг, около 4,5-5,0 мг/кг, около 5,0-5,5 мг/кг, около 5,5-6,0 мг/кг, около 6,0-6,5 мг/кг, около 6,5-7,0 мг/кг, около 7,0-7,5 мг/кг, около 7,5-8,0 мг/кг, около 8,0-8,5 мг/кг, около 8,5-9,0 мг/кг, около 9,0-9,5 мг/кг, около 9,5-10 мг/кг, около 1-2,5 мг/кг, около 2,5-5,0 мг/кг, около 5,0-7,5 мг/кг, около 7,5-10 мг/кг, около 1-5,0 мг/кг или около 5,0-10 мг/кг за одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления два агента РНКи против ВГВ вводят с интервалами около 7 суток, около 14 суток, около 21 сутки или около 28 суток. В некоторых вариантах осуществления два агента РНКи против ВГВ вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели).

**[0048]** В некоторых вариантах осуществления первый агент РНКи вводят в количестве около 0,6-7 мг/кг на одно введение дозы, а второй агент РНКи вводят в количестве около 0,3-5 мг/кг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления второй агент РНКи вводят в количестве около 0,5-2,5 мг/кг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления второй агент РНКи вводят в количестве около 0,3-1,5 мг/кг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления первый агент РНКи вводят в количестве около 0,6-5 мг/кг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления первый агент РНКи вводят в количестве около 1-2,5 мг/кг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления первый агент РНКи и второй агент РНКи вводят с интервалами около 7 суток, около 14 суток, около 21 сутки или около 28 суток. В некоторых вариантах осуществления первый агент РНКи и второй агент РНКи вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели).

**[0049]** В настоящем документе описаны способы ингибирования экспрессии гена ВГВ, включающие введение одного или более агентов РНКи против ВГВ, имеющих антисмысловую цепь, содержащую любую из последовательностей, приведенных в таблице 3.

**[0050]** В настоящем документе описаны способы ингибирования экспрессии гена ВГВ, включающие введение одного или более агентов РНКи против ВГВ, имеющих кодирующую цепь, содержащую любую из последовательностей, приведенных в таблице 4.



**[0051]** В настоящем документе описаны способы ингибирования экспрессии гена ВГВ, включающие введение одного или более агентов РНКи против ВГВ, имеющих антисмысловую цепь, содержащую любую из последовательностей, приведенных в таблице 3, и кодирующую цепь, содержащую любую из последовательностей, приведенных в таблице 4, которая по меньшей мере частично комплементарна антисмысловой цепи.

**[0052]** В настоящем документе описаны способы ингибирования экспрессии гена ВГВ, включающие введение одного или более агентов РНКи против ВГВ, имеющих антисмысловую цепь, которая состоит из любой из последовательностей, приведенных в таблице 3, и кодирующую цепь, которая состоит из любой из последовательностей, приведенных в таблице 4, которая по меньшей мере частично комплементарна антисмысловой цепи.

**[0053]** В настоящем документе описаны способы ингибирования экспрессии гена ВГВ в клетке, включающие введение одного или более агентов РНКи против ВГВ, имеющих дуплексную структуру, приведенную в таблице 5.

**[0054]** В настоящем документе описаны способы лечения инфекции ВГВ или предотвращения заболевания или симптомов, вызванных инфекцией ВГВ, включающие введение одного или более агентов РНКи против ВГВ, имеющих антисмысловую цепь, содержащую любую из последовательностей, приведенных в таблице 3.

**[0055]** В настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение одного или более агентов РНКи против ВГВ, имеющих антисмысловую цепь, содержащую любую из последовательностей, приведенных в таблице 3.

**[0056]** В настоящем документе описаны способы лечения заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение одного или более агентов РНКи против ВГВ, имеющих антисмысловую цепь, содержащую любую из последовательностей, приведенных в таблице 3.

**[0057]** В настоящем документе описаны способы лечения инфекции ВГВ или предотвращения заболевания или симптомов, вызванных инфекцией ВГВ, включающие введение одного или более агентов РНКи против ВГВ, имеющих кодирующую цепь, содержащую любую из последовательностей, приведенных в таблице 4.

**[0058]** В настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение одного или более агентов РНКи против ВГВ, имеющих кодирующую цепь, содержащую любую из последовательностей, приведенных в таблице 4.

**[0059]** В настоящем документе описаны способы лечения заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение одного или более агентов РНКи против ВГВ, имеющих кодирующую цепь, содержащую любую из последовательностей, приведенных в таблице 4.

**[0060]** В настоящем документе описаны способы лечения инфекции ВГВ или

предотвращения заболевания или симптомов, вызванных инфекцией ВГВ, включающие введение одного или более агентов РНКи против ВГВ, имеющих антисмысловую цепь, содержащую любую из последовательностей, приведенных в таблице 3, и кодирующую цепь, содержащую любую из последовательностей, приведенных в таблице 4, которая по меньшей мере частично комплементарна антисмысловой цепи.

**[0061]** В настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение одного или более агентов РНКи против ВГВ, имеющих антисмысловую цепь, содержащую любую из последовательностей, приведенных в таблице 3, и кодирующую цепь, содержащую любую из последовательностей, приведенных в таблице 4, которая по меньшей мере частично комплементарна антисмысловой цепи.

**[0062]** В настоящем документе описаны способы лечения заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение одного или более агентов РНКи против ВГВ, имеющих антисмысловую цепь, содержащую любую из последовательностей, приведенных в таблице 3, и кодирующую цепь, содержащую любую из последовательностей, приведенных в таблице 4, которая по меньшей мере частично комплементарна антисмысловой цепи.

**[0063]** В настоящем документе описаны способы лечения инфекции ВГВ или предотвращения заболевания или симптомов, вызванных инфекцией ВГВ, включающие введение одного или более агентов РНКи против ВГВ, имеющих антисмысловую цепь, которая состоит из любой из последовательностей, приведенных в таблице 3, и кодирующую цепь, которая состоит из любой из последовательностей, приведенных в таблице 4, которая по меньшей мере частично комплементарна антисмысловой цепи.

**[0064]** В настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение одного или более агентов РНКи против ВГВ, имеющих антисмысловую цепь, состоящую из любой из последовательностей, приведенных в таблице 3, и кодирующую цепь, состоящую из любой из последовательностей, приведенных в таблице 4, которая по меньшей мере частично комплементарна антисмысловой цепи.

**[0065]** В настоящем документе описаны способы лечения заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение одного или более агентов РНКи против ВГВ, имеющих антисмысловую цепь, состоящую из любой из последовательностей, приведенных в таблице 3, и кодирующую цепь, состоящую из любой из последовательностей, приведенных в таблице 4, которая по меньшей мере частично комплементарна антисмысловой цепи.

**[0066]** В настоящем документе описаны способы лечения инфекции ВГВ или предотвращения заболевания или симптомов, вызванных инфекцией ВГВ, включающие введение одного или более агентов РНКи против ВГВ, имеющих дуплексную структуру, приведенную в таблице 5.

**[0067]** В настоящем документе описаны способы лечения или профилактики

заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение одного или более агентов РНКи против ВГВ, имеющих дуплексную структуру, приведенную в таблице 5.

**[0068]** В настоящем документе описаны способы лечения заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение одного или более агентов РНКи против ВГВ, имеющих дуплексную структуру, приведенную в таблице 5.

**[0069]** В настоящем документе описаны способы ингибирования экспрессии гена ВГВ, включающие введение (i) агента РНКи против ВГВ, имеющего антисмысловую цепь, содержащую или состоящую из любой из последовательностей, приведенных в таблице 2 или таблице 3, и (ii) второго агента РНКи против ВГВ, имеющего антисмысловую цепь, содержащую или состоящую из любой из последовательностей, приведенных в таблице 2 или таблице 3.

**[0070]** В настоящем документе описаны способы лечения инфекции ВГВ или предотвращения заболевания или симптомов, вызванных инфекцией ВГВ, включающие введение (i) агента РНКи против ВГВ, имеющего антисмысловую цепь, содержащую или состоящую из любой из последовательностей, приведенных в таблице 2 или таблице 3, и (ii) второго агента РНКи против ВГВ, имеющего антисмысловую цепь, содержащую или состоящую из любой из последовательностей, приведенных в таблице 2 или таблице 3.

**[0071]** В настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение (i) агента РНКи против ВГВ, имеющего антисмысловую цепь, содержащую или состоящую из любой из последовательностей, приведенных в таблице 2 или таблице 3, и (ii) второго агента РНКи против ВГВ, имеющего антисмысловую цепь, содержащую или состоящую из любой из последовательностей, приведенных в таблице 2 или таблице 3.

**[0072]** В настоящем документе описаны способы лечения заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение (i) агента РНКи против ВГВ, имеющего антисмысловую цепь, содержащую или состоящую из любой из последовательностей, приведенных в таблице 2 или таблице 3, и (ii) второго агента РНКи против ВГВ, имеющего антисмысловую цепь, содержащую или состоящую из любой из последовательностей, приведенных в таблице 2 или таблице 3.

**[0073]** В настоящем документе описаны способы ингибирования экспрессии гена ВГВ, включающие введение (i) первого агента РНКи против ВГВ, имеющего антисмысловую цепь, содержащую или состоящую из любой из последовательностей, приведенных в таблице 2 или таблице 3, и кодирующую цепь, содержащую или состоящую из любой из последовательностей, приведенных в таблице 2 или таблице 4, которая по меньшей мере частично комплементарна антисмысловой последовательности первого агента РНКи против ВГВ, и (ii) второго агента РНКи против ВГВ, имеющего антисмысловую цепь, содержащую или состоящую из любой из последовательностей, приведенных в таблице 2 или таблице 3, и кодирующую цепь, содержащую или состоящую из любой из последовательностей, приведенных в таблице 2 или таблице 4,

которая по меньшей мере частично комплементарна антисмысловой последовательности второго агента РНКи против ВГВ.

**[0074]** В настоящем документе описаны способы лечения инфекции ВГВ или предотвращения заболевания или симптомов, вызванных инфекцией ВГВ, включающие введение (i) первого агента РНКи против ВГВ, имеющего антисмысловую цепь, содержащую или состоящую из любой из последовательностей, приведенных в таблице 2 или таблице 3, и кодирующую цепь, содержащую или состоящую из любой из последовательностей, приведенных в таблице 2 или таблице 4, которая по меньшей мере частично комплементарна антисмысловой последовательности первого агента РНКи против ВГВ, и (ii) второго агента РНКи против ВГВ, имеющего антисмысловую цепь, содержащую или состоящую из любой из последовательностей, приведенных в таблице 2 или таблице 3, и кодирующую цепь, содержащую или состоящую из любой из последовательностей, приведенных в таблице 2 или таблице 4, которая по меньшей мере частично комплементарна антисмысловой последовательности второго агента РНКи против ВГВ.

**[0075]** В настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение (i) первого агента РНКи против ВГВ, имеющего антисмысловую цепь, содержащую или состоящую из любой из последовательностей, приведенных в таблице 2 или таблице 3, и кодирующую цепь, содержащую или состоящую из любой из последовательностей, приведенных в таблице 2 или таблице 4, которая по меньшей мере частично комплементарна антисмысловой последовательности первого агента РНКи против ВГВ, и (ii) второго агента РНКи против ВГВ, имеющего антисмысловую цепь, содержащую или состоящую из любой из последовательностей, приведенных в таблице 2 или таблице 3, и кодирующую цепь, содержащую или состоящую из любой из последовательностей, приведенных в таблице 2 или таблице 4, которая по меньшей мере частично комплементарна антисмысловой последовательности второго агента РНКи против ВГВ.

**[0076]** В настоящем документе описаны способы лечения заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение (i) первого агента РНКи против ВГВ, имеющего антисмысловую цепь, содержащую или состоящую из любой из последовательностей, приведенных в таблице 2 или таблице 3, и кодирующую цепь, содержащую или состоящую из любой из последовательностей, приведенных в таблице 2 или таблице 4, которая по меньшей мере частично комплементарна антисмысловой последовательности первого агента РНКи против ВГВ, и (ii) второго агента РНКи против ВГВ, имеющего антисмысловую цепь, содержащую или состоящую из любой из последовательностей, приведенных в таблице 2 или таблице 3, и кодирующую цепь, содержащую или состоящую из любой из последовательностей, приведенных в таблице 2 или таблице 4, которая по меньшей мере частично комплементарна антисмысловой последовательности второго агента РНКи против ВГВ.

**[0077]** В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ, описанный

в настоящем документе, содержит:

а. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AUUGAGAGAAGUCCACCAC (SEQ ID NO: 7), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAAU (SEQ ID NO: 34); или

б. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UUUGAGAGAAGUCCACCAC (SEQ ID NO: 8), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAAA (SEQ ID NO: 35); или

с. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AAUUGAGAGAAGUCCACCA (SEQ ID NO: 12), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UGGUGGACUUCUCUCAAUU (SEQ ID NO: 39); или

д. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCA (SEQ ID NO: 13), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UGGUGGACUUCUCUCAUA (SEQ ID NO: 40); или

е. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCC (SEQ ID NO: 17), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 44); или

ф. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UGAAAAUUGAGAGAAGUCC (SEQ ID NO: 18), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GGACUUCUCUCAAUUUUCA (SEQ ID NO: 45); или

г. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') ACCAAUUUAUGCCUACAGC (SEQ ID NO: 22), и

кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GCUGUAGGCAUAAAUUGGU (SEQ ID NO: 49); или

h. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UCCAAUUUAUGCCUACAGC (SEQ ID NO: 23), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GCUGUAGGCAUAAAUUGGA (SEQ ID NO: 50); или

i. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 27), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUC (SEQ ID NO: 54); или

j. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 28), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUU (SEQ ID NO: 55); или

k. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 29), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 56).

**[0078]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания или симптомов, обусловленных ВГВ, у субъекта или ингибирования экспрессии одного или более генов ВГВ, включающие введение композиции, которая ингибирует экспрессию гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит агент РНКи против ВГВ.

**[0079]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции, которая ингибирует экспрессию гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит агент РНКи против ВГВ.

**[0080]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции, которая ингибирует экспрессию гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит агент РНКи против ВГВ.

**[0081]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания или симптомов, обусловленных ВГВ, у субъекта или ингибирования экспрессии одного или более генов ВГВ, включающие введение композиции, которая ингибирует экспрессию гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два или более агентов РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит:

i) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AAUUGAGAGAAGUCCACCA (SEQ ID NO: 12), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UGGUGGACUUCUCUCAAUU (SEQ ID NO: 39); или

ii) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCA (SEQ ID NO: 13), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UGGUGGACUUCUCUCAAUA (SEQ ID NO: 40);

и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит:

i) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 27), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUC (SEQ ID NO: 54); или

ii) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 28), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUU (SEQ ID NO: 55); или

iii) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 29), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 56).

**[0082]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции, которая ингибирует экспрессию гена ВГВ в

клетке, причем композиция содержит два или более агентов РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит:

iii) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AAUUGAGAGAAGUCCACCA (SEQ ID NO: 12), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UGGUGGACUUCUCUCAAUU (SEQ ID NO: 39); или

iv) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCA (SEQ ID NO: 13), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UGGUGGACUUCUCUCAAUA (SEQ ID NO: 40);

и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит:

iv) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 27), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUC (SEQ ID NO: 54); или

v) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 28), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUU (SEQ ID NO: 55); или

vi) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 29), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 56).

**[0083]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции, которая ингибирует экспрессию гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два или более агентов РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит:

v) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от



последовательности (5'→3') AAUUGAGAGAAGUCCACCA (SEQ ID NO: 12), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UGGUGGACUUCUCUCAAUU (SEQ ID NO: 39); или

vi) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCA (SEQ ID NO: 13), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UGGUGGACUUCUCUCAUA (SEQ ID NO: 40);

и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит:

vii) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GACCAAUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 27), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUC (SEQ ID NO: 54); или

viii) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AACCAAUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 28), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUU (SEQ ID NO: 55); или

ix) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 29), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 56).

**[0084]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания или симптомов, обусловленных ВГВ, у субъекта или ингибирования экспрессии одного или более генов ВГВ, включающие введение композиции, которая ингибирует экспрессию гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два или более агентов РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит:

i) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCC (SEQ ID NO: 17), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3')

GGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 44); или

ii) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UGAAAAUUGAGAGAAGUCC (SEQ ID NO: 18), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GGACUUCUCUCAAUUUUCA (SEQ ID NO: 45);

и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит:

i) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 27), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUC (SEQ ID NO: 54); или

ii) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 28), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUU (SEQ ID NO: 55); или

iii) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 29), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 56).

**[0085]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции, которая ингибирует экспрессию гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два или более агентов РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит:

iii) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCC (SEQ ID NO: 17), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 44); или

iv) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UGAAAAUUGAGAGAAGUCC (SEQ ID NO: 18), и

кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GGACUUCUCUCAAUUUUCA (SEQ ID NO: 45);

и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит:

iv) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 27), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUC (SEQ ID NO: 54); или

v) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 28), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUU (SEQ ID NO: 55); или

vi) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 29), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 56).

**[0086]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции, которая ингибирует экспрессию гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два или более агентов РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит:

v) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCC (SEQ ID NO: 17), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 44); или

vi) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UGAAAAUUGAGAGAAGUCC (SEQ ID NO: 18), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GGACUUCUCUCAAUUUUCA (SEQ ID NO: 45);

и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит:

vii) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GACCAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 27), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUC (SEQ ID NO: 54); или

viii) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AACCAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 28), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUU (SEQ ID NO: 55); или

ix) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 29), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 56).

**[0087]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описан способ лечения или профилактики заболевания или симптомов, обусловленных ВГВ, у субъекта или ингибирования экспрессии одного или более генов ВГВ, включающие введение композиции для ингибирования экспрессии гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два или более агентов РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит:

i) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AAUUGAGAGAAGUCCACCA (SEQ ID NO: 12), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UGGUGGACUUCUCUCAAUU (SEQ ID NO: 39); или

ii) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCA (SEQ ID NO: 13), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UGGUGGACUUCUCUCAAUA (SEQ ID NO: 40);

и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, имеющую последовательность, которая по меньшей мере частично комплементарна части ORF X мРНК ВГВ.

**[0088]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны

способы лечения или профилактики заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции для ингибирования экспрессии гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два или более агентов РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит:

iii) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AAUUGAGAGAAGUCCACCA (SEQ ID NO: 12), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UGGUGGACUUCUCUCAAUU (SEQ ID NO: 39); или

iv) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCA (SEQ ID NO: 13), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UGGUGGACUUCUCUCAAUA (SEQ ID NO: 40);

и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, имеющую последовательность, которая по меньшей мере частично комплементарна части ORF X мРНК ВГВ.

**[0089]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции для ингибирования экспрессии гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два или более агентов РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит:

v) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AAUUGAGAGAAGUCCACCA (SEQ ID NO: 12), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UGGUGGACUUCUCUCAAUU (SEQ ID NO: 39); или

vi) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCA (SEQ ID NO: 13), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UGGUGGACUUCUCUCAAUA (SEQ ID NO: 40);

и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, имеющую последовательность, которая по меньшей мере частично комплементарна части ORF X мРНК ВГВ.

**[0090]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны

способы лечения или профилактики заболевания или симптомов, обусловленных ВГВ, у субъекта или ингибирования экспрессии одного или более генов ВГВ, включающие введение композиции, которая ингибирует экспрессию гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два или более агентов РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит:

i) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCC (SEQ ID NO: 17), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 44); или

ii) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UGAAAAUUGAGAGAAGUCC (SEQ ID NO: 18), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GGACUUCUCUCAAUUUUCA (SEQ ID NO: 45);

и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, имеющую последовательность, которая по меньшей мере частично комплементарна части ORF X мРНК ВГВ.

**[0091]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции, которая ингибирует экспрессию гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два или более агентов РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит:

iii) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCC (SEQ ID NO: 17), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 44); или

iv) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UGAAAAUUGAGAGAAGUCC (SEQ ID NO: 18), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GGACUUCUCUCAAUUUUCA (SEQ ID NO: 45);

и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, имеющую последовательность, которая по меньшей мере частично комплементарна части ORF X мРНК ВГВ.

**[0092]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции, которая ингибирует экспрессию гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два или более агентов РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит:

v) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCC (SEQ ID NO: 17), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GGACUUCUCUCAUUUUCU (SEQ ID NO: 44); или

vi) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UGAAAAUUGAGAGAAGUCC (SEQ ID NO: 18), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GGACUUCUCUCAUUUUCA (SEQ ID NO: 45);

и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, имеющую последовательность, которая по меньшей мере частично комплементарна части ORF X мРНК ВГВ.

**[0093]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания или симптомов, обусловленных ВГВ, у субъекта или ингибирования экспрессии одного или более генов ВГВ, включающие введение композиции, которая ингибирует экспрессию гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два или более агентов РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, имеющую последовательность, которая по меньшей мере частично комплементарна части ORF S мРНК ВГВ, и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит:

i) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 27), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUC (SEQ ID NO: 54); или

ii) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 28), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUU (SEQ ID NO: 55); или

iii) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 29), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 56).

**[0094]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции, которая ингибирует экспрессию гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два или более агентов РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, имеющую последовательность, которая по меньшей мере частично комплементарна части ORF S мРНК ВГВ, и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит:

iv) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 27), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUC (SEQ ID NO: 54); или

v) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 28), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUU (SEQ ID NO: 55); или

vi) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 29), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 56).

**[0095]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции, которая ингибирует экспрессию гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два или более агентов РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, имеющую последовательность, которая по меньшей мере частично комплементарна части ORF S мРНК ВГВ, и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит:

vii) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от



последовательности (5'→3') GACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 27), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUC (SEQ ID NO: 54); или

viii) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 28), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUU (SEQ ID NO: 55); или

ix) антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAG (SEQ ID NO: 29), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 56).

**[0096]** В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ, описанный в настоящем документе, содержит:

a. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGGCCUUAU (SEQ ID NO: 149); или

b. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGGCCU (SEQ ID NO: 150); или

c. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGGC (SEQ ID NO: 151); или

d. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UGAAA AUUGAGAGAAGUCCU (SEQ ID NO: 152); или

e. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGUU (SEQ ID NO: 154); или

f. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCACG (SEQ ID NO: 160); или

g. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162); или



оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') ACCAAUUUAUGCCUACAGCCUC (SEQ ID NO: 184); или

v. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UCCAAUUUAUGCCUACAGCUU (SEQ ID NO: 185); или

w. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UCCAAUUUAUGCCUACAGCCUU (SEQ ID NO: 186); или

x. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCU (SEQ ID NO: 187); или

y. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCG (SEQ ID NO: 188); или

z. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 189); или

aa. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') ACCAAUUUAUGCCUACAGCCU (SEQ ID NO: 190); или

bb. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UCCAAUUUAUGCCUACAGCCU (SEQ ID NO: 191); или

cc. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') ACCAAUUUAUGCCUACAGCCG (SEQ ID NO: 192); или

dd. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UCCAAUUUAUGCCUACAGCCG (SEQ ID NO: 193); или

ee. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGGG (SEQ ID NO: 194);

и при этом агент РНКи против ВГВ дополнительно содержит кодирующую цепь, по меньшей мере частично комплементарную соответствующей антисмысловой цепи.

**[0097]** В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ, описанный в настоящем документе, содержит:

a. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований, отличающейся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGGCCUUAU (SEQ ID NO: 149); или





последовательности (5'→3') UCCAAUUUAUGCCUACAGCCU (SEQ ID NO: 191); или

сс. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований, отличающейся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') ACCAAUUUAUGCCUACAGCCG (SEQ ID NO: 192); или

dd. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UCCAAUUUAUGCCUACAGCCG (SEQ ID NO: 193); или.

ее. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований, отличающейся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGGG (SEQ ID NO: 194);

и при этом агент РНКи против ВГВ дополнительно содержит кодирующую цепь, по меньшей мере частично комплементарную соответствующей антисмысловой цепи.

**[0098]** В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ, описанный в настоящем документе, содержит:

i. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3') usAfscCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfcssusuAu (SEQ ID NO: 61); или

ii. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3') usAfscCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfcsusu (SEQ ID NO: 62); или

iii. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3') usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfcssu (SEQ ID NO: 63); или

iv. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3') usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfsc (SEQ ID NO: 64); или

v. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3') usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgusu (SEQ ID NO: 68); или

vi. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3') usAfscscaauUfuAfuGfcCfuacagcsc (SEQ ID NO: 85); или

vii. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3') usAfsusugagAfgAfaGfuCfcaccacsg (SEQ ID NO: 94); или

viii. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3') usAfsusUfgAfgAfaGfuCfcAfcCfaCfgsa (SEQ ID NO: 98); или

ix. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3')

usAfsCsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgcsc (SEQ ID NO: 102); или

x. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3')

usAfsCsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgcusu (SEQ ID NO: 103); или

xi. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3')

usAfsCsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgccsu (SEQ ID NO: 104); или

xii. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3')

usAfsCsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgccusu (SEQ ID NO: 105); или

xiii. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3')

cPrpusAfsCsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgusu (SEQ ID NO: 107); или

xiv. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3')

cPrpusAfsusUfgAfgAfgAfaGfuCfcAfcCfaCfsg (SEQ ID NO: 108); или

xv. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3')

usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfausu (SEQ ID NO: 109); или

xvi. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3')

usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacsg (SEQ ID NO: 110); или

xvii. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3')

usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacusu (SEQ ID NO: 111); или

xviii. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3')

usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacsgsa (SEQ ID NO: 112); или

xix. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3')

usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacusu (SEQ ID NO: 120); или

xx. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3')

asGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcusu (SEQ ID NO: 125);

xxi. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3')

asGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcasc (SEQ ID NO: 126); или

xxii. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3')

asGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcacusu (SEQ ID NO: 127); или

xxiii. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3') asGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcacsc (SEQ ID NO: 128); или

xxiv. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3') usGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcusu (SEQ ID NO: 129); или

xxv. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3') usGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcasc (SEQ ID NO: 130); или

xxvi. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3') asCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcusu (SEQ ID NO: 131); или

xxvii. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3') asCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfccusu (SEQ ID NO: 132); или

xxviii. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3') asCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfccusc (SEQ ID NO: 133); или

xxix. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3') usCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcusu (SEQ ID NO: 134); или

xxx. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3') usCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfccusu (SEQ ID NO: 135); или

xxxi. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3') cPrpusAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgscsc (SEQ ID NO: 136); или

xxxii. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3') usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgscsc (SEQ ID NO: 137); или

xxxiii. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3') cPrpusAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgscsc (SEQ ID NO: 138); или

xxxiv. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3') usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsu (SEQ ID NO: 139); или

xxxv. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3') usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsg (SEQ ID NO: 140); или

xxxvi. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся



на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3')  
asAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsc (SEQ ID NO: 141); или

xxxvii. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3')  
usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgusu (SEQ ID NO: 142); или

xxxviii. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3')  
usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgCfsc (SEQ ID NO: 143); или

xxxix. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3')  
asCfscAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcCfsu (SEQ ID NO: 144); или

xl. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3')  
usCfscAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcCfsu (SEQ ID NO: 145); или

xli. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3')  
asCfscAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfccsg (SEQ ID NO: 146); или

xlii. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3')  
usCfscAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfccsg (SEQ ID NO: 147); или

xliii. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от последовательности (5'→3')  
usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfggsg (SEQ ID NO: 148);

где а, г, с и и представляют собой 2'-О-метил(2'-ОМе)-модифицированные нуклеотиды; Af, Cf, Gf и Uf представляют собой 2'-фтор-модифицированные нуклеотиды; s представляет собой фосфоротиоатную межнуклеотидную связь, а остальные нуклеотидные мономеры связаны фосфодиэфирными связями; и сRgru представляет собой 5'-циклопропилфосфонат-2'-О-метил-модифицированный нуклеотид; и при этом агент РНКи против ВГВ дополнительно содержит кодирующую цепь, по меньшей мере частично комплементарную соответствующей антисмысловой цепи.

**[0099]** В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ, описанный в настоящем документе, содержит:

i. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3')  
usAfscCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfccsusuAu (SEQ ID NO: 61); или

ii. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3')  
usAfscCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfcscsu (SEQ ID NO: 62); или

iii. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3')  
usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfccsu (SEQ ID NO: 63); или

iv. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3')  
usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfsc (SEQ ID NO: 64); или

- v. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') usAfsCsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgusu (SEQ ID NO: 68); или
- vi. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') usAfsCscaauUfuAfuGfcCfuacagcsc (SEQ ID NO: 85); или
- vii. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') usAfsusugagAfgAfaGfuCfcaccacsg (SEQ ID NO: 94); или
- viii. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') usAfsusUfgAfgAfgAfaGfuCfcAfcCfaCfgsa (SEQ ID NO: 98); или
- ix. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') usAfsCsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgcsc (SEQ ID NO: 102); или
- x. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') usAfsCsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgcusu (SEQ ID NO: 103); или
- xi. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') usAfsCsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgccsu (SEQ ID NO: 104); или
- xii. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') usAfsCsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgccusu (SEQ ID NO: 105); или
- xiii. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') cPrpusAfsCsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgusu (SEQ ID NO: 107); или
- xiv. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') cPrpusAfsusUfgAfgAfgAfaGfuCfcAfcCfaCfsg (SEQ ID NO: 108); или
- xv. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfausu (SEQ ID NO: 109); или
- xvi. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacsg (SEQ ID NO: 110); или
- xvii. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacusu (SEQ ID NO: 111); или
- xviii. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacsgsa (SEQ ID NO: 112); или
- xix. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacusu (SEQ ID NO: 120); или
- xx. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') asGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcusu (SEQ ID NO: 125);
- xxi. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') asGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcasc (SEQ ID NO: 126); или
- xxii. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') asGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcacusu (SEQ ID NO: 127); или
- xxiii. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') asGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcacsc (SEQ ID NO: 128); или
- xxiv. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') usGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcusu (SEQ ID NO: 129); или

xxv. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') usGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcasc (SEQ ID NO: 130); или

xxvi. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') asCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcusu (SEQ ID NO: 131); или

xxvii. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') asCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcusu (SEQ ID NO: 132); или

xxviii. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') asCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfccusc (SEQ ID NO: 133); или

xxix. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') usCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcusu (SEQ ID NO: 134); или

xxx. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') usCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcusu (SEQ ID NO: 135); или

xxxi. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') cPrpusAfsCsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgscs (SEQ ID NO: 136); или

xxxii. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') usAfsCsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgscs (SEQ ID NO: 137); или

xxxiii. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') cPrpusAfsCsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgscs (SEQ ID NO: 138); или

xxxiv. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') usAfsCsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsu (SEQ ID NO: 139); или

xxxv. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') usAfsCsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsg (SEQ ID NO: 140); или

xxxvi. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') asAfsCsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgscs (SEQ ID NO: 141); или

xxxvii. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') usAfsCsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgusu (SEQ ID NO: 142); или

xxxviii. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') usAfsCsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgCfsc (SEQ ID NO: 143); или

xxxix. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') asCfscAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcCfsu (SEQ ID NO: 144); или

xl. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') usCfscAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcCfsu (SEQ ID NO: 145); или

xli. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') asCfscAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfccsg (SEQ ID NO: 146); или

xlii. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') usCfscAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfccsg (SEQ ID NO: 147); или

xliii. антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности (5'→3') usAfsCsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfggsg (SEQ ID NO: 148);

где а, г, с и и представляют собой 2'-О-метил(2'-ОМе)-модифицированные нуклеотиды; Af, Cf, Gf и Uf представляют собой 2'-фтор-модифицированные нуклеотиды;

s представляет собой фосфоротиоатную межнуклеотидную связь, а остальные нуклеотидные мономеры связаны фосфодиэфирными связями; и sPgr1 представляет собой 5'-циклопропилфосфонат-2-О-метил-модифицированный нуклеотид; и при этом агент РНКи против ВГВ дополнительно содержит кодирующую цепь, по меньшей мере частично комплементарную соответствующей антисмысловой цепи.

**[0100]** В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ, описанный в настоящем документе, содержит:

a. смысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UUGCCUGUAGGCAUAAAUUGGUAUT (SEQ ID NO: 275); или

b. смысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UAUAUGCCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 276); или

c. смысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU (SEQ ID NO: 278); или

d. смысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CGUGGUGGACUUCUCUCAAUU (SEQ ID NO: 285); или

e. смысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CGUGGUGGACUUCUCUCAUA (SEQ ID NO: 289); или

f. смысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 292); или

g. смысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 294); или

h. смысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UCGUGGUGGACUUCUCUCAAUU (SEQ ID NO: 300); или

i. смысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302); или

j. смысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GCUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU (SEQ ID NO: 303); или

k. смысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных



последовательности (5'→3') AGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 327); или

у. смысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 328); или

z. смысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUU (SEQ ID NO: 329); или

aa. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AGGCUGUAGGCAUAAAUUGGU (SEQ ID NO: 330); или

bb. смысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AGGCUGUAGGCAUAAAUUGGA (SEQ ID NO: 331); или

cc. смысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CGGCUGUAGGCAUAAAUUGGU (SEQ ID NO: 332); или

dd. смысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CGGCUGUAGGCAUAAAUUGGA (SEQ ID NO: 333); или

ee. смысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CCCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 334);

и при этом агент РНКи против ВГВ дополнительно содержит антисмысловую цепь, по меньшей мере частично комплементарную соответствующей антисмысловой цепи.

**[0101]** В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ, описанный в настоящем документе, содержит:

а. смысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') UUGCCUGUAGGCAUAAAUUGGUAUT (SEQ ID NO: 275); или

б. смысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') UAU AUGCCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 276); или

с. смысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUAU (SEQ ID NO: 278); или

д. смысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') CGUGGUGGACUUCUCUCAAUU (SEQ ID NO: 285); или

е. смысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') CGUGGUGGACUUCUCUCAUA (SEQ ID NO: 289); или

ф. смысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 292); или

г. смысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 294); или

- h. смысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') UCGUGGUGGACUUCUCUCAAUU (SEQ ID NO: 300); или
- i. смысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302); или
- j. смысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') GCUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU (SEQ ID NO: 303); или
- k. смысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU (SEQ ID NO: 304); или
- l. смысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') UGGUGGACUUCUCUCAAUUU (SEQ ID NO: 306); или
- m. смысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU (SEQ ID NO: 307); или
- n. смысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') AAUGGUGGACUUCUCUCAAUUU (SEQ ID NO: 308); или
- o. смысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований (5'→3') GGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 318); или
- p. смысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') GGUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 319); или
- q. смысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') GGACUUCUCUCAAUUUUCA (SEQ ID NO: 320); или
- г. смысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCA (SEQ ID NO: 321); или
- s. смысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') GCUGUAGGCAUAAAUUGGU (SEQ ID NO: 322); или
- t. смысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGU (SEQ ID NO: 323); или
- u. смысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') GAGGCUGUAGGCAUAAAUUGGU (SEQ ID NO: 324); или
- v. смысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') GCUGUAGGCAUAAAUUGGA (SEQ ID NO: 325); или
- w. смысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGA (SEQ ID NO: 326); или
- x. смысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') AGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 327); или
- y. смысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 328); или
- z. смысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGU (SEQ ID NO: 329); или
- aa. антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований (5'→3') AGGCUGUAGGCAUAAAUUGGU (SEQ ID NO: 330); или

bb. смысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') AGGCUGUAGGCAUAAAUUGGA (SEQ ID NO: 331); или

cc. смысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') CGGCUGUAGGCAUAAAUUGGU (SEQ ID NO: 332); или

dd. смысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') CGGCUGUAGGCAUAAAUUGGA (SEQ ID NO: 333); или

ee. смысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') CCCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 334);

и при этом агент РНКи против ВГВ дополнительно содержит антисмысловую цепь, по меньшей мере частично комплементарную соответствующей антисмысловой цепи.

**[0102]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания или симптомов, обусловленных ВГВ, у субъекта или ингибирования экспрессии одного или более генов ВГВ, включающие введение композиции, которая ингибирует экспрессию гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU (SEQ ID NO: 175), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU (SEQ ID NO: 307); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGUU (SEQ ID NO: 154), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 292).

**[0103]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции, которая ингибирует экспрессию гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU (SEQ ID NO: 175), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU (SEQ ID NO: 307); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от



последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGUU (SEQ ID NO: 154), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 292).

**[0104]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции, которая ингибирует экспрессию гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU (SEQ ID NO: 175), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAU (SEQ ID NO: 307); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGUU (SEQ ID NO: 154), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 292).

**[0105]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания или симптомов, обусловленных ВГВ, у субъекта или ингибирования экспрессии одного или более генов ВГВ, включающие введение композиции, которая ингибирует экспрессию гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU (SEQ ID NO: 175), и кодирующую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAU (SEQ ID NO: 307); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGUU (SEQ ID NO: 154), и кодирующую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 292).

**[0106]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции, которая ингибирует экспрессию гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU (SEQ ID NO: 175), и кодирующую цепь, которая

состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAUUAU (SEQ ID NO: 307); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGUU (SEQ ID NO: 154), и кодирующую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 292).

**[0107]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции, которая ингибирует экспрессию гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU (SEQ ID NO: 175), и кодирующую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAUUAU (SEQ ID NO: 307); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGUU (SEQ ID NO: 154), и кодирующую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 292).

**[0108]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания или симптомов, обусловленных ВГВ, у субъекта или ингибирования экспрессии одного или более генов ВГВ, включающие введение композиции, которая ингибирует экспрессию гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AGAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGACUUCUCUCAUUUUCU (SEQ ID NO: 302); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCG (SEQ ID NO: 188), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 328).

**[0109]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции, которая ингибирует экспрессию гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит

последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCG (SEQ ID NO: 188), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 328).

**[0110]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции, которая ингибирует экспрессию гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCG (SEQ ID NO: 188), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 328).

**[0111]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания или симптомов, обусловленных ВГВ, у субъекта или ингибирования экспрессии одного или более генов ВГВ, включающие введение композиции для ингибирования экспрессию гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171), и кодирующую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCG (SEQ ID NO: 188), и кодирующую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований

(5'→3') CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 328).

**[0112]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции для ингибирования экспрессии гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171), и кодирующую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') GUGGACUUCUCUCAUUUUCU (SEQ ID NO: 302); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCG (SEQ ID NO: 188), и кодирующую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 328).

**[0113]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции для ингибирования экспрессии гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171), и кодирующую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') GUGGACUUCUCUCAUUUUCU (SEQ ID NO: 302); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCG (SEQ ID NO: 188), и кодирующую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 328).

**[0114]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания или симптомов, обусловленных ВГВ, у субъекта или ингибирования экспрессии одного или более генов ВГВ, включающие введение композиции, которая ингибирует экспрессию гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGACUUCUCUCAUUUUCU (SEQ ID NO: 302); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162), и

кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 294).

[0115] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции, которая ингибирует экспрессию гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 294).

[0116] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции, которая ингибирует экспрессию гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 294).

[0117] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания или симптомов, обусловленных ВГВ, у субъекта или ингибирования экспрессии одного или более генов ВГВ, включающие введение композиции для ингибирования экспрессию гена ВГВ в клетке, причем

композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171), и кодирующую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') GUGGACUUCUCUCAUUUUCU (SEQ ID NO: 302); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162), и кодирующую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 294).

**[0118]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции для ингибирования экспрессии гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171), и кодирующую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') GUGGACUUCUCUCAUUUUCU (SEQ ID NO: 302); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162), и кодирующую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 294).

**[0119]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции для ингибирования экспрессии гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171), и кодирующую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') GUGGACUUCUCUCAUUUUCU (SEQ ID NO: 302); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162), и кодирующую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 294).

**[0120]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания или симптомов, обусловленных ВГВ, у субъекта или ингибирования экспрессии одного или более генов ВГВ, включающие введение композиции, которая ингибирует экспрессию гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных

оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU (SEQ ID NO: 307).

**[0121]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции, которая ингибирует экспрессию гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU (SEQ ID NO: 307).

**[0122]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции, которая ингибирует экспрессию гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от

последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU (SEQ ID NO: 307).

**[0123]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания или симптомов, обусловленных ВГВ, у субъекта или ингибирования экспрессии одного или более генов ВГВ, включающие введение композиции для ингибирования экспрессию гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171), и кодирующую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') GUGGACUUCUCUCAUAUUUCU (SEQ ID NO: 302); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162), и кодирующую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU (SEQ ID NO: 307). В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции для ингибирования экспрессии гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171), и кодирующую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') GUGGACUUCUCUCAUAUUUCU (SEQ ID NO: 302); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162), и кодирующую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU (SEQ ID NO: 307).

**[0124]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции для ингибирования экспрессии гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171), и кодирующую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') GUGGACUUCUCUCAUAUUUCU (SEQ ID NO: 302); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162), и кодирующую цепь, которая состоит из последовательности нуклеотидных оснований



(5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAU (SEQ ID NO: 307).

**[0125]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания или симптомов, обусловленных ВГВ, у субъекта или ингибирования экспрессии одного или более генов ВГВ, включающие введение композиции для ингибирования экспрессии гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, причем все или по существу все нуклеотиды в кодирующей цепи модифицированы и/или все или по существу все нуклеотиды в антисмысловой цепи в первом и/или втором агенте РНКи против ВГВ являются модифицированными нуклеотидами, и при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU (SEQ ID NO: 175), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAU (SEQ ID NO: 307); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGUU (SEQ ID NO: 154), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 292).

**[0126]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции для ингибирования экспрессии гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, причем все или по существу все нуклеотиды в кодирующей цепи модифицированы и/или все или по существу все нуклеотиды в антисмысловой цепи в первом и/или втором агенте РНКи против ВГВ являются модифицированными нуклеотидами, и при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU (SEQ ID NO: 175), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAU (SEQ ID NO: 307); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGUU (SEQ ID NO: 154), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 292).

**[0127]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции для ингибирования экспрессии гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, причем все или по существу все нуклеотиды в кодирующей цепи модифицированы и/или все или по существу все нуклеотиды в антисмысловой цепи в первом и/или втором агенте РНКи против ВГВ являются модифицированными нуклеотидами, и при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU (SEQ ID NO: 175), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU (SEQ ID NO: 307); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGUU (SEQ ID NO: 154), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 292).

**[0128]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания или симптомов, обусловленных ВГВ, у субъекта или ингибирования экспрессии одного или более генов ВГВ, включающие введение композиции для ингибирования экспрессии гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, причем все или по существу все нуклеотиды в кодирующей цепи модифицированы и/или все или по существу все нуклеотиды в антисмысловой цепи в первом и/или втором агенте РНКи против ВГВ являются модифицированными нуклеотидами, и при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AGAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCG (SEQ ID NO: 188), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 328).

**[0129]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны

способы лечения или профилактики заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции для ингибирования экспрессии гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, причем все или по существу все нуклеотиды в кодирующей цепи модифицированы и/или все или по существу все нуклеотиды в антисмысловой цепи в первом и/или втором агенте РНКи против ВГВ являются модифицированными нуклеотидами, и при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCG (SEQ ID NO: 188), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 328).

**[0130]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции для ингибирования экспрессии гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, причем все или по существу все нуклеотиды в кодирующей цепи модифицированы и/или все или по существу все нуклеотиды в антисмысловой цепи в первом и/или втором агенте РНКи против ВГВ являются модифицированными нуклеотидами, и при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCG (SEQ ID NO: 188), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 328).

**[0131]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания или симптомов, обусловленных ВГВ, у субъекта или ингибирования экспрессии одного или более генов ВГВ, включающие

введение композиции для ингибирования экспрессии гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, причем все или по существу все нуклеотиды в кодирующей цепи модифицированы и/или все или по существу все нуклеотиды в антисмысловой цепи в первом и/или втором агенте РНКи против ВГВ являются модифицированными нуклеотидами, и при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 294).

**[0132]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции для ингибирования экспрессии гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, причем все или по существу все нуклеотиды в кодирующей цепи модифицированы и/или все или по существу все нуклеотиды в антисмысловой цепи в первом и/или втором агенте РНКи против ВГВ являются модифицированными нуклеотидами, и при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 294).

**[0133]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции для ингибирования экспрессии гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, причем все или по существу все

нуклеотиды в кодирующей цепи модифицированы и/или все или по существу все нуклеотиды в антисмысловой цепи в первом и/или втором агенте РНКи против ВГВ являются модифицированными нуклеотидами, и при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 294).

**[0134]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания или симптомов, обусловленных ВГВ, у субъекта или ингибирования экспрессии одного или более генов ВГВ, включающие введение композиции для ингибирования экспрессии гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, причем все или по существу все нуклеотиды в кодирующей цепи модифицированы и/или все или по существу все нуклеотиды в антисмысловой цепи в первом и/или втором агенте РНКи против ВГВ являются модифицированными нуклеотидами, и при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 307).

**[0135]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции для ингибирования экспрессии гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, причем все или по существу все нуклеотиды в кодирующей цепи модифицированы и/или все или по

существу все нуклеотиды в антисмысловой цепи в первом и/или втором агенте РНКи против ВГВ являются модифицированными нуклеотидами, и при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU (SEQ ID NO: 307).

**[0136]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции для ингибирования экспрессии гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, причем все или по существу все нуклеотиды в кодирующей цепи модифицированы и/или все или по существу все нуклеотиды в антисмысловой цепи в первом и/или втором агенте РНКи против ВГВ являются модифицированными нуклеотидами, и при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU (SEQ ID NO: 307).

**[0137]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания или симптомов, обусловленных ВГВ, у субъекта или ингибирования экспрессии одного или более генов ВГВ, включающие введение композиции для ингибирования экспрессии гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, причем все или по существу все нуклеотиды в кодирующей цепи модифицированы и/или все или по существу все нуклеотиды в антисмысловой цепи в первом и/или втором агенте РНКи против ВГВ

являются модифицированными нуклеотидами, и при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU (SEQ ID NO: 175), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAU (SEQ ID NO: 307); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGUU (SEQ ID NO: 154), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 292), и при этом кодирующая цепь первого агента РНКи против ВГВ и второго агента РНКи против ВГВ конъюгированы с нацеливающим лигандом, представляющим собой N-ацетилгалактозамин.

**[0138]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции для ингибирования экспрессии гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, причем все или по существу все нуклеотиды в кодирующей цепи модифицированы и/или все или по существу все нуклеотиды в антисмысловой цепи в первом и/или втором агенте РНКи против ВГВ являются модифицированными нуклеотидами, и при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU (SEQ ID NO: 175), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAU (SEQ ID NO: 307); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGUU (SEQ ID NO: 154), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 292), и при этом кодирующая цепь первого агента РНКи против ВГВ и второго агента РНКи против ВГВ конъюгированы с нацеливающим лигандом, представляющим собой N-ацетилгалактозамин.

**[0139]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции для ингибирования экспрессии гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, причем все или по существу все

нуклеотиды в кодирующей цепи модифицированы и/или все или по существу все нуклеотиды в антисмысловой цепи в первом и/или втором агенте РНКи против ВГВ являются модифицированными нуклеотидами, и при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU (SEQ ID NO: 175), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU (SEQ ID NO: 307); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGUU (SEQ ID NO: 154), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 292), и при этом кодирующая цепь первого агента РНКи против ВГВ и второго агента РНКи против ВГВ конъюгированы с нацеливающим лигандом, представляющим собой N-ацетилгалактозамин.

**[0140]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания или симптомов, обусловленных ВГВ, у субъекта или ингибирования экспрессии одного или более генов ВГВ, включающие введение композиции для ингибирования экспрессии гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, причем все или по существу все нуклеотиды в кодирующей цепи модифицированы и/или все или по существу все нуклеотиды в антисмысловой цепи в первом и/или втором агенте РНКи против ВГВ являются модифицированными нуклеотидами, и при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AGAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGACUUCUCUCAUAUUUCU (SEQ ID NO: 302); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCG (SEQ ID NO: 188), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 328), и при этом кодирующая цепь первого агента РНКи против ВГВ и второго агента РНКи против ВГВ конъюгированы с нацеливающим лигандом, представляющим собой N-ацетилгалактозамин.

**[0141]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны



способы лечения или профилактики заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции для ингибирования экспрессии гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, причем все или по существу все нуклеотиды в кодирующей цепи модифицированы и/или все или по существу все нуклеотиды в антисмысловой цепи в первом и/или втором агенте РНКи против ВГВ являются модифицированными нуклеотидами, и при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCG (SEQ ID NO: 188), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 328), и при этом кодирующая цепь первого агента РНКи против ВГВ и второго агента РНКи против ВГВ конъюгированы с нацеливающим лигандом, представляющим собой N-ацетилгалактозамин.

**[0142]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции для ингибирования экспрессии гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, причем все или по существу все нуклеотиды в кодирующей цепи модифицированы и/или все или по существу все нуклеотиды в антисмысловой цепи в первом и/или втором агенте РНКи против ВГВ являются модифицированными нуклеотидами, и при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCG (SEQ ID NO: 188), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 328), и при этом кодирующая цепь первого агента РНКи против ВГВ и второго агента РНКи против ВГВ конъюгированы с

нацеливающим лигандом, представляющим собой N-ацетилгалактозамин.

**[0143]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания или симптомов, обусловленных ВГВ, у субъекта или ингибирования экспрессии одного или более генов ВГВ, включающие введение композиции для ингибирования экспрессии гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, причем все или по существу все нуклеотиды в кодирующей цепи модифицированы и/или все или по существу все нуклеотиды в антисмысловой цепи в первом и/или втором агенте РНКи против ВГВ являются модифицированными нуклеотидами, и при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AGAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 294), и при этом кодирующая цепь первого агента РНКи против ВГВ и второго агента РНКи против ВГВ конъюгированы с нацеливающим лигандом, представляющим собой N-ацетилгалактозамин.

**[0144]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции для ингибирования экспрессии гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, причем все или по существу все нуклеотиды в кодирующей цепи модифицированы и/или все или по существу все нуклеотиды в антисмысловой цепи в первом и/или втором агенте РНКи против ВГВ являются модифицированными нуклеотидами, и при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AGAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований,

отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 294), и при этом кодирующая цепь первого агента РНКи против ВГВ и второго агента РНКи против ВГВ конъюгированы с нацеливающим лигандом, представляющим собой N-ацетилгалактозамин.

**[0145]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции для ингибирования экспрессии гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, причем все или по существу все нуклеотиды в кодирующей цепи модифицированы и/или все или по существу все нуклеотиды в антисмысловой цепи в первом и/или втором агенте РНКи против ВГВ являются модифицированными нуклеотидами, и при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA (SEQ ID NO: 294), и при этом кодирующая цепь первого агента РНКи против ВГВ и второго агента РНКи против ВГВ конъюгированы с нацеливающим лигандом, представляющим собой N-ацетилгалактозамин.

**[0146]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания или симптомов, обусловленных ВГВ, у субъекта или ингибирования экспрессии одного или более генов ВГВ, включающие введение композиции для ингибирования экспрессии гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, причем все или по существу все нуклеотиды в кодирующей цепи модифицированы и/или все или по существу все нуклеотиды в антисмысловой цепи в первом и/или втором агенте РНКи против ВГВ являются модифицированными нуклеотидами, и при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность

нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAU (SEQ ID NO: 307), и при этом кодирующая цепь первого агента РНКи против ВГВ и второго агента РНКи против ВГВ конъюгированы с нацеливающим лигандом, представляющим собой N-ацетилгалактозамин.

**[0147]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции для ингибирования экспрессии гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, причем все или по существу все нуклеотиды в кодирующей цепи модифицированы и/или все или по существу все нуклеотиды в антисмысловой цепи в первом и/или втором агенте РНКи против ВГВ являются модифицированными нуклеотидами, и при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGACUUCUCUCAUUUCU (SEQ ID NO: 302); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAU (SEQ ID NO: 307), и при этом кодирующая цепь первого агента РНКи против ВГВ и второго агента РНКи против ВГВ конъюгированы с нацеливающим лигандом, представляющим собой N-ацетилгалактозамин.

**[0148]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение композиции для ингибирования экспрессии гена ВГВ в клетке, причем композиция содержит два агента РНКи против ВГВ, причем все или по существу все нуклеотиды в кодирующей цепи модифицированы и/или все или по существу все нуклеотиды в антисмысловой цепи в первом и/или втором агенте РНКи против ВГВ являются модифицированными нуклеотидами, и при этом первый агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC (SEQ ID NO: 171), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3')

GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU (SEQ ID NO: 302); и при этом второй агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') UACCAAUUUAUGCCUACAGCC (SEQ ID NO: 162), и кодирующую цепь, которая содержит последовательность нуклеотидных оснований, отличающуюся на 0, 1, 2 или 3 нуклеотидных основания от последовательности (5'→3') GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU (SEQ ID NO: 307), и при этом кодирующая цепь первого агента РНКи против ВГВ и второго агента РНКи против ВГВ конъюгированы с нацеливающим лигандом, представляющим собой N-ацетилгалактозамин.

**[0149]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения инфекции ВГВ или предотвращения заболевания или симптомов, вызванных инфекцией ВГВ, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества AD04872 и эффективного количества AD05070. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04872 и AD05070, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет около 2 : 1. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04872 и AD05070, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет около 3:1. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04872 и AD05070, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет около 1:1. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04872 и AD05070, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет около 4:1. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04872 и AD05070, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет около 5:1. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04872 и AD05070, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет около 1:2.

**[0150]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества AD04872 и эффективного количества AD05070. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04872 и AD05070, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет около 2 : 1. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04872 и AD05070, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет около 3:1. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04872 и AD05070, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет около 1:1. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04872 и AD05070, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет около 4:1. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04872 и AD05070, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет около 5:1. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04872 и AD05070, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет около 1:2.

**[0151]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества AD04872 и

эффективного количества AD05070. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04872 и AD05070, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет около 2 : 1. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04872 и AD05070, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет около 3:1. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04872 и AD05070, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет около 1:1. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04872 и AD05070, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет около 4:1. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04872 и AD05070, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет около 5:1. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04872 и AD05070, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет около 1:2.

**[0152]** В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD05070 вводят в суммарном количестве около 25-400 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD05070 вводят в суммарном количестве около 25-50 мг, 50-75 мг, 75-100 мг, 100-125 мг, 125-150 мг, 150-175 мг, 175-200 мг, 200-225 мг, 225-250 мг, 250-275 мг, 275-300 мг, 300-325 мг, 325-350 мг, 350-375 мг, 375-400 мг, 25-75 мг, 50-100 мг, 100-150 мг, 150-200 мг, 200-250 мг, 250-300 мг, 300-350 мг, 350-400 мг, 25-100 мг, 50-150 мг, 100-200 мг, 150-250 мг, 200-300 мг, 300-400 мг, 25-200 мг или 200-400 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD05070 вводят в суммарном количестве около 30-50 мг, около 90-110 мг или около 190-210 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD05070 вводят в суммарном количестве около 30-50 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD05070 вводят в суммарном количестве около 90-110 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD05070 вводят в суммарном количестве около 190-210 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 - AD05070 вводят в суммарном количестве около 25 мг, около 50 мг, около 100 мг, около 125 мг, около 150 мг, около 175 мг, около 200 мг, около 225 мг, около 250 мг, около 275 мг, около 300 мг, около 325 мг, около 350 мг, около 375 мг или около 400 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD05070 вводят в суммарном количестве около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг или около 125 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD05070 вводят в суммарном количестве около 35 мг, около 50 мг, около 100 мг или около 125 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD05070 вводят в суммарном количестве около 40 мг, около 100 мг или около 200 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD05070 вводят в суммарном количестве около 40 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD05070 вводят в суммарном количестве около 100 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD05070 вводят в суммарном количестве около 200 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD05070 вводят с интервалами около 7 суток, около 14 суток,

около 21 дня или около 28 суток. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD05070 вводят с интервалами 28 суток или интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD05070 вводят в суммарном количестве около 40 мг, около 100 мг или около 200 мг на одно введение дозы с интервалами 28 суток или интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD05070 вводят в суммарном количестве около 40 мг на одно введение дозы с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD05070 вводят в суммарном количестве около 100 мг на одно введение дозы с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD05070 вводят в суммарном количестве около 200 мг на одно введение дозы с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели).

**[0153]** В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD05070 вводят с интервалами около 1-18 недель. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD05070 вводят с интервалами около 1 недели, около 2 недель, около 3 недель, около 4 недель, около 5 недель, около 6 недель, около 7 недель, около 8 недель, около 9 недель, около 10 недель, около 11 недель, около 12 недель, около 13 недель, около 14 недель, около 15 недель, около 16 недель, около 17 недель или около 18 недель. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD05070 вводят с интервалами около 1-6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD05070 вводят с интервалами около 1 месяца, с интервалами около 2 месяцев, с интервалами около 3 месяцев, с интервалами около 4 месяцев, с интервалами около 5 месяцев или с интервалами около 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD05070 вводят с интервалами около 4 недель или с интервалами 1 месяц. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD05070 вводят с интервалами около 7 суток, 14 суток, 21 сутки или 28 суток. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD05070 вводят с интервалами около 28 суток.

**[0154]** В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD05070 вводят в течение около 1-12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD05070 вводят в течение по меньшей мере около 1 месяца, по меньшей мере около 2 месяцев, по меньшей мере около 3 месяцев, по меньшей мере около 4 месяцев, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев или по меньшей мере около 12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD05070 вводят в течение около 1-18 недель. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD05070 вводят в течение по меньшей мере около 1 недели, по меньшей мере около 2 недель, по меньшей мере около 3 недель, по меньшей мере около 4 недель, по меньшей мере около 5 недель, по меньшей мере около 6 недель, по меньшей мере около 7 недель, по меньшей мере около 8 недель.







суммарном количестве около 1-1,5 мг/кг, около 1,5-2,0 мг/кг, около 2,0-2,5 мг/кг, около 2,5-3,0 мг/кг, около 3,0-3,5 мг/кг, около 3,5-4,0 мг/кг, около 4,0-4,5 мг/кг, около 4,5-5,0 мг/кг, около 5,0-5,5 мг/кг, около 5,5-6,0 мг/кг, около 6,0-6,5 мг/кг, около 6,5-7,0 мг/кг, около 7,0-7,5 мг/кг, около 7,5-8,0 мг/кг, около 8,0-8,5 мг/кг, около 8,5-9,0 мг/кг, около 9,0-9,5 мг/кг, около 9,5-10 мг/кг, около 1-2,5 мг/кг, около 2,5-5,0 мг/кг, около 5,0-7,5 мг/кг, около 7,5-10 мг/кг, около 1-5,0 мг/кг или около 5,0-10 мг/кг за одно введение дозы.

**[0158]** В некоторых вариантах осуществления AD05070 вводят в количестве около 0,3-5 мг/кг на одно введение дозы, а AD04872 вводят в количестве около 0,6-7 мг/кг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD05070 вводят в количестве около 0,5-2,5 мг/кг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD05070 вводят в количестве около 0,3-1,5 мг/кг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 вводят в количестве около 0,6-5 мг/кг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 вводят в количестве около 1-2,5 мг/кг на одно введение дозы.

**[0159]** В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD05070 вводят в суммарной дозе 25-400 мг на одно введение дозы. В одном варианте осуществления AD04872 и AD05070 вводят в суммарной дозе 25-400 мг, а AD04872 вводят вместе с AD05070 в соотношении 1:1. В одном варианте осуществления дозу AD04872 вводят с AD05070 в количестве около 12 мг в суммарной дозе около 25 мг. В одном варианте осуществления доза каждого из AD04872 и AD05070 составляет около 17 мг в суммарной дозе около 35 мг. В одном варианте осуществления доза каждого из AD04872 и AD05070 составляет около 20 мг в суммарной дозе около 40 мг. В одном варианте осуществления доза каждого из AD04872 и AD05070 составляет около 25 мг в суммарной дозе около 50 мг. В одном варианте осуществления доза каждого из AD04872 и AD05070 составляет около 50 мг в суммарной дозе около 100 мг. В одном варианте осуществления доза каждого из AD04872 и AD05070 составляет около 100 мг в суммарной дозе около 200 мг. В одном варианте осуществления доза каждого из AD04872 и AD05070 составляет около 150 мг в суммарной дозе около 300 мг. В одном варианте осуществления доза каждого из AD04872 и AD05070 составляет около 200 мг в суммарной дозе около 400 мг. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD05070 вводят с интервалами около 7 суток, около 14 суток, около 21 дня или около 28 суток. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD05070 вводят с интервалами 28 суток или интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В одном варианте осуществления дозу каждого из AD04872 и AD05070 вводят в количестве около 20 мг в суммарной дозе около 40 мг, или в количестве около 50 мг в суммарной дозе около 100 мг, или в количестве около 100 мг в суммарной дозе около 200 мг, а AD04872 и AD05070 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В одном варианте осуществления дозу каждого из AD04872 и AD05070 вводят в количестве около 20 мг в суммарной дозе около 40 мг, а AD04872 и AD05070 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т.е. один раз в 4 дня). В одном варианте осуществления дозу

каждого из AD04872 и AD05070 вводят в количестве около 50 мг в суммарной дозе около 100 мг, а AD04872 и AD05070 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т.е. один раз в 4 дня). В одном варианте осуществления дозу каждого из AD04872 и AD05070 вводят в количестве около 100 мг в суммарной дозе около 200 мг, а AD04872 и AD05070 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т.е. один раз в 4 дня).

**[0160]** В одном варианте осуществления AD04872 и AD05070 вводят в суммарной дозе 25-400 мг на дозу, а AD05070 вводят вместе с AD04872 в соотношении 1:2. В одном варианте осуществления доза AD04872 составляет около 16 мг, а доза AD05070 составляет около 8 мг в суммарной дозе около 25 мг. В одном варианте осуществления доза AD05070 составляет около 12 мг, а доза AD04872 составляет около 24 мг в суммарной дозе около 35 мг. В одном варианте осуществления доза AD05070 составляет около 13 мг, а доза AD04872 составляет около 27 мг в суммарной дозе около 40 мг. В одном варианте осуществления доза AD04872 составляет около 33 мг, а доза AD05070 составляет около 17 мг в суммарной дозе около 50 мг. В одном варианте осуществления доза AD05070 составляет около 35 мг, а доза AD04872 составляет около 65 мг в суммарной дозе около 100 мг. В одном варианте осуществления доза AD05070 составляет около 67 мг, а доза AD04872 составляет около 133 мг в суммарной дозе около 200 мг. В одном варианте осуществления доза AD05070 составляет около 100 мг, а доза AD04872 составляет около 200 мг в суммарной дозе около 300 мг. В одном варианте осуществления доза AD05070 составляет около 135 мг, а доза AD04872 составляет около 270 мг в суммарной дозе около 400 мг. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD05070 вводят с интервалами около 7 суток, около 14 суток, около 21 дня или около 28 суток. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD05070 вводят с интервалами 28 суток или интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В одном варианте осуществления дозу AD05070 вводят в количестве около 13 мг, а дозу AD04872 вводят в количестве около 27 мг при комбинированной дозе около 40 мг, и AD04872 и AD05070 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В одном варианте осуществления дозу AD05070 вводят в количестве около 35 мг, а дозу AD04872 вводят в количестве около 65 мг при комбинированной дозе около 100 мг, и AD04872 и AD05070 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В одном варианте осуществления дозу AD05070 вводят в количестве около 67 мг, а дозу AD04872 вводят в количестве около 133 мг при комбинированной дозе около 200 мг, и AD04872 и AD05070 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели).

**[0161]** В одном варианте осуществления AD04872 и AD05070 вводят в суммарной дозе 25-400 мг на дозу, а AD05070 вводят вместе с AD04872 в соотношении 1:3. В одном варианте осуществления доза AD04872 составляет около 18 мг, а доза AD05070 составляет около 6 мг в суммарной дозе около 25 мг. В одном варианте осуществления доза AD05070 составляет около 9 мг, а доза AD04872 составляет около 27 мг в суммарной

дозе около 35 мг. В одном варианте осуществления доза AD05070 составляет около 10 мг, а доза AD04872 составляет около 30 мг в суммарной дозе около 40 мг. В одном варианте осуществления доза AD04872 составляет около 36 мг, а доза AD05070 составляет около 12 мг в суммарной дозе около 50 мг. В одном варианте осуществления доза AD05070 составляет около 25 мг, а доза AD04872 составляет около 75 мг в суммарной дозе около 100 мг. В одном варианте осуществления доза AD05070 составляет около 50 мг, а доза AD04872 составляет около 150 мг в суммарной дозе около 200 мг. В одном варианте осуществления доза AD05070 составляет около 75 мг, а доза AD04872 составляет около 225 мг в суммарной дозе около 300 мг. В одном варианте осуществления доза AD05070 составляет около 100 мг, а доза AD04872 составляет около 300 мг в суммарной дозе около 400 мг. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD05070 вводят с интервалами около 7 суток, около 14 суток, около 21 дня или около 28 суток. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD05070 вводят с интервалами 28 суток или интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В одном варианте осуществления дозу AD05070 вводят в количестве около 10 мг, а дозу AD04872 вводят в количестве около 30 мг при комбинированной дозе около 40 мг, и AD04872 и AD05070 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В одном варианте осуществления дозу AD05070 вводят в количестве около 25 мг, а дозу AD04872 вводят в количестве около 75 мг при комбинированной дозе около 100 мг, и AD04872 и AD05070 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В одном варианте осуществления дозу AD05070 вводят в количестве около 50 мг, а дозу AD04872 вводят в количестве около 150 мг при комбинированной дозе около 200 мг, и AD04872 и AD05070 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели).

**[0162]** В некоторых вариантах осуществления нуждающемуся в этом субъекту вводят около 1 мг/кг (мрк) AD04872 и около 1 мг/кг AD05070. В некоторых вариантах осуществления нуждающемуся в этом субъекту вводят около 1,5 мг/кг AD04872 и около 1,5 мг/кг AD05070. В некоторых вариантах осуществления нуждающемуся в этом субъекту вводят около 2,0 мг/кг AD04872 и около 1,0 мг/кг AD05070. В некоторых вариантах осуществления нуждающемуся в этом субъекту вводят около 3,0 мг/кг AD04872 и около 1,0 мг/кг AD05070. В некоторых вариантах осуществления нуждающемуся в этом субъекту вводят около 3,2 мг/кг AD04872 и около 0,8 мг/кг AD05070. В некоторых вариантах осуществления нуждающемуся в этом субъекту вводят около 2,7 мг/кг AD04872 и около 1,3 мг/кг AD05070. В некоторых вариантах осуществления нуждающемуся в этом субъекту вводят около 4,0 мг/кг AD04872 и около 1,0 мг/кг AD05070. В некоторых вариантах осуществления нуждающемуся в этом субъекту вводят около 3,3 мг/кг AD04872 и около 1,7 мг/кг AD05070. В некоторых вариантах осуществления нуждающемуся в этом субъекту вводят от около 0,05 до около 5 мг/кг AD04872 и от около 0,05 до около 5 мг/кг AD05070. В некоторых вариантах осуществления приблизительные количества AD04872 и AD05070 вводят отдельно

(например, отдельными инъекциями). В некоторых вариантах осуществления соответствующую дозу AD04872 и соответствующую дозу AD05070 вводят вместе (например, одной инъекцией). В некоторых вариантах осуществления соответствующую дозу AD04872 и соответствующую дозу AD05070 получают в одной фармацевтической композиции.

**[0163]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения инфекции ВГВ или предотвращения заболеваний или симптомов, вызванных инфекцией ВГВ, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества AD04872 и эффективного количества AD04776. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04872 и AD04776, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет около 2:1. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04872 и AD04776, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет около 3:1. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04872 и AD04776, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет около 4:1. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04872 и AD04776, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет около 1:1. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04872 и AD04776, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет 5 : 1. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04872 и AD04776, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет 1:2.

**[0164]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества AD04872 и эффективного количества AD04776. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04872 и AD04776, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет около 2:1. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04872 и AD04776, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет около 3:1. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04872 и AD04776, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет около 4:1. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04872 и AD04776, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет около 1:1. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04872 и AD04776, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет 5 : 1. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04872 и AD04776, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет 1:2.

**[0165]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной ВГВ, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества AD04872 и эффективного количества AD04776. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04872 и AD04776, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет около 2:1. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04872 и AD04776, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет около 3:1. В некоторых вариантах

осуществления соотношение AD04872 и AD04776, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет около 4:1. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04872 и AD04776, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет около 1:1. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04872 и AD04776, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет 5 : 1. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04872 и AD04776, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет 1:2.

**[0166]** В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04776 вводят в суммарном количестве около 25-400 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04776 вводят в суммарном количестве около 25-50 мг, 50-75 мг, 75-100 мг, 100-125 мг, 125-150 мг, 150-175 мг, 175-200 мг, 200-225 мг, 225-250 мг, 250-275 мг, 275-300 мг, 300-325 мг, 325-350 мг, 350-375 мг, 375-400 мг, 25-75 мг, 50-100 мг, 100-150 мг, 150-200 мг, 200-250 мг, 250-300 мг, 300-350 мг, 350-400 мг, 25-100 мг, 50-150 мг, 100-200 мг, 150-250 мг, 200-300 мг, 300-400 мг, 25-200 мг или 200-400 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04776 вводят в суммарном количестве около 30-50 мг, около 90-110 мг или около 190-210 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04776 вводят в суммарном количестве около 30-50 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04776 вводят в суммарном количестве около 90-110 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04776 вводят в суммарном количестве около 190-210 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04776 вводят в суммарном количестве около 25 мг, около 50 мг, около 100 мг, около 125 мг, около 150 мг, около 175 мг, около 200 мг, около 225 мг, около 250 мг, около 275 мг, около 300 мг, около 325 мг, около 350 мг, около 375 мг или около 400 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04776 вводят в суммарном количестве около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг или около 125 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04776 вводят в суммарном количестве около 35 мг, около 50 мг, около 100 мг, около 200 мг, около 300 мг или около 400 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04776 вводят в суммарном количестве около 40 мг, около 100 мг или около 200 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04776 вводят в суммарном количестве около 40 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04776 вводят в суммарном количестве около 100 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04776 вводят в суммарном количестве около 200 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04776 вводят с интервалами около 7 суток, около 14 суток, около 21 дня или около 28 суток. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04776 вводят с интервалами 28 суток или интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04776 вводят в суммарном количестве около 40 мг, около 100 мг или около

200 мг на одно введение дозы с интервалами 28 суток или интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04776 вводят в суммарном количестве около 40 мг на одно введение дозы с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04776 вводят в суммарном количестве около 100 мг на одно введение дозы с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04776 вводят в суммарном количестве около 200 мг на одно введение дозы с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели).

**[0167]** В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04776 вводят с интервалами около 1-18 недель. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04776 вводят с интервалами около 1 недель, около 2 недель, около 3 недель, около 4 недель, около 5 недель, около 6 недель, около 7 недель, около 8 недель, около 9 недель, около 10 недель, около 11 недель, около 12 недель, около 13 недель, около 14 недель, около 15 недель, около 16 недель, около 17 недель или около 18 недель. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04776 вводят с интервалами около 1-6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04776 вводят с интервалами около 1 месяцев, с интервалами около 2 месяцев, с интервалами около 3 месяцев, с интервалами около 4 месяцев, с интервалами около 5 месяцев или с интервалами около 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04776 вводят с интервалами около 4 недель или с интервалами 1 месяц. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04776 вводят с интервалами около 7 суток, 14 суток, 21 сутки или 28 суток. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04776 вводят с интервалами около 28 суток (т.е. один раз в 4 недели).

**[0168]** В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04776 вводят в течение около 1-12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04776 вводят в течение по меньшей мере около 1 месяцев, по меньшей мере около 2 месяцев, по меньшей мере около 3 месяцев, по меньшей мере около 4 месяцев, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев или по меньшей мере около 12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04776 вводят в течение около 1-18 недель. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04776 вводят в течение по меньшей мере около 1 недель, по меньшей мере около 2 недель, по меньшей мере около 3 недель, по меньшей мере около 4 недель, по меньшей мере около 5 недель, по меньшей мере около 6 недель, по меньшей мере около 7 недель, по меньшей мере около 8 недель, по меньшей мере около 9 недель, по меньшей мере около 10 недель, по меньшей мере около 11 недель, по меньшей мере около 12 недель, по меньшей мере около 13 недель, по меньшей мере около 14 недель, по меньшей мере около 15 недель, по меньшей мере около 16 недель, по меньшей мере около 17 недель или по меньшей мере около 18 недель. В







9,5 мг/кг, около 9,5-10 мг/кг, около 1-2,5 мг/кг, около 2,5-5,0 мг/кг, около 5,0-7,5 мг/кг, около 7,5-10 мг/кг, около 1-5,0 мг/кг или около 5,0-10 мг/кг за одно введение дозы.

**[0172]** В некоторых вариантах осуществления AD04776 вводят в количестве около 0,3-5 мг/кг на одно введение дозы, а AD04872 вводят в количестве около 0,6-7 мг/кг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04776 вводят в количестве около 0,5-2,5 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04776 вводят в количестве около 0,3-1,5 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 вводят в количестве около 0,6-5 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 вводят в количестве около 1-2,5 мг на одно введение дозы.

**[0173]** В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04776 вводят в суммарной дозе 25-400 мг на одно введение дозы. В одном варианте осуществления AD04872 и AD04776 вводят в суммарной дозе 25-400 мг, а AD04872 вводят вместе с AD04776 в соотношении 1:1. В одном варианте осуществления дозу каждого из AD04872 и AD04776 составляет около 12 мг в суммарной дозе около 25 мг. В одном варианте осуществления доза каждого из AD04872 и AD04776 составляет около 17 мг в суммарной дозе около 35 мг. В одном варианте осуществления доза каждого из AD04872 и AD04776 составляет около 20 мг в суммарной дозе около 40 мг. В одном варианте осуществления доза каждого из AD04872 и AD04776 составляет около 25 мг в суммарной дозе около 50 мг. В одном варианте осуществления доза каждого из AD04872 и AD04776 составляет около 50 мг в суммарной дозе около 100 мг. В одном варианте осуществления доза каждого из AD04872 и AD04776 составляет около 100 мг в суммарной дозе около 200 мг. В одном варианте осуществления доза каждого из AD04872 и AD04776 составляет около 150 мг в суммарной дозе около 300 мг. В одном варианте осуществления доза каждого из AD04872 и AD04776 составляет около 200 мг в суммарной дозе около 400 мг. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04776 вводят с интервалами около 7 суток, около 14 суток, около 21 дня или около 28 суток. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04776 вводят с интервалами 28 суток или интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В одном варианте осуществления дозу каждой из AD04872 и AD04776 вводят в количестве около 20 мг в суммарной дозе около 40 мг, или в количестве около 50 мг в суммарной дозе около 100 мг, или в количестве около 100 мг в суммарной дозе около 200 мг, и AD04872 и AD04776 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В одном варианте осуществления дозу каждого из AD04872 и AD04776 вводят в количестве около 20 мг в суммарной дозе около 40 мг, а AD04872 и AD04776 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т.е. один раз в 4 дня). В одном варианте осуществления дозу каждого из AD04872 и AD04776 вводят в количестве около 50 мг в суммарной дозе около 100 мг, а AD04872 и AD04776 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т.е. один раз в 4 дня). В одном варианте осуществления дозу каждого из AD04872 и AD04776 вводят в количестве около 100 мг в суммарной дозе около 200 мг, а AD04872 и

AD04776 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т.е. один раз в 4 дня).

[0174] В одном варианте осуществления AD04872 и AD04776 вводят в суммарной дозе 25-400 мг на дозу, и AD04776 вводят вместе с AD04872 в соотношении 1:2. В одном варианте осуществления доза AD04872 составляет около 16 мг, а доза AD04776 составляет около 8 мг в суммарной дозе около 25 мг. В одном варианте осуществления доза AD04776 составляет около 12 мг, а доза AD04872 составляет около 24 мг в суммарной дозе около 35 мг. В одном варианте осуществления доза AD04776 составляет около 13 мг, а доза AD04872 составляет около 27 мг в суммарной дозе около 40 мг. В одном варианте осуществления доза AD04872 составляет около 33 мг, а доза AD04776 составляет около 17 мг в суммарной дозе около 50 мг. В одном варианте осуществления доза AD04776 составляет около 35 мг, а доза AD04872 составляет около 65 мг в суммарной дозе около 100 мг. В одном варианте осуществления доза AD04776 составляет около 67 мг, а доза AD04872 составляет около 133 мг в суммарной дозе около 200 мг. В одном варианте осуществления доза AD04776 составляет около 100 мг, а доза AD04872 составляет около 200 мг в суммарной дозе около 300 мг. В одном варианте осуществления доза AD04776 составляет около 135 мг, а доза AD04872 составляет около 270 мг в суммарной дозе около 400 мг. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04776 вводят с интервалами около 7 суток, около 14 суток, около 21 дня или около 28 суток. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04776 вводят с интервалами 28 суток или интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В одном варианте осуществления дозу AD04776 вводят в количестве около 13 мг, а дозу AD04872 вводят в количестве около 27 мг при комбинированной дозе около 40 мг, и AD04872 и AD04776 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В одном варианте осуществления дозу AD04776 вводят в количестве около 35 мг, а дозу AD04872 вводят в количестве около 65 мг при комбинированной дозе около 100 мг, и AD04872 и AD04776 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В одном варианте осуществления дозу AD04776 вводят в количестве около 67 мг, а дозу AD04872 вводят в количестве около 133 мг при комбинированной дозе около 200 мг, и AD04872 и AD04776 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели).

[0175] В одном варианте осуществления AD04872 и AD04776 вводят в суммарной дозе 25-400 мг на дозу, а AD04776 вводят вместе с AD04872 в соотношении 1:3. В одном варианте осуществления доза AD04872 составляет около 18 мг, а доза AD04776 составляет около 6 мг в суммарной дозе около 25 мг. В одном варианте осуществления доза AD04776 составляет около 9 мг, а доза AD04872 составляет около 27 мг в суммарной дозе около 35 мг. В одном варианте осуществления доза AD04776 составляет около 10 мг, а доза AD04872 составляет около 30 мг в суммарной дозе около 40 мг. В одном варианте осуществления доза AD04872 составляет около 36 мг, а доза AD04776 составляет около 12 мг в суммарной дозе около 50 мг. В одном варианте осуществления доза AD04776

составляет около 25 мг, а доза AD04872 составляет около 75 мг в суммарной дозе около 100 мг. В одном варианте осуществления доза AD04776 составляет около 50 мг, а доза AD04872 составляет около 150 мг в суммарной дозе около 200 мг. В одном варианте осуществления доза AD04776 составляет около 75 мг, а доза AD04872 составляет около 225 мг в суммарной дозе около 300 мг. В одном варианте осуществления доза AD04776 составляет около 100 мг, а доза AD04872 составляет около 300 мг в суммарной дозе около 400 мг. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04776 вводят с интервалами около 7 суток, около 14 суток, около 21 дня или около 28 суток. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04776 вводят с интервалами 28 суток или интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В одном варианте осуществления дозу AD04776 вводят в количестве около 10 мг, а дозу AD04872 вводят в количестве около 30 мг при комбинированной дозе около 40 мг, и AD04872 и AD04776 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В одном варианте осуществления дозу AD04776 вводят в количестве около 25 мг, а дозу AD04872 вводят в количестве около 75 мг при комбинированной дозе около 100 мг, и AD04872 и AD04776 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В одном варианте осуществления дозу AD04776 вводят в количестве около 50 мг, а дозу AD04872 вводят в количестве около 150 мг при комбинированной дозе около 200 мг, и AD04872 и AD04776 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели).

**[0176]** В некоторых вариантах осуществления нуждающемуся в этом субъекту вводят около 1 мг/кг AD04872 и около 1 мг/кг AD04776. В некоторых вариантах осуществления нуждающемуся в этом субъекту вводят около 1,5 мг/кг AD04872 и около 1,5 мг/кг AD04776. В некоторых вариантах осуществления нуждающемуся в этом субъекту вводят около 2,0 мг/кг AD04872 и около 1,0 мг/кг AD04776. В некоторых вариантах осуществления нуждающемуся в этом субъекту вводят около 3,0 мг/кг AD04872 и около 1,0 мг/кг AD04776. В некоторых вариантах осуществления нуждающемуся в этом субъекту вводят около 3,2 мг/кг AD04872 и около 0,8 мг/кг AD04776. В некоторых вариантах осуществления нуждающемуся в этом субъекту вводят около 2,7 мг/кг AD04872 и около 1,3 мг/кг AD04776. В некоторых вариантах осуществления нуждающемуся в этом субъекту вводят около 4,0 мг/кг AD04872 и около 1,0 мг/кг AD04776. В некоторых вариантах осуществления нуждающемуся в этом субъекту вводят около 3,3 мг/кг AD04872 и около 1,7 мг/кг AD04776. В некоторых вариантах осуществления нуждающемуся в этом субъекту вводят от около 0,05 до около 5 мг/кг AD04872 и от около 0,05 до около 5 мг/кг AD04776. В некоторых вариантах осуществления соответствующие дозы AD04872 и AD04776 вводят отдельно (например, отдельными инъекциями). В некоторых вариантах осуществления соответствующие дозы AD04872 и AD04776 вводят вместе (например, одной инъекцией). В некоторых вариантах осуществления соответствующие дозы AD04872 и AD04776 получают в одной фармацевтической композиции.



осуществления соотношение AD04872 и AD04982, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет 1:2.

**[0180]** В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят в суммарном количестве около 25-400 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят в суммарном количестве около 25-50 мг, 50-75 мг, 75-100 мг, 100-125 мг, 125-150 мг, 150-175 мг, 175-200 мг, 200-225 мг, 225-250 мг, 250-275 мг, 275-300 мг, 300-325 мг, 325-350 мг, 350-375 мг, 375-400 мг, 25-75 мг, 50-100 мг, 100-150 мг, 150-200 мг, 200-250 мг, 250-300 мг, 300-350 мг, 350-400 мг, 25-100 мг, 50-150 мг, 100-200 мг, 150-250 мг, 200-300 мг, 300-400 мг, 25-200 мг или 200-400 мг. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят в суммарном количестве около 30-50 мг, около 90-110 мг или около 190-210 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят в суммарном количестве около 30-50 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят в суммарном количестве около 90-110 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят в суммарном количестве около 190-210 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят в суммарном количестве около 25 мг, около 50 мг, около 100 мг, около 125 мг, около 150 мг, около 175 мг, около 200 мг, около 225 мг, около 250 мг, около 275 мг, около 300 мг, около 325 мг, около 350 мг, около 375 мг или около 400 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят в суммарном количестве около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг или около 125 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят в суммарном количестве около 35 мг, около 50 мг, около 100 мг, около 200 мг, около 300 мг или около 400 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят в суммарном количестве около 40 мг, около 100 мг или около 200 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят в суммарном количестве около 40 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят в суммарном количестве около 100 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят в суммарном количестве около 200 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят с интервалами около 7 суток, около 14 суток, около 21 дня или около 28 суток. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят с интервалами 28 суток или интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят в суммарном количестве около 40 мг, около 100 мг или около 200 мг на одно введение дозы с интервалами 28 суток или интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят в суммарном количестве около 40 мг на одно введение дозы с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят в суммарном количестве около 100 мг на одно введение дозы с

интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят в суммарном количестве около 200 мг на одно введение дозы с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели).

**[0181]** В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят с интервалами около 1-18 недель. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят с интервалами около 1 недель, около 2 недель, около 3 недель, около 4 недель, около 5 недель, около 6 недель, около 7 недель, около 8 недель, около 9 недель, около 10 недель, около 11 недель, около 12 недель, около 13 недель, около 14 недель, около 15 недель, около 16 недель, около 17 недель или около 18 недель. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят с интервалами около 1-6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят с интервалами около 1 месяцев, с интервалами около 2 месяцев, с интервалами около 3 месяцев, с интервалами около 4 месяцев, с интервалами около 5 месяцев или с интервалами около 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят с интервалами около 4 недель или с интервалами 1 месяц. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят с интервалами около 7 суток, 14 суток, 21 сутки или 28 суток. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят с интервалами около 28 суток (т.е. один раз в 4 недели).

**[0182]** В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят в течение около 1-12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят в течение по меньшей мере около 1 месяцев, по меньшей мере около 2 месяцев, по меньшей мере около 3 месяцев, по меньшей мере около 4 месяцев, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев или по меньшей мере около 12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят в течение около 1-18 недель. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят в течение по меньшей мере около 1 недель, по меньшей мере около 2 недель, по меньшей мере около 3 недель, по меньшей мере около 4 недель, по меньшей мере около 5 недель, по меньшей мере около 6 недель, по меньшей мере около 7 недель, по меньшей мере около 8 недель, по меньшей мере около 9 недель, по меньшей мере около 10 недель, по меньшей мере около 11 недель, по меньшей мере около 12 недель, по меньшей мере около 13 недель, по меньшей мере около 14 недель, по меньшей мере около 15 недель, по меньшей мере около 16 недель, по меньшей мере около 17 недель или по меньшей мере около 18 недель. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят в течение около 12 недель или 3 месяцев.

**[0183]** В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят в суммарном количестве около 25-75 мг на одно введение дозы и в соотношении около 2:1, около 3:1, около 1:1, около 4:1, около 5:1 или около 1:2. В некоторых вариантах





AD04872 и AD04982 вводят в суммарном количестве около 200 мг на одно введение дозы и в соотношении около 2:1. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят в суммарном количестве около 300 мг на одно введение дозы и в соотношении около 2:1. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят в суммарном количестве около 400 мг на одно введение дозы и в соотношении около 2:1. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят с интервалами около 7 суток, около 14 суток, около 21 дня или около 28 суток. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят с интервалами 28 суток или интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят в суммарном количестве около 40 мг, около 100 мг или около 200 мг на одно введение дозы, в соотношении около 2:1 и с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 дня). В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят в суммарном количестве около 40 мг на одно введение дозы, в соотношении около 2:1 и с интервалами 28 суток или около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят в суммарном количестве около 100 мг на одно введение дозы, в соотношении около 2:1 и с интервалами 28 суток или около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят в суммарном количестве около 200 мг на одно введение дозы, в соотношении около 2:1 и с интервалами 28 суток или около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели).

**[0184]** В некоторых вариантах осуществления AD04872 вводят в количестве около 3-650 мг, а AD04982 вводят в количестве около 2-325 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 вводят в количестве около 35-265 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 вводят в количестве около 50-75 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04982 вводят в количестве около 20-125 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04982 вводят в количестве около 25-50 мг на одно введение дозы.

**[0185]** В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят в суммарном количестве около 1-10 мг/кг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят в суммарном количестве около 1-5 мг/кг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят в суммарном количестве около 1-1,5 мг/кг, около 1,5-2,0 мг/кг, около 2,0-2,5 мг/кг, около 2,5-3,0 мг/кг, около 3,0-3,5 мг/кг, около 3,5-4,0 мг/кг, около 4,0-4,5 мг/кг, около 4,5-5,0 мг/кг, около 5,0-5,5 мг/кг, около 5,5-6,0 мг/кг, около 6,0-6,5 мг/кг, около 6,5-7,0 мг/кг, около 7,0-7,5 мг/кг, около 7,5-8,0 мг/кг, около 8,0-8,5 мг/кг, около 8,5-9,0 мг/кг, около 9,0-9,5 мг/кг, около 9,5-10 мг/кг, около 1-2,5 мг/кг, около 2,5-5,0 мг/кг, около 5,0-7,5 мг/кг, около 7,5-10 мг/кг, около 1-5,0 мг/кг или около 5,0-10 мг/кг за одно введение дозы.

**[0186]** В некоторых вариантах осуществления AD04982 вводят в количестве около 0,3-5 мг/кг на одно введение дозы, а AD04872 вводят в количестве около 0,6-7 мг/кг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04982 вводят в количестве

около 0,5-2,5 мг/кг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04982 вводят в количестве около 0,3-1,5 мг/кг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 вводят в количестве около 0,6-5 мг/кг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04872 вводят в количестве около 1-2,5 мг/кг на одно введение дозы.

**[0187]** В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят в суммарной дозе 25-400 мг на одно введение дозы. В одном варианте осуществления AD04872 и AD04982 вводят в суммарной дозе 25-400 мг, а AD04872 вводят вместе с AD04982 в соотношении 1:1. В одном варианте осуществления дозу каждого из AD04872 и AD04982 составляет около 12 мг в суммарной дозе около 25 мг. В одном варианте осуществления доза каждого из AD04872 и AD04982 составляет около 17 мг в суммарной дозе около 35 мг. В одном варианте осуществления доза каждого из AD04872 и AD04982 составляет около 20 мг в суммарной дозе около 40 мг. В одном варианте осуществления доза каждого из AD04872 и AD04982 составляет около 25 мг в суммарной дозе около 50 мг. В одном варианте осуществления доза каждого из AD04872 и AD04982 составляет около 50 мг в суммарной дозе около 100 мг. В одном варианте осуществления доза каждого из AD04872 и AD04982 составляет около 100 мг в суммарной дозе около 200 мг. В одном варианте осуществления доза каждого из AD04872 и AD04982 составляет около 150 мг в суммарной дозе около 300 мг. В одном варианте осуществления доза каждого из AD04872 и AD04982 составляет около 200 мг в суммарной дозе около 400 мг. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят с интервалами около 7 суток, около 14 суток, около 21 дня или около 28 суток. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят с интервалами 28 суток или интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В одном варианте осуществления дозу каждой из AD04872 и AD04982 вводят в количестве около 20 мг в суммарной дозе около 40 мг, или в количестве около 50 мг в суммарной дозе около 100 мг, или в количестве около 100 мг в суммарной дозе около 200 мг, и AD04872 и AD04982 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В одном варианте осуществления дозу каждого из AD04872 и AD04982 вводят в количестве около 20 мг в суммарной дозе около 40 мг, а AD04872 и AD04982 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т.е. один раз в 4 дня). В одном варианте осуществления дозу каждого из AD04872 и AD04982 вводят в количестве около 50 мг в суммарной дозе около 100 мг, а AD04872 и AD04982 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т.е. один раз в 4 дня). В одном варианте осуществления дозу каждого из AD04872 и AD04982 вводят в количестве около 100 мг в суммарной дозе около 200 мг, а AD04872 и AD04982 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т.е. один раз в 4 дня).

**[0188]** В одном варианте осуществления AD04872 и AD04982 вводят в суммарной дозе 25-400 мг на дозу, и AD04982 вводят вместе с AD04872 в соотношении 1:2. В одном варианте осуществления доза AD04872 составляет около 16 мг, а доза AD04982

составляет около 8 мг в суммарной дозе около 25 мг. В одном варианте осуществления доза AD04982 составляет около 12 мг, а доза AD04872 составляет около 24 мг в суммарной дозе около 35 мг. В одном варианте осуществления доза AD04982 составляет около 13 мг, а доза AD04872 составляет около 27 мг в суммарной дозе около 40 мг. В одном варианте осуществления доза AD04872 составляет около 33 мг, а доза AD04982 составляет около 17 мг в суммарной дозе около 50 мг. В одном варианте осуществления доза AD04982 составляет около 35 мг, а доза AD04872 составляет около 65 мг в суммарной дозе около 100 мг. В одном варианте осуществления доза AD04982 составляет около 67 мг, а доза AD04872 составляет около 133 мг в суммарной дозе около 200 мг. В одном варианте осуществления доза AD04982 составляет около 100 мг, а доза AD04872 составляет около 200 мг в суммарной дозе около 300 мг. В одном варианте осуществления доза AD04982 составляет около 135 мг, а доза AD04872 составляет около 270 мг в суммарной дозе около 400 мг. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят с интервалами около 7 суток, около 14 суток, около 21 дня или около 28 суток. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят с интервалами 28 суток или интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В одном варианте осуществления дозу AD04982 вводят в количестве около 13 мг, а дозу AD04872 вводят в количестве около 27 мг при комбинированной дозе около 40 мг, и AD04872 и AD04982 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В одном варианте осуществления дозу AD04982 вводят в количестве около 35 мг, а дозу AD04872 вводят в количестве около 65 мг при комбинированной дозе около 100 мг, и AD04872 и AD04982 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В одном варианте осуществления дозу AD04982 вводят в количестве около 67 мг, а дозу AD04872 вводят в количестве около 133 мг при комбинированной дозе около 200 мг, и AD04872 и AD04982 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели).

**[0189]** В одном варианте осуществления AD04872 и AD04982 вводят в суммарной дозе 25-400 мг на дозу, а AD04982 вводят вместе с AD04872 в соотношении 1:3. В одном варианте осуществления доза AD04872 составляет около 18 мг, а доза AD04982 составляет около 6 мг в суммарной дозе около 25 мг. В одном варианте осуществления доза AD04982 составляет около 9 мг, а доза AD04872 составляет около 27 мг в суммарной дозе около 35 мг. В одном варианте осуществления доза AD04982 составляет около 10 мг, а доза AD04872 составляет около 30 мг в суммарной дозе около 40 мг. В одном варианте осуществления доза AD04872 составляет около 36 мг, а доза AD04982 составляет около 12 мг в суммарной дозе около 50 мг. В одном варианте осуществления доза AD04982 составляет около 25 мг, а доза AD04872 составляет около 75 мг в суммарной дозе около 100 мг. В одном варианте осуществления доза AD04982 составляет около 50 мг, а доза AD04872 составляет около 150 мг в суммарной дозе около 200 мг. В одном варианте осуществления доза AD04982 составляет около 75 мг, а доза AD04872 составляет около 225 мг в суммарной дозе около 300 мг. В одном варианте осуществления доза AD04982

составляет около 100 мг, а доза AD04872 составляет около 300 мг в суммарной дозе около 400 мг. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят с интервалами около 7 суток, около 14 суток, около 21 дня или около 28 суток. В некоторых вариантах осуществления AD04872 и AD04982 вводят с интервалами 28 суток или интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В одном варианте осуществления дозу AD04982 вводят в количестве около 10 мг, а дозу AD04872 вводят в количестве около 30 мг при комбинированной дозе около 40 мг, и AD04872 и AD04982 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В одном варианте осуществления дозу AD04982 вводят в количестве около 25 мг, а дозу AD04872 вводят в количестве около 75 мг при комбинированной дозе около 100 мг, и AD04872 и AD04982 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В одном варианте осуществления дозу AD04982 вводят в количестве около 50 мг, а дозу AD04872 вводят в количестве около 150 мг при комбинированной дозе около 200 мг, и AD04872 и AD04982 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели).

**[0190]** В некоторых вариантах осуществления нуждающемуся в этом субъекту вводят около 1 мг/кг AD04872 и около 1 мг/кг AD04982. В некоторых вариантах осуществления нуждающемуся в этом субъекту вводят около 1,5 мг/кг AD04872 и около 1,5 мг/кг AD04982. В некоторых вариантах осуществления нуждающемуся в этом субъекту вводят около 2,0 мг/кг AD04872 и около 1,0 мг/кг AD04982. В некоторых вариантах осуществления нуждающемуся в этом субъекту вводят около 3,0 мг/кг AD04872 и около 1,0 мг/кг AD04982. В некоторых вариантах осуществления нуждающемуся в этом субъекту вводят около 3,2 мг/кг AD04872 и около 0,8 мг/кг AD04982. В некоторых вариантах осуществления нуждающемуся в этом субъекту вводят около 2,7 мг/кг AD04872 и около 1,3 мг/кг AD04982. В некоторых вариантах осуществления нуждающемуся в этом субъекту вводят около 4,0 мг/кг AD04872 и около 1,0 мг/кг AD04982. В некоторых вариантах осуществления нуждающемуся в этом субъекту вводят около 3,3 мг/кг AD04872 и около 1,7 мг/кг AD04982. В некоторых вариантах осуществления нуждающемуся в этом субъекту вводят от около 0,05 до около 5 мг/кг AD04872 и от около 0,05 до около 5 мг/кг AD04982. В некоторых вариантах осуществления соответствующие дозы AD04872 и AD04982 вводят отдельно (например, отдельными инъекциями). В некоторых вариантах осуществления соответствующие дозы AD04872 и AD04982 вводят вместе (например, одной инъекцией). В некоторых вариантах осуществления соответствующие дозы AD04872 и AD04982 получают в одной фармацевтической композиции.

**[0191]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения инфекции ВГВ или профилактики заболевания или симптомов, вызванных инфекцией ВГВ, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества AD04580 и эффективного количества AD04585. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04580 и AD04585, вводимых нуждающемуся в



осуществления соотношение AD04580 и AD04585, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет около 4:1. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04580 и AD04585, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет около 5:1. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04580 и AD04585, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет около 1:1. В некоторых вариантах осуществления соотношение AD04580 и AD04585, вводимых нуждающемуся в этом субъекту, составляет около 1:2. В некоторых вариантах осуществления нуждающемуся в этом субъекту вводят около 1 мг/кг AD04580 и около 1 мг/кг AD04585. В некоторых вариантах осуществления нуждающемуся в этом субъекту вводят около 1,5 мг/кг AD04580 и около 1,5 мг/кг AD04585. В некоторых вариантах осуществления нуждающемуся в этом субъекту вводят от около 0,05 до около 5 мг/кг AD04580 и от около 0,05 до около 5 мг/кг AD04585.

**[0194]** В некоторых вариантах осуществления AD04580 и AD04585 вводят в суммарном количестве около 25-400 мг. В некоторых вариантах осуществления AD04580 и AD04585 вводят в суммарном количестве около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг или около 125 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04580 и AD04585 вводят в суммарном количестве около 40 мг, около 100 мг или около 200 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04580 и AD04585 вводят в суммарном количестве около 40 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04580 и AD04585 вводят в суммарном количестве около 100 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04580 и AD04585 вводят в суммарном количестве около 200 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04580 и AD04585 вводят с интервалами около 1-18 недель. В некоторых вариантах осуществления AD04580 и AD04585 вводят с интервалами около 1-6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления AD04580 и AD04585 вводят с интервалами около 4 недель или с интервалами 1 месяц. В некоторых вариантах осуществления AD04580 и AD04585 вводят с интервалами около 7 суток, 14 суток, 21 сутки или 28 суток. В некоторых вариантах осуществления, AD04580 и AD04585 вводят с интервалами 28 суток или интервалами около 28 суток. В некоторых вариантах осуществления AD04580 и AD04585 вводят в суммарном количестве около 40 мг, около 100 мг или около 200 мг на одно введение дозы с интервалами 28 суток или интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В некоторых вариантах осуществления AD04580 и AD04585 вводят в суммарном количестве около 40 мг на одно введение дозы с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В некоторых вариантах осуществления AD04580 и AD04585 вводят в суммарном количестве около 100 мг на одно введение дозы с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В некоторых вариантах осуществления AD04580 и AD04585 вводят в суммарном количестве около 200 мг на одно введение дозы с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели).

**[0195]** В некоторых вариантах осуществления AD04580 и AD04585 вводят в

течение около 1-12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления AD04580 и AD04585 вводят в течение около 3 месяцев. В некоторых вариантах осуществления AD04580 и AD04585 вводят в суммарном количестве около 25-400 мг на одно введение дозы и в соотношении около 2:1, около 3:1, около 1:1, около 4:1, около 5:1 или около 1:2. В некоторых вариантах осуществления AD04580 и AD04585 вводят в суммарном количестве около 100 мг на одно введение дозы и в соотношении около 2:1.

**[0196]** В некоторых вариантах осуществления AD04580 вводят в количестве около 3-650 мг на одно введение дозы, а AD04585 вводят в количестве около 2-325 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04580 вводят в количестве около 35-265 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04580 вводят в количестве около 50-75 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04585 вводят в количестве около 20-125 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04585 вводят в количестве около 25-50 мг на одно введение дозы.

**[0197]** В некоторых вариантах осуществления AD04580 и AD04585 вводят в суммарном количестве около 1-10 мг/кг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04580 и AD04585 вводят в суммарном количестве около 1-5 мг/кг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04580 и AD04585 вводят в суммарном количестве около 1-1,5 мг/кг, около 1,5-2,0 мг/кг, около 2,0-2,5 мг/кг, около 2,5-3,0 мг/кг, около 3,0-3,5 мг/кг, около 3,5-4,0 мг/кг, около 4,0-4,5 мг/кг, около 4,5-5,0 мг/кг, около 5,0-5,5 мг/кг, около 5,5-6,0 мг/кг, около 6,0-6,5 мг/кг, около 6,5-7,0 мг/кг, около 7,0-7,5 мг/кг, около 7,5-8,0 мг/кг, около 8,0-8,5 мг/кг, около 8,5-9,0 мг/кг, около 9,0-9,5 мг/кг, около 9,5-10 мг/кг, около 1-2,5 мг/кг, около 2,5-5,0 мг/кг, около 5,0-7,5 мг/кг, около 7,5-10 мг/кг, около 1-5,0 мг/кг или около 5,0-10 мг/кг за одно введение дозы.

**[0198]** В некоторых вариантах осуществления AD04585 вводят в количестве около 0,3-5 мг/кг на одно введение дозы, а AD04580 вводят в количестве около 0,6-7 мг/кг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04585 вводят в количестве около 0,5-2,5 мг/кг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04585 вводят в количестве около 0,3-1,5 мг/кг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04580 вводят в количестве около 0,6-5 мг/кг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления AD04580 вводят в количестве около 1-2,5 мг/кг на одно введение дозы.

**[0199]** В некоторых вариантах осуществления AD04580 и AD04585 вводят в суммарной дозе 25-400 мг на одно введение дозы. В одном варианте осуществления AD04580 и AD04585 вводят в суммарной дозе 25-400 мг, а AD04580 вводят вместе с AD04585 в соотношении 1:1. В одном варианте осуществления дозу каждого из AD04580 и AD04585 составляет около 12 мг в суммарной дозе около 25 мг. В одном варианте осуществления доза каждого из AD04580 и AD04585 составляет около 17 мг в суммарной дозе около 35 мг. В одном варианте осуществления доза каждого из AD04580 и AD04585 составляет около 20 мг в суммарной дозе около 40 мг. В одном варианте осуществления

доза каждого из AD04580 и AD04585 составляет около 25 мг в суммарной дозе около 50 мг. В одном варианте осуществления доза каждого из AD04580 и AD04585 составляет около 50 мг в суммарной дозе около 100 мг. В одном варианте осуществления доза каждого из AD04580 и AD04585 составляет около 100 мг в суммарной дозе около 200 мг. В одном варианте осуществления доза каждого из AD04580 и AD04585 составляет около 150 мг в суммарной дозе около 300 мг. В одном варианте осуществления доза каждого из AD04580 и AD04585 составляет около 200 мг в суммарной дозе около 400 мг. В некоторых вариантах осуществления AD04580 и AD04585 вводят с интервалами около 7 суток, около 14 суток, около 21 дня или около 28 суток. В некоторых вариантах осуществления AD04580 и AD04585 вводят с интервалами 28 суток или интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В одном варианте осуществления дозу каждой из AD04580 и AD04585 вводят в количестве около 20 мг в суммарной дозе около 40 мг, или в количестве около 50 мг в суммарной дозе около 100 мг, или в количестве около 100 мг в суммарной дозе около 200 мг, и AD04580 и AD04585 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В одном варианте осуществления дозу каждого из AD04580 и AD04585 вводят в количестве около 20 мг в суммарной дозе около 40 мг, а AD04580 и AD04585 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т.е. один раз в 4 дня). В одном варианте осуществления дозу каждого из AD04580 и AD04585 вводят в количестве около 50 мг в суммарной дозе около 100 мг, а AD04580 и AD04585 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т.е. один раз в 4 дня). В одном варианте осуществления дозу каждого из AD04580 и AD04585 вводят в количестве около 100 мг в суммарной дозе около 200 мг, а AD04580 и AD04585 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т.е. один раз в 4 дня).

**[0200]** В одном варианте осуществления AD04580 и AD04585 вводят в суммарной дозе 25-400 мг на дозу, и AD04585 вводят вместе с AD04580 в соотношении 1:2. В одном варианте осуществления доза AD04580 составляет около 16 мг, а доза AD04585 составляет около 8 мг в суммарной дозе около 25 мг. В одном варианте осуществления доза AD04585 составляет около 12 мг, а доза AD04580 составляет около 24 мг в суммарной дозе около 35 мг. В одном варианте осуществления доза AD04585 составляет около 13 мг, а доза AD04580 составляет около 27 мг в суммарной дозе около 40 мг. В одном варианте осуществления доза AD04580 составляет около 33 мг, а доза AD04585 составляет около 17 мг в суммарной дозе около 50 мг. В одном варианте осуществления доза AD04585 составляет около 35 мг, а доза AD04580 составляет около 65 мг в суммарной дозе около 100 мг. В одном варианте осуществления доза AD04585 составляет около 67 мг, а доза AD04580 составляет около 133 мг в суммарной дозе около 200 мг. В одном варианте осуществления доза AD04585 составляет около 100 мг, а доза AD04580 составляет около 200 мг в суммарной дозе около 300 мг. В одном варианте осуществления доза AD04585 составляет около 135 мг, а доза AD04580 составляет около 270 мг в суммарной дозе около 400 мг. В некоторых вариантах осуществления AD04580 и



AD04585 вводят с интервалами около 7 суток, около 14 суток, около 21 дня или около 28 суток. В некоторых вариантах осуществления AD04580 и AD04585 вводят с интервалами 28 суток или интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В одном варианте осуществления дозу AD04585 вводят в количестве около 13 мг, а дозу AD04580 вводят в количестве около 27 мг при комбинированной дозе около 40 мг, и AD04580 и AD04585 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В одном варианте осуществления дозу AD04585 вводят в количестве около 35 мг, а дозу AD04580 вводят в количестве около 65 мг при комбинированной дозе около 100 мг, и AD04580 и AD04585 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В одном варианте осуществления дозу AD04585 вводят в количестве около 67 мг, а дозу AD04580 вводят в количестве около 133 мг при комбинированной дозе около 200 мг, и AD04580 и AD04585 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели).

[0201] В одном варианте осуществления AD04580 и AD04585 вводят в суммарной дозе 25-400 мг на дозу, а AD04585 вводят вместе с AD04580 в соотношении 1:3. В одном варианте осуществления доза AD04580 составляет около 18 мг, а доза AD04585 составляет около 6 мг в суммарной дозе около 25 мг. В одном варианте осуществления доза AD04585 составляет около 9 мг, а доза AD04580 составляет около 27 мг в суммарной дозе около 35 мг. В одном варианте осуществления доза AD04585 составляет около 10 мг, а доза AD04580 составляет около 30 мг в суммарной дозе около 40 мг. В одном варианте осуществления доза AD04580 составляет около 36 мг, а доза AD04585 составляет около 12 мг в суммарной дозе около 50 мг. В одном варианте осуществления доза AD04585 составляет около 25 мг, а доза AD04580 составляет около 75 мг в суммарной дозе около 100 мг. В одном варианте осуществления доза AD04585 составляет около 50 мг, а доза AD04580 составляет около 150 мг в суммарной дозе около 200 мг. В одном варианте осуществления доза AD04585 составляет около 75 мг, а доза AD04580 составляет около 225 мг в суммарной дозе около 300 мг. В одном варианте осуществления доза AD04585 составляет около 100 мг, а доза AD04580 составляет около 300 мг в суммарной дозе около 400 мг. В некоторых вариантах осуществления AD04580 и AD04585 вводят с интервалами около 7 суток, около 14 суток, около 21 дня или около 28 суток. В некоторых вариантах осуществления AD04580 и AD04585 вводят с интервалами 28 суток или интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В одном варианте осуществления дозу AD04585 вводят в количестве около 10 мг, а дозу AD04580 вводят в количестве около 30 мг при комбинированной дозе около 40 мг, и AD04580 и AD04585 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В одном варианте осуществления дозу AD04585 вводят в количестве около 25 мг, а дозу AD04580 вводят в количестве около 75 мг при комбинированной дозе около 100 мг, и AD04580 и AD04585 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели). В одном варианте осуществления дозу AD04585 вводят в количестве около 50 мг, а дозу AD04580 вводят в количестве около 150 мг при комбинированной дозе около 200

мг, и AD04580 и AD04585 вводят с интервалами 28 суток или с интервалами около 28 суток (т. е. один раз в 4 недели).

**[0202]** В настоящем документе предложен способ ингибирования экспрессии гена вируса гепатита В у нуждающегося в этом человеческого индивида, включающий введение человеческому индивиду эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей:

(а) первый агент РНКи, содержащий:

(i) антисмысловую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO:100, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 179 и SEQ ID NO: 180; и

(ii) кодирующую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO:229, SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 252, SEQ ID NO: 253, SEQ ID NO: 273, SEQ ID NO: 307, SEQ ID NO:302 и SEQ ID NO:319, и

(b) второй агент РНКи, содержащий:

(i) антисмысловую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO:140, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 154 и SEQ ID NO: 162; и

(ii) кодирующую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO:262, SEQ ID NO:271, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO:274, SEQ ID NO:328, SEQ ID NO: 292 и SEQ ID NO: 294;

и при этом первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве около 50-400 мг в месяц.

**[0203]** Также в настоящем документе предложен способ лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с инфекцией, вызванной вирусом гепатита В, у нуждающегося в этом человеческого индивида, включающий введение человеческому индивиду эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей:

(а) первый агент РНКи, содержащий:

(i) антисмысловую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 179 и SEQ ID NO: 180; и

(ii) кодирующую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 252, SEQ ID NO: 253, SEQ ID NO: 273, SEQ ID NO: 302 и SEQ ID NO: 319, и

(b) второй агент РНКи, содержащий:

(i) антисмысловую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO:140, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 154 и SEQ ID NO: 162; и

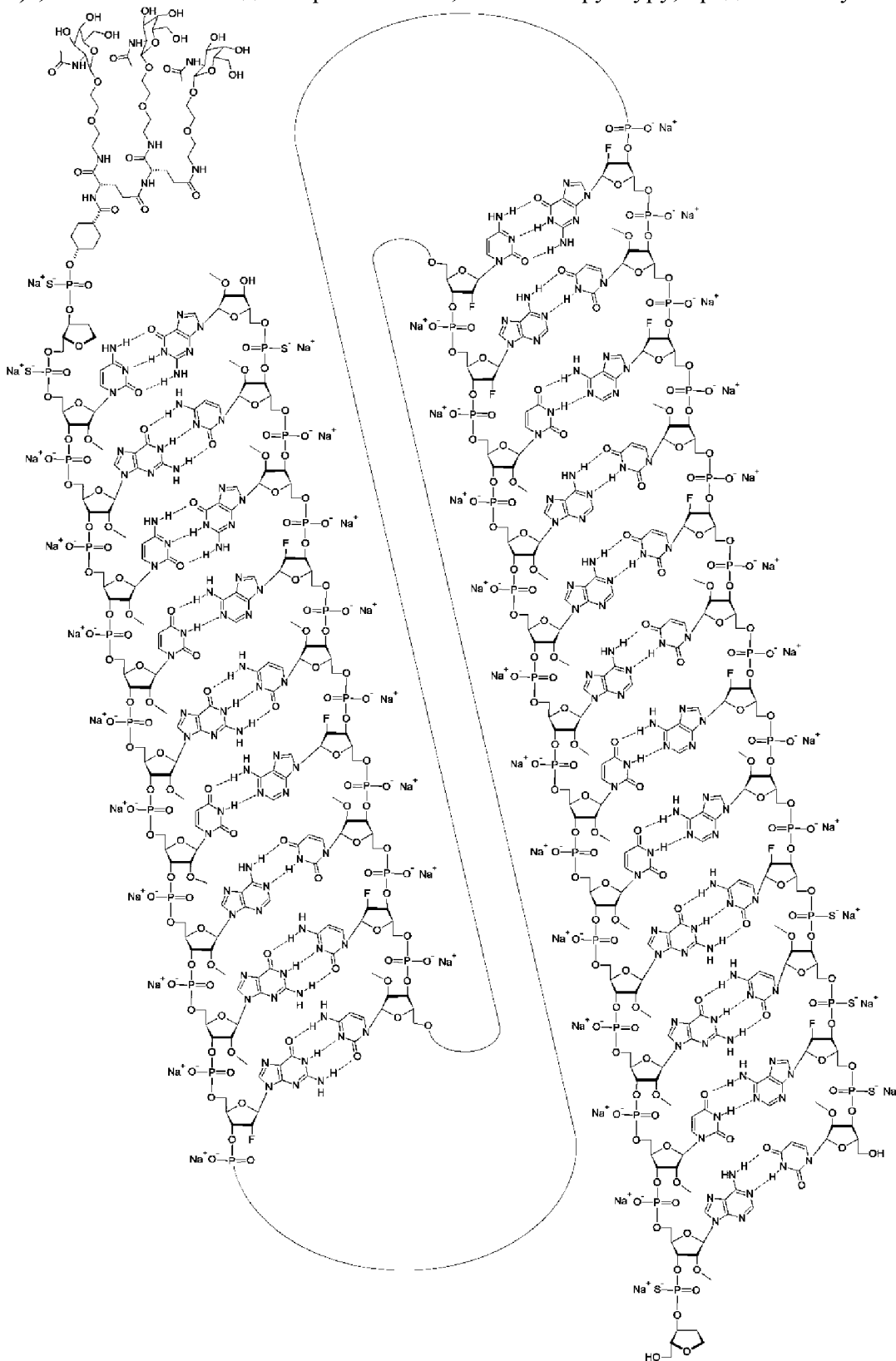
(ii) кодирующую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO:262, SEQ ID NO:271, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO:274, SEQ ID NO:328, SEQ ID NO: 292 и SEQ ID NO: 294;





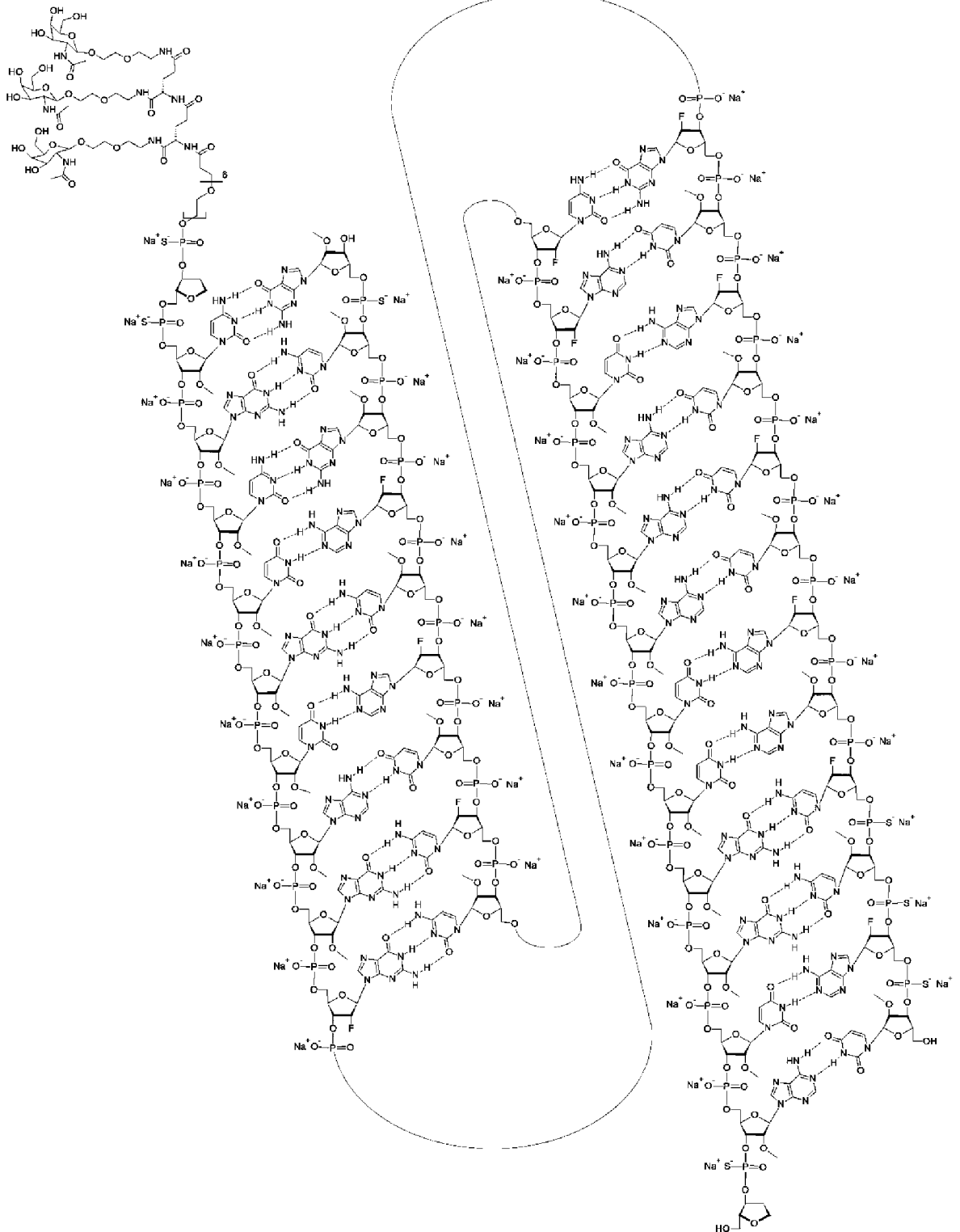
**[0208]** В некоторых вариантах осуществления первый агент РНКи вводят в количестве около 0,6-7 мг/кг на одно введение дозы, а второй агент РНКи вводят в количестве около 0,3-5 мг/кг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления второй агент РНКи вводят в количестве около 0,5-2,5 мг/кг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления второй агент РНКи вводят в количестве около 0,3-1,5 мг/кг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления первый агент РНКи вводят в количестве около 0,6-5 мг/кг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления первый агент РНКи вводят в количестве около 1-2,5 мг/кг на одно введение дозы.

[0209] В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ, описанный в настоящем документе, состоит из или содержит соединение AD05070, связанное с (NAG37)<sub>s</sub>, показанным в виде натриевой соли, и имеет структуру, представленную ниже:

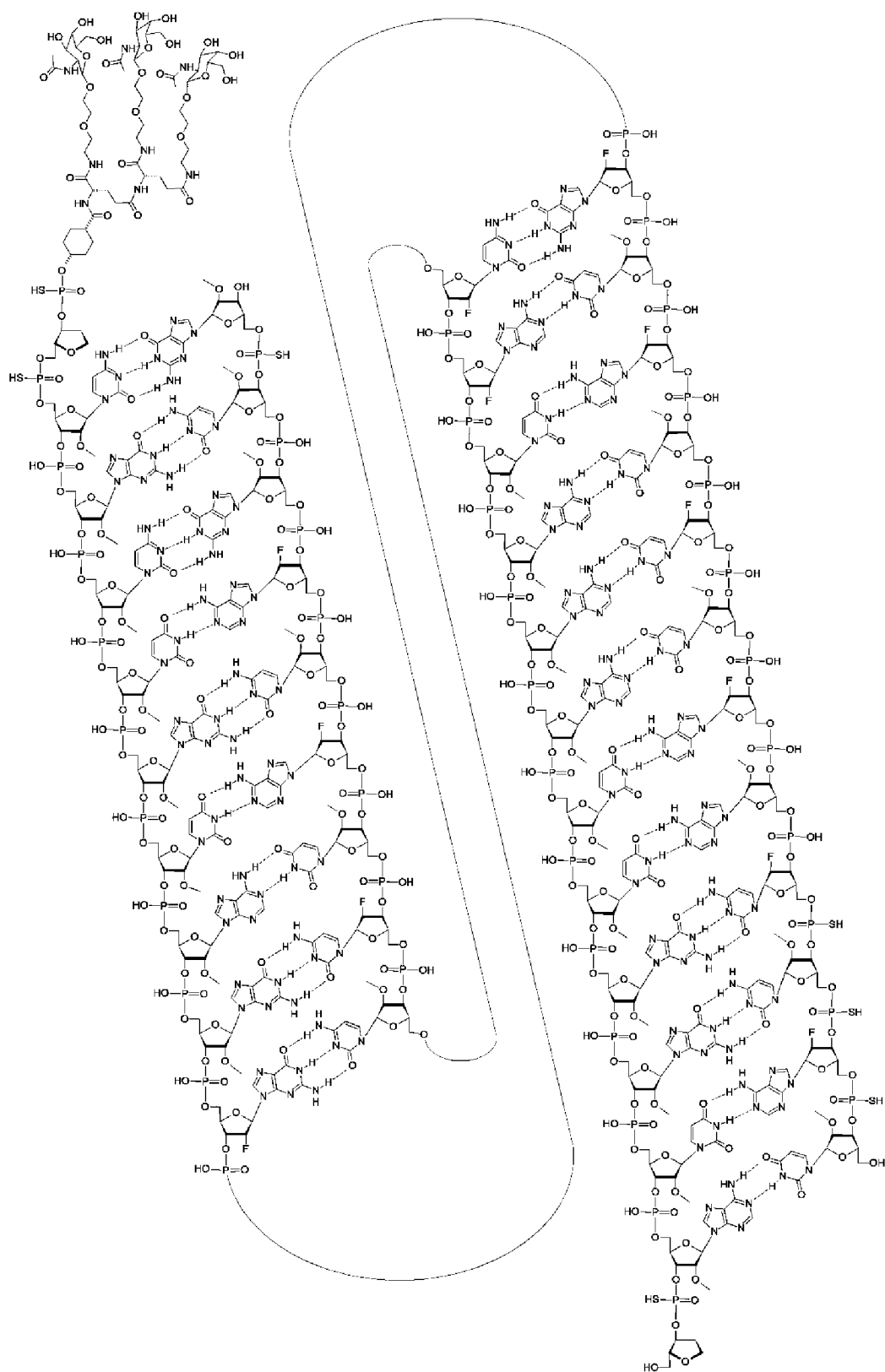


[0210] В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ, описанный в настоящем документе, состоит из или содержит соединение AD05070, связанное с

(NAG25)s, показанное в виде натриевой соли, и имеет структуру, представленную ниже:

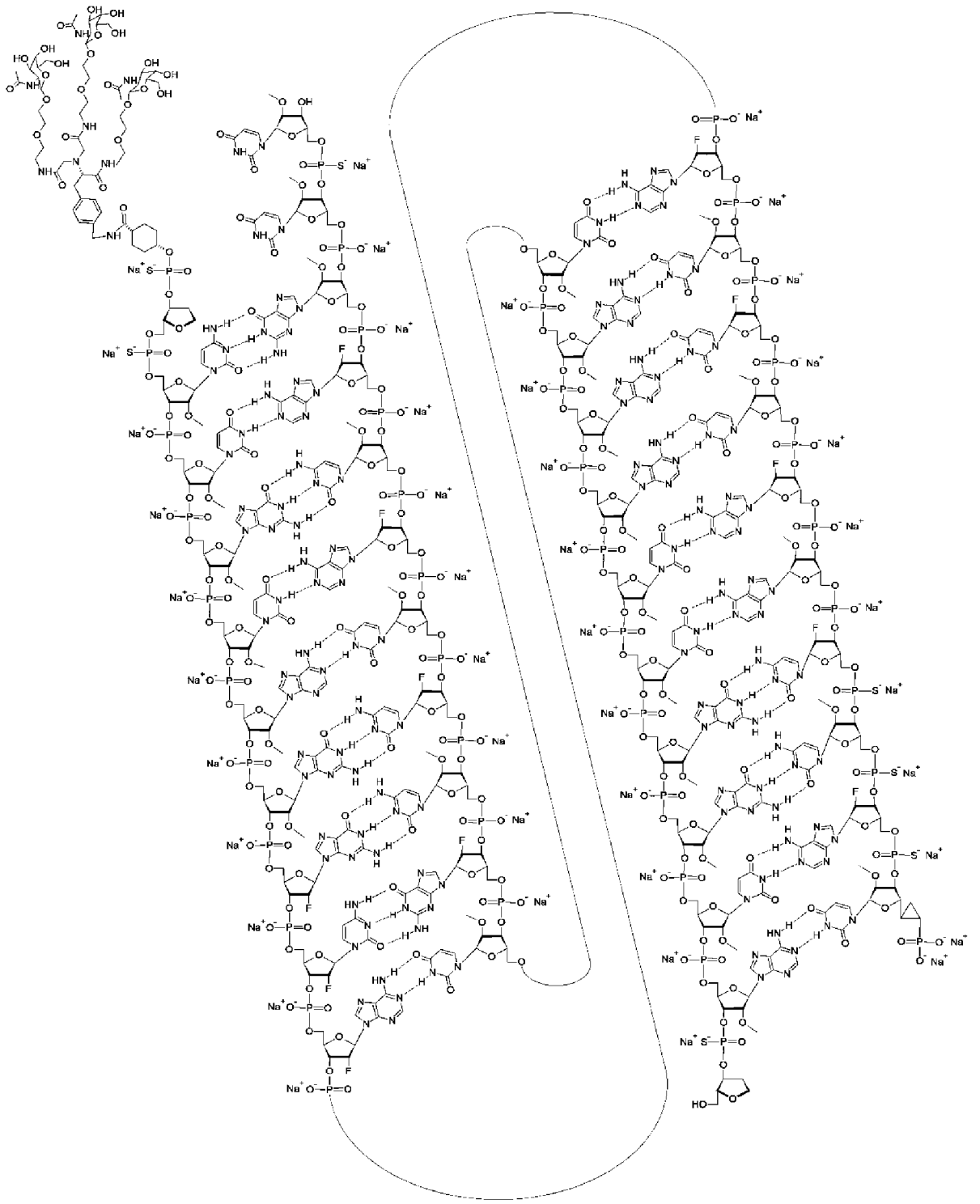


[0211] В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ, описанный в настоящем документе, состоит из или содержит соединение AD05070, связанное с (NAG37)s, показанным в виде свободной кислоты, и имеет структуру, представленную ниже:

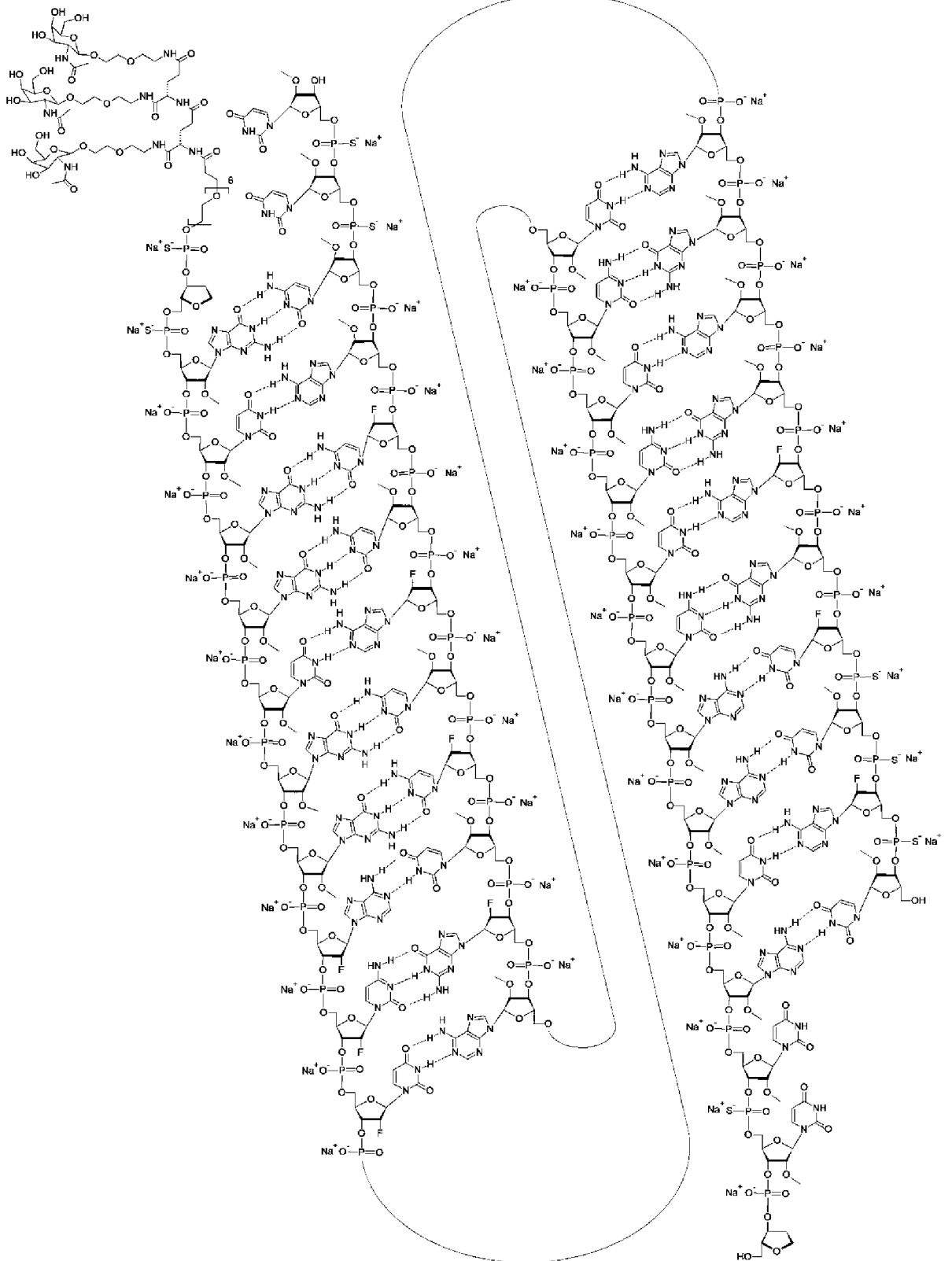


[0212] В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ, описанный в настоящем документе, состоит из или содержит соединение AD04580, связанное с (NAG31)s, показанное в виде натриевой соли, и имеет структуру, представленную ниже:



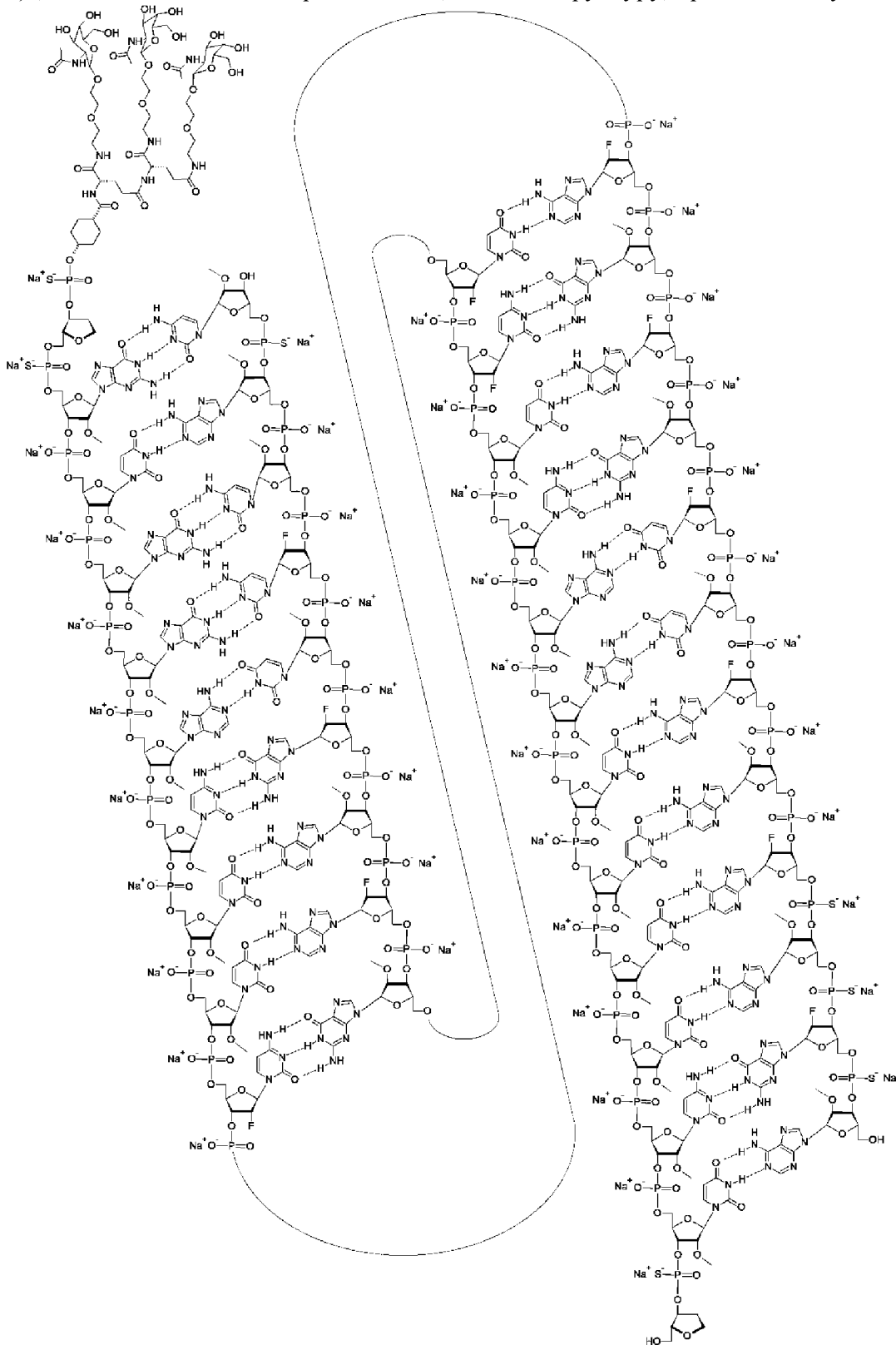


[0213] В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ, описанный в настоящем документе, состоит из или содержит соединение AD04585, связанное с (NAG25)<sub>s</sub>, показанное в виде натриевой соли, и имеет структуру, представленную ниже:

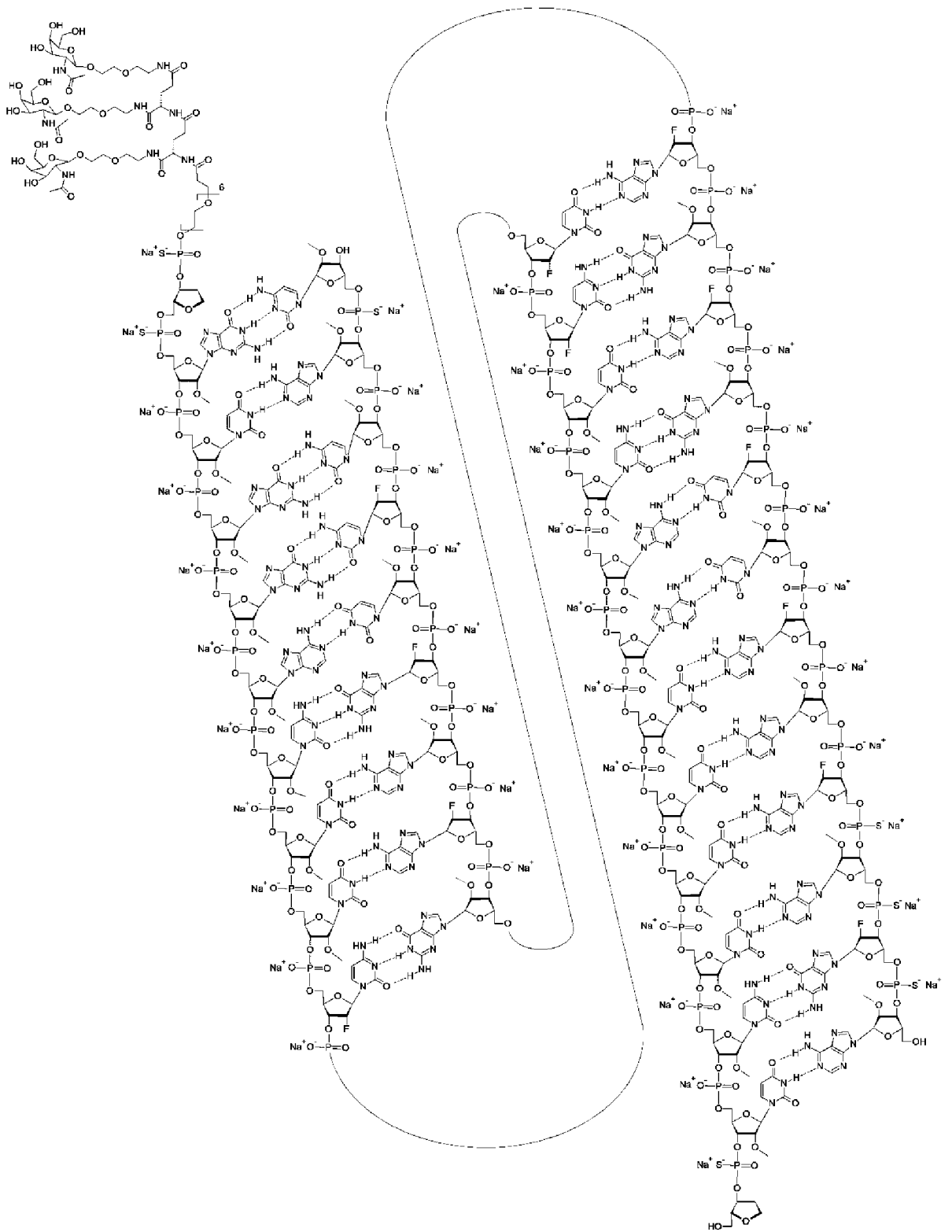


[0214] В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ, описанный в настоящем документе, состоит из или содержит соединение AD04872, связанное с

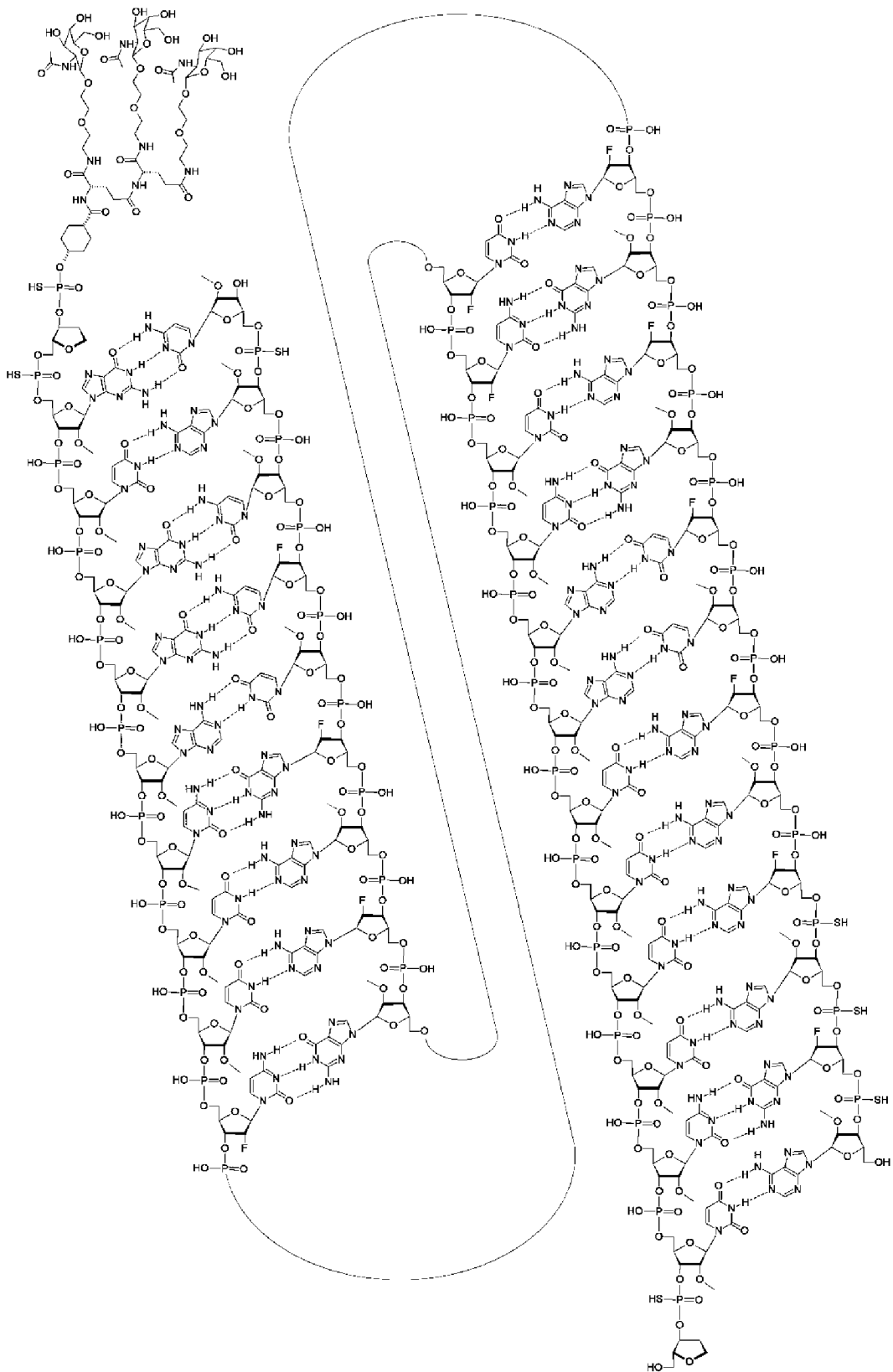
(NAG37)s, показанное в виде натриевой соли, и имеет структуру, представленную ниже:



[0215] В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ, описанный в настоящем документе, состоит из или содержит соединение AD04872, связанное с (NAG25)s, показанное в виде натриевой соли, и имеет структуру, представленную ниже:



[0216] В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ, описанный в настоящем документе, состоит из или содержит соединение AD04872, связанное с (NAG37)<sub>s</sub>, показанным в виде свободной кислоты, и имеет структуру, представленную ниже:



[0217] В некоторых вариантах осуществления описанный (-ые) агент (-ы) РНКи против ВГВ необязательно комбинируют с одним или более дополнительными (т. е. вторым, третьим и т. д.) терапевтическими средствами. Вторым терапевтическим средством может быть другой агент РНКи против ВГВ (например, агент РНКи против ВГВ, который нацелен на другую последовательность в пределах генома ВГВ). Дополнительное терапевтическое средство может также представлять собой

низкомолекулярное лекарственное средство, антитело, фрагмент антитела и/или вакцину. Агенты РНКи против ВГВ, содержащие или не содержащие одно или более дополнительных терапевтических средств, можно комбинировать с одним или более эксципиентами с образованием фармацевтических композиций.

**[0218]** В некоторых вариантах осуществления описанный (-ые) агент (-ы) РНКи против ВГВ необязательно комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими средствами, причем дополнительное терапевтическое средство представляет собой нуклеозидный ингибитор или нуклеотидный ингибитор. В некоторых вариантах осуществления описанный (-ые) агент (-ы) РНКи против ВГВ необязательно комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими средствами, причем дополнительное терапевтическое средство представляет собой энтекавир, тенофовир, тенофовира алафенамид, тенофовира дизопроксил, ламивудин или другое противовирусное терапевтическое средство. В некоторых вариантах осуществления нуклеозидный ингибитор представляет собой энтекавир или тенофовир. В некоторых вариантах осуществления энтекавир вводят в количестве 0,5-1 мг в день. В некоторых вариантах осуществления тенофовир вводят в количестве 300 мг один раз в сутки.

**[0219]** В некоторых вариантах осуществления описанный (-ые) агент (-ы) РНКи против ВГВ необязательно комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими средствами, причем дополнительное терапевтическое средство представляет собой интерферон. В некоторых вариантах осуществления описанный (-ые) агент (-ы) РНКи против ВГВ необязательно комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими средствами, причем дополнительное терапевтическое средство представляет собой интерферон альфа. В некоторых вариантах осуществления описанный (-ые) агент (-ы) РНКи против ВГВ необязательно комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими средствами, причем дополнительное терапевтическое средство представляет собой вакцину против ВГВ.

**[0220]** В некоторых вариантах осуществления описанный (-ые) агент (-ы) РНКи против ВГВ необязательно комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими средствами в одной лекарственной форме (т. е. смесь вводят одной инъекцией). В некоторых вариантах осуществления описанный (-ые) агент (-ы) РНКи против ВГВ можно вводить отдельно от одного или более необязательных дополнительных терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления описанный (-ые) агент (-ы) РНКи против ВГВ вводят нуждающемуся в этом субъекту посредством подкожной инъекции, а один или более дополнительных терапевтических агентов вводят перорально, что вместе представляет собой схему лечения заболеваний и состояний, обусловленных инфекцией ВГВ. В некоторых вариантах осуществления описанный (-ые) агент (-ы) РНКи против ВГВ вводят нуждающемуся в этом субъекту посредством подкожной инъекции, а один или более дополнительных терапевтических агентов вводят посредством отдельной подкожной инъекции.

**[0221]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны

композиции для доставки агента РНКи против ВГВ в клетку печени *in vivo*, при этом композиция включает агент РНКи против ВГВ, конъюгированный или связанный с нацеливающей когортой. В некоторых вариантах осуществления нацеливающая когорта представляет собой лиганд асиалогликопротеинового рецептора. В некоторых вариантах осуществления описаны композиции для доставки агента РНКи против ВГВ в клетку печени *in vivo*, которые включают агент РНКи против ВГВ, связанный с N-ацетилгалактозаминным нацеливающим лигандом.

[0222] В некоторых вариантах осуществления один или более описанных агентов РНКи против ВГВ вводят млекопитающему в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе. В некоторых вариантах осуществления млекопитающее представляет собой человека.

[0223] Применение агента (-ов) РНКи против вируса гепатита В представляет собой способы терапевтического и/или профилактического лечения заболеваний/расстройств, связанных с инфекцией ВГВ. Описанные агенты РНКи против ВГВ опосредуют РНК-интерференцию для ингибирования экспрессии одного или более генов, необходимых для репликации и/или патогенеза вируса гепатита В. В частности, например, агенты РНКи против ВГВ могут ингибировать вирусную полимеразу, капсидный белок, поверхностный антиген, е-антиген и/или белок Х в клетке, ткани или организме млекопитающего. Агенты РНКи против ВГВ можно использовать для лечения инфекции ВГВ. Агенты РНКи против ВГВ также можно использовать для лечения или профилактики хронических заболеваний/расстройств печени, воспалительных заболеваний, фиброзных заболеваний и пролиферативных расстройств, таких как раковые заболевания, связанные с инфекцией ВГВ. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают лечение вируса гепатита D (ВГD) у субъекта. Такие способы включают введение агента РНКи против ВГВ человеку или животному, инфицированному ВГВ. Дополнительно описаны композиции для доставки агентов РНКи против ВГВ в клетки печени *in vivo*.

[0224] В другом аспекте в настоящем документе описаны способы терапевтического и/или профилактического лечения заболеваний/расстройств, связанных с инфекцией ВГВ, или ингибирования экспрессии одного или более генов ВГВ, включающие введение фармацевтической композиции, содержащей один или более агентов РНКи против ВГВ, различными способами в зависимости от того, требуется ли местное или системное лечение. Введение может представлять собой, без ограничений, внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутрибрюшинное, субдермальное (например, посредством имплантированного устройства) и интрапаренхиматозное введение. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, вводят путем подкожной инъекции.

[0225] Описанные агенты РНКи против ВГВ и/или содержащие их композиции можно применять в способах терапевтического лечения инфекции ВГВ или заболевания или состояний, вызванных инфекцией ВГВ. Такие способы включают введение агента

РНКи против ВГВ, описанного в настоящем документе, субъекту, например человеку или животному.

**[0226]** При использовании в настоящем документе термины «олигонуклеотид» и «полинуклеотид» означают полимер из связанных нуклеозидов, каждый из которых может быть независимо модифицированным или немодифицированным.

**[0227]** При использовании в настоящем документе термин «агент РНКи» или «триггер РНКи» означает композицию, которая содержит олигонуклеотидную молекулу РНК или РНК-подобную олигонуклеотидную молекулу (например, химически модифицированную РНК), которая способна нарушать или ингибировать трансляцию транскриптов матричной РНК (мРНК), специфичным для данной последовательности образом. В настоящем документе агенты РНКи могут функционировать через механизм РНК-интерференции (т. е. индуцировать РНК-интерференцию посредством взаимодействия с системой пути РНК-интерференции (РНК-индуцированный комплекс выключения гена или RISC) клеток млекопитающих) или любой (-ые) альтернативный (-ые) механизм (-ы) или путь (-и). Хотя считается, что агенты РНКи, поскольку этот термин используется в настоящем документе, функционируют преимущественно через механизм РНК-интерференции, описанные агенты РНКи не связаны или не ограничены каким-либо конкретным путем или механизмом действия. Агенты РНКи, описанные в настоящем документе, состоят из кодирующей цепи и антисмысловой цепи и включают в себя, без ограничений: малые интерферирующие РНК (миРНК), двухцепочечные РНК (дцРНК), миРНК (миРНК), короткие шпилечные РНК (кшРНК) и субстраты фермента Дайсер. Антисмысловая цепь агентов РНКи, описанных в настоящем документе, по меньшей мере частично комплементарна мРНК, на которую осуществляется нацеливание. Агенты РНКи могут состоять из модифицированных нуклеотидов и/или одной или более нефосфодиэфирных связей.

**[0228]** При использовании в настоящем документе термины «выключать», «снижать», «ингибировать», «подавлять» или «понижать активность» в отношении экспрессии данного гена означают, что экспрессия гена, измеренная по концентрации РНК, транскрибированной из гена, или концентрации полипептида, белка или субъединицы белка, транслированного с мРНК в клетке, когорте клеток, ткани, органе или субъекте, в котором ген транскрибирован, уменьшается при лечении клетки, когорты клеток, ткани, органа или субъекта олигомерными соединениями, такими как агенты РНКи, описанные в настоящем документе, по сравнению со второй клеткой, когортой клеток, тканью, органом или субъектом, которые не были подвергнуты такому лечению.

**[0229]** При использовании в настоящем документе термин «последовательность» или «нуклеотидная последовательность» означает непрерывный ряд или порядок нуклеотидных оснований или нуклеотидов, описанный рядом букв с использованием стандартной номенклатуры.

**[0230]** При использовании в настоящем документе термин «нуклеотидное основание» или «нуклеотид» представляет собой гетероциклическое пиримидиновое или



пуриновое соединение, которое является стандартным составляющим всех нуклеиновых кислот и включает в себя основания, которые формируют нуклеотиды аденин (А), гуанин (Г), цитозин (Ц), тимин (Т) и урацил (У). Нуклеотидное основание может быть дополнительно модифицировано таким образом, чтобы включать в себя, без ограничений, универсальные основания, гидрофобные основания, смешанные основания, основания увеличенного размера и фторсодержащие основания.

**[0231]** При использовании в настоящем документе, если не указано иное, термин «комплементарный», используемый для описания первой нуклеотидной последовательности (например, кодирующей цепи агента РНКи или целевой мРНК) по отношению ко второй нуклеотидной последовательности (например, антисмысловой последовательности агента РНКи или одноцепочечного антисмыслового олигонуклеотида), означает способность олигонуклеотида или полинуклеотида, включая первую нуклеотидную последовательность, гибридизироваться (формировать водородные связи между парами оснований в физиологических для млекопитающего условиях (или аналогичных условиях *in vitro*)) и формировать дуплексную или двойную спиральную структуру в определенных условиях с олигонуклеотидом или полинуклеотидом, включая вторую нуклеотидную последовательность. Комплементарные последовательности включают пары оснований, образованные по Уотсону - Крику, или пары оснований, образованные не по Уотсону - Крику, и включают в себя природные или модифицированные нуклеотиды или миметики нуклеотидов, по меньшей мере в степени, обеспечивающей соблюдение вышеприведенных требований по гибридизации. Идентичность или комплементарность последовательности не зависит от модификации. Например, а и Af комплементарны U (или T) и идентичны A для целей определения идентичности или комплементарности.

**[0232]** При использовании в настоящем документе термин «абсолютно комплементарный» или «полностью комплементарный» означает, что все (100%) из оснований в непрерывной последовательности первого полинуклеотида будут гибридизироваться с таким же числом оснований в непрерывной последовательности второго полинуклеотида. Непрерывная последовательность может содержать всю или часть первой или второй нуклеотидной последовательности.

**[0233]** При использовании в настоящем документе термин «частично комплементарный» означает, что в гибридизированной паре нуклеотидных последовательностей по меньшей мере 70% (но не все) из оснований в непрерывной последовательности первого полинуклеотида будут гибридизироваться с таким же числом оснований в непрерывной последовательности второго полинуклеотида.

**[0234]** Применяемые в настоящем документе термины «субъект», «пациент» или «индивид» включают в себя млекопитающее, такое как человек или другое животное, и, как правило, они подразумевают человека. В некоторых вариантах осуществления субъект, например, пациент, которому вводят терапевтические средства и композиции, является млекопитающим, как правило, приматом, таким как человек. В некоторых

вариантах осуществления примат представляет собой обезьяну или человекообразную обезьяну. Субъект может быть мужского или женского пола и может иметь любой подходящий возраст, включая субъектов-младенцев, малолетних детей, подростков, взрослых и пожилых людей. В некоторых вариантах осуществления субъект является млекопитающим, отличным от примата, таким как грызун, собака, кошка, сельскохозяйственное животное, такое как корова или лошадь, и т. д.


**[0235]** При использовании в настоящем документе термин «по существу комплементарный» означает, что в гибридизированной паре нуклеотидных последовательностей по меньшей мере около 85% (но не все) из оснований в непрерывной последовательности первого полинуклеотида будут гибридизироваться с таким же числом оснований в непрерывной последовательности второго полинуклеотида. Термины «комплементарный», «полностью комплементарный» и «по существу комплементарный» в настоящем документе могут использоваться по отношению к основаниям, совпадающим между кодирующей цепью и антисмысловой цепью агента двухцепочечной РНКи, между антисмысловой цепью агента РНКи и последовательностью целевой мРНК или между одноцепочечным антисмысловым олигонуклеотидом и последовательностью целевой мРНК.

**[0236]** При использовании в настоящем документе термин «по существу идентичный» или «практически полная идентичность» по отношению к нуклеотидной последовательности означает, что нуклеотидная последовательность содержит последовательность, которая на по меньшей мере около 85% или более, предпочтительно на по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 99% идентична при сравнении с эталонной последовательностью. Процент идентичности последовательности определяли путем сравнения двух оптимально выровненных последовательностей в окне сравнения. Процентное значение рассчитывают путем определения числа положений, в которых в обеих последовательностях встречаются идентичные нуклеотидные основания с получением числа совпадающих положений, деления числа совпадающих положений на общее число положений в окне сравнения и умножения результата на 100 с получением процентного значения идентичности последовательности. Описанные в настоящем документе изобретения охватывают нуклеотидные последовательности, по существу идентичные последовательностям, описанным в настоящем документе, например в таблицах 2, 3 и 4. В некоторых вариантах осуществления последовательности, описанные в настоящем документе, полностью идентичны или на по меньшей мере около 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичны последовательностям, описанным в настоящем документе, например в таблицах 1, 2, 3 и 4.

**[0237]** При использовании в настоящем документе термины «лечить», «лечение» и т. п. означают способы или стадии, выполняемые для ослабления или уменьшения числа, тяжести и/или частоты одного или более симптомов заболевания или состояния у субъекта.

**[0238]** При использовании в настоящем документе фраза «введение в клетку» в

отношении олигомерного соединения означает функционализированную доставку олигомерного соединения в клетку. Фраза «функционализированная доставка» означает, доставку олигомерного соединения в клетку таким образом, который позволяет олигомерному соединению проявлять ожидаемую биологическую активность, например ингибирование экспрессии гена, специфичное для конкретной последовательности.

[0239] Если не указано иное, применение символа  в контексте настоящего документа означает, что сюда может быть присоединена любая когорта или когорты, которые соответствуют объему изобретений, описанных в настоящем документе.

[0240] При использовании в настоящем документе термин «изомеры» относится к соединениям, имеющим идентичные молекулярные формулы, но отличающимся по характеру или последовательности связывания их атомов или расположению их атомов в пространстве. Изомеры, которые различаются по расположению своих атомов в пространстве, называются «стереоизомерами». Стереоизомеры, которые не являются зеркальным отражением друг друга, называются «диастереомерами», а стереоизомеры, которые являются зеркальными отражениями, не совпадающими при наложении друг на друга, называются «энантиомерами» или, в некоторых случаях, оптическими изомерами. Атом углерода, связанный с четырьмя неидентичными заместителями, называется «хиральным центром».

[0241] В настоящем документе, если специально не указано, что структура имеет конкретную конформацию, для каждой структуры, в которой присутствуют асимметричные центры и которая, следовательно, обуславливает образование энантиомеров, диастереомеров или других стереоизомерных конфигураций, предполагается, что каждая структура, описанная в настоящем документе, отражает все такие возможные изомеры, включая их оптически чистые и рацемические формы. Например, предполагается, что структуры, описанные в настоящем документе, охватывают смеси диастереомеров, а также отдельные стереоизомеры.

[0242] При использовании в формуле изобретения, приведенной в настоящем документе, фраза «состоящий из» исключает любой элемент, стадию или ингредиент, не упомянутый в формуле изобретения. При использовании в формуле изобретения настоящего документа фраза «состоящий по существу из» ограничивает объем формулы изобретения конкретными материалами или этапами «и теми, которые не оказывают существенного влияния на основные и новые характеристики» заявленного изобретения.

[0243] Среднему специалисту в данной области будет легко понять, что соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут иметь определенные атомы (например, атомы N, O или S) в протонированном или депротонированном состоянии в зависимости от среды, в которой находится соединение или композиция. Соответственно, при использовании в настоящем документе структур, представленных в настоящем документе, предполагается, что определенные функциональные когорты, такие как, например, OH, SH или NH, могут быть протонированными или депротонированными.

Предполагается, что настоящее изобретение охватывает описанные соединения и композиции, независимо от состояния их протонирования, зависящего от окружающей среды (например, pH), как можно будет легко понять среднему специалисту в данной области.

[0244] Все используемые в настоящем документе технические и научные термины, если не дано их иное определение, имеют общепринятое значение, понятное среднему специалисту в данной области. В настоящем документе описаны примеры способов и материалов, хотя для проверки или анализа настоящего изобретения можно использовать подходящие способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны ниже. Все публикации, заявки на патенты, патенты и другие упоминаемые в настоящем документе литературные источники включены в настоящий документ в полном объеме путем ссылки. В случае противоречий настоящее описание, включая определения, будет иметь приоритет. Кроме того, материалы, способы и примеры приводятся только в целях иллюстрации и не имеют ограничительного характера.

[0245] Прочие признаки и преимущества изобретения будут понятны из представленного ниже подробного описания, а также из формулы изобретения.

#### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

[0246] Для лучшего понимания признаков и преимуществ настоящего изобретения рекомендуется изучить приведенное ниже подробное описание, в котором изложены иллюстративные варианты осуществления раскрытия, и сопроводительные графические материалы.

[0247] **На ФИГ. 1** показано среднее логарифмическое изменение HbAg по сравнению с днем 1 у пациентов с СНВ из разных когорт (c2b, c3b, c4b, c5b, c8 и c9 из примера 19).

[0248] **На ФИГ. 2** показаны отдельные изменения в ДНК ВГВ у пациентов с СНВ из разных когорт (c2b, c8 и c9 в примере 19). Сплошная линия обозначает HBeAg-положительных пациентов, а пунктирная линия обозначает HBeAg-отрицательных пациентов.

[0249] **На ФИГ. 3** показаны отдельные изменения в ДНК ВГВ у пациентов с СНВ из разных когорт (c1b, c1c, c4b, c5b, c7, c9, c10 и c11 из примера 19).

[0250] **На ФИГ. 4** показаны отдельные изменения в Log РНК ВГВ у пациентов с СНВ из когорты 10 из примера 19.

[0251] **На ФИГ. 5** показаны отдельные изменения в Log РНК ВГВ у пациентов с СНВ из когорты 7 из примера 19.

[0252] **На ФИГ. 6** показаны отдельные изменения в Log РНК ВГВ у пациентов с СНВ из разных когорт (c2b, c3b, c4b, c5b, c8 и c9 из примера 19). Сплошная линия обозначает HBeAg-положительных пациентов, а пунктирная линия обозначает HBeAg-отрицательных пациентов.

[0253] **На ФИГ. 7** показаны отдельные изменения в HBeAg у пациентов с СНВ из разных когорт (c2b, c4b, c5b, c8 и c9 из примера 19).

[0254] На ФИГ. 8 показаны отдельные изменения в HBeAg у пациентов с СНВ из разных когорт (с1b, с3b и с10 в примере 19).

[0255] На ФИГ. 9 показаны отдельные изменения в HBcAg у пациентов с СНВ из разных когорт (с2b, с3b, с4b, с5b, с8 и с9 из примера 19). Сплошная линия обозначает HBeAg-положительных пациентов, а пунктирная линия обозначает HBeAg-отрицательных пациентов.

[0256] На ФИГ. 10 показаны отдельные изменения в HBcAg у пациентов с СНВ по сравнению с когортой 6 из примера 19.

[0257] На ФИГ. 11 показаны отдельные изменения в HBcAg у пациентов с СНВ по сравнению с когортой 7 из примера 19.

[0258] На ФИГ. 12 показаны отдельные изменения в HBcAg у пациентов с СНВ по сравнению с когортой 10 из примера 19.

[0259] На ФИГ. 13 показано логарифмическое снижение HBsAg у HBeAg-положительных и HBeAg-отрицательных пациентов.

[0260] На ФИГ. 14 показано среднее логарифмическое изменение HBsAg по сравнению с днем 1 у пациентов с СНВ из разных когорт (с2b, с3b, с4b, с5b, с8 и с9 из примера 19).

[0261] На ФИГ. 15 показано среднее изменение антигена HBsAg со дня 1 у пациентов с СНВ, получавших три дозы агентов РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070), посредством подкожных инъекций с интервалами в 28 суток (когорты 1b, 1c, 2b, 3b, 4b, 5b, 8 и 9 примера 20).

[0262] На ФИГ. 16 показаны средние изменения антигена HBsAg и HBeAg со дня 1 у HBsAg-положительных пациентов с СНВ, получавших три дозы агентов РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070) посредством подкожных инъекций с интервалами в 28 суток (когорты 1b, 1c, 2b, 3b, 4b, 5b, 8 и 9 примера 20).

[0263] На ФИГ. 17 показаны средние изменения HBsAg в период с дня 1 до дня 113 у пациентов с СНВ в когортах 1b, 1c, 2b, 3b, 4b и 5b в примере 21, соответственно. Пациентам вводили три подкожные дозы компонента РНКи в количестве: 25 мг (когорта 1b), 50 мг (когорта 1c), 100 мг (когорта 2b), 200 мг (когорта 3b), 300 мг (когорта 4b) или 400 мг (когорта 5b) в день 1, 29 и 57. Всем пациентам НА вводили ежедневно.

[0264] На ФИГ. 18 показаны средние и отдельные изменения HBsAg в день 113, начиная с дня 1, у всех пациентов в когортах 1b, 1c, 2b, 3b, 4b и 5b из примера 21. Точки со стрелкой указывают на HBeAg-положительных пациентов. Точки без стрелки указывают на HBeAg-отрицательных пациентов.

[0265] На ФИГ. 19А-19D показаны отдельные изменения в ДНК ВГВ, РНК ВГВ, HBeAg и HBcAg в период с дня 1 до дня 113 у пациентов с СНВ в когортах 1b, 1c, 2b, 3b, 4b и 5b из примера 21, соответственно. Пациентам вводили три подкожные дозы компонента РНКи в количестве: 25 мг (когорта 1b), 50 мг (когорта 1c), 100 мг (когорта 2b), 200 мг (когорта 3b), 300 мг (когорта 4b) или 400 мг (когорта 5b) в день 1, 29 и 57. И все пациенты получали НА ежедневно. Каждая линия представляет одного отдельного

пациента с СНВ.

**[0266] На ФИГ. 20** показано среднее изменение для антигена HBsAg со дня 1 у пациентов с СНВ, получавших три дозы агентов РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070), посредством подкожных инъекций с интервалами в 28 суток (когорты 1b, 1c, 2b, 3b, 4b, 5b, 8 и 9 примера 20; до дня 932).

**[0267] На ФИГ. 21** показаны средние изменения для антигена HBsAg и HBeAg со дня 1 у HBsAg-положительных пациентов с СНВ, получавших три дозы агентов РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070) посредством подкожных инъекций с интервалами в 28 суток (когорты 1b, 1c, 2b, 3b, 4b, 5b, 8 и 9 примера 20; до дня 392).

**[0268] На ФИГ. 22** представлено устойчивое подавление HBsAg в подгруппе пациентов через примерно 9 месяцев после последней дозы РНКи (среднее 1,74); Сравнительный пример 20. 8 пациентов СНВ/когорта (NA) (ранее не подвергавшиеся или не подвергавшиеся лечению; HBeAg +ve или -ve), получали 3 подкожные дозы JNJ-3989 (дни 1, 27, 57) 100, 200, 300 (n=16) или 400 мг; пациенты начинали/продолжали прием NA в день 1 и продолжали на протяжении всего исследования.

#### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ**

**[0269]** В настоящем документе описаны способы лечения и/или профилактики симптомов или заболеваний, обусловленных инфекцией, вызванной вирусом гепатита В (ВГВ), у нуждающегося в этом субъекта, или ингибирования экспрессии одного или более генов вируса гепатита В. В частности, в настоящем документе описаны способы лечения или профилактики заболевания или симптомов, обусловленных ВГВ, у субъекта или ингибирования экспрессии одного или более генов ВГВ, включающие введение агентов РНКи, ингибирующих экспрессию вируса гепатита В (ВГВ) (называемых в настоящем документе агентами РНКи против ВГВ или триггерами РНКи против ВГВ). Каждый агент РНКи против ВГВ содержит кодирующую цепь и антисмысловую цепь. Каждая из кодирующей цепи и антисмысловой цепи может иметь длину от 16 до 30 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления каждая из кодирующей и антисмысловой цепей может иметь длину от 17 до 26 нуклеотидов. Кодирующая и антисмысловая цепи могут иметь одинаковую длину или они могут иметь разные длины. В некоторых вариантах осуществления каждая из кодирующей и антисмысловой цепей независимо имеет длину от 17 до 26 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления каждая из кодирующей и антисмысловой цепей независимо имеет длину от 17 до 21 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления каждая из кодирующей и антисмысловой цепей имеет длину от 21 до 26 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления кодирующая цепь имеет длину около 19 нуклеотидов, тогда как антисмысловая цепь имеет длину около 21 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления кодирующая цепь имеет длину около 21 нуклеотида, тогда как антисмысловая цепь имеет длину около 23 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления каждая из кодирующей цепи и антисмысловой цепи имеет длину 26 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления каждая из кодирующей и антисмысловой цепей агента РНКи независимо имеет длину 17, 18, 19, 20,

21, 22, 23, 24, 25 или 26 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления двухцепочечный агент РНКи имеет дуплексную длину около 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 нуклеотидов. Данная область абсолютной или существенной комплементарности между кодирующей цепью и антисмысловой цепью обычно имеет длину 15-25 (например, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25) нуклеотидов и находится на 5'-конце антисмысловой цепи или вблизи него (например, эта область может быть отделена от 5'-конца антисмысловой цепи 0, 1, 2, 3 или 4 нуклеотидами, которые не являются абсолютно или по существу комплементарными).

**[0270]** Каждая кодирующая цепь и антисмысловая цепь содержит последовательность сердцевинного фрагмента, которая имеет длину от 16 до 23 нуклеотидов. Последовательность сердцевинного фрагмента антисмысловой цепи на 100% (абсолютно) комплементарна или на по меньшей мере около 85% (по существу) комплементарна нуклеотидной последовательности (иногда называемой, например, целевой последовательностью), присутствующей в целевой мРНК ВГВ. Последовательность сердцевинного фрагмента кодирующей цепи на 100% (абсолютно) комплементарна или на по меньшей мере около 85% (по существу) комплементарна последовательности сердцевинного фрагмента в антисмысловой цепи, и, следовательно, последовательность сердцевинного фрагмента кодирующей цепи абсолютно идентична или на по меньшей мере около 85% идентична нуклеотидной последовательности (целевой последовательности), присутствующей в целевой мРНК ВГВ. Последовательность сердцевинного фрагмента кодирующей цепи может иметь ту же длину, что и соответствующая антисмысловая сердцевинная последовательность, или она может иметь другую длину. В некоторых вариантах осуществления последовательность сердцевинного фрагмента антисмысловой цепи составляет в длину 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления последовательность сердцевинного фрагмента кодирующей цепи составляет в длину 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23 нуклеотида.

**[0271]** Примеры нуклеотидных последовательностей кодирующей и антисмысловой цепей, используемых для формирования агентов РНКи против ВГВ, представлены в таблицах 3 и 4. Примеры дуплексов агентов РНКи, которые включают нуклеотидные последовательности из таблиц 3 и 4, представлены в таблице 5.

**[0272]** Кодирующая и антисмысловая цепи агента РНКи против ВГВ соединяются с образованием дуплекса. Кодирующая цепь и антисмысловая цепь агента РНКи против ВГВ могут быть частично, по существу или полностью комплементарными друг другу. В пределах комплементарной дуплексной области последовательность сердцевинного фрагмента кодирующей цепи на по меньшей мере около 85% комплементарна или на 100% комплементарна последовательности сердцевинного фрагмента антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления последовательность сердцевинного фрагмента кодирующей цепи содержит последовательность из по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, меньшей мере 20 или по

меньшей мере 21 нуклеотида, которая на по меньшей мере около 85% или 100% комплементарна соответствующей последовательности из 16, 17, 18, 19, 20 или 21 нуклеотида сердцевинного фрагмента антисмысловой цепи (т. е. последовательности сердцевинного фрагмента кодирующей цепи и антисмысловой цепи агента РНКи против ВГВ имеют область из по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20 или по меньшей мере 21 нуклеотида, которая спарена по основаниям на по меньшей мере 85% или на 100%).

**[0273]** В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь агента РНКи против ВГВ, описанного в настоящем документе, отличается на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от любой из последовательностей антисмысловой цепи, приведенных в таблице 2 или таблице 3. В некоторых вариантах осуществления кодирующая цепь агента РНКи против ВГВ, описанного в настоящем документе, отличается на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от любой из последовательностей кодирующей цепи, приведенных в таблице 2 или таблице 4.

**[0274]** Длина описанных в настоящем документе кодирующей и антисмысловой цепей агента РНКи против ВГВ независимо имеют длину от 16 до 30 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления кодирующая и антисмысловая цепи независимо имеют длину от 17 до 26 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления кодирующая и антисмысловая цепи имеют длину от 19 до 26 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления описанные кодирующая и антисмысловая цепи агента РНКи независимо имеют длину 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или 26 нуклеотидов. Кодирующая и антисмысловая цепи могут иметь одинаковую длину или они могут иметь разные длины. В некоторых вариантах осуществления каждая из кодирующей цепи и антисмысловой цепи имеет длину 26 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления кодирующая цепь имеет длину 23 нуклеотида и антисмысловая цепь имеет длину 21 нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления кодирующая цепь имеет длину 22 нуклеотида и антисмысловая цепь имеет длину 21 нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления кодирующая цепь имеет длину 21 нуклеотид и антисмысловая цепь имеет длину 21 нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления кодирующая цепь имеет длину 19 нуклеотидов, а антисмысловая цепь имеет длину 21 нуклеотид.

**[0275]** Кодирующая цепь и/или антисмысловая цепь могут необязательно и независимо содержать дополнительные 1, 2, 3, 4, 5 или 6 нуклеотидов (удлинение) на 3'-конце, 5'-конце или на обоих 3'- и 5'-концах сердцевинных последовательностей. Дополнительные нуклеотиды антисмысловой цепи (при наличии) могут быть комплементарными или не комплементарными соответствующей последовательности в мРНК ВГВ. Дополнительные нуклеотиды кодирующей цепи (при наличии) могут быть идентичными или не идентичными соответствующей последовательности в мРНК ВГВ. Дополнительные нуклеотиды антисмысловой цепи (при наличии) могут быть комплементарными или не комплементарными соответствующим дополнительным нуклеотидам кодирующей цепи (при наличии).

**[0276]** В настоящем документе удлинение содержит 1, 2, 3, 4, 5 или 6 нуклеотидов



на 5- и/или 3'-конце последовательности сердцевинного фрагмента кодирующей цепи и/или последовательности сердцевинного фрагмента антисмысловой цепи. Нуклеотиды удлинения на кодирующей цепи могут быть комплементарными или не комплементарными нуклеотидам последовательности сердцевинного фрагмента или нуклеотидам удлинения в соответствующей антисмысловой цепи. И наоборот, нуклеотиды удлинения на антисмысловой цепи могут быть комплементарными или не комплементарными нуклеотидам последовательности сердцевинного фрагмента или нуклеотидам удлинения в соответствующей кодирующей цепи. В некоторых вариантах осуществления кодирующая цепь и антисмысловая цепь агента РНКи содержит удлинения на 3'- и 5'-конце. В некоторых вариантах осуществления один или более из нуклеотидов 3'-удлинения одной цепи спарены по основаниям с одним или более нуклеотидами 5'-удлинения другой цепи. В других вариантах осуществления один или более из нуклеотидов 3'-удлинения одной цепи не спарены по основаниям с одним или более нуклеотидами 5'-удлинения другой цепи. В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ имеет антисмысловую цепь, имеющую 3'-удлинение, и кодирующую цепь, имеющую 5'-удлинение.

**[0277]** В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, имеющую 3'-удлинение размером 1, 2, 3, 4, 5 или 6 нуклеотидов. В других вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, имеющую 3'-удлинение размером 1, 2 или 3 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления один или более из нуклеотидов удлинения антисмысловой цепи содержат урациловые или тимидиновые нуклеотиды или нуклеотиды, которые комплементарны соответствующей последовательности мРНК ВГВ. В некоторых вариантах осуществления 3'-удлинение антисмысловой цепи включает в себя или состоит из, без ограничений: AUA, UGCUU, CUG, UG, UGCC, CUGCC, CGU, CUU, UGCCUA, CUGCCU, UGCCU, UGAUU, GCCUAU, T, TT, U, UU (каждый из них записан от 5' к 3').

**[0278]** В некоторых вариантах осуществления 3'-конец антисмысловой цепи может включать в себя дополнительные нуклеозиды, лишённые азотистого основания (Ab). В некоторых вариантах осуществления Ab или AbAb могут быть добавлены к 3'-концу антисмысловой цепи.

**[0279]** В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, имеющую 5'-удлинение размером 1, 2, 3, 4 или 5 нуклеотидов. В других вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь, имеющую 5'-удлинение размером 1 или 2 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления один или более из нуклеотидов удлинения антисмысловой цепи содержат урациловые или тимидиновые нуклеотиды или нуклеотиды, которые комплементарны соответствующей последовательности мРНК ВГВ. В некоторых вариантах осуществления 5'-удлинение антисмысловой цепи включает в себя или состоит из, без ограничений, UA, TU, U, T, UU, TT, CUC (каждый из них записан от 5' к 3'). Антисмысловая цепь может иметь любое из описанных выше 3'-удлинений в комбинации с любым из описанных

выше 5'-удлинений антисмысловой цепи (при наличии).

**[0280]** В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ содержит кодирующую цепь, имеющую 3'-удлинение размером 1, 2, 3, 4 или 5 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления один или более из нуклеотидов удлинения кодирующей цепи содержат аденозиновые, урациловые или тимидиновые нуклеотиды, динуклеотид АТ или нуклеотиды, которые соответствуют нуклеотидам в последовательности мРНК ВГВ. В некоторых вариантах осуществления 3'-удлинение кодирующей цепи включает в себя или состоит из, без ограничений: Т, УТ, ТТ, УУ, УУТ, ТТТ или ТТТТ (каждый из них записан от 5' к 3').

**[0281]** В некоторых вариантах осуществления 3'-конец кодирующей цепи может включать в себя дополнительные нуклеозиды, лишенные азотистого основания. В некоторых вариантах осуществления UUAb, UAb или Ab могут быть добавлены к 3'-концу кодирующей цепи. В некоторых вариантах осуществления один или более лишенных азотистого основания нуклеозидов, добавленных к 3'-концу кодирующей цепи, могут быть инвертированными (invAb). В некоторых вариантах осуществления один или более инвертированных нуклеозидов, лишенных азотистого основания, могут быть вставлены между нацеливающим лигандом и нуклеотидной последовательностью кодирующей цепи агента РНКи. В некоторых вариантах осуществления включение одного или более инвертированных нуклеозидов, лишенных азотистого основания, в конец или концы кодирующей цепи агента РНКи или вблизи их может привести к увеличению активности агента РНКи или приобретению им других желаемых свойств.

**[0282]** В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ содержит кодирующую цепь, имеющую 5'-удлинение размером 1, 2, 3, 4, 5 или 6 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления один или более из нуклеотидов удлинения кодирующей цепи содержат урациловые или аденозиновые нуклеотиды или нуклеотиды, которые соответствуют нуклеотидам в последовательности мРНК ВГВ. В некоторых вариантах осуществления 5'-удлинение кодирующей цепи может представлять собой, без ограничений: СА, AUAGGC, AUAGG, AUAG, AUA, А, АА, АС, GCA, GGCA, GGC, UAUCA, UAUC, UCA, UAU, U, UU (каждый из них записан от 5' к 3'). Кодирующая цепь может иметь 3'-удлинение и/или 5'-удлинение.

**[0283]** В некоторых вариантах осуществления 5'-конец кодирующей цепи может включать в себя дополнительный нуклеозид, лишенный азотистого основания (Ab), или нуклеозиды, лишенные азотистого основания (AbAb). В некоторых вариантах осуществления один или более лишенных азотистого основания нуклеозидов, добавленных к 5'-концу кодирующей цепи, могут быть инвертированными (invAb). В некоторых вариантах осуществления один или более инвертированных нуклеозидов, лишенных азотистого основания, могут быть вставлены между нацеливающим лигандом и нуклеотидной последовательностью кодирующей цепи агента РНКи. В некоторых вариантах осуществления включение одного или более инвертированных нуклеозидов, лишенных азотистого основания, в конец или концы кодирующей цепи агента РНКи или

вблизи их может привести к увеличению активности агента РНКи или приобретению им других желаемых свойств.

**[0284]** Примеры нуклеотидных последовательностей, используемых для формирования агентов РНКи против ВГВ, представлены в таблицах 3 и 4. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь агента РНКи против ВГВ включает в себя любую из нуклеотидных последовательностей, представленных в таблице 3. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь агента РНКи против ВГВ включает в себя последовательность нуклеотидов 1-17, 2-15, 2-17, 1-18, 2-18, 1-19, 2-19, 1-20, 2-20, 1-21, 2-21, 1-22, 2-22, 1-23, 2-23, 1-24, 2-24, 1-25, 2-25, 1-26 или 2-26 любой из последовательностей, представленных в таблице 3. В некоторых вариантах осуществления кодирующая цепь агента РНКи против ВГВ включает в себя любую из нуклеотидных последовательностей, представленных в таблице 4. В некоторых вариантах осуществления кодирующая цепь агента РНКи против ВГВ включает в себя последовательность нуклеотидов 1-18, 1-19, 1-20, 1-21, 1-22, 1-23, 1-24, 1-25, 1-26, 2-19, 2-20, 2-21, 2-22, 2-23, 2-24, 2-25, 2-26, 3-20, 3-21, 3-22, 3-23, 3-24, 3-25, 3-26, 4-21, 4-22, 4-23, 4-24, 4-25, 4-26, 5-22, 5-23, 5-24, 5-25, 5-26, 6-23, 6-24, 6-25, 6-26, 7-24, 7-25, 7-25, 8-25, 8-26, любой из последовательностей представленных в таблице 4.

**[0285]** В некоторых вариантах осуществления кодирующая и антисмысловая цепи агентов РНКи, описанных в настоящем документе, содержат одинаковое число нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления кодирующая и антисмысловая цепи агентов РНКи, описанных в настоящем документе, содержат различные числа нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления 5'-конец кодирующей цепи и 3'-конец антисмысловой цепи агента РНКи формируют тупой конец. В некоторых вариантах осуществления 3'-конец кодирующей цепи и 5'-конец антисмысловой цепи агента РНКи формируют тупой конец. В некоторых вариантах осуществления оба конца агента РНКи формируют тупые концы. В некоторых вариантах осуществления ни один из концов агента РНКи не является тупым. При использовании в настоящем документе термин «тупой конец» относится к концу двухцепочечного агента РНКи, в котором концевые нуклеотиды двух соединенных цепей являются комплементарными (формируют комплементарную пару оснований). В некоторых вариантах осуществления 5'-конец кодирующей цепи и 3'-конец антисмысловой цепи агента РНКи формируют раскрытый конец. В некоторых вариантах осуществления 3'-конец кодирующей цепи и 5'-конец антисмысловой цепи агента РНКи формируют расщепленный конец. В некоторых вариантах осуществления оба конца агента РНКи формируют раскрытый конец. В некоторых вариантах осуществления ни один из концов агента РНКи не является раскрытым. При использовании в настоящем документе термин «раскрытый конец» относится к концу двухцепочечного агента РНКи, в котором концевые нуклеотиды двух соединенных цепей формируют пару (т. е. не формируют выступ), но не являются комплементарными (т. е. формируют некомплемтарную пару). При использовании в настоящем документе термин «выступ» представляет собой фрагмент одного или более

непарных нуклеотидов на конце одной цепи двухцепочечного агента РНКи. Непарные нуклеотиды могут находиться на кодирующей цепи или антисмысловой цепи, создавая выступы на 3'-конце или на 5'-конце. В некоторых вариантах осуществления агент РНКи содержит: тупой конец и раскрытый конец, тупой конец и 5'-выступающий конец, тупой конец и 3'-выступающий конец, раскрытый конец и 5'-выступающий конец, раскрытый конец и 3'-выступающий конец, два 5'-выступающих конца, два 3'-выступающих конца, 5'-выступающий конец и 3'-выступающий конец, два раскрытых конца или два тупых конца.

**[0286]** Нуклеотидное основание (нуклеотид) представляет собой гетероциклическое пиримидиновое или пуриновое соединение, которое является составляющим всех нуклеиновых кислот и включает в себя аденин (A), гуанин (G), цитозин (C), тимин (T) и урацил (U). При использовании в настоящем документе термин «нуклеотид» может включать в себя модифицированный нуклеотид (такой как, например, миметик нуклеотида, лишенный азотистых оснований участок (Ab) или суррогатный замещающий фрагмент). Модифицированные нуклеотиды, при использовании в различных полинуклеотидных или олигонуклеотидных конструктах, могут сохранять активность соединения в клетках, в то же время повышая стабильность данных соединений в сыворотке, а также могут сводить к минимуму вероятность активации активности интерферона у людей при введении такого полинуклеотидного или олигонуклеотидного конструкта.

**[0287]** В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ получают или предлагают в виде соли, смешанной соли или свободной кислоты. В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ получают в виде натриевой соли. Такие формы находятся в пределах объема изобретений, описанных в настоящем документе.

#### **Модифицированные нуклеотиды**

**[0288]** В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ содержит один или более модифицированных нуклеотидов. В настоящем документе «модифицированный нуклеотид» представляет собой нуклеотид, не являющийся рибонуклеотидом (2'-гидроксилнуклеотид). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 50% (например, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100%) нуклеотидов являются модифицированными нуклеотидами. В настоящем документе модифицированные нуклеотиды включают, без ограничений, дезоксирибонуклеотиды, миметики нуклеотидов, лишенные азотистых оснований нуклеотиды (обозначаемые в настоящем документе как Ab), 2'-модифицированные нуклеотиды, нуклеотиды со связями 3' к 3' (инвертированные) (обозначаемые в настоящем документе как invdN, invN, invn, invAb), не встречающиеся в природе содержащие основания нуклеотиды, мостиковые нуклеотиды, пептидные нуклеиновые кислоты (PNA), миметики 2',3'-секонуклеотидов (разблокированные нуклеотидные аналоги, обозначаемые в настоящем документе как NUNA или NUNA),

заблокированные нуклеотиды (обозначаемые в настоящем документе как NLNA или NLNA), 3'-О-метокси (2'-межнуклеозидно-связанные) нуклеотиды (обозначаемые в настоящем документе как 3'-OMen), 2'-F-арабинонуклеотиды (обозначаемые в настоящем документе как NfANA или NfANA), 5'-Me, 2'-фторнуклеотид (обозначаемый в настоящем документе как 5Me-Nf), морфолинонуклеотиды, винилфосфонатдезоксирибонуклеотиды (обозначаемые в настоящем документе как vpdN), винилфосфонат-содержащие нуклеотиды и циклопропилфосфонат-содержащие нуклеотиды (cPrpN). 2'-Модифицированные нуклеотиды (т. е. нуклеотиды с когортой, отличной от гидроксильной когорты в 2'-положении пятичленного сахарного кольца) включают в себя, без ограничений, 2'-О-метилнуклеотиды (обозначаемые в настоящем документе в виде строчной буквы m в нуклеотидной последовательности), 2'-дезоксид-2'-фторнуклеотиды (обозначаемые в настоящем документе как Nf, также обозначаемые в настоящем документе как 2'-фторнуклеотид), 2'-дезоксинуклеотиды (обозначаемые в настоящем документе как dN), 2'-метоксиэтил (2'-О-2-метоксиэтил)нуклеотиды (обозначаемые в настоящем документе как NM или 2'-МОЕ), 2'-аминонуклеотиды и 2'-алкилнуклеотиды. Не обязательно все положения в данном соединении должны быть одинаково модифицированы. И наоборот, в одном агенте РНКи против ВГВ или даже в одном его нуклеотиде может быть выполнено более одной модификации. Кодированные цепи и антисмысловые цепи агента РНКи против ВГВ могут быть синтезированы и/или модифицированы способами, известными в данной области. Модификация в одном нуклеотиде не зависит от модификации в другом нуклеотиде.

**[0289]** Модифицированные нуклеотидные основания включают в себя синтетические и природные нуклеотидные основания, такие как 5-замещенные пиримидины, 6-азапиримидины и N-2-, N-6- и O-6-замещенные пурины (например, 2-аминопропиладенин, 5-пропинилурацил или 5-пропинилцитозин), 5-метилцитозин (5-me-C), 5-гидрокси-метилцитозин, ксантин, гипоксантин, 2-аминоаденин, 6-алкильные (например, 6-метил, 6-этил, 6-изопропил или 6-н-бутил) производные аденина и гуанина, 2-алкильные (например, 2-метил, 2-этил, 2-изопропил или 2-н-бутил) и другие алкильные производные аденина и гуанина, 2-тиоурацил, 2-тиотимин, 2-тиоцитозин, 5-галогенурацил, цитозин, 5-пропинилурацил, 5-пропинилцитозин, 6-азоурацил, 6-азоцитозин, 6-азотимин, 5-урацил (псевдоурацил), 4-тиоурацил, 8-галоген, 8-амино, 8-сульфгидрил, 8-тиоалкил, 8-гидроксил и другие 8-замещенные аденины и гуанины, 5-галоген (например, 5-бром), 5-трифторметил и другие 5-замещенные урацилы и цитозины, 7-метилгуанин и 7-метиладенин, 8-азагуанин и 8-азааденин, 7-дезазагуанин, 7-дезазааденин, 3-дезазагуанин и 3-дезазааденин.

**[0290]** В некоторых вариантах осуществления все или по существу все нуклеотиды агента РНКи представляют собой модифицированные нуклеотиды. В настоящем документе агент РНКи, в котором по существу все из имеющихся нуклеотидов являются модифицированными нуклеотидами, представляет собой агент РНКи, в котором четыре или менее (т. е. 0, 1, 2, 3 или 4) нуклеотидов как в кодирующей цепи, так и в

антисмысловой цепи, являются рибонуклеотидами. В настоящем документе кодирующая цепь, в которой по существу все из имеющихся нуклеотидов являются модифицированными нуклеотидами, представляет собой кодирующую цепь, в которой два или менее (т. е. 0, 1 или 2) нуклеотидов в кодирующей цепи являются рибонуклеотидами. В настоящем документе антисмысловая кодирующая цепь, в которой по существу все из имеющихся нуклеотидов являются модифицированными нуклеотидами, представляет собой антисмысловую цепь, в которой два или менее (т. е. 0, 1 или 2) нуклеотидов в кодирующей цепи являются рибонуклеотидами. В некоторых вариантах осуществления один или более нуклеотидов агента РНКи представляют собой рибонуклеотиды.

### **Модифицированные межнуклеозидные связи**

[0291] В некоторых вариантах осуществления один или более нуклеотидов агента РНКи против ВГВ связаны нестандартными связями или остовами (т. е. модифицированными межнуклеозидными связями или модифицированными остовами). В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеозидная связь представляет собой не содержащую фосфат ковалентную межнуклеозидную связь. Модифицированные межнуклеозидные связи или остовы включают в себя, без ограничений, 5'-фосфоротиоатные когорты (обозначаемые в настоящем документе строчной буквой s), хиральные фосфоротиоаты, тиофосфаты, фосфородитиоаты, фосфотриэфиры, аминоалкилфосфотриэфиры, алкилфосфонаты (например, метилфосфонаты или 3'-алкиленфосфонаты), хиральные фосфонаты, фосфинаты, фосфорамидаты (например, 3'-аминофосфорамидат, аминоалкилфосфорамидаты или тионофосфорамидаты), тионоалкилфосфонаты, тионоалкилфосфотриэфиры, морфолиновые связи, боранофосфаты, имеющие обычные связи 3'-5', 2'-5'-связанные аналоги боранофосфатов или боранофосфаты, имеющие обратную полярность, причем смежные пары нуклеозидных звеньев связаны связями от 3'-5' к 5'-3' или от 2'-5' к 5'-2'. В некоторых вариантах осуществления в модифицированной межнуклеозидной связи или остове отсутствует атом фосфора. Модифицированные межнуклеозидные связи, не имеющие атома фосфора, включают в себя, без ограничений, короткоцепочечные алкильные или циклоалкильные связи между сахарами, смешанные гетероатомные и алкильные или циклоалкильные связи между сахарами, или одну или более короткоцепочечных гетероатомных или гетероциклических связей между сахарами. В некоторых вариантах осуществления модифицированные межнуклеозидные основные цепи включают в себя, без ограничений, силоксановые основные цепи, сульфидные основные цепи, сульфоксидные основные цепи, сульфоновые основные цепи, ацетиловые и тиоацетиловые основные цепи, метиленацетиловые и тиоацетиловые основные цепи, алкен-содержащие основные цепи, сульфаматные основные цепи, метилениминовые и метиленигидразиновые основные цепи, сульфонатные и сульфонамидные основные цепи, амидные основные цепи и другие основные цепи, имеющие смешанные компоненты N, O, S и CH<sub>2</sub>.

[0292] В некоторых вариантах осуществления кодирующая цепь агента РНКи против ВГВ может содержать 1, 2, 3, 4, 5 или 6 фосфоротиоатных связей, антисмысловая цепь агента РНКи против ВГВ может содержать 1, 2, 3, 4, 5 или 6 фосфоротиоатных связей или как кодирующая цепь, так и антисмысловая цепь независимо могут содержать 1, 2, 3, 4, 5 или 6 фосфоротиоатных связей. В некоторых вариантах осуществления кодирующая цепь агента РНКи против ВГВ может содержать 1, 2, 3 или 4 фосфоротиоатные связи, антисмысловая цепь агента РНКи против ВГВ может содержать 1, 2, 3 или 4 фосфоротиоатные связи или как кодирующая цепь, так и антисмысловая цепь независимо могут содержать 1, 2, 3 или 4 фосфоротиоатные связи.

[0293] В некоторых вариантах осуществления кодирующая цепь агента РНКи против ВГВ содержит по меньшей мере две фосфоротиоатные межнуклеозидные связи. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере две фосфоротиоатные межнуклеозидные связи находятся между нуклеотидами в положениях 1-3 от 3'-конца кодирующей цепи. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере две фосфоротиоатные межнуклеозидные связи находятся между нуклеотидами в положениях 1-3, 2-4, 3-5, 4-6, 4-5 или 6-8 от 5'-конца кодирующей цепи. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь агента РНКи против ВГВ содержит четыре фосфоротиоатные межнуклеозидные связи. В некоторых вариантах осуществления четыре фосфоротиоатные межнуклеозидные связи находятся между нуклеотидами в положениях 1-3 от 5'-конца кодирующей цепи и между нуклеотидами в положениях 19-21, 20-22, 21-23, 22-24, 23-25 или 24-26 от 5'-конца. В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ содержит по меньшей мере две фосфоротиоатные межнуклеозидные связи в кодирующей цепи и три или четыре фосфоротиоатные межнуклеозидные связи в антисмысловой цепи.

[0294] В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ содержит один или более модифицированных нуклеотидов и одну или более модифицированных межнуклеозидных связей. В некоторых вариантах осуществления 2'-модифицированный нуклеозид комбинирован с модифицированной межнуклеозидной связью.

#### **Агенты РНКи против ВГВ**

[0295] В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе агенты РНКи против ВГВ нацеливаются на ген ВГВ в положениях или вблизи положений генома ВГВ, показанных в следующей таблице 1. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь агента РНКи против ВГВ, описанного в настоящем документе, включает в себя последовательность сердцевинного фрагмента, которая полностью, по существу или по меньшей мере частично комплементарна целевой 19-мерной последовательности ВГВ, описанной в таблице 1.

**Таблица 1** Примерные 19-мерные целевые последовательности кДНК ВГВ для агентов РНКи против ВГВ (полученные из вируса гепатита В (подтип ADW2), генотип А, полный геном в GenBank AM282986.1 (SEQ ID NO: 1)).

SEQ ID No.	19-мерные целевые последовательности ВГВ (5' → 3')	Геномное положение SEQ ID NO: 1	Целевая область гена ВГВ
2	GTGGTGGACTTCTCTCAAT	256-274	ORF S
3	TGGTGGACTTCTCTCAATT	257-275	ORF S
4	GGACTTCTCTCAATTTTCT	261-279	ORF S
5	GCTGTAGGCATAAATTGGT	1780-1798	ORF X
6	CTGTAGGCATAAATTGGTC	1781-1799	ORF X

**[0296]** В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ включает в себя антисмысловую цепь, в которой положение 19 (5'→3') способно формировать пару оснований с положением 1 19-мерной целевой последовательности, описанной в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ включает в себя антисмысловую цепь, в которой положение 1 (5'→3') способно формировать пару оснований с положением 19 19-мерной целевой последовательности, описанной в таблице 1.

**[0297]** В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ включает в себя антисмысловую цепь, в которой положение 2 (5'→3') способно формировать пару оснований с положением 18 19-мерной целевой последовательности, описанной в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ включает в себя антисмысловую цепь, в которой положения 2-18 (5'→3') способны формировать пары оснований с каждым из соответствующих комплементарных оснований, расположенных в положениях 18-2 19-мерной целевой последовательности, описанной в таблице 1.

**[0298]** В некоторых вариантах осуществления агенты РНКи против ВГВ включают в себя сердцевинные 19-мерные нуклеотидные последовательности, показанные в следующей таблице 2.



**Таблица 2.** Последовательности сердцевинного фрагмента антисмысловой цепи и кодирующей цепи агента РНКи против ВГВ (N=любой нуклеотид).

<b>Антисмысловая последовательность</b>		<b>Кодирующая последовательность</b>		<b>Геномное</b>
<b>SEQ ID NO:</b>	<b>(5' → 3')</b> <b>(19-мерная)</b>	<b>SEQ ID NO:</b>	<b>(5' → 3')</b> <b>(19-мерная)</b>	<b>положение</b> <b>SEQ ID NO: 1</b>
7	AUUGAGAGAAGUCCACCAC	34	GUGGUGGACUUCUCUCAAU	256-274
8	UUUGAGAGAAGUCCACCAC	35	GUGGUGGACUUCUCUCAAA	256-274
9	AUUGAGAGAAGUCCACCAN	36	NUGGUGGACUUCUCUCAAU	256-274
10	UUUGAGAGAAGUCCACCAN	37	NUGGUGGACUUCUCUCAAA	256-274
11	NUUGAGAGAAGUCCACCAN	38	NUGGUGGACUUCUCUCAAN	256-274
12	AAUUGAGAGAAGUCCACCA	39	UGGUGGACUUCUCUCAAUU	257-275
13	UAUUGAGAGAAGUCCACCA	40	UGGUGGACUUCUCUCAUA	257-275
14	AAUUGAGAGAAGUCCACCN	41	NGGUGGACUUCUCUCAAUU	257-275
15	UAUUGAGAGAAGUCCACCN	42	NGGUGGACUUCUCUCAUA	257-275
16	NAUUGAGAGAAGUCCACCN	43	NGGUGGACUUCUCUCAUN	257-275
17	AGAAAAUUGAGAGAAGUCC	44	GGACUUCUCUCAAUUUUCU	261-279
18	UGAAAAUUGAGAGAAGUCC	45	GGACUUCUCUCAAUUUUCA	261-279
19	AGAAAAUUGAGAGAAGUCN	46	NGACUUCUCUCAAUUUUCU	261-279
20	UGAAAAUUGAGAGAAGUCN	47	NGACUUCUCUCAAUUUUCA	261-279
21	NGAAAAUUGAGAGAAGUCN	48	NGACUUCUCUCAAUUUUCN	261-279
22	ACCAAUUUAUGCCUACAGC	49	GCUGUAGGCAUAAAUUGGU	1780-1798
23	UCCAAUUUAUGCCUACAGC	50	GCUGUAGGCAUAAAUUGGA	1780-1798
24	ACCAAUUUAUGCCUACAGN	51	NCUGUAGGCAUAAAUUGGU	1780-1798

<b>SEQ ID NO:</b>	<b>Антисмысловая последовательность (5' → 3') (19-мерная)</b>	<b>SEQ ID NO:</b>	<b>Кодирующая последовательность (5' → 3') (19-мерная)</b>	<b>Геномное положение SEQ ID NO: 1</b>
25	UCCAAUUUAUGCCUACAGN	52	NCUGUAGGCAUAAAUUGGA	1780-1798
26	NCCAAUUUAUGCCUACAGN	53	NCUGUAGGCAUAAAUUGGN	1780-1798
27	GACCAAUUUAUGCCUACAG	54	CUGUAGGCAUAAAUUGGUC	1781-1799
28	AACCAAUUUAUGCCUACAG	55	CUGUAGGCAUAAAUUGGUU	1781-1799
29	UACCAAUUUAUGCCUACAG	56	CUGUAGGCAUAAAUUGGUA	1781-1799
30	GACCAAUUUAUGCCUACAN	57	NUGUAGGCAUAAAUUGGUC	1781-1799
31	AACCAAUUUAUGCCUACAN	58	NUGUAGGCAUAAAUUGGUU	1781-1799
32	UACCAAUUUAUGCCUACAN	59	NUGUAGGCAUAAAUUGGUA	1781-1799
33	NACCAAUUUAUGCCUACAN	60	NUGUAGGCAUAAAUUGGUN	1781-1799

**[0299]** Кодированные цепи и бессмысловые цепи агента РНК против ВГВ, которые содержат или состоят из нуклеотидных последовательностей из таблицы 2, могут представлять собой модифицированные нуклеотиды или немодифицированные нуклеотиды. В некоторых вариантах осуществления агенты РНК против ВГВ, имеющие последовательности кодирующей и бессмысловых цепей, которые содержат или состоят из нуклеотидных последовательностей из таблицы 2, полностью или по существу полностью состоят из модифицированных нуклеотидов.

**[0300]** В некоторых вариантах осуществления бессмысловая цепь агента РНК против ВГВ, описанного в настоящем документе, отличается на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от любой из последовательностей бессмысловой цепи, приведенных в таблице 2. В некоторых вариантах осуществления кодирующая цепь агента РНК против ВГВ, описанного в настоящем документе, отличается на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от любой из последовательностей кодирующей цепи, приведенных в таблице 2.

**[0301]** Модифицированные последовательности бессмысловой цепи агента РНК против ВГВ, а также их исходные немодифицированные последовательности представлены в таблице 3. Модифицированные последовательности кодирующей цепи агента РНК против ВГВ, а также их исходные немодифицированные последовательности представлены в таблице 4. При формировании агентов РНК против ВГВ каждый из нуклеотидов в каждой из немодифицированных последовательностей, перечисленных в таблицах 3 и 4, может представлять собой модифицированный нуклеотид.

**[0302]** В настоящем документе (включая таблицы 3 и 4) для обозначения модифицированных нуклеотидов, нацеливающих когорт и связывающих когорт используются следующие условные знаки. Как будет понятно среднему специалисту в данной области, если в последовательности не указано иное, мономеры, при наличии в олигонуклеотиде, взаимно соединены 5'-3'-фосфодиэфирными связями:

A=аденозин-3'-фосфат;

C=цитидин-3'-фосфат;

G=гуанозин-3'-фосфат;

U=уридин-3'-фосфат

n=любой 2'-О-метилмодифицированный нуклеотид

a=2'-О-метиладенозин-3'-фосфат

as=2'-О-метиладенозин-3'-фосфоротиоат

c=2'-О-метилцитидин-3'-фосфат

cs=2'-О-метилцитидин-3'-фосфоротиоат

g=2'-О-метилгуанозин-3'-фосфат

gs=2'-О-метилгуанозин-3'-фосфоротиоат

t=2'-О-метил-5-метилуридин-3'-фосфат

ts=2'-О-метил-5-метилуридин-3'-фосфоротиоат

u=2'-О-метилуридин-3'-фосфат

us=2'-О-метилуридин-3'-фосфоротиоат

Nf=любой 2'-фтор-модифицированный нуклеотид

Af=2'-фторадеозин-3'-фосфат

Afs=2'-фторадеозин-3'-фосфоротиоат

Cf=2'-фторцитидин-3'-фосфат

Cfs=2'-фторцитидин-3'-фосфоротиоат

Gf=2'-фторгуанозин-3'-фосфат

Gfs=2'-фторгуанозин-3'-фосфоротиоат

Tf=2'-фтор-5'-метилуридин-3'-фосфат

Tfs=2'-фтор-5'-метилуридин-3'-фосфоротиоат

Uf=2'-фторуридин-3'-фосфат

Ufs=2'-фторуридин-3'-фосфоротиоат

dN=любой 2'-дезоксирибонуклеотид

dT=2'-дезокситимидин-3'-фосфат

N<sub>UNA</sub>=миметики 2',3'-секонуклеотидов (разблокированные нуклеотидные аналоги)

N<sub>LNA</sub>=заблокированный нуклеотид

Nf<sub>ANA</sub>=2'-F-арабинонуклеотид

NM=2'-метоксиэтилнуклеотид

AM=2'-метоксиэтиладенозин-3'-фосфат

AMs=2'-метоксиэтиладенозин-3'-фосфоротиоат

TM=2'-метоксиэтилтимидин-3'-фосфат

TMs=2'-метоксиэтилтимидин-3'-фосфоротиоат

R=рибит

(invdN) = любой инвертированный дезоксирибонуклеотид (3'-3'-связанный нуклеотид)

(invAb) = инвертированный (3'-3'-связанный) лишенный азотистого основания дезоксирибонуклеотид, см. таблицу 6

(invAb)s=инвертированный (3'-3'-связанный) лишенный азотистого основания дезоксирибонуклеотид-5'-

фосфоротиоат, см. таблицу 6

(invn) = любой инвертированный 2'-OMe нуклеотид (3'-3'-связанный нуклеотид)

s=фосфоротиоатная связь

vpdN=винилфосфонатдезоксирибонуклеотид

(5Me-Nf) = 5'-Me, 2'-фторнуклеотид

cPrp=циклопропилфосфонат, см. таблицу 6

epTcPr=см. таблицу 6

epTM=см. таблицу 6

**[0303]** Специалисту средней квалификации в данной области будет понятно, что концевой нуклеотид на 3'-конце данной олигонуклеотидной последовательности, как правило, будет иметь гидроксильную (-OH) когорту в соответствующем 3'-положении данного мономера вместо фосфатной когорты *ex vivo*. Таким образом, например, как

показано выше на изображении структуры AD05070, нуклеотид с модификацией g на 3'-конце антисмысловой цепи AM06606-AS имеет гидроксильную когорту, расположенную в положении 3'. Если в настоящем документе прямо не указано иное, такое понимание среднего специалиста в данной области используется при описании агентов РНКи против ВГВ и композиций агентов РНКи против ВГВ, описанных в настоящем документе.

**[0304]** Нацеливающие когорты и связывающие когорты включают в себя следующие фрагменты, химические структуры которых приведены ниже в таблице 6: (PAZ), (NAG13), (NAG13)<sub>s</sub>, (NAG18), (NAG18)<sub>s</sub>, (NAG24), (NAG24)<sub>s</sub>, (NAG25), (NAG25)<sub>s</sub>, (NAG26), (NAG26)<sub>s</sub>, (NAG27), (NAG27)<sub>s</sub>, (NAG28), (NAG28)<sub>s</sub>, (NAG29), (NAG29)<sub>s</sub>, (NAG30), (NAG30)<sub>s</sub>, (NAG31), (NAG31)<sub>s</sub>, (NAG32), (NAG32)<sub>s</sub>, (NAG33), (NAG33)<sub>s</sub>, (NAG34), (NAG34)<sub>s</sub>, (NAG35), (NAG35)<sub>s</sub>, (NAG36), (NAG36)<sub>s</sub>, (NAG37), (NAG37)<sub>s</sub>, (NAG38), (NAG38)<sub>s</sub>, (NAG39), (NAG39)<sub>s</sub>. Каждая кодирующая цепь и/или антисмысловая цепь может иметь любые нацеливающие когорты или связывающие когорты, перечисленные ниже, а также другие нацеливающие или связывающие когорты, конъюгированные с 5'- и/или 3'-концом последовательности.

**Таблица 3.** Последовательности антисмысловой цепи агента РНКи против ВГВ.

Идентификатор антисмысловой цепи	Модифицированная последовательность (5' → 3')	SEQ ID NO:	Немодифицированная последовательность (5' → 3')	SEQ ID NO:
AM03508-AS	usAfscCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfccsusuAu	61	UACCAAUUUAUGCCUACAGGCCUUAU	149
AM04441-AS	usAfscCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfcsesu	62	UACCAAUUUAUGCCUACAGGCCU	150
AM04442-AS	usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfccsu	63	UACCAAUUUAUGCCUACAGGCCU	150
AM04443-AS	usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfsc	64	UACCAAUUUAUGCCUACAGGC	151
AM04661-AS	usGfsugaAfgCfGfaaguGfcAfcacsusu	65	UGUGAAGCGAAGUGCACACUU	152
AM04768-AS	usAfscCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgCfcsusccgc	66	UACCAAUUUAUGCCUACAGCCUCCGC	153
AM04769-AS	vpusAfscCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgCfcsusccgc	67	UACCAAUUUAUGCCUACAGCCUCCGC	153
AM05011-AS	usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgusu	68	UACCAAUUUAUGCCUACAGUU	154
AM05012-AS	usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfggsc	69	UACCAAUUUAUGCCUACAGGC	151
AM05013-AS	vpusAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfsc	70	UACCAAUUUAUGCCUACAGGC	151
AM05014-AS	vpusAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgusu	71	UACCAAUUUAUGCCUACAGUU	154
AM05052-AS	asUfsusGfaGfaGfaAfgUfcCfaCfcAfcGfsa	72	AUUGAGAGAAGUCCACCACGA	155
AM05053-AS	asUfsusGfaGfaGfaAfgUfcCfaCfcAfcgsa	73	AUUGAGAGAAGUCCACCACGA	155
AM05054-AS	asUfsusGfaGfaGfaAfgUfcCfaCfcAfcusu	74	AUUGAGAGAAGUCCACCACUU	156
AM05055-AS	vpusUfsusGfaGfaGfaAfgUfcCfaCfcAfcGfsa	75	UUUGAGAGAAGUCCACCACGA	157
AM05056-AS	asAfsusUfgAfgAfgAfaGfuCfcAfcCfaCfsg	76	AAUUGAGAGAAGUCCACCACG	158
AM05057-AS	asAfsusUfgAfgAfgAfaGfuCfcAfcCfacsg	77	AAUUGAGAGAAGUCCACCACG	158
AM05058-AS	asAfsusUfgAfgAfgAfaGfuCfcAfcCfausu	78	AAUUGAGAGAAGUCCACCAUU	159

Идентификатор антисмысловой цепи	Модифицированная последовательность (5' → 3')	SEQ ID NO:	Немодифицированная последовательность (5' → 3')	SEQ ID NO:
AM05060-AS	vpusAfsusUfgAfgAfaGfuCfcAfcCfaCfsg	79	UAUUGAGAGAAGUCCACCACG	160
AM05351-AS	usAfsCsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgGfsu	80	UACCAAUUUAUGCCUACAGGU	161
AM05608-AS	usAfsCfAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgsusu	81	UACCAAUUUAUGCCUACAGUU	154
AM05609-AS	usAfsCsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgesc	82	UACCAAUUUAUGCCUACAGCC	162
AM05610-AS	usAfsCsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgccusu	83	UACCAAUUUAUGCCUACAGCCUU	163
AM05611-AS	usAfsCsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgccusc	84	UACCAAUUUAUGCCUACAGCCUC	164
AM05612-AS	usAfsCscaauUfuAfuGfcCfuacagcsc	85	UACCAAUUUAUGCCUACAGCC	162
AM05613-AS	usAfsCscaauUfuAfuGfcCfuacagccusu	86	UACCAAUUUAUGCCUACAGCCUU	163
AM05614-AS	usAfsCscaauUfuAfuGfcCfuacagccusc	87	UACCAAUUUAUGCCUACAGCCUC	164
AM05618-AS	asUfsusgagaGfaAfgUfcCfaccacusu	88	AUUGAGAGAAGUCCACCACUU	156
AM05621-AS	usUfsusGfaGfaGfaAfgUfcCfaCfcAfcusu	89	UUUGAGAGAAGUCCACCACUU	165
AM05623-AS	asUfsusGfaGfaGfaAfgUfcCfaCfcAfcggusu	90	AUUGAGAGAAGUCCACCACGGUU	166
AM05626-AS	asUfsusgagaGfaAfgUfcCfaccagggusu	91	AUUGAGAGAAGUCCACCACGGUU	166
AM05628-AS	asUfsusGfaGfaGfaAfgUfcCfaCfcAfcgagsu	92	AUUGAGAGAAGUCCACCACGAGU	167
AM05631-AS	usAfsusUfgAfgAfgAfaGfuCfcAfcCfaCfsg	93	UAUUGAGAGAAGUCCACCACG	160
AM05632-AS	usAfsusugagAfgAfaGfuCfcaccacsg	94	UAUUGAGAGAAGUCCACCACG	160
AM05633-AS	usAfsusUfgAfgAfgAfaGfuCfcAfcCfaCfsgusu	95	UAUUGAGAGAAGUCCACCACGUU	168
AM05634-AS	usAfsusugagAfgAfaGfuCfcaccacgasg	96	UAUUGAGAGAAGUCCACCACGAG	169
AM05635-AS	usAfsusUfgAfgAfgAfaGfuCfcAfcCfaCfsgasg	97	UAUUGAGAGAAGUCCACCACGAG	169

Идентификатор антисмысловой цепи	Модифицированная последовательность (5' → 3')	SEQ ID NO:	Немодифицированная последовательность (5' → 3')	SEQ ID NO:
AM05637-AS	usAfsusUfgAfgAfgAfaGfuCfcAfcCfaCfgsa	98	UAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	170
AM05638-AS	usAfsusugagAfgAfaGfuCfcaccacgsa	99	UAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	170
AM05747-AS	asGfsasAfaAfuugagAfgAfaGfuCfcAfsc	100	AGAAAUUGAGAGAAGUCCAC	171
AM05849-AS	usAfsCsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgusu	101	UACCAAUUUAUGCCUACAGUU	154
AM05850-AS	usAfsCsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgcsc	102	UACCAAUUUAUGCCUACAGCC	162
AM05851-AS	usAfsCsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgcusu	103	UACCAAUUUAUGCCUACAGCUU	172
AM05852-AS	usAfsCsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgccsu	104	UACCAAUUUAUGCCUACAGCCU	173
AM05853-AS	usAfsCsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgccusu	105	UACCAAUUUAUGCCUACAGCCUU	163
AM05854-AS	usAfsCsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgccusc	106	UACCAAUUUAUGCCUACAGCCUC	164
AM05855-AS	cPrpusAfsCsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgusu	107	UACCAAUUUAUGCCUACAGUU	154
AM05860-AS	cPrpusAfsusUfgAfgAfgAfaGfuCfcAfcCfaCfsg	108	UAUUGAGAGAAGUCCACCACG	160
AM05862-AS	usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfausu	109	UAUUGAGAGAAGUCCACCAUU	174
AM05863-AS	usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacsg	110	UAUUGAGAGAAGUCCACCACG	160
AM05864-AS	usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacssusu	111	UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU	175
AM05865-AS	usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacsgsa	112	UAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	170
AM05867-AS	vpusAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfaCfsg	113	UAUUGAGAGAAGUCCACCACG	160
AM05873-AS	usUfsusGfaGfagaagUfcCfaCfcAfcusu	114	UUUGAGAGAAGUCCACCACUU	165
AM05874-AS	usUfsusGfaGfagaagUfcCfaCfcAfcgsa	115	UUUGAGAGAAGUCCACCACGA	157
AM05875-AS	usUfsusGfaGfagaagUfcCfaCfcAfcgusu	116	UUUGAGAGAAGUCCACCACGUU	176



Идентификатор антисмысловой цепи	Модифицированная последовательность (5' → 3')	SEQ ID NO:	Немодифицированная последовательность (5' → 3')	SEQ ID NO:
AM05876-AS	usUfsusGfaGfagaagUfcCfaCfcAfcgasg	117	UUUGAGAGAAGUCCACCACGAG	177
AM05877-AS	cPrpusUfsusGfaGfaGfaAfgUfcCfaCfcAfcusu	118	UUUGAGAGAAGUCCACCACUU	165
AM06074-AS	cPrpusAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacusu	119	UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU	175
AM06142-AS	usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacusu	120	UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU	175
AM06143-AS	usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacgusu	121	UAUUGAGAGAAGUCCACCACGUU	168
AM06144-AS	usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacuus(invAb)	122	UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU	175
AM06145-AS	usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacgasg	123	UAUUGAGAGAAGUCCACCACGAG	169
AM06222-AS	usAfsusUfgAfgAfgAfaGfuCfcAfcCfacusu	124	UAUUGAGAGAAGUCCACCACUU	175
AM06281-AS	asGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcusu	125	AGAAAUUGAGAGAAGUCCUU	178
AM06282-AS	asGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcasc	126	AGAAAUUGAGAGAAGUCCAC	171
AM06283-AS	asGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcacusu	127	AGAAAUUGAGAGAAGUCCACUU	179
AM06284-AS	asGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcasc	128	AGAAAUUGAGAGAAGUCCACC	180
AM06285-AS	usGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcusu	129	UGAAAUUGAGAGAAGUCCUU	152
AM06286-AS	usGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcasc	130	UGAAAUUGAGAGAAGUCCAC	181
AM06299-AS	asCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcusu	131	ACCAAUUUAUGCCUACAGCUU	182
AM06300-AS	asCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfccusu	132	ACCAAUUUAUGCCUACAGCCUU	183
AM06301-AS	asCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfccusc	133	ACCAAUUUAUGCCUACAGCCUC	184
AM06302-AS	usCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcusu	134	UCCAAUUUAUGCCUACAGCUU	185
AM06303-AS	usCfscsAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfccusu	135	UCCAAUUUAUGCCUACAGCCUU	186

Идентификатор антисмысловой цепи	Модифицированная последовательность (5' → 3')	SEQ ID NO:	Немодифицированная последовательность (5' → 3')	SEQ ID NO:
AM06463-AS	cPrpusAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgscsc	136	UACCAAUUUAUGCCUACAGCC	162
AM06464-AS	usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgscsc	137	UACCAAUUUAUGCCUACAGCC	162
AM06465-AS	cPrpusAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgscsc	138	UACCAAUUUAUGCCUACAGCC	162
AM06604-AS	usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgesu	139	UACCAAUUUAUGCCUACAGCU	187
AM06606-AS	usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsg	140	UACCAAUUUAUGCCUACAGCG	188
AM06608-AS	asAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgscsc	141	AACCAAUUUAUGCCUACAGCC	189
AM06611-AS	usAfscsCfaAfuUfUfAfuGfcCfuAfcAfgusu	142	UACCAAUUUAUGCCUACAGUU	154
AM06612-AS	usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgCfsc	143	UACCAAUUUAUGCCUACAGCC	162
AM06614-AS	asCfscAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcCfsu	144	ACCAAUUUAUGCCUACAGCCU	190
AM06616-AS	usCfscAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfcCfsu	145	UCCAAUUUAUGCCUACAGCCU	191
AM06618-AS	asCfscAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfccsg	146	ACCAAUUUAUGCCUACAGCCG	192
AM06620-AS	usCfscAfaUfuUfaUfgCfcUfaCfaGfccsg	147	UCCAAUUUAUGCCUACAGCCG	193
AM06751-AS	usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfggsg	148	UACCAAUUUAUGCCUACAGGG	194

**Таблица 4.** Последовательности кодирующей цепи агента РНКи против ВГВ.

Идентификатор цепи	Модифицированная последовательность (5' → 3')	SEQ ID NO:	Немодифицированная последовательность (5' → 3')	SEQ ID NO:
AM04444-SS	(NAG25)uusgscuguagGfCfAfuaaaauugguaus(inv dT)	195	UUGCCUGUAGGCAUAAAUUGGUAUT	275
AM04445-SS	(NAG25)uauausgscuguagGfCfAfuaaaauuggu(inv dA)	196	UAUAUGCCUGUAGGCAUAAAUUGGU A	276
AM04767-SS	(NAG25)gchgagsgcuguagGfCfAfuaaaauuggTM(inv dA)	197	GCGGAGGCUGUAGGCAUAAAUUGGT A	277
AM05010-SS	(NAG25)scsuguagGfCfAfuaaaauugguaus(inv Ab)	198	CUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU	278
AM05015-SS	(NAG25)sgscuguagGfCfAfuaaaauugguas(inv Ab)	199	GCCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	279
AM05016-SS	(NAG25)sgscuguagGfCfAfuaaaauuggus(inv dA)	200	GCCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	279
AM05017-SS	(NAG25)sgscuguagGfCfAfuaaaauugguAMs(inv Ab)	201	GCCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	279
AM05018-SS	(NAG25)sgscuguagGfCfAfuaaaauuggTMAMs(inv Ab)	202	GCCUGUAGGCAUAAAUUGGTA	280
AM05019-SS	(NAG25)sasacuguagGfCfAfuaaaauugguas(inv Ab)	203	AACUGUAGGCAUAAAUUGGUA	281
AM05034-SS	(NAG25)suscguggugGfAfCfuucucucaaus(inv Ab)	204	UCGUGGUGGACUUCUCUCAAU	282
AM05046-SS	(NAG25)sasaguggugGfAfCfuucucucaaus(inv Ab)	205	AAGUGGUGGACUUCUCUCAAU	283
AM05047-SS	(NAG25)suscguggugGfAfCfuucucucaAMTMs(inv Ab)	206	UCGUGGUGGACUUCUCUCAAT	284
AM05048-SS	(NAG25)scsgugguggAfCfUfucucucaaus(inv Ab)	207	CGUGGUGGACUUCUCUCAAUU	285
AM05049-SS	(NAG25)sasaugguggAfCfUfucucucaaus(inv Ab)	208	AAUGGUGGACUUCUCUCAAUU	286
AM05050-SS	(NAG25)scsgugguggAfCfUfucucucaaTMTMs(inv Ab)	209	CGUGGUGGACUUCUCUCAATT	287
AM05051-SS	(NAG25)sgsgacuucuCfUfCfaauuuucuaas(inv Ab)	210	GGACUUCUCUCAAUUUUCUAA	288

Идентификатор цепи	Модифицированная последовательность (5' → 3')	SEQ ID NO:	Немодифицированная последовательность (5' → 3')	SEQ ID NO:
AM05063-SS	(NAG25)scsguggugGfCfUfucucucaauas(invAb)	211	CGUGGUGGACUUCUCUCAUA	289
AM05064-SS	(NAG25)suscguggugGfCfUfucucucaaaas(invAb)	212	UCGUGGUGGACUUCUCUCAAA	290
AM05346-SS	(NAG31)sasccuguagGfCfAfuaaaauugguas(invAb)	213	ACCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	291
AM05347-SS	(NAG31)s(invAb)scuguagGfCfAfuaaaauugguas(invAb)	214	CUGUAGGCAUAAAUUGGUA	292
AM05606-SS	(NAG25)s(invAb)scuguagGfCfAfuaaaauugguas(invAb)	215	CUGUAGGCAUAAAUUGGUA	292
AM05607-SS	(NAG37)s(invAb)scuguagGfCfAfuaaaauugguas(invAb)	216	CUGUAGGCAUAAAUUGGUA	292
AM05615-SS	(NAG25)s(invAb)sacuguagGfCfAfuaaaauugguas(invAb)	217	ACUGUAGGCAUAAAUUGGUA	293
AM05616-SS	(NAG25)sgsgcuguagGfCfAfuaaaauugguas(invAb)	218	GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	294
AM05617-SS	(NAG37)sasaguggugGfCfUfucucucaaus(invAb)	219	AAGUGGUGGACUUCUCUCAAU	283
AM05620-SS	(NAG25)sasaguggugGfCfUfucucucaaaas(invAb)	220	AAGUGGUGGACUUCUCUCAAA	295
AM05622-SS	(NAG25)scscguggugGfCfUfucucucaaus(invAb)	221	CCGUGGUGGACUUCUCUCAAU	296
AM05624-SS	(NAG25)s(invAb)scguggugGfCfUfucucucaaus(invAb)	222	CCGUGGUGGACUUCUCUCAAU	296
AM05627-SS	(NAG25)scsucguggugGfCfUfucucucaaus(invAb)	223	CUCGUGGUGGACUUCUCUCAAU	297
AM05629-SS	(NAG25)s(invAb)sguggugGfCfUfucucucaaus(invAb)	224	GUGGUGGACUUCUCUCAAU	298
AM05630-SS	(NAG25)s(invAb)sguggugGfCfUfucucucaaausu(invAb)	225	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	299
AM05636-SS	(NAG25)suscgugguggAfCfUfucucucaauus(invAb)	226	UCGUGGUGGACUUCUCUCAAUU	300
AM05639-SS	(NAG25)s(invAb)sugguggAfCfUfucucucaauus(invAb)	227	UGGUGGACUUCUCUCAAUU	301
AM05640-SS	(NAG37)s(invAb)sugguggAfCfUfucucucaauus(invAb)	228	UGGUGGACUUCUCUCAAUU	301
AM05746-SS	(NAG25)sgsuggacuuCfUfCfuaaauuucus(invAb)	229	GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU	302

Идентификатор цепи	Модифицированная последовательность (5' → 3')	SEQ ID NO:	Немодифицированная последовательность (5' → 3')	SEQ ID NO:
AM05856-SS	(NAG25)s(invAb)scuguagGfCfAfuaaaauugguausu(invAb)	230	CUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU	278
AM05857-SS	(NAG25)s(invAb)sgcuguagGfCfAfuaaaauugguausu(invAb)	231	GCUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU	303
AM05858-SS	(NAG25)s(invAb)sggcuguagGfCfAfuaaaauugguausu(invAb)	232	GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU	304
AM05859-SS	(NAG25)s(invAb)saacuguagGfCfAfuaaaauugguausu(invAb)	233	AACUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU	305
AM05868-SS	(NAG25)s(invAb)ugguggAfCfUfucucucaaausu(invAb)	234	UGGUGGACUUCUCUCAUAUU	306
AM05869-SS	(NAG25)s(invAb)sgugguggAfCfUfucucucaaausu(invAb)	235	GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU	307
AM05870-SS	(NAG25)sasaugguggAfCfUfucucucaaausu(invAb)	236	AAUGGUGGACUUCUCUCAUAUU	308
AM05871-SS	(NAG25)scsgugguggAfCfUfucucucaaausu(invAb)	237	CGUGGUGGACUUCUCUCAUAUU	309
AM05872-SS	(NAG31)scsgugguggAfCfUfucucucaaausu(invAb)	238	CGUGGUGGACUUCUCUCAUA	289
AM05879-SS	(NAG25)s(invAb)saaguggugGfAfCfuucucucaaausu(invAb)	239	AAGUGGUGGACUUCUCUCAUU	283
AM05880-SS	(NAG25)s(invAb)sguggugGfAfCfuucucucaaausu(invAb)	240	GUGGUGGACUUCUCUCAAAUU	310
AM05881-SS	(NAG25)s(invAb)scguggugGfAfCfuucucucaaausu(invAb)	241	CGUGGUGGACUUCUCUCAAAUU	311
AM05882-SS	(NAG25)sasaguggugGfAfCfuucucucaaausu(invAb)	242	AAGUGGUGGACUUCUCUCAAAUU	312
AM05883-SS	(NAG25)suscguggugGfAfCfuucucucaaausu(invAb)	243	UCGUGGUGGACUUCUCUCAAAUU	313
AM06146-SS	(NAG37)s(invAb)sgugguggAfCfUfucucucaaausu(invAb)	244	GUGGUGGACUUCUCUCAUAUU	307
AM06147-SS	(NAG37)s(invAb)scgugguggAfCfUfucucucaaausu(invAb)	245	CGUGGUGGACUUCUCUCAUAUU	309
AM06148-SS	(NAG37)s(invAb)scucgugguggAfCfUfucucucaaausu(invAb)	246	CUCGUGGUGGACUUCUCUCAUA	314
AM06149-SS	(NAG37)s(invAb)scucgugguggAfCfUfucucucaaausu(invAb) )	247	CUCGUGGUGGACUUCUCUCAUAUU	315

Идентификатор цепи	Модифицированная последовательность (5' → 3')	SEQ ID NO:	Немодифицированная последовательность (5' → 3')	SEQ ID NO:
AM06150-SS	(NAG37)s(invAb)sggcuguagGfCfAfuaaaugguas(invAb)	248	GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	294
AM06151-SS	(NAG37)s(invAb)sgaggcuguagGfCfAfuaaaugguas(invAb)	249	GAGGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	316
AM06152-SS	(NAG37)s(invAb)sgaggcuguagGfCfAfuaaaugguausu(invAb) )	250	GAGGCUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU	317
AM06287-SS	(NAG37)s(invAb)sggacuuCfUfCfucauuuuucus(invAb)	251	GGACUUCUCUCAAUUUUCU	318
AM06288-SS	(NAG37)s(invAb)sguggacuuCfUfCfucauuuuucus(invAb)	252	GUGGACUUCUCUCAAUUUUCU	302
AM06289-SS	(NAG37)s(invAb)sgguggacuuCfUfCfucauuuuucus(invAb)	253	GGUGGACUUCUCUCAAUUUUCU	319
AM06290-SS	(NAG37)s(invAb)sggacuuCfUfCfucauuuuucas(invAb)	254	GGACUUCUCUCAAUUUUCA	320
AM06291-SS	(NAG37)s(invAb)sguggacuuCfUfCfucauuuuucas(invAb)	255	GUGGACUUCUCUCAAUUUUCA	321
AM06304-SS	(NAG37)s(invAb)sgcuguaGfGfCfauaaauggus(invAb)	256	GCUGUAGGCAUAAAUUGGU	322
AM06305-SS	(NAG37)s(invAb)sggcuguaGfGfCfauaaauggus(invAb)	257	GGCUGUAGGCAUAAAUUGGU	323
AM06306-SS	(NAG37)s(invAb)sgaggcuguaGfGfCfauaaauggus(invAb)	258	GAGGCUGUAGGCAUAAAUUGGU	324
AM06307-SS	(NAG37)s(invAb)sgcuguaGfGfCfauaaauggas(invAb)	259	GCUGUAGGCAUAAAUUGGA	325
AM06308-SS	(NAG37)s(invAb)sggcuguaGfGfCfauaaauggas(invAb)	260	GGCUGUAGGCAUAAAUUGGA	326
AM06603-SS	(NAG37)s(invAb)sagcuguagGfCfAfuaaaugguas(invAb)	261	AGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	327
AM06605-SS	(NAG37)s(invAb)scgcuguagGfCfAfuaaaugguas(invAb)	262	CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	328
AM06607-SS	(NAG37)s(invAb)sggcuguagGfCfAfuaaaugguus(invAb)	263	GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUU	329
AM06609-SS	(NAG37)s(invAb)scuguagGfCfAfuaaaugguasuus(invAb)	264	CUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU	278
AM06610-SS	(NAG37)s(invAb)scuGfuAfgGfCfAfuAfaAfuUfgGfuasuus(in	265	CUGUAGGCAUAAAUUGGUAUU	278

Идентификатор цепи	Модифицированная последовательность (5' → 3')	SEQ ID NO:	Немодифицированная последовательность (5' → 3')	SEQ ID NO:
	vAb)			
AM06613-SS	(NAG37)s(invAb)saggcuguaGfGfCfauaaauggus(invAb)	266	AGGCUGUAGGCAUAAAUUGGU	330
AM06615-SS	(NAG37)s(invAb)saggcuguaGfGfCfauaaauggas(invAb)	267	AGGCUGUAGGCAUAAAUUGGA	331
AM06617-SS	(NAG37)s(invAb)scggcuguaGfGfCfauaaauggus(invAb)	268	CGGCUGUAGGCAUAAAUUGGU	332
AM06619-SS	(NAG37)s(invAb)scggcuguaGfGfCfauaaauggas(invAb)	269	CGGCUGUAGGCAUAAAUUGGA	333
AM06750-SS	(NAG37)s(invAb)scgcuguagGfCfAfuaaaaugguas(invAb)	270	CCCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	334
AM06752-SS	(NAG37)csgcuguagGfCfAfuaaaaugguas(invAb)	271	CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	328
AM06753-SS	(NAG37)cscuguagGfCfAfuaaaaugguas(invAb)	272	CCCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	334
AM06776-SS	(NAG25)s(invAb)sguggacuuCfUfCfuaauuuucus(invAb)	273	GUGGACUUCUCUCAUUUUCU	302
AM06777-SS	(NAG25)s(invAb)scgcuguagGfCfAfuaaaaugguas(invAb)	274	CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	328

**[0305]** Агенты РНКи против ВГВ, описанные в настоящем документе, образуются посредством отжига антисмысловой цепи с кодирующей цепью. Кодирующая цепь, содержащая последовательность, приведенную в таблице 4, может быть гибридизирована с любой антисмысловой цепью, содержащей последовательность, приведенную в таблице 3, при условии что две последовательности имеют область, на по меньшей мере около 85% комплементарную непрерывной нуклеотидной последовательности из 16, 17, 18, 19, 20 или 21 нуклеотида.

**[0306]** В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь агента РНКи против ВГВ, описанного в настоящем документе, отличается на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от любой из последовательностей антисмысловой цепи, приведенных в таблице 3. В некоторых вариантах осуществления кодирующая цепь агента РНКи против ВГВ, описанного в настоящем документе, отличается на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от любой из последовательностей кодирующей цепи, приведенных в таблице 4.

**[0307]** В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь агента РНКи против ВГВ содержит любую из нуклеотидных последовательностей, представленных в таблице 3. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь агента РНКи против ВГВ содержит последовательность нуклеотидов (от 5'-конца → к 3'-концу) 1-17, 2-17, 1-18, 2-18, 1-19, 2-19, 1-20, 2-20, 1-21, 2-21, 1-22, 2-22, 1-23, 2-23, 1-24, 2-24, 1-25, 2-25, 1-26 или 2-26 любой из последовательностей, представленных в таблице 3.

**[0308]** В некоторых вариантах осуществления кодирующая цепь агента РНКи против ВГВ содержит любую из нуклеотидных последовательностей, представленных в таблице 4. В некоторых вариантах осуществления кодирующая цепь агента РНКи против ВГВ содержит последовательность нуклеотидов (от 5'-конца → к 3'-концу) 1-17, 2-17, 3-17, 4-17, 1-18, 2-18, 3-18, 4-18, 1-19, 2-19, 3-19, 4-19, 1-20, 2-20, 3-20, 4-20, 1-21, 2-21, 3-21, 4-21, 1-22, 2-22, 3-22, 4-22, 1-23, 2-23, 3-23, 4-23, 1-24, 2-24, 3-24, 4-24, 1-25, 2-25, 3-25, 4-25, 1-26, 2-26, 3-26 или 4-26 любой из последовательностей, представленных в таблице 4.

**[0309]** В отношении агентов РНКи против ВГВ, описанных в настоящем документе, нуклеотид в положении 1 антисмысловой цепи (от 5'-конца → к 3'-концу) может быть абсолютно комплементарным гену ВГВ или может быть не комплементарным гену ВГВ. В некоторых вариантах осуществления нуклеотид в положении 1 антисмысловой цепи (от 5'-конца → к 3'-концу) представляет собой U, A или dT. В некоторых вариантах осуществления нуклеотид в положении 1 антисмысловой цепи (от 5'-конца → к 3'-концу) образует с кодирующей цепью пару оснований A:U или U:A.

**[0310]** В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь агента РНКи против ВГВ содержит последовательность нуклеотидов (от 5'-конца → к 3'-концу) 2-18 или 2-19 любой из последовательностей антисмысловой цепи из таблицы 3. В некоторых вариантах осуществления кодирующая цепь агента РНКи против ВГВ содержит последовательность нуклеотидов (от 5'-конца → к 3'-концу) 1-17 или 1-18 любой из последовательностей кодирующей цепи из таблицы 4.

**[0311]** В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ включает в



себя (i) антисмысловую цепь, содержащую последовательность нуклеотидов (от 5'-конца → к 3'-концу) 2-18 или 2-19 любой из последовательностей антисмысловой цепи из таблицы 3, и (ii) кодирующую цепь, содержащую последовательность нуклеотидов (от 5'-конца → к 3'-концу) 1-17 или 1-18 любой из последовательностей кодирующей цепи из таблицы 4.

**[0312]** Кодирующая цепь, содержащая последовательность, приведенную в таблице 4, может быть гибридизирована с любой антисмысловой цепью, содержащей последовательность, приведенную в таблице 3, при условии что две последовательности имеют область, на по меньшей мере около 85% комплементарную непрерывной нуклеотидной последовательности из 16, 17, 18, 19, 20 или 21 нуклеотида. Примеры спаренных последовательностей, обозначенных идентификационными номерами дуплексов, показаны в таблице 5.

**[0313]** В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ содержит любой из дуплексов с идентификационными номерами, представленных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ состоит из любого из дуплексов с идентификационными номерами, представленных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ содержит нуклеотидные последовательности кодирующей цепи и/или антисмысловой цепи любого из дуплексов с идентификационными номерами, представленных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ содержит нуклеотидные последовательности кодирующей цепи и антисмысловой цепи любого из дуплексов с идентификационными номерами, представленных в настоящем документе, и нацеливающую когорту и/или связывающую когорту, причем нацеливающая когорта и/или связывающая когорта ковалентно связана (т. е. конъюгирована) с кодирующей цепью или антисмысловой цепью. В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ содержит модифицированные нуклеотидные последовательности кодирующей цепи и антисмысловой цепи любого из дуплексов с идентификационными номерами, представленных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ содержит модифицированные нуклеотидные последовательности кодирующей цепи и антисмысловой цепи любого из дуплексов с идентификационными номерами, представленных в настоящем документе, и нацеливающую когорту и/или связывающую когорту, причем нацеливающая когорта и/или связывающая когорта ковалентно связана с кодирующей цепью или антисмысловой цепью.

**[0314]** В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь и кодирующую цепь, имеющие нуклеотидные последовательности любого из дуплексов антисмысловая цепь/кодирующая цепь из таблицы 5, и дополнительно содержит нацеливающую когорту, представляющую собой лиганд асиалогликопротеинового рецептора.

**[0315]** В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ содержит

антисмысловую цепь и кодирующую цепь, имеющие любую из нуклеотидных последовательностей антисмысловой цепи и/или кодирующей цепи любого из дуплексов из таблицы 5, и дополнительно содержит нацеливающую когорту, выбранную из когорты, состоящей из (PAZ), (NAG13), (NAG13)s, (NAG18), (NAG18)s, (NAG24), (NAG24)s, (NAG25), (NAG25)s, (NAG26), (NAG26)s, (NAG27), (NAG27)s, (NAG28), (NAG28)s, (NAG29), (NAG29)s, (NAG30), (NAG30)s, (NAG31), (NAG31)s, (NAG32), (NAG32)s, (NAG33), (NAG33)s, (NAG34), (NAG34)s, (NAG35), (NAG35)s, (NAG36), (NAG36)s, (NAG37), (NAG37)s.

**[0316]** В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь и кодирующую цепь, имеющие модифицированные нуклеотидные последовательности любой из нуклеотидных последовательностей антисмысловой цепи и/или кодирующей цепи любого из дуплексов из таблицы 5.

**[0317]** В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ содержит антисмысловую цепь и кодирующую цепь, имеющие модифицированные нуклеотидные последовательности любой из нуклеотидных последовательностей антисмысловой цепи и/или кодирующей цепи любого из дуплексов из таблицы 5, и дополнительно содержит нацеливающую когорту, представляющую собой лиганд асиалогликопротеинового рецептора.

**[0318]** В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ содержит любой из дуплексов из таблицы 5.

**[0319]** В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ состоит из любого из дуплексов из таблицы 5.

Таблица 5. Примеры дуплексов агента РНКи против ВГВ.

<b>Идентифика тор дуплекса</b>	<b>Идентифика тор антисмысло вой цепи</b>	<b>Идентифика тор кодирующе й цепи</b>
AD03498	AM03508-AS	AM04445-SS
AD03499	AM04441-AS	AM04444-SS
AD03500	AM04442-AS	AM04444-SS
AD03501	AM04443-AS	AM04444-SS
AD03738	AM04768-AS	AM04767-SS
AD03739	AM04769-AS	AM04767-SS
AD03967	AM04443-AS	AM05010-SS
AD03968	AM05011-AS	AM05010-SS
AD03969	AM04443-AS	AM05015-SS
AD03970	AM05011-AS	AM05019-SS
AD03971	AM05012-AS	AM05015-SS
AD03972	AM04443-AS	AM05016-SS
AD03973	AM04443-AS	AM05017-SS
AD03974	AM04443-AS	AM05018-SS
AD03975	AM05013-AS	AM05015-SS
AD03976	AM05014-AS	AM05019-SS
AD03977	AM05013-AS	AM05017-SS
AD03978	AM05013-AS	AM04444-SS
AD04001	AM05052-AS	AM05034-SS
AD04002	AM05053-AS	AM05034-SS
AD04003	AM05054-AS	AM05046-SS
AD04004	AM05052-AS	AM05047-SS
AD04005	AM05055-AS	AM05064-SS
AD04006	AM05056-AS	AM05048-SS
AD04007	AM05057-AS	AM05048-SS
AD04008	AM05058-AS	AM05049-SS
AD04009	AM05056-AS	AM05050-SS
AD04010	AM05060-AS	AM05063-SS

<b>Идентифика тор дуплекса</b>	<b>Идентифика тор антисмысло вой цепи</b>	<b>Идентифика тор кодирующе й цепи</b>
AD04176	AM05351-AS	AM05346-SS
AD04177	AM04443-AS	AM05347-SS
AD04178	AM05011-AS	AM05347-SS
AD04412	AM05011-AS	AM05606-SS
AD04413	AM05011-AS	AM05607-SS
AD04414	AM05608-AS	AM05606-SS
AD04415	AM05011-AS	AM05615-SS
AD04416	AM05609-AS	AM05616-SS
AD04417	AM05610-AS	AM05616-SS
AD04418	AM05611-AS	AM05616-SS
AD04419	AM05612-AS	AM05616-SS
AD04420	AM05613-AS	AM05616-SS
AD04421	AM05614-AS	AM05616-SS
AD04422	AM05054-AS	AM05617-SS
AD04423	AM05618-AS	AM05046-SS
AD04425	AM05621-AS	AM05620-SS
AD04426	AM05623-AS	AM05622-SS
AD04427	AM05623-AS	AM05624-SS
AD04428	AM05626-AS	AM05622-SS
AD04429	AM05626-AS	AM05624-SS
AD04430	AM05628-AS	AM05627-SS
AD04431	AM05054-AS	AM05629-SS
AD04432	AM05054-AS	AM05630-SS
AD04433	AM05631-AS	AM05048-SS
AD04434	AM05632-AS	AM05048-SS
AD04435	AM05633-AS	AM05048-SS
AD04436	AM05635-AS	AM05048-SS
AD04437	AM05634-AS	AM05048-SS

<b>Идентифика тор дуплекса</b>	<b>Идентифика тор антисмысло вой цепи</b>	<b>Идентифика тор кодирующе й цепи</b>
AD04438	AM05637-AS	AM05636-SS
AD04439	AM05638-AS	AM05636-SS
AD04440	AM05058-AS	AM05639-SS
AD04441	AM05057-AS	AM05639-SS
AD04442	AM05057-AS	AM05640-SS
AD04511	AM05747-AS	AM05746-SS
AD04570	AM05011-AS	AM05856-SS
AD04571	AM05849-AS	AM05856-SS
AD04572	AM05850-AS	AM05856-SS
AD04573	AM05851-AS	AM05857-SS
AD04574	AM05852-AS	AM05857-SS
AD04575	AM05853-AS	AM05858-SS
AD04576	AM05854-AS	AM05858-SS
AD04577	AM05011-AS	AM05859-SS
AD04578	AM05850-AS	AM05858-SS
AD04579	AM05014-AS	AM05347-SS
AD04580	AM05855-AS	AM05347-SS
AD04581	AM05860-AS	AM05063-SS
AD04583	AM05862-AS	AM05868-SS
AD04584	AM05863-AS	AM05868-SS
AD04585	AM05864-AS	AM05869-SS
AD04586	AM05865-AS	AM05869-SS
AD04587	AM05862-AS	AM05870-SS
AD04588	AM05863-AS	AM05871-SS
AD04590	AM05867-AS	AM05063-SS
AD04591	AM05860-AS	AM05872-SS
AD04592	AM05054-AS	AM05879-SS
AD04593	AM05873-AS	AM05880-SS
AD04594	AM05874-AS	AM05880-SS
AD04595	AM05875-AS	AM05881-SS

<b>Идентифика тор дуплекса</b>	<b>Идентифика тор антисмысло вой цепи</b>	<b>Идентифика тор кодирующе й цепи</b>
AD04596	AM05876-AS	AM05881-SS
AD04597	AM05873-AS	AM05882-SS
AD04598	AM05874-AS	AM05883-SS
AD04599	AM05877-AS	AM05620-SS
AD04734	AM06074-AS	AM05869-SS
AD04771	AM06142-AS	AM06146-SS
AD04772	AM06143-AS	AM06147-SS
AD04773	AM06144-AS	AM06146-SS
AD04774	AM06145-AS	AM06148-SS
AD04775	AM06145-AS	AM06149-SS
AD04776	AM05850-AS	AM06150-SS
AD04777	AM05854-AS	AM06151-SS
AD04778	AM05854-AS	AM06152-SS
AD04822	AM06222-AS	AM06146-SS
AD04823	AM05609-AS	AM06150-SS
AD04871	AM06281-AS	AM06287-SS
AD04872	AM06282-AS	AM06288-SS
AD04873	AM06283-AS	AM06288-SS
AD04874	AM06284-AS	AM06289-SS
AD04875	AM06285-AS	AM06290-SS
AD04876	AM06286-AS	AM06291-SS
AD04881	AM06299-AS	AM06304-SS
AD04882	AM06300-AS	AM06305-SS
AD04883	AM06301-AS	AM06306-SS
AD04884	AM06302-AS	AM06307-SS
AD04885	AM06303-AS	AM06308-SS
AD04962	AM05864-AS	AM06146-SS
AD04963	AM05855-AS	AM05607-SS
AD04981	AM06463-AS	AM06150-SS
AD04982	AM06464-AS	AM06150-SS

<b>Идентифика тор дуплекса</b>	<b>Идентифика тор антисмысло вой цепи</b>	<b>Идентифика тор кодирующе й цепи</b>
AD04983	AM06465-AS	AM06150-SS
AD05069	AM06604-AS	AM06603-SS
AD05070	AM06606-AS	AM06605-SS
AD05071	AM06608-AS	AM06607-SS
AD05072	AM05011-AS	AM06609-SS
AD05073	AM06611-AS	AM06610-SS
AD05074	AM06612-AS	AM06150-SS
AD05075	AM06614-AS	AM06613-SS
AD05076	AM06616-AS	AM06615-SS
AD05077	AM06618-AS	AM06617-SS
AD05078	AM06620-AS	AM06619-SS
AD05147	AM06751-AS	AM06750-SS
AD05148	AM06606-AS	AM06752-SS
AD05149	AM06751-AS	AM06753-SS
AD05164	AM06282-AS	AM06776-SS
AD05165	AM06606-AS	AM06777-SS

[0320] В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ получают или предоставляют в виде соли, смешанной соли или свободной кислоты. Агенты РНКи, описанные в настоящем документе, при доставке в клетку, экспрессирующую ген ВГВ, ингибируют или уменьшают экспрессию одного или более генов ВГВ *in vivo*.

**Нацеливающие когорты, связывающие когорты и доставляющие несущие среды**

[0321] В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ конъюгирован с одной или более нуклеотидными когортами, включая, без ограничений, нацеливающую когорту, связывающую когорту, доставляющий полимер или доставляющую несущую среду. Нуклеотидная когорта может усиливать нацеливание, доставку или присоединение агента РНКи. Примеры нацеливающих когорт и связывающих когорт представлены в таблице 6. Нуклеотидная когорта может быть ковалентно связана с 3'- и/или 5'-концом любой из кодирующей цепи и/или антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления агент РНКи против ВГВ содержит нуклеотидную когорту, связанную с 3'- и/или 5'-концом кодирующей цепи. В некоторых вариантах осуществления нуклеотидная когорта связана с 5'-концом кодирующей цепи агента РНКи против ВГВ. Нуклеотидная когорта может быть напрямую или опосредованно связана с агентом РНКи посредством линкера/связывающей когорты. В некоторых вариантах осуществления нуклеотидная когорта связана с агентом РНКи посредством неустойчивой, расщепляемой или обратимой связи или линкера.

[0322] В некоторых вариантах осуществления нуклеотидная когорта усиливает фармакокинетические или биораспределительные свойства агента или конъюгата РНКи, к которому она присоединена, для повышения клеточно- или тканеспецифического распределения и клеточноспецифического захвата конъюгата. В некоторых вариантах осуществления нуклеотидная когорта усиливает эндоцитоз агента РНКи.

[0323] Нацеливающие когорты или нацеливающие фрагменты усиливают фармакокинетические или биораспределительные свойства конъюгата, к которым они присоединены, для улучшения клеточноспецифического распределения и клеточноспецифического захвата конъюгата. Нацеливающая когорта может быть одновалентной, двухвалентной, трехвалентной, четырехвалентной или иметь более высокую валентность. Типичные нацеливающие когорты включают в себя, без ограничений, соединения с аффинностью к молекуле клеточной поверхности, лиганды клеточных рецепторов, гаптен, антитела, моноклональные антитела, фрагменты антител и миметики антител с аффинностью к молекулам клеточной поверхности. В некоторых вариантах осуществления нацеливающая когорта связана с агентом РНКи с помощью линкера, такого как ПЭГ линкер или одна, две или три лишенные азотистого основания и/или рибитные (лишенная азотистого основания рибоза) когорты. В некоторых вариантах осуществления нацеливающая когорта содержит кластер производных галактозы.

[0324] Агенты РНКи против ВГВ, описанные в настоящем документе, могут быть

синтезированы с наличием реакционноспособной когорты, такой как аминокогорта, на 5'-конце. Реакционноспособная когорта может применяться для последующего присоединения нацеливающего фрагмента с использованием способов, типичных для данной области.

**[0325]** В некоторых вариантах осуществления нацеливающая когорта содержит лиганд асиалогликопротеинового рецептора. В некоторых вариантах осуществления лиганд асиалогликопротеинового рецептора включает в себя или состоит из одного или более производных галактозы. При использовании в настоящем документе термин «производное галактозы» включает галактозу и производные галактозы, имеющие аффинность к асиалогликопротеиновому рецептору, равную или превышающую аффинность галактозы. Примеры производного галактозы включают, без ограничений, галактозу, галактозамин, N-формилгалактозамин, N-ацетилгалактозамин, N-пропионилгалактозамин, N-н-бутаноилгалактозамин и N-изобутаноилгалактозамин (см., например: Iobst, S.T. and Drickamer, K. J.B.C. 1996, 271, 6686). В данной области известны производные галактозы и кластеры производных галактозы, которые можно использовать для нацеливания *in vivo* олигонуклеотидов и других молекул в отношении печени (см., например, Baenziger and Fiete, 1980, Cell, 22, 611-620; Connolly et al., 1982, J. Biol. Chem., 257, 939-945). Производные галактозы применяли для нацеливания молекул на гепатоциты *in vivo* посредством их связывания с асиалогликопротеиновым рецептором (ASGPr), экспрессированным на поверхности гепатоцитов. Связывание лигандов ASGPr с ASGPr(s) способствует клеточноспецифичному нацеливанию на гепатоциты и эндоцитозу молекулы в гепатоциты. Лиганды ASGPr могут быть мономерными (например, иметь одно производное галактозы) или мультимерными (например, иметь множество производных галактозы). Производное галактозы или кластер производных галактозы может быть присоединен к 3'-концу или 5'-концу полинуклеотида РНКи с помощью способов, известных в данной области. Получение нацеливающих когорт, таких как кластеры производных галактозы, описано, например, в заявках на патент США № 15/452,324 и 15/452,423, содержание которых полностью включено в настоящий документ путем ссылки.

**[0326]** В настоящем документе кластер производных галактозы содержит молекулу, имеющую от двух до четырех концевых производных галактозы. Терминальное производное галактозы присоединено к молекуле посредством своего атома углерода C-1. В некоторых вариантах осуществления кластер производных галактозы представляет собой тример производного галактозы (также называемый трехантенным производным галактозы или трехвалентным производным галактозы). В некоторых вариантах осуществления кластер производных галактозы содержит N-ацетилгалактозамины. В некоторых вариантах осуществления кластер производных галактозы содержит три N-ацетилгалактозамина. В некоторых вариантах осуществления кластер производных галактозы представляет собой тетрамер производного галактозы (также называемый четырехантенным производным галактозы или четырехвалентным производным

галактозы). В некоторых вариантах осуществления кластер производных галактозы содержит четыре N-ацетилгалактозамина.

**[0327]** В настоящем документе тример производного галактозы содержит три производных галактозы, каждое из которых связано с центральной точкой ветвления. В настоящем документе тетрамер производного галактозы содержит четыре производных галактозы, каждое из которых связано с центральной точкой ветвления. Производные галактозы могут быть присоединены к центральной точке ветвления посредством атомов углерода C-1 сахаридов. В некоторых вариантах осуществления производные галактозы связаны с точкой ветвления посредством линкеров или спейсеров. В некоторых вариантах осуществления линкер или спейсер представляет собой гибкий гидрофильный спейсер, такой как ПЭГ-когорта (см., например, патент США № 5,885,968; Biessen et al. J. Med. Chem. 1995 Vol. 39 p. 1538-1546). В некоторых вариантах осуществления спейсер PEG представляет собой спейсер PEG3. Точка ветвления может представлять собой любую малую молекулу, которая позволяет присоединить три производных галактозы и дополнительно позволяет присоединить точку ветвления к агенту РНКи. Примером когорты точек ветвления является дилизин или диглутамат. Присоединение точки ветвления к агенту РНКи может осуществляться посредством линкера или спейсера. В некоторых вариантах осуществления линкер или спейсер содержит гибкий гидрофильный спейсер, такой как, без ограничений, ПЭГ спейсер. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит жесткий линкер, такой как циклическая когорта. В некоторых вариантах осуществления производное галактозы содержит или состоит из N-ацетилгалактозамина. В некоторых вариантах осуществления кластер производных галактозы состоит из тетрамера производного галактозы, который может представлять собой, например, тетрамер N-ацетилгалактозамина.

**[0328]** В некоторых вариантах осуществления описаны фармацевтические композиции для доставки агента РНКи против ВГВ в клетку печени *in vivo*. Такие фармацевтические композиции могут включать в себя, например, агент РНКи против ВГВ, конъюгированный с кластером производных галактозы. В некоторых вариантах осуществления кластер производных галактозы состоит из тримера производного галактозы, который может представлять собой, например, тример N-ацетилгалактозамина, или тетрамера производного галактозы, который может представлять собой, например, тетрамер N-ацетилгалактозамина.

**[0329]** Нацеливающие когорты включают в себя, без ограничений, (PAZ), (NAG13), (NAG13)s, (NAG18), (NAG18)s, (NAG24), (NAG24)s, (NAG25), (NAG25)s, (NAG26), (NAG26)s, (NAG27), (NAG27)s, (NAG28), (NAG28)s, (NAG29), (NAG29)s, (NAG30), (NAG30)s, (NAG31), (NAG31)s, (NAG32), (NAG32)s, (NAG33), (NAG33)s, (NAG34), (NAG34)s, (NAG35), (NAG35)s, (NAG36), (NAG36)s, (NAG37), (NAG37)s, (NAG38), (NAG38)s, (NAG39) и (NAG39)s. В данной области известны другие нацеливающие когорты, включая нацеливающие лиганды, представляющие собой кластер галактоз.

**[0330]** В некоторых вариантах осуществления связывающая когорта



конъюгирована с агентом РНКи. Связывающая когорта способствует ковалентному связыванию агента с нацеливающей когортой или доставляющим полимером или доставляющей несущей средой. Связывающая когорта может быть связана с 3'- или 5'-концом кодирующей цепи или антисмысловой цепи агента РНКи. В некоторых вариантах осуществления связывающая когорта связана с кодирующей цепью агента РНКи. В некоторых вариантах осуществления связывающая когорта конъюгирована с 5'- или 3'-концом кодирующей цепи агента РНКи. В некоторых вариантах осуществления связывающая когорта конъюгирована с 5'-концом кодирующей цепи агента РНКи. Примеры связывающих когорт включают, без ограничений: реакционноспособные когорты, такие как первичные амины и алкины, алкильные когорты, лишенные азотистого основания нуклеозиды, рибит (лишенная азотистого основания рибоза) и/или ПЭГ-когорты.

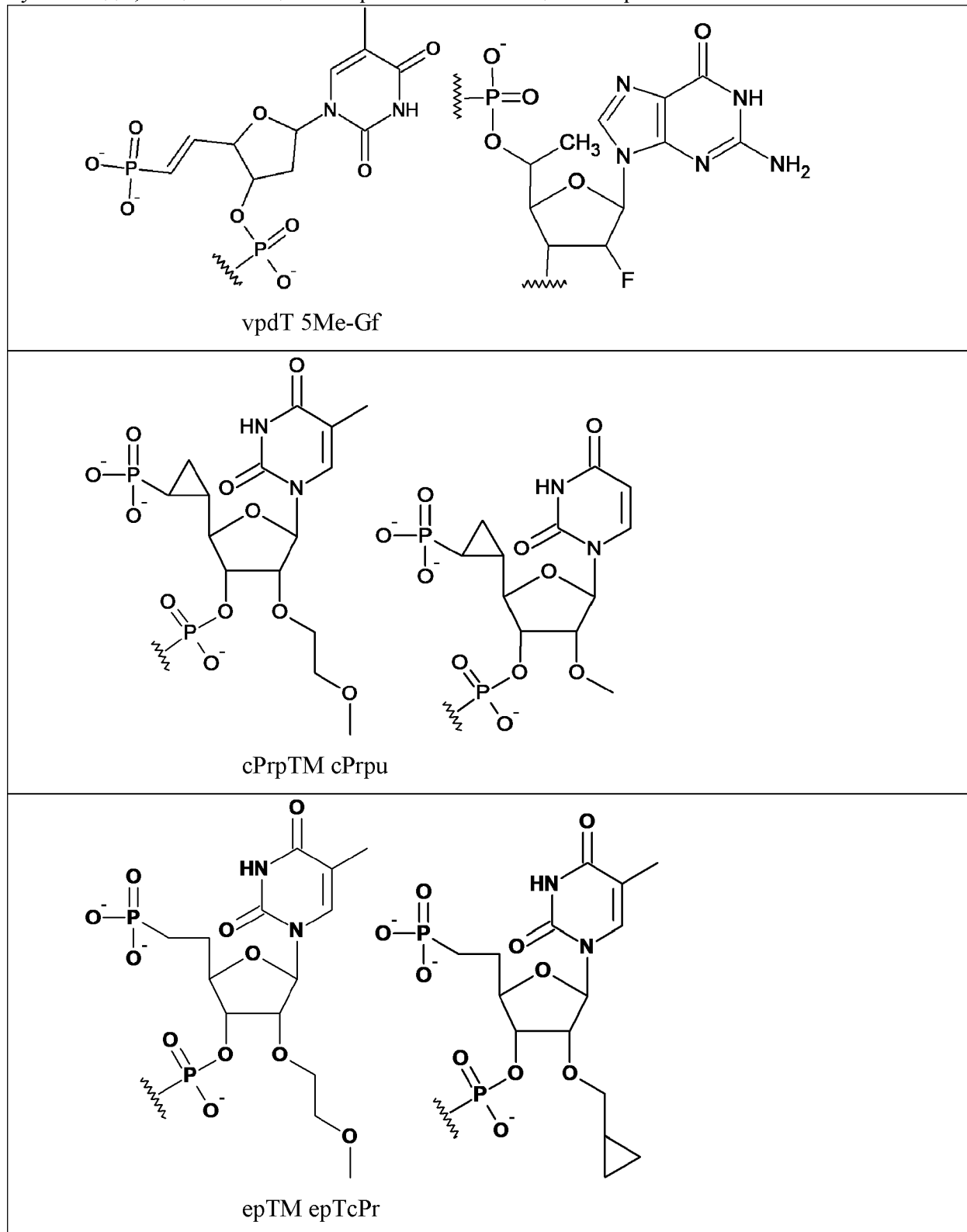
**[0331]** Линкер или связывающая когорта представляет собой соединение между двумя атомами, которое связывает одну интересующую химическую когорту (такую как агент РНКи) или сегмент с другой интересующей химической когортой (такой как нацеливающая когорта или доставляющий полимер) или сегментом посредством одной или более ковалентных связей. Неустойчивое соединение содержит неустойчивую связь. Соединение может необязательно включать в себя спейсер, который увеличивает расстояние между двумя соединенными атомами. Спейсер может дополнительно повышать гибкость и/или длину соединения. Спейсеры могут включать в себя, без ограничений, алкильные когорты, алкенильные когорты, алкинильные когорты, арильные когорты, аралкильные когорты, аралкенильные когорты и аралкинильные когорты, каждая из которых может содержать один или более гетероатомов, гетероциклов, аминокислот, нуклеотидов и сахаридов. Спейсерные когорты хорошо известны в данной области и приведенный выше список не предназначен для ограничения объема данного описания.

**[0332]** Любая из нуклеотидных последовательностей агента РНКи против ВГВ, перечисленных в таблицах 3 и 4, как модифицированных, так и немодифицированных, может содержать нацеливающую когорту и/или связывающую когорту на 3'- или 5'-конце. Любая из последовательностей агента РНКи против ВГВ, перечисленных в таблицах 3 и 4, которая содержит нацеливающую когорту и/или связывающую когорту на 3'- или 5'-конце, может альтернативно не содержать нацеливающую когорту и/или связывающую когорту на 3'- или 5'-конце или может содержать другую нацеливающую когорту и/или связывающую когорту на 3'- или 5'-конце, включая, без ограничений, когорты, показанные в таблице 3. Любой из дуплексов агента РНКи против ВГВ, перечисленных в таблице 5, модифицированный или немодифицированный, может дополнительно содержать нацеливающую когорту и/или связывающую когорту, включая, без ограничений, когорты, показанные в таблице 3, и нацеливающая когорта или связывающая когорта может быть присоединена к 3'- или 5'-концу кодирующей цепи или антисмысловой цепи дуплекса агента РНКи против ВГВ.

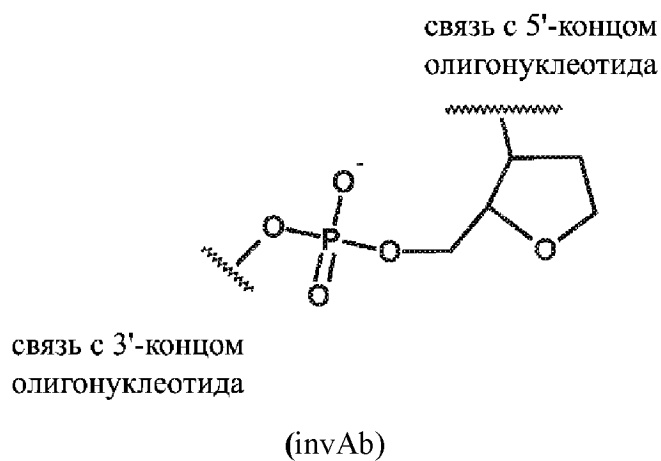
**[0333]** Примеры нацеливающих когорт и связывающих когорт представлены в

таблице 6. В таблице 4 представлено несколько вариантов осуществления кодирующих цепей агента РНКи против ВГВ, имеющих нацеливающую когорту или связывающую когорту, связанную с 5'- или 3'-концом.

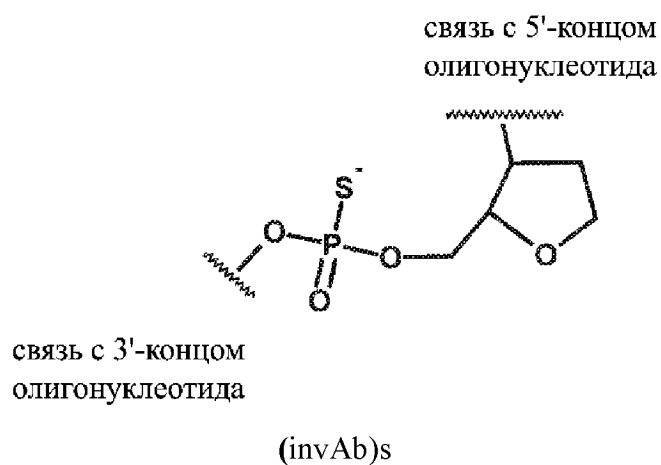
**Таблица 6.** Структуры, представляющие различные модифицированные нуклеотиды, нацеливающие когорты и связывающие когорты.



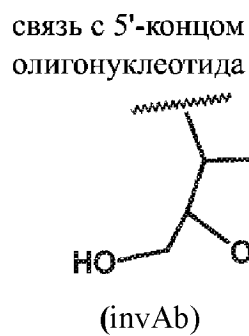
При расположении внутри олигонуклеотида:

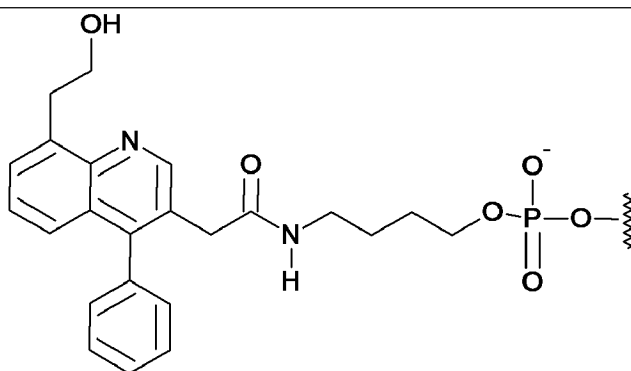


При расположении внутри олигонуклеотида:

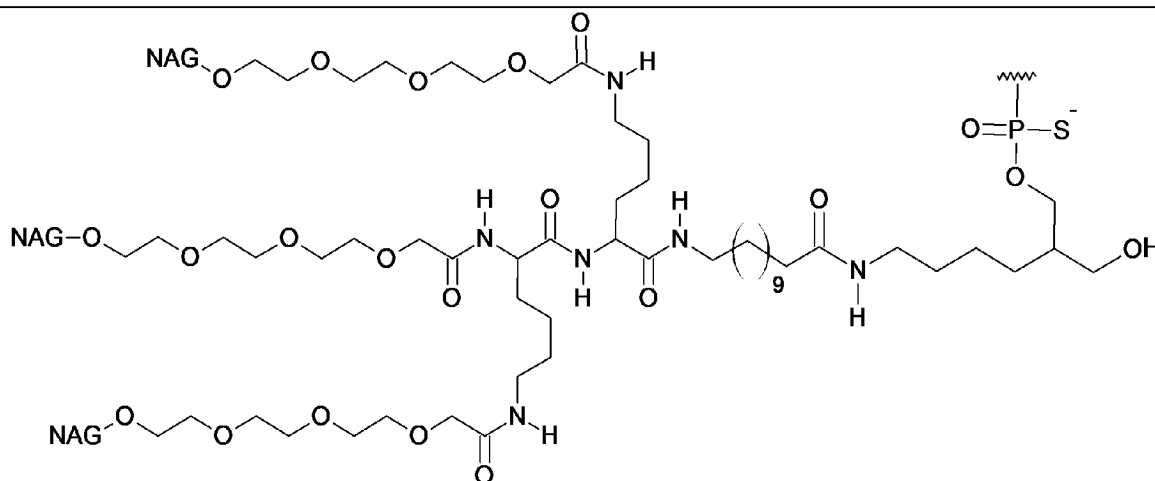


При расположении на 3'-конце олигонуклеотида:

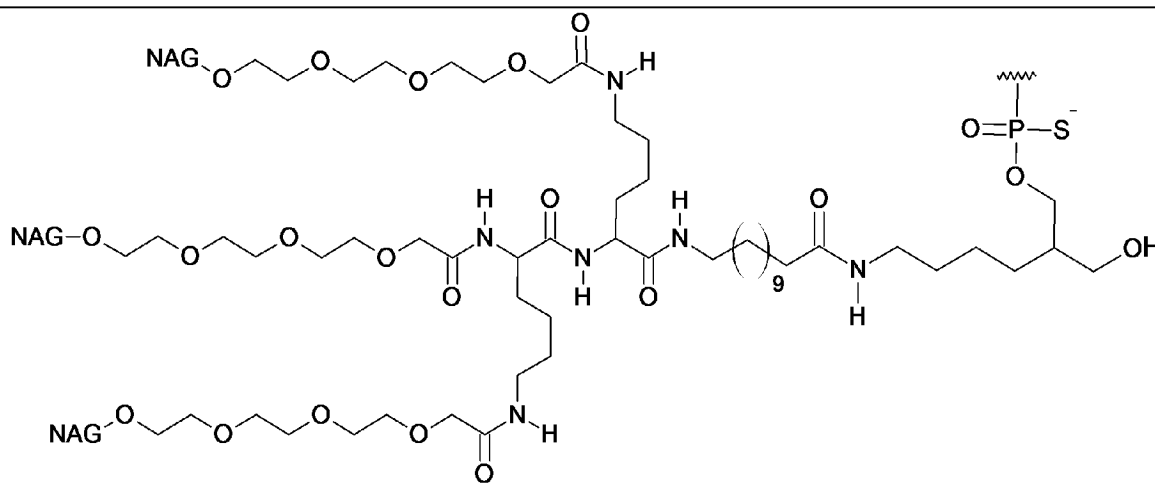




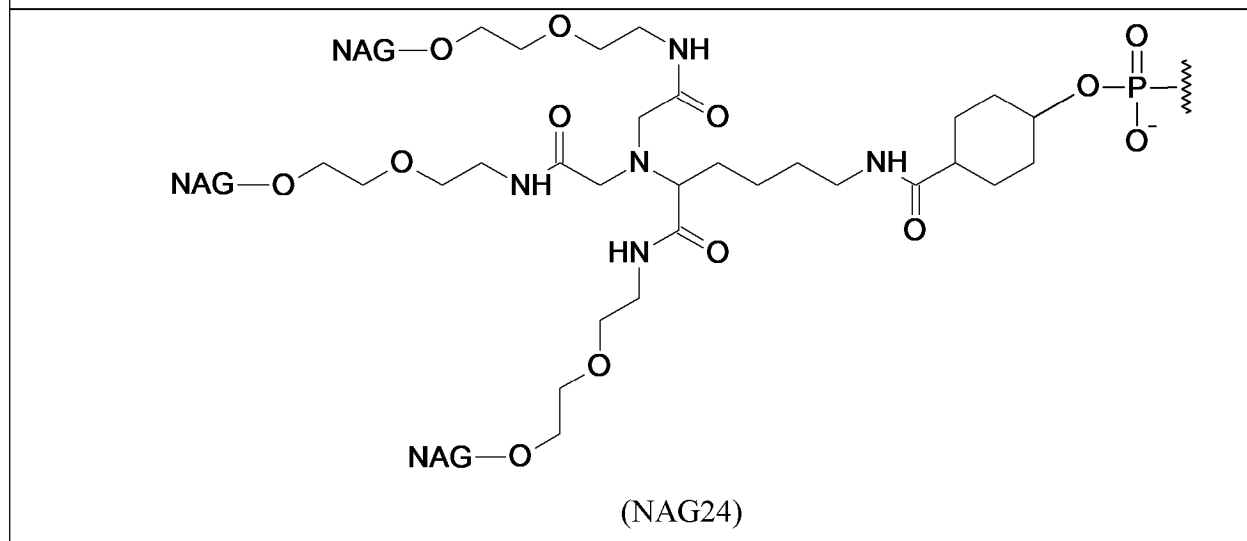
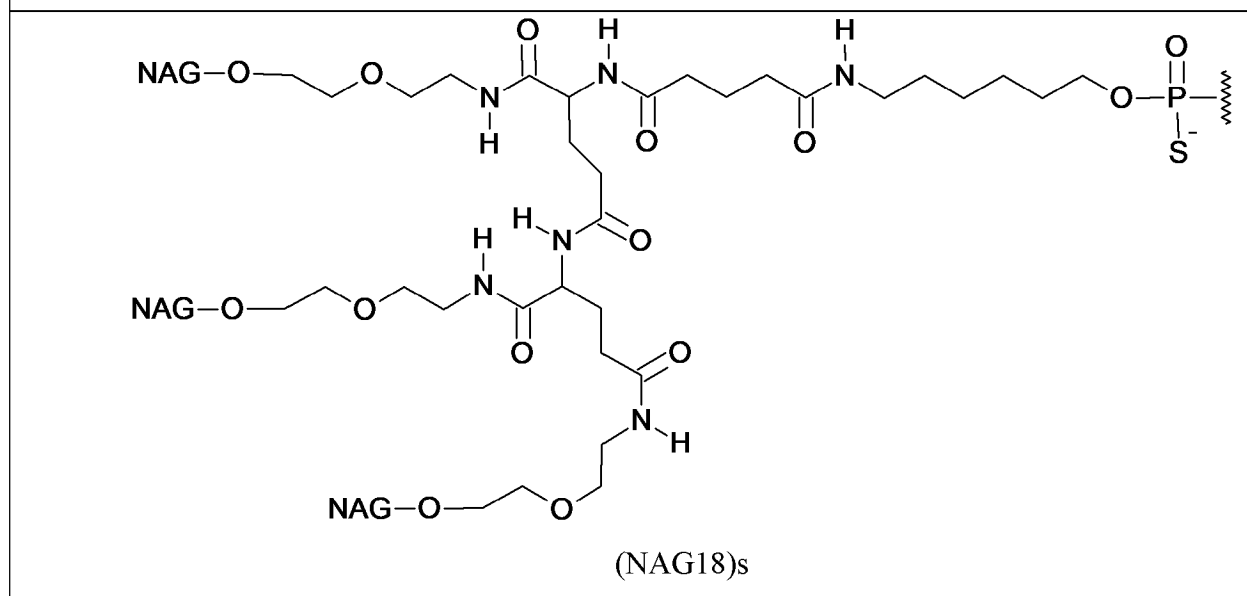
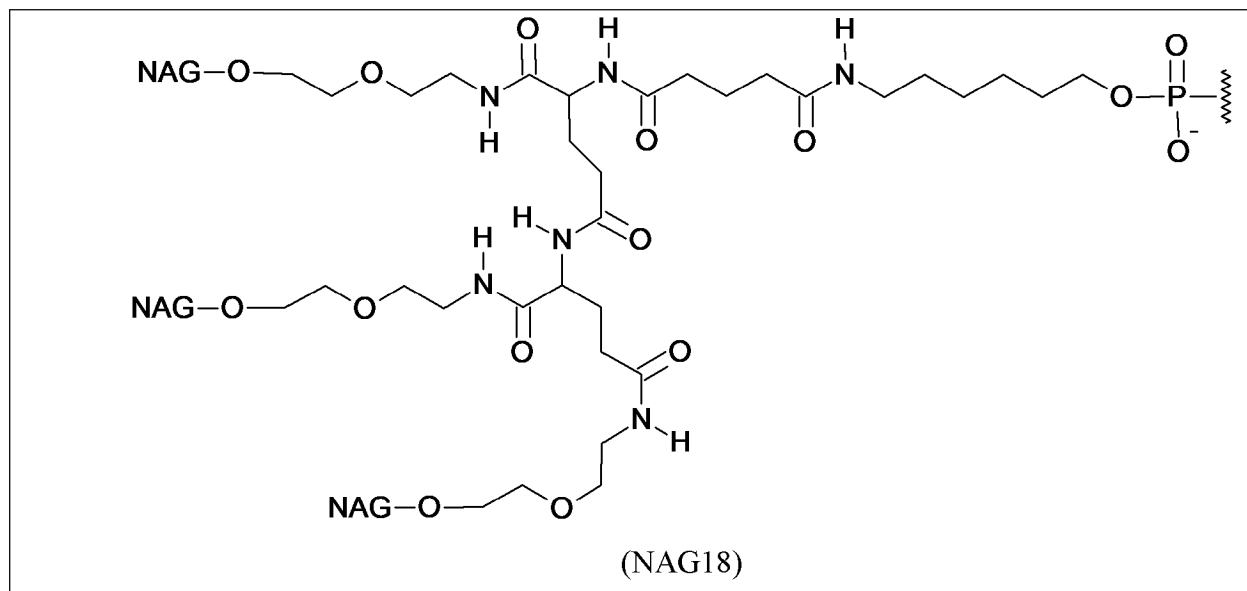
(PAZ),

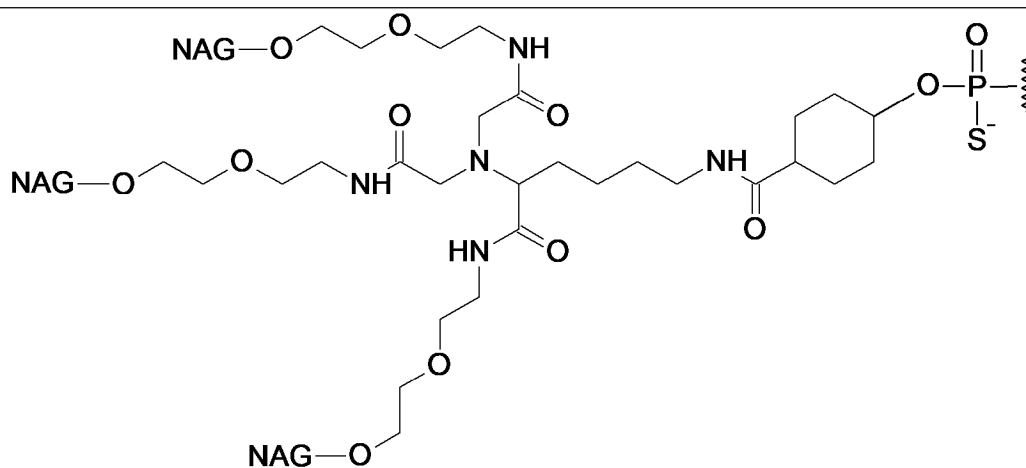


(NAG13)

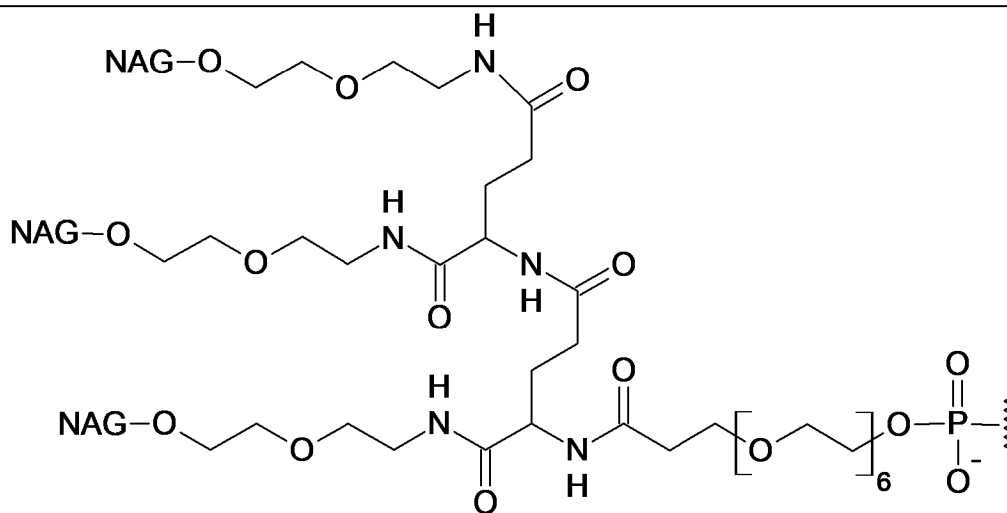


(NAG13)s

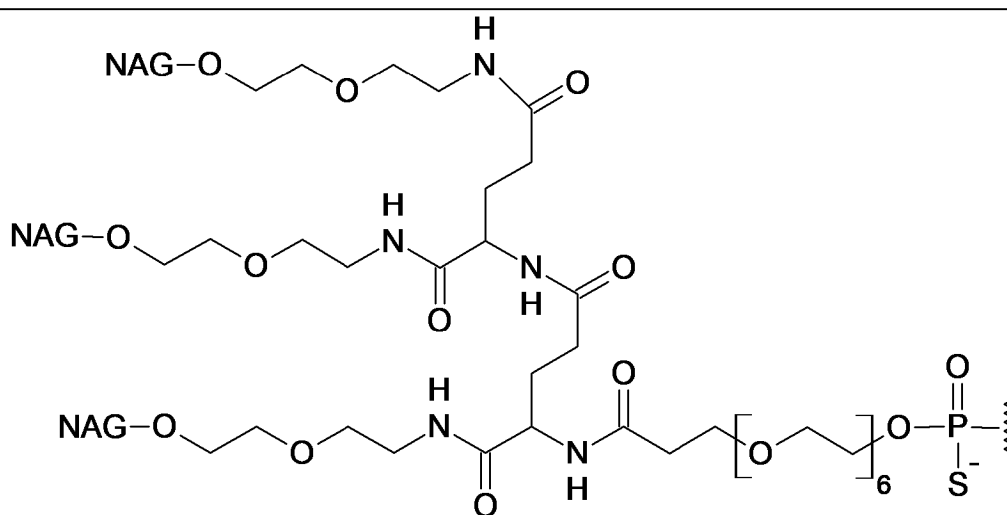




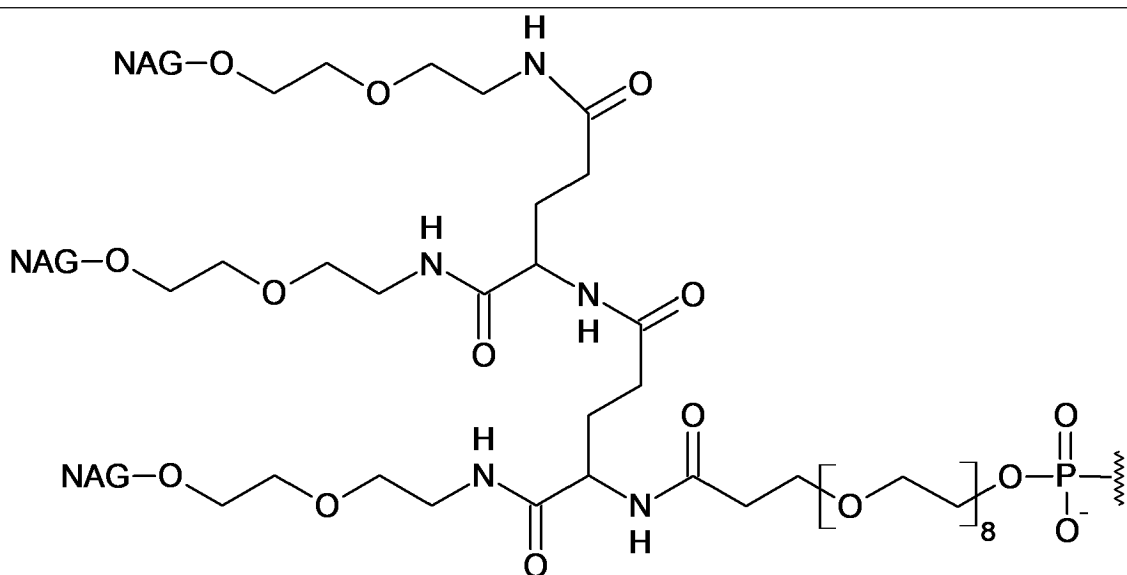
(NAG24)s



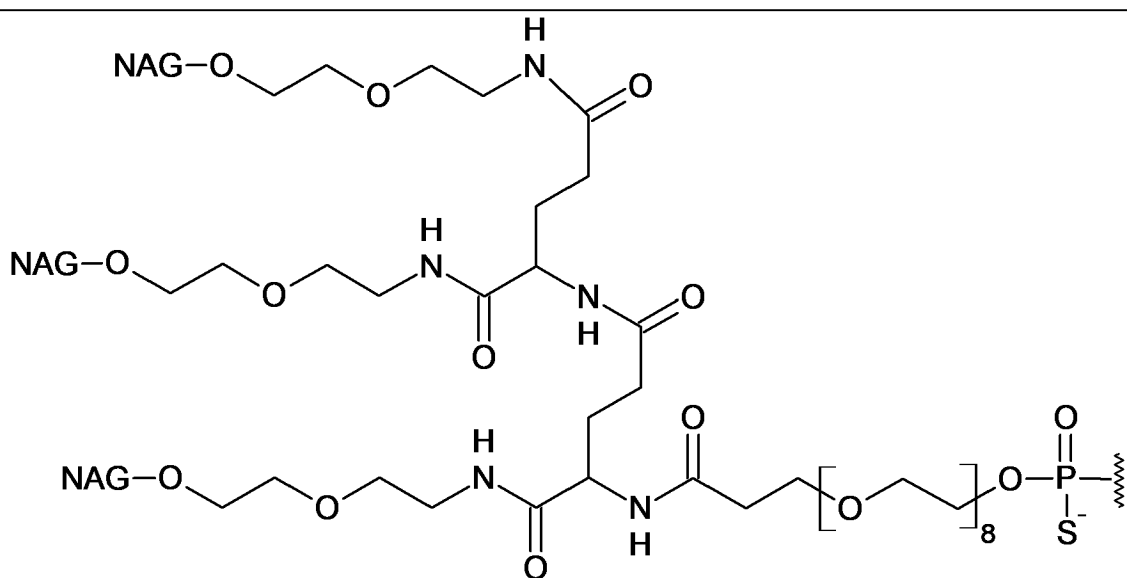
(NAG25)



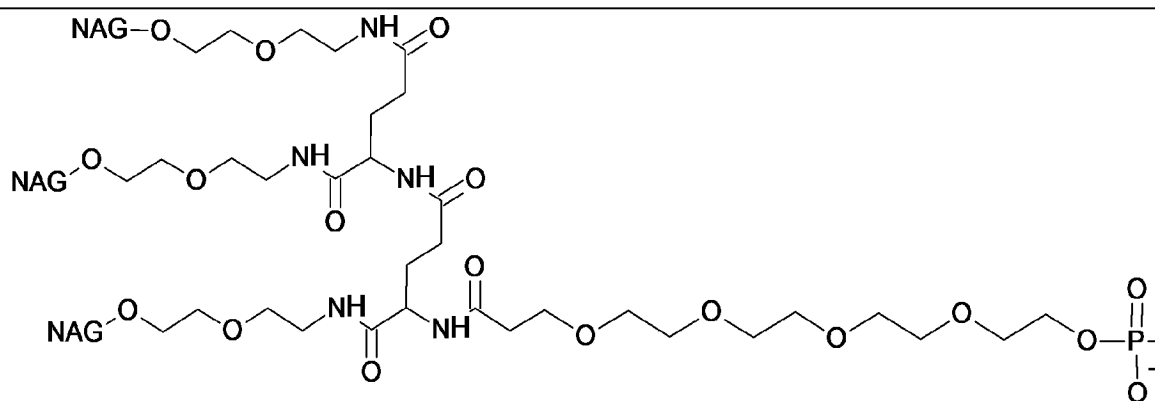
(NAG25)s



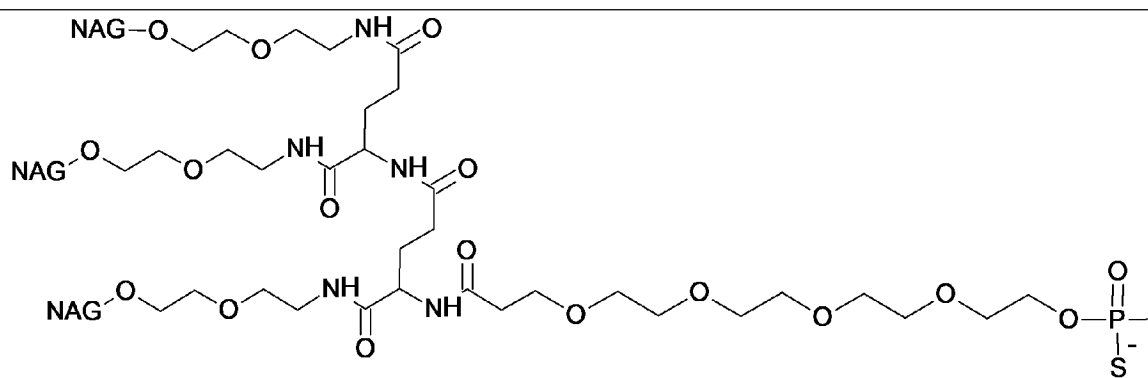
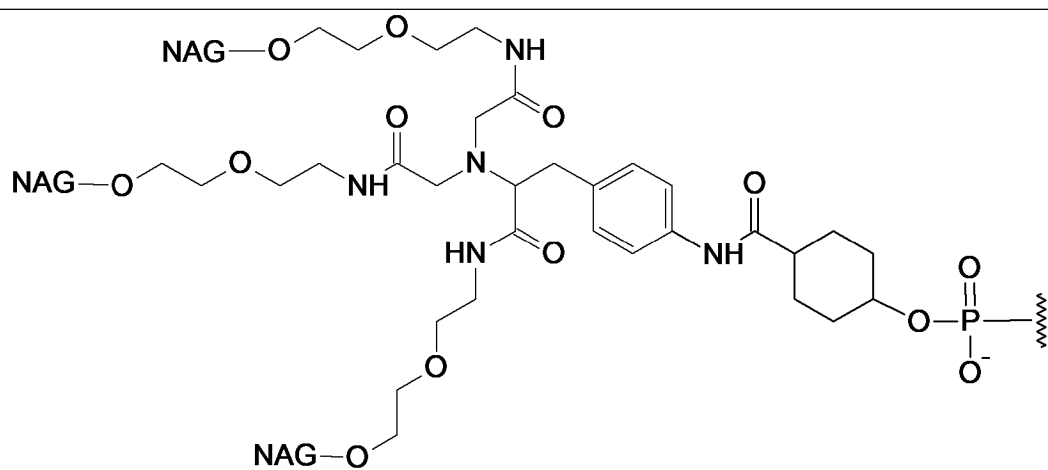
(NAG26)



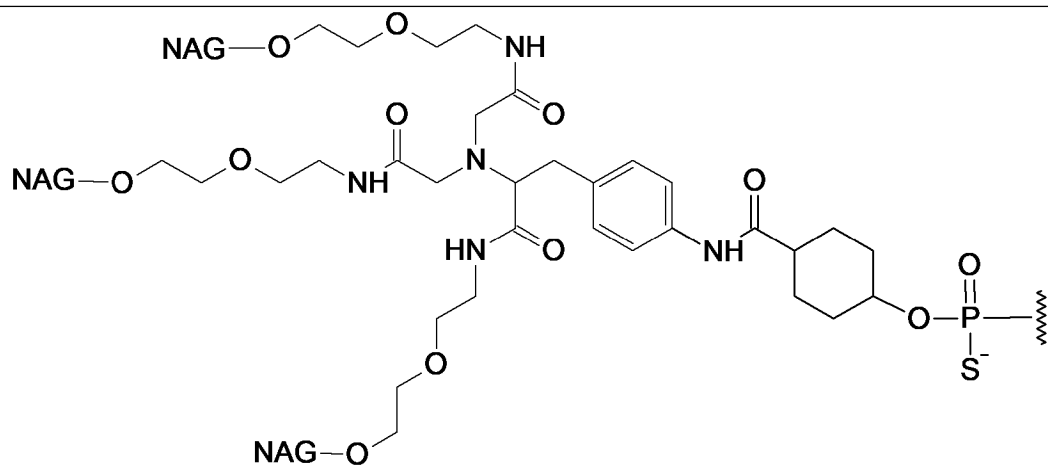
(NAG26)s



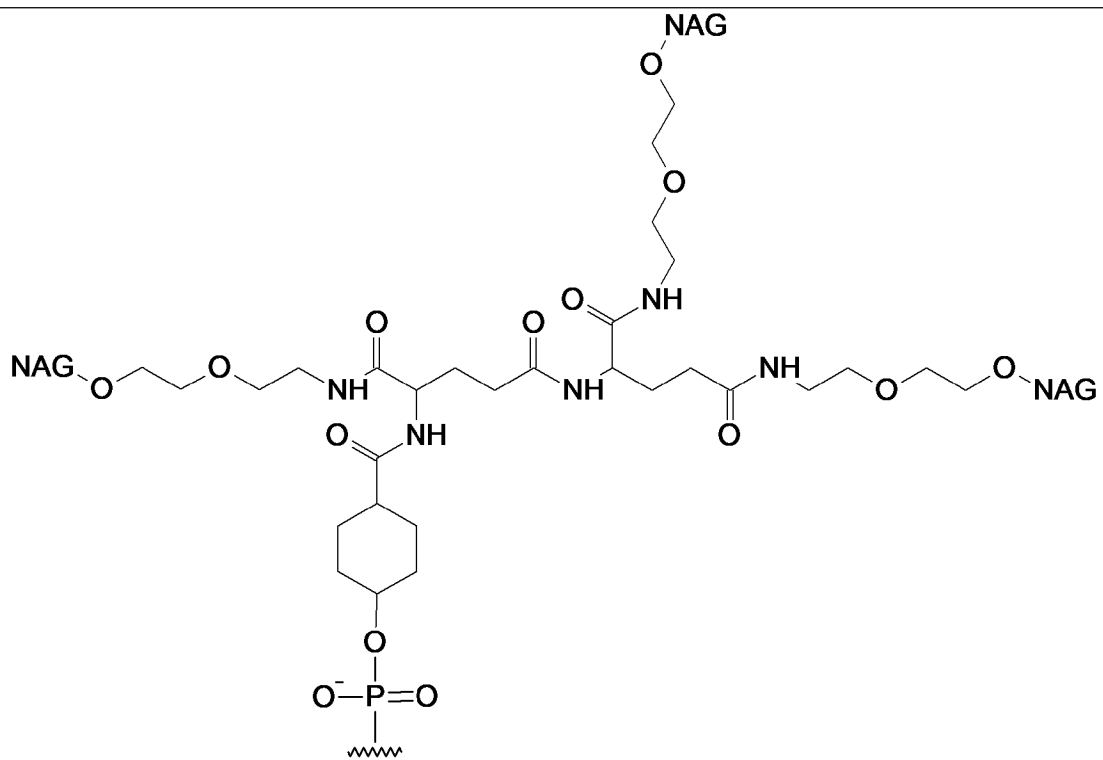
(NAG27)

(NAG27)<sub>s</sub>

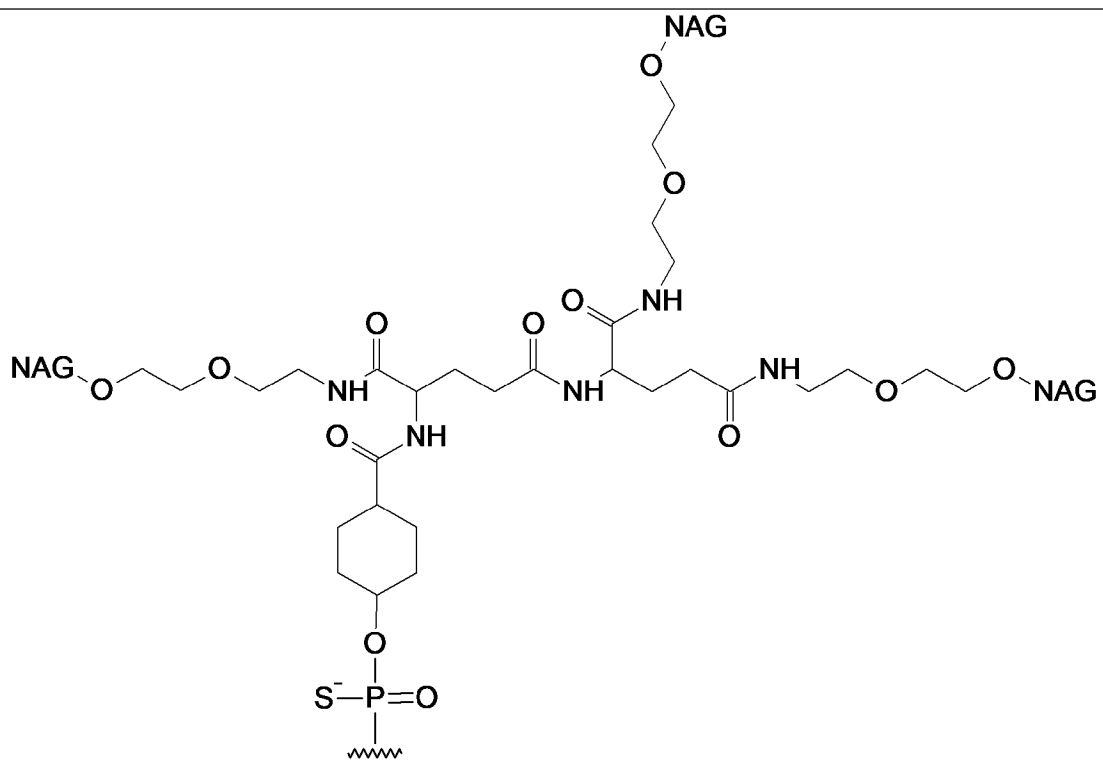
f(NAG28)

(NAG28)<sub>s</sub>

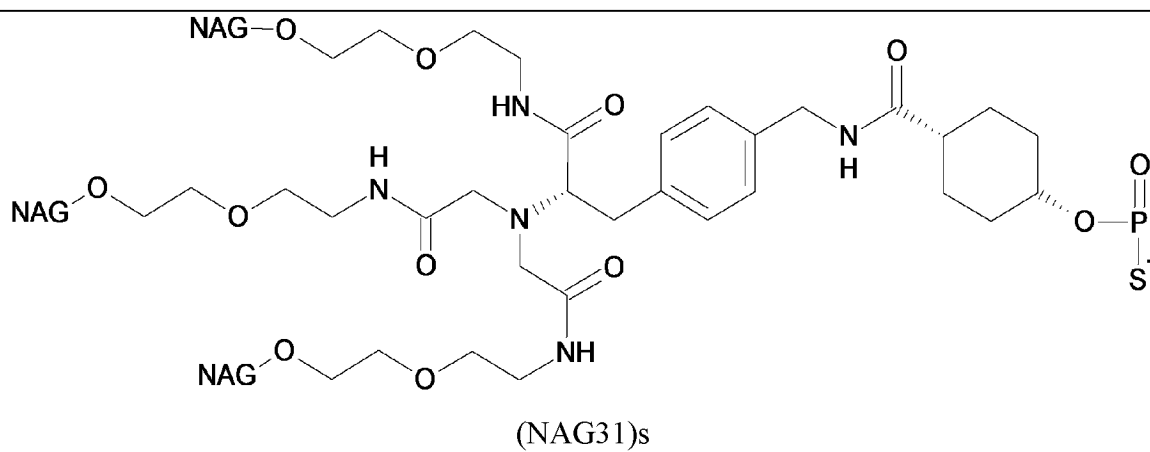
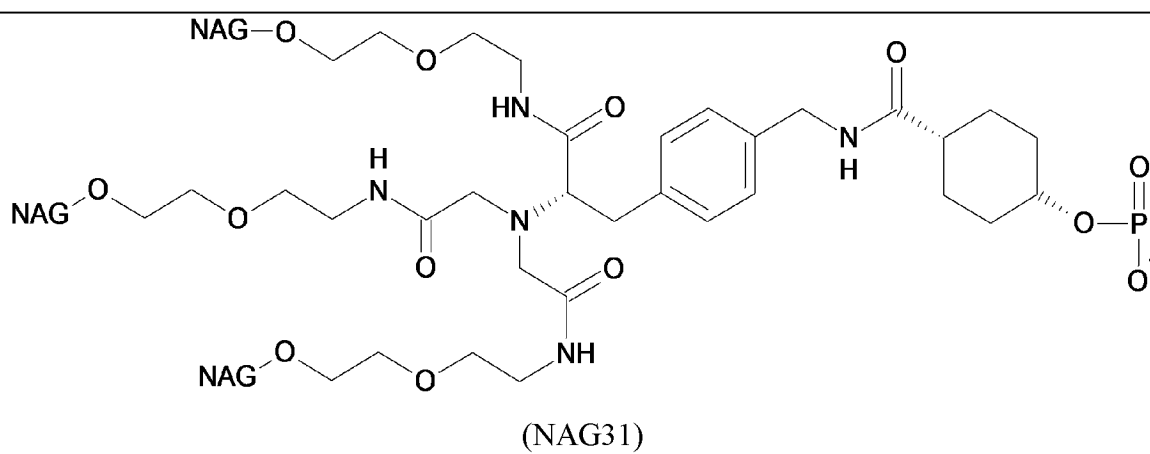
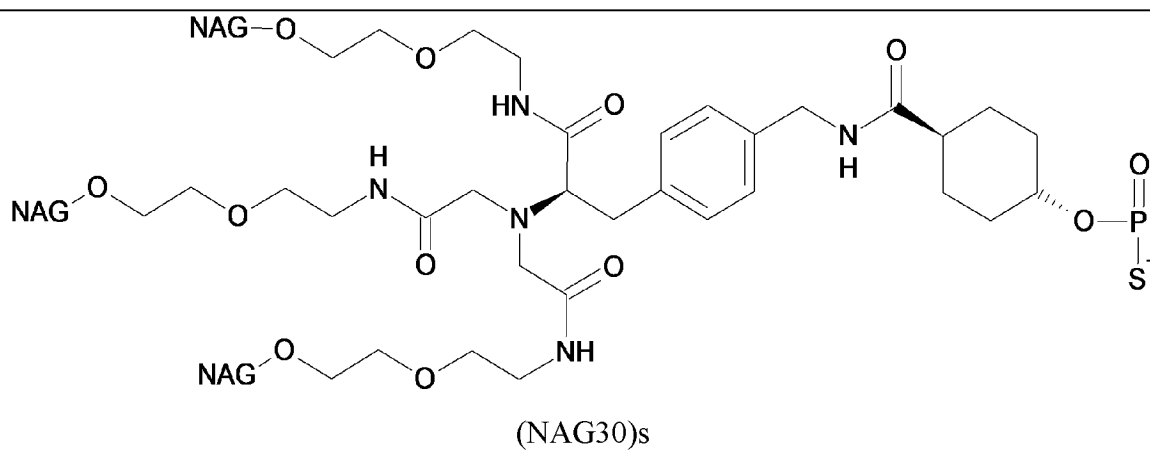
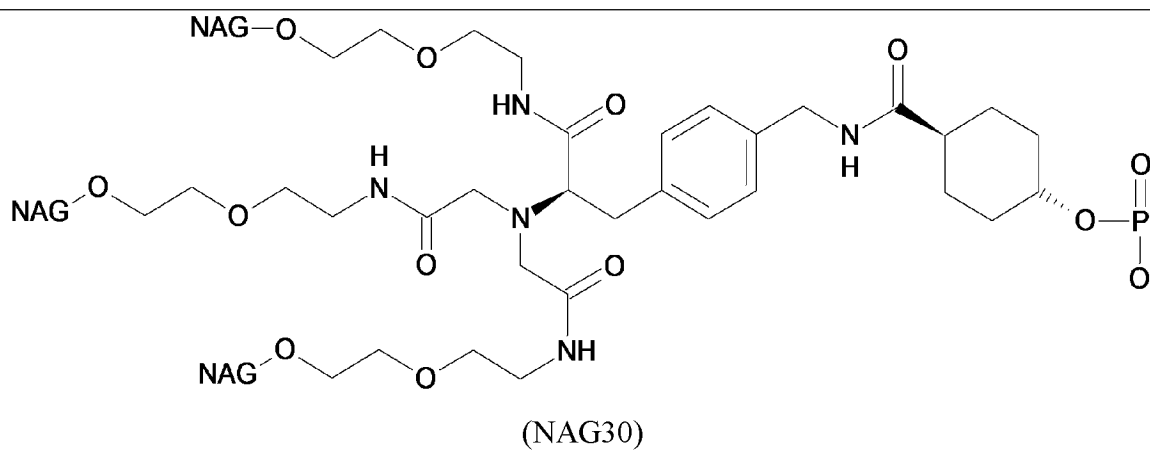


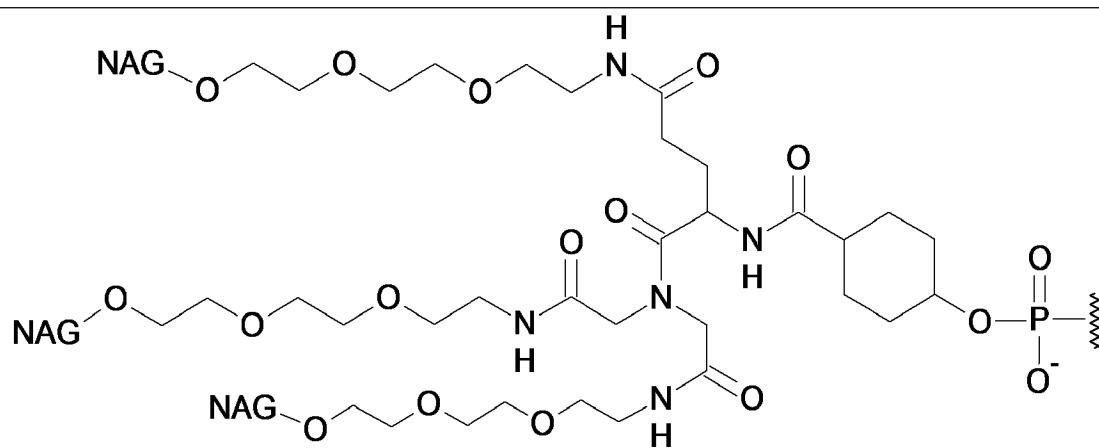


(NAG29)

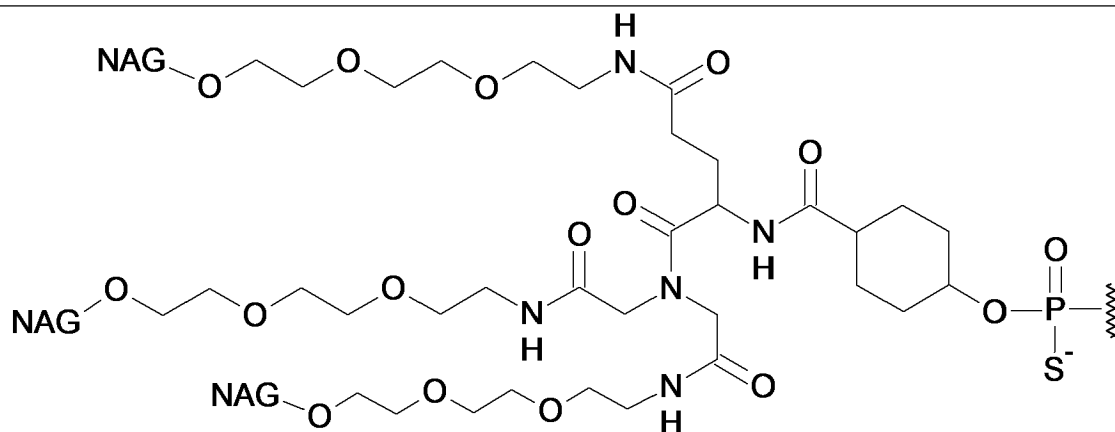
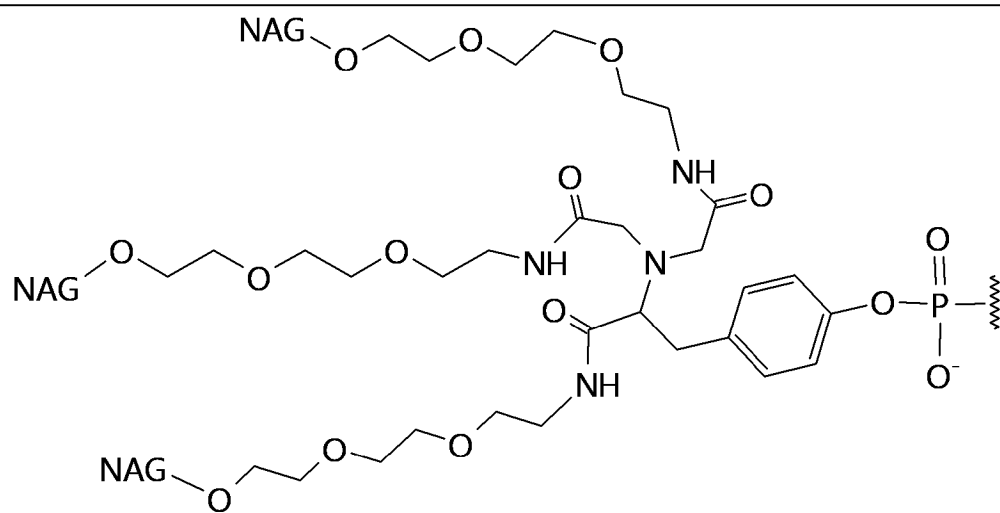


(NAG29)s

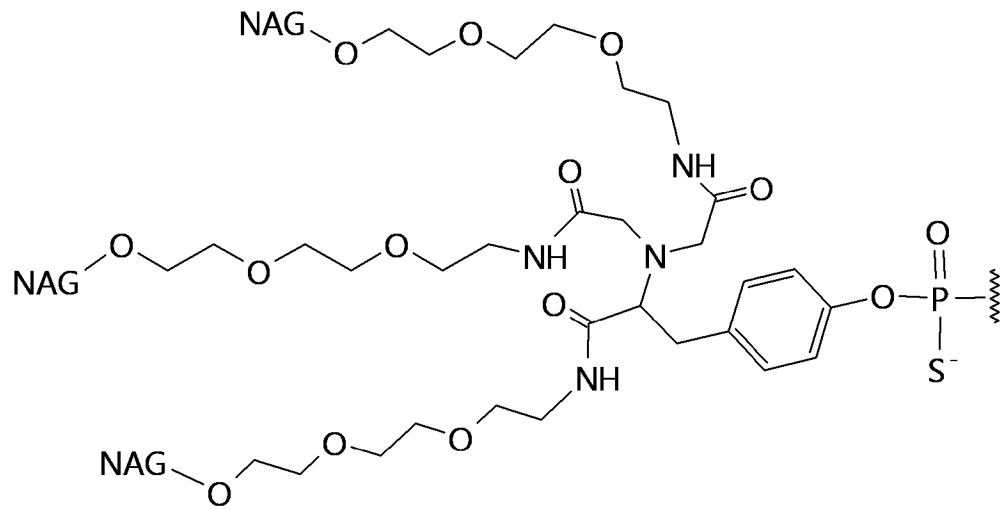




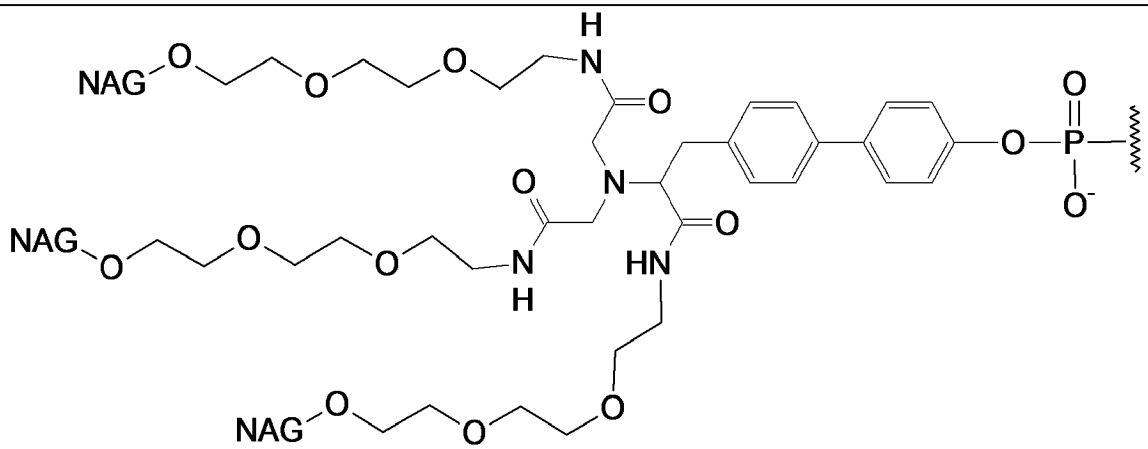
(NAG32)

(NAG32)<sub>s</sub>

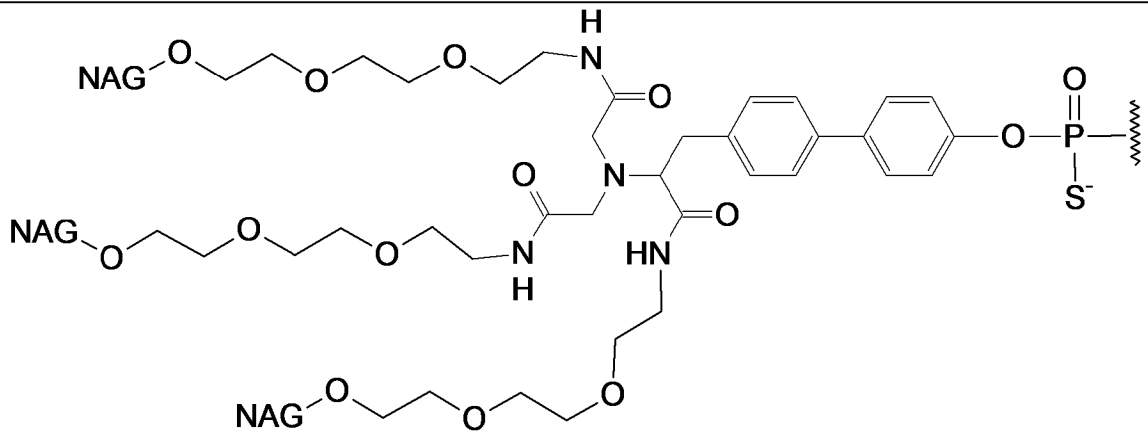
(NAG33)



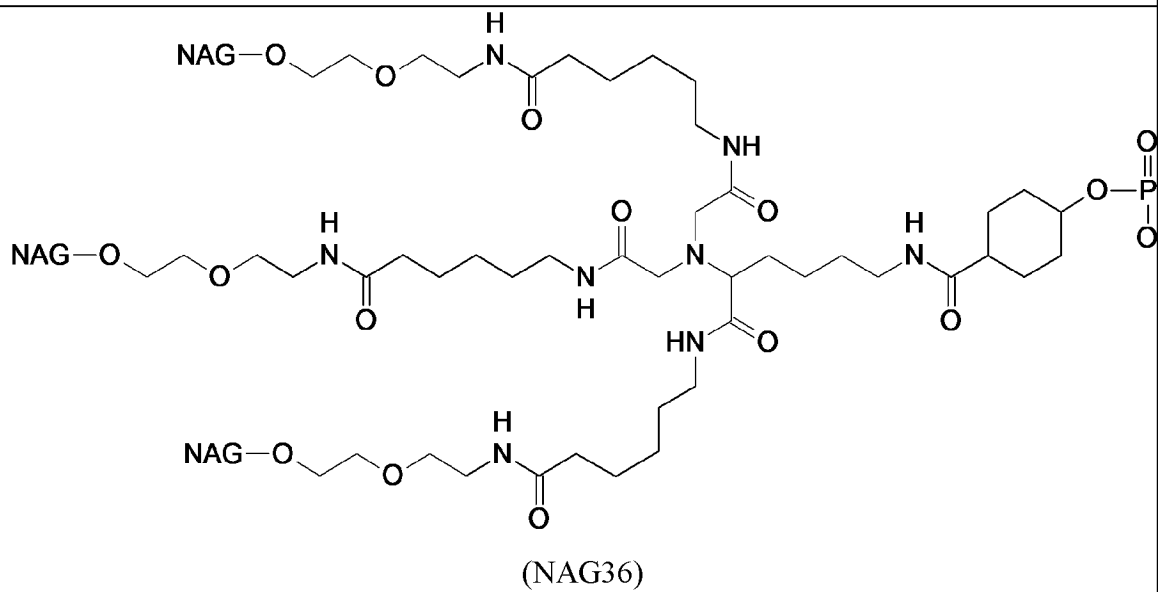
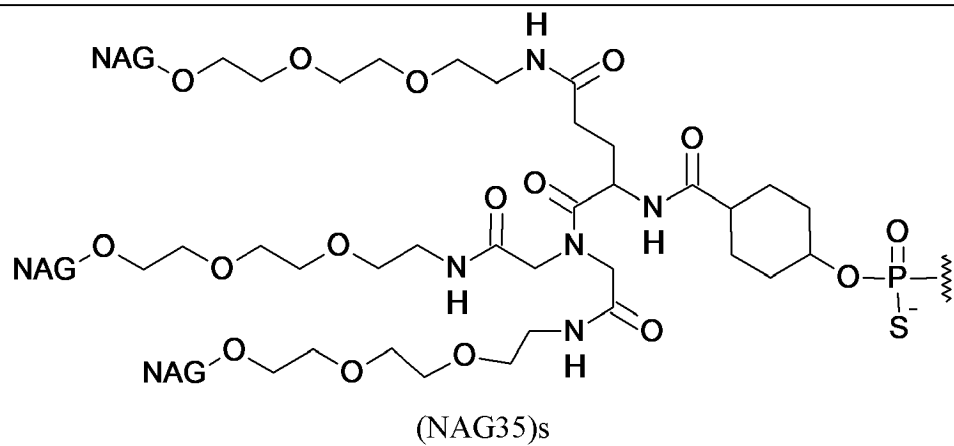
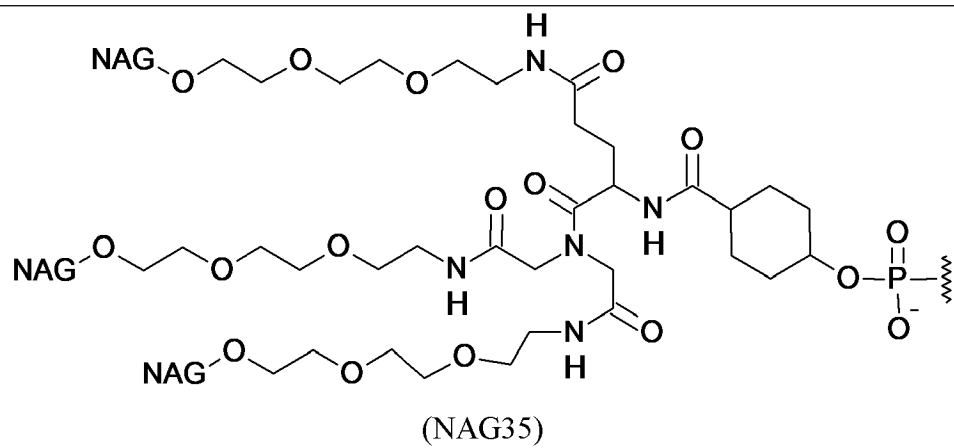
(NAG33)s

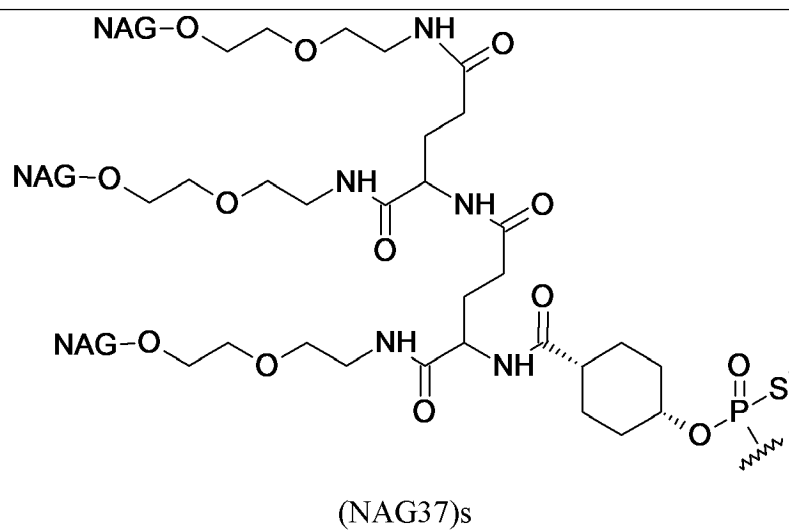
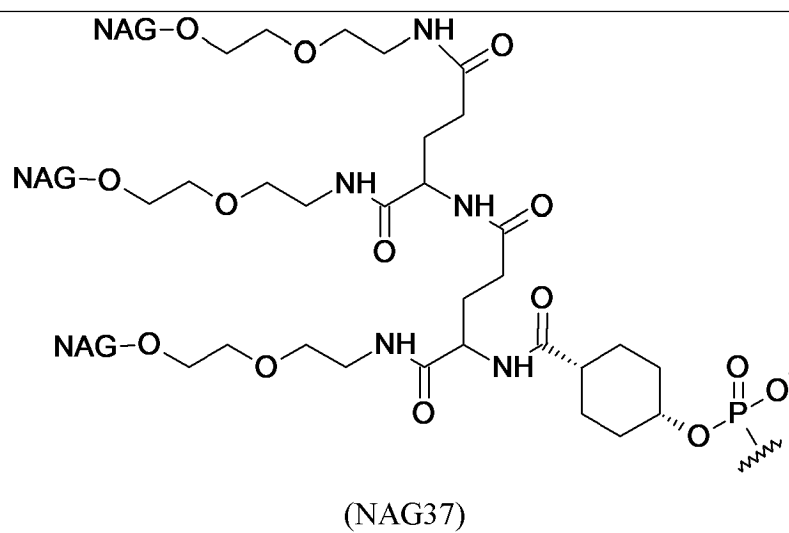
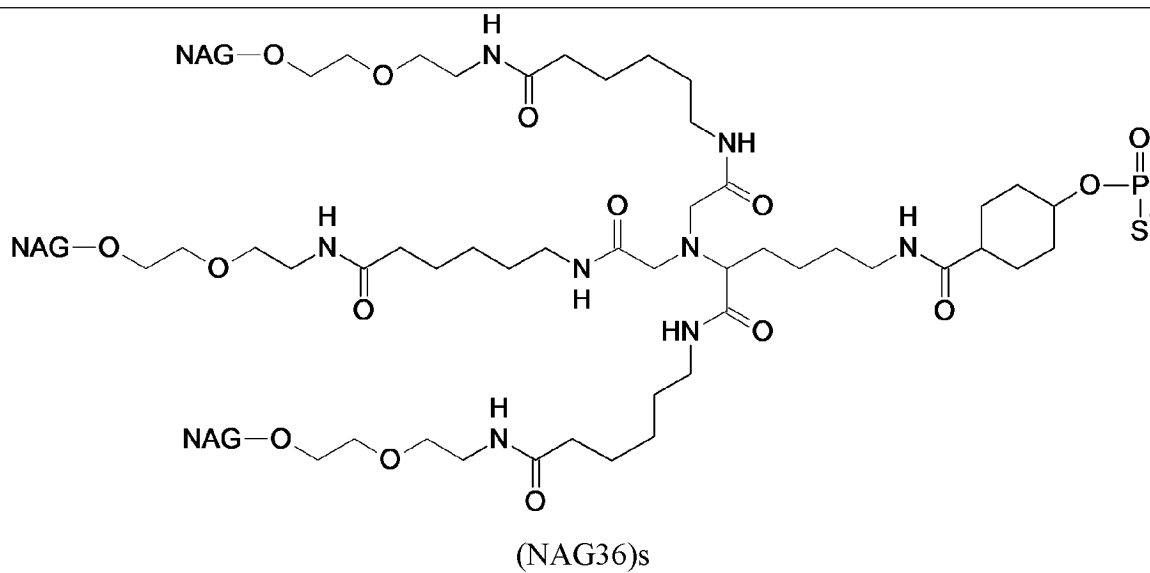


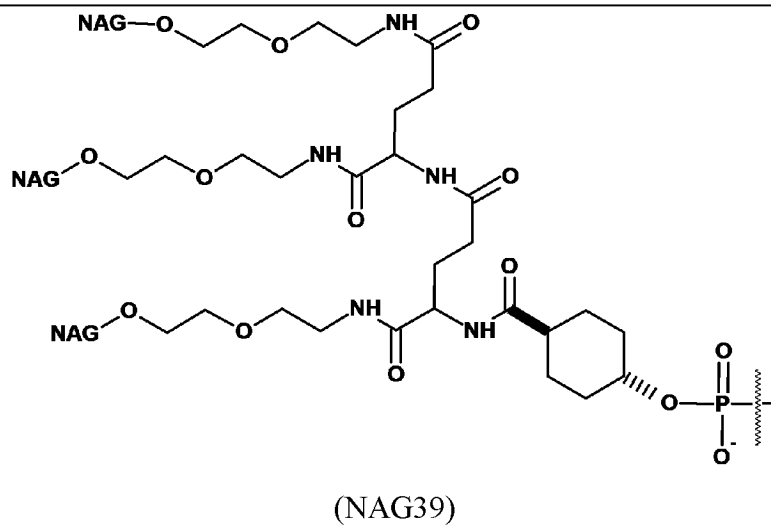
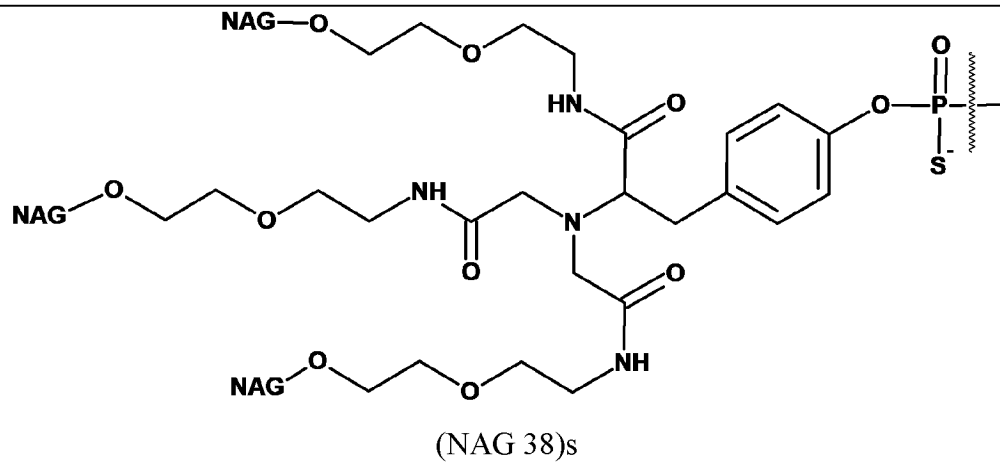
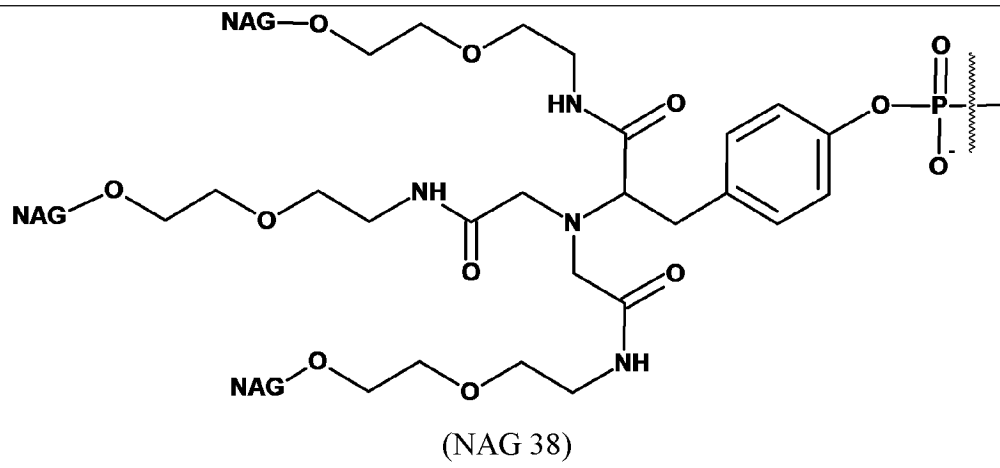
(NAG34)

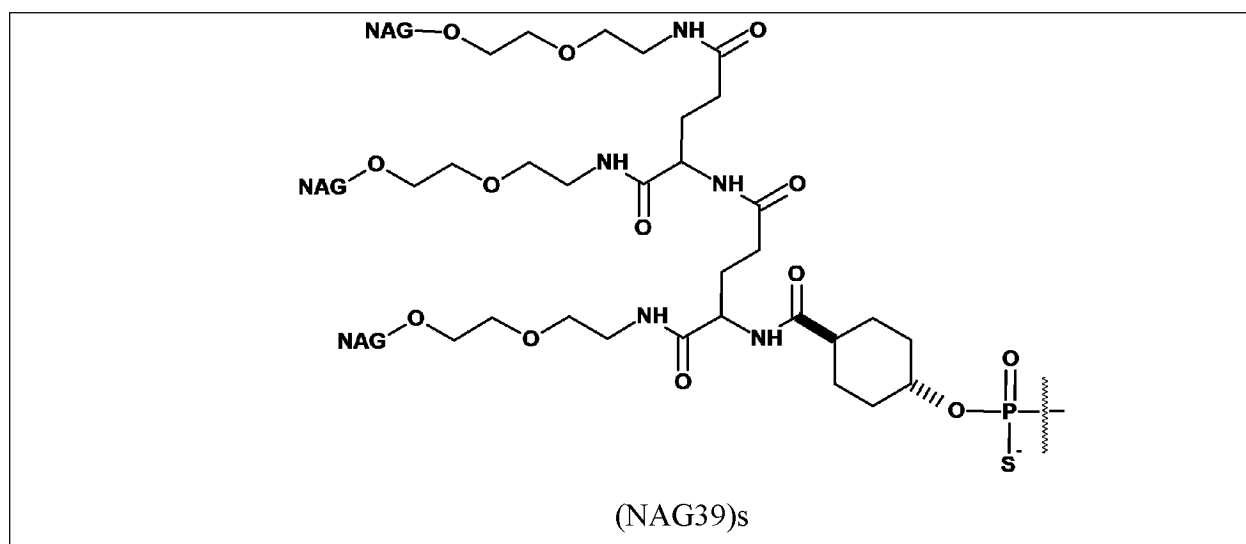


(NAG34)s

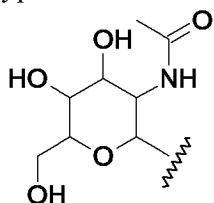






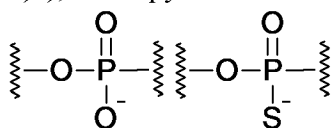


**[0334]** В каждой из приведенных выше структур из таблицы 6 NAG содержит N-ацетилгалактозамин или другой лиганд ASGPr, как будет понятно среднему специалисту в данной области, подлежащий присоединению с учетом вышеперечисленных структур и описания, приведенного в настоящем документе. Например, в некоторых вариантах осуществления NAG в структурах, приведенных в таблице 6, представлен следующей структурой:



(N-ацетилгалактозамин)

**[0335]** Каждый (NAG<sub>x</sub>) может быть присоединен к агенту РНКи против ВГВ посредством фосфатной когорты (как в (NAG25), (NAG30) и (NAG31)) или фосфоротиаотной когорты (как в (NAG25)<sub>s</sub>, (NAG29)<sub>s</sub>, (NAG30)<sub>s</sub>, (NAG31)<sub>s</sub> или (NAG37)<sub>s</sub>), или другой связывающей когорты.



Фосфатная когорта      Фосфоротиаотная когорта

**[0336]** Можно использовать и другие связывающие когорты, известные в данной области.

#### Доставляющие несущие среды

**[0337]** В другом аспекте способы, описанные в настоящем документе, также включают средство доставки. В некоторых вариантах осуществления среду для доставки можно применять для доставки агента РНКи в клетку или ткань. Доставляющая несущая среда представляет собой соединение, которое улучшает доставку агента РНКи в клетку или ткань. Доставляющая несущая среда может включать в себя или состоять из, без ограничений: полимера, такого как амфипатический полимер, мембранно-активного



полимера, пептида, пептида мелитина, мелитиноподобного пептида (MLP), липида, обратимо модифицированного полимера или пептида, или обратимо модифицированного мембранно-активного полиамина.

[0338] В некоторых вариантах осуществления агенты РНКи можно комбинировать с липидами, наночастицами, полимерами, липосомами, мицеллами, дифосфатидилхолинами (DPC) или другими системами доставки, доступными в данной области. Агенты РНКи также могут быть химически конъюгированы с нацеливающими когортами, липидами (включая, без ограничений, холестерин и производные холестерина), наночастицами, полимерами, липосомами, мицеллами, DPC (см., например, WO 2000/053722, WO 2008/0022309, WO 2011/104169 и WO 2012/083185, WO 2013/032829, WO 2013/158141, каждая из которых включена в настоящий документ путем ссылки) или другими доступными в данной области системами доставки.

#### **Фармацевтические композиции и составы**

[0339] В другом аспекте способы, описанные в настоящем документе, включают один или более агентов РНКи против ВГВ, причем один или более агентов ВГВ получены в виде фармацевтических композиций или составов. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции включают в себя по меньшей мере один агент РНКи против ВГВ. Эти фармацевтические композиции, в частности, используются для ингибирования экспрессии целевой мРНК в клетке-мишени, когорте клеток, ткани или организме. Фармацевтические композиции можно применять для лечения субъекта, имеющего заболевание или расстройство, при котором снижение концентрации целевой мРНК или ингибирование экспрессии целевого гена окажет благоприятное влияние. Фармацевтические композиции можно применять для лечения субъекта, у которого имеется риск развития заболевания или расстройства, при котором снижение концентрации целевой мРНК или ингибирование экспрессии целевого гена окажет благоприятное влияние. В одном варианте осуществления способ включает введение агента РНКи против ВГВ, связанного с нацеливающим лигандом, как описано в настоящем документе, подлежащему лечению субъекту. В некоторых вариантах осуществления один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов (включая несущие среды, носители, разбавители и/или доставляющие полимеры) добавляют в фармацевтические композиции, включая агент РНКи против ВГВ, таким образом формируя фармацевтический состав, приемлемый для доставки человеку *in vivo*.

[0340] Фармацевтические композиции, которые включают в себя агент РНКи против ВГВ, и способы, описанные в настоящем документе, могут снижать концентрацию целевой мРНК в клетке, когорте клеток, когорте клеток, ткани или субъекте, включая: введение субъекту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе агента РНКи против ВГВ, таким образом ингибируя экспрессию целевой мРНК у субъекта.

[0341] В некоторых вариантах осуществления описанные фармацевтические композиции, включающие в себя агент РНКи против ВГВ, используются для лечения или

купирования клинических проявлений, связанных с инфекцией ВГВ. В некоторых вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество одной или более из фармацевтических композиций вводят субъекту, нуждающемуся в таком лечении, предотвращении или купировании. В некоторых вариантах осуществления введение любого из описанных агентов РНКи против ВГВ можно использовать для уменьшения числа, тяжести и/или частоты симптомов заболевания у субъекта.

**[0342]** Описанные фармацевтические композиции, включая агент РНКи против ВГВ, можно применять для лечения по меньшей мере одного симптома у субъекта, имеющего заболевание или расстройство, при котором снижение или ингибирование экспрессии мРНК против ВГВ окажет благоприятное влияние. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят терапевтически эффективное количество одной или более фармацевтических композиций, включающих в себя агент РНКи против ВГВ, таким образом осуществляя лечение симптома. В других вариантах осуществления субъекту вводят профилактически эффективное количество одного или более агентов РНКи против ВГВ, таким образом предотвращая по меньшей мере один симптом.

**[0343]** Способ введения представляет собой путь, посредством которого агент РНКи против ВГВ приводят в контакт с телом. В целом способы введения лекарственных средств и нуклеиновых кислот для лечения млекопитающих хорошо известны в данной области и могут быть применены для введения композиций, описанных в настоящем документе. Агенты РНКи против ВГВ, описанные в настоящем документе, можно вводить посредством любого приемлемого способа в препарате, специально предназначенном для конкретного способа. Таким образом, описанные в настоящем документе фармацевтические композиции можно вводить путем инъекции, например, внутривенно, внутримышечно, внутрикожно, подкожно, внутрисуставно или внутрибрюшинно. В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе фармацевтические композиции вводят посредством подкожной инъекции.

**[0344]** Фармацевтические композиции, включающие в себя агент РНКи против ВГВ, описанный в настоящем документе, могут быть доставлены в клетку, когорту клеток, опухоль, ткань или субъект с использованием способов доставки олигонуклеотидов, известных в данной области. В целом любой приемлемый способ, используемый в данной области для доставки молекулы нуклеиновой кислоты (*in vitro* или *in vivo*), может быть адаптирован для применения с описанными в настоящем документе композициями. Например, доставка может осуществляться путем локального введения (например, прямой инъекции, имплантации или местного введения), системного введения или подкожного, внутривенного, внутрибрюшинного, или парентеральными способами, включая внутрочерепное (например, внутрижелудочковое, интрапаренхиматозное и интратекальное), внутримышечное трансдермальное, ингаляционное (аэрозольное), назальное, пероральное, ректальное или местное (включая буккальное и сублингвальное) введение. В определенных вариантах осуществления композиции вводят путем подкожной или внутривенной инфузии или инъекции.

**[0345]** Соответственно, в некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе фармацевтические композиции могут содержать один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов. В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе фармацевтические композиции могут быть приготовлены для введения субъекту.

**[0346]** В настоящем документе фармацевтическая композиция или лекарственное средство включает в себя фармакологически эффективное количество по меньшей мере одного из описанных терапевтических соединений и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов. Фармацевтически приемлемые вспомогательные средства (эксципиенты) представляют собой вещества, отличные от активного фармацевтического ингредиента (АФИ, терапевтическое средство, например агент РНКи против ВГВ), которые намеренно включены в систему доставки лекарственного средства. Эксципиенты не оказывают или не предназначены для оказания терапевтического воздействия в предусмотренной дозе. Эксципиенты могут а) способствовать обработке системы доставки лекарственного средства в процессе получения, б) защищать, поддерживать или повышать стабильность, биодоступность или переносимость АФИ пациентом, с) содействовать определению подлинности продукта и/или d) усиливать любую другую характеристику общей безопасности, эффективности, доставки АФИ во время хранения или применения. Фармацевтически приемлемый эксципиент может быть или не быть инертным веществом.

**[0347]** Эксципиенты включают, без ограничений: усилители всасывания, антиадгезивы, противовспенивающие агенты, антиоксиданты, связующие вещества, буферные агенты, носители, покрывающие агенты, красители, улучшающие доставку средства, доставляющие полимеры, декстран, декстозу, разбавители, разрыхлители, эмульгаторы, сухие разбавители, наполнители, ароматизаторы, способствующие скольжению вещества, увлажнители, смазывающие вещества, масла, полимеры, консерванты, солевой раствор, соли, растворители, сахара, суспендирующие агенты, матрицы с замедленным высвобождением, подсластители, загустители, регуляторы тоничности, несущие среды, водоотталкивающие агенты и смачивающие агенты.

**[0348]** Фармацевтические композиции, пригодные для инъекционного введения, включают стерильные водные растворы (если они водорастворимые), или дисперсии и стерильные порошки для приготовления стерильных растворов, или дисперсии для инъекции непосредственно перед введением. Для внутривенного введения приемлемые носители включают физиологический раствор, бактериостатическую воду, Stenophor ELTM (BASF, г. Парсипани, штат Нью-Джерси, США) или фосфатно-солевой буферный раствор. Она должна быть стабильной в условиях получения и хранения и должна быть защищена от загрязняющего воздействия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носитель может быть растворителем или дисперсионной средой, содержащей, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль) и их приемлемые смеси. Надлежащая текучесть может быть

обеспечена, например, посредством применения веществ для создания оболочки, таких как лецитин, посредством поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии, а также посредством применения поверхностно-активных веществ. Во многих случаях будет предпочтительно включать в композицию изотонические агенты, например сахара, многоатомные спирты, такие как маннит, сорбит и хлорид натрия. Пролонгированное всасывание инъекционных композиций может быть обеспечено посредством включения в композицию агента, который замедляет всасывание, например моностеарата алюминия и желатина.

**[0349]** Стерильные инъекционные растворы могут быть получены посредством введения активного соединения в требуемом количестве в подходящий растворитель с одним или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, в зависимости от необходимости, с последующей стерилизацией фильтрацией. По существу дисперсии получают посредством введения активного соединения в стерильную несущую среду, которая содержит основную дисперсионную среду и другие требуемые ингредиенты из числа перечисленных выше. В случае стерильных порошков для получения стерильных инъекционных растворов способы приготовления включают в себя вакуумную сушку и сублимационную сушку, в результате которых из предварительно стерилизованного фильтрацией раствора образуется порошок активного ингредиента и любого дополнительного нужного ингредиента.

**[0350]** Составы, приемлемые для внутрисуставного введения, могут находиться в форме стерильного водного препарата лекарственного средства, который может находиться в микрокристаллической форме, например в форме водной микрокристаллической суспензии. Липосомные составы или биоразлагаемые полимерные системы также можно использовать для включения лекарственного средства с целью внутрисуставного и внутриглазного введения.

**[0351]** Активные соединения могут быть составлены с носителями, которые будут защищать соединение от быстрого выведения из тела, например составы с контролируемым высвобождением, включая имплантаты и микроинкапсулированные системы доставки. Могут использоваться биологически разлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, полиортоэфиры и полимолочная кислота. Специалистам в данной области будут очевидны способы получения таких составов. В качестве фармацевтически приемлемых носителей можно также использовать липосомные суспензии. Их можно получать в соответствии со способами, известными специалистам в данной области, например, как описано в патенте США № 4,522,811.

**[0352]** Агенты РНКи против ВГВ можно получать в композициях в единичной дозированной форме для простоты введения и однородности дозы. Дозированная лекарственная форма относится к физически дискретным единицам, пригодным в качестве единичных доз для субъекта, подлежащего лечению; причем каждая единица содержит предварительно определенное количество активного соединения, рассчитанное

на получение желаемого терапевтического эффекта в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Спецификация для дозированных лекарственных форм настоящего описания продиктована и непосредственно зависит от уникальных характеристик активного соединения и терапевтического эффекта, который должен быть достигнут, и ограничений, присущих области составления композиций с таким активным соединением для лечения субъектов.

**[0353]** Фармацевтическая композиция может содержать другие дополнительные компоненты, обычно встречающиеся в фармацевтических композициях. Такие дополнительные компоненты включают, без ограничений: противозудные средства, вяжущие средства, местные анестетики или противовоспалительные агенты (например, антигистамин, дифенгидрамин и т. д.). Также предполагается, что клетки, ткани или изолированные органы, которые экспрессируют или содержат описанные в настоящем документе агенты РНК, можно использовать в качестве «фармацевтических композиций». При использовании в настоящем документе термин «фармакологически эффективное количество», «терапевтически эффективное количество» или просто «эффективное количество» относится к такому количеству агента РНКи, которое позволяет достичь фармакологического, терапевтического или профилактического результата.

**[0354]** По существу эффективное количество активного соединения будет находиться в диапазоне от около 0,1 до около 100 мг/кг массы тела/сутки, например от около 1,0 до около 50 мг/кг массы тела/сутки. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество активного соединения будет находиться в диапазоне от около 0,25 до около 5 мг/кг массы тела на одну дозу. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество активного соединения будет находиться в диапазоне 25-400 мг на 1-18 недель или 1-6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество активного соединения будет находиться в диапазоне 50-125 мг на 4 недели или на один месяц. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество активного соединения будет находиться в диапазоне 40-200 мг на 4 недели или на один месяц. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество активного соединения будет составлять 40 мг на 4 недели или на один месяц. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество активного соединения будет составлять 100 мг на 4 недели или на один месяц. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество активного соединения будет составлять 200 мг на 4 недели или на один месяц. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество активного ингредиента будет находиться в диапазоне от около 0,5 до около 3 мг/кг массы тела на одну дозу. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество активного ингредиента будет находиться в диапазоне около 25-400 мг на одну дозу. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество активного ингредиента будет находиться в диапазоне около 50-125 мг на одну дозу. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество активного компонента будет составлять около 35 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг, 300 мг или 400 мг на одну дозу. В некоторых вариантах осуществления

эффективное количество активного компонента будет составлять около 40 мг, 100 мг или 200 мг на одну дозу. Введенное количество также, вероятно, будет зависеть от таких переменных, как общее состояние здоровья пациента, относительная биологическая эффективность доставляемого соединения, состав лекарственного средства, наличие и типы эксципиентов в составе и способ введения. Также следует понимать, что вводимая начальная доза может быть увеличена сверх вышеуказанного верхнего уровня, чтобы быстро достичь требуемой концентрации в крови или концентрации в ткани, или начальная доза может быть меньше оптимальной.

[0355] Один или более (например, по меньшей мере два) агентов РНКи против ВГВ, описанных в настоящем документе, можно составлять в виде одной композиции или отдельных композиций. В некоторых вариантах осуществления агенты РНКи против ВГВ в отдельных индивидуальных композициях можно смешивать с тем же или разными эксципиентами и носителями. В некоторых вариантах осуществления агенты РНКи против ВГВ в отдельных композициях можно вводить посредством одного или разных способов введения. В некоторых вариантах осуществления агенты РНКи против ВГВ вводят подкожно.

[0356] Для лечения заболевания или для формирования лекарственного средства или композиции для лечения заболевания фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, включая агент РНКи против ВГВ, можно комбинировать с эксципиентом или со вторым терапевтическим агентом или типом лечения, включая, без ограничений: второй или другой агент РНКи, низкомолекулярное лекарственное средство, антитело, фрагмент антитела и/или вакцину.

[0357] Описанные агенты РНКи против ВГВ при добавлении к фармацевтически приемлемым эксципиентам или адьювантам могут быть упакованы в наборы, контейнеры, упаковки или диспенсеры. Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции могут быть упакованы в предварительно заполненные шприцы или флаконы.

#### **Способы лечения и ингибирование экспрессии**

[0358] В настоящем документе описаны способы лечения субъекта (например, человека или млекопитающего), имеющего заболевание или расстройство, при котором введение соединения будет полезно, включающие введение субъекту одного или более агентов РНКи против ВГВ, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления субъект (например, человек) страдает заболеванием или расстройством, при котором снижение или ингибирование экспрессии мРНК ВГВ будет улучшаться. Субъекту вводят терапевтически эффективное количество любого одного или более агентов РНКи. Субъектом может быть человек, пациент или пациент-человек. Субъект может представлять собой взрослого, подростка, ребенка или младенца. В настоящем документе также описаны способы лечения нуждающегося в этом субъекта, включающие введение фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, причем фармацевтическая композиция содержит агент РНКи против ВГВ. Такие способы включают введение человеку или животному фармацевтической композиции, описанной в

настоящем документе.

**[0359]** В некоторых вариантах осуществления симптомы и заболевания, связанные с инфекцией ВГВ, включают, без ограничений, хронические заболевания/расстройства печени, воспаления, фиброзные заболевания, пролиферативные расстройства (включая раковые заболевания, такие как гепатоцеллюлярная карцинома), инфекцию вируса гепатита D (ВГD) и острую инфекцию ВГВ. В некоторых вариантах осуществления симптомы и заболевания связаны с хронической инфекцией ВГВ и/или инфекцией ВГD. В некоторых вариантах осуществления у субъекта обнаружена инфекция ВГВ в течение по меньшей мере 6-12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления у пациента диагностируется HBeAg-положительная или HBeAg-отрицательная хроническая инфекция ВГВ. В некоторых вариантах осуществления у пациента диагностирована HBeAg-положительная или HBeAg-отрицательная хроническая инфекция ВГВ в течение по меньшей мере 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления симптом или заболевание, обусловленное инфекцией ВГВ, представляет собой хроническое заболевание или расстройство печени, воспаление печени, фиброзное состояние печени, пролиферативное гепатоцеллюлярное расстройство, гепатоцеллюлярная карцинома, инфекция вируса гепатита D, острая инфекция ВГВ, хронический гепатит В или хроническая инфекция ВГВ. В некоторых вариантах осуществления симптом или заболевание, обусловленное инфекцией ВГВ, представляет собой хроническую инфекцию ВГВ или хронический гепатит В.

**[0360]** В некоторых вариантах осуществления субъект инфицирован ВГВ. В некоторых вариантах осуществления описанные способы применяют для лечения по меньшей мере одного симптома у субъекта, имеющего инфекцию ВГВ. Субъекту вводят терапевтически эффективное количество любого одного или более описанных агентов РНКи.

**[0361]** В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется как инфекция ВГВ, так и инфекция ВГD. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения субъекта, инфицированного как ВГВ, так и ВГD. В некоторых вариантах осуществления описанные способы применяют для лечения по меньшей мере одного симптома у субъекта, имеющего инфекцию ВГВ или ВГD. Субъекту вводят терапевтически эффективное количество любого одного или более описанных агентов РНКи.

**[0362]** В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе способы применяют для лечения или купирования клинических проявлений у субъекта, инфицированного ВГВ. Субъекту вводят терапевтически эффективное количество одного или более агентов РНКи против ВГВ или содержащих агент РНКи против ВГВ композиций, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение подлежащему лечению субъекту композиции, содержащей агент РНКи против ВГВ, описанный в настоящем документе.

**[0363]** В некоторых вариантах осуществления способ включает введение одного

или более агентов РНКи против ВГВ, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят в количестве около 5-1000 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят в количестве около 5-25 мг, около 25-50 мг, около 50-75 мг, около 75-100 мг, около 100-125 мг, около 125-150 мг, около 150-175 мг, около 175-200 мг, около 200-225 мг, около 225-250 мг, около 250-275 мг, около 275-300 мг, около 300-325 мг, около 325-350 мг, около 350-375 мг, около 375-400 мг, около 400-425 мг, около 425-450 мг, около 450-475 мг, около 475-500 мг, около 500-550 мг, около 550-600 мг, около 600-650 мг, около 650-700 мг, около 700-750 мг, около 750-800 мг, около 800-850 мг, около 850-900 мг, около 900-950 мг, около 950-1000 мг, около 5-50 мг, около 50-100 мг, около 100-200 мг, около 200-300 мг, около 300-400 мг, около 400-500 мг, около 500-750 мг, около 750-1000 мг, 25-100 мг, 50-150 мг, 100-200 мг, 150-250 мг, 200-300 мг, 300-400 мг, 25-200 мг или 200-400 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят в количестве около 25 мг, около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 125 мг, около 150 мг, около 175 мг, около 200 мг, около 250 мг, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 450 мг, около 500 мг, около 600 мг, около 700 мг, около 800 мг, около 900 мг или около 1000 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят в количестве около 25 мг, около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг или около 125 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят в количестве около 35 мг, около 50 мг, около 100 мг, около 200 мг, около 300 мг или около 400 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления один или более агентов РНКи против ВГВ вводят в количестве около 40 мг, около 100 мг или около 200 мг на одно введение дозы.

**[0364]** В некоторых вариантах осуществления способ включает введение комбинации по меньшей мере двух агентов РНКи против ВГВ, причем каждый агент РНКи против ВГВ выполнен с возможностью нацеливания на другой транскрипт ВГВ (например, композиция, которая включает в себя два агента РНКи против ВГВ, причем первый агент РНКи против ВГВ включает в себя антисмысловую цепь, которая по меньшей мере частично комплементарна нуклеотидной последовательности, расположенной в ORF S гена ВГВ, а второй агент РНКи против ВГВ включает в себя антисмысловую цепь, которая по меньшей мере частично комплементарна нуклеотидной последовательности, расположенной в ORF X гена ВГВ).

**[0365]** В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два агента РНКи против ВГВ вводят в количестве около 5-1000 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два агента РНКи против ВГВ вводят в количестве около 5-25 мг, около 25-50 мг, около 50-75 мг, около 75-100 мг, около 100-125 мг, около 125-150 мг, около 150-175 мг, около 175-200 мг, около 200-225 мг, около 225-250 мг, около 250-275 мг, около 275-300 мг, около 300-325 мг, около 325-350 мг, около 350-375 мг, около 375-400 мг, около 400-425 мг, около 425-450 мг, около 450-475 мг,



около 475-500 мг, около 500-550 мг, около 550-600 мг, около 600-650 мг, около 650-700 мг, около 700-750 мг, около 750-800 мг, около 800-850 мг, около 850-900 мг, около 900-950 мг, около 950-1000 мг, около 5-50 мг, около 50-100 мг, около 100-200 мг, около 200-300 мг, около 300-400 мг, около 400-500 мг, около 500-750 мг, около 750-1000 мг, 25-100 мг, 50-150 мг, 100-200 мг, 150-250 мг, 200-300 мг, 300-400 мг, 25-200 мг или 200-400 мг за одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два агента РНКи против ВГВ вводят в количестве около 25 мг, около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 125 мг, около 150 мг, около 175 мг, около 200 мг, около 250 мг, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 450 мг, около 500 мг, около 600 мг, около 700 мг, около 800 мг, около 900 мг или около 1000 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два агента РНКи против ВГВ вводят в количестве около 25 мг, около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг или около 125 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два агента РНКи против ВГВ вводят в количестве около 35 мг, около 50 мг, около 100 мг, около 200 мг, около 300 мг или около 400 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два агента РНКи против ВГВ вводят в количестве около 40 мг, около 100 мг или около 200 мг на одно введение дозы.

**[0366]** В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два агента РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 1-10 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два агента РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 1-5 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два агента РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 1-1,5 мг/кг, около 1,5-2,0 мг/кг, около 2,0-2,5 мг/кг, около 2,5-3,0 мг/кг, около 3,0-3,5 мг/кг, около 3,5-4,0 мг/кг, около 4,0-4,5 мг/кг, около 4,5-5,0 мг/кг, около 5,0-5,5 мг/кг, около 5,5-6,0 мг/кг, около 6,0-6,5 мг/кг, около 6,5-7,0 мг/кг, около 7,0-7,5 мг/кг, около 7,5-8,0 мг/кг, около 8,0-8,5 мг/кг, около 8,5-9,0 мг/кг, около 9,0-9,5 мг/кг, около 9,5-10 мг/кг, около 1-2,5 мг/кг, около 2,5-5,0 мг/кг, около 5,0-7,5 мг/кг, около 7,5-10 мг/кг, около 1-5,0 мг/кг или около 5,0-10 мг/кг за одно введение дозы.

**[0367]** В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два агента РНКи против ВГВ вводят одновременно. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два агента РНКи против ВГВ вводят последовательно. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два агента РНКи против ВГВ вводят в виде одной композиции. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два агента РНКи против ВГВ вводят в виде двух или более отдельных композиций.

**[0368]** В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, предложены способы лечения или профилактики заболевания или симптомов, обусловленных ВГВ, у субъекта или ингибирования экспрессии одного или более генов ВГВ, включающие введение композиции, которые включают комбинацию одного агента РНКи против ВГВ, который нацелен на ORF S РНК ВГВ (т. е. имеет антисмысловую цепь, которая нацелена на транскрипты S (S, pre-S1 и pre-S2), прегеномную РНК (ядро и

полимераза) и прекоровые транскрипты (HBeAg) генома ВГВ) и один агент РНКи против ВГВ, который нацелен на ORF X РНК ВГВ (т. е. имеет антисмысловую цепь, которая нацелена на транскрипт X генома ВГВ, транскрипты S (S, pre-S1 и pre-S2), прегеномную РНК (сердцевина и полимераза) и прекоровые транскрипты (HBeAg) генома ВГВ). В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе композиции включают по меньшей мере один агент РНКи против ВГВ, который содержит последовательность, нацеленную на ORF S гена ВГВ, и второй агент РНКи против ВГВ, который содержит последовательность, нацеленную на ORF X гена ВГВ.

**[0369]** В некоторых вариантах осуществления два агента РНКи против ВГВ вводят в соотношении около 1:1, 2:1, 3:1, 4:1 или 5:1. В некоторых вариантах осуществления два агента РНКи против ВГВ вводят в соотношении около 2:1.

**[0370]** В некоторых вариантах осуществления два агента РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 5-1000 мг на одно введение дозы и в соотношении около 2:1, около 3:1, около 1:1, около 4:1, около 5:1 или около 1:2. В некоторых вариантах осуществления два агента РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 5-125 мг на одно введение дозы и в соотношении около 2:1, около 3:1, около 1:1, около 4:1, около 5:1 или около 1:2. В некоторых вариантах осуществления два агента РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 25-150 мг на одно введение дозы и в соотношении около 2:1, около 3:1, около 1:1, около 4:1, около 5:1 или около 1:2. В некоторых вариантах осуществления два агента РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 50-200 мг на одно введение дозы и в соотношении около 2:1, около 3:1, около 1:1, около 4:1, около 5:1 или около 1:2. В некоторых вариантах осуществления два агента РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 100-250 мг на одно введение дозы и в соотношении около 2:1, около 3:1, около 1:1, около 4:1, около 5:1 или около 1:2. В некоторых вариантах осуществления два агента РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 200-300 мг на одно введение дозы и в соотношении около 2:1, около 3:1, около 1:1, около 4:1, около 5:1 или около 1:2. В некоторых вариантах осуществления два агента РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 300-400 мг на одно введение дозы и в соотношении около 2:1, около 3:1, около 1:1, около 4:1, около 5:1 или около 1:2. В некоторых вариантах осуществления два агента РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 400-500 мг на одно введение дозы и в соотношении около 2:1, около 3:1, около 1:1, около 4:1, около 5:1 или около 1:2. В некоторых вариантах осуществления два агента РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 500-750 мг на одно введение дозы и в соотношении около 2:1, около 3:1, около 1:1, около 4:1, около 5:1 или около 1:2. В некоторых вариантах осуществления два агента РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 750-1000 мг на одно введение дозы и в соотношении около 2:1, около 3:1, около 1:1, около 4:1, около 5:1 или около 1:2. В некоторых вариантах осуществления два агента РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 25-125 мг на одно введение дозы и в соотношении около 2:1, около 3:1, около 1:1, около 4:1, около 5:1 или около 1:2. В некоторых вариантах



РНКи против ВГВ вводят с интервалами около 1-6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления агенты РНКи против ВГВ вводят с интервалами около 1 месяца, с интервалами около 2 месяцев, с интервалами около 3 месяцев, с интервалами около 4 месяцев, с интервалами около 5 месяцев или с интервалами около 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления агенты РНКи против ВГВ вводят с интервалами около 4 недель или с интервалами 1 месяц. В некоторых вариантах осуществления агенты РНКи против ВГВ вводят с интервалами около 7 суток, 14 суток, 21 суток или 28 суток. В некоторых вариантах осуществления агенты РНКи против ВГВ вводят с интервалами около 28 суток (т.е. один раз в 4 недели).

[0371] В другом аспекте способы, описанные в настоящем документе, включают введение одного или более агентов РНКи против ВГВ (*например*, двух или более) в течение периода времени около 1-12 месяцев или 1-18 недель. В некоторых вариантах осуществления агенты РНКи вводят в течение периода около 1-12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления агенты РНКи против ВГВ вводят в течение по меньшей мере около 1 месяцев, по меньшей мере около 2 месяцев, по меньшей мере около 3 месяцев, по меньшей мере около 4 месяцев, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев или по меньшей мере около 12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления агенты РНКи против ВГВ вводят в течение периода около 1-18 недель. В некоторых вариантах осуществления агенты РНКи против ВГВ вводят в течение по меньшей мере около 1 недели, по меньшей мере около 2 недель, по меньшей мере около 3 недель, по меньшей мере около 4 недель, по меньшей мере около 5 недель, по меньшей мере около 6 недель, по меньшей мере около 7 недель, по меньшей мере около 8 недель, по меньшей мере около 9 недель, по меньшей мере около 10 недель, по меньшей мере около 11 недель, по меньшей мере около 12 недель, по меньшей мере около 13 недель, по меньшей мере около 14 недель, по меньшей мере около 15 недель, по меньшей мере около 16 недель, по меньшей мере около 17 недель или по меньшей мере около 18 недель. В некоторых вариантах осуществления агенты РНКи против ВГВ вводят в течение периода времени около 12 недель или 3 месяцев.

[0372] В некоторых вариантах осуществления первый агент РНКи вводят в количестве около 3-650 мг на одно введение дозы, а второй агент РНКи вводят в количестве около 2-325 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления первый агент РНКи вводят в количестве около 35-265 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления первый агент РНКи вводят в количестве около 50-75 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления второй агент РНКи вводят в количестве около 20-125 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления второй агент РНКи вводят в количестве около 25-50 мг на одно введение дозы.

[0373] В некоторых вариантах осуществления два агента РНКи вводят в суммарной



осуществления доза первого агента РНКи составляет около 150 мг, а доза второго агента РНКи составляет около 50 мг в суммарной дозе около 200 мг. В одном варианте осуществления доза первого агента РНКи составляет около 225 мг, а доза второго агента РНКи составляет около 75 мг в суммарной дозе около 300 мг. В одном варианте осуществления доза первого агента РНКи составляет около 300 мг, а доза второго агента РНКи составляет около 100 мг в суммарной дозе около 400 мг.

**[0376]** В некоторых вариантах осуществления два агента РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 1-10 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления два агента РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 1-5 мг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления два агента РНКи против ВГВ вводят в суммарном количестве около 1-1,5 мг/кг, около 1,5-2,0 мг/кг, около 2,0-2,5 мг/кг, около 2,5-3,0 мг/кг, около 3,0-3,5 мг/кг, около 3,5-4,0 мг/кг, около 4,0-4,5 мг/кг, около 4,5-5,0 мг/кг, около 5,0-5,5 мг/кг, около 5,5-6,0 мг/кг, около 6,0-6,5 мг/кг, около 6,5-7,0 мг/кг, около 7,0-7,5 мг/кг, около 7,5-8,0 мг/кг, около 8,0-8,5 мг/кг, около 8,5-9,0 мг/кг, около 9,0-9,5 мг/кг, около 9,5-10 мг/кг, около 1-2,5 мг/кг, около 2,5-5,0 мг/кг, около 5,0-7,5 мг/кг, около 7,5-10 мг/кг, около 1-5,0 мг/кг или около 5,0-10 мг/кг за одно введение дозы.

**[0377]** В некоторых вариантах осуществления первый агент РНКи вводят в количестве около 0,6-7 мг/кг на одно введение дозы, а второй агент РНКи вводят в количестве около 0,3-5 мг/кг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления второй агент РНКи вводят в количестве около 0,5-2,5 мг/кг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления второй агент РНКи вводят в количестве около 0,3-1,5 мг/кг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления первый агент РНКи вводят в количестве около 0,6-5 мг/кг на одно введение дозы. В некоторых вариантах осуществления первый агент РНКи вводят в количестве около 1-2,5 мг/кг на одно введение дозы.

**[0378]** В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии гена и/или концентрация мРНК гена ВГВ у субъекта, которому вводят описанный агент РНКи против ВГВ, снижена на по меньшей мере около 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более 99% по отношению к субъекту до введения агента РНКи против ВГВ или к субъекту, не получающему агент РНКи против ВГВ. Уровень экспрессии генов и/или концентрация мРНК у субъекта может быть снижена в клетке, когорте клеток и/или ткани субъекта. В некоторых вариантах осуществления концентрация экспрессированного белка гена ВГВ у субъекта, которому вводили описанный агент РНКи против ВГВ, снижена на по меньшей мере около 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более 99% по отношению к субъекту до введения агента РНКи против ВГВ или к субъекту, не получающему агент РНКи против ВГВ. Концентрация белка у субъекта может быть снижена в клетке, когорте клеток, ткани, крови и/или другой жидкости субъекта. Например, в некоторых вариантах осуществления количество или концентрация поверхностного антигена гепатита В

(HBsAg) у субъекта, которому вводили описанный агент РНКи против ВГВ, снижена на по меньшей мере около 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более 99% по отношению к субъекту до введения агента РНКи против ВГВ или к субъекту, не получающему агент РНКи против ВГВ. В некоторых вариантах осуществления количество или концентрация е-антигена гепатита В (HBeAg) у субъекта, которому вводили описанный агент РНКи против ВГВ, снижена на по меньшей мере около 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более 99% по отношению к субъекту до введения агента РНКи против ВГВ или к субъекту, не получающему агент РНКи против ВГВ. В некоторых вариантах осуществления количество или сывороточная концентрация ДНК ВГВ у субъекта, которому вводили описанный агент РНКи против ВГВ, снижена на по меньшей мере около 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более 99% по отношению к субъекту до введения агента РНКи против ВГВ или к субъекту, не получающему агент РНКи против ВГВ. Уменьшение присутствия сывороточной концентрации ДНК ВГВ, экспрессии гена ВГВ, мРНК ВГВ или количеств или концентраций белка ВГВ можно оценивать способами, известными в данной области. Уменьшение или снижение количества или концентрации мРНК ВГВ, количества или концентрации экспрессированного белка и/или количества или сывороточной концентрации ДНК ВГВ обобщенно в настоящем документе называется уменьшением или снижением ВГВ или ингибированием или уменьшением экспрессии ВГВ.

#### **Клетки и ткани и не относящиеся к человеку организмы**

[0379] Рассматриваются клетки, ткани и не относящиеся к человеку организмы, которые включают в себя по меньшей мере один из агентов РНКи против ВГВ, описанных в настоящем документе. Клетка, ткань или не относящийся к человеку организм получают путем доставки агента РНКи в клетку, ткань или не относящийся к человеку организм.

[0380] Представленные выше варианты осуществления и элементы показаны вместе со следующими не имеющими ограничительного характера примерами.

#### **ПРИМЕРЫ**

##### ***Пример 1. Синтез агентов РНКи против ВГВ.***

[0381] Приведенные в таблице 5 дуплексы агентов РНКи против ВГВ синтезировали, как описано ниже.

[0382] А. *Синтез.* Кодировочные и антисмысловые цепи агентов РНКи против ВГВ синтезировали согласно амидофосфитному методу с использованием твердой фазы, применяемому при синтезе олигонуклеотидов. В зависимости от масштаба использовалось оборудование либо MerMade96E® (BioAutomation), либо MerMade12® (BioAutomation), либо OP Pilot 100 (GE Healthcare). Синтез проводили на твердой подложке, изготовленной из стекла с контролируемой пористостью (СКП, 500 Å или 600Å, производства Prime Synthesis, г. Астон, штат Пенсильвания, США). Все РНК и 2'-

модифицированные амидофосфиты были приобретены у Thermo Fisher Scientific (г. Милуоки, штат Висконсин, США). В частности, использовали следующие 2'-О-метиламидофосфиты: (5'-О-диметокситритил-N<sup>6</sup>-(бензоил)-2'-О-метиладенозин-3'-О-(2-цианоэтил-N, N-диизопропиламино)амидофосфит, 5'-О-диметокситритил-N<sup>4</sup>-(ацетил)-2'-О-метил-цитидин-3'-О-(2-цианоэтил-N, N-диизопропиламино)амидофосфит, (5'-О-диметокситритил-N<sup>2</sup>-(изобутирил)-2'-О-метил-гуанозин-3'-О-(2-цианоэтил-N, N-диизопропиламино)амидофосфит и 5'-О-диметокситритил-2'-О-метил-уридин-3'-О-(2-цианоэтил-N, N-диизопропиламино)амидофосфит. 2'-Дезокси-2'-фторамидофосфиты содержали те же защитные когорты, что и 2'-О-метиламидофосфиты. Лишенные азотистых оснований (3'-О-диметокситритил-2'-дезоксирибозо-5'-О-(2-цианоэтил-N, N-диизопропиламино) амидофосфиты приобретали в ChemGenes (г. Уилмингтон, штат Массачусетс, США). Содержащие нацеливающий лиганд амидофосфиты растворяли в безводном дихлорметане или безводном ацетонитриле (50 мМ), тогда как все остальные амидофосфиты растворяли в безводном ацетонитриле (50 мМ) и добавляли молекулярные сита (3 Å). В качестве активирующего раствора использовали 5-бензилтио-1Н-тетразол (ВТТ, 250 мМ в ацетонитриле) или 5-этилтио-1Н-тетразол (ЕТТ, 250 мМ в ацетонитриле). Значения продолжительности связывания составляла 12 мин (РНК), 15 мин (нацеливающий лиганд), 90 с (2'ОМе) и 60 с (2'F). Для введения фосфоротиоатных связей использовали 100 мМ раствор 3-фенил-1,2,4-диотиазолин-5-она (POS, приобретенного у PolyOrg, Inc., г. Леоминстер, штат Массачусетс, США) в безводном ацетонитриле.

**[0383]** *В. Отщепление и снятие защитной когорты со связанного с подложкой олигомера.* После завершения твердофазного синтеза высушенную твердую подложку в течение 1,5 часов при 30 °С обрабатывали 1 : 1 объемом 40% масс. раствора метиламина в воде и 28% масс. раствора гидроксида аммония (Aldrich). Раствор выпаривали и твердый остаток разводили в воде (см. ниже).

**[0384]** *С. Очистка.* Неочищенные олигомеры очищали методом анионообменной ВЭЖХ с использованием колонки TSKgel SuperQ 5PW 13 мкм и системы Shimadzu LC-8. Буферный раствор А (рН 9,0) состоял из 20 мМ трис, 5 мМ ЭДТА и содержал 20% ацетонитрила, буферный раствор В имел такой же состав, что и буферный раствор А, но с добавлением 1,5 М хлорида натрия. Были записаны УФ-спектры при 260 нм. Соответствующие фракции объединяли и анализировали методом эксклюзионной ВЭЖХ с использованием колонки производства XK 26/40 GE Healthcare, заполненной Sephadex G-25 с подвижным буферным раствором, состоящим из деионизированной (DI) воды или 100 мМ бикарбоната аммония (рН 6,7) и 20% ацетонитрила.

**[0385]** *Д. Отжиг.* Для получения агентов РНКи смешивали комплементарные нити объединением эквимольных растворов РНК (кодирующей и антисмысловой) в 1× фосфатно-солевом буферном растворе (Corning, Cellgro). Некоторые агенты РНКи лиофилизировали и хранили при температуре от -15 до -25 °С. Концентрацию дуплекса определяли, измеряя оптическое поглощение раствора на УФ-Вид спектрометре в 1× фосфатно-солевом буферном растворе. Затем для определения концентрации дуплекса



оптическое поглощение раствора при 260 нм умножали на коэффициент пересчета и коэффициент разбавления. Если не указано иное, все коэффициенты пересчета составляли 0,037 мг/(мл·см). Для некоторых экспериментов коэффициент пересчета рассчитывали на основе экспериментально определенного коэффициента экстинкции.

**Пример 2. Мышиная модель рВГВ.**

**[0386]** Самок мышей NOD.CB17-Prkdcid/NcrCrl (NOD-SCID) в возрасте от шести до восьми недель временно трансфицировали *in vivo* с помощью гидродинамической инъекции МС-ВГВ1.3 в хвостовую вену (Yang PL et al. Hydrodynamic injection of viral DNA: a mouse model of acute hepatitis B virus infection, *PNAS USA* 2002 Vol. 99: p. 13825-13830), проводимой за 30-45 дней до введения агента РНКи против ВГВ или контрольного препарата. МС-ВГВ1.3 представляет собой мини-кольцо на основе плазмиды, содержащее ту же терминально избыточную последовательность ВГВ1.3 вируса гепатита В человека, что и в плазмиде рВГВ1.3 и у трансгенных мышей ВГВ1.3.32 (№ доступа в GenBank V01460) (Guidotti LG et al., High-level hepatitis B virus replication in transgenic mice, *J Virol* 1995 Vol. 69, p6158-6169). Для создания модели рВГВ хронической инфекции ВГВ мышам в хвостовую вену вводили 5 или 10 мкг МС-ВГВ1.3 в растворе Рингера (в общем объеме 10% массы тела животного). Раствор вводили в течение 5-7 секунд через иглу калибра 27, как описано ранее (Zhang G et al., High levels of foreign gene expression in hepatocytes after tail vein injection of naked plasmid DNA. *Human Gene Therapy* 1999 Vol. 10, p1735-1737.). Перед введением указанного раствора (или в день 1 до введения, или в дни -1 и -2) методом ИФА измеряли уровни экспрессии поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) в сыворотке и группировали мышей в соответствии со средними уровнями экспрессии HBsAg.

**[0387]** *Анализы.* Концентрации HBsAg, HBeAg, ДНК ВГВ в сыворотке или РНК ВГВ в печени можно измерять в разное время до и после введения агентов РНКи против ВГВ. Уровни экспрессии ВГВ нормировали к уровням экспрессии до введения и по контрольным мышам, которым вводили фосфатно-солевой буферный раствор (PBS).

**[0388]** *i) Сбор сывороток.* Мышей анестезировали 2-3%-м изофлураном и из подчелюстной области отбирали пробы крови в пробирки для отделения сыворотки (Sarstedt AG & Co., г. Нюмбрехт, Германия). В течение 20 мин давали крови коагулировать при температуре окружающей среды. Для отделения сыворотки пробирки центрифугировали в течение 3 мин при  $8000 \times g$  и хранили при 4 °С.

**[0389]** *ii) Сывороточные концентрации поверхностного антигена гепатита В (HBsAg).* Сыворотку собирали и разбавляли в 10-8000 раз в PBS, содержащем 5% обезжиренного сухого молока. Вторичные стандартные образцы HBsAg, разведенные в растворе обезжиренного молока, получали из сыворотки мышей ICR (Harlan Sprague Dawley), трансфицированных 10 мкг плазмиды рRc/CMV HBs, экспрессирующей HBsAg (Aldevron, г. Фарго, штат Северная Дакота, США). Концентрации HBsAg определяли с помощью набора GS HBsAg EIA 3,0 (Bio Rad Laboratories, Inc., г. Редмонд, штат Вашингтон, США) в соответствии с описанием производителя. В качестве первичного

стандарта применяли рекомбинантный белок HBsAg, подтип ауw (Aldevron), также разбавленный в растворе обезжиренного молока в PBS.

[0390] Для учета снижения экспрессии МС-ВГВ1.3, не связанного с лечением, экспрессию HBsAg для каждого животного нормировали к контрольной группе мышей, которым инъецировали PBS. Сначала для определения соотношения экспрессии «нормированной к уровню до лечения», величину уровня HBsAg для каждого животного в данный момент времени делили на уровень экспрессии у этого животного до лечения. Затем экспрессию в конкретный момент времени нормировали к уровню контрольной группы делением соотношения «нормированная к уровню до лечения» для отдельного животного на среднее соотношение «нормированная к уровню до лечения» для всех мышей в контрольной группе, получавшей обычный PBS.

[0391] *iii) Сывороточные концентрации е-антигена гепатита В (HBeAg).* Определение HBeAg проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) согласно описанию производителя (DiaSorin) с использованием сыворотки, разведенной в 4-20 раз в 5%-м обезжиренном сухом молоке. Количественное определение антигена проводили в линейном диапазоне данного анализа по отношению к стандартному образцу белка HBeAg (Fitzgerald Industries International, № 30-AN18 по каталогу, г. Актон, штат Массачусетс, США).

[0392] Для учета снижения экспрессии МС-ВГВ1.3, не связанного с лечением, экспрессию HBeAg для каждого животного нормировали к контрольной группе мышей, которым инъецировали PBS. Для оценки концентрации HBeAg в сыворотке анализировали HBeAg из объединенной группы или подгруппы проб сыворотки. Сначала для определения соотношения экспрессии «нормированной к уровню до лечения» величину уровня HBeAg для каждой объединенной группы или подгруппы делили на уровень экспрессии в той же группе или подгруппе до лечения. Затем экспрессию в конкретный момент времени нормировали к уровню контрольной группы делением соотношения «нормированная к уровню до лечения» для группы или подгруппы на среднее соотношение «нормированная к уровню до лечения» для всех проб из контрольной группы, получавшей обычный PBS.

[0393] *iv) Сывороточные концентрации ДНК ВГВ.* Равные объемы сыворотки, полученные от мышей, в группе или подгруппе объединяли до конечного объема 100 мкл. ДНК из проб сыворотки выделяли с помощью набора QIAamp MinElute Virus Spin (Qiagen, г. Валенсия, штат Калифорния, США) в соответствии с инструкциями производителя. В каждую пробу добавляли стерильный 0,9%-й физиологический раствор до конечного объема 200 мкл. Пробы сыворотки добавляли в пробирки, содержащие буфер и протеазу. Добавляли РНК-носитель для облегчения выделения небольших количеств ДНК. В качестве контроля выделения добавляли 1 нг плазмидной ДНК рHCR/UbC-SEAP (Wooddell CI, et al. Long-term RNA interference from optimized siRNA expression constructs in adult mice. *Biochem Biophys Res Commun* (2005) 334, 117-127). После инкубации в течение 15 мин при 56 °С нуклеиновые кислоты осаждали из лизатов

этанолом и весь раствор наносили на колонку. После промывки пробы элюировали в 50 мкл буферного раствора AVE.

**[0394]** Число копий геномов ВГВ в ДНК, выделенной из сыворотки мышинной модели рВГВ, определяли посредством количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР). Плазмиду рSEAP-ВГВ353-777, кодирующую короткий сегмент генома ВГВ в пределах гена S (основания 353-777 последовательности с номером доступа V01460 в GenBank), использовали для создания стандартной логарифмической кривой, охватывающей шесть логарифмов. Исключали пробы с выделением ДНК менее 2 среднеквадратичных отклонений от среднего на основании результатов обнаружения рHCR/UbC-SEAP. Использовали химические праймеры и зонды TaqMan с фтором/ZEN/IBFQ.

**[0395]** Анализы кПЦР выполняли на системе ПЦР в реальном времени 7500 Fast или StepOne Plus (Life Technologies). Для оценки ДНК ВГВ в сыворотке ДНК выделяли посредством стадий одиночной или двойной очистки из объединенных проб сыворотки, полученных из группы. Количественные содержания ДНК ВГВ и выделение контрольной плазмиды определяли посредством реакций кПЦР, выполненных в трех повторениях. В каждую реакционную смесь включали пробы для количественного определения ВГВ и рHCR/UbC-SEAP.

**Пример 3. Агенты РНКи против ВГВ в мышинной модели рВГВ.**

**[0396]** Использовали мышиную модель рВГВ, описанную в примере 2 выше. В день 1 каждой мыши выполняли одну подкожную инъекцию 200 мкл фосфатно-солевого буферного раствора (PBS), содержащего 2 мг/кг (mpk) агента РНКи против ВГВ, или 200 мкл фосфатно-солевого буферного раствора без агента РНКи против ВГВ, применяемого в качестве контроля. Каждый из агентов РНКи против ВГВ включал в себя N-ацетилгалактозаминовые нацеливающие лиганды, конъюгированные с 5'-концом кодирующей цепи, как показано в таблицах 4 и 5. Исследуемые агенты РНКи против ВГВ включали в себя агенты, которые имеют номера дуплексов, показанные в таблице 7 ниже. Инъекции выполняли между кожей и мышцами (т. е. инъекции были подкожными) в ненапрянутую кожу в области шеи и плеч. Исследовали три (3) мыши в каждой группе (n=3).

**[0397]** Сыворотку собирали на день 8, 15, 22 и 29 и определяли сывороточные концентрации поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) в соответствии с процедурой, приведенной выше в примере 2. Данные эксперимента показаны в следующей таблице.

**Таблица 7.** Средние концентрации HBsAg, нормированные к уровню до лечения и контролю PBS, у мышей с рВГВ после введения агентов РНКи против ВГВ из примера 3 (среднеквадратичное отклонение показано в виде (+/-)).

Группа	День 8	День 15	День 22	День 29
PBS	1,000 ± 0,185	1,000 ± 0,288	1,000 ± 0,540	1,000 ± 0,326
AD04178	0,164 ± 0,043	0,206 ± 0,044	0,293 ± 0,050	0,348 ± 0,099

AD04579	0,083 ± 0,028	0,099 ± 0,022	0,112 ± 0,022	0,138 ± 0,056
AD04580	0,048 ± 0,007	0,073 ± 0,012	0,085 ± 0,012	0,126 ± 0,014
AD04570	0,241 ± 0,076	0,294 ± 0,071	0,276 ± 0,068	0,474 ± 0,092
AD04572	0,190 ± 0,040	0,279 ± 0,011	0,323 ± 0,049	0,441 ± 0,046
AD04573	0,333 ± 0,143	0,505 ± 0,106	0,361 ± 0,060	0,444 ± 0,068
AD04574	0,291 ± 0,032	0,650 ± 0,056	0,388 ± 0,048	0,485 ± 0,070
AD04575	0,397 ± 0,189	0,514 ± 0,234	0,574 ± 0,204	0,689 ± 0,207
AD04419	0,262 ± 0,038	0,174 ± 0,042	0,258 ± 0,064	0,311 ± 0,089
AD04578	0,210 ± 0,056	0,235 ± 0,033	0,298 ± 0,035	0,336 ± 0,049

**[0398]** Каждый из агентов РНКи AD04178, AD04579, AD04580, AD04570, AD04572, AD04573, AD04574, AD04575, AD04419 и AD04578 был сконструирован таким образом, чтобы его последовательности антисмысловой цепи были по меньшей мере частично комплементарны открытой рамке считывания X в положениях 1781-1789 генома ВГВ, показанного в таблицах 1 и 2 выше. Каждый из агентов РНКи против ВГВ показал существенное снижение HBsAg по сравнению с контролем PBS во всех отмеченных моментах времени. Например, AD04580 показал снижение концентраций s-антигена более чем на 95% на день 8 (концентрация HBsAg  $0,048 \pm 0,007$ ) после нормирования к уровню до лечения и контролю PBS.

**[0399]** Кроме того, сывороточные концентрации ДНК ВГВ определяли для групп, получавших PBS, AD04579 и AD04580, из проб сывороток, собранных на день 8, 15, 22, 29, 36, 43 и 50, в соответствии с процедурой, приведенной выше в примере 2. Сыворотку из каждой группы объединяли, а впоследствии из сыворотки выделяли ДНК в двух повторениях. Данные представлены в следующей таблице.

**Таблица 8.** Средние сывороточные концентрации ДНК ВГВ, нормированные к уровню до лечения и контролю PBS, у мышей рВГВ после введения агентов РНКи против ВГВ из примера 3 (среднеквадратичное отклонение показано в виде (+/-)).

Группа	День 8	День 15	День 22	День 29
PBS	$1,0000 \pm 0,1185$	1,0000 ± 0,0591	1,0000 ± 0,0322	$1,0000 \pm 0,0597$
AD04579	$0,1541 \pm 0,0070$	0,1776 ± 0,0027	0,1810 ± 0,0450	$0,3738 \pm 0,0302$
AD04580	$0,0921 \pm 0,0253$	0,0869 ± 0,0117	0,1444 ± 0,0755	$0,0950 \pm 0,0026$
Группа	День 36	День 43	День 50	
PBS	$1,0000 \pm 0,1625$	1,0000 ±	1,0000 ±	

		0,0055	0,1484
AD04579	0,9670 ± 0,1247	0,7643 ± 0,1334	0,6299 ± 0,1319
AD04580	0,4949 ± 0,0096	0,4350 ± 0,0344	0,6819 ± 0,0266

[0400] Данные, представленные в таблице 8, показывают, что оба исследованных агента РНКи обеспечивали существенное снижение концентраций ДНК ВГВ по сравнению с группой PBS, причем AD04580 приводил к снижению, немного превышающему 1 логарифм в самой низкой точке (например, средняя сывороточная концентрация ДНК на день 15 составляла  $0,0869 \pm 0,0117$ ).

**Пример 4. Агенты РНКи против ВГВ в мышинной модели рВГВ.**

[0401] Использовали мышиную модель рВГВ, описанную в примере 2 выше. В день 1 каждой мыши подкожно вводили 200 мкл фосфатно-солевого буферного раствора, содержащего 2 мг/кг (mpk) агента РНКи против ВГВ, или 200 мкл фосфатно-солевого буферного раствора без агента РНКи против ВГВ, применяемого в качестве контроля. Каждый из агентов РНКи против ВГВ включал в себя N-ацетилгалактозаминовые нацеливающие лиганды, конъюгированные с 5'-концом кодирующей цепи, как показано в таблицах 4 и 5. В состав вводимых агентов РНКи против ВГВ входили агенты, перечисленные ниже в таблице 9. Инъекции выполняли между кожей и мышцами (т. е. инъекции были подкожными) в ненатянутую кожу в области шеи и плеч. Исследовали три (3) мыши в каждой группе (n=3).

[0402] Сыворотку собирали на день 8, 15, 22 и 29 и определяли сывороточные концентрации поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) в соответствии с процедурой, приведенной выше в примере 2. Данные эксперимента показаны в следующей таблице.

**Таблица 9.** Средние концентрации HBsAg, нормированные к уровню до лечения и контролю PBS, у мышей рВГВ после введения агентов РНКи против ВГВ из примера 4 (среднеквадратичное отклонение показано в виде (+/-)).

Группа	День 8	День 15	День 22	День 29
PBS	1,000 ± 0,085	1,000 ± 0,235	1,000 ± 0,171	1,000 ± 0,099
AD04010	0,229 ± 0,141	0,165 ± 0,091	0,142 ± 0,085	0,116 ± 0,076
AD04581	0,379 ± 0,042	0,221 ± 0,066	0,135 ± 0,040	0,112 ± 0,050
AD04591	0,285 ± 0,101	0,145 ± 0,064	0,086 ± 0,024	0,081 ± 0,026
AD04434	0,295 ± 0,041	0,191 ± 0,008	0,147 ± 0,016	0,187 ± 0,049
AD04583	0,488 ± 0,018	0,545 ± 0,037	0,511 ± 0,086	0,663 ± 0,112
AD04584	0,392 ± 0,136	0,337 ± 0,073	0,364 ± 0,075	0,515 ± 0,155
AD04585	0,099 ± 0,016	0,042 ± 0,014	0,030 ± 0,009	0,044 ± 0,014
AD04586	0,222 ± 0,056	0,107 ± 0,034	0,074 ± 0,016	0,106 ± 0,039

Группа	День 8	День 15	День 22	День 29
AD04588	0,255 ± 0,065	0,205 ± 0,021	0,185 ± 0,021	0,207 ± 0,024
AD04438	0,265 ± 0,106	0,113 ± 0,045	0,091 ± 0,031	0,130 ± 0,038

**[0403]** Агенты РНКи AD04010, AD04581, AD04591, AD04434, AD04583, AD04584, AD04585, AD04586, AD04588 и AD04438 были сконструированы таким образом, чтобы их последовательности антисмысловой цепи были по меньшей мере частично комплементарны открытой рамке считывания S в положениях 257-275 генома ВГВ, как показано в таблицах 1 и 2. Каждый из агентов РНКи против ВГВ, показанных в таблице 9 выше, демонстрировал существенное снижение НВsAg по сравнению с контролем (PBS) во всех отмеченных моментах времени. Например, AD04585 показывал снижение НВsAg на около 90% на день 8, снижение на 95% на день 15, снижение на 97% на день 22 и снижение на 95% на день 29.

**[0404]** Кроме того, сывороточные концентрации ДНК ВГВ определяли для групп, получавших PBS, AD04585 из проб сыворотки, собранных на день 8, 15, 22, 29, 36, 43 и 50, в соответствии с процедурой, приведенной выше в примере 2. Сыворотку из каждой группы объединяли, а впоследствии из сыворотки выделяли ДНК в двух повторениях. Данные представлены в следующей таблице.

**Таблица 10.** Средние сывороточные концентрации ДНК ВГВ, нормированные к уровню до лечения и контролю PBS, у мышей рВГВ после введения агентов РНКи против ВГВ из примера 4 (среднеквадратичное отклонение показано в виде (+/-)).

Группа	День 8	День 15	День 22	День 29
PBS	1,000 ± 0,248	1,000 ± 0,089	1,000 ± 0,195	1,000 ± 0,180
AD04585	0,901 ± 0,183	0,225 ± 0,003	0,187 ± 0,023	0,191 ± 0,004
Группа	День 36	День 43	День 50	
PBS	1,000 ± 0,018	1,000 ± 0,033	1,000 ± 0,778	
AD04585	0,209 ± 0,017	0,171 ± 0,019	0,305 ± 0,010	

**[0405]** Данные, представленные в таблице 10, указывают на то, что агент РНКи против ВГВ AD04585 приводил к снижению концентраций ДНК ВГВ по сравнению с группой, получавшей PBS.

**Пример 5. Ответ на лечение в зависимости от дозы и комбинации агентов РНКи против ВГВ в мышинной модели рВГВ.**

**[0406]** Использовали мышиную модель рВГВ, описанную в примере 2 выше. Мышей разделяли на различные группы, включая приведенные в таблице 11 ниже, и мышам выполняли подкожные инъекции объемом 200 мкл в соответствии с режимом дозирования, приведенным в таблице 11.

**Таблица 11.** Группы дозирования мышей рВГВ для примера 5.

Группа	Агент РНКи и доза	Режим дозирования
A	PBS (без агента РНКи)	Одиночная инъекция в день 1
B	3,0 мг/кг AD04585	Одиночная инъекция в день 1
C	3,0 мг/кг AD04585	Инъекция в день 1, день 8 и день 15 (т. е. три инъекции один раз в неделю)
D	3,0 мг/кг AD04580	Одиночная инъекция в день 1
E	3,0 мг/кг AD04580	Инъекция в день 1, день 8 и день 15 (т. е. три инъекции один раз в неделю)
F	1,0 мг/кг AD4585+1,0 мг/кг AD04580	Инъекция в день 1 и другая инъекция в день 22
G	1,0 мг/кг AD4585+1,0 мг/кг AD04580	Инъекция в день 1, день 8, день 15 и день 43
H	1,5 мг/кг AD4585+1,5 мг/кг AD04580	Инъекция в день 1, день 22 и день 43
I	1,5 мг/кг AD4585+1,5 мг/кг AD04580	Инъекция в день 1, день 8, день 15 и день 43

[0407] Каждой мыши подкожно вводили 200 мкл фосфатно-солевого буферного раствора, содержащего определенное количество агента (-ов) РНКи против ВГВ, или 200 мкл фосфатно-солевого буферного раствора без агента РНКи против ВГВ, как указано в таблице 11. Каждый из агентов РНКи против ВГВ включал в себя N-ацетилгалактозаминовые нацеливающие лиганды, конъюгированные с 5'-концом кодирующей цепи, как показано в таблицах 4 и 5. Инъекции выполняли между кожей и мышцами (т. е. инъекции были подкожными) в ненатянутую кожу в области шеи и плеч. Исследовали три (3) мыши в каждой группе (n=3).

[0408] Сыворотку собирали на день 8, день 15, день 22, день 29, день 36, день 43, день 50 и день 57 и определяли сывороточные концентрации поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) в соответствии с процедурой, приведенной выше в примере 2. Данные эксперимента показаны в следующей таблице.

**Таблица 12.** Средние концентрации HBsAg, нормированные к уровню до лечения и контролю PBS, у мышей с рВГВ после введения агентов РНКи против ВГВ из примера 5 (среднеквадратичное отклонение показано в виде (+/-)).

Группа	День 8	День 15	День 22	День 29
A	1,000 ± 0,162	1,000 ± 0,138	1,000 ± 0,083	1,000 ± 0,204
B	0,060 ± 0,015	0,010 ± 0,003	0,006 ± 0,002	0,007 ± 0,002
C	0,087 ± 0,014	0,004 ± 0,001	0,001 ± 0,0003	0,0002 ± 0,0001
D	0,026 ± 0,009	0,035 ± 0,013	0,037 ± 0,014	0,046 ± 0,006
E	0,023 ± 0,005	0,002 ± 0,001	0,001 ± 0,0003	0,001 ± 0,0004
F	0,063 ± 0,046	0,083 ± 0,051	0,086 ± 0,016	0,027 ± 0,006

G	0,062 ± 0,011	0,022 ± 0,008	0,009 ± 0,003	0,008 ± 0,002
H	0,055 ± 0,015	0,062 ± 0,002	0,072 ± 0,013	0,011 ± 0,001
I	0,031 ± 0,006	0,008 ± 0,001	0,003 ± 0,0004	0,003 ± 0,0003
<b>Группа</b>	<b>День 36</b>	<b>День 43</b>	<b>День 50</b>	<b>День 57</b>
A	1,000 ± 0,211	1,000 ± 0,189	1,000 ± 0,179	1,000 ± 0,062
B	0,013 ± 0,005	0,027 ± 0,004	0,026 ± 0,004	0,057 ± 0,012
C	0,001 ± 0,0002	0,002 ± 0,001	0,008 ± 0,004	0,020 ± 0,015
D	0,116 ± 0,019	0,214 ± 0,056	0,263 ± 0,046	0,404 ± 0,030
E	0,003 ± 0,0001	0,007 ± 0,001	0,012 ± 0,002	0,033 ± 0,011
F	0,029 ± 0,003	0,065 ± 0,005	0,064 ± 0,004	0,161 ± 0,033
G	0,014 ± 0,008	0,039 ± 0,011	0,018 ± 0,008	0,046 ± 0,008
H	0,017 ± 0,005	0,039 ± 0,008	0,007 ± 0,001	0,013 ± 0,003
I	0,007 ± 0,001	0,020 ± 0,002	0,005 ± 0,001	0,011 ± 0,002

**[0409]** Каждый из агентов РНКи против ВГВ AD04580 и AD04585 индивидуально приводил к снижению HBsAg по сравнению с контролем PBS во всех отмеченных моментах времени. Кроме того, комбинированное лечение AD04585 и AD04580, которое, как отмечалось в примерах выше, нацелено на разные области генома ВГВ, также приводило к снижению HBsAg по сравнению с контролем PBS во всех отмеченных моментах времени.

**[0410]** Кроме того, сывороточные концентрации ДНК ВГВ определяли для каждой из групп, приведенных в таблице 11, в пробах сыворотки, собранных на день 8, 15, 22, 29 и 36, в соответствии с процедурой, приведенной выше в примере 2. Сыворотку из каждой группы объединяли, а впоследствии из сыворотки выделяли ДНК в двух реакционных смесях. Данные представлены в следующей таблице.

**Таблица 13.** Средние сывороточные концентрации ДНК ВГВ, нормированные к уровню до лечения и контролю PBS, у мышей рВГВ после введения агентов РНКи против ВГВ из примера 5 (среднеквадратичное отклонение показано в виде (+/-)).

<b>Группа</b>	<b>День 8</b>	<b>День 15</b>	<b>День 22</b>	<b>День 29</b>
A	1,000 ± 0,063	1,000 ± 0,059	1,000 ± 0,372	1,000 ± 0,237
B	0,267 ± 0,003	0,043 ± 0,016	0,038 ± 0,008	0,044 ± 0,004
C	0,236 ± 0,016	0,023 ± 0,001	0,004 ± 0,001	0,002 ± 0,000
D	0,058 ± 0,016	0,085 ± 0,017	0,252 ± 0,071	0,217 ± 0,009
E	0,056 ± 0,002	0,0009 ± 0,0004	0,0005 ± 0,0002	0,003 ± 0,002
F	0,298 ± 0,013	0,351 ± 0,032	0,823 ± 0,127	0,217 ± 0,007
G	0,276 ± 0,035	0,112 ± 0,020	0,061 ± 0,002	0,073 ± 0,002



Н	0,232 ± 0,012	0,213 ± 0,028	0,403 ± 0,047	0,079 ± 0,005
І	0,092 ± 0,026	0,055 ± 0,000	0,002 ± 0,003	0,010 ± 0,004
<b>Группа</b>				
<b>День 36</b>				
А	1,000 ± 0,024			
В	0,046 ± 0,007			
С	0,003 ± 0,000			
Д	0,319 ± 0,034			
Е	0,002 ± 0,000			
Ф	0,122 ± 0,004			
Г	0,047 ± 0,006			
Н	0,056 ± 0,003			
І	0,021 ± 0,007			

[0411] Данные, представленные в таблице 13, указывают на то, что исследованные агенты РНКи, как индивидуально, так и в комбинации, обеспечивали снижение концентраций ДНК ВГВ по сравнению с группой, получавшей PBS. Повторное дозирование или увеличение количества дозы приводило к дополнительным снижениям ДНК ВГВ.

**Пример 6. Агенты РНКи против ВГВ у мышей рВГВ: исследования ответа в зависимости от дозы и комбинированного лечения.**

[0412] Использовали мышиную модель рВГВ, описанную в примере 2 выше. Мышей разделяли на различные группы, как указано в таблице 14 ниже, и каждой мыши выполняли одну подкожную инъекцию объемом 200 мкл в соответствии с режимом дозирования, приведенным в таблице 14.

**Таблица 14. Группы дозирования мышей рВГВ для примера 6.**

Группа	Агент РНКи и доза	Режим дозирования
А	PBS (без агента РНКи)	Одиночная инъекция в день 1
В	4,0 мг/кг AD04981	Одиночная инъекция в день 1
С	1,0 мг/кг AD04981	Одиночная инъекция в день 1
Д	2,0 мг/кг AD04981	Одиночная инъекция в день 1
Е	1,0 мг/кг AD04963	Одиночная инъекция в день 1
Ф	2,0 мг/кг AD04963	Одиночная инъекция в день 1
Г	3,0 мг/кг AD04872	Одиночная инъекция в день 1
Н	3,0 мг/кг AD04872+1,0 мг/кг AD04981	Одиночная инъекция в день 1
І	3,0 мг/кг AD04872+1,0 мг/кг AD04963	Одиночная инъекция в день 1
Ј	3,0 мг/кг AD04872+2,0 мг/кг AD04981	Одиночная инъекция в день 1

**[0413]** Каждой мыши подкожно вводили 200 мкл фосфатно-солевого буферного раствора, содержащего определенное количество агента (-ов) РНКи против ВГВ, или 200 мкл фосфатно-солевого буферного раствора без агента РНКи против ВГВ, как указано в таблице 14. Каждый из агентов РНКи против ВГВ включал в себя N-ацетилгалактозаминовые нацеливающие лиганды, конъюгированные с 5'-концом кодирующей цепи, как показано в таблицах 4 и 5. Инъекции выполняли между кожей и мышцами (т. е. инъекции были подкожными) в ненатянутую кожу в области шеи и плеч. Исследовали три (3) мыши в каждой группе (n=3).

**[0414]** Сыворотку собирали за 1 день до введения, а затем на день 8, день 15, день 22, день 29 и день 36 определяли сывороточные концентрации HBsAg в соответствии с процедурой, приведенной выше в примере 2. Данные эксперимента показаны в следующей таблице 15, где средние значения HBsAg отражают нормированные средние значения HBsAg.

**Таблица 15.** Средние концентрации HBsAg, нормированные к уровню до лечения и контролю PBS, у мышей с рВГВ после введения агентов РНКи против ВГВ из примера 6 (среднеквадратичное отклонение показано в виде (+/-)).

Группа	День 8	День 15	День 22
A	1,000 ± 0,068	1,000 ± 0,183	1,000 ± 0,181
B	0,085 ± 0,020	0,068 ± 0,005	0,089 ± 0,014
C	0,283 ± 0,039	0,343 ± 0,055	0,436 ± 0,004
D	0,161 ± 0,052	0,137 ± 0,036	0,190 ± 0,068
E	0,182 ± 0,040	0,233 ± 0,023	0,436 ± 0,029
F	0,078 ± 0,024	0,093 ± 0,015	0,167 ± 0,028
G	0,066 ± 0,030	0,013 ± 0,002	0,010 ± 0,002
H	0,033 ± 0,012	0,016 ± 0,005	0,020 ± 0,005
I	0,040 ± 0,011	0,028 ± 0,003	0,032 ± 0,007
J	0,035 ± 0,010	0,019 ± 0,002	0,021 ± 0,001
<b>Группа</b>			
	<b>День 29</b>	<b>День 36</b>	
A	1,000 ± 0,032	1,000 ± 0,141	
B	0,148 ± 0,016	0,194 ± 0,047	
C	0,622 ± 0,041	0,741 ± 0,132	
D	0,234 ± 0,055	0,280 ± 0,071	
E	0,623 ± 0,116	0,782 ± 0,114	
F	0,259 ± 0,014	0,368 ± 0,068	
G	0,010 ± 0,003	0,009 ± 0,004	

Н	0,022 ± 0,005	0,024 ± 0,009
І	0,065 ± 0,014	0,087 ± 0,015
Ј	0,031 ± 0,0001	0,044 ± 0,002

**[0415]** Исследованные агенты РНКи против ВГВ приводили к снижению HBsAg по сравнению с контролем PBS во всех отмеченных моментах времени. Кроме того, комбинированное лечение AD04872 (который включает в себя последовательность антисмысловой цепи, которая по меньшей мере частично комплементарна ORF S в положениях 261-279 генома ВГВ, как показано в таблицах 1 и 2) и одним из AD04981 или AD04963 (оба из которых включают в себя последовательности антисмысловой цепи, которые по меньшей мере частично комплементарны ORF X в положениях 1781-1799 генома ВГВ, как показано в таблицах 1 и 2), которое показано в группах Н, І и Ј примера 6, демонстрирует, что комбинированное лечение двумя агентами РНКи, один из которых нацелен на ORF S, а другой - на ORF X генома ВГВ, аналогичным образом приводило к снижению HBsAg по сравнению с контролем PBS во всех отмеченных моментах времени.

**[0416]** Кроме того, также оценивали сывороточные концентрации е-антигена гепатита В (HBeAg). Сначала объединяли пробы от мышей в каждой соответствующей группе, а полученные образцы сыворотки анализировали в один прием. Данные эксперимента показаны в следующей таблице.

**Таблица 16.** Средние концентрации HBeAg, нормированные к уровню до лечения и контролю PBS, у мышей рВГВ после введения агентов РНКи против ВГВ из примера 6.

Группа	День 8	День 15	День 22	День 29	День 36
А	1,000	1,000	1,000	0,183	1,000
В	0,138	0,180	0,274	0,005	0,089
С	0,316	0,376	0,588	0,055	0,436
D	0,167	0,250	0,262	0,036	0,190
Е	0,301	0,327	0,447	0,023	0,436
F	0,167	0,172	0,305	0,015	0,167
G	0,275	0,135	0,158	0,002	0,010
Н	0,080	0,053	0,094	0,005	0,020
І	0,165	0,124	0,185	0,003	0,032
Ј	0,120	0,057	0,101	0,002	0,021

**[0417]** Как показано в таблице 16, комбинация AD04872 (который нацелен на ORF S генома ВГВ) и одного из AD04981 или AD04963 (оба из которых нацелены на ORF X генома ВГВ) показала дополнительное снижение концентраций HBeAg по сравнению с введением только AD04872.

**Пример 7.** *Агенты РНКи против ВГВ у мышей рВГВ: дополнительные исследования ответа в зависимости от дозы и комбинированного лечения.*

[0418] Использовали мышиную модель рВГВ, описанную в примере 2 выше. Мышей разделяли на различные группы, как указано в таблице 17 ниже, и каждой мыши выполняли одну подкожную инъекцию объемом 200 мкл в соответствии с режимом дозирования, приведенным в таблице 17.

**Таблица 17.** Группы дозирования мышей рВГВ для примера 7.

Группа	Агент РНКи и доза	Режим дозирования
A	PBS (без агента РНКи)	Одиночная инъекция в день 1
B	4,0 мг/кг AD04776	Одиночная инъекция в день 1
C	1,0 мг/кг AD04982	Одиночная инъекция в день 1
D	2,0 мг/кг AD04982	Одиночная инъекция в день 1
E	1,0 мг/кг AD04776	Одиночная инъекция в день 1
F	2,0 мг/кг AD04776	Одиночная инъекция в день 1
G	3,0 мг/кг AD04872	Одиночная инъекция в день 1
H	3,0 мг/кг AD04872+1,0 мг/кг AD04982	Одиночная инъекция в день 1
I	3,0 мг/кг AD04872+2,0 мг/кг AD04982	Одиночная инъекция в день 1

[0419] Каждой мыши подкожно вводили 200 мкл фосфатно-солевого буферного раствора, содержащего определенное количество агента (-ов) РНКи против ВГВ, или 200 мкл фосфатно-солевого буферного раствора без агента РНКи против ВГВ, как указано в таблице 17. Каждый из агентов РНКи против ВГВ включал в себя N-ацетилгалактозаминовые нацеливающие лиганды, конъюгированные с 5'-концом кодирующей цепи, как показано в таблицах 4 и 5. Инъекции выполняли между кожей и мышцами (т. е. инъекции были подкожными) в ненатянутую кожу в области шеи и плеч. Четыре (4) мыши в каждой группе исследовали в день -1 и день 8 (n=4), а затем одну мышь из каждой группы умерщвляли для гистологической оценки. Исследовали три (3) мыши в каждой группе в день 22 и день 29 (n=3).

[0420] Сыворотку собирали в день -1 до введения, а затем в день 8, день 15, день 22 и день 29, и определяли сывороточные концентрации поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) в соответствии с процедурой, приведенной выше в примере 2. Данные эксперимента показаны в следующей таблице 18.

**Таблица 18.** Средние концентрации HBsAg, нормированные к уровню до лечения (день -1) и контролю PBS, у мышей рВГВ после введения агентов РНКи против ВГВ из примера 7 (среднеквадратичное отклонение показано в виде (+/-)).

Группа	День 8	День 15	День 22	День 29
A	1,000 ± 0,347	1,000 ± 0,278	1,000 ± 0,194	1,000 ± 0,318
B	0,117 ± 0,069	0,085 ± 0,039	0,148 ± 0,045	0,198 ± 0,049
C	0,519 ± 0,058	0,375 ± 0,012	0,422 ± 0,046	0,525 ± 0,037
D	0,342 ± 0,062	0,255 ± 0,046	0,272 ± 0,122	0,314 ± 0,068

E	0,279 ± 0,057	0,245 ± 0,032	0,374 ± 0,121	0,304 ± 0,035
F	0,224 ± 0,018	0,161 ± 0,009	0,310 ± 0,016	0,482 ± 0,053
G	0,029 ± 0,010	0,005 ± 0,001	0,004 ± 0,001	0,006 ± 0,001
H	0,016 ± 0,005	0,004 ± 0,001	0,010 ± 0,006	0,015 ± 0,008
I	0,026 ± 0,012	0,008 ± 0,001	0,010 ± 0,002	0,015 ± 0,005

**[0421]** Исследованные агенты РНКи против ВГВ приводили к снижению HBeAg по сравнению с контролем PBS во всех отмеченных моментах времени.

**[0422]** Кроме того, также оценивали сывороточные концентрации е-антигена гепатита В (HBeAg). Сначала объединяли пробы от мышей в каждой соответствующей группе, а полученные образцы сыворотки анализировали в один прием. Данные эксперимента показаны в следующей таблице.

**Таблица 19.** Средние концентрации HBeAg, нормированные к уровню до лечения и контролю PBS, у мышей рВГВ после введения агентов РНКи против ВГВ из примера 7.

Группа	День 8	День 15	День 22	День 29	День 36
A	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
B	0,193	0,213	0,260	0,307	0,464
C	0,471	0,424	0,562	0,513	0,705
D	0,335	0,310	0,411	0,442	0,500
E	0,381	0,368	0,355	0,564	0,483
F	0,275	0,255	0,370	0,495	0,449
G	0,323	0,218	0,205	0,250	0,190
H	0,124	0,102	0,099	0,156	0,156
I	0,081	0,059	0,045	0,063	0,086

**Таблица 19-1.** Среднее кратное снижение HBeAg, нормированное к уровню до лечения и контролю PBS, у мышей рВГВ после введения агентов РНКи против ВГВ из примера 7.

Группа	День 8 (крат-ность KD)	День 15 (крат-ность KD)	День 22 (крат-ность KD)	День 29 (крат-ность KD)	День 36 (крат-ность KD)
A	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
B	5,2	4,7	3,8	3,3	2,2
C	2,1	2,4	1,8	2,0	1,4
D	3,0	3,2	2,4	2,3	2,0
E	2,6	2,7	2,8	1,8	2,1
F	3,6	3,9	2,7	2,0	2,2
G	3,1	4,6	4,9	4,0	5,3

Н	8,1	9,8	10,1	6,4	6,4
I	12,3	17,0	22,3	15,7	11,6

**[0423]** В таблице 19-1 представлено соотношение кратности снижения HBeAg по сравнению с контролем, которое рассчитывается как нормированная концентрация HBeAg в контрольной группе (PBS) / нормированная концентрация HBeAg в соответствующей группе с агентом (-ами) РНКи (т. е. 1,000/концентрация HBeAg). Данные в таблице 19-1 указывают на то, что комбинация AD04872 (который, как отмечено выше, включает в себя последовательность антисмысловой цепи, которая по меньшей мере частично комплементарна ORF S в положениях 261-279 генома ВГВ) с AD04982 (который включает в себя последовательность антисмысловой цепи, которая по меньшей мере частично комплементарна ORF X в положениях 1781-1799 генома ВГВ) приводила к дополнительному снижению концентраций HBeAg по сравнению с введением только отдельных агентов РНКи (см., например, таблицы 19 и 19-1, группы Н и I). Дополнительно данные из этого примера также показывают, что комбинация AD04872 с AD04982 приводила к кратному снижению HBeAg, превышающему сумму кратных снижений HBeAg, наблюдаемых при введении AD04872 и AD04982 по отдельности. Например, в группе I (которой вводили 3,0 мг/кг AD04872+2,0 мг/кг AD04982) происходило снижение HBeAg на день 15 в 17,0 раз, что больше суммы кратного снижения в группе G (3,0 мг/кг AD04872), которое составляло 4,6, и кратного снижения в группе D (2,0 мг/кг AD04982), которое составляло 3,2.

**[0424]** Дополнительно сывороточные концентрации ДНК ВГВ определяли для каждой из групп, приведенных в таблице 17, в пробах сыворотки, собранных в дни -1, 8, 15, 22, 29 и 36, в соответствии с процедурой, приведенной выше в примере 2. Сывороточную ДНК ВГВ выделяли у каждого животного в каждый момент времени. Данные представлены в следующей таблице.

**Таблица 20.** Средние сывороточные концентрации ДНК ВГВ, нормированные к уровню до лечения и контролю PBS, у мышей рВГВ после введения агентов РНКи против ВГВ из примера 7 (среднеквадратичное отклонение показано в виде (+/-)).

Группа	День 8	День 15	День 22	День 29
A	1,000 ± 0,493	1,000 ± 0,358	1,000 ± 0,424	1,000 ± 0,387
B	0,224 ± 0,150	0,263 ± 0,185	0,335 ± 0,204	0,449 ± 0,108
C	0,358 ± 0,207	0,428 ± 0,073	0,433 ± 0,220	0,474 ± 0,090
D	0,516 ± 0,163	0,523 ± 0,264	0,244 ± 0,123	0,241 ± 0,085
E	0,601 ± 0,388	0,319 ± 0,125	0,279 ± 0,138	0,506 ± 0,525
F	0,363 ± 0,128	0,374 ± 0,197	0,275 ± 0,146	0,385 ± 0,141
G	0,071 ± 0,032	0,022 ± 0,009	0,015 ± 0,015	0,025 ± 0,005
H	0,069 ± 0,070	0,018 ± 0,014	0,019 ± 0,020	0,022 ± 0,001
I	0,044 ± 0,024	0,033 ± 0,016	0,017 ± 0,012	0,022 ± 0,014

Группа	День 36
A	1,000 ± 0,326
B	0,603 ± 0,068
C	0,509 ± 0,163
D	0,543 ± 0,079
E	0,444 ± 0,407
F	0,721 ± 0,043
G	0,058 ± 0,030
H	0,047 ± 0,021
I	0,058 ± 0,051

[0425] Данные, представленные в таблице 20, показывают, что исследованные агенты РНКи, как по отдельности, так и в комбинации, приводили к снижению концентраций ДНК ВГВ по сравнению с получавшей PBS группой, и дополнительно показывают, что комбинация AD04872 (которая нацелена на ORF S) и AD04982 (которая нацелена на ORF X) снижает сывороточную концентрацию ДНК ВГВ в той же степени, что и аналогичное количество только AD04872.

**Пример 8. Агенты РНКи против ВГВ у мышей рВГВ: дальнейшие исследования ответа в зависимости от дозы и комбинированного лечения.**

[0426] Использовали мышиную модель рВГВ, описанную в примере 2 выше. Мышей разделяли на различные группы, как указано в таблице 21 ниже, и каждой мыши выполняли одну подкожную инъекцию объемом 200 мкл в соответствии с режимом дозирования, приведенным в таблице 21.

**Таблица 21. Группы дозирования мышей рВГВ для примера 8.**

Группа	Агент РНКи и доза	Режим дозирования	Число животных (n)
1	PBS (без агента РНКи)	Одиночная инъекция в день 1	4
2A	4,0 мг/кг AD04872+1,0 мг/кг AD05070	Одиночная инъекция в день 1	4
2B	4,0 мг/кг AD04872+1,0 мг/кг AD05070	Одиночная инъекция в день 1	4
3A	3,3 мг/кг AD04872+1,7 мг/кг AD05070	Одиночная инъекция в день 1	4
3B	3,3 мг/кг AD04872+1,7 мг/кг AD05070	Одиночная инъекция в день 1	4
4A	3,2 мг/кг AD04872+0,8 мг/кг AD05070	Одиночная инъекция в день 1	4

4B	3,2 мг/кг AD04872+0,8 мг/кг AD05070	Одиночная инъекция в день 1	4
5A	2,7 мг/кг AD04872+1,3 мг/кг AD05070	Одиночная инъекция в день 1	4
5B	2,7 мг/кг AD04872+1,3 мг/кг AD05070	Одиночная инъекция в день 1	4
6A	4,0 мг/кг AD05070	Одиночная инъекция в день 1	4
6B	4,0 мг/кг AD05070	Одиночная инъекция в день 1	4
7A	1,7 мг/кг AD05070	Одиночная инъекция в день 1	4
7B	1,7 мг/кг AD05070	Одиночная инъекция в день 1	4
8A	0,8 мг/кг AD05070	Одиночная инъекция в день 1	4
8B	0,8 мг/кг AD05070	Одиночная инъекция в день 1	4
9	1,7 мг/кг AD05148	Одиночная инъекция в день 1	4
10	2,7 мг/кг AD04872	Одиночная инъекция в день 1	3
11	1,7 мг/кг AD05147	Одиночная инъекция в день 1	3
12	4,0 мг/кг AD04872	Одиночная инъекция в день 1	3
13	1,7 мг/кг AD05149	Одиночная инъекция в день 1	3

**[0427]** Кроме того, планируется умерщвление мышей согласно следующему графику:

- День 11: Умерщвление 2 мышей из групп 2A, 3A, 4A, 5A, 6A, 7A и 8A и умерщвление одной мыши из группы 9.
- День 14: Умерщвление 2 мышей из групп 2A, 3A, 4A, 5A, 6A, 7A и 8A.
- День 21: Умерщвление 2 мышей из групп 2B, 3B, 4B, 5B, 6B, 7B и 8B.
- День 28: Умерщвление 2 мышей из групп 1, 2B, 3B, 4B, 5B, 6B, 7B и 8B и всех мышей (4) из групп 10 и 12.

**[0428]** Каждой мышце подкожно вводили 200 мкл фосфатно-солевого буферного раствора, содержащего определенное количество агента (-ов) РНКи против ВГВ, или 200 мкл фосфатно-солевого буферного раствора без агента РНКи против ВГВ, как указано в таблице 21. Каждый из агентов РНКи против ВГВ включал в себя N-ацетилгалактозаминовые нацеливающие лиганды, конъюгированные с 5'-концом кодирующей цепи, как показано в таблицах 4 и 5. Инъекции выполняли между кожей и мышцами (т. е. инъекции были подкожными) в ненатянутую кожу в области шеи и плеч. Как показано в таблице 14 выше, исследовали четыре (4) мыши в каждой группе (n=4), за исключением групп 10, 11, 12 и 13, в которых исследовали три мыши (n=3).

**[0429]** Сыворотку собирали в день -1 до введения и в дни 8, 14, 21 и 28, и определяли сывороточные концентрации поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) в соответствии с процедурой, приведенной выше в примере 2. Данные эксперимента



показаны в следующей таблице.

**Таблица 22.** Средние концентрации HBsAg, нормированные к уровню до лечения и контролю PBS, у мышей с рВГВ после введения агентов РНКи против ВГВ из примера 8 (среднеквадратичное отклонение показано в виде (+/-)).

Номер группы	День 8	День 14	День 21	День 28
1	1,000 ± 0,089	1,000 ± 0,087	1,000 ± 0,132	1,000 ± 0,138
2A	0,009 ± 0,003	0,005 ± 0,001		
2B	0,006 ± 0,003	0,002 ± 0,001	0,004 ± 0,001	0,005 ± 0,001
3A	0,032 ± 0,021	0,009 ± 0,004		
3B	0,028 ± 0,027	0,008 ± 0,006	0,012 ± 0,005	0,015 ± 0,005
4A	0,036 ± 0,020	0,012 ± 0,006		
4B	0,029 ± 0,025	0,010 ± 0,008	0,015 ± 0,005	0,022 ± 0,004
5A	0,027 ± 0,014	0,008 ± 0,002		
5B	0,027 ± 0,013	0,007 ± 0,003	0,019 ± 0,004	0,031 ± 0,005
6A	0,058 ± 0,035	0,069 ± 0,039		
6B	0,117 ± 0,058	0,079 ± 0,047	0,145 ± 0,082	0,135 ± 0,061
7A	0,189 ± 0,100	0,084 ± 0,029		
7B	0,099 ± 0,010	0,147 ± 0,025	0,267 ± 0,048	0,345 ± 0,063
8A	0,355 ± 0,099	0,366 ± 0,069		
8B	0,271 ± 0,058	0,334 ± 0,060	0,464 ± 0,055	0,624 ± 0,053
9	0,239 ± 0,148	0,179 ± 0,127	0,309 ± 0,213	0,345 ± 0,225
10	0,018 ± 0,009	0,005 ± 0,003	0,005 ± 0,002	0,007 ± 0,003
11	0,129 ± 0,068	0,138 ± 0,060	0,239 ± 0,092	0,315 ± 0,119
12	0,033 ± 0,022	0,002 ± 0,001	0,002 ± 0,001	0,002 ± 0,0004
13	0,200 ± 0,093	0,239 ± 0,114	0,367 ± 0,123	0,477 ± 0,125

[0430] Исследованные агенты РНКи против ВГВ, как по отдельности, так и в комбинации, приводили к существенному снижению HBsAg по сравнению с контролем PBS во всех отмеченных моментах времени.

**Пример 9. Доставка агента РНКи.**

[0431] Использовали мышиную модель рВГВ, описанную в примере 2 выше. В день 1 каждой мыши выполняли одну подкожную инъекцию 200 мкл фосфатно-солевого буферного раствора (PBS), содержащего 10 мг/кг (мрк) агента РНКи против ВГВ, или 200 мкл фосфатно-солевого буферного раствора без агента РНКи против ВГВ для применения в качестве контроля. Исследованные агенты РНКи против ВГВ включали в себя агенты, имеющие номера дуплекса, приведенные в таблице 23 ниже, причем каждый из них включал в себя N-ацетилгалактозаминовые нацеливающие лиганды, конъюгированные с

5'-концом кодирующей цепи, как показано в таблицах 4 и 5. Инъекции выполняли между кожей и мышцами (т. е. инъекции были подкожными) в ненатянутую кожу в области шеи и плеч. Исследовали три (3) мыши в каждой группе (n=3).

[0432] Сыворотку собирали перед введением, а затем в день 8, 15, 22 и 29, и определяли сывороточные концентрации поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) в соответствии с процедурой, приведенной выше в примере 2. Данные эксперимента показаны в следующей таблице.

**Таблица 23.** Средние концентрации HBsAg, нормированные к уровню до лечения и контролю PBS, у мышей с рВГВ после введения агентов РНКи против ВГВ из примера 9 (среднеквадратичное отклонение показано в виде (+/-)).

Агент РНКи	HBsAg в сыворотке в низшей точке (норм. фракция)	% снижения в низшей точке	День низшей точки
PBS	1,000	Н/П	Н/П
AD03498	0,087 ± 0,016	91,3%	8
AD03499	0,069 ± 0,011	93,1%	15
AD03500	0,095 ± 0,031	90,5%	8
AD03501	0,046 ± 0,020	95,4%	15

[0433] Каждый из агентов РНКи против ВГВ, показанных в таблице 23 выше, включал в себя последовательность антисмысловой цепи, которая по меньшей мере частично комплементарна ORF X в положениях 1781-1799 генома ВГВ. Каждый из агентов РНКи приводил к значительному снижению по сравнению с контролем PBS.

**Пример 10. Агенты РНКи против ВГВ у мышей рВГВ: дополнительные исследования комбинированного лечения.**

[0434] Использовали мышиную модель рВГВ, описанную в примере 2 выше. Мышей разделяли на различные группы, как указано в таблице 24 ниже, и каждой мыши выполняли одну подкожную инъекцию объемом 200 мкл в соответствии с режимом дозирования, приведенным в таблице 24.

**Таблица 24.** Группы дозирования мышей рВГВ для примера 10.

Группа	Агент РНКи и доза	Режим дозирования
A	Группа I с PBS (без агента РНКи)	Одиночная инъекция в день 1 и день 22
B	Группа II с PBS (без агента РНКи)	Одиночная инъекция в день 1 и день 22
C	3,0 мг/кг AD04585	Одиночная инъекция в день 1, день 22, день 50 и день 64
D	3,0 мг/кг AD04771	Одиночная инъекция в день 1 и день 22
E	3,0 мг/кг AD04580	Одиночная инъекция в день 1, день 22, день 50 и день 64
F	3,0 мг/кг AD04776	Одиночная инъекция в день 1 и день 22

G	1,5 мг/кг AD04585+1,5 мг/кг AD04580	Одиночная инъекция в день 1, день 22, день 50 и день 64
H	1,5 мг/кг AD04771+1,5 мг/кг AD04776	Одиночная инъекция в день 1 и день 22
I	2,0 мг/кг AD04771+1,0 мг/кг AD04776	Одиночная инъекция в день 1 и день 22
J	2,25 мг/кг AD04771+0,75 мг/кг AD04776	Одиночная инъекция в день 1 и день 22

[0435] Каждой мыши подкожно вводили 200 мкл фосфатно-солевого буферного раствора, содержащего определенное количество агента (-ов) РНКи против ВГВ, или 200 мкл фосфатно-солевого буферного раствора без агента РНКи против ВГВ, как указано в таблице 24. Каждый из агентов РНКи против ВГВ включал в себя N-ацетилгалактозаминовые нацеливающие лиганды, конъюгированные с 5'-концом кодирующей цепи, как показано в таблицах 4 и 5. Инъекции выполняли между кожей и мышцами (т. е. инъекции были подкожными) в ненатянутую кожу в области шеи и плеч. Исследовали три (3) мыши в каждой группе (n=3).

[0436] Сыворотку собирали перед введением, а затем в день -1, день 8, день 15, день 22, день 29, день 36, день 43, день 50, день 57 и день 64. Сывороточные концентрации поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) определяли в соответствии с процедурой, приведенной в примере 2 выше. Данные эксперимента показаны ниже.

**Таблица 25.** Средние концентрации HBsAg, нормированные к уровню до лечения и контролю PBS (в качестве контроля использовали группу А), у мышей рВГВ после введения агентов РНКи против ВГВ из примера 10 (среднеквадратичное отклонение показано в виде (+/-)).

Группа	День 8	День 15	День 22
A	1,000 ± 0,146	1,000 ± 0,095	1,000 ± 0,202
B	0,931 ± 0,161	1,091 ± 0,156	1,132 ± 0,259
C	0,071 ± 0,050	0,031 ± 0,022	0,024 ± 0,013
D	0,134 ± 0,035	0,130 ± 0,024	0,119 ± 0,028
E	0,015 ± 0,001	0,041 ± 0,012	0,087 ± 0,015
F	0,197 ± 0,081	0,308 ± 0,138	0,476 ± 0,156
G	0,029 ± 0,015	0,069 ± 0,029	0,094 ± 0,016
H	0,191 ± 0,057	0,315 ± 0,094	0,420 ± 0,126
I	0,153 ± 0,050	0,194 ± 0,076	0,233 ± 0,116
J	0,155 ± 0,059	0,177 ± 0,067	0,316 ± 0,117
Группа	День 29	День 36	День 43

A	1,000 ± 0,182	1,000 ± 0,287	1,000 ± 0,298
B	1,417 ± 0,414	1,166 ± 0,248	
C	0,007 ± 0,005	0,004 ± 0,003	0,006 ± 0,001
D	0,048 ± 0,023	0,036 ± 0,020	0,052 ± 0,027
E	0,014 ± 0,006	0,021 ± 0,011	0,026 ± 0,011
F	0,246 ± 0,081	0,244 ± 0,097	0,179 ± 0,061
G	0,023 ± 0,009	0,027 ± 0,009	0,037 ± 0,013
H	0,200 ± 0,080	0,185 ± 0,081	0,194 ± 0,055
I	0,141 ± 0,082	0,133 ± 0,051	0,151 ± 0,082
J	0,133 ± 0,064	0,102 ± 0,039	0,129 ± 0,050
<b>Группа</b>	<b>День 50</b>	<b>День 57</b>	<b>День 64</b>
A	1,000 ± 0,296	1,000 ± 0,394	1,000 ± 0,395
B			
C	0,015 ± 0,0001	0,002 ± 0,001	0,004 ± 0,001
D			
E	0,052 ± 0,015	0,009 ± 0,002	0,018 ± 0,007
F			
G	0,076 ± 0,020	0,012 ± 0,003	0,020 ± 0,007
H			
I			
J			

**[0437]** Агенты РНКи против ВГВ AD04585 и AD04771 были сконструированы таким образом, чтобы их последовательности антисмысловой цепи были по меньшей мере частично комплементарны открытой рамке считывания S в положениях 257-275 генома ВГВ, как показано в таблицах 1 и 2. Агенты РНКи против ВГВ AD04580 и AD04776 были сконструированы таким образом, чтобы их последовательности антисмысловой цепи были по меньшей мере частично комплементарны открытой рамке считывания X в положениях 1781-1799 генома ВГВ, как показано в таблицах 1 и 2. Исследованные агенты РНКи против ВГВ, как по отдельности, так и в комбинации, приводили к снижению HBsAg по сравнению с контролем PBS во всех отмеченных моментах времени. Каждая последующая доза дополнительно усиливала снижение HBsAg в низшей точке.

**[0438]** Кроме того, сывороточные концентрации ДНК ВГВ определяли для группы C (3,0 мг/кг AD04585), группы E (3,0 мг/кг AD04580) и группы G (1,5 мг/кг AD04585+1,5 мг/кг AD04580) из таблицы 24 в пробах сыворотки, собранных в дни -1, 8, 15, 22, 29, 36, 43 и 50, в соответствии с процедурой, приведенной выше в примере 2. Сывороточную

ДНК ВГВ выделяли у каждого животного в каждый из этих моментов времени. Данные представлены в следующей таблице.

**Таблица 26.** Средние сывороточные концентрации ДНК ВГВ, нормированные к уровню до лечения и контролю PBS (обе группы А и В, получавшие PBS), у мышей рВГВ после введения агентов РНКи против ВГВ из примера 10 (среднеквадратичное отклонение показано в виде (+/-)).

Группа	День 8	День 15	День 22	День 29
А/В (PBS),	1,000 ± 0,316	1,000 ± 0,427	1,000 ± 0,428	1,000 ± 0,475
С	0,172 ± 0,151	0,142 ± 0,079	0,252 ± 0,132	0,072 ± 0,086
Е	0,024 ± 0,015	0,042 ± 0,037	0,449 ± 0,184	0,053 ± 0,048
Г	0,093 ± 0,053	0,083 ± 0,037	0,370 ± 0,153	0,211 ± 0,060
<b>Группа</b>				
	<b>День 36</b>	<b>День 43</b>	<b>День 50</b>	
А/В (PBS),	1,000 ± 0,623	1,000 ± 0,532	1,000 ± 0,532	
С	0,044 ± 0,020	0,104 ± 0,033	0,156 ± 0,016	
Е	0,012 ± 0,004	0,061 ± 0,031	0,161 ± 0,019	
Г	0,048 ± 0,022	0,147 ± 0,010	0,295 ± 0,041	

**[0439]** Данные, представленные в таблице 26, указывают на то, что исследованные агенты РНКи против ВГВ, как отдельно, так и в комбинации, приводили к снижению концентраций ДНК ВГВ по сравнению с группой, получавшей PBS.

**Пример 11. Агенты РНКи против ВГВ у мышей рВГВ: исследования комбинированного лечения.**

**[0440]** Использовали мышиную модель рВГВ, описанную в примере 2 выше. Мышей разделяли на различные группы, как указано в таблице 27 ниже, и каждой мыши выполняли одну подкожную инъекцию объемом 200 мкл в соответствии с режимом дозирования, приведенным в таблице 27.

**Таблица 27.** Группы дозирования мышей рВГВ для примера 11.

Группа	Агент РНКи и доза	Режим дозирования
А	PBS (без агента РНКи)	Одиночная инъекция в день 1
В	3,0 мг/кг AD04962	Одиночная инъекция в день 1
С	3,0 мг/кг AD04963	Одиночная инъекция в день 1
Д	1,5 мг/кг AD04962+1,5 мг/кг AD04963	Одиночная инъекция в день 1
Е	2,0 мг/кг AD04962+1,0 мг/кг AD04963	Одиночная инъекция в день 1
F	2,25 мг/кг AD04962+0,75 мг/кг AD04963	Одиночная инъекция в день 1

G	1,5 мг/кг AD04962+1,5 мг/кг AD04963	Одиночная инъекция в день 1
H	3,0 мг/кг AD04962+3,0 мг/кг AD04963	Одиночная инъекция в день 1
I	1,5 мг/кг AD04962+1,5 мг/кг AD04963	Одиночная инъекция в день 1
J	4,5 мг/кг AD04962+4,5 мг/кг AD04963	Одиночная инъекция в день 1
K	3,0 мг/кг AD04872	Одиночная инъекция в день 1
L	3,0 мг/кг AD04882	Одиночная инъекция в день 1
M	3,0 мг/кг AD04885	Одиночная инъекция в день 1

**[0441]** Каждой мыши подкожно вводили 200 мкл фосфатно-солевого буферного раствора, содержащего определенное количество агента (-ов) РНКи против ВГВ, или 200 мкл фосфатно-солевого буферного раствора без агента РНКи против ВГВ, как указано в таблице 24. Каждый из агентов РНКи против ВГВ включал в себя N-ацетилгалактозаминовые нацеливающие лиганды, конъюгированные с 5'-концом кодирующей цепи, как показано в таблицах 4 и 5. Инъекции выполняли между кожей и мышцами (т. е. инъекции были подкожными) в ненатянутую кожу в области шеи и плеч. Исследовали три (3) мыши в каждой группе (n=3).

**[0442]** Сыворотку собирали в день -1 до введения, а затем в день 8, день 15, день 22, день 29 и день 36 (за исключением группы L (AD04882) и группы M (AD04885), и определяли сывороточные концентрации поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) в соответствии с процедурой, приведенной выше в примере 2. Данные эксперимента показаны в следующей таблице.

**Таблица 28.** Средние концентрации HBsAg, нормированные к уровню до лечения и контролю PBS, у мышей рВГВ после введения агентов РНКи против ВГВ из примера 11 (среднеквадратичное отклонение показано в виде (+/-)).

Группа	День 8	День 15	День 22
A	1,000 ± 0,048	1,000 ± 0,144	1,000 ± 0,083
B	0,125 ± 0,025	0,083 ± 0,014	0,063 ± 0,016
C	0,019 ± 0,005	0,035 ± 0,008	0,052 ± 0,009
D	0,054 ± 0,013	0,079 ± 0,009	0,108 ± 0,021
E	0,099 ± 0,025	0,098 ± 0,053	0,142 ± 0,050
F	0,070 ± 0,015	0,103 ± 0,036	0,140 ± 0,020
G	0,041 ± 0,021	0,012 ± 0,008	0,021 ± 0,013
H	0,020 ± 0,006	0,044 ± 0,010	0,062 ± 0,019
I	0,077 ± 0,017	0,019 ± 0,004	0,004 ± 0,001
J	0,012 ± 0,002	0,021 ± 0,001	0,032 ± 0,002
K	0,045 ± 0,014	0,013 ± 0,005	0,008 ± 0,005
L	0,106 ± 0,020	0,176 ± 0,044	0,215 ± 0,082

М	0,275 ± 0,029	0,378 ± 0,080	0,572 ± 0,043
<b>Группа</b>	<b>День 29</b>	<b>День 36</b>	
A	1,000 ± 0,209	1,000 ± 0,270	
B	0,079 ± 0,020	0,096 ± 0,007	
C	0,087 ± 0,014	0,164 ± 0,026	
D	0,176 ± 0,014	0,292 ± 0,030	
E	0,223 ± 0,082	0,373 ± 0,150	
F	0,213 ± 0,020	0,328 ± 0,034	
G	0,031 ± 0,013	0,078 ± 0,064	
H	0,97 ± 0,028	0,160 ± 0,060	
I	0,008 ± 0,001	0,002 ± 0,0003	
J	0,044 ± 0,008	0,069 ± 0,009	
K	0,011 ± 0,007	0,011 ± 0,009	
L	0,299 ± 0,009		
M	0,792 ± 0,057		

[0443] Агент РНКи AD04962 был разработан таким образом, чтобы его последовательность антисмысловой цепи были по меньшей мере частично комплементарна открытой рамке считывания S в положениях 257-275 генома ВГВ, как показано в таблицах 1 и 2. Агенты РНК AD04872 был сконструирован таким образом, чтобы его последовательность антисмысловой цепи были по меньшей мере частично комплементарна открытой рамке считывания S в положениях 261-279 генома ВГВ, как показано в таблицах 1 и 2. Агент РНКи AD04963 был сконструирован таким образом, чтобы его последовательность антисмысловой цепи была по меньшей мере частично комплементарна открытой рамке считывания X в положениях 1781-1799 генома ВГВ, как показано в таблицах 1 и 2. Агенты РНКи AD04882 и AD04885 были сконструированы таким образом, чтобы их последовательности антисмысловой цепи были по меньшей мере частично комплементарны открытой рамке считывания X в положениях 1780-1798 генома ВГВ, как показано в таблицах 1 и 2. Каждый из агентов РНКи против ВГВ, показанных в таблице 9 выше, приводил к существенному снижению HBsAg по сравнению с контролем PBS во всех отмеченных моментах времени при введении как по отдельности, так и в комбинации. Повторное дозирование приводило к дополнительному снижению HBsAg.

[0444] Кроме того, также оценивали сывороточные концентрации е-антигена гепатита В (HBeAg) во всех группах, кроме групп L и M. Сначала объединяли пробы от мышей в каждой соответствующей группе, а полученные образцы сыворотки анализировали в один прием. Данные эксперимента показаны в следующей таблице.

**Таблица 29.** Средние концентрации HBeAg, нормированные к уровню до лечения

и контролю PBS, у мышей рВГВ после введения агентов РНКи против ВГВ из примера 11.

Группа	День 8	День 22	День 29	День 36
A	1,000	1,000	1,000	1,000
B	0,425	0,291	0,371	0,365
C	0,152	0,170	0,328	0,356
D	0,266	0,249	0,456	0,440
E	0,278	0,295	0,589	0,561
F	0,306	0,291	0,718	0,522
G	0,183	0,138	0,291	0,249
H	0,091	0,131	0,315	0,238
I	0,183	0,052	0,069	0,036
J	0,089	0,114	0,190	0,236
K	0,458	0,172	0,322	0,207

[0445] Дополнительно сывороточные концентрации ДНК ВГВ определяли для каждой из групп, приведенных в таблице 27, в пробах сыворотки, собранных в дни 8, 15, 22 и 29, в соответствии с процедурой, приведенной выше в примере 2. Сывороточную ДНК ВГВ выделяли у каждого животного в каждый момент времени. Данные представлены в следующей таблице.

**Таблица 30.** Средние сывороточные концентрации ДНК ВГВ, нормированные к уровню до лечения и контролю PBS, у мышей рВГВ после введения агентов РНКи против ВГВ из примера 7 (среднеквадратичное отклонение показано в виде (+/-)).

Группа	День 8	День 15	День 22	День 29
A	1,000 ± 0,232	1,000 ± 0,463	1,000 ± 0,272	1,000 ± 0,205
B	0,577 ± 0,219	0,222 ± 0,064	0,196 ± 0,055	0,261 ± 0,117
C	0,165 ± 0,051	0,070 ± 0,042	0,142 ± 0,105	0,228 ± 0,174
D	0,343 ± 0,125	0,307 ± 0,091	0,300 ± 0,092	0,356 ± 0,032
E	0,262 ± 0,033	0,216 ± 0,018	0,227 ± 0,028	0,279 ± 0,090
F	0,320 ± 0,134	0,332 ± 0,208	0,344 ± 0,209	0,338 ± 0,211
G	0,231 ± 0,036	0,034 ± 0,024	0,069 ± 0,039	0,077 ± 0,020
H	0,229 ± 0,101	0,155 ± 0,121	0,148 ± 0,079	0,215 ± 0,035
I	0,281 ± 0,129	0,109 ± 0,071	0,023 ± 0,019	0,011 ± 0,009
J	0,078 ± 0,050	0,061 ± 0,020	0,074 ± 0,029	0,056 ± 0,030
K	0,314 ± 0,064	0,119 ± 0,043	0,076 ± 0,067	0,078 ± 0,095
L	0,295 ± 0,077	0,305 ± 0,101	0,213 ± 0,088	0,186 ± 0,084
M	0,515 ± 0,247	0,505 ± 0,293	0,488 ± 0,318	0,478 ± 0,267



[0446] Данные, представленные в таблице 30, указывают на то, что исследованные агенты РНКи, как отдельно, так и в комбинации, обеспечивали снижение концентраций ДНК ВГВ по сравнению с группой, получавшей PBS. Повторное дозирование приводило к дополнительному снижению ДНК ВГВ.

**Пример 12. Агенты РНКи против ВГВ у мышей рВГВ.**

[0447] Использовали мышиную модель рВГВ, описанную в примере 2 выше. Мышей разделяли на различные группы, как указано в таблице 31 ниже, и каждой мышке выполняли одну подкожную инъекцию объемом 200 мкл в соответствии с режимом дозирования, приведенным в таблице 31.

**Таблица 31.** Группы дозирования мышей рВГВ для примера 12.

Группа	Агент РНКи и доза	Режим дозирования
A	PBS (без агента РНКи)	Одиночная инъекция в день 1
B	2,0 мг/кг AD04871	Одиночная инъекция в день 1
C	2,0 мг/кг AD04872	Одиночная инъекция в день 1
D	2,0 мг/кг AD04874	Одиночная инъекция в день 1
E	2,0 мг/кг AD04875	Одиночная инъекция в день 1
F	2,0 мг/кг AD04876	Одиночная инъекция в день 1
G	2,0 мг/кг AD04881	Одиночная инъекция в день 1
H	2,0 мг/кг AD04883	Одиночная инъекция в день 1
I	2,0 мг/кг AD04884	Одиночная инъекция в день 1

[0448] Каждой мышке подкожно вводили 200 мкл фосфатно-солевого буферного раствора, содержащего определенное количество агента РНКи против ВГВ, или 200 мкл фосфатно-солевого буферного раствора без агента РНКи против ВГВ, как указано в таблице 24. Каждый из агентов РНКи против ВГВ включал в себя N-ацетилгалактозаминовые нацеливающие лиганды, конъюгированные с 5'-концом кодирующей цепи, как показано в таблицах 4 и 5. Инъекции выполняли между кожей и мышцами (т. е. инъекции были подкожными) в ненатянутую кожу в области шеи и плеч. Исследовали три (3) мыши в каждой группе (n=3).

[0449] Сыворотку собирали перед введением, а затем в день 8, день 15 и день 22. В группе A (PBS), группе B (2,0 мг/кг AD04871), группе C (2,0 мг/кг AD04872), группе D (2,0 мг/кг AD04874), группе E (2,0 мг/кг AD04875) и группе F (2,0 мг/кг AD04876) также собрали сыворотку в день 29, день 36, день 43 и день 50. Сывороточные концентрации поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) определяли в соответствии с процедурой, приведенной в примере 2 выше. Данные эксперимента показаны в следующей таблице.

**Таблица 32.** Средние концентрации HBsAg, нормированные к уровню до лечения и контролю PBS, у мышей рВГВ после введения агентов РНКи против ВГВ из примера 12 (среднеквадратичное отклонение показано в виде (+/-)).

Группа	День 8	День 15	День 22	День 29
A	1,000 ± 0,132	1,000 ± 0,089	1,000 ± 0,080	1,000 ± 0,098
B	0,102 ± 0,034	0,041 ± 0,021	0,049 ± 0,033	0,048 ± 0,031
C	0,153 ± 0,064	0,064 ± 0,032	0,063 ± 0,034	0,042 ± 0,017
D	0,123 ± 0,022	0,049 ± 0,017	0,039 ± 0,010	0,023 ± 0,001
E	0,190 ± 0,075	0,094 ± 0,038	0,107 ± 0,061	0,081 ± 0,051
F	0,190 ± 0,031	0,076 ± 0,035	0,084 ± 0,038	0,049 ± 0,024
G	0,159 ± 0,047	0,216 ± 0,057	0,235 ± 0,151	
H	0,508 ± 0,078	0,666 ± 0,131	0,543 ± 0,048	
I	0,279 ± 0,087	0,357 ± 0,078	0,614 ± 0,156	
Группа	День 36	День 43	День 50	
A	1,000 ± 0,065	1,000 ± 0,242	1,000 ± 0,224	
B	0,054 ± 0,038	0,064 ± 0,030	0,092 ± 0,025	
C	0,049 ± 0,017	0,054 ± 0,015	0,085 ± 0,010	
D	0,037 ± 0,004	0,037 ± 0,010	0,065 ± 0,012	
E	0,126 ± 0,077	0,125 ± 0,063	0,170 ± 0,079	
F	0,089 ± 0,044	0,082 ± 0,034	0,115 ± 0,028	
G				
H				
I				

**[0450]** Каждый из агентов РНКи против ВГВ AD04871, AD04872, AD04874, AD04875 и AD04876 был сконструирован таким образом, чтобы его последовательность антисмысловой цепи была по меньшей мере частично комплементарна открытой рамке считывания S в положениях 261-279 генома ВГВ, как показано в таблицах 1 и 2. Каждый из этих агентов РНКи против ВГВ должен приводить к существенному снижению HBsAg по сравнению с контролем PBS. Например, однократная доза 2 мг/кг каждого из AD04871 (группа B), AD04872 (группа C), AD04874 (группа D) и AD04876 (группа F) приводила к снижению HBsAg более чем на 90% в каждой из измеренных временных отметок с дня 15 по день 43 по сравнению с контролем. Каждый из агентов РНКи против ВГВ AD04881, AD04883, AD04884 был сконструирован таким образом, чтобы его последовательность антисмысловой цепи была по меньшей мере частично комплементарна открытой рамке считывания X в положениях 1780-1798 генома ВГВ, как показано в таблицах 1 и 2.

**Пример 13. Ответ на лечение в зависимости от дозы и комбинации агентов РНКи против ВГВ в мышинной модели с нокаутированной областью X.**

**[0451]** В качестве альтернативного средства оценки эффектов комбинации агента

РНКи, который включает в себя последовательность антисмысловой цепи, которая по меньшей мере частично комплементарна области, расположенной в ORF S мРНК ВГВ, и второго агента РНКи, который включает в себя последовательность антисмысловой цепи, которая по меньшей мере частично комплементарна области, расположенной в ORF X мРНК ВГВ, была создана плаزمид, которая включала в себя геном ВГВ с нокаутом сайта связывания агентами РНКи против ВГВ, которые нацелены на положения 1780 и 1781, как показано в таблицах 1 и 2 (далее в настоящем документе такие мыши называются мышами с нокаутированной областью X). Эту модель создавали путем мутации десяти (10) оснований в плазмиде рВГВ1.3 в пределах сайта связывания этих агентов РНКи. Оставшаяся часть мРНК ВГВ, включающая область S, оставалась функциональной. Таким образом, в этой мышинной модели ВГВ ожидается, что включение агента РНКи против ВГВ, имеющего антисмысловую цепь, которая нацелена на положения 1780 и 1781 генома ВГВ, описанного в настоящем документе, будет неэффективным в отношении подавления экспрессии.

[0452] Мышей разделяли на различные группы, включая приведенные в таблице 33 ниже, и мышам выполняли подкожные инъекции объемом 200 мкл в соответствии с режимом дозирования, приведенным в следующей таблице.

**Таблица 33.** Группы дозирования мышей с нокаутом X-области для примера 13.

Группа	Агент РНКи и доза	Режим дозирования	Число животных (n)
1	PBS (без агента РНКи)	Одиночная инъекция в день 1	4
2	2,0 мг/кг AD04585+1,0 мг/кг AD04963	Одиночная инъекция в день 1	4
3	2,0 мг/кг AD04872+1,0 мг/кг AD04963	Одиночная инъекция в день 1	4
4	2,5 мг/кг AD04585+0,5 мг/кг AD04963	Одиночная инъекция в день 1	4
5	2,5 мг/кг AD04872+0,5 мг/кг AD04963	Одиночная инъекция в день 1	4
6	3,0 мг/кг AD04963	Одиночная инъекция в день 15	1

[0453] Каждой мышке подкожно вводили 200 мкл фосфатно-солевого буферного раствора, содержащего определенное количество агента (-ов) РНКи против ВГВ, или 200 мкл фосфатно-солевого буферного раствора без агента РНКи против ВГВ, как указано в таблице 33. Каждый из агентов РНКи против ВГВ включал в себя N-ацетилгалактозаминовые нацеливающие лиганды, конъюгированные с 5'-концом кодирующей цепи, как показано в таблицах 4 и 5. Инъекции выполняли между кожей и

мышцами (т. е. инъекции были подкожными) в ненатянутую кожу в области шеи и плеч. Исследовали три (3) мыши в каждой группе (n=3).

[0454] Сыворотку собирали в день 5, день 8, день 15, день 22 и день 29 и определяли сывороточные концентрации поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) в соответствии с процедурой, приведенной выше в примере 2. В группах 1-5 также собирали сыворотку в дни 36 и 43. Данные эксперимента показаны в следующей таблице 34.

**Таблица 34.** Средние концентрации HBsAg, нормированные к уровню до лечения и контролю PBS, у мышей с нокаутированной областью X после введения агентов РНКи против ВГВ из примера 13 (среднеквадратичное отклонение показано в виде (+/-)).

Группа	День 8	День 15	День 22
1	1,000 ± 0,186	1,000 ± 0,165	1,000 ± 0,132
2	0,061 ± 0,034	0,041 ± 0,035	0,030 ± 0,015
3	0,020 ± 0,011	0,007 ± 0,003	0,003 ± 0,002
4	0,063 ± 0,039	0,022 ± 0,011	0,029 ± 0,013
5	0,027 ± 0,014	0,003 ± 0,003	0,001 ± 0,001
6	0,948	1,360	1,652
	День 29	День 36	День 43
1	1,000 ± 0,059	1,000 ± 0,044	1,000 ± 0,045
2	0,051 ± 0,029	0,062 ± 0,029	
3	0,004 ± 0,003	0,008 ± 0,003	0,018 ± 0,007
4	0,040 ± 0,022	0,061 ± 0,030	
5	0,002 ± 0,001	0,003 ± 0,002	0,014 ± 0,006
6	1,831		

[0455] Как и ожидалось, группа 6, в которой вводили однократную дозу 3,0 мг/кг агента РНКи против ВГВ AD04963, включающего в себя антисмысловую цепь, которая по меньшей мере частично комплементарна открытой рамке считывания X в положениях 1781-1799 генома ВГВ, не смогла обеспечить снижение HBsAg. Кроме того, каждая из групп 2-5 обеспечивала существенное снижение HBsAg по сравнению с контролем PBS, причем в группе 3 и в группе 5 наблюдали уменьшение HBsAg в низшей точке более чем на 2 логарифма (день 22).

**Пример 14.** *Ответ на лечение в зависимости от дозы и комбинации агентов РНКи против ВГВ в мышинной модели с нокаутированной областью X.*

[0456] Использовали мышиную модель с нокаутированной областью X, описанную в примере 13 выше. Мышей разделяли на различные группы, включая приведенные в таблице 31 ниже, и каждой мыши выполняли одну подкожную инъекцию объемом 200

мкл в соответствии с режимом дозирования, приведенным в таблице 35.

**Таблица 35.** Группы дозирования мышей рВГВ для примера 14.

Группа	Агент РНКи и доза	Режим дозирования
1	PBS (без агента РНКи)	Одиночная инъекция в день 1
2	2,0 мг/кг AD04872	Одиночная инъекция в день 1
3	2,0 мг/кг AD04872+0,7 мг/кг AD05070	Одиночная инъекция в день 1
4	2,0 мг/кг AD04872+1,0 мг/кг AD05070	Одиночная инъекция в день 1
5	2,0 мг/кг AD04872+2,0 мг/кг AD05070	Одиночная инъекция в день 1

[0457] Каждой мышѣ подкожно вводили 200 мкл фосфатно-солевого буферного раствора, содержащего определенное количество агента (-ов) РНКи против ВГВ, или 200 мкл фосфатно-солевого буферного раствора без агента РНКи против ВГВ, как указано в таблице 35. Каждый из агентов РНКи против ВГВ включал в себя N-ацетилгалактозаминовые нацеливающие лиганды, конъюгированные с 5'-концом кодирующей цепи, как показано в таблицах 4 и 5. Инъекции выполняли между кожей и мышцами (т. е. инъекции были подкожными) в ненатянутую кожу в области шеи и плеч. Исследовали три (3) мыши в каждой группе, приведенной в таблице 35 (n=3).

[0458] Сыворотку собирали в день 1 (перед введением дозы), день 8, день 15, день 22 и день 29 и определяли сывороточные концентрации поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) в соответствии с процедурой, приведенной выше в примере 2. Данные эксперимента показаны в следующей таблице.

**Таблица 36.** Средние концентрации HBsAg нормировали к уровню до лечения и контролю PBS у мышѣ с нокаутированной областью X из примера 14.

Группа	День 8	День 15	День 22	День 29
1	1,000 ± 0,120	1,000 ± 0,255	1,000 ± 0,224	1,000 ± 0,143
2	0,104 ± 0,104	0,009 ± 0,009	0,005 ± 0,004	0,005 ± 0,003
3	0,076 ± 0,041	0,010 ± 0,009	0,006 ± 0,005	0,005 ± 0,005
4	0,036 ± 0,008	0,002 ± 0,001	0,001 ± 0,001	0,002 ± 0,001
5	0,019 ± 0,017	0,003 ± 0,002	0,003 ± 0,001	0,004 ± 0,000

[0459] В таблице 36 показано, что агент РНКи против ВГВ AD04872 вводили отдельно, а комбинация AD04872 (который включает в себя антисмысловую цепь, которая по меньшей мере частично комплементарна открытой рамке считывания S в положениях 261-279 генома ВГВ) и AD05070 (который включает в себя антисмысловую цепь, которая по меньшей мере частично комплементарна открытой рамке считывания X в положениях 1781-1799 генома ВГВ) приводила к значительному снижению HBsAg по сравнению с контролем PBS во всех отмеченных моментах времени. Добавление 0,7-2 мг/кг агента РНКи против ВГВ AD05070, для которого имеется мутированный целевой сайт, присутствующий в данной модели с нокаутированной областью X, не уменьшало активности агента РНКи против ВГВ AD04872 в дозе 2 мг/кг.

[0460] Кроме того, сывороточные концентрации ДНК ВГВ определяли в пробах сыворотки, собранных в дни 8, 15 и 22, в соответствии с процедурой, приведенной выше в примере 2. Сыворотку из каждой группы объединяли, а впоследствии из сыворотки выделяли ДНК в один прием. Данные представлены в следующей таблице.

**Таблица 37.** Средние сывороточные концентрации ДНК ВГВ, нормированные к уровню до лечения и контролям PBS, у мышей с нокаутированной областью X после введения агентов РНКи против ВГВ из примера 14 (среднеквадратичное отклонение показано в виде (+/-)).

Группа	День 8	День 15	День 22
1	1,000 ± 0,007	1,000 ± 0,011	1,000 ± 0,066
2	0,225 ± 0,019	0,022 ± 0,001	0,036 ± 0,001
3	0,151 ± 0,002	0,029 ± 0,001	0,042 ± 0,003
4	0,140 ± 0,006	0,016 ± 0,000	0,018 ± 0,000
5	0,069 ± 0,002	0,018 ± 0,003	0,043 ± 0,002

[0461] Добавление 0,7-2 мг/кг агента РНКи против ВГВ AD05070, для которого имеется мутированный целевой сайт, присутствующий в данной модели с нокаутированной областью X, не уменьшало активности агента РНКи против ВГВ AD04872 в дозе 2 мг/кг.

**Пример 15. Агенты РНКи против ВГВ у мышей рВГВ.**

[0462] Использовали мышиную модель рВГВ, описанную в примере 2 выше. Мышей разделяли на различные группы, включая приведенные в таблице 38 ниже, и каждой мыши выполняли одну подкожную инъекцию объемом 200 мкл в соответствии с режимом дозирования, приведенным в таблице 38.

**Таблица 38.** Группы дозирования мышей рВГВ для примера 15.

Группа	Агент РНКи и доза	Режим дозирования
1	PBS (без агента РНКи)	Одиночная инъекция в день 1
2	2,0 мг/кг AD04776	Одиночная инъекция в день 1
3	2,0 мг/кг AD05069	Одиночная инъекция в день 1
4	2,0 мг/кг AD05070	Одиночная инъекция в день 1
5	2,0 мг/кг AD05071	Одиночная инъекция в день 1
6	2,0 мг/кг AD05073	Одиночная инъекция в день 1
7	2,0 мг/кг AD05074	Одиночная инъекция в день 1
8	2,0 мг/кг AD05075	Одиночная инъекция в день 1
9	2,0 мг/кг AD05076	Одиночная инъекция в день 1
10	2,0 мг/кг AD05077	Одиночная инъекция в день 1
11	2,0 мг/кг AD05078	Одиночная инъекция в день 1
12	3,0 мг/кг AD04872+1,0 мг/кг AD04776	Одиночная инъекция в день 1

13	3,0 мг/кг AD04872+1,0 мг/кг AD05069	Одиночная инъекция в день 1
14	3,0 мг/кг AD04872+1,0 мг/кг AD05070	Одиночная инъекция в день 1
15	3,0 мг/кг AD04872+1,0 мг/кг AD05071	Одиночная инъекция в день 1
16	3,0 мг/кг AD04872+1,0 мг/кг AD05073	Одиночная инъекция в день 1
17	3,0 мг/кг AD04872+1,0 мг/кг AD05074	Одиночная инъекция в день 1
18	3,0 мг/кг AD04872+1,0 мг/кг AD05075	Одиночная инъекция в день 1
19	3,0 мг/кг AD04872+1,0 мг/кг AD05076	Одиночная инъекция в день 1
20	3,0 мг/кг AD04872+1,0 мг/кг AD05077	Одиночная инъекция в день 1
21	3,0 мг/кг AD04872+1,0 мг/кг AD05078	Одиночная инъекция в день 1

**[0463]** Каждой мыши подкожно вводили 200 мкл фосфатно-солевого буферного раствора, содержащего определенное количество агента (-ов) РНКи против ВГВ, или 200 мкл фосфатно-солевого буферного раствора без агента РНКи против ВГВ, как указано в таблице 38. Каждый из агентов РНКи против ВГВ включал в себя N-ацетилгалактозаминовые нацеливающие лиганды, конъюгированные с 5'-концом кодирующей цепи, как показано в таблицах 4 и 5. Инъекции выполняли между кожей и мышцами (т. е. инъекции были подкожными) в ненатянутую кожу в области шеи и плеч. Исследовали три (3) мыши в каждой группе (n=3).

**[0464]** Сыворотку собирали в день -1 до введения, а затем в день 8, день 15, день 22, день 29, день 36, день 43 и день 50. Сывороточные концентрации поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) определяли в соответствии с процедурой, приведенной в примере 2 выше. Данные эксперимента показаны в следующей таблице 39, где средние значения HBsAg отражают нормированные средние значения HBsAg.

**Таблица 39.** Средние концентрации HBsAg, нормированные к уровню до лечения и контролю PBS, у мышей рВГВ после введения агентов РНКи против ВГВ из примера 15.

Группа	День 8	День 15	День 22	День 29
1	1,000 ± 0,119	1,000 ± 0,047	1,000 ± 0,080	1,000 ± 0,027
2	0,339 ± 0,076	0,414 ± 0,126	0,385 ± 0,067	0,450 ± 0,075
3	0,240 ± 0,096	0,361 ± 0,078	0,446 ± 0,073	0,508 ± 0,114
4	0,081 ± 0,026	0,127 ± 0,031	0,223 ± 0,057	0,330 ± 0,112
5	0,452 ± 0,020	0,431 ± 0,126	0,373 ± 0,079	0,383 ± 0,080
6	0,375 ± 0,181	0,632 ± 0,192	0,463 ± 0,117	0,567 ± 0,159
7	0,325 ± 0,032	0,438 ± 0,125	0,393 ± 0,056	0,443 ± 0,096
8	0,155 ± 0,031	0,322 ± 0,019	0,333 ± 0,077	0,463 ± 0,043
9	0,245 ± 0,063	0,467 ± 0,090	0,477 ± 0,045	0,562 ± 0,049
10	0,120 ± 0,062	0,173 ± 0,029	0,289 ± 0,019	0,331 ± 0,042
11	0,128 ± 0,042	0,172 ± 0,046	0,179 ± 0,015	0,215 ± 0,049

12	0,040 ± 0,015	0,014 ± 0,004	0,014 ± 0,006	0,015 ± 0,004
13	0,050 ± 0,020	0,015 ± 0,011	0,017 ± 0,008	0,022 ± 0,009
14	0,020 ± 0,011	0,011 ± 0,006	0,015 ± 0,006	0,023 ± 0,004
15	0,043 ± 0,005	0,013 ± 0,005	0,010 ± 0,002	0,011 ± 0,004
16	0,021 ± 0,017	0,008 ± 0,004	0,012 ± 0,003	0,011 ± 0,001
17	0,032 ± 0,011	0,009 ± 0,003	0,007 ± 0,002	0,008 ± 0,0003
18	0,023 ± 0,014	0,010 ± 0,006	0,009 ± 0,006	0,009 ± 0,004
19	0,025 ± 0,006	0,010 ± 0,004	0,009 ± 0,002	0,010 ± 0,003
20	0,061 ± 0,013	0,027 ± 0,006	0,020 ± 0,003	0,029 ± 0,006
21	0,061 ± 0,050	0,013 ± 0,010	0,012 ± 0,005	0,018 ± 0,006
<b>Группа</b>	<b>День 36</b>	<b>День 43</b>	<b>День 50</b>	
1	1,000 ± 0,031	1,000 ± 0,114	1,000 ± 0,112	
2	0,617 ± 0,116	0,643 ± 0,154	0,665 ± 0,199	
3	0,638 ± 0,067	0,743 ± 0,015	0,792 ± 0,115	
4	0,472 ± 0,121	0,515 ± 0,126	0,689 ± 0,167	
5	0,591 ± 0,159	0,604 ± 0,086	0,709 ± 0,115	
6	0,717 ± 0,136	0,686 ± 0,194	0,781 ± 0,301	
7	0,586 ± 0,069	0,775 ± 0,143	0,747 ± 0,095	
8	0,666 ± 0,066	0,803 ± 0,096	0,856 ± 0,180	
9	0,801 ± 0,047	0,667 ± 0,055	0,765 ± 0,208	
10	0,640 ± 0,059	0,667 ± 0,034	0,742 ± 0,133	
11	0,429 ± 0,063	0,383 ± 0,005	0,497 ± 0,060	
12	0,037 ± 0,013	0,044 ± 0,012	0,056 ± 0,014	
13	0,046 ± 0,011	0,055 ± 0,010	0,070 ± 0,010	
14	0,054 ± 0,016	0,070 ± 0,018	0,096 ± 0,012	
15	0,029 ± 0,011	0,032 ± 0,015	0,051 ± 0,020	
16	0,033 ± 0,005	0,038 ± 0,007	0,062 ± 0,004	
17	0,021 ± 0,002	0,031 ± 0,004	0,061 ± 0,005	
18	0,034 ± 0,014	0,047 ± 0,016	0,079 ± 0,017	
19	0,028 ± 0,005	0,037 ± 0,006	0,060 ± 0,011	
20	0,070 ± 0,009	0,063 ± 0,018	0,097 ± 0,018	
21	0,040 ± 0,012	0,066 ± 0,007	0,120 ± 0,036	

[0465] Каждый из агентов РНКи AD04776, AD05069, AD05070, AD05071, AD05073



и AD05074 был сконструирован таким образом, чтобы его последовательность антисмысловой цепи была по меньшей мере частично комплементарна открытой рамке считывания X в положениях 1781-1799 генома ВГВ, как показано в таблицах 1 и 2. Каждый из агентов РНКи AD05075, AD05076, AD05077 и AD05078 был сконструирован таким образом, чтобы его последовательность антисмысловой цепи была по меньшей мере частично комплементарна открытой рамке считывания X в положениях 1780-1798 генома ВГВ, как показано в таблицах 1 и 2.

**[0466]** В таблице 39 показано, что агенты РНКи против ВГВ AD04776, AD05069, AD05070, AD05071, AD05073 и AD05074, вводимые по отдельности или в комбинации с AD04872 (который включает в себя антисмысловую цепь, которая по меньшей мере частично комплементарна открытой рамке считывания S в положениях 261-279 генома ВГВ), приводили к значительному уменьшению HBsAg по сравнению с контролем PBS во всех отмеченных моментах времени.

**Пример 16. Агенты РНКи против ВГВ у мышей рВГВ: исследования ответа в зависимости от дозы и комбинированного лечения.**

**[0467]** Использовали мышиную модель рВГВ, описанную в примере 2 выше. Мышей разделяли на различные группы, как указано в таблице 40 ниже, и каждой мышке выполняли одну подкожную инъекцию объемом 200 мкл в соответствии с режимом дозирования, приведенным в таблице 40.

**Таблица 40.** Группы дозирования мышей рВГВ для примера 16.

Группа	Агент РНКи и доза	Режим дозирования
1	PBS (без агента РНКи)	Одиночная инъекция в день 1
2	3,2 мг/кг AD04872	Одиночная инъекция в день 1
3	3,2 мг/кг AD04872	Одиночная инъекция в день 1 и день 22
4	3,0 мг/кг AD04872+0,8 мг/кг AD05070	Одиночная инъекция в день 1
5	3,0 мг/кг AD04872+0,8 мг/кг AD05070	Одиночная инъекция в день 1 и день 22
6	3,0 мг/кг AD04872+1,0 мг/кг AD05070	Одиночная инъекция в день 1
7	3,0 мг/кг AD04872+1,0 мг/кг AD05070	Одиночная инъекция в день 1 и день 22
8	2,7 мг/кг AD04872+1,3 мг/кг AD05070	Одиночная инъекция в день 1
9	2,7 мг/кг AD04872+1,3 мг/кг AD05070	Одиночная инъекция в день 1 и день 22
10	2,0 мг/кг AD04872+2,0 мг/кг AD04776	Одиночная инъекция в день 1 и день 22
11	0,8 мг/кг AD05070	Одиночная инъекция в день 1 и день 22
12	1,3 мг/кг AD05070	Одиночная инъекция в день 1 и день 22

**[0468]** Каждой мышке подкожно вводили 200 мкл фосфатно-солевого буферного раствора, содержащего определенное количество агента (-ов) РНКи против ВГВ, или 200 мкл фосфатно-солевого буферного раствора без агента РНКи против ВГВ, как указано в таблице 40. Каждый из агентов РНКи против ВГВ включал в себя N-ацетилгалактозаминовые нацеливающие лиганды, конъюгированные с 5'-концом

кодирующей цепи, как показано в таблицах 4 и 5. Инъекции выполняли между кожей и мышцами (т. е. инъекции были подкожными) в ненатянутую кожу в области шеи и плеч. Исследовали шесть (6) мышей в каждой группе (n=6).

**[0469]** Сыворотку собирали перед введением, а затем в день 8, 15, 22 и 29, и определяли сывороточные концентрации поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) в соответствии с процедурой, приведенной выше в примере 2. Данные эксперимента показаны в следующей таблице 41.

**Таблица 41.** Средние концентрации HBsAg, нормированные к уровню до лечения и контролю PBS, у мышей с рВГВ после введения агентов РНКи против ВГВ из примера 16 (среднеквадратичное отклонение показано в виде (+/-)).

Группа	День 8	День 15	День 22	День 29
1	1,000 ± 0,117	1,000 ± 0,213	1,000 ± 0,169	1,000 ± 0,130
2	0,050 ± 0,018	0,015 ± 0,007	0,011 ± 0,005	0,009 ± 0,006
3	0,051 ± 0,037	0,014 ± 0,011	0,010 ± 0,006	0,002 ± 0,001
4	0,029 ± 0,018	0,010 ± 0,006	0,011 ± 0,006	0,010 ± 0,005
5	0,022 ± 0,003	0,007 ± 0,001	0,009 ± 0,003	0,001 ± 0,001
6	0,027 ± 0,012	0,007 ± 0,004	0,008 ± 0,005	0,011 ± 0,005
7	0,028 ± 0,012	0,010 ± 0,005	0,009 ± 0,005	0,001 ± 0,000
8	0,033 ± 0,016	0,016 ± 0,008	0,020 ± 0,009	0,021 ± 0,011
9	0,034 ± 0,025	0,015 ± 0,011	0,018 ± 0,013	0,003 ± 0,002
10	0,038 ± 0,021	0,015 ± 0,005	0,019 ± 0,004	0,003 ± 0,001
11	0,446 ± 0,143	0,376 ± 0,120	0,474 ± 0,149	0,338 ± 0,123
12	0,307 ± 0,111	0,257 ± 0,122	0,236 ± 0,057	0,138 ± 0,031

**[0470]** Исследованные агенты РНКи против ВГВ, как индивидуально, так и в комбинации, приводили к снижению HBsAg по сравнению с контролем PBS во всех отмеченных моментах времени. Экспрессия HBsAg была дополнительно снижена во всех группах, в которых повторно вводили дозу в день 22.

**[0471]** Кроме того, также оценивали сывороточные концентрации е-антигена гепатита В (HBeAg). Для измерения в день 8 объединяли пробы сыворотки от всех шести мышей в каждой группе, а полученные пробы анализировали в один прием. Для измерений в день -1, день 15, день 22 и день 29 шесть мышей из каждой группы объединяли в пары внутри каждой группы, и их соответствующие пробы сыворотки объединяли, формируя по три подгруппы для каждой группы. Впоследствии проводили анализ проб сыворотки каждой из трех подгрупп для каждой группы. Данные эксперимента показаны в следующей таблице 42.

**Таблица 42.** Средние концентрации HBeAg, нормированные к уровню до лечения и контролю PBS, у мышей рВГВ после введения агентов РНКи против ВГВ из примера 16 (среднеквадратичное отклонение для суток 15, 22 и 29 показано в виде (+/-)).

Группа	День 8	День 15	День 22	День 29
1	1,000	1,000 ± 0,011	1,000 ± 0,170	1,000 ± 0,173
2	0,510	0,308 ± 0,031	0,217 ± 0,021	0,226 ± 0,035
3	0,488	0,301 ± 0,065	0,283 ± 0,081	0,147 ± 0,030
4	0,213	0,216 ± 0,067	0,192 ± 0,029	0,141 ± 0,048
5	0,192	0,211 ± 0,053	0,216 ± 0,088	0,047 ± 0,016
6	0,176	0,163 ± 0,022	0,238 ± 0,069	0,117 ± 0,011
7	0,165	0,175 ± 0,046	0,215 ± 0,061	0,028 ± 0,012
8	0,128	0,166 ± 0,065	0,386 ± 0,284	0,167 ± 0,118
9	0,172	0,171 ± 0,037	0,244 ± 0,052	0,032 ± 0,010
10	0,180	0,211 ± 0,012	0,283 ± 0,034	0,034 ± 0,001
11	0,634	0,594 ± 0,082	0,840 ± 0,152	0,271 ± 0,029
12	0,486	0,441 ± 0,066	0,804 ± 0,096	0,214 ± 0,039

[0472] Исследованные агенты РНКи против ВГВ, как индивидуально, так и в комбинации, приводили к снижению НВеАг по сравнению с контролем солевым раствором во всех отмеченных моментах времени. Экспрессия НВеАг дополнительно уменьшалась во всех группах, в которых повторно вводили дозу в день 22.

[0473] Дополнительно сывороточные концентрации ДНК ВГВ определяли для каждой из групп, приведенных в таблице 40, в пробах сыворотки, собранных в дни -1, 8, 15 и 22, в соответствии с процедурой, приведенной выше в примере 2. Сыворотку от каждой пары мышей объединяли, а затем выделяли ДНК из каждого пула сыворотки в один прием. Данные представлены в следующей таблице.

**Таблица 43.** Средние сывороточные концентрации ДНК ВГВ, нормированные к уровню до лечения и контролю PBS, у мышей рВГВ после введения агентов РНКи против ВГВ из примера 16 (среднеквадратичное отклонение показано в виде (+/-)).

Группа	День 8	День 15	День 22
1	1,000 ± 0,122	1,000 ± 0,299	1,000 ± 0,241
2	0,312 ± 0,016	0,126 ± 0,008	0,087 ± 0,018
3	0,264 ± 0,065	0,081 ± 0,023	0,073 ± 0,028
4	0,321 ± 0,254	0,120 ± 0,066	0,134 ± 0,101
5	0,319 ± 0,081	0,108 ± 0,038	0,098 ± 0,051
6	0,260 ± 0,095	0,068 ± 0,010	0,076 ± 0,031
7	0,170 ± 0,028	0,082 ± 0,013	0,062 ± 0,018
8	0,188 ± 0,020	0,192 ± 0,160	0,307 ± 0,309
9	0,242 ± 0,003	0,100 ± 0,042	0,075 ± 0,028
10	0,322 ± 0,028	0,159 ± 0,025	0,086 ± 0,016

11	1,124 ± 0,142	0,742 ± 0,127	0,807 ± 0,192
12	1,004 ± 0,144	0,541 ± 0,340	0,569 ± 0,060

[0474] Исследованные агенты РНКи против ВГВ, как по отдельности, так и в комбинации, приводили к снижению сывороточной ДНК ВГВ по сравнению с контролем солевым раствором во всех отмеченных моментах времени, за исключением групп 11 и 12, у которых не наблюдалось снижения сывороточной ДНК ВГВ в день 8.

**Пример 17. Агенты РНКи против ВГВ у мышей рВГВ.**

[0475] Использовали мышиную модель рВГВ, описанную в примере 2 выше. Мышей разделяли на различные группы, как указано в таблице 44 ниже, и каждой мыши выполняли одну подкожную инъекцию объемом 200 мкл в соответствии с режимом дозирования, приведенным в таблице 44.

**Таблица 44. Группы дозирования мышей рВГВ для примера 17.**

Группа	Агент РНКи и доза	Режим дозирования
1	PBS (без агента РНКи)	Одиночная инъекция в день 1
2	5 мг/кг AD04585+1 мг/кг AD04963	Одиночная инъекция в день 1
3	5 мг/кг AD04872+1 мг/кг AD04963	Одиночная инъекция в день 1
4	5 мг/кг AD04585+1 мг/кг AD04963	Одиночная инъекция в день 1 и день 8
5	5 мг/кг AD04872+1 мг/кг AD04963	Одиночная инъекция в день 1 и день 8
6	2,5 мг/кг AD04585+0,5 мг/кг AD04963	Одиночная инъекция в день 1
7	2,0 мг/кг AD04585+1,0 мг/кг AD04963	Одиночная инъекция в день 1
8	2,5 мг/кг AD04872+0,5 мг/кг AD04963	Одиночная инъекция в день 1
9	2,0 мг/кг AD04872+1,0 мг/кг AD04963	Одиночная инъекция в день 1
10	5 мг/кг AD04872+1 мг/кг AD04981	Одиночная инъекция в день 1
11	2,5 мг/кг AD04872+0,5 мг/кг AD04981	Одиночная инъекция в день 1 и день 8
12	2,5 мг/кг AD04872+0,5 мг/кг AD04981	Одиночная инъекция в день 1
13	2 мг/кг AD04872+1 мг/кг AD04981	Одиночная инъекция в день 1
14	2,5 мг/кг AD04585+0,5 мг/кг AD04981	Одиночная инъекция в день 1
15	2 мг/кг AD04585+1 мг/кг AD04981	Одиночная инъекция в день 1
16	0,5 мг/кг AD04981	Одиночная инъекция в день 1

[0476] Каждой мыши подкожно вводили 200 мкл фосфатно-солевого буферного раствора, содержащего определенное количество агента (-ов) РНКи против ВГВ, или 200 мкл фосфатно-солевого буферного раствора без агента РНКи против ВГВ, как указано в таблице 44. Каждый из агентов РНКи против ВГВ включал в себя N-ацетилгалактозаминовые нацеливающие лиганды, конъюгированные с 5'-концом кодирующей цепи, как показано в таблицах 4 и 5. Инъекции выполняли между кожей и мышцами (т. е. инъекции были подкожными) в ненатянутую кожу в области шеи и плеч. Исследовали три (3) мыши в каждой группе (n=3).

[0477] Сыворотку собирали перед введением, а затем в день 8, день 14, день 21, день 29 и день 36, и определяли сывороточные концентрации поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) в соответствии с процедурой, описанной выше в примере 2. Данные эксперимента показаны в следующей таблице 45.

**Таблица 45.** Средние концентрации HBsAg, нормированные к уровню до лечения и контролю PBS, у мышей с рВГВ после введения агентов РНКи против ВГВ из примера 17 (среднеквадратичное отклонение показано в виде (+/-)).

Группа	День 8	День 14	День 21	День 29
1	1,000 ± 0,068	1,000 ± 0,125	1,000 ± 0,152	1,000 ± 0,110
2	0,058 ± 0,033	0,059 ± 0,022	0,085 ± 0,023	0,158 ± 0,021
3	0,025 ± 0,009	0,014 ± 0,006	0,015 ± 0,008	0,026 ± 0,015
4	0,032 ± 0,007	0,005 ± 0,001	0,006 ± 0,002	0,014 ± 0,002
5	0,024 ± 0,009	0,003 ± 0,001	0,001 ± 0,0004	0,001 ± 0,0005
6	0,063 ± 0,020	0,077 ± 0,013	0,131 ± 0,011	0,214 ± 0,026
7	0,041 ± 0,018	0,059 ± 0,017	0,091 ± 0,016	0,140 ± 0,045
8	0,070 ± 0,008	0,046 ± 0,016	0,043 ± 0,009	0,055 ± 0,012
9	0,043 ± 0,006	0,027 ± 0,003	0,064 ± 0,017	0,064 ± 0,014
10	0,015 ± 0,008	0,005 ± 0,003	0,005 ± 0,003	0,005 ± 0,003
11	0,047 ± 0,014	0,005 ± 0,003	0,003 ± 0,002	0,003 ± 0,003
12	0,062 ± 0,006	0,025 ± 0,007	0,027 ± 0,005	0,033 ± 0,005
13	0,092 ± 0,029	0,050 ± 0,021	0,050 ± 0,022	0,054 ± 0,0019
14	0,310 ± 0,180	0,056 ± 0,010	0,081 ± 0,010	0,112 ± 0,0018
15	0,304 ± 0,044	0,083 ± 0,021	0,115 ± 0,013	0,165 ± 0,025
16	1,667 ± 0,217	0,416 ± 0,163	0,341 ± 0,179	0,511 ± 0,0011
Группа	День 36			
1	1,000 ± 0,225			
2				
3	0,049 ± 0,019			
4				
5	0,004 ± 0,0004			
6				
7				
8	0,081 ± 0,010			
9	0,108 ± 0,026			

10	0,009 ± 0,004
11	0,005 ± 0,003
12	0,060 ± 0,014
13	0,094 ± 0,027
14	
15	
16	0,634 ± 0,005

**[0478]** Исследованные комбинации агентов РНКи против ВГВ приводили к снижению HBsAg по сравнению с контролем солевым раствором во всех отмеченных моментах времени. Комбинации, содержащие AD04872, приводили к более значительному снижению, чем аналогичные комбинации, содержащие AD04585 вместо AD04872.

**[0479]** Кроме того, сывороточные концентрации ДНК ВГВ определяли в пробах сыворотки, собранных в дни 8, 14, 21 и 29, в соответствии с процедурой, приведенной выше в примере 2. Сывороточную ДНК ВГВ выделяли у каждого животного в каждый момент времени. Данные представлены в следующей таблице 46.

**Таблица 46.** Средние сывороточные концентрации ДНК ВГВ, нормированные к уровню до лечения и контролю PBS, у мышей рВГВ после введения агентов РНКи против ВГВ из примера 17 (среднеквадратичное отклонение показано в виде (+/-)).

Группа	День 8	День 14	День 21	День 29
1	1,000 ± 0,280	1,000 ± 0,269	1,000 ± 0,418	1,000 ± 0,383
2	0,136 ± 0,068	0,192 ± 0,071	0,173 ± 0,032	0,292 ± 0,039
3	0,097 ± 0,034	0,068 ± 0,016	0,076 ± 0,034	0,131 ± 0,061
4	0,061 ± 0,039	0,002 ± 0,001	0,003 ± 0,001	0,019 ± 0,013
5	0,068 ± 0,025	0,003 ± 0,002	0,0009 ± 0,0003	0,0009 ± 0,0003
6	0,354 ± 0,299	0,345 ± 0,187	0,522 ± 0,234	0,509 ± 0,106
7	0,103 ± 0,064	0,291 ± 0,025	0,203 ± 0,043	0,203 ± 0,015
8	0,336 ± 0,142	0,185 ± 0,071	0,183 ± 0,065	0,162 ± 0,064
9	0,198 ± 0,055	0,093 ± 0,023	0,118 ± 0,054	0,143 ± 0,032
10	0,122 ± 0,071	0,024 ± 0,026	0,023 ± 0,020	0,014 ± 0,017
11	0,160 ± 0,069	0,016 ± 0,023	0,003 ± 0,001	0,005 ± 0,004
12	0,158 ± 0,039	0,120 ± 0,044	0,100 ± 0,049	0,091 ± 0,034
13	0,190 ± 0,038	0,169 ± 0,025	0,066 ± 0,015	0,081 ± 0,015
14	0,434 ± 0,136	0,318 ± 0,104	0,144 ± 0,094	0,240 ± 0,029
15	0,358 ± 0,185	0,287 ± 0,108	0,279 ± 0,080	0,303 ± 0,038
16	0,713 ± 0,085	0,674 ± 0,140	0,496 ± 0,128	0,590 ± 0,093

[0480] Исследованные комбинации агентов РНКи против ВГВ приводили к снижению сывороточной ДНК ВГВ по сравнению с контролем солевым раствором во всех отмеченных моментах времени. Комбинации, содержащие AD04872, приводили к более значительному снижению, чем аналогичные комбинации, содержащие AD04585 вместо AD04872. Эти более выраженные уменьшения наблюдали в день 22 и день 29.

**Пример 18. Агенты РНКи против ВГВ в инфицированной ВГВ гуманизированной мышинной модели.**

[0481] Для данного исследования самцам FRG® (мыши с тройным нокаутом генотипа Fah -/-/ Rag2 -/-/ Il2rg -/-, полученные из мышей C57BL/6 (Yecuris)) в возрасте 1-2 месяца пересаживали человеческие гепатоциты. Человеческим гепатоцитам позволяли повторно заселять печень в течение около 6 месяцев с периодической обработкой NTBC для предотвращения роста мышинных гепатоцитов. В возрасте 9 месяцев мышам внутривенно инокулировали  $4 \times 10^8$  геномов/кг ВГВ генотипа С, которые инфицировали человеческие гепатоциты. Через 2-3 месяца сывороточные концентрации ДНК ВГВ достигли плато, что указывает на максимальное инфицирование гепатоцитов человека (мышинные гепатоциты не могут быть инфицированы ВГВ). Возраст мышей составлял один год в начале лечения агентами РНКи против ВГВ, т. е. продолжительность их жизни приближался к завершению.

[0482] Пробы сыворотки до лечения отбирали в день -10 и день -3. Начиная с дня 1 каждой мышам принудительно перорально ежедневно вводили через зонд 0,01 мг/кг энтекавира, растворенного в воде, для ингибирования репликации ВГВ. Ежедневное дозирование энтекавира продолжалось до дня умерщвления мышей. Ожидали, что введение энтекавира уменьшит сывороточную ДНК ВГВ у хронически инфицированных пациентов-людей, но не уменьшит HBsAg.

[0483] Мышей разделяли на различные группы, включая группы, приведенные в таблице 47 ниже.

**Таблица 47.** Группы дозирования ВГВ-инфицированных гуманизированных модельных мышей FRG для примера 18.

Группа	Агент РНКи и доза	Режим дозирования	Последний день
А - мышь 1	PBS (без агента РНКи)	Одиночная инъекция в день 1	Умерщвлена в день 21 (нездоровое животное)
А - мышь 2	PBS (без агента РНКи)	Одиночная инъекция в день 1 и день 29	Умерщвлена в день 36
В - мышь 1	4,0 мг/кг AD04872+2,0 мг/кг AD05070	Одиночная инъекция в день 1 и день 29	Умерщвлена в день 36
В - мышь 2	4,0 мг/кг AD04872+2,0 мг/кг AD05070	Одиночная инъекция в день 1 и день 29	Умерщвлена в день 40
С - мышь 1	4,5 мг/кг AD04872+1,5 мг/кг AD05070	Одиночная инъекция в день 1	Умерщвлена в день 15

С - мышь 2	4,5 мг/кг AD04872+1,5 мг/кг AD05070	Одиночная инъекция в день 1 и день 29	Умерщвлена в день 36
С - мышь 3	4,5 мг/кг AD04872+1,5 мг/кг AD05070	Одиночная инъекция в день 1 и день 29	Умерщвлена в день 40

**[0484]** Каждой мыши также подкожно вводили 100 мкл на 20 грамм массы тела фосфатно-солевого буферного раствора, содержащего определенное количество агента (-ов) РНКи против ВГВ, или аналогичный объем фосфатно-солевого буферного раствора без агента РНКи против ВГВ в день 1 или день 29 (если животное было еще живым в день 29) в соответствии с графиком, приведенным в таблице 47 выше. Каждый из агентов РНКи против ВГВ включал в себя N-ацетилгалактозаминовые нацеливающие лиганды, конъюгированные с 5'-концом кодирующей цепи, как показано в таблицах 4 и 5. Инъекции выполняли между кожей и мышцами (т. е. инъекции были подкожными) в ненатянутую кожу в области шеи и плеч.

**[0485]** Сыворотку собирали в день 8, день 15, день 22, день 29, день 36 и день 40 и определяли концентрации поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) в соответствии с процедурой, приведенной выше в примере 2. Данные эксперимента показаны в следующей таблице.

**Таблица 48.** Средние концентрации HBsAg, нормированные к уровню до лечения (день -3), для каждой отдельной инфицированной ВГВ гуманизированной модельной мыши FRG из примера 18.

Группа	День 8	День 15	День 22	День 29	День 36	День 40
A-1	0,830	0,828	0,932	0,858	1,107	
A-2	1,303	1,328				
B-1	0,548	0,314	0,272	0,207	0,138	
B-2	0,592	0,337	0,243	0,215	0,160	0,175
C-1	0,643	0,460	0,415	0,251	0,164	
C-2	0,353	0,228	0,182	0,172	0,224	0,216
C-3	0,814	0,674				

**[0486]** Кроме того, сывороточные концентрации ДНК ВГВ определяли в пробах сыворотки, собранных в дни -10, -3, 8, 15, 22, 29, 36 и 40, в соответствии с процедурой, описанной выше в примере 2. Данные представлены в следующей таблице 4.

**Таблица 49.** Сывороточные концентрации ДНК ВГВ нормировали к среднему значению до лечения в день -10 и день -3 для каждой инфицированной ВГВ гуманизированной мыши FRG после введения агентов РНКи против ВГВ из примера 14.

Группа	День -10	День -3	День 8	День 15	День 22	День 29	День 36	День 40
A-1	0,883	1,117	0,072	0,038	0,015	0,027	0,060	
A-2	1,070	0,930	0,130	0,075				



В-1	1,538	0,462	0,032	0,017	0,011	0,006	0,010	
В-2	1,350	0,650	0,042	0,018	0,012	0,007	0,008	0,007
С-1	1,348	0,652	0,041	0,020	0,016	0,005	0,004	
С-2	1,030	0,970	0,031	0,015	0,006	0,011	0,008	0,008

[0487] Как ожидалось, введение энтекавира уменьшало репликацию вируса как в отсутствие, так и в присутствии агентов РНКи против ВГВ.

#### **Пример 19. Клиническое исследование агентов РНКи против ВГВ**

[0488] Проводили рандомизированное двойное слепое исследование фазы 1/2а с однократной увеличивающейся дозой с участием здоровых добровольцев (NHV) и открытое исследование с увеличением многократной дозы с участием пациентов с хронической инфекцией ВГВ (СНВ). Исследование было запланировано для оценки безопасности, переносимости и фармакокинетического эффекта агентов РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070) у здоровых добровольцев и пациентов, хронически инфицированных вирусом гепатита В (СНВ). Популяция субъектов исследования включала здоровых взрослых мужчин и женщин в возрасте 18-55 лет и взрослых мужчин и женщин в возрасте 18-65 лет, у которых диагностировали HBeAg-положительную или HBeAg-отрицательную хроническую (более 6 месяцев) инфекцию ВГВ.

[0489] Субъектов с NHV разделяли на пять когорт по 6 субъектов в каждой когорте (когорты 1-5). Когорты NHV (4 активных, 2 плацебо) получали однократные дозы комбинации AD04872 и AD05070 в количестве 35, 100, 200, 300 или 400 мг или нормального физиологического раствора слепым способом посредством подкожных инъекций. Когорты СНВ 1, 1с и 2b-5b были HBeAg-положительными или отрицательными и ранее не получали нуклеозидных ингибиторов (NUC) или подвергались лечению NUC на исходном уровне, и получали три подкожные инъекции комбинации AD04872 и AD05070 в дозе 25, 50, 100, 200, 300 или 400 мг. Когорта 6 включала 4 пациентов с СНВ, которые получали три дозы по 100 мг комбинации AD04872 и AD05070 каждые две недели. Когорта 7 включала 4 пациентов с СНВ, которые получали три еженедельные дозы 100 мг комбинации AD04872 и AD05070. Когорты СНВ 8 и 9 (4 активных) были HBeAg-положительными, ранее не получавшими лечение или получавшими NUC, соответственно, которые получали три ежемесячных подкожных инъекции комбинации AD04872 и AD05070 в дозе 300 мг. Каждая из когорты 10 и когорты 11 включала 4 пациентов с СНВ, которые получали 3 еженедельные дозы по 200 мг и 300 мг комбинации AD04872 и AD05070 мг, соответственно. Пациенты с СНВ, подвергавшиеся лечению NUC, продолжали ежедневный прием NUC на протяжении всего исследования, а пациенты с СНВ, ранее не получавшие NUC, начинали ежедневный прием NUC в день 1. В случае СНВ периодически измеряли вирусную ДНК, вирусную РНК и антигены HBsAg, HBeAg и HBcAg. Параметры исследования приведены в таблице 50:

Таблица 50

Название исследования	Исследование фазы 1/2а с увеличением однократной дозы для оценки безопасности, переносимости и фармакокинетических эффектов агентов РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070) у здоровых взрослых добровольцев и оценка безопасности, переносимости и фармакокинетических эффектов многократных увеличивающихся доз у пациентов с ВГВ
Фаза разработки	Фаза 1 - исследование первого применения препарата у человека, фаза 2а - исследование первого применения препарата у пациента
Цели исследования	<p>Главные цели</p> <p>Определение частоты возникновения и частоты сообщений о нежелательных явлениях, возможно или вероятно связанных с лечением, в качестве меры безопасности и переносимости агентов РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070), при применении возрастающих однократных доз у здоровых добровольцев (NHV) и возрастающих многократных доз у пациентов, хронически инфицированных вирусом гепатита В (СНВ).</p> <p>Вторичные цели</p> <p>Оценка фармакокинетики однократной дозы агентов РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070) у NHV</p> <p>Определение снижения HBsAg со дня 1 до введения дозы до момента после введения дозы в ответ на агенты РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070) у пациентов, хронически инфицированных ВГВ (СНВ), в качестве меры активности.</p> <p>Поисковые цели</p> <p>Определение снижения HBeAg, РНК ВГВ (если это научно осуществимо) и HBeAg (только E+ пациенты) со дня 1 до введения дозы до момента после введения дозы в ответ на агенты РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070) у пациентов с СНВ в качестве меры активности.</p>
Дизайн исследования	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое
Исследуемая популяция	Данное исследование проводили с участием пациентов с NHV, взрослых мужчин и женщин в возрасте 18-55 лет с ИМТ в диапазоне от 19,0 до 35,0 кг/м <sup>2</sup> (когорты 1-5), и с участием

	<p>пациентов с СНВ в возрасте 18-65 лет с ИМТ в диапазоне от 19,0 до 38,0 кг/м<sup>2</sup> (когорты 2b, 3b, 4b, 5b, 8 и 9) и диагностировали положительную или HBeAg отрицательную хроническую (более 6 месяцев) инфекцию ВГВ.</p> <p>Когорты 1-5. NHV, взрослые мужчины и женщины в возрасте 18-55 лет</p> <p>Когорты 1b, 1c, 2b, 3b, 4b и 5b Любой пациент с СНВ независимо от HBeAg или предшествующего терапии состояния.</p> <p>Когорта 6. Любой пациент с СНВ независимо от HBeAg или предшествующего терапии состояния.</p> <p>Когорта 7. Любой пациент с СНВ независимо от HBeAg или предшествующего терапии состояния.</p> <p>Когорта 8. Ранее не подвергавшиеся лечению HBeAg-положительные пациенты (без предварительного хронического воздействия NUC или интерферона).</p> <p>Когорта 9. HBeAg-положительные ранее подвергавшиеся лечению NUC пациенты (энтекавиром или тенофовиром в течение по меньшей мере 12 месяцев).</p> <p>Когорта 10. Любой пациент с СНВ независимо от HBeAg или предшествующего терапии состояния.</p> <p>Когорта 11. Любой пациент с СНВ независимо от HBeAg или предшествующего терапии состояния.</p>
<p>Продукт исследования</p>	<p>Агенты РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070)</p>
<p>Доза и частота</p>	<p>Когорты 1-5 (NHV): рандомизированные для получения агентов РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070) или плацебо (4 активных препарата: 2 плацебо) в однократных возрастающих дозах 35, 100, 200, 300 и 400 мг, вводимых в виде однократной подкожной инъекции.</p> <p>Когорты 1b, 1c, 2b - 5b (СНВ): получали три ежемесячные дозы 25, 50, 100, 200, 300 или 400 мг агентов РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070) посредством подкожных инъекций.</p> <p>Когорта 6 включала 4 пациентов с ВГВ, которые получали три дозы агентов РНКи против ВГВ по 100 мг (AD04872 и AD05070) каждые</p>

	<p>две недели. Когорта 7 включала в себя 4 пациентов с ВГВ, которые получали три еженедельные дозы агентов РНКи против ВГВ по 100 мг (AD04872 и AD05070).</p> <p>Когорты 8 и 9 (СНВ): получали три ежемесячные подкожные дозы 300 мг агентов РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070) посредством подкожных инъекций.</p> <p>Каждая из когорты 10 и когорты 11 включала 4 пациентов с ВГВ, которые получали 3 еженедельно 200 мг и 300 мг доз агентов РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070), соответственно.</p> <p>Пациенты с СНВ, подвергавшиеся лечению NUC, продолжали ежедневный прием NUC на протяжении всего исследования, а пациенты с СНВ, ранее не получавшие NUC, начинали ежедневный прием NUC в день 1.</p>
Состав сравнения	Плацебо (РВО): физиологический раствор (0,9%), вводимый подкожно в соответствующем объеме.
Критерии оценки эффективности	<p>Будут выполнены вирусологические оценки (только пациенты с СНВ), которые включают:</p> <p>Количественная оценка: ДНК ВГВ, РНК ВГВ, НВsAg, НВеAg, НВсrAg,</p>
Критерии оценки безопасности	Безопасность оценивали по основным показателям жизнедеятельности, клиническим лабораторным измерениям, измерениям ЭКГ в состоянии покоя, нежелательным явлениям, серьезным нежелательным явлениям, реакциям в месте инъекции и при последующем наблюдении за беременностью через 90 дней после завершения исследования.
Оценка фармакокинетики	У каждого субъекта будут собирать пробы крови для анализа фармакокинетики после введения дозы 1 (когорты 1-5, только NHV).
Анализ данных	<p>Скрининг, соблюдение норм, переносимость и безопасность</p> <p>Будут выполнены анализы безопасности, и результаты будут обобщены по когорте. частоты возникновения и частоты сообщений о нежелательных явлениях (НЯ), серьезных нежелательных явлениях (СНЯ), связанных с ними НЯ, связанных с ними СНЯ и НЯ, приводящих к прекращению лечения, будут обобщены по когорте SOC, PT и степени тяжести. Другие</p>

	<p>параметры безопасности будут обобщены в каждый запланированный момент времени.</p> <p>Вирусологические оценки (только пациенты с СНВ):</p> <p>Количественное определение HBsAg (qHBsAg). Логарифмическое изменение относительно исходного уровня к низшей точке и продолжительность ответа от низшей точки в обратном направлении до около 20% от исходного уровня или EOS (Roche Elecsys, LLOQ 0,05 МЕ/мл)</p> <p>Количественное определение ДНК ВГВ (при возможности количественного определения на исходном уровне) Логарифмическое изменение относительно исходного уровня до EOS ((Roche Cobas, LLOQ 20 МЕ/мл)</p> <p>Количественное определение РНК ВГВ. Логарифмическое изменение относительно исходного уровня к низшей точке и продолжительность ответа от исходного уровня до EOS (Abbott m2000, LLOQ 1,65 Log Ед/мл, Butler 2018)</p> <p>Количественное определение HBcrAg. Логарифмическое изменение относительно исходного уровня к низшей точке и продолжительность ответа от исходного уровня до EOS (Fujirebo Lumipulse, LLOQ 1 кЕд/мл)</p> <p>Количественное определение HBeAg. Логарифмическое изменение относительно исходного уровня к низшей точке и продолжительность ответа от исходного уровня до EOS (Diasorin Liaison, LLOQ 0,01 PEIU/мл)</p> <p>Фармакокинетика (только субъекты с NHV):</p> <p>Концентрации компонентов агентов РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070) в плазме будут применяться для вычисления следующих параметров ФК: максимальная наблюдаемая концентрация в плазме (<math>C_{max}</math>), площадь под кривой (AUC) зависимости концентрации в плазме от времени от 0 до 24 часов (AUC<sub>0-24</sub>), AUC от времени 0, экстраполированная до бесконечности (AUC<sub>inf</sub>), и конечный период полувыведения (<math>t_{1/2}</math>).</p> <p>Фармакокинетические параметры будут определены с использованием некомпартментных способов.</p>
--	--

[0490] На ФИГ. 1 и 14 показано среднее логарифмическое изменение антигена

HBsAg с дня 1 для пациентов с СНВ (когорты 2b, 3b, 4b, 5b, 8 и 9). В таблице 51 ниже показаны ответы, выраженные как максимальное снижение HBsAg, у пациентов с СНВ, у которых собраны данные по HBsAg более чем на 6 недель. У всех пациентов с ВГВ, получающих ежемесячные дозы, наблюдался выраженный ответ в виде снижения HBsAg, и он был схожим у HBeAg-положительных и HBeAg-отрицательных пациентов и у не подвергавшихся лечению NUC и подвергавшихся лечению NUC пациентов. Диапазон снижения HBsAg составлял от -1,3 до -3,8 Log<sub>10</sub>. На ФИГ. 2-12 показаны отдельные изменения в ДНК ВГВ, РНК ВГВ, HBeAg и HBcrAg у пациентов с СНВ (когорты 1b, 1c, 2b, 3b, 4b, 5b, 6, 7, 8, 9, 10 и 11). Все эти вирусологические параметры (ДНК ВГВ, РНК ВГВ, HBeAg и HBcrAg) демонстрировали ответы на агенты РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070). На ФИГ. 13 показаны данные по снижению уровней HBsAg в низшей точке у пациентов с СНВ. Аналогичные ответы наблюдались у HBeAg-положительных и HBeAg-отрицательных пациентов.

**Таблица 51. Ответы в виде максимального снижения HBsAg у пациентов с СНВ**

Ответы в виде максимального снижения HBsAg	Процентная доля пациентов с СНВ
Снижение на более чем 1 log (90%)	100%
Снижение на более чем 1,5 log (97%)	83%
Снижение на более чем 2 log (99%)	38%
Снижение на более чем 3 log (99,9%)	3%

[0491] В таблице 52 и таблице 53 показаны результаты исследования безопасности и переносимости у здоровых добровольцев и пациентов с СНВ, соответственно. Агенты РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070), вводимые подкожно, по-видимому, хорошо переносятся в однократных или многократных ежемесячных дозах до 400 мг. Умеренные реакции в месте инъекции наблюдали при около 12% подкожных инъекций.

**Таблица 52. Безопасность и переносимость у здоровых добровольцев**

НЯ у здоровых добровольцев	Когорта 1 35 мг	Когорта 2 100 мг	Когорта 3 200 мг	Когорта 4 300 мг	Когорта 5 400 мг	Все активные препараты	Все РВО	Всего НЯ
Приливы, ощущение жара, субъективная пирексия	1			1		2	1	3
Головная боль	1	2	1	1	2	7	2	9
Боль в области	1	2	1			4	1	5

живота								
Инфекция верхних дыхательных путей	1	1			2	4	2	6
Сонливость, утомляемость		1	2			3	2	5
Миалгия		1				1	1	2
Першение в горле		1	1			2	2	4
Ощущение обезвоживания		1				1	1	2
Дискомфорт/ гематома области канюли	в	1		2	1	4	1	5
Тошнота		1	1	2		4	1	5
Головокружение, предобморочное состояние, вертиго		1				1	2	3
Гриппоподобное заболевание, неспецифическое вирусное заболевание		1	1			2		2
Рвота			1	1		2	1	3
Гематома/ болезненность в месте инъекции	в			1	1	2		2
Всего НЯ у более чем 1 пациента с NHV	4	13	8	8	6	39	17	56

Таблица 53. Безопасность и переносимость у пациентов с СНВ

НЯ у пациентов с ВГВ	Когорта 2b 100 мг	Когорта 3b 200 мг	Когорта 4b 300 мг	Когорта 5b 400 мг	Когорта 8 300 мг	Когорта 9 300 мг	Всего НЯ N=24
Зарегистрированные условия НЯ	Агенты РНКи против ВГВ N=4	Агенты РНКи против ВГВ N=4	Агенты РНКи против ВГВ N=4	Агенты РНКи против ВГВ N=4	Агенты РНКи против ВГВ N=4	Агенты РНКи против ВГВ N=4	
Укусы насекомых	1		1				2
Инфекция верхних дыхательных путей, першение в горле	1		1		1		3
Эритема, покраснение, гематома, сыпь в месте инъекции			1	2	2	2	7
Акне					2		2
Головная боль			2				2

Повышенная активность креатинкиназы			1		1		2
Диарея			1	1			2
Боль в пояснице			1		1		2
Всего НЯ у более чем 1 пациента с СНВ	2	0	8	3	7	2	22

### Пример 20. Клиническое исследование агентов РНКи против ВГВ

**[0492]** Проводили рандомизированное двойное слепое исследование фазы 1/2a с увеличением многократной дозы у здоровых добровольцев (NHV) и открытое исследование с увеличением многократной дозы у пациентов с хронической инфекцией ВГВ (СНВ). Исследование проводили для оценки безопасности, переносимости и фармакокинетического эффекта агентов РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070) у здоровых добровольцев и пациентов, хронически инфицированных вирусом гепатита В (СНВ). Популяция субъектов исследования включала здоровых взрослых мужчин и женщин в возрасте 18-55 лет и взрослых мужчин и женщин в возрасте 18-65 лет, у которых диагностировали HBeAg-положительную или HBeAg-отрицательную хроническую (более 6 месяцев) инфекцию ВГВ.

**[0493]** Субъектов с NHV разделяли на пять когорт по 6 субъектов в каждой когорте (когорты 1-5). Когорты NHV (4 активных, 2 плацебо) получали однократные дозы комбинации AD04872 и AD05070 в количестве 35, 100, 200, 300 или 400 мг или нормального физиологического раствора слепым способом посредством подкожных инъекций. Когорты СНВ 1, 1с и 2b-5b были HBeAg-положительными или отрицательными и ранее не получали нуклеозидных ингибиторов (NUC) или подвергались лечению NUC на исходном уровне, и получали три дозы комбинации AD04872 и AD05070 в количестве 35, 50, 100, 200, 300 или 400 мг посредством подкожных инъекций с интервалами 28 суток. Когорта 6 включала 4 пациентов с СНВ, которые получали три дозы по 100 мг комбинации AD04872 и AD05070 каждые две недели. Когорта 7 включала 4 пациентов с СНВ, которые получали три еженедельные дозы 100 мг комбинации AD04872 и AD05070. Когорты СНВ 8 и 9 (4 с активным препаратом) были HBeAg-положительными, ранее не получавшими лечение или получавшими лечение NUC, соответственно, которые получали три дозы комбинации AD04872 и AD05070 в количестве 300 мг посредством подкожных инъекций с интервалами 28 суток. Каждая из когорты 10 и когорты 11 включала 4 пациентов с СНВ, которые получали 3 еженедельные дозы по 200 мг и 300 мг комбинации AD04872 и AD05070 мг, соответственно. Пациенты с СНВ, подвергавшиеся лечению NUC, продолжали ежедневный прием NUC на протяжении всего исследования, а пациенты с СНВ, ранее не получавшие NUC, начинали ежедневный прием NUC в день 1. В случае СНВ периодически измеряли вирусную ДНК, вирусную РНК и антигены HBsAg, HBeAg и HBcAg. Параметры исследования приведены в таблице 54:

Таблица 54



Название исследования	Исследование фазы 1/2а с увеличением однократной дозы для оценки безопасности, переносимости и фармакокинетических эффектов агентов РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070) у здоровых взрослых добровольцев и оценка безопасности, переносимости и фармакокинетических эффектов многократных увеличивающихся доз у пациентов с ВГВ
Фаза разработки	Фаза 1 - исследование первого применения препарата у человека, фаза 2а - исследование первого применения препарата у пациента
Цели исследования	<p>Главные цели</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Определение частоты возникновения и частоты сообщений о нежелательных явлениях, возможно или вероятно связанных с лечением, в качестве меры безопасности и переносимости агентов РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070) с использованием возрастающих однократных доз у здоровых добровольцев (NHV) и возрастающих многократных доз у пациентов, хронически инфицированных вирусом гепатита В (СНВ).</li> </ul> <p>Вторичные цели</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Оценка фармакокинетики однократной дозы агентов РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070) у NHV</li> <li>● Определение снижения HBsAg со дня 1 до введения дозы до момента после введения дозы в ответ на агенты РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070) у пациентов, хронически инфицированных ВГВ (СНВ), в качестве меры активности.</li> </ul> <p>Поисковые цели</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Определение снижения HBcAg, РНК ВГВ (если это научно осуществимо) и HBeAg (только E+ пациенты) со дня 1 до введения дозы до момента после введения дозы в ответ на агенты РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070) у пациентов с СНВ в качестве меры активности.</li> </ul>
Дизайн исследования	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое
Исследуемая популяция	Данное исследование проводили с участием пациентов с NHV, взрослых мужчин и женщин в возрасте 18-55 лет с ИМТ в

	<p>диапазоне от 19,0 до 35,0 кг/м<sup>2</sup> (когорты 1-5), и с участием пациентов с СНВ в возрасте 18-65 лет с ИМТ в диапазоне от 19,0 до 38,0 кг/м<sup>2</sup> (когорты 2b, 3b, 4b, 5b, 8 и 9) и диагностировали положительную или HBeAg отрицательную хроническую (более 6 месяцев) инфекцию ВГВ.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Когорта 1-5. NHV, взрослые мужчины и женщины в возрасте 18-55 лет</li> <li>● Когорты 1b, 1c, 2b, 3b, 4b и 5b Любой пациент с СНВ независимо от HBeAg или предшествующего терапии состояния.</li> <li>● Когорта 6. Любой пациент с СНВ независимо от HBeAg или предшествующего терапии состояния.</li> <li>● Когорта 7. Любой пациент с СНВ независимо от HBeAg или предшествующего терапии состояния.</li> <li>● Когорта 8. Ранее не подвергавшиеся лечению HBeAg-положительные пациенты (без предварительного хронического воздействия NUC или интерферона).</li> <li>● Когорта 9. HBeAg-положительные ранее подвергавшиеся лечению NUC пациенты (энтекавиром или тенофовиром в течение по меньшей мере 12 месяцев).</li> <li>● Когорта 10. Любой пациент с СНВ независимо от HBeAg или предшествующего терапии состояния.</li> <li>● Когорта 11. Любой пациент с СНВ независимо от HBeAg или предшествующего терапии состояния.</li> </ul>
Продукт исследования	Агенты РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070)
Доза и частота	<p>Когорты 1-5 (NHV): рандомизированные для получения агентов РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070) или плацебо (4 активных: 2 плацебо) в однократных возрастающих дозах 35, 100, 200, 300 и 400 мг, вводимых в виде однократной подкожной инъекции.</p> <p>Когорты 1b, 1c, 2b - 5b (СНВ): получали три дозы 25, 50, 100, 200, 300 или 400 мг агентов РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070) посредством подкожных инъекций с интервалами 28 суток.</p>

	<p>Когорта 6 включала 4 пациентов с ВГВ, которые получали три дозы агентов РНКи против ВГВ по 100 мг (AD04872 и AD05070) каждые две недели. Когорта 7 включала в себя 4 пациентов с ВГВ, которые получали три еженедельные дозы агентов РНКи против ВГВ по 100 мг (AD04872 и AD05070).</p> <p>Когорты 8 и 9 (СНВ): получали три дозы 300 мг агентов РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070) посредством подкожных инъекций с интервалами 28 суток.</p> <p>Каждая из когорты 10 и когорты 11 включала 4 пациентов с ВГВ, которые получали 3 еженедельно 200 мг и 300 мг доз агентов РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070), соответственно.</p> <p>Пациенты с СНВ, подвергавшиеся лечению NUC, продолжали ежедневный прием NUC на протяжении всего исследования, а пациенты с СНВ, ранее не получавшие NUC, начинали ежедневный прием NUC в день 1.</p>
Состав сравнения	Плацебо (РВО): нормальный физиологический раствор (0,9%), вводимый подкожно в соответствующем объеме.
Критерии оценки эффективности	<p>Будут выполнены вирусологические оценки (только пациенты с СНВ), которые включают:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Количественная оценка: ДНК ВГВ, РНК ВГВ, HBsAg, HBeAg, HBcrAg,</li> </ul>
Критерии оценки безопасности	Безопасность оценивали по основным показателям жизнедеятельности, клиническим лабораторным измерениям, измерениям ЭКГ в состоянии покоя, нежелательным явлениям, серьезным нежелательным явлениям, реакциям в месте инъекции и при последующем наблюдении за беременностью через 90 дней после завершения исследования.
Оценка фармакокинетики	У каждого субъекта будут собирать пробы крови для анализа фармакокинетики после введения дозы 1 (когорты 1-5, только NHV).
Анализ данных	<p>Скрининг, соблюдение норм, переносимость и безопасность</p> <p>Будут выполнены анализы безопасности, и результаты будут обобщены по когорте. частоты возникновения и частоты сообщений о нежелательных явлениях (НЯ), серьезных</p>

нежелательных явлениях (СНЯ), связанных с ними НЯ, связанных с ними СНЯ и НЯ, приводящих к прекращению лечения, будут обобщены по когорте SOC, PT и степени тяжести. Другие параметры безопасности будут обобщены в каждый запланированный момент времени.

Вирусологические оценки (только пациенты с СНВ):

- Количественное определение HBsAg (qHBsAg). Логарифмическое изменение относительно исходного уровня к низшей точке и продолжительность ответа от низшей точки в обратном направлении до около 20% от исходного уровня или EOS (Roche Elecsys, LLOQ 0,05 МЕ/мл)
- Количественное определение ДНК ВГВ (при возможности количественного определения на исходном уровне) Логарифмическое изменение относительно исходного уровня до EOS ((Roche Cobas, LLOQ 20 МЕ/мл)
- Количественное определение РНК ВГВ. Логарифмическое изменение относительно исходного уровня к низшей точке и продолжительность ответа от исходного уровня до EOS (Abbott m2000, LLOQ 1,65 Log Ед/мл, Butler 2018)
- Количественное определение HBcrAg. Логарифмическое изменение относительно исходного уровня к низшей точке и продолжительность ответа от исходного уровня до EOS (Fujirebo Lumipulse, LLOQ 1 кЕд/мл)
- Количественное определение HBeAg. Логарифмическое изменение относительно исходного уровня к низшей точке и продолжительность ответа от исходного уровня до EOS (Diasorin Liaison, LLOQ 0,01 PEIU/мл)

Фармакокинетика (только субъекты с NHV):

Концентрации компонентов продуктов агентов РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070) в плазме будут применяться для вычисления следующих параметров ФК: максимальная наблюдаемая концентрация в плазме (C<sub>max</sub>), площадь под кривой концентрации в плазме (AUC) от времени 0 до 24 часов (AUC<sub>0-24</sub>), AUC от времени 0, экстраполированная до бесконечности (AUC<sub>inf</sub>), и конечный период полувыведения в

конечной фазе ( $t_{1/2}$ ). Фармакокинетические параметры будут определены с использованием некомпартментных способов.
---

**[0494] На ФИГ. 15** показано среднее изменение для антигена HBsAg со дня 1 у пациентов с СНВ, получавших три дозы агентов РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070), посредством подкожных инъекций с интервалами в 28 суток (когорты 1b, 1c, 2b, 3b, 4b, 5b, 8 и 9). Среднее снижение HBsAg было более выраженным у HBeAg-положительных участников по сравнению с HBeAg-отрицательными. В целом снижение уровня HBsAg сохранялось с течением времени по меньшей мере до дня 168 при всех дозах. **На ФИГ. 16** показаны средние изменения для антигена HBsAg и HBeAg со дня 1 у HBsAg-положительных пациентов с СНВ, получавших три дозы агентов РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070) посредством подкожных инъекций с интервалами в 28 суток (когорты 1b, 1c, 2b, 3b, 4b, 5b, 8 и 9). Агенты РНКи демонстрировали целевую активность по отношению как к HBeAg, так и к HBsAg, с более выраженным снижением HBsAg.

**[0495] На ФИГ. 20** показано среднее изменение для антигена HBsAg со дня 1 у пациентов с СНВ, получавших три дозы агентов РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070), посредством подкожных инъекций с интервалами в 28 суток (когорты 1b, 1c, 2b, 3b, 4b, 5b, 8 и 9). Среднее снижение HBsAg было более выраженным у HBeAg-положительных участников по сравнению с HBeAg-отрицательными. В целом снижение уровня HBsAg сохранялось с течением времени по меньшей мере до дня 392 во всех дозах. **На ФИГ. 21** показаны средние изменения для антигена HBsAg и HBeAg со дня 1 у HBsAg-положительных пациентов с СНВ, получавших три дозы агентов РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070) посредством подкожных инъекций с интервалами в 28 суток (когорты 1b, 1c, 2b, 3b, 4b, 5b, 8 и 9). Агенты РНКи демонстрировали целевую активность по отношению как к HBeAg, так и к HBsAg, с более выраженным снижением HBsAg и с устойчивыми средними ответами в виде снижения HBeAg и HBsAg.

**[0496]** Для всех параметров устойчивое подавление определяли как уменьшение на  $\geq 1,0 \log_{10}$  по сравнению с днем 1 или значение  $<$  нижнего предела количественного определения в день 336. Параметры безопасности и вирусологические параметры (HBsAg, HBeAg, ДНК ВГВ, РНК ВГВ, HBcrAg) оценивали у 8 пациентов с СНВ/когорта (подвергавшиеся или не подвергавшиеся лечению NA; HBeAg +ve или -ve), которые получали 3 подкожные дозы JNJ-3989 (дни 1, 27, 57) в дозе 100, 200, 300 (n=16) или 400 мг; Пациенты начинали/продолжали прием NA в день 1 и продолжали на протяжении всего исследования. У пациентов с доступными для количественного определения параметрами в день 1 и доступными данными в день 336 наблюдали устойчивое подавление РНК ВГВ у 15/26 пациентов, HBeAg у 9/14 пациентов и HBcrAg у 10/24 пациентов. JNJ-3989 (100-400 мг) с NA хорошо переносился пациентами с СНВ. У 98% пациентов наблюдалось уменьшение на  $\geq 1,0 \log_{10}$  HBsAg в низшей точке. В подгруппе пациентов экспрессия HBsAg устойчиво подавлялась через примерно 9 месяцев после введения последней дозы РНКи (средняя 1,74); ср. **ФИГ. 22**. Также наблюдалось устойчивое подавление других вирусных параметров.

**Пример 21. Клиническое исследование агентов РНКи против ВГВ**

[0497] Проводили рандомизированное двойное слепое исследование фазы 1/2а с увеличением многократной дозы у здоровых добровольцев (NHV) и планового исследования с увеличением дозы с участием пациентов с хронической инфекцией ВГВ (СНВ). Исследование выполняли с возможностью оценки безопасности, переносимости и фармакокинетического эффекта агентов РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070) у пациентов с NHV и пациентов, хронически инфицированных вирусом гепатита В (СНВ). Популяция субъектов исследования включала здоровых взрослых мужчин и женщин в возрасте 18-55 лет и взрослых мужчин и женщин в возрасте 18-65 лет, у которых диагностировали HBeAg-положительную или HBeAg-отрицательную хроническую (HBsAg-положительную в течение более 6 месяцев) инфекцию ВГВ.

[0498] Субъектов с NHV разделяли на пять когорт по 6 субъектов в каждой когорте (когорты 1-5). Когорты NHV (4 активных, 2 плацебо) получали однократные дозы комбинации AD04872 и AD05070 в количестве 35, 100, 200, 300 или 400 мг или нормального физиологического раствора слепым способом посредством подкожных инъекций. Когорты СНВ 1b, 1c и 2b-5b были HBeAg-положительными или отрицательными и ранее не получали нуклеозидных ингибиторов (NUC) или подвергались лечению NUC на исходном уровне, и получали три дозы комбинации AD04872 и AD05070 в количестве 25, 50, 100, 200, 300 или 400 мг посредством подкожных инъекций с интервалами 28 суток. Когорта 6 включала 4 пациентов с СНВ, которые получали три дозы по 100 мг комбинации AD04872 и AD05070 каждые две недели. Когорта 7 включала 4 пациентов с СНВ, которые получали три еженедельные дозы 100 мг комбинации AD04872 и AD05070. Когорты СНВ 8 и 9 (4 активных) были HBeAg-положительными, ранее не получавшими лечение NUC или получавшими лечение NUC, соответственно, которые получали три дозы комбинации AD04872 и AD05070 в количестве 300 мг посредством подкожных инъекций с интервалами 28 суток. Каждая из когорты 10 и когорты 11 включала 4 пациентов с СНВ, которые получали 3 еженедельные дозы по 200 мг и 300 мг комбинации AD04872 и AD05070 мг, соответственно. Пациенты с СНВ, подвергавшиеся лечению NUC, продолжали ежедневный прием NUC на протяжении всего исследования, а пациенты с СНВ, ранее не получавшие NUC, начинали ежедневный прием NUC в день 1. В случае когорты СНВ периодически измеряли вирусную ДНК, вирусную РНК и антигены HBsAg, HBeAg и HBeAg.

[0499] Агенты РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070) были разработаны для отключения транскриптов РНК ВГВ из эписомальной ковалентнонепрерывной кольцевой ДНК и интегрированной в организм-хозяин ДНК ВГВ. Агенты РНКи против ВГВ снижают сывороточные концентрации HBsAg на не менее 1 log<sub>10</sub> у всех пациентов, получавших три дозы агентов РНКи против ВГВ (100-400 мг, один раз в 4 недели (Q4w) с NA), независимо от исходного статуса HBeAg или предшествующей терапии NA, как показано в примере 19. Учитывая отсутствие дозозависимого эффекта при использовании 100-400 мг агентов РНКи против ВГВ, в данном примере когорты 2b-5b были расширены

от четырех до восьми пациентов, а также добавлены две когорты с более низкими дозами 1b и 1c (25 и 50 мг один раз в 4 недели, соответственно). Представлены данные об эффективности и данные о безопасности до дня 113 (*m. e.* через два месяца после введения агентов РНКи против ВГВ) в когортах 2b - 5b, 1b и 1c, как описано ниже.

**[0500]** В когорты 1b, 1c и 2b-5b вошли HBeAg-положительные или отрицательные, ранее получавшие NA или ранее не получавшие NA пациенты с СНВ, которые получали три подкожных дозы агентов РНКи против ВГВ 25, 50, 100, 200, 300 или 400 мг один раз в 4 недели в дни 1, 27 и 57. Все пациенты либо начали (ранее не получавшие NA), либо продолжили (ранее получавшие NA) ежедневное лечение NA (TDF или ETV) в день 1 и продолжили по завершению введения агентов РНКи против ВГВ. Визиты в рамках исследования осуществляли во время скрининга и в дни 1, 8, 15, 29, 43, 57, 85 и 113, а затем проводили расширенное наблюдение примерно каждые 2 месяца в течение 12 месяцев. Оценивали вирусологические параметры в сыворотке, *m. e.* ДНК ВГВ (нижний предел количественного определения [LLOQ]: 20 МЕ/мл), РНК ВГВ (LLOQ: 1,65 log<sub>10</sub> ЕД/мл<sup>4</sup>), HBsAg (LLOQ: 0,05 МЕ/мл), HBeAg (LLOQ: 0,01 РЕУ/мл; значение ниже 0,11 РЕУ/мл регистрируются как не обнаруженные) и HBcrAg (LLOQ: 1 мл). Оценки безопасности включали в себя клинические лабораторные оценки и нежелательные явления (НЯ), оцениваемые с момента скрининга до дня 113, как описано в настоящем документе, и в течение продолжительного периода последующего наблюдения. Параметры исследования приведены в таблице 55:

Таблица 55

Название исследования	Исследование фазы 1/2a с увеличением однократной дозы для оценки безопасности, переносимости и фармакокинетических эффектов агентов РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070) у здоровых взрослых добровольцев и оценка безопасности, переносимости и фармакокинетических эффектов многократных увеличивающихся доз у пациентов с ВГВ
Фаза разработки	Фаза 1 - исследование первого применения препарата у человека, фаза 2a - исследование первого применения препарата у пациента
Цели исследования	<p>Главные цели</p> <p>Определение частоты возникновения и частоты сообщений о нежелательных явлениях, возможно или вероятно связанных с лечением, в качестве меры безопасности и переносимости агентов РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070) с использованием возрастающих однократных доз у здоровых добровольцев (NHV) и возрастающих многократных доз у</p>

	<p>пациентов, хронически инфицированных вирусом гепатита В (СНВ).</p> <p>Вторичные цели</p> <p>Оценка фармакокинетики однократной дозы агентов РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070) у NHV</p> <p>Определение снижения HBsAg со дня 1 до введения дозы до момента после введения дозы в ответ на агенты РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070) у пациентов, хронически инфицированных ВГВ (СНВ), в качестве меры активности.</p> <p>Поисковые цели</p> <p>Определение снижения HBcrAg, РНК ВГВ (если это научно осуществимо) и HBeAg (только E+ пациенты) со дня 1 до введения дозы до момента после введения дозы в ответ на агенты РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070) у пациентов с СНВ в качестве меры активности.</p>
<p>Дизайн исследования</p>	<p>Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое</p>
<p>Исследуемая популяция</p>	<p>Данное исследование проводили с участием пациентов с NHV, взрослых мужчин и женщин в возрасте 18-55 лет с ИМТ в диапазоне от 19,0 до 35,0 кг/м<sup>2</sup> (когорты 1-5), и с участием пациентов с СНВ в возрасте 18-65 лет с ИМТ в диапазоне от 19,0 до 38,0 кг/м<sup>2</sup> (когорты 2b, 3b, 4b, 5b, 8 и 9) и диагностировали положительную или HBeAg отрицательную хроническую (более 6 месяцев) инфекцию ВГВ.</p> <p>Когорты 1-5. NHV, взрослые мужчины и женщины в возрасте 18-55 лет</p> <p>Когорты 1b, 1c, 2b, 3b, 4b и 5b Любой пациент с СНВ независимо от HBeAg или предшествующего терапии состояния.</p> <p>Когорта 6. Любой пациент с СНВ независимо от HBeAg или предшествующего терапии состояния.</p> <p>Когорта 7. Любой пациент с СНВ независимо от HBeAg или предшествующего терапии состояния.</p> <p>Когорта 8. Ранее не подвергавшиеся лечению HBeAg-положительные пациенты (без предварительного</p>



	<p>хронического воздействия NUC или интерферона).</p> <p>Когорта 9. HBeAg-положительные ранее подвергавшиеся лечению NUC пациенты (энтекавиром или тенофовиром в течение по меньшей мере 12 месяцев).</p> <p>Когорта 10. Любой пациент с СНВ независимо от HBeAg или предшествующего терапии состояния.</p> <p>Когорта 11. Любой пациент с СНВ независимо от HBeAg или предшествующего терапии состояния.</p>
<p>Продукт исследования</p>	<p>Агенты РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070)</p>
<p>Доза и частота</p>	<p>Когорты 1-5 (NHV): рандомизированные для получения агентов РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070) или плацебо (4 активных: 2 плацебо) в однократных возрастающих дозах 35, 100, 200, 300 и 400 мг, вводимых в виде однократной подкожной инъекции.</p> <p>когорты 1b, 1c, 2b-5b (СНВ) (по 8 пациентов в каждой когорте): получали три подкожных инъекции агентов РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070) в дозе 25, 50, 100, 200, 300 или 400 мг с интервалами 28 суток.</p> <p>Когорта 6 включала 4 пациентов с ВГВ, которые получали три дозы агентов РНКи против ВГВ по 100 мг (AD04872 и AD05070) каждые две недели. Когорта 7 включала в себя 4 пациентов с ВГВ, которые получали три еженедельные дозы агентов РНКи против ВГВ по 100 мг (AD04872 и AD05070).</p> <p>Когорты 8 и 9 (СНВ): получали три подкожные дозы 300 мг агентов РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070) посредством подкожных инъекций с интервалами 28 суток.</p> <p>Каждая из когорты 10 и когорты 11 включала 4 пациентов с ВГВ, которые получали 3 еженедельно 200 мг и 300 мг доз агентов РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070), соответственно.</p> <p>Пациенты с СНВ, подвергавшиеся лечению NUC, продолжали ежедневный прием NUC на протяжении всего исследования, а пациенты с СНВ, ранее не получавшие NUC, начинали ежедневный прием NUC в день 1.</p>

Состав сравнения	Плацебо (РВО): нормальный физиологический раствор (0,9%), вводимый подкожно в соответствующем объеме.
Критерии оценки эффективности	Будут выполнены вирусологические оценки (только пациенты с СНВ), которые включают: Количественная оценка: ДНК ВГВ, РНК ВГВ, HBsAg, HBeAg, HBcrAg,
Критерии оценки безопасности	Безопасность оценивали по основным показателям жизнедеятельности, клиническим лабораторным измерениям, измерениям ЭКГ в состоянии покоя, нежелательным явлениям, серьезным нежелательным явлениям, реакциям в месте инъекции и при последующем наблюдении за беременностью через 90 дней после завершения исследования.
Оценка фармакокинетики	У каждого субъекта будут собирать пробы крови для анализа фармакокинетики после введения дозы 1 (когорты 1-5, только NHV).
Анализ данных	Скрининг, соблюдение норм, переносимость и безопасность Будут выполнены анализы безопасности, и результаты будут обобщены по когорте. частоты возникновения и частоты сообщений о нежелательных явлениях (НЯ), серьезных нежелательных явлениях (СНЯ), связанных с ними НЯ, связанных с ними СНЯ и НЯ, приводящих к прекращению лечения, будут обобщены по когорте SOC, PT и степени тяжести. Другие параметры безопасности будут обобщены в каждый запланированный момент времени. Вирусологические оценки (только пациенты с СНВ): Количественное определение HBsAg (qHBsAg). Логарифмическое изменение относительно исходного уровня к низшей точке и продолжительность ответа от низшей точки в обратном направлении до около 20% от исходного уровня или EOS (Roche Elecsys, LLOQ 0,05 МЕ/мл) Количественное определение ДНК ВГВ (при возможности количественного определения на исходном уровне) Логарифмическое изменение относительно исходного уровня до EOS ((Roche Cobas, LLOQ 20 МЕ/мл) Количественное определение РНК ВГВ. Логарифмическое

	<p>изменение относительно исходного уровня к низшей точке и продолжительность ответа от исходного уровня до EOS (Abbott m2000, LLOQ 1,65 Log Ед/мл, Butler 2018)</p> <p>Количественное определение НВсгAg. Логарифмическое изменение относительно исходного уровня к низшей точке и продолжительность ответа от исходного уровня до EOS (Fujirebo Lumipulse, LLOQ 1 кЕд/мл)</p> <p>Количественное определение НВеAg. Логарифмическое изменение относительно исходного уровня к низшей точке и продолжительность ответа от исходного уровня до EOS (Diasorin Liaison, LLOQ 0,01 PEIU/мл)</p> <p>Фармакокинетика (только субъекты с NHV):</p> <p>Концентрации компонентов продуктов агентов РНКи против ВГВ (AD04872 и AD05070) в плазме будут применяться для вычисления следующих параметров ФК: максимальная наблюдаемая концентрация в плазме (C<sub>max</sub>), площадь под кривой концентрации в плазме (AUC) от времени 0 до 24 часов (AUC<sub>0-24</sub>), AUC от времени 0, экстраполированная до бесконечности (AUC<sub>inf</sub>), и конечный период полувыведения в конечной фазе (t<sub>1/2</sub>). Фармакокинетические параметры будут определены с использованием некомпартментных способов.</p>
--	---

**[0501]** Исходные характеристики и демографические сведения для когорт 1b, 1c, 2b, 3b, 4b и 5b показаны в таблице 56. Большинство пациентов ранее получали НА (40/48, 83%). Все пациенты получали запланированные дозы агентов РНКи против ВГВ без прекращения лечения.

**Таблица 56**

Когорта	1b	1c	2b	3b	4b	5b	Все пациенты
	25 мг N=8	50 мг N=8	100 мг N=8	200 мг N=8	300 мг N=8	400 мг N=8	N=48
Возраст, лет среднее (диапазон)	43 (31-52)	48 (36-58)	51 (32-66)	48 (41-57)	52 (40-63)	42 (29-61)	47 (29-66)
Мужчины, n (%)	5 (63)	6 (75)	6 (75)	5 (63)	8 (100)	6 (75)	36 (75)
Расовая принадлежность, n (%)	6 (75)	5 (63)	8 (100)	8 (100)	5 (63)	6 (75)	38 (79)
Азиаты	0	0	0	0	1 (13)	0	1 (2)
Европеоиды	1 (13)	1 (13)	0	0	2 (25)	0	4 (8)
Аборигены Гавайских островов или других	1 (13)	0	0	0	0	0	1 (2)
	0	2 (25)	0	0	0	2 (25)	4 (8)

тихоокеанских островов Негроиды/АА Другие							
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> среднее (диапазон)	27 (20-44)	26 (18-40)	24 (22-29)	25 (19-32)	27 (21-36)	25 (21-36)	26 (18-44)
НВеАg- положительный/ отрицательный, n	2/6	3/5	1/7	1/7	3/5	1/7	11/37
Ранее получали НА, n (%)	4 (50)	7 (88)	6 (75)	8 (100)	8 (100)	7 (88)	40 (83)
Среднее (станд. ош. среднего) НВsАg в день 1 (МЕ/мл)	6477 (2876)	4595 (1986)	3937 (2142)	3212 (2453)	9381 (8275)	4032 (1652)	5272 (1558)

АА Афроамериканец ИМТ - индекс массы тела; НВеАg - е-антиген вируса гепатита В НВsАg - поверхностный антиген вируса гепатита В НА: нуклеоз(т)идный аналог; Станд. ош. среднего - стандартная ошибка среднего значения.

**[0502]** Средние изменения НВsАg с дня 1 до дня 113 у пациентов с СНВ в когортах 1b, 1c, 2b, 3b, 4b и 5b показаны на ФИГ. 17. Пациентам вводили три подкожные дозы агентов РНКи против ВГВ в количестве: 25 мг (когорта 1b), 50 мг (когорта 1c), 100 мг (когорта 2b), 200 мг (когорта 3b), 300 мг (когорта 4b) или 400 мг (когорта 5b) в день 1, 29 и 57. И все пациенты получали НА ежедневно. Агенты РНКи против ВГВ снижали уровни НВsАg при всех оцененных дозах. В день 113 (типичное среднее значение низшей точки после трех доз через 56 суток после последней дозы) среднее уменьшение НВsАg (станд. ош. среднего) на  $\log_{10}$  с дня 1 составило 1,00 (0,18) при 25 мг, 1,18 (0,08) при 50 мг, 1,54 (0,18) при 100 мг, 1,71 (0,15) при 200 мг, 1,48 (0,11) при 300 мг и 1,75 (0,16) при 400 мг агентов РНКи против ВГВ.

**[0503]** На ФИГ. 18 показаны средние и отдельные изменения НВsАg в день 113 с дня 1 у всех пациентов в когортах 1b, 1c, 2b, 3b, 4b и 5b. Доля пациентов с данными в день 113, которые достигли не менее 1,0 по  $\log_{10}$  снижения НВsАg по сравнению с днем 1 в низшей точке, составила 4/8 (25 мг), 6/8 (50 мг), 7/8 (100 мг), 8/8 (200 мг), 8/8 (300 мг) и 8/8 (400 мг). Аналогичные ответы наблюдали у НВеАg-положительных и отрицательных пациентов. НВеАg-положительные пациенты (n=11) демонстрировали снижение НВsАg-1,52  $\log_{10}$  МЕ/мл (средняя низшая точка). НВеАg-отрицательные пациенты (n=37) демонстрировали снижение НВsАg-1,62  $\log_{10}$  МЕ/мл (средняя низшая точка). У одного пациента, получавшего 200 мг, наблюдали неопределимый уровень НВsАg в день 113 и снижение 1,6  $\log_{10}$  в день 15 до сероклиренса НВsАg. Для пациентов с НВsАg более 100 МЕ/мл (день 1) и с данными в день 113 2/7 (25 мг), 3/8 (50 мг), 5/7 (100 мг), 5/6 (200 мг), 6/8 (300 мг) и 5/7 (400 мг) достигли НВsАg менее 100 МЕ/мл при лечении агентами РНКи против ВГВ.

**[0504]** Изменения ДНК ВГВ, РНК ВГВ, НВеАg и НВсгАg у отдельных участников (когорты 1b, 1c, 2b, 3b, 4b и 5b), получавших 25 мг (когорта 1b), 50 мг (когорта 1c), 100 мг (когорта 2b), 200 мг (когорта 3b), 300 мг (когорта 4b) или 400 мг (когорта 5b) в день 1, 29 и

57, показаны на ФИГ. 19А-19D. Всем пациентам NA вводили ежедневно. У пациентов с доступными для измерения параметрами в день 1 наблюдалось сильное снижение концентраций ДНК ВГВ и РНК ВГВ, а снижение уровней HBeAg и HBcrAg было менее выраженным при лечении агентами РНКи против ВГВ. В дополнение к НВ у части пациентов наблюдали устойчивое подавление РНК ВГВ, HBeAg и HBcrAg. У пациентов с доступными для количественного измерения параметрами в день 1 и имеющимися данными в день 336 наблюдали замедленное подавление РНК ВГВ у 15/26, HBeAg у 9/14 и HBcrAg у 10/24 пациентов.

**[0505]** Нежелательные явления (НЯ), возможно или вероятно связанные с лекарственными препаратами, которые имели место до дня 113 лечения включительно у участников в когортах 1b, 1c, 2b, 3b, 4b и 5b, показаны ниже в таблице 57. Данные по безопасности для когорт 1b-5b в день 113 показали, что три ежемесячные дозы агентов РНКи против ВГВ 25-400 мг с NA по существу хорошо переносились пациентами с СНВ. Было зарегистрировано три серьезных нежелательных явления, не связанных с лекарственными средствами (беспокойство с депрессией у одного пациента и меноррагия, каждое из которых требовало госпитализации). Наиболее часто регистрируемые НЯ, по меньшей мере возможно связанные с лекарственным средством, включали различные НЯ в месте инъекции (*например*, изменение цвета, эритема, гематомы, сыпь), все из которых были легкими и зафиксированы у пяти пациентов. Сообщения о тромбоцитопении отсутствовали; имеется одно сообщение о возможном остром поражении почек 1 стадии, связанном с препаратом, с повышением креатинина (с 1,10 мг/дл за день до введения до максимума 1,55 мг/дл в день 8 и возвратом к 1,06 мг/дл в день 15), которое возникло во время лечения, но, вероятно, вследствие введения креатина, и не привело к прерыванию или корректировке лечения. Сообщалось об одном НЯ в форме легкого, возможно связанного отклонения показателя функции печени (пиковое значение аланинаминотрансферазы [АЛТ] 136 Ед/л), что представляет собой наивысшее повышение АЛТ, возникшее во время лечения, в когортах 1b-5b до дня 113 (конец исследования). Отсутствовали случаи одновременного повышения АЛТ более чем в 3 раза от верхнего предела нормы и общего билирубина более чем в 2 раза от верхнего предела нормы.

Таблица 57

Возможно или вероятно связанные с лекарственным средством НЯ у не менее чем 2 пациентов <sup>a</sup>	1b	1c	2b	3b	4b	5b	Все пациенты
	25 мг N=8	50 мг N=8	100 мг N=8	200 мг N=8	300 мг N=8	400 мг N=8	N=48
Изменение цвета в месте инъекции, эритема в месте	1 умеренно е	0	0	0	2 умеренно е	2 умеренно е	5

инъекции, гематомы в месте инъекции							
Утомляемость	1 умеренно е	0	1 умеренно е	0	0	1 умеренно е	3
Повышенный уровень креатинфосфокиназы в крови	1 умеренно е	0	0	0	1 тяжелое	0	2
Горячие приливы, гиперемия	0	1 умеренно е	0	0	0	1 умеренно е	2
Повышенный билирубин в крови, гипербилирубинемия	0	0	0	1 умеренно е	1 умеренно е	0	2
Зуд	1 умеренно е	0	1 умеренно е	0	0	0	2

<sup>a</sup>MedDRA, предпочтительный термин объединен на основе сходства

**[0506]** У пациентов с СНВ агенты РНКи против ВГВ с NA обладали сильной активностью против HBsAg, ДНК ВГВ и РНК ВГВ. Снижение HBeAg и HBcAg было по существу менее выраженным. Снижение HBsAg было схожим у HBeAg-положительных и HBeAg-отрицательных пациентов. Расширенные когорты с 100-400 мг агентов РНКи против ВГВ подтвердили предыдущие данные о сходном снижении HBsAg при этих дозах; 97% (31/32) из данных пациентов достигали снижения HBsAg на  $\geq 1,0 \log_{10}$  (90%). Дозы 25 мг и 50 мг агентов РНКи против ВГВ были активными для снижения HBsAg и оказались менее эффективными, чем более высокие дозы. Ответы на агенты РНКи против ВГВ в виде снижения HBsAg согласуются с их способностью выключать РНК ВГВ из ковалентно замкнутой ковалентной ДНК (ковалентнонепрерывной кольцевой ДНК) и интегрированной в организм-хозяин вирусной ДНК (которая является основным источником HBsAg в определенных популяциях СНВ). Лечение агентами РНКи против ВГВ (и NA) хорошо переносилось в дозах до 400 мг один раз в 4 недели, всего три дозы. В целом агенты РНКи против ВГВ продемонстрировали желаемые характеристики терапии РНКи против ВГВ.

#### ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0507] Представленные ниже варианты осуществления приведены в качестве примера и не должны рассматриваться как ограничивающие изобретение, описанное в настоящем документе.

[0508] **Вариант осуществления 1** Способ ингибирования экспрессии гена вируса гепатита В у нуждающегося в этом человеческого индивида, включающий введение человеческому индивиду эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей:

(a) первый агент РНКи, содержащий:

(i) антисмысловую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO:100, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 179 и SEQ ID NO: 180; и

(ii) кодирующую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO:229, SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 252, SEQ ID NO: 253, SEQ ID NO: 273, SEQ ID NO: 307, SEQ ID NO:302 и SEQ ID NO:319, и

(b) второй агент РНКи, содержащий:

(i) антисмысловую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO:140, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 154 и SEQ ID NO: 162; и

(ii) кодирующую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO:262, SEQ ID NO:271, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO:274, SEQ ID NO:328, SEQ ID NO: 292 и SEQ ID NO: 294;

и при этом первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве около 50-400 мг в месяц.

[0509] **Вариант осуществления 2** Способ лечения или профилактики симптома или заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной вирусом гепатита В, у нуждающегося в этом человеческого индивида, включающий введение человеческому индивиду эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей:

(a) первый агент РНКи, содержащий:

(i) антисмысловую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 179 и SEQ ID NO: 180, и

(ii) кодирующую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO:229, SEQ ID NO:252, SEQ ID NO:253, SEQ ID NO:273, SEQ ID NO:302 и SEQ ID NO:319 и

(b) второй агент РНКи, содержащий:

(i) антисмысловую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO:140, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 154 и SEQ ID NO: 162; и

(ii) кодирующую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO:262, SEQ ID NO:271, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 248, SEQ ID

NO:274, SEQ ID NO:328, SEQ ID NO: 292 и SEQ ID NO: 294;

и при этом первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве около 50-400 мг в месяц.

**[0510] Вариант осуществления 3** Способ по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, в котором первый и/или второй агенты РНКи дополнительно содержат нацеливающий лиганд, конъюгированный с 5'-концом кодирующей или антисмысловой цепи.

**[0511] Вариант осуществления 4** Способ по варианту осуществления 3, в котором нацеливающий лиганд представляет собой N-ацетилгалактозамин.

**[0512] Вариант осуществления 5** Способ по варианту осуществления 4, в котором нацеливающий лиганд представляет собой (NAG25), (NAG25)s, (NAG31), (NAG31)s, (NAG37) или (NAG37)s.

**[0513] Вариант осуществления 6** Способ по любому из вариантов осуществления 3-5, в котором нацеливающий лиганд конъюгирован с кодирующей цепью агента РНКи.

**[0514] Вариант осуществления 7** Способ по любому из вариантов осуществления 3-5, в котором нацеливающий лиганд конъюгирован с кодирующей цепью агента РНКи.

**[0515] Вариант осуществления 8.** Способ по любому из вариантов осуществления 1-7, в котором первый агент РНКи вводят в количестве около 20-275 мг.

**[0516] Вариант осуществления 9.** Способ по любому из вариантов осуществления 1-8, в котором первый агент РНКи вводят в количестве около 10-150 мг.

**[0517] Вариант осуществления 10.** Способ по любому из вариантов осуществления 1-9, в котором фармацевтическая композиция содержит агент РНКи, содержащий дуплексную структуру AD04511 (SEQ ID NO: 100 и SEQ ID NO: 229), AD04872 (SEQ ID NO: 126 и SEQ ID NO: 252), AD04873 (SEQ ID NO: 127 и SEQ ID NO: 252), AD04874 (SEQ ID NO: 128 и SEQ ID NO: 253), AD05070 (SEQ ID NO: 140 и SEQ ID NO: 262), AD05148 (SEQ ID NO: 140 и SEQ ID NO: 271), AD05164 (SEQ ID NO: 126 и SEQ ID NO: 273), AD05165 (SEQ ID NO: 140 и SEQ IDNO: 274) или смесь любых из вышеперечисленных.

**[0518] Вариант осуществления 11.** Способ по варианту осуществления 10, в котором фармацевтическая композиция содержит агент РНКи, содержащий дуплексную структуру AD04872 (SEQ ID NO: 126 и SEQ ID NO: 252), и агент РНКи, содержащий дуплексную структуру AD05070 (SEQ ID NO: 140 и SEQ ID NO: 262).

**[0519] Вариант осуществления 12.** Способ по варианту осуществления 11, в котором дуплексная структура AD04872 конъюгирована с (NAG37), а дуплексная структура AD05070 конъюгирована с (NAG37).

**[0520] Вариант осуществления 13.** Способ по варианту осуществления 12, в котором (NAG37) конъюгирован с 5'-концом соответствующих кодирующих цепей дуплекса AD04872 и дуплекса AD05070,

**[0521] Вариант осуществления 14.** Способ по любому из вариантов осуществления 11-13, в котором соотношение дуплекса AD04872 и дуплекса AD05070



составляет от около 1:2 до около 5:1.

**[0522] Вариант осуществления 15.** Способ по варианту осуществления 14, в котором соотношение дуплекса AD04872 и дуплекса AD05070 составляет около 2:1.

**[0523] Вариант осуществления 16.** Способ по любому из вариантов осуществления 1-15, в котором композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый эксципиент.

**[0524] Вариант осуществления 17.** Способ по любому из вариантов осуществления 1-16, в котором композицию вводят подкожно.

**[0525] Вариант осуществления 18.** Способ по любому из вариантов осуществления 1-17, в котором первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве около 25, 35, 50, 100, 200, 300 мг или 400 мг в месяц.

**[0526] Вариант осуществления 19.** Способ по любому из вариантов осуществления 1-18, в котором первый и второй агенты РНКи вводят с интервалами 7 суток, 14 суток, 21 сутки или 28 суток.

**[0527] Вариант осуществления 20.** Способ по любому из вариантов осуществления 1-19, в котором композицию вводят субъекту в течение около 6 месяцев.

**[0528] Вариант осуществления 21.** Способ по любому из вариантов осуществления 1-20, дополнительно включающий введение субъекту второго активного средства.

**[0529] Вариант осуществления 22.** Способ по варианту осуществления 21, в котором второе активное средство представляет собой аналог нуклеозида.

**[0530] Вариант осуществления 23.** Способ по варианту осуществления 22, в котором аналог нуклеозида представляет собой энтекавир или тенофовир.

**[0531] Вариант осуществления 24.** Способ по любому из вариантов осуществления 1-23, в котором концентрация HBsAg, HBeAg или сывороточной ДНК ВГВ у человеческого индивида снижается на по меньшей мере 40% после введения композиции.

**[0532] Вариант осуществления 25.** Способ по любому из вариантов осуществления 2-24, в котором симптом или заболевание, обусловленное инфекцией ВГВ, представляет собой хроническое заболевание или нарушение печени, воспаление печени, фиброзное состояние, пролиферативное нарушение, гепатоцеллюлярную карциному, инфекцию вируса гепатита D, острую инфекцию ВГВ или хроническую инфекцию ВГВ.

**[0533] Вариант осуществления 26.** Способ по любому из вариантов осуществления 2-25, в котором симптом или заболевание, обусловленное инфекцией ВГВ, представляет собой хроническую инфекцию ВГВ.

**[0534] Вариант осуществления 27.** Способ ингибирования экспрессии гена вируса гепатита В у нуждающегося в этом человеческого индивида, включающий введение человеческому индивиду эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей:

(а) первый агент РНКи, содержащий:

(i) антисмысловую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO:100, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 179 и SEQ ID NO: 180; и

(ii) кодирующую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO:229, SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 252, SEQ ID NO: 253, SEQ ID NO: 273, SEQ ID NO: 307, SEQ ID NO:302 и SEQ ID NO:319, и

(b) второй агент РНКи, содержащий:

(i) антисмысловую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO:140, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 154 и SEQ ID NO: 162; и

(ii) кодирующую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO:262, SEQ ID NO:271, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO:274, SEQ ID NO:328, SEQ ID NO: 292 и SEQ ID NO: 294;

и при этом первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве около 25-400 мг в месяц.

**[0535] Вариант осуществления 28.** Способ лечения или профилактики симптома или заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной вирусом гепатита В, у нуждающегося в этом человеческого индивида, включающий введение человеческому индивиду эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей:

(a) первый агент РНКи, содержащий:

(i) антисмысловую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 179 и SEQ ID NO: 180; и

(ii) кодирующую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO:229, SEQ ID NO:252, SEQ ID NO:253, SEQ ID NO:273, SEQ ID NO:302 и SEQ ID NO:319 и

(b) второй агент РНКи, содержащий:

(i) антисмысловую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO:140, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 154 и SEQ ID NO: 162; и

(ii) кодирующую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO:262, SEQ ID NO:271, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO:274, SEQ ID NO:328, SEQ ID NO: 292 и SEQ ID NO: 294;

и при этом первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве около 25-400 мг в месяц.

**[0536] Вариант осуществления 29.** Способ по варианту осуществления 27 или варианту осуществления 28, в котором первый и/или второй агенты РНКи дополнительно содержат нацеливающий лиганд, конъюгированный с кодирующей или антисмысловой цепью.

**[0537] Вариант осуществления 30.** Способ по варианту осуществления 29, в

котором нацеливающий лиганд содержит N-ацетилгалактозамин.

**[0538] Вариант осуществления 31.** Способ по варианту осуществления 30, в котором нацеливающий лиганд представляет собой (NAG25), (NAG25)<sub>s</sub>, (NAG31), (NAG31)<sub>s</sub>, (NAG37) или (NAG37)<sub>s</sub>.

**[0539] Вариант осуществления 32.** Способ по любому из вариантов осуществления 29-31, в котором нацеливающий лиганд конъюгирован с кодирующей цепью агента РНКи.

**[0540] Вариант осуществления 33.** Способ по любому из вариантов осуществления 29-31, в котором нацеливающий лиганд конъюгирован с антисмысловой цепью агента РНКи.

**[0541] Вариант осуществления 34.** Способ по любому из вариантов осуществления 27-33, в котором первый агент РНКи вводят в количестве около 20-275 мг.

**[0542] Вариант осуществления 35.** Способ по любому из вариантов осуществления 28-34, в котором первый агент РНКи вводят в количестве около 10-150 мг.

**[0543] Вариант осуществления 36.** Способ по любому из вариантов осуществления 27-35, в котором фармацевтическая композиция содержит агент РНКи, содержащий дуплексную структуру AD04511 (SEQ ID NO: 100 и SEQ ID NO: 229), AD04872 (SEQ ID NO: 126 и SEQ ID NO: 252), AD04873 (SEQ ID NO: 127 и SEQ ID NO: 252), AD04874 (SEQ ID NO: 128 и SEQ ID NO: 253), AD05070 (SEQ ID NO: 140 и SEQ ID NO: 262), AD05148 (SEQ ID NO: 140 и SEQ ID NO: 271), AD05164 (SEQ ID NO: 126 и SEQ ID NO: 273), AD05165 (SEQ ID NO: 140 и SEQ ID NO: 274) или смесь любых из вышеперечисленных.

**[0544] Вариант осуществления 37.** Способ по варианту осуществления 36, в котором фармацевтическая композиция содержит агент РНКи, содержащий дуплексную структуру AD04872 (SEQ ID NO: 126 и SEQ ID NO: 252), и агент РНКи, содержащий дуплексную структуру AD05070 (SEQ ID NO: 140 и SEQ ID NO: 262).

**[0545] Вариант осуществления 38.** Способ по варианту осуществления 37, в котором дуплексная структура AD04872 конъюгирована с (NAG37), а дуплексная структура AD05070 конъюгирована с (NAG37).

**[0546] Вариант осуществления 39.** Способ по варианту осуществления 38, в котором (NAG37) конъюгирован с 5'-концом соответствующих кодирующих цепей дуплекса AD04872 и дуплекса AD05070,

**[0547] Вариант осуществления 40.** Способ по любому из вариантов осуществления 37-39, в котором соотношение дуплекса AD04872 и дуплекса AD05070 составляет от около 1:2 до около 5:1.

**[0548] Вариант осуществления 41.** Способ по варианту осуществления 40, в котором соотношение дуплекса AD04872 и дуплекса AD05070 составляет около 2:1.

**[0549] Вариант осуществления 42.** Способ по любому из вариантов осуществления 27-41, в котором композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый эксципиент.

**[0550] Вариант осуществления 43.** Способ по любому из вариантов осуществления 27-42, в котором композицию вводят подкожно.

**[0551] Вариант осуществления 44.** Способ по любому одному из вариантов осуществления 27-43, в котором первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве около 25, 35, 50, 100, 200, 300 мг или 400 мг в месяц.

**[0552] Вариант осуществления 45.** Способ по любому из вариантов осуществления 27-43, в котором первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве около 40 мг, около 100 мг или около 200 мг в месяц.

**[0553] Вариант осуществления 46.** Способ по варианту осуществления 45, в котором первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве около 40 мг в месяц.

**[0554] Вариант осуществления 47.** Способ по варианту осуществления 45, в котором первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве около 100 мг в месяц.

**[0555] Вариант осуществления 48.** Способ по варианту осуществления 45, в котором первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве около 200 мг в месяц.

**[0556] Вариант осуществления 49.** Способ по любому из вариантов осуществления 27-48, в котором первый и второй агенты РНКи вводят с интервалами 7 суток, 14 суток, 21 сутки или 28 суток.

**[0557] Вариант осуществления 50.** Способ по любому из вариантов осуществления 27-48, в котором первый и второй агенты РНКи вводят с интервалами 28 суток.

**[0558] Вариант осуществления 51.** Способ по варианту осуществления 50, в котором первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве около 40 мг, около 100 мг или около 200 мг в месяц и с интервалами 28 суток.

**[0559] Вариант осуществления 52.** Способ по варианту осуществления 51, в котором первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве около 40 мг в месяц и с интервалами 28 суток.

**[0560] Вариант осуществления 53.** Способ по варианту осуществления 51, в котором первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве около 100 мг в месяц и с интервалами 28 суток.

**[0561] Вариант осуществления 54.** Способ по варианту осуществления 51, в котором первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве около 200 мг в месяц и с интервалами 28 суток.

**[0562] Вариант осуществления 55.** Способ по любому из вариантов осуществления 27-54, в котором композицию вводят субъекту в течение около 6 месяцев.

**[0563] Вариант осуществления 56.** Способ по любому из вариантов осуществления 27-55, дополнительно включающий введение субъекту второго активного средства.

**[0564] Вариант осуществления 57.** Способ по варианту осуществления 56, в котором второе активное средство представляет собой аналог нуклеозида.

**[0565] Вариант осуществления 58.** Способ по варианту осуществления 57, в котором аналог нуклеозида представляет собой энтекавир или тенофовир.

**[0566] Вариант осуществления 59.** Способ по любому из вариантов осуществления 27-58, в котором концентрация HBsAg, HBeAg или сывороточной ДНК ВГВ у человеческого индивида снижается на по меньшей мере 40% после введения композиции.

**[0567] Вариант осуществления 60.** Способ по любому из вариантов осуществления 28-59, в котором симптом или заболевание, обусловленное инфекцией ВГВ, представляет собой хроническое заболевание или расстройство печени, воспаление печени, фиброзное состояние печени, пролиферативное гепатоцеллюлярное расстройство, гепатоцеллюлярная карцинома, инфекция вируса гепатита D, острая инфекция ВГВ, хронический гепатит В или хроническая инфекция ВГВ.

**[0568] Вариант осуществления 61.** Способ по любому из вариантов осуществления 28-60, в котором симптом или заболевание, обусловленное инфекцией ВГВ, представляет собой хроническую инфекцию ВГВ или хронический гепатит В.

**[0569] Вариант осуществления 62.** Способ ингибирования экспрессии гена вируса гепатита В у нуждающегося в этом человеческого индивида, включающий введение человеческому индивиду эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей:

(а) первый агент РНКи, содержащий:

(i) антисмысловую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO:100, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 179 и SEQ ID NO: 180; и

(ii) кодирующую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO:229, SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 252, SEQ ID NO: 253, SEQ ID NO: 273, SEQ ID NO: 307, SEQ ID NO:302 и SEQ ID NO:319, и

(b) второй агент РНКи, содержащий:

(i) антисмысловую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO:140, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 154 и SEQ ID NO: 162; и

(ii) кодирующую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO:262, SEQ ID NO:271, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO:274, SEQ ID NO:328, SEQ ID NO: 292 и SEQ ID NO: 294;

и при этом первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве около 25-400 мг в течение 28 суток.

**[0570] Вариант осуществления 63.** Способ лечения или профилактики симптома или заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной вирусом гепатита В, у нуждающегося в этом человеческого индивида, включающий введение человеческому

индивиду эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей:

(а) первый агент РНКи, содержащий:

(i) антисмысловую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 179 и SEQ ID NO: 180; и

(ii) кодирующую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO:229, SEQ ID NO:252, SEQ ID NO:253, SEQ ID NO:273, SEQ ID NO:302 и SEQ ID NO:319 и

(b) второй агент РНКи, содержащий:

(i) антисмысловую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO:140, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 154 и SEQ ID NO: 162; и

(ii) кодирующую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO:262, SEQ ID NO:271, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO:274, SEQ ID NO:328, SEQ ID NO: 292 и SEQ ID NO: 294;

и при этом первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве около 25-400 мг в течение 28 суток.

**[0571] Вариант осуществления 64.** Способ по варианту осуществления 62 или варианту осуществления 63, в котором первый и/или второй агенты РНКи дополнительно содержат нацеливающий лиганд, конъюгированный с 5'-концом кодирующей или антисмысловой цепи.

**[0572] Вариант осуществления 65.** Способ по варианту осуществления 64, в котором нацеливающий лиганд содержит N-ацетилгалактозамин.

**[0573] Вариант осуществления 66.** Способ по варианту осуществления 65, в котором нацеливающий лиганд представляет собой (NAG25), (NAG25)<sub>s</sub>, (NAG31), (NAG31)<sub>s</sub>, (NAG37) или (NAG37)<sub>s</sub>.

**[0574] Вариант осуществления 67.** Способ по любому из вариантов осуществления 64-66, в котором нацеливающий лиганд конъюгирован с кодирующей цепью агента РНКи.

**[0575] Вариант осуществления 68.** Способ по любому из вариантов осуществления 64-66, в котором нацеливающий лиганд конъюгирован с антисмысловой цепью агента РНКи.

**[0576] Вариант осуществления 69.** Способ по любому из вариантов осуществления 62-68, в котором первый агент РНКи вводят в количестве около 20-275 мг.

**[0577] Вариант осуществления 70.** Способ по любому из вариантов осуществления 62-69, в котором первый агент РНКи вводят в количестве около 10-150 мг.

**[0578] Вариант осуществления 71.** Способ по любому из вариантов осуществления 62-70, в котором фармацевтическая композиция содержит агент РНКи, содержащий дуплексную структуру AD04511 (SEQ ID NO: 100 и SEQ ID NO: 229), AD04872 (SEQ ID NO: 126 и SEQ ID NO: 252), AD04873 (SEQ ID NO: 127 и SEQ ID NO:

252), AD04874 (SEQ ID NO: 128 и SEQ ID NO: 253), AD05070 (SEQ ID NO: 140 и SEQ ID NO: 262), AD05148 (SEQ ID NO: 140 и SEQ ID NO: 271), AD05164 (SEQ ID NO: 126 и SEQ ID NO: 273), AD05165 (SEQ ID NO: 140 и SEQ ID NO: 274) или смесь любых из вышеперечисленных.

**[0579] Вариант осуществления 72.** Способ по варианту осуществления 71, в котором фармацевтическая композиция содержит агент РНКи, содержащий дуплексную структуру AD04872 (SEQ ID NO: 126 и SEQ ID NO: 252), и агент РНКи, содержащий дуплексную структуру AD05070 (SEQ ID NO: 140 и SEQ ID NO: 262).

**[0580] Вариант осуществления 73.** Способ по варианту осуществления 72, в котором дуплексная структура AD04872 конъюгирована с (NAG37), а дуплексная структура AD05070 конъюгирована с (NAG37).

**[0581] Вариант осуществления 74.** Способ по варианту осуществления 73, в котором (NAG37) конъюгирован с 5'-концом соответствующих кодирующих цепей дуплекса AD04872 и дуплекса AD05070,

**[0582] Вариант осуществления 75.** Способ по любому из вариантов осуществления 72-74, в котором соотношение дуплекса AD04872 и дуплекса AD05070 составляет от около 1:2 до около 5:1.

**[0583] Вариант осуществления 76.** Способ по варианту осуществления 75, в котором соотношение дуплекса AD04872 и дуплекса AD05070 составляет около 2:1.

**[0584] Вариант осуществления 77.** Способ по любому из вариантов осуществления 62-76, в котором композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый эксципиент.

**[0585] Вариант осуществления 78.** Способ по любому из вариантов осуществления 62-77, в котором композицию вводят подкожно.

**[0586] Вариант осуществления 79.** Способ по любому одному из вариантов осуществления 62-78, в котором первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве около 25, 35, 50, 100, 200, 300 мг или 400 мг течение 28 суток.

**[0587] Вариант осуществления 80.** Способ по любому одному из вариантов осуществления 62-78, в котором первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве около 40 мг, около 100 мг или около 200 мг течение 28 суток.

**[0588] Вариант осуществления 81.** Способ по варианту осуществления 80, в котором первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве около 40 мг в течение 28 суток.

**[0589] Вариант осуществления 82.** Способ по варианту осуществления 80, в котором первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве около 100 мг в течение 28 суток.

**[0590] Вариант осуществления 83.** Способ по варианту осуществления 80, в котором первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве около 200 мг в течение 28 суток.

**[0591] Вариант осуществления 84.** Способ по любому из вариантов

осуществления 62-83, в котором первый и второй агенты РНКи вводят с интервалами 7 суток, 14 суток, 21 сутки или 28 суток.

**[0592] Вариант осуществления 85.** Способ по любому из вариантов осуществления 62-84, в котором первый и второй агенты РНКи вводят с интервалами 28 суток.

**[0593] Вариант осуществления 86.** Способ по варианту осуществления 85, в котором первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве около 40 мг, около 100 мг или около 200 мг за 28 суток и с интервалами 28 суток.

**[0594] Вариант осуществления 87.** Способ по варианту осуществления 86, в котором первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве около 40 мг в течение 28 суток и с интервалами 28 суток.

**[0595] Вариант осуществления 88.** Способ по варианту осуществления 86, в котором первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве около 100 мг в течение 28 суток и с интервалами 28 суток.

**[0596] Вариант осуществления 89.** Способ по варианту осуществления 86, в котором первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве около 200 мг в течение 28 суток и с интервалами 28 суток.

**[0597] Вариант осуществления 90.** Способ по любому из вариантов осуществления 62-89, в котором композицию вводят субъекту в течение около 6 месяцев.

**[0598] Вариант осуществления 91.** Способ по любому из вариантов осуществления 62-90, дополнительно включающий введение субъекту второго активного средства.

**[0599] Вариант осуществления 92.** Способ по варианту осуществления 91, в котором второе активное средство представляет собой аналог нуклеозида.

**[0600] Вариант осуществления 93.** Способ по варианту осуществления 92, в котором аналог нуклеозида представляет собой энтекавир или тенофовир.

**[0601] Вариант осуществления 94.** Способ по любому из вариантов осуществления 62-93, в котором концентрация НВsAg, НВеAg или сывороточной ДНК ВГВ у человеческого индивида снижается на по меньшей мере 40% после введения композиции.

**[0602] Вариант осуществления 95.** Способ по любому из вариантов осуществления 63-94, в котором симптом или заболевание, обусловленное инфекцией ВГВ, представляет собой хроническое заболевание или расстройство печени, воспаление печени, фиброзное состояние печени, пролиферативное гепатоцеллюлярное расстройство, гепатоцеллюлярная карцинома, инфекция вируса гепатита D, острая инфекция ВГВ, хронический гепатит В или хроническая инфекция ВГВ.

**[0603] Вариант осуществления 96.** Способ по любому из вариантов осуществления 63-95, в котором симптом или заболевание, обусловленное инфекцией ВГВ, представляет собой хроническую инфекцию ВГВ или хронический гепатит В.

**[0604] Вариант осуществления 97.** Фармацевтическая композиция для



применения в ингибировании экспрессии гена вируса гепатита В у человеческого индивида, причем указанное применение включает введение человеческому индивиду эффективного количества фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция содержит:

(а) первый агент РНКи, содержащий:

(i) антисмысловую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO:100, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 179 и SEQ ID NO: 180; и

(ii) кодирующую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO:229, SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 252, SEQ ID NO: 253, SEQ ID NO: 273, SEQ ID NO: 307, SEQ ID NO:302 и SEQ ID NO:319, и

(b) второй агент РНКи, содержащий:

(i) антисмысловую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO:140, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 154 и SEQ ID NO: 162; и

(ii) кодирующую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO:262, SEQ ID NO:271, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO:274, SEQ ID NO:328, SEQ ID NO: 292 и SEQ ID NO: 294;

и при этом первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве около 25-400 мг в течение 28 суток.

**[0605] Вариант осуществления 98.** Фармацевтическая композиция для применения в лечении или профилактике симптома или заболевания, обусловленного инфекцией, вызванной вирусом гепатита В, у человеческого индивида, причем указанное применение включает введение человеческому индивиду эффективного количества фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция содержит:

(а) первый агент РНКи, содержащий:

(i) антисмысловую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 179 и SEQ ID NO: 180; и

(ii) кодирующую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO:229, SEQ ID NO:252, SEQ ID NO:253, SEQ ID NO:273, SEQ ID NO:302 и SEQ ID NO:319 и

(b) второй агент РНКи, содержащий:

(i) антисмысловую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO:140, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 154 и SEQ ID NO: 162; и

(ii) кодирующую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO:262, SEQ ID NO:271, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO:274, SEQ ID NO:328, SEQ ID NO: 292 и SEQ ID NO: 294;

и при этом первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве около

25-400 мг в течение 28 суток.

**[0606] Вариант осуществления 99.** Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 97 или варианту осуществления 98, в которой первый и/или второй агенты РНКи дополнительно содержат нацеливающий лиганд, конъюгированный с 5'-концом кодирующей или антисмысловой цепи.

**[0607] Вариант осуществления 100.** Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 99, в которой нацеливающий лиганд содержит N-ацетилгалактозамин.

**[0608] Вариант осуществления 101.** Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 100, в которой нацеливающий лиганд представляет собой (NAG25), (NAG25)<sub>s</sub>, (NAG31), (NAG31)<sub>s</sub>, (NAG37) или (NAG37)<sub>s</sub>.

**[0609] Вариант осуществления 102.** Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 99-101, в которой нацеливающий лиганд конъюгирован с кодирующей цепью агента РНКи.

**[0610] Вариант осуществления 103.** Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 99-101, в которой нацеливающий лиганд конъюгирован с антисмысловой цепью агента РНКи.

**[0611] Вариант осуществления 104.** Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 97-103, в которой первый агент РНКи вводят в количестве около 20-275 мг.

**[0612] Вариант осуществления 105.** Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 97-104, в которой первый агент РНКи вводят в количестве около 10-150 мг.

**[0613] Вариант осуществления 106.** Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 97-105, содержащая агент РНКи, содержащий дуплексную структуру AD04511 (SEQ ID NO: 100 и SEQ ID NO: 229), AD04872 (SEQ ID NO: 126 и SEQ ID NO: 252), AD04873 (SEQ ID NO: 127 и SEQ ID NO: 252), AD04874 (SEQ ID NO: 128 и SEQ ID NO: 253), AD05070 (SEQ ID NO: 140 и SEQ ID NO: 262), AD05148 (SEQ ID NO: 140 и SEQ ID NO: 271), AD05164 (SEQ ID NO: 126 и SEQ ID NO: 273), AD05165 (SEQ ID NO: 140 и SEQ ID NO: 274) или смесь любых из вышеперечисленных.

**[0614] Вариант осуществления 107.** Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 106, содержащая агент РНКи, содержащий дуплексную структуру AD04872 (SEQ ID NO: 126 и SEQ ID NO: 252), и агент РНКи, содержащий дуплексную структуру AD05070 (SEQ ID NO: 140 и SEQ ID NO: 262).

**[0615] Вариант осуществления 108.** Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 107, в которой дуплексная структура AD04872 конъюгирована с (NAG37), а дуплексная структура AD05070 конъюгирована с (NAG37).

**[0616] Вариант осуществления 109.** Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 108, в которой (NAG37) конъюгирована с 5'-концом соответствующих кодирующих цепей дуплекса AD04872 и дуплекса AD05070,

**[0617] Вариант осуществления 110.** Фармацевтическая композиция по любому из

вариантов осуществления 107-109, в которой соотношение дуплекса AD04872 и дуплекса AD05070 составляет от около 1:2 до около 5:1.

**[0618] Вариант осуществления 111.** Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 110, в которой соотношение дуплекса AD04872 и дуплекса AD05070 составляет около 2:1.

**[0619] Вариант осуществления 112.** Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 97-111, причем композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый эксципиент.

**[0620] Вариант осуществления 113.** Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 97-112, причем композицию вводят подкожно.

**[0621] Вариант осуществления 114.** Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 97-113, в которой первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве около 25, 35, 50, 100, 200, 300 мг или 400 мг в течение 28 суток.

**[0622] Вариант осуществления 115.** Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 97-114, в которой первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве около 40 мг, около 100 мг или около 200 мг в течение 28 суток.

**[0623] Вариант осуществления 116.** Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 115, в которой первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве около 40 мг в течение 28 суток.

**[0624] Вариант осуществления 117.** Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 115, в которой первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве около 100 мг в течение 28 суток.

**[0625] Вариант осуществления 118.** Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 115, в которой первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве около 200 мг в течение 28 суток.

**[0626] Вариант осуществления 119.** Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 97-118, в которой первый и второй агенты РНКи вводят с интервалами 7 суток, 14 суток, 21 сутки или 28 суток.

**[0627] Вариант осуществления 120.** Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 97-118, в которой первый и второй агенты РНКи вводят с интервалами 28 суток.

**[0628] Вариант осуществления 121.** Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 120, в которой первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве около 40 мг, около 100 мг или около 200 мг в течение 28 суток и с интервалами 28 суток.

**[0629] Вариант осуществления 122.** Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 121, в которой первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве около 40 мг в течение 28 суток и с интервалами 28 суток.

**[0630] Вариант осуществления 123.** Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 121, в которой первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном

количестве около 100 мг в течение 28 суток и с интервалами 28 суток.

**[0631] Вариант осуществления 124.** Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 121, в которой первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве около 200 мг в течение 28 суток и с интервалами 28 суток.

**[0632] Вариант осуществления 125.** Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 97-124, причем композицию вводят субъекту в течение периода до 6 месяцев.

**[0633] Вариант осуществления 126.** Фармацевтическая композиция по любому одному из вариантов осуществления 97-125, дополнительно включающая введение субъекту второго активного средства.

**[0634] Вариант осуществления 127.** Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 126, в которой второй активное средство представляет собой аналог нуклеозида.

**[0635] Вариант осуществления 128.** Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 127, в которой аналог нуклеозида представляет собой энтекавир или тенофовир.

**[0636] Вариант осуществления 129.** Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 97-128, в которой концентрация HBsAg, HBeAg или сывороточной ДНК ВГВ у человеческого индивида снижается на по меньшей мере 40% после введения композиции.

**[0637] Вариант осуществления 130.** Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 98-129, причем симптом или заболевание, обусловленное инфекцией ВГВ, представляет собой хроническое заболевание или расстройство печени, воспаление печени, фиброзное состояние печени, пролиферативное гепатоцеллюлярное расстройство, гепатоцеллюлярная карцинома, инфекция вируса гепатита D, острая инфекция ВГВ, хронический гепатит В или хроническая инфекция ВГВ.

**[0638] Вариант осуществления 131.** Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 98-130, причем симптом или заболевание, обусловленное инфекцией ВГВ, представляет собой хроническую инфекцию ВГВ или хронический гепатит В.

**[0639]** Следует понимать, что, хотя настоящее изобретение описано подробно, приводимое выше описание предназначено для иллюстрации и не ограничивает объем настоящего изобретения, который определяется объемом прилагаемой формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации входят в объем следующей формулы изобретения.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Фармацевтическая композиция для применения в лечении или профилактике заболевания, ассоциированного с инфекцией, вызванной вирусом гепатита В, у человеческого индивида, причем указанное применение включает введение человеческому индивиду эффективного количества фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция содержит:

(а) первый агент РНКи, содержащий:

(i) антисмысловую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 179 и SEQ ID NO: 180; и

(ii) смысловую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 252, SEQ ID NO: 253, SEQ ID NO: 273, SEQ ID NO: 302 и SEQ ID NO: 319, и

(b) второй агент РНКи, содержащий:

(i) антисмысловую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO:140, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 154 и SEQ ID NO: 162; и

(ii) смысловую цепь, содержащую любую нуклеотидную последовательность из следующих: SEQ ID NO:262, SEQ ID NO:271, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO:274, SEQ ID NO:328, SEQ ID NO: 292 и SEQ ID NO: 294;

и причем первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве около 25-400 мг в течение 28 суток.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой первый и/или второй агенты РНКи дополнительно содержат нацеливающий лиганд, конъюгированный с кодирующей или антисмысловой цепью.

3. Фармацевтическая композиция по п.2, в которой нацеливающий лиганд содержит N-ацетилгалактозамин.

4. Фармацевтическая композиция по п.3, в которой нацеливающий лиганд представляет собой (NAG25), (NAG25)<sub>s</sub>, (NAG31), (NAG31)<sub>s</sub>, (NAG37) или (NAG37)<sub>s</sub>.

5. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 2-4, в которой нацеливающий лиганд конъюгирован с 5'- или 3'-концом кодирующей цепи агента РНКи.

6. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 2-4, в которой нацеливающий лиганд конъюгирован с 3'-концом антисмысловой цепи агента РНКи.

7. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-6, в которой первый агент РНКи вводят в количестве приблизительно 20-275 мг.

8. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-7, в которой первый агент РНКи вводят в количестве приблизительно 10-150 мг.

9. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-8, содержащая агент РНКи, содержащий дуплексную структуру AD04511 (SEQ ID NO: 100 и SEQ ID NO: 229), AD04872 (SEQ ID NO: 126 и SEQ ID NO: 252), AD04873 (SEQ ID NO: 127 и SEQ ID NO:

252), AD04874 (SEQ ID NO: 128 и SEQ ID NO: 253), AD05070 (SEQ ID NO: 140 и SEQ ID NO: 262), AD05148 (SEQ ID NO: 140 и SEQ ID NO: 271), AD05164 (SEQ ID NO: 126 и SEQ ID NO: 273), AD05165 (SEQ ID NO: 140 и SEQ ID NO: 274) или смесь любых из вышеперечисленных.

10. Фармацевтическая композиция по п.9, содержащая агент РНКи, содержащий дуплексную структуру AD04872 (SEQ ID NO: 126 и SEQ ID NO: 252), и агент РНКи, содержащий дуплексную структуру AD05070 (SEQ ID NO: 140 и SEQ ID NO: 262).

11. Фармацевтическая композиция по п.10, в которой дуплексная структура AD04872 конъюгирована с (NAG37), а дуплексная структура AD05070 конъюгирована с (NAG37).

12. Фармацевтическая композиция по п.11, в которой (NAG37) конъюгирована с 5'-концом соответствующих кодирующих цепей дуплекса AD04872 и дуплекса AD05070.

13. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 10-12, в которой соотношение дуплекса AD04872 и дуплекса AD05070 составляет от приблизительно 1:2 до приблизительно 5:1.

14. Фармацевтическая композиция по п.13, в которой соотношение дуплекса AD04872 и дуплекса AD05070 составляет приблизительно 2:1.

15. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-14, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый эксципиент.

16. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-15, причем композицию вводят подкожно.

17. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-16, в которой первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве приблизительно 25, 35, 50, 100, 200, 300 мг или 400 мг в течение 28 суток.

18. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-16, в которой первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве приблизительно 40 мг, приблизительно 100 мг или приблизительно 200 мг в течение 28 суток.

19. Фармацевтическая композиция по п.18, в которой первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве приблизительно 40 мг в течение 28 суток.

20. Фармацевтическая композиция по п.18, в которой первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве приблизительно 100 мг в течение 28 суток.

21. Фармацевтическая композиция по п.18, в которой первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве приблизительно 200 мг в течение 28 суток.

22. Фармацевтическая композиция по любому пп. 1-21, в которой первый и второй агенты РНКи вводят с интервалами 7 суток, 14 суток, 21 сутки или 28 суток.

23. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-21, в которой первый и второй агенты РНКи вводят с интервалами 28 суток.

24. Фармацевтическая композиция по п.23, в которой первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве приблизительно 40 мг, приблизительно 100 мг или приблизительно 200 мг в течение 28 суток и с интервалами 28 суток.

25. Фармацевтическая композиция по п.24, в которой первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве приблизительно 40 мг в течение 28 суток и с интервалами 28 суток.

26. Фармацевтическая композиция по п.24, в которой первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве приблизительно 100 мг в течение 28 суток и с интервалами 28 суток.

27. Фармацевтическая композиция по п.24, в которой первый и второй агенты РНКи вводят в суммарном количестве приблизительно 200 мг в течение 28 суток и с интервалами 28 суток.

28. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-27, причем композицию вводят субъекту в течение периода до 6 месяцев.

29. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-28, дополнительно включающая введение субъекту второго активного агента.

30. Фармацевтическая композиция по п.29, в которой второй активный агент представляет собой аналог нуклеозида.

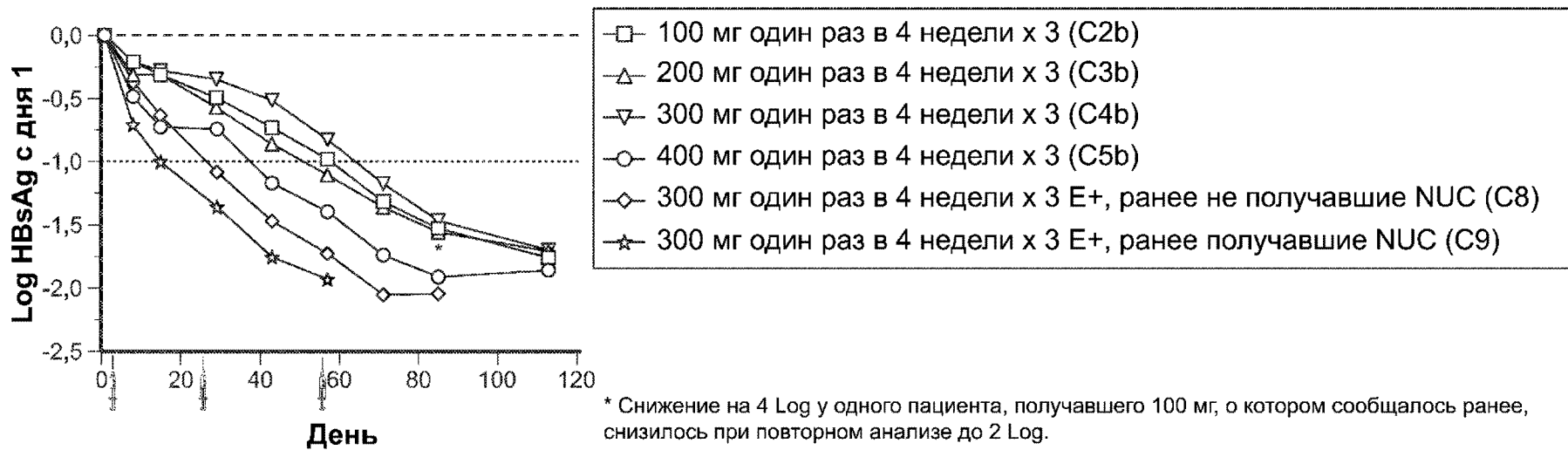
31. Фармацевтическая композиция по п.30, в которой аналог нуклеозида представляет собой энтекавир или тенофовир.

32. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-31, в которой концентрация HBsAg, HBeAg или сывороточной ДНК ВГВ у человеческого индивида снижается на по меньшей мере 40% после введения композиции.

33. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-32, причем заболевание, ассоциированное с инфекцией ВГВ, представляет собой хроническое заболевание или расстройство печени, воспаление печени, фиброзное состояние печени, пролиферативное гепатоцеллюлярное расстройство, гепатоцеллюлярную карциному, инфекцию, вызванную вирусом гепатита D, острую инфекцию ВГВ, хронический гепатит В или хроническую инфекцию ВГВ.

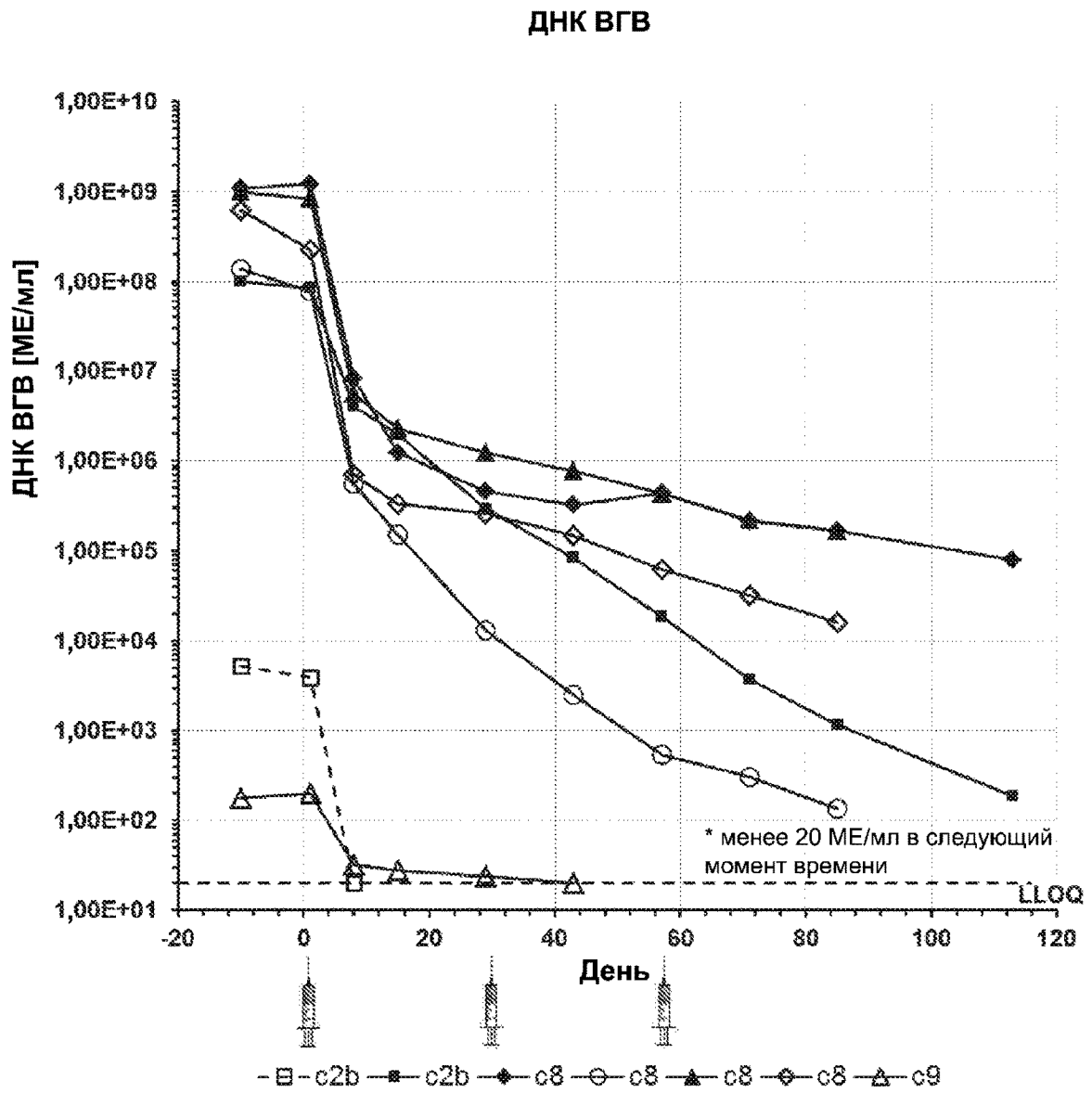
34. Фармацевтическая композиция по п.33, причем заболевание, обусловленное инфекцией ВГВ, представляет собой хронический гепатит В или хроническую инфекцию ВГВ.

По доверенности

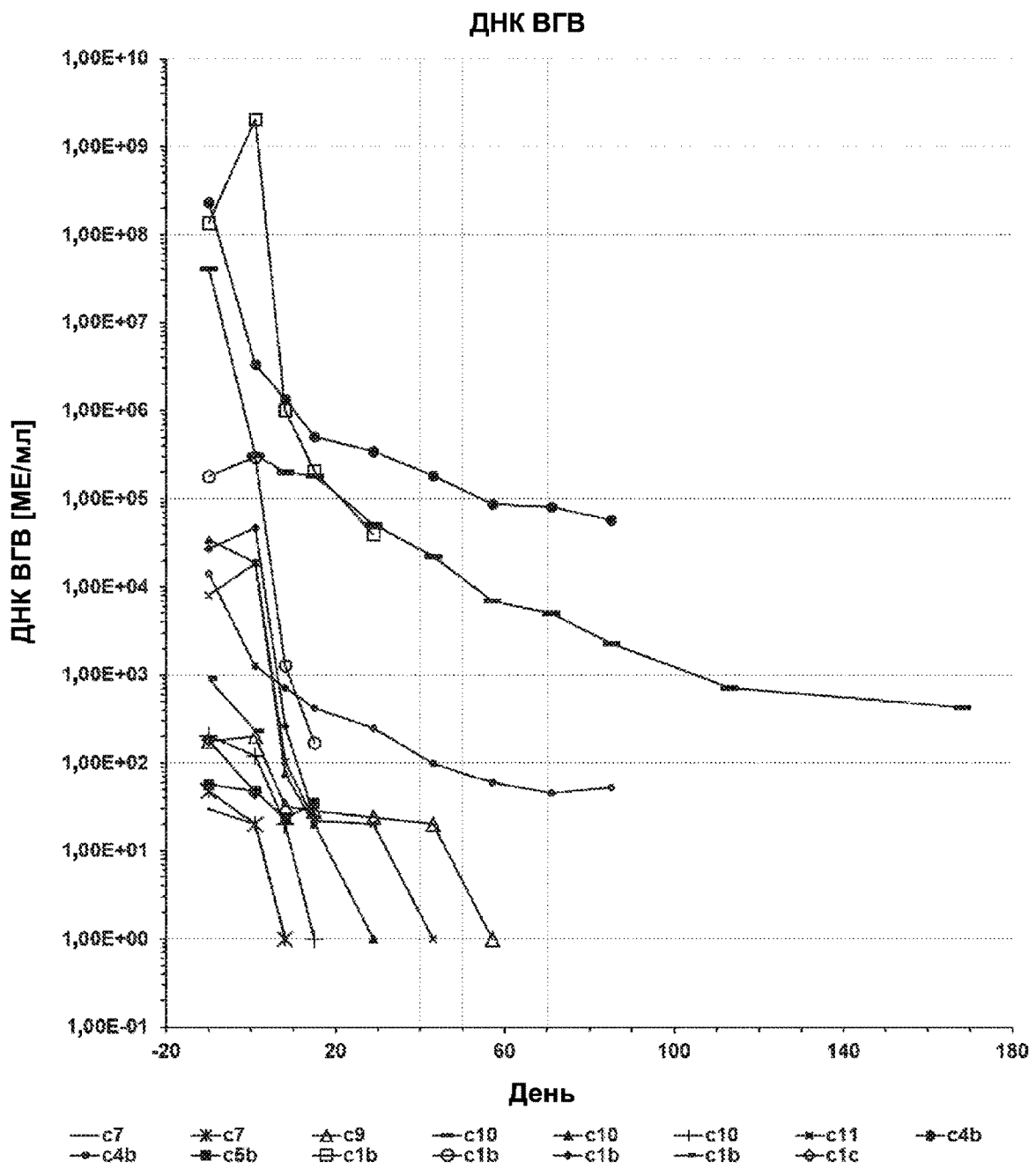


**ФИГ. 1**

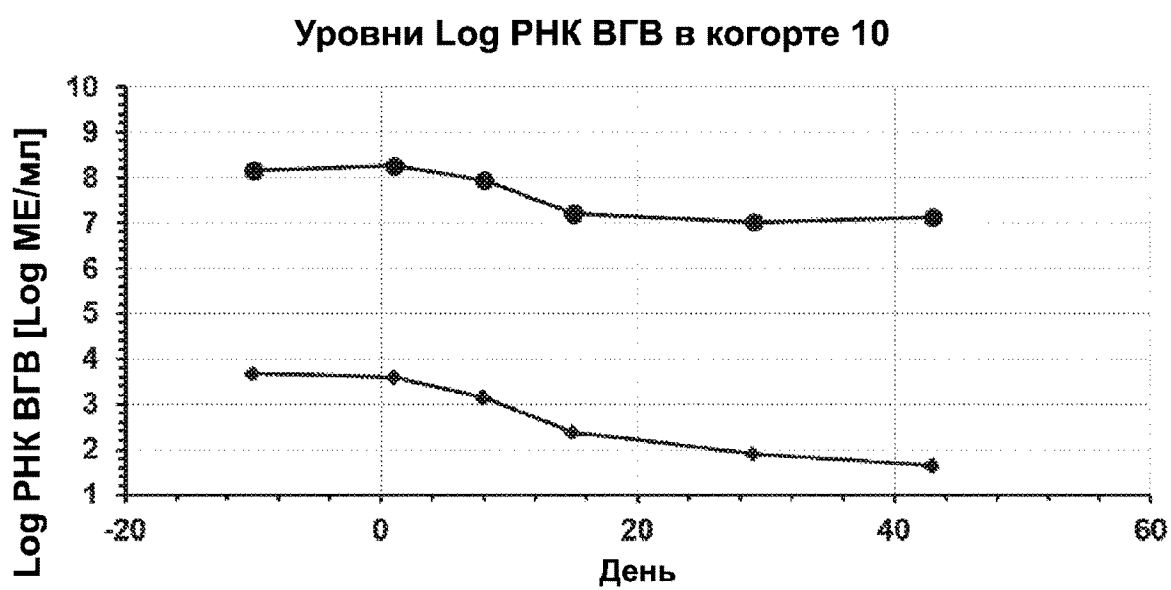


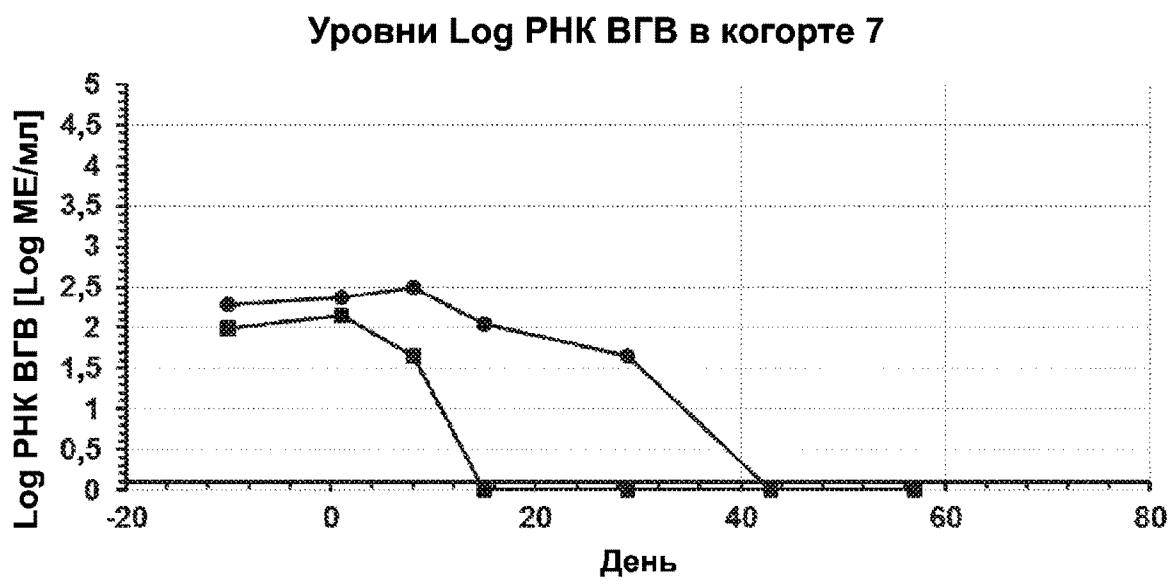


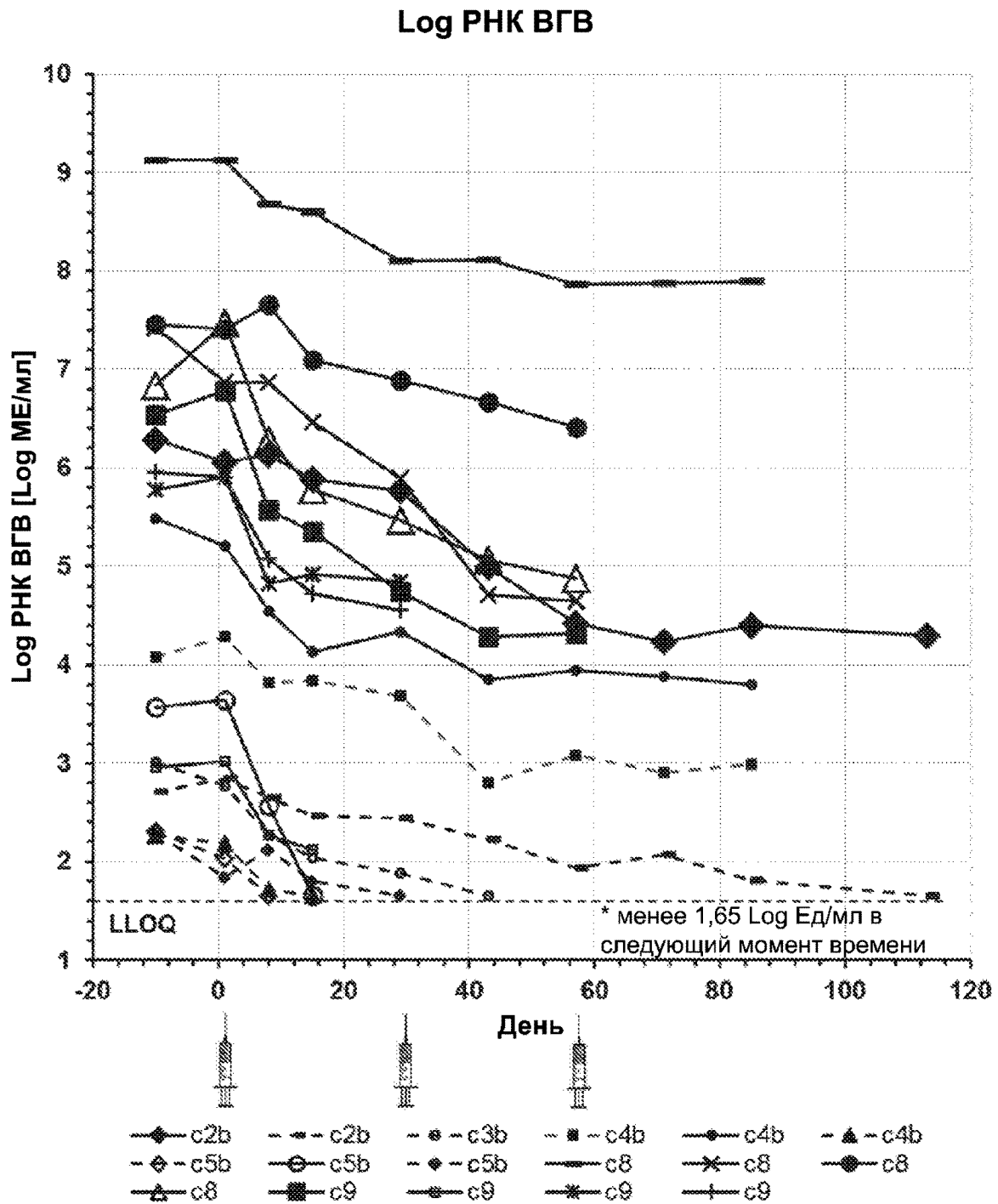
**ФИГ. 2**



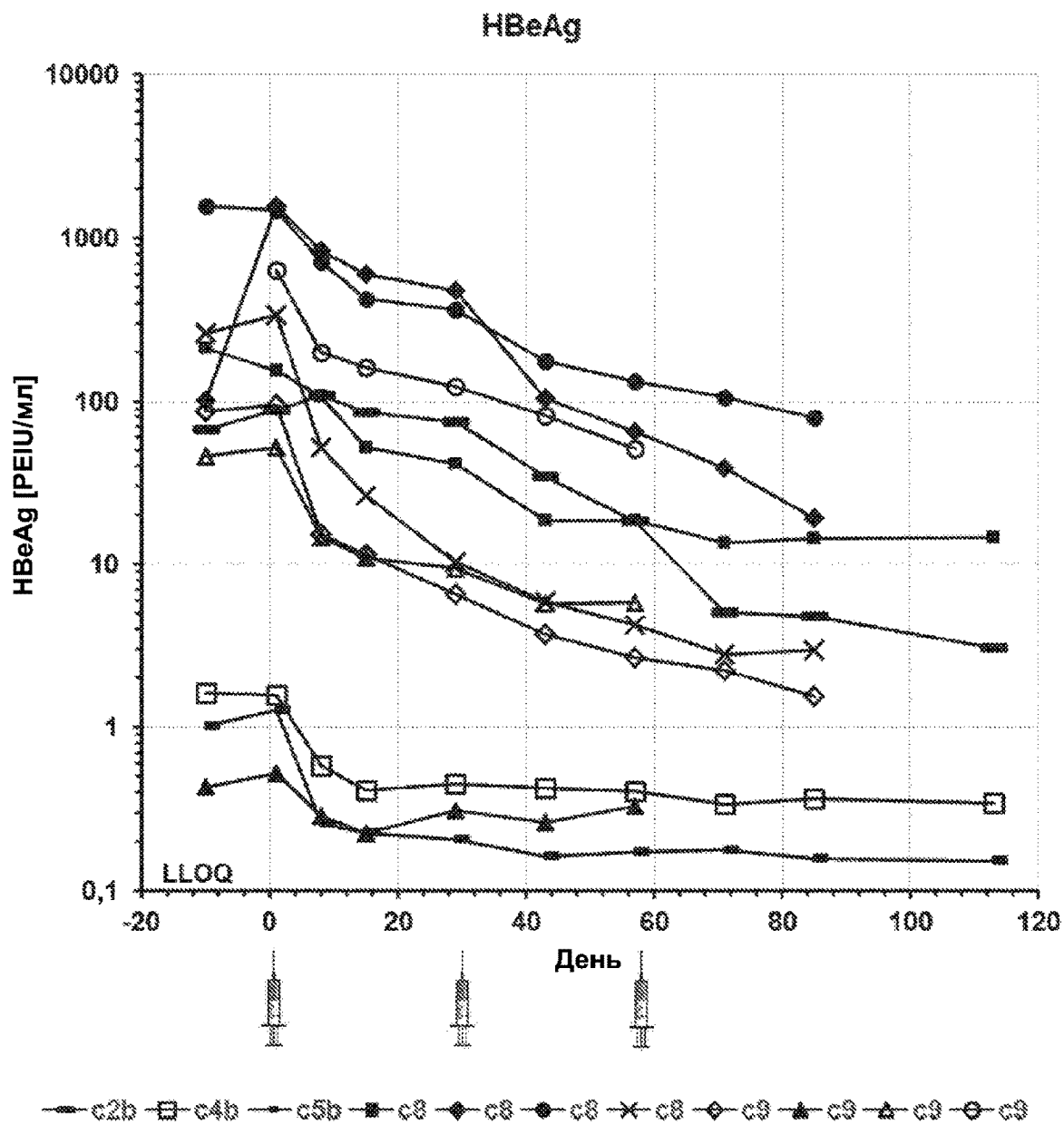
ФИГ. 3

**ФИГ. 4**

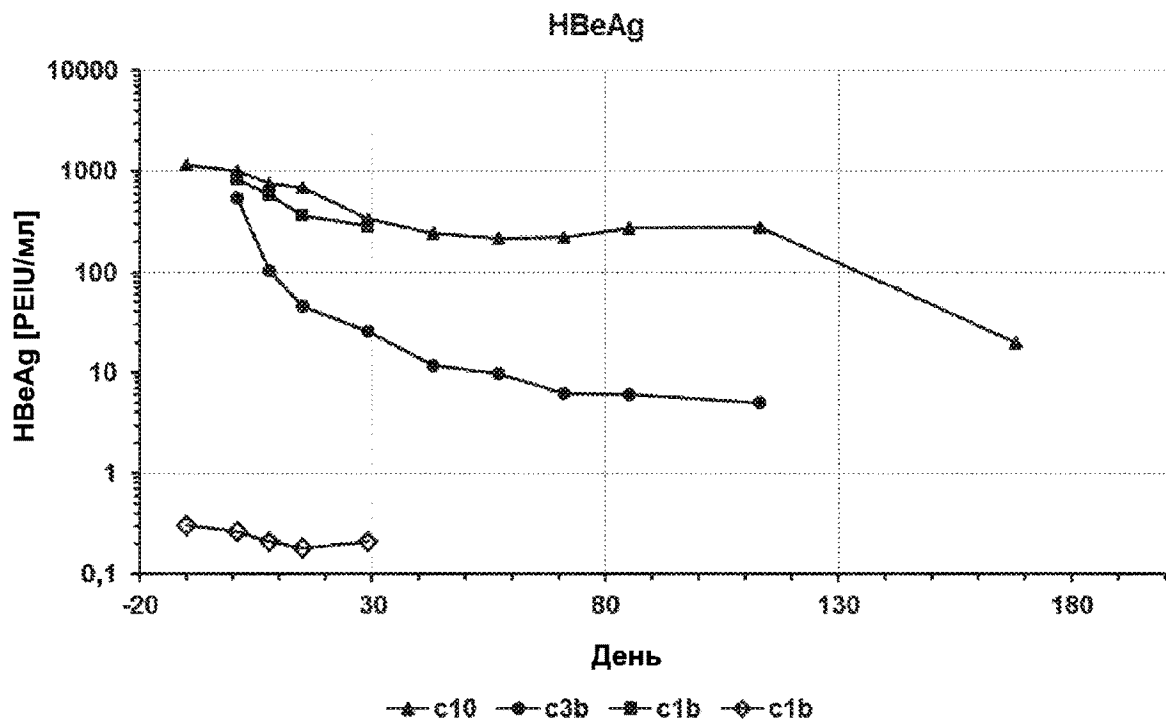
**ФИГ. 5**

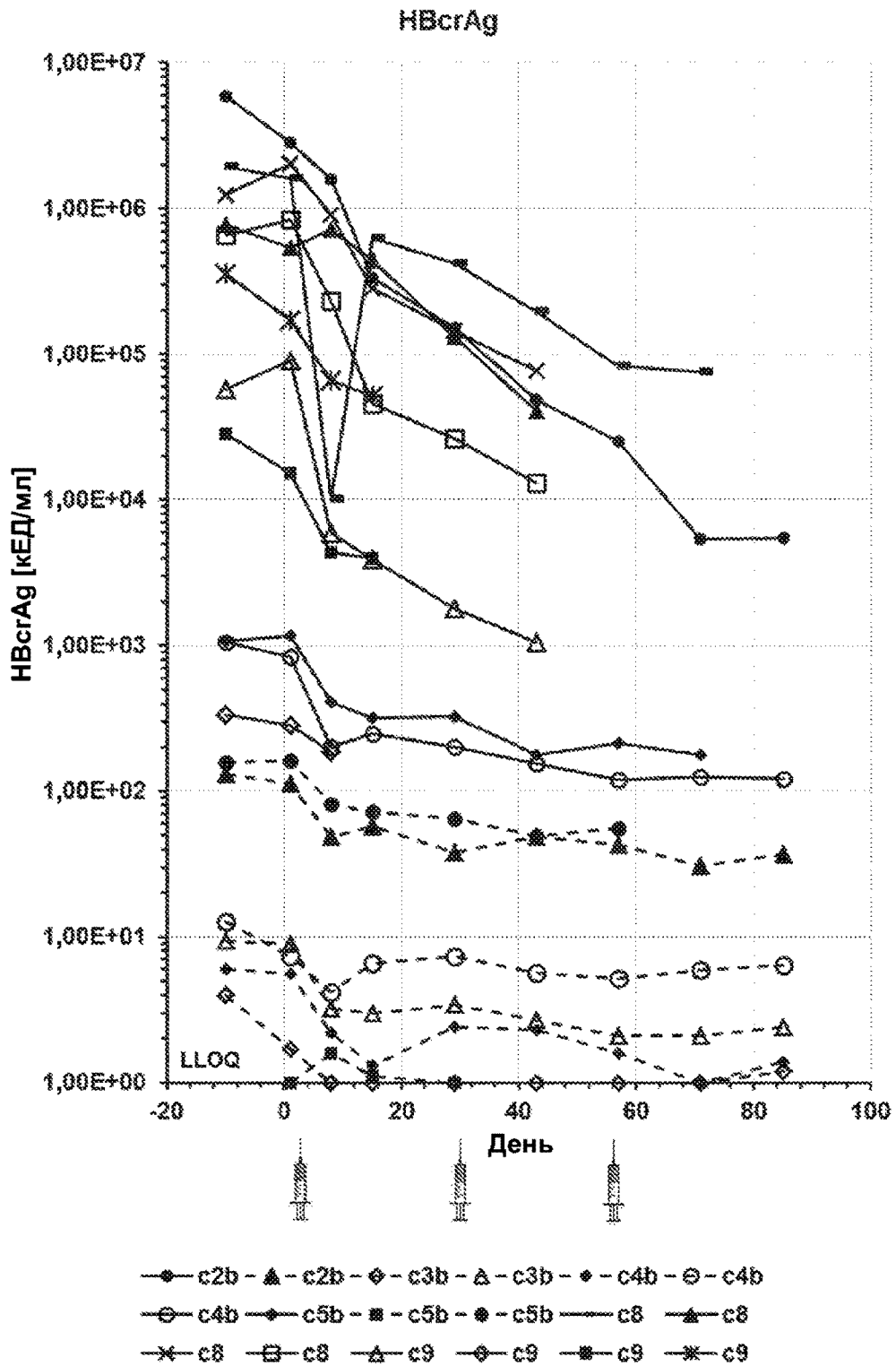


**ФИГ. 6**



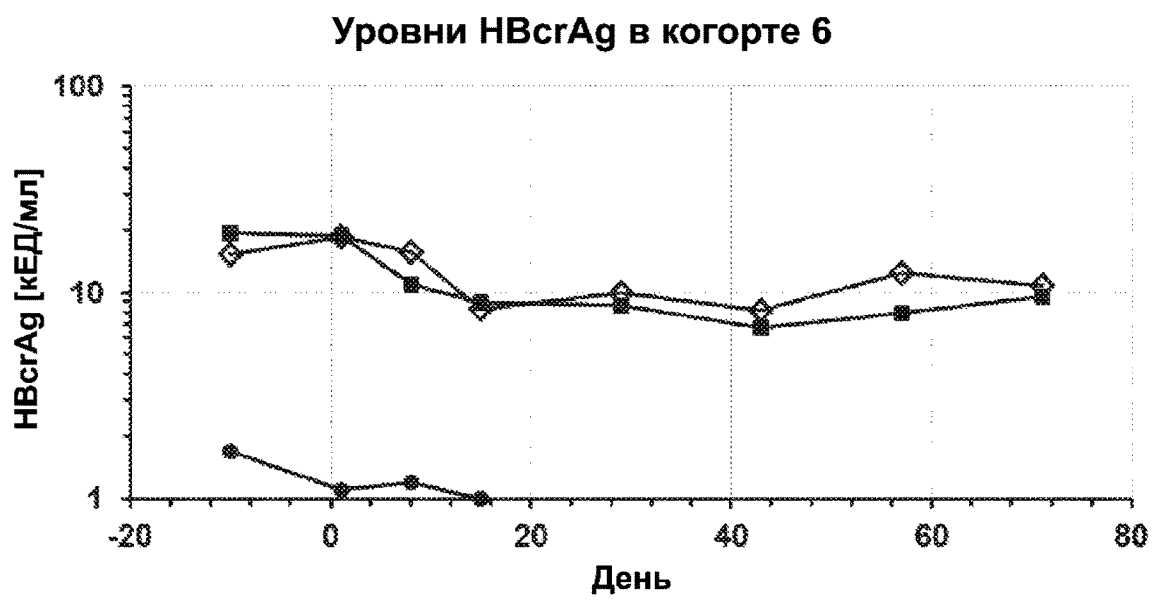
ФИГ. 7

**ФИГ. 8**

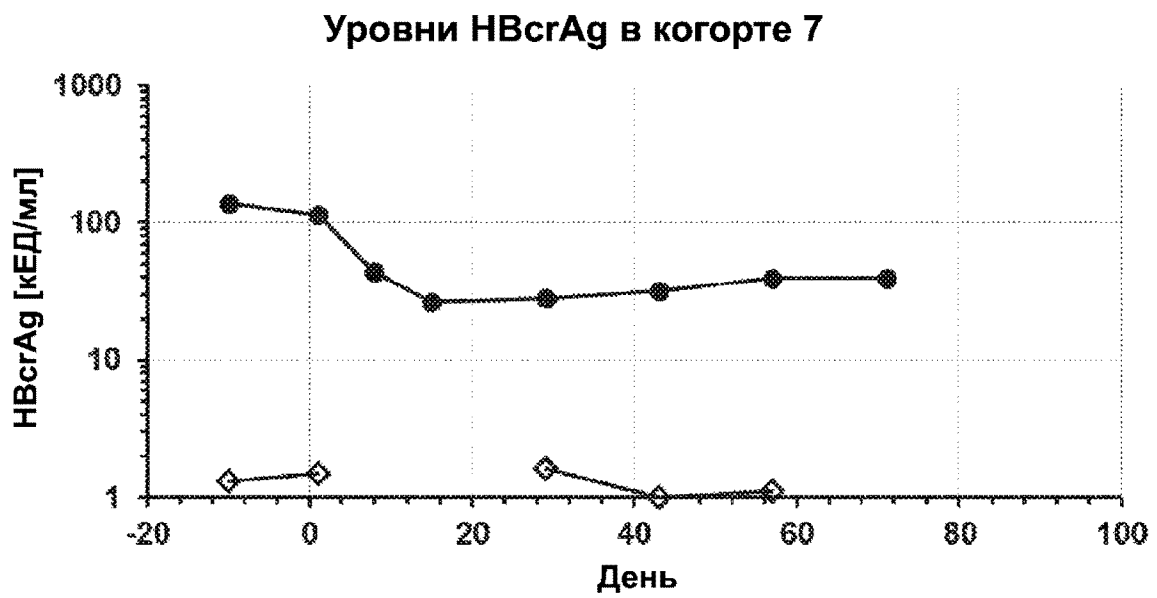


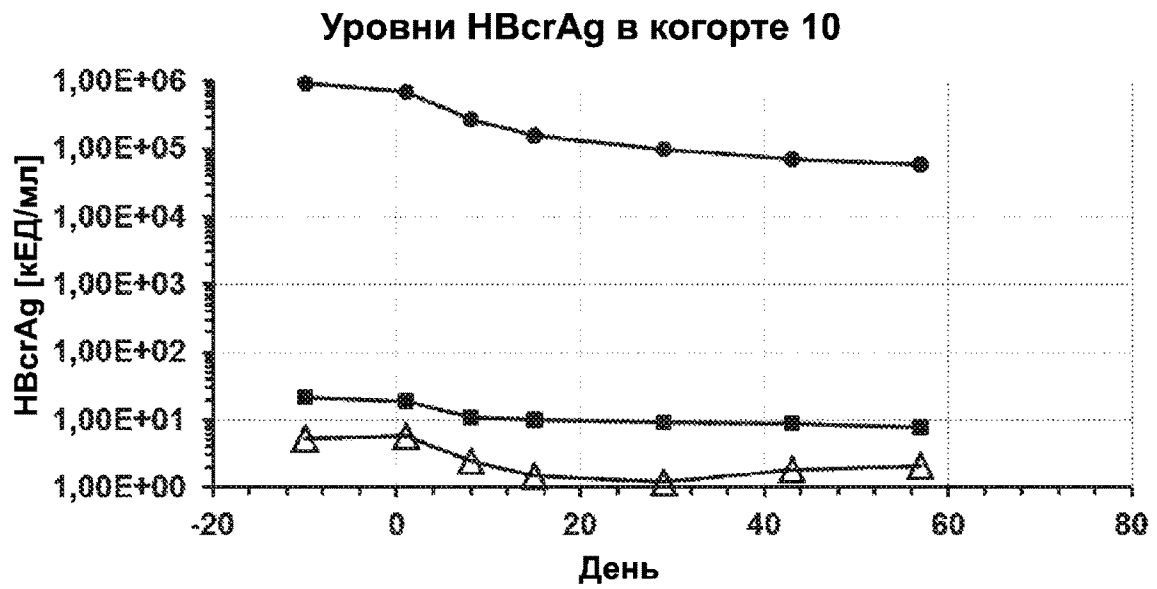
**ФИГ. 9**



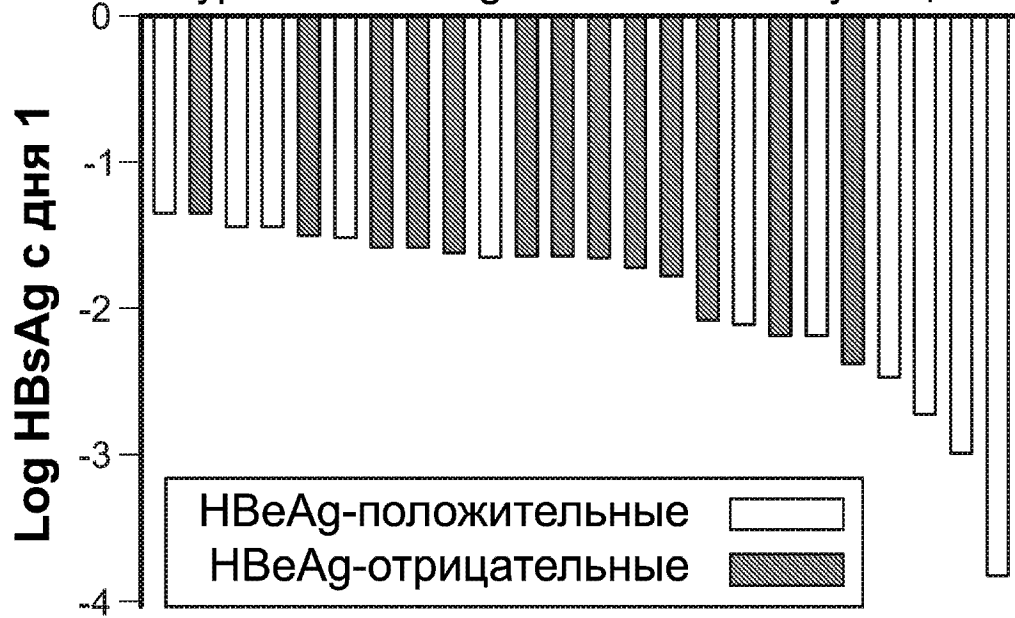


***ФИГ. 10***

**ФИГ. 11**

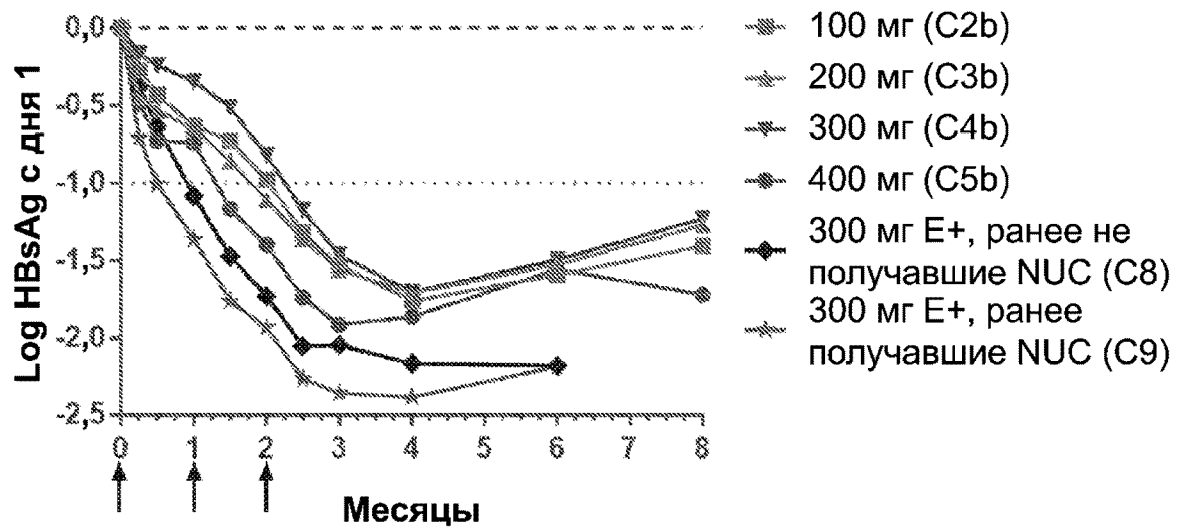
**ФИГ. 12**

Снижение уровней HBsAg в низшей точке у пациента

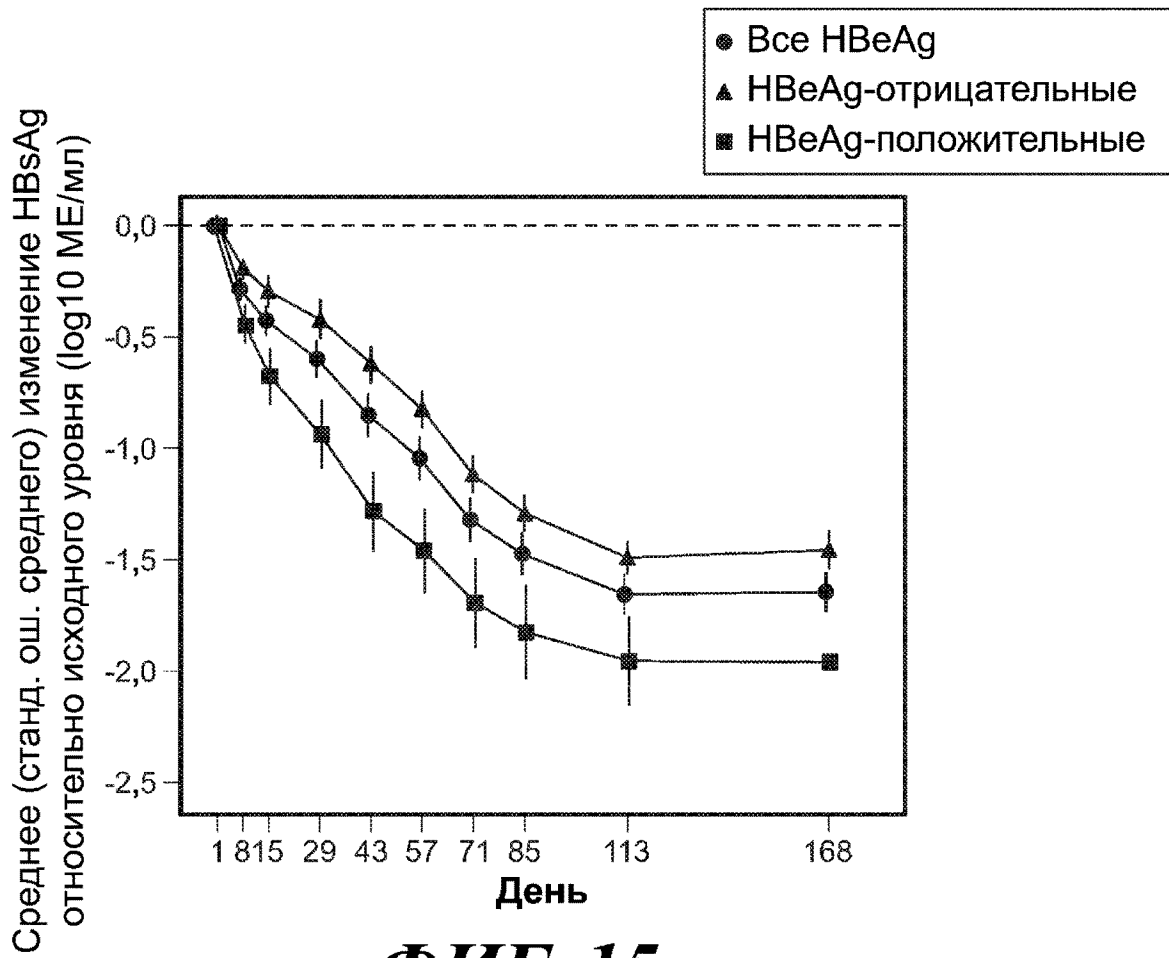


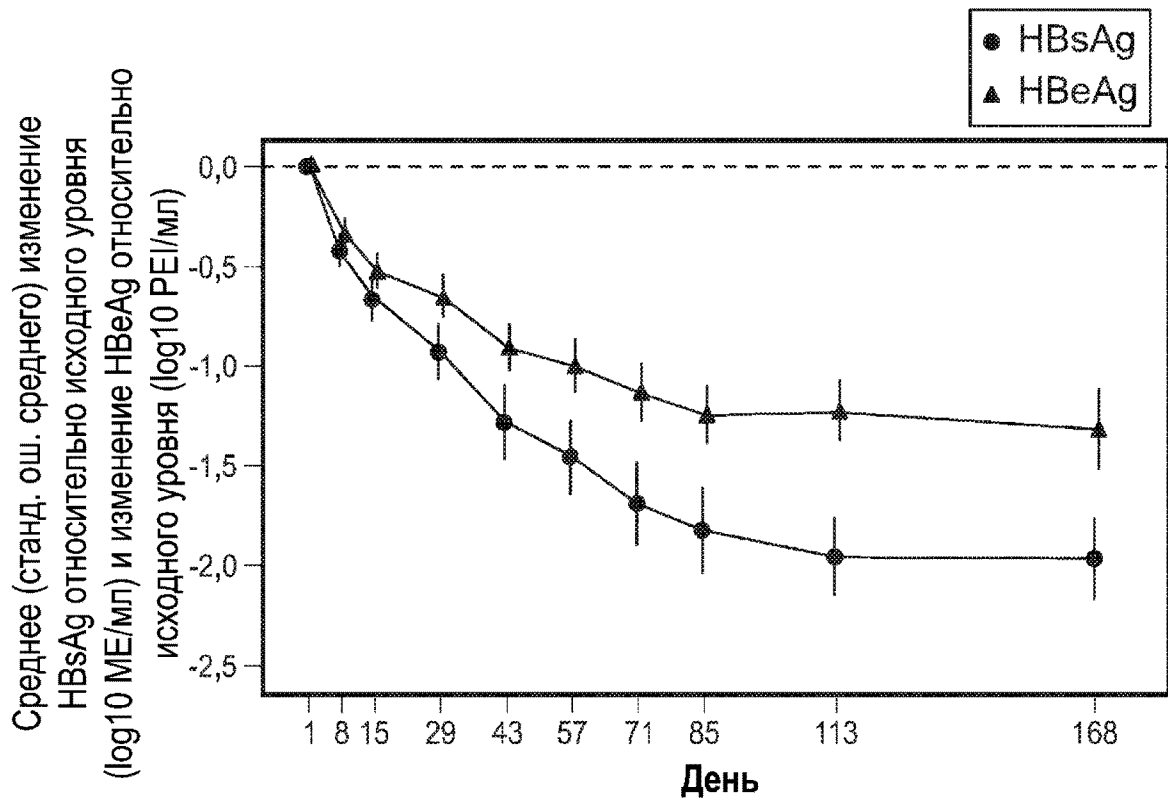
**ФИГ. 13**

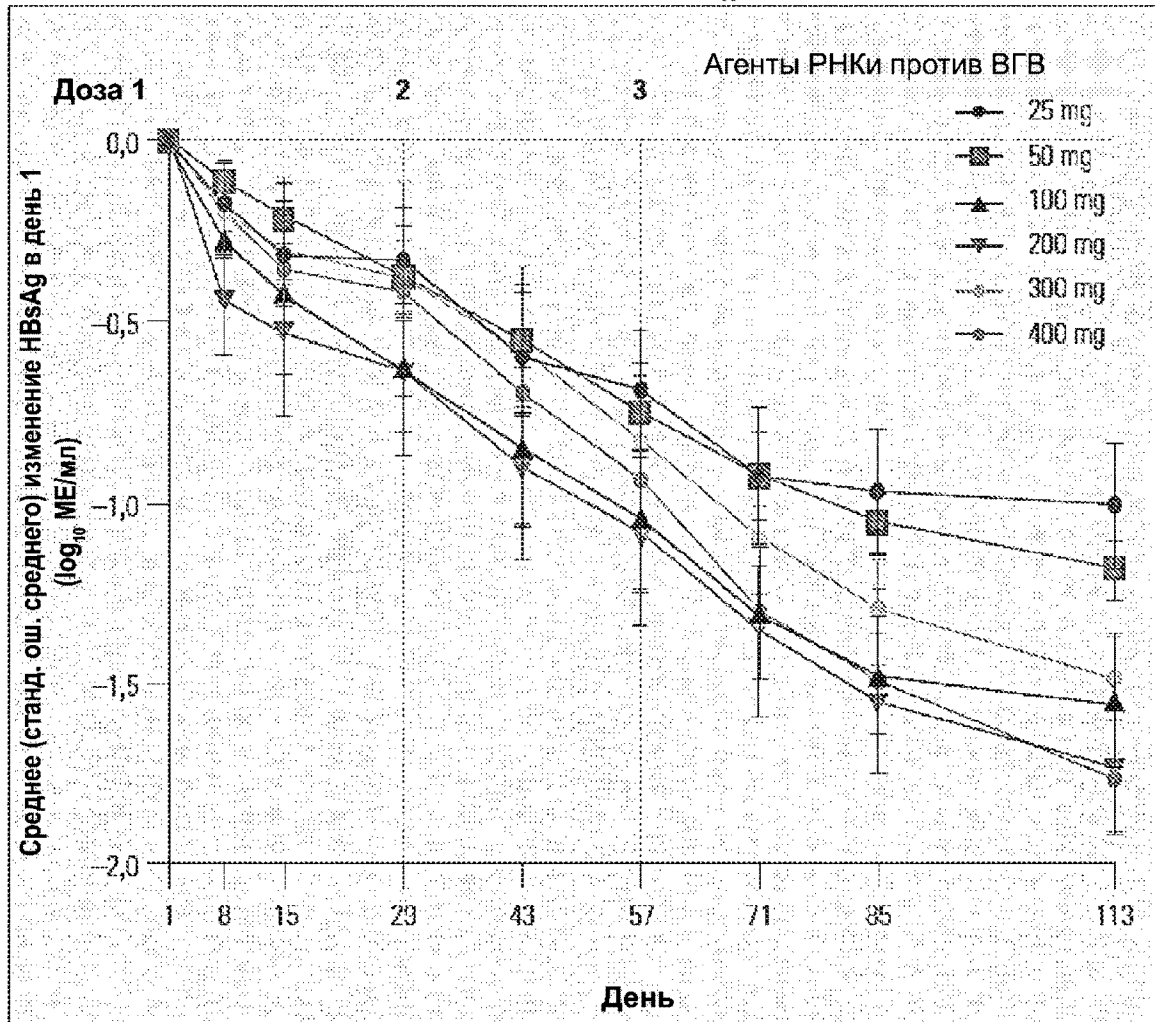
**Среднее снижение HBsAg по сравнению с исходным уровнем**



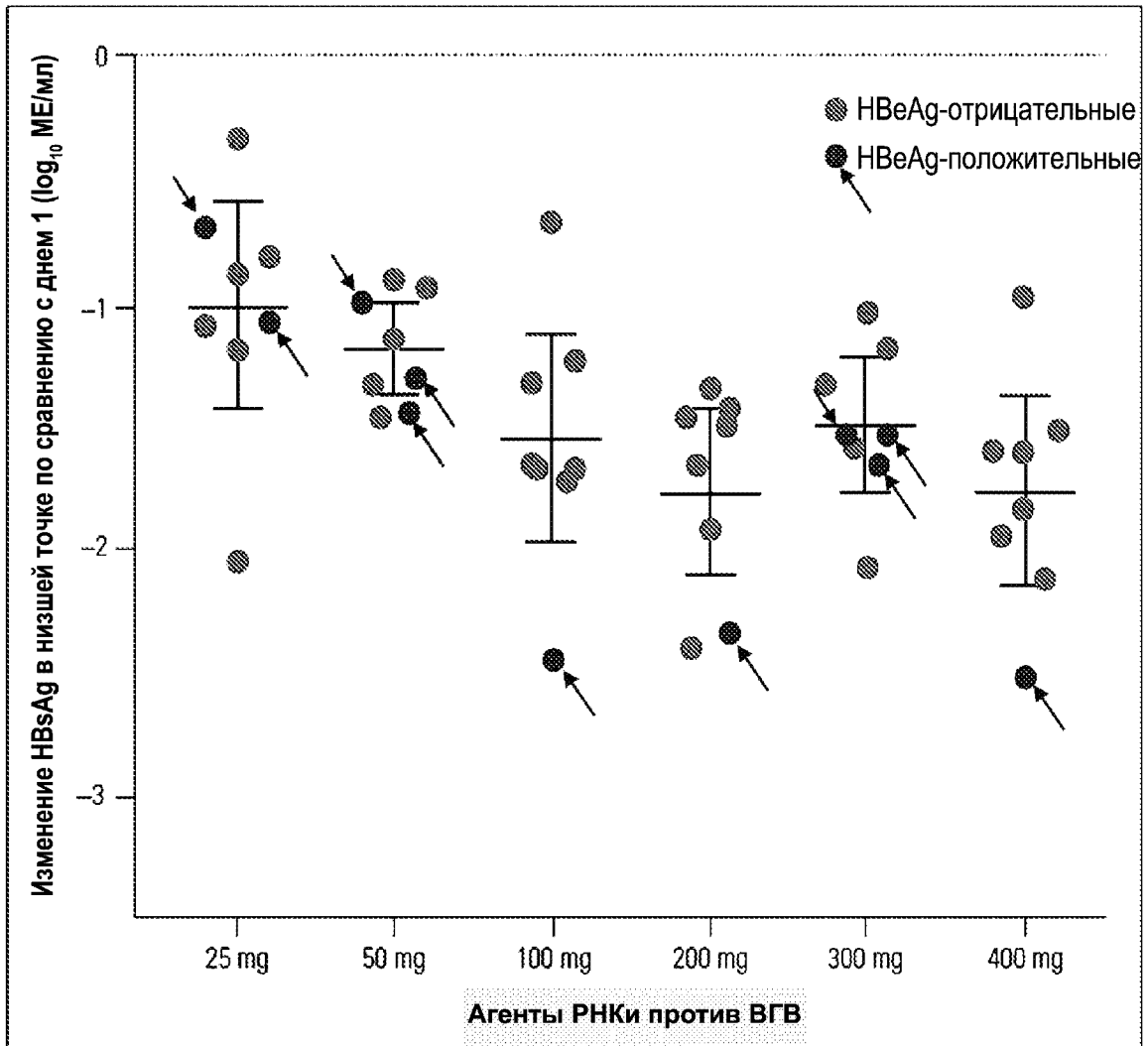
**ФИГ. 14**

**ФИГ. 15**

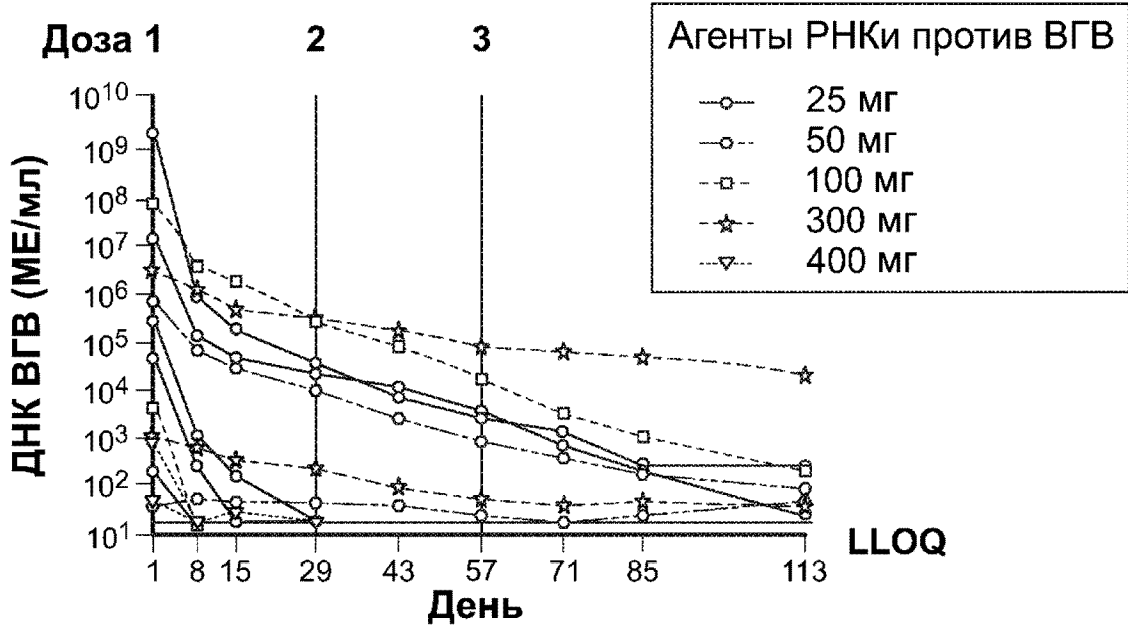
**ФИГ. 16**

**ФИГ. 17**



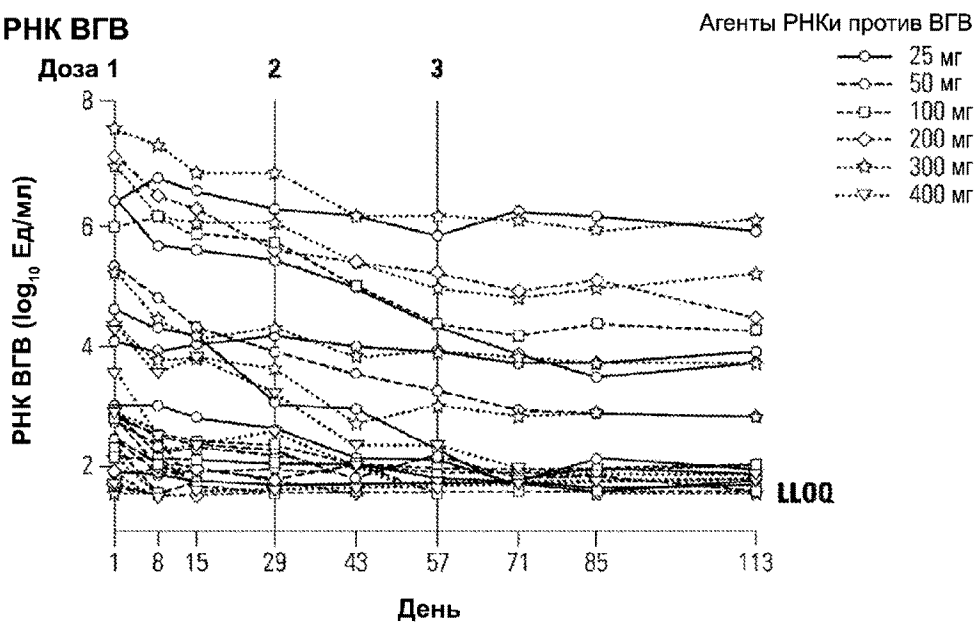
**ФИГ. 18**

**ДНК ВГВ**

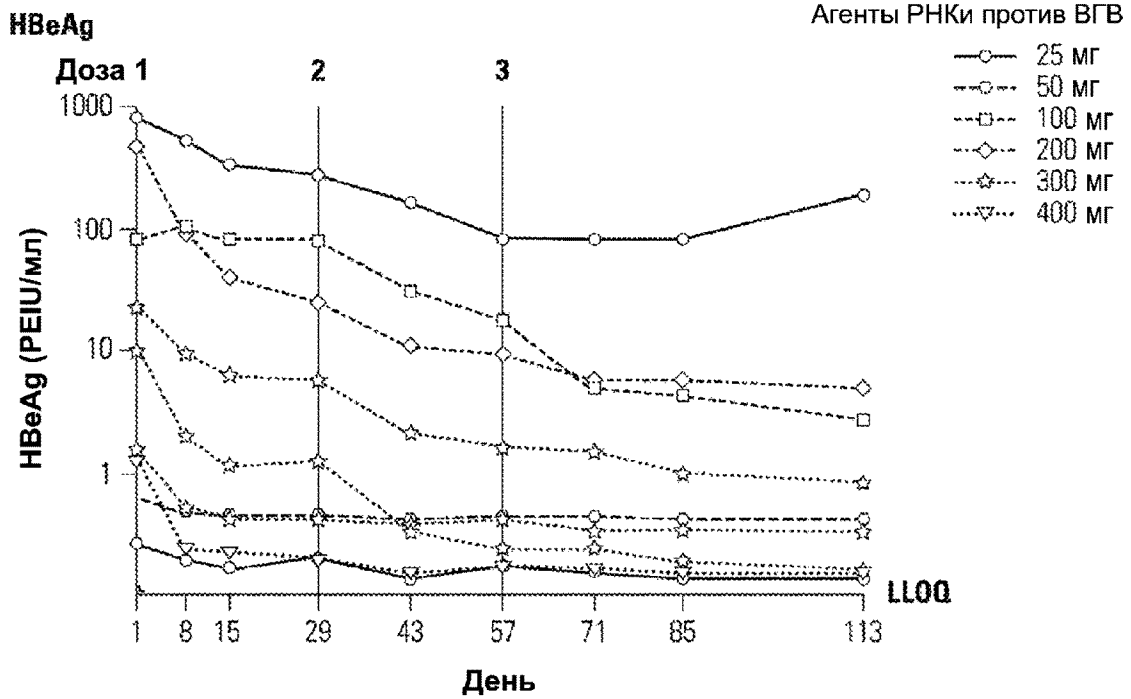


**ФИГ. 19А**

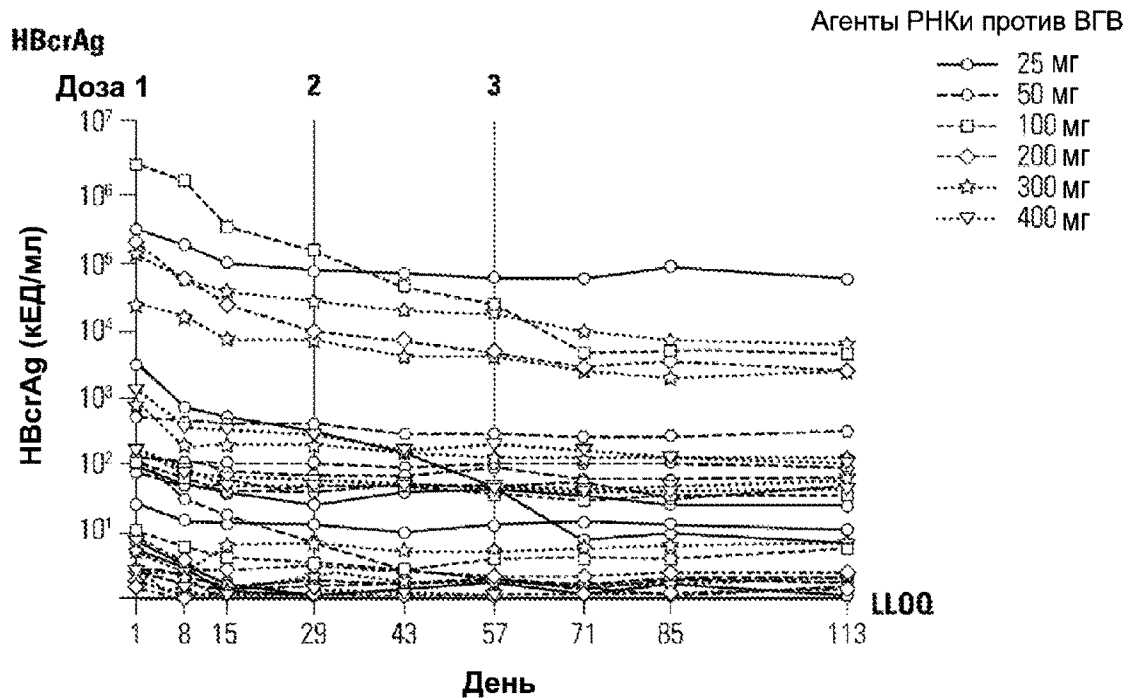
**РНК ВГВ**



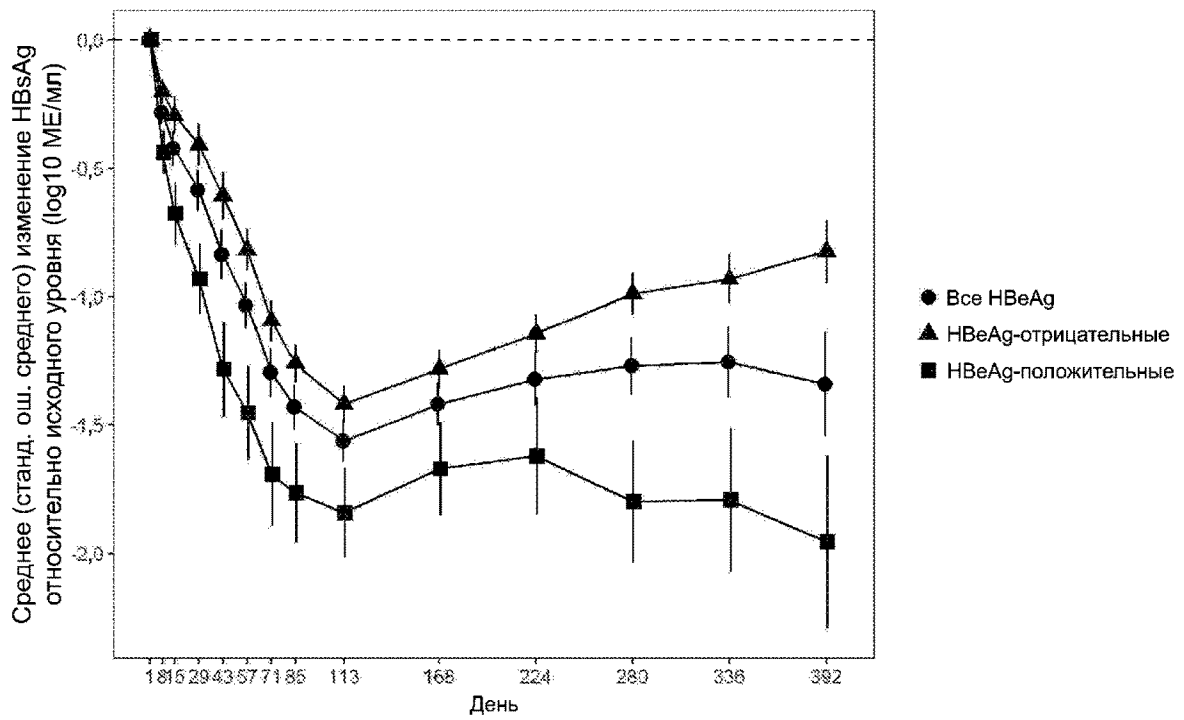
**ФИГ. 19В**

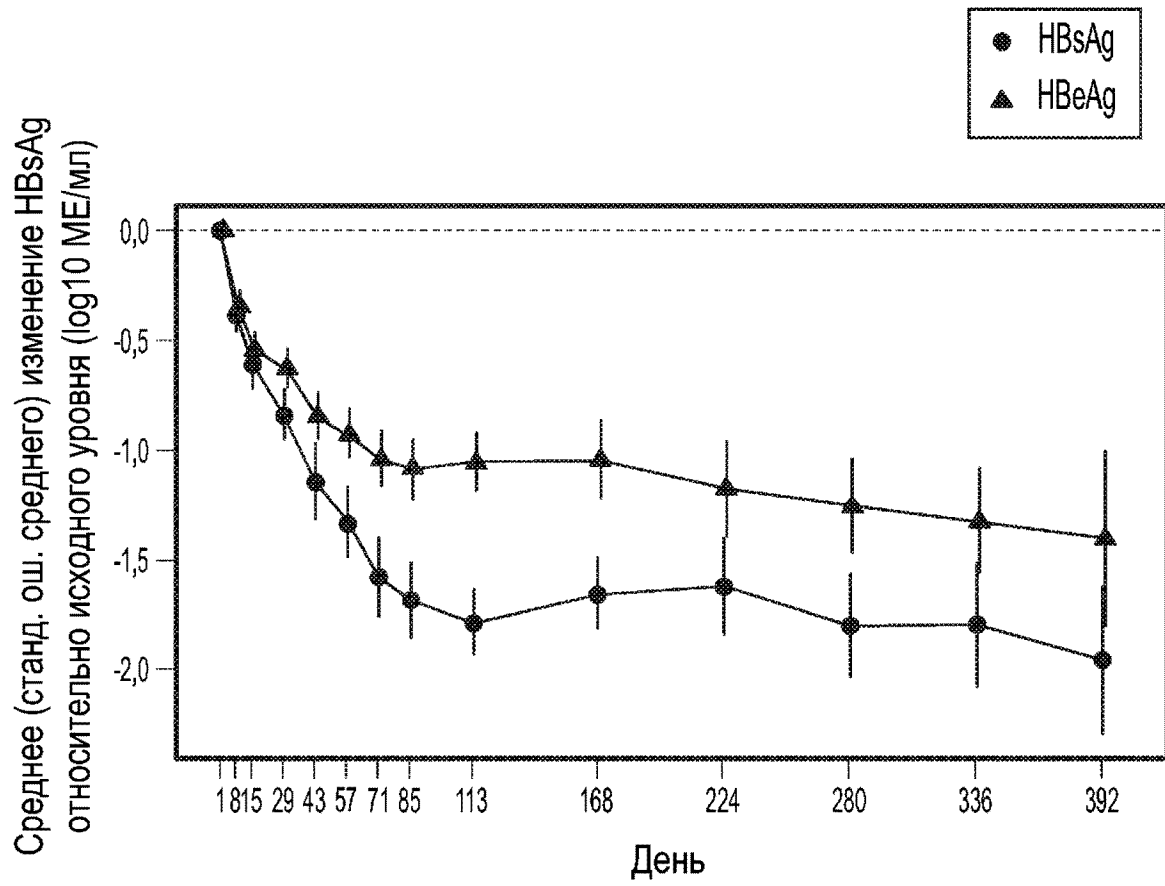


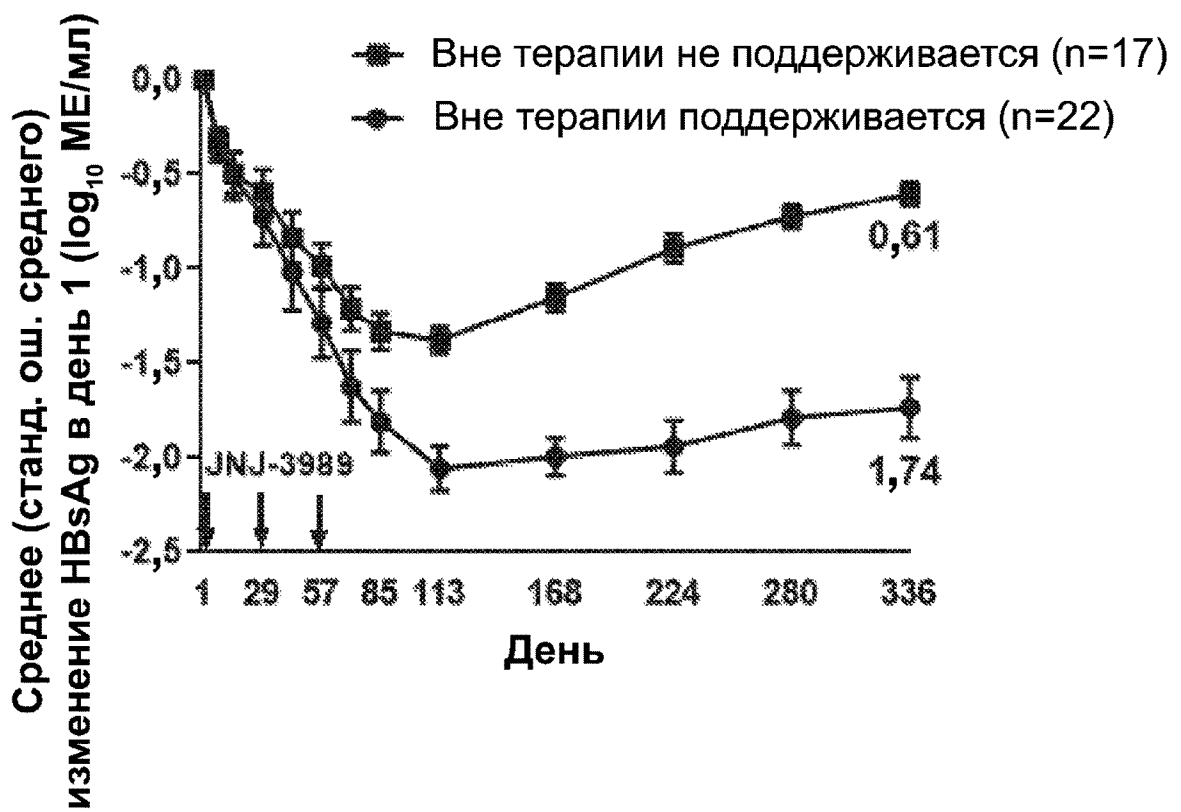
**ФИГ. 19С**



**ФИГ. 19D**

**ФИГ. 20**

**ФИГ. 21**

**ФИГ. 22**