



(51) МПК  
*A61K 31/7125* (2006.01)  
*A61K 38/17* (2006.01)  
*C12N 15/11* (2006.01)  
*C12N 15/113* (2010.01)  
*C12Q 1/68* (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2015104762, 12.07.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

13.07.2012 US 61/671,655;

13.07.2012 US 61/671,656;

14.07.2012 US 61/671,724;

14.07.2012 US 61/671,722

(43) Дата публикации заявки: 31.08.2018 Бюл. № 25

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 13.02.2015

(86) Заявка РСТ:  
 US 2013/050407 (12.07.2013)

(87) Публикация заявки РСТ:  
 WO 2014/012081 (16.01.2014)

Адрес для переписки:  
 119019, Москва, Гоголевский бульвар, 11,  
 "Гоулинг ВЛГ (Интернэшнл) Инк.",  
 О.Ю.Карпенко

(71) Заявитель(и):

**УЭЙВ ЛАЙФ САЙЕНСЕС ЛТД. (SG)**

(72) Автор(ы):

**БАТЛЕР Дэвид (US),**

**АЙУАМОТО Наоки (US),**

**Мина (US),**

**СВРЗИКАПА Ненад (US),**

**ВЕРДИН Грегори Л. (US),**

**ЗЛАТЕВ Иван (US)**

**(54) ХИРАЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ**

**(57) Формула изобретения**

1. Композиция олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, содержащая множество олигонуклеотидов по меньшей мере одного типа, где каждый тип определен:

- 1) последовательностью оснований;
- 2) профилем линкерных групп остова;
- 3) профилем хиральных центров остова; и
- 4) профилем X-фрагментов остова.

2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что олигонуклеотид по меньшей мере одного типа представляет собой унимер.

3. Композиция по п. 2, отличающаяся тем, что олигонуклеотид по меньшей мере одного типа представляет собой стереоунимер, унимер с Р-модификацией или линкерный унимер.

4. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что олигонуклеотид по меньшей мере одного типа представляет собой альтмер.

5. Композиция по п. 4, отличающаяся тем, что олигонуклеотид по меньшей мере одного типа представляет собой стереоальтмер, альтмер с Р-модификацией или

линкерный альтмер.

6. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что олигонуклеотид по меньшей мере одного типа представляет собой блокмер.

7. Композиция по п. 6, отличающаяся тем, что олигонуклеотид по меньшей мере одного типа представляет собой стереоблокмер, блокмер с Р-модификацией или линкерный блокмер.

8. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что олигонуклеотид по меньшей мере одного типа представляет собой гэпмер.

9. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что олигонуклеотид по меньшей мере одного типа представляет собой скипмер.

10. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что олигонуклеотид по меньшей мере одного типа представляет собой антисмысловый олигонуклеотид, антагомир, микроРНК, пре-микроРНК, антимир, супермир, рибозим, UI адаптор, активатор РНК, агент РНКи, олигонуклеотид-«ловушку», триплекс-образующий олигонуклеотид или аптамер.

11. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что олигонуклеотид по меньшей мере одного типа подходит для регуляции уровня белка или РНК.

12. Композиция по п. 11, отличающаяся тем, что олигонуклеотид по меньшей мере одного типа подходит для регуляции уровня мРНК.

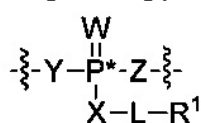
13. Композиция по п. 11, отличающаяся тем, что олигонуклеотид по меньшей мере одного типа подходит для регуляции уровня микроРНК.

14. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что по меньшей мере один тип олигонуклеотидов содержит одну или более фосфоротиоатных триэфирных межнуклеотидных линкерных групп.

15. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что по меньшей мере один тип олигонуклеотидов содержит по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5 или по меньшей мере 10 фосфоротиоатных триэфирных межнуклеотидных линкерных групп.

16. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что по меньшей мере один тип олигонуклеотидов содержит по меньшей мере 10, по меньшей мере 12 или по меньшей мере 15 фосфоротиоатных триэфирных межнуклеотидных линкерных групп.

17. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что по меньшей мере один тип олигонуклеотидов содержит одну или более модифицированных межнуклеотидных линкерных групп, независимо имеющих структуру формулы I:



(I)

где:

P\* представляет собой асимметрический атом фосфора и имеет Rp- или Sp-конфигурацию;

W представляет собой O, S или Se;

каждый из X, Y и Z независимо представляет собой -O-, -S-, -N(-L-R<sup>1</sup>)- или L;

L представляет собой ковалентную связь или возможно замещенный линейный или разветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub> алкилен, где одно или более метиленовых звеньев в L возможно и независимо заменены на возможно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкенилен, -C≡C-, -C(R')<sub>2</sub>-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>N(R')-, -N(R')S

(O)<sub>2</sub>-, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)- или -C(O)O;

R<sup>1</sup> представляет собой галоген, R или возможно замещенную C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев возможно и независимо заменены на возможно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкенилен, -C≡C-, -C(R')<sub>2</sub>-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>N(R')-, -N(R')S(O)<sub>2</sub>-, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)- или -C(O)O-;

каждый R' независимо представляет собой -R, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R или -SO<sub>2</sub>R, или:

два R' при одном атоме азота объединены с соседними атомами с образованием возможно замещенного гетероциклического или гетероарильного кольца, или

два R' при одном атоме углерода объединены с соседними атомами с образованием возможно замещенного арильного, карбоциклического, гетероциклического или гетероарильного кольца;

-Cy- представляет собой возможно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из фенилена, карбоциклилена, арилена, гетероарилена или гетероциклилена;

каждый R независимо представляет собой водород или возможно замещенную группу, выбранную из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алифатической группы, фенила, карбоциклила, арила, гетероарила или гетероциклила; и

каждый  $\text{---}\{ \}$  независимо представляет собой место присоединения к нуклеозиду.

18. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что по меньшей мере один тип олигонуклеотидов содержит одну или более модифицированных межнуклеотидных линкерных групп, независимо имеющих структуру формулы I-a, I-b или I-c.

19. Композиция по п. 18, отличающаяся тем, что по меньшей мере один тип олигонуклеотидов содержит одну или более модифицированных межнуклеотидных линкерных групп, независимо имеющих структуру формулы I-c.

20. Композиция по любому из пп. 1-19, отличающаяся тем, что по меньшей мере один тип олигонуклеотидов дополнительно содержит одну или более фосфатных диэфирных линкерных групп.

21. Композиция олигонуклеотидов, которая является хирально-контролируемой, то есть имеет заранее заданное содержание одного или более отдельных типов олигонуклеотидов, где тип олигонуклеотида определен:

- 1) последовательностью оснований;
- 2) профилем линкерных групп остова;
- 3) профилем хиральных центров остова; и
- 4) профилем X-фрагментов остова.

22. Композиция олигонуклеотидов по п. 21, отличающаяся тем, что композиция является хирально чистой.

23. Композиция олигонуклеотидов по п. 22, отличающаяся тем, что композиция является хирально однородной.

24. Композиция олигонуклеотидов по п. 22, отличающаяся тем, что композиция имеет заранее заданное содержание по меньшей мере двух типов олигонуклеотидов.

25. Композиция олигонуклеотидов по п. 22, отличающаяся тем, что композиция имеет заранее заданное содержание по меньшей мере трех или по меньшей мере четырех типов олигонуклеотидов.

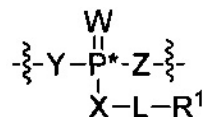
26. Композиция олигонуклеотидов по п. 1 или 21, отличающаяся тем, что один или более типов олигонуклеотидов выбраны из таблицы 2.

27. Олигонуклеотид с контролируемой хиральностью, содержащий одну или более фосфоротиоатных сложных триэфирных межнуклеотидных линкерных групп.

28. Олигонуклеотид по п. 27, содержащий по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5 или по меньшей мере 10 фосфоротиоатных сложных триэфирных межнуклеотидных линкерных групп.

29. Олигонуклеотид с контролируемой хиральностью, содержащий по меньшей мере 10, по меньшей мере 12 или по меньшей мере 15 фосфоротиоатных сложных триэфирных межнуклеотидных линкерных групп.

30. Олигонуклеотид с контролируемой хиральностью, содержащий одну или более модифицированных межнуклеотидных линкерных групп, независимо имеющих структуру формулы I:



(I)

где:

P\* представляет собой асимметрический атом фосфора и имеет Rp- или Sp-конфигурацию;

W представляет собой O, S или Se;

каждый из X, Y и Z независимо представляет собой -O-, -S-, -N(-L-R<sup>1</sup>)- или L;

L представляет собой ковалентную связь или возможно замещенный линейный или разветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub> алкилен, где одно или более метиленовых звеньев в L возможно и независимо заменены на возможно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкенилен, -C≡C-, -C(R')<sub>2</sub>-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>N(R')-, -N(R')S(O)<sub>2</sub>-, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)- или -C(O)O-;

R<sup>1</sup> представляет собой галоген, R или возможно замещенную C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алифатическую группу, где одно или более метиленовых звеньев возможно и независимо заменены на возможно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкенилен, -C≡C-, -C(R')<sub>2</sub>-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>N(R')-, -N(R')S(O)<sub>2</sub>-, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)- или -C(O)O-;

каждый R' независимо представляет собой -R, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R или -SO<sub>2</sub>R, или:

два R' при одном атоме азота объединены с соседними атомами с образованием возможно замещенного гетероциклического или гетероарильного кольца, или

два R' при одном атоме углерода объединены с соседними атомами с образованием возможно замещенного арильного, карбоциклического, гетероциклического или гетероарильного кольца;

-Cy- представляет собой возможно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из фенилена, карбоциклилена, арилена, гетероарилена или гетероциклилена;

каждый R независимо представляет собой водород или возможно замещенную группу, выбранную из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алифатической группы, фенила, карбоциклила, арила, гетероарила или гетероциклила; и

каждый --Y-- независимо представляет собой место присоединения к нуклеозиду.

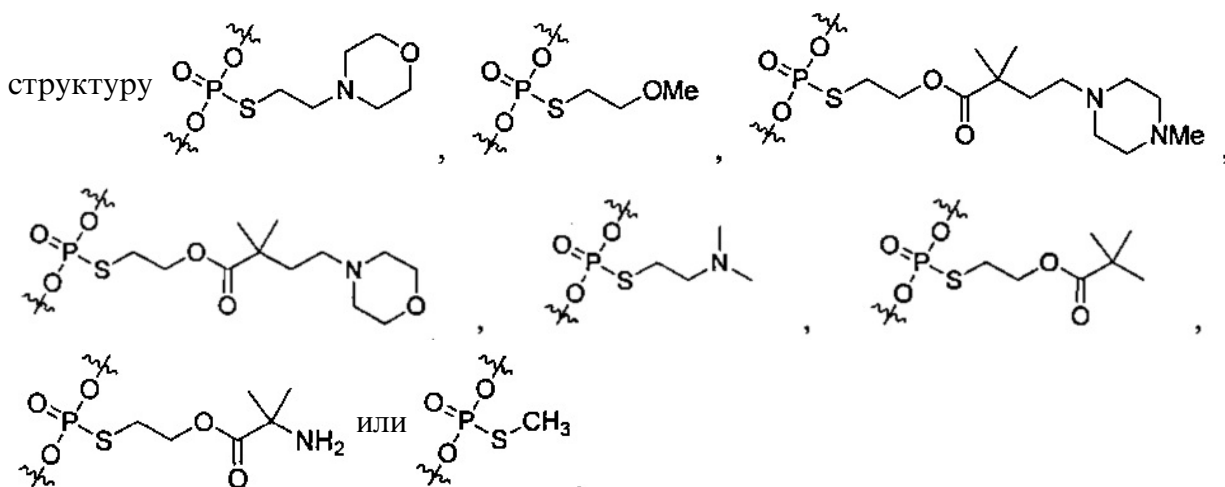
31. Олигонуклеотид с контролируемой хиральностью, содержащий одну или более модифицированных межнуклеотидных линкерных групп, независимо имеющих структуру формулы I-a, I-b или I-c.

32. Олигонуклеотид с контролируемой хиральностью, содержащий одну или более модифицированных межнуклеотидных линкерных групп, независимо имеющих структуру формулы I-с.

33. Олигонуклеотид с контролируемой хиральностью по любому из пп. 27-32, отличающийся тем, что по меньшей мере один тип олигонуклеотидов дополнительно содержит одну или более фосфатных сложных диэфирных линкерных групп.

34. Олигонуклеотид с контролируемой хиральностью по любому из пп. 27-32, содержащий по меньшей мере 5, по меньшей мере 6 или по меньшей мере 7 последовательно расположенных модифицированных межнуклеотидных линкерных групп, и по меньшей мере одна из последовательно расположенных модифицированных межнуклеотидных линкерных групп не является фосфоротиоатной диэфирной линкерной группой.

35. Олигонуклеотид с контролируемой хиральностью по любому из пп. 27-32, содержащий по меньшей мере одну межнуклеотидную линкерную группу, имеющую

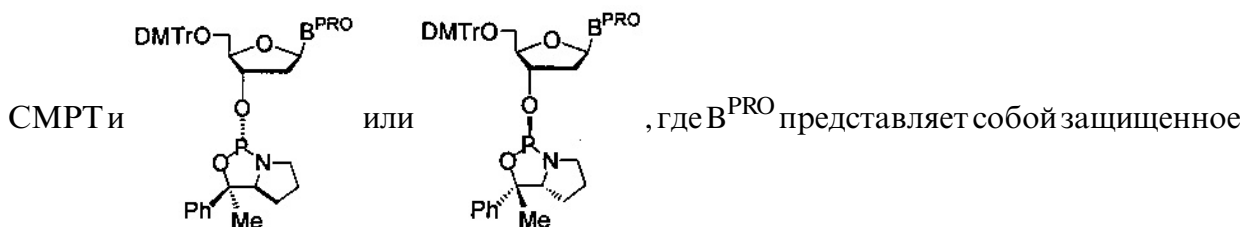


36. Олигонуклеотид с контролируемой хиральностью, выбранный из таблицы 2.

37. Способ получения олигонуклеотида с контролируемой хиральностью, включающий стадии:

- (1) сочетания;
- (2) введения кэпирующей группы;
- (3) модификации;
- (4) удаления блокирующей группы; и
- (5) повторения стадий (1)-(4) до достижения желаемой длины.

38. Способ по п. 37, отличающийся тем, что стадия сочетания включает применение



нуклеиновое основание.

39. Способ по п. 38, отличающийся тем, что стадия кэпирования включает стадии кэпирования аминогруппы хирального вспомогательного вещества и кэпирования непрореагировавшей 5'-ОН-группы.

40. Способ по п. 39, отличающийся тем, что стадия кэпирования включает применение (Pac)<sub>2</sub>O.

41. Способ по п. 37, отличающийся тем, что стадия модификации включает сульфуризацию.

42. Способ по п. 41, отличающийся тем, что стадия сульфуризации включает применение реагента сульфуризации формулы S-I или S-II.

43. Способ по п. 41, отличающийся тем, что цикл, включающий указанную стадию сульфуризации, приводит к образованию межнуклеотидной линкерной группы, имеющей структуру формулы I.

44. Способ по п. 37, отличающийся тем, что стадия удаления блокирующей группы включает стадии с применением кислоты.

45. Способ по п. 37, отличающийся тем, что все олигонуклеотиды, длина которых на одно нуклеотидное звено меньше желаемой длины, суммарно составляют менее 10% неочищенного продукта.

46. Способ по п. 45, отличающийся тем, что все олигонуклеотиды, длина которых на одно нуклеотидное звено меньше желаемой длины, суммарно составляют менее 5% неочищенного продукта.

47. Способ по п. 45, отличающийся тем, что все олигонуклеотиды, длина которых на одно нуклеотидное звено меньше желаемой длины, суммарно составляют менее 4% неочищенного продукта.

48. Способ по п. 45, отличающийся тем, что все олигонуклеотиды, длина которых на одно нуклеотидное звено меньше желаемой длины, суммарно составляют менее 3% неочищенного продукта.

49. Способ по п. 45, отличающийся тем, что все олигонуклеотиды, длина которых на одно нуклеотидное звено меньше желаемой длины, суммарно составляют менее 2% неочищенного продукта.

50. Способ по п. 45, отличающийся тем, что все олигонуклеотиды, длина которых на одно нуклеотидное звено меньше желаемой длины, суммарно составляют менее 1% неочищенного продукта.

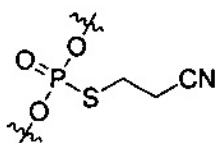
51. Способ по п. 45, отличающийся тем, что все олигонуклеотиды, длина которых на одно нуклеотидное звено меньше желаемой длины, суммарно составляют менее 0,5% неочищенного продукта.

52. Способ получения композиции олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, включающий обеспечение одного или более типов олигонуклеотидов в заранее заданном количестве.

53. Способ по п. 37, отличающийся тем, что вместо каждой фосфоротиоатной диэфирной линкерной группы применяют предшественник фосфоротиоатного диэфира.

54. Способ по п. 53, отличающийся тем, что предшественник фосфоротиоатного

диэфира представляет собой



55. Способ по п. 53, отличающийся тем, что каждый предшественник фосфоротиоатного диэфира превращают в фосфоротиоатную диэфирную линкерную группу после достижения желаемой длины олигонуклеотида.

56. Способ по любому из пп. 37-55, отличающийся тем, что по меньшей мере одна стадия модификации заменена на стадию окисления.

57. Способ модификации олигонуклеотида, включающий стадии:

(1) обеспечения олигонуклеотида с контролируемой хиральностью;

(2) обеспечения реагента модификации; и

(3) взаимодействия олигонуклеотида с контролируемой хиральностью с реагентом модификации в условиях, подходящих для осуществления модификации атома фосфора линкерной группы олигонуклеотида с контролируемой хиральностью.

58. Способ по п. 57, отличающийся тем, что реагент модификации имеет формулу

S-I или S-II.

59. Способ по п. 57, отличающийся тем, что по меньшей мере один предшественник фосфоротиоатного сложного диэфира превращают в фосфоротиоатную диэфирную линкерную группу.

60. Способ по п. 59, отличающийся тем, что каждый предшественник фосфоротиоатного сложного диэфира превращают в фосфоротиоатную диэфирную линкерную группу.

61. Реагент сульфуризации, имеющий формулу S-I.

62. Реагент сульфуризации, имеющий формулу S-II.

63. Реагент сульфуризации, выбранный из таблицы 5.

64. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания, содержащая терапевтически эффективное количество олигонуклеотида с контролируемой хиральностью по любому из пп. 27-36 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

65. Способ, включающий стадии введения субъекту, страдающему от рака или предрасположенному к раку, количества композиции олигонуклеотидов по любому из пп. 1-26 и 64, достаточного для частичного или полного ослабления, облегчения, смягчения, подавления, предотвращения, задержки наступления, снижения тяжести и/или снижения частоты проявления одного или более симптомов или признаков рака.

66. Олигонуклеотид с контролируемой хиральностью по любому из пп. 27-32, отличающийся тем, что олигонуклеотид с контролируемой хиральностью содержит последовательность, присутствующую в GCCTCAGTCTGCTTCGCACC.

67. Олигонуклеотид с контролируемой хиральностью по п. 66, выбранный из таблицы 4.

68. Олигонуклеотид с контролируемой хиральностью по любому из пп. 27-32 и 67, отличающийся тем, что олигонуклеотид с контролируемой хиральностью имеет чистоту >50%.

69. Олигонуклеотид с контролируемой хиральностью по п. 68, отличающийся тем, что олигонуклеотид с контролируемой хиральностью имеет чистоту >60%.

70. Олигонуклеотид с контролируемой хиральностью по п. 68, отличающийся тем, что олигонуклеотид с контролируемой хиральностью имеет чистоту >70%.

71. Олигонуклеотид с контролируемой хиральностью по п. 68, отличающийся тем, что олигонуклеотид с контролируемой хиральностью имеет чистоту >80%.

72. Олигонуклеотид с контролируемой хиральностью по п. 68, отличающийся тем, что олигонуклеотид с контролируемой хиральностью имеет чистоту >85%.

73. Олигонуклеотид с контролируемой хиральностью по п. 68, отличающийся тем, что олигонуклеотид с контролируемой хиральностью имеет чистоту >90%.

74. Олигонуклеотид с контролируемой хиральностью по п. 68, отличающийся тем, что олигонуклеотид с контролируемой хиральностью имеет чистоту >95%.

75. Олигонуклеотид с контролируемой хиральностью по п. 68, отличающийся тем, что олигонуклеотид с контролируемой хиральностью имеет чистоту >98%.

76. Олигонуклеотид с контролируемой хиральностью по п. 68, отличающийся тем, что олигонуклеотид с контролируемой хиральностью имеет чистоту >99%.

77. Олигонуклеотид с контролируемой хиральностью, имеющий одну из структур, приведенных на фигуре 26.

78. Олигонуклеотид с контролируемой хиральностью, имеющий одну из структур, приведенных на фигуре 27.

79. Олигонуклеотид с контролируемой хиральностью, имеющий одну из структур, приведенных на фигуре 28.

80. Олигонуклеотид с контролируемой хиральностью, имеющий одну из структур,

приведенных на фигуре 29.

81. Олигонуклеотид с контролируемой хиральностью, имеющий одну из структур, приведенных на фигуре 30.

82. Композиция олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, содержащая один или более олигонуклеотидов, приведенных на фигуре 26.

83. Композиция олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, содержащая один или более олигонуклеотидов, приведенных на фигуре 27.

84. Композиция олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, содержащая один или более олигонуклеотидов, приведенных на фигуре 28.

85. Композиция олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, содержащая один или более олигонуклеотидов, приведенных на фигуре 29.

86. Композиция олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, содержащая один или более олигонуклеотидов, приведенных на фигуре 30.

87. Олигонуклеотид с контролируемой хиральностью, полученный при помощи способа по любому из пп. 37-60.

88. Олигонуклеотид с контролируемой хиральностью, полученный при помощи способа, включающего один или более циклов, приведенных на схеме I.

89. Олигонуклеотид с контролируемой хиральностью, полученный при помощи способа, включающего один или более циклов, приведенных на схеме I-b.

90. Олигонуклеотид с контролируемой хиральностью, полученный при помощи способа, включающего один или более циклов, приведенных на схеме I-c.

91. Олигонуклеотид с контролируемой хиральностью, полученный при помощи способа, включающего один или более циклов, приведенных на схеме I-d.

92. Олигонуклеотид с контролируемой хиральностью по любому из пп. 27-32, 67 69-81 и 87-91, отличающийся тем, что олигонуклеотид с контролируемой хиральностью не связан с твердой подложкой.

93. Олигонуклеотид с контролируемой хиральностью по п. 92, отличающийся тем, что олигонуклеотид содержит один или более модифицированных сахаров.

94. Олигонуклеотид с контролируемой хиральностью по п. 92, отличающийся тем, что олигонуклеотид содержит один или более модифицированных сахаров.

95. Олигонуклеотид с контролируемой хиральностью по п. 93, отличающийся тем, что модифицированный сахар содержит 2'-OR' модификацию.

96. Олигонуклеотид с контролируемой хиральностью по п. 93, отличающийся тем, что модифицированный сахар содержит LNA модификацию.

97. Композиция олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, содержащая олигонуклеотид с контролируемой хиральностью по любому из пп. 27-36, 66-81 и 87-96.

98. Способ, включающий стадии:

а) проведения первого анализа первой композиции, где первая композиция содержит множество различных типов олигонуклеотидов; и

б) сравнения результатов первого анализа с результатами второго анализа второй композиции, который проводили в условиях, сравнимых с первым анализом, где вторая композиция представляет собой композицию олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, при этом различия результатов первого и второго анализов отражают различия в наличии или уровне по меньшей мере одного типа олигонуклеотидов в первой композиции по сравнению со второй композицией.

99. Способ по п. 98, отличающийся тем, что вторая композиция содержит только один тип олигонуклеотидов.

100. Способ по п. 98, отличающийся тем, что вторая композиция представляет собой композицию по любому из пп. 1-26, 82-86 и 97.