



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/7088 (2019.02); C07K 14/4718 (2019.02); C12N 15/113 (2019.02); C12N 2310/11 (2019.02); C12N 2310/111 (2019.02); C12N 2310/315 (2019.02); C12N 2310/3231 (2019.02); C12N 2310/3341 (2019.02); C12N 2310/341 (2019.02); C12N 2310/346 (2019.02); C12N 2320/35 (2019.02)

(21)(22) Заявка: 2015113231, 30.10.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
30.10.2013Дата регистрации:  
28.05.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
31.10.2012 US 61/720,939;  
12.03.2013 US 61/777,875

(43) Дата публикации заявки: 20.12.2016 Бюл. № 35

(45) Опубликовано: 28.05.2019 Бюл. № 16

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 01.06.2015(86) Заявка РСТ:  
US 2013/067469 (30.10.2013)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2014/070868 (08.05.2014)Адрес для переписки:  
191036, Санкт-Петербург, а/я 24,  
"НЕВИНПАТ"

(72) Автор(ы):

КРУК Стэнли Т. (US),  
ЯМАШИТА Мэйсон (US)

(73) Патентообладатель(и):

ИОНИС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.  
(US)(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: WO 2012/135736 A2, 04.10.2012. ЕА  
201170160 A1, 30.08.2011.

(54) Лечение рака

(57) Реферат:

Изобретение относится к области биохимии. Описан способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту еженедельной дозы антисмыслового соединения, комплементарного нуклеиновой кислоте, кодирующей STAT3 человека. Указанный способ включает введение субъекту антисмыслового соединения в нагрузочной фазе и затем в поддерживающей фазе, где указанная нагрузочная фаза включает введение дозы в

диапазоне от 3 до 4 мг/кг/неделю в течение первых 1-10 недель, и указанная поддерживающая фаза включает введение дозы 2 мг/кг/неделю в течение по меньшей мере 1 недели после нагрузочной фазы. В одном из вариантов изобретения рак представляет собой В-клеточную лимфому или печеночноклеточную карциному (НСС). Изобретение расширяет арсенал средств и способов для лечения рака. 5 з.п. ф-лы, 2 табл., 2 пр.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61K 31/7088 (2019.02); C07K 14/4718 (2019.02); C12N 15/113 (2019.02); C12N 2310/11 (2019.02); C12N 2310/111 (2019.02); C12N 2310/315 (2019.02); C12N 2310/3231 (2019.02); C12N 2310/3341 (2019.02); C12N 2310/341 (2019.02); C12N 2310/346 (2019.02); C12N 2320/35 (2019.02)*

(21)(22) Application: **2015113231, 30.10.2013**(24) Effective date for property rights:  
**30.10.2013**Registration date:  
**28.05.2019**

Priority:

(30) Convention priority:  
**31.10.2012 US 61/720,939;**  
**12.03.2013 US 61/777,875**(43) Application published: **20.12.2016 Bull. № 35**(45) Date of publication: **28.05.2019 Bull. № 16**(85) Commencement of national phase: **01.06.2015**(86) PCT application:  
**US 2013/067469 (30.10.2013)**(87) PCT publication:  
**WO 2014/070868 (08.05.2014)**Mail address:  
**191036, Sankt-Peterburg, a/ya 24, "NEVINPAT"**

(72) Inventor(s):

**KRUK Stenli T. (US),**  
**YAMASHITA Mejson (US)**

(73) Proprietor(s):

**IONIS FARMASYUTIKALZ, INK. (US)**(54) **CANCER TREATMENT**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry; medicine.

SUBSTANCE: invention relates to biochemistry. Described is a method of treating cancer in a subject, comprising administering to a subject a weekly dose of an antisense compound which is complementary to human STAT3 coding nucleic acid. Said method comprises administering to an individual an antisense compound in a loading phase and then in a supporting phase, wherein said loading phase comprises

administering a dose in range of 3 to 4 mg/kg/week for first 1–10 weeks, and said maintenance phase involves administering dose of 2 mg/kg/week for at least 1 week after the loading phase. In one version, the cancer is B-cell lymphoma or hepatocellular carcinoma (HCC).

EFFECT: invention extends the range of agents and methods for treating cancer.

6 cl, 2 tbl, 2 ex

## Перечень последовательностей

Настоящая заявка подана вместе с Перечнем последовательностей в электронном формате. Перечень последовательностей представлен в виде файла под названием BIOL0216USL2SEQ.txt, который создан 12 марта 2013 года и который имеет размер  
5 приблизительно 124 КВ. Информация в электронном формате перечня последовательностей во всей ее полноте включена в данный документ посредством ссылки.

## Область изобретения

В некоторых воплощениях предложены способы, соединения и композиции для  
10 лечения В-клеточной лимфомы путем ингибирования экспрессии мРНК или белка STAT3 у животного. Такие способы, соединения и композиции полезны для лечения, предупреждения или ослабления симптомов В-клеточной лимфомы или печеночноклеточной карциномы.

## Предшествующий уровень техники

Семейство белков STAT (передатчики сигналов и активаторы транскрипции) являются  
15 ДНК-связывающими белками, которые играют двойную роль в передаче сигнала и активации транскрипции. В настоящее время существует шесть различающихся членов семейства STAT (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5 и STAT6) и несколько изоформ (STAT1 $\alpha$ , STAT1 $\beta$ , STAT3 $\alpha$  и STAT3 $\beta$ ). Активность STAT модулируется различными  
20 цитокинами и митогенными стимулами. Связывание цитокина с его рецептором приводит к активации Янус-протеинтирозинкиназ (JAK), ассоциированных с этими рецепторами. Это фосфорилирует STAT, вызывая транслокацию в ядро и транскрипционную активацию STAT-чувствительных генов. Фосфорилирование по специфическому тирозиновому остатку на STAT приводит к их активации, вызывая образование  
25 гомодимеров и/или гетеродимеров STAT, которые связываются со специфическими последовательностями гена-промотора. События, опосредованные цитокинами через активацию STAT, включают пролиферацию и дифференциацию клеток и предупреждение апоптоза.

Специфичность активации STAT обусловлена специфическими цитокинами, т.е.  
30 каждый STAT реагирует на небольшое количество специфических цитокинов. Было также обнаружено, что другие, нецитокиновые сигнальные молекулы, такие как факторы роста, активируют STAT. Связывание этих факторов с клеточным поверхностным рецептором, ассоциированным с протеинтирозинкиназой, также приводит к фосфорилированию STAT.

Было обнаружено, что в частности STAT3 (также фактор ответа острой фазы (APRF))  
35 чувствителен к интерлейкину-6 (IL-6), а также эпидермальному фактору роста (EGF) (Darnell, Jr., J.E., et al., Science, 1994, 264, 1415-1421). Кроме того, было установлено, что STAT3 играет важную роль в передаче сигнала интерферонами (Yang, C.-H., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1998, 95, 5568-5572). Существует доказательство, подтверждающее,  
40 что регуляция STAT3 может осуществляться MAPK путем. ERK2 индуцирует фосфорилирование по серину и также ассоциируется с STAT3 (Jain, N., et al., Oncogene, 1998, 17, 3157-3167).

STAT3 экспрессируется в большинстве типов клеток (Zhong, Z., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994, 91, 4806-4810). Он индуцирует экспрессию генов, вовлеченных в ответную  
45 реакцию на повреждение ткани и воспаление. Было также показано, что STAT3 предупреждает апоптоз через экспрессию bcl-2 (Fukada, T., et al., Immunity, 1996, 5, 449-460).

Недавно STAT3 был обнаружен в митохондриях трансформированных клеток, и

было показано, что он способствует проявлению активности гликолитического и оксидативного фосфорилирования подобно раковым клеткам (Gough, D.J., et al., Science, 2009, 324, 1713-1716). Ингибирование STAT3 в митохондриях замедляло злокачественную трансформацию активированным Ras. Данные подтверждают Ras-опосредованную трансформационную функцию для STAT3 в митохондриях в дополнение к его ядерным ролям.

Аберрантная экспрессия или конститутивная экспрессия STAT3 связана с целым рядом болезненных процессов.

Краткое изложение сущности изобретения

В-клеточная лимфома представляет собой рак кровяных клеток В-лимфоцитов, который клинически классифицируется либо как ходжкинская лимфома, либо как неходжкинская лимфома. Существует несколько типов неходжкинской лимфомы, из которых диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL) является самым распространенным типом, насчитывающим приблизительно 30 процентов от всех лимфом. В Соединенных Штатах DLBCL поражает примерно 7 из 100000 человек каждый год.

Несколько предложенных в данном документе воплощений относятся к открытию того, что ингибирование JAK-STAT пути передачи сигнала может быть полезным для лечения В-клеточной лимфомы. В некоторых воплощениях антисмысловые соединения, направленно воздействующие на STAT3, полезны для лечения В-клеточной лимфомы, такой как DLBCL, в неожиданно низких дозах для антисмыслового соединения в качестве терапевтического средства для рака. В нескольких воплощениях предложенные антисмысловые соединения, направленно воздействующие на STAT3, вводят субъекту, имеющему В-клеточную лимфому, в фиксированной суммарной еженедельной дозе в диапазоне примерно 15-750 мг. В некоторых воплощениях предложенные антисмысловые соединения, направленно воздействующие на STAT3, вводят субъекту, имеющему В-клеточную лимфому, в диапазоне примерно от 0,2 до 3,5 миллиграммов антисмыслового соединения на килограмм массы тела субъекта в неделю (0,2-3,5 мг/кг/нед). Такие диапазоны доз являются неожиданно низкими для лечения рака. Для сравнения, Фаза 1 исследования LY2275796, являющегося антисмысловым олигонуклеотидом, направленно воздействующим на кэп-связывающий белок, эукариотический фактор инициации 4E (eIF-4E), показала, что максимальная переносимая доза (MTD) и биологически эффективная доза (BED) LY2275796 составляет 1000 мг в режиме введения нагрузочной дозы и режиме поддерживающей дозы, но даже в дозе 1000 мг не наблюдалось никакой ответной реакции опухоли (Hong D.S. et al., Clin Cancer Res. 2011 17(20):6582-91).

Подробное описание изобретения

Следует иметь в виду, что приведенное выше общее описание и следующее далее подробное описание являются только иллюстративными и разъяснительными и не ограничивают изобретение в том виде, как оно заявлено. В данном документе использование форм единственного числа включает множественное число, если конкретно не указано иное. В данном документе использование термина "или" означает "и/или", если не указано иное. Кроме того, использование термина "включающий", а также других форм, таких как "включает" и "включен", не является ограничительным. Также, такие термины, как "элемент" или "компонент", охватывают как элементы и компоненты, содержащие одну единицу, так и элементы и компоненты, которые содержат более чем одну субъединицу, если конкретно не указано иное.

Заголовки разделов использованы в данном описании только в организационных

целях и не должны рассматриваться как ограничивающие описанный предмет изобретения. Все документы или части документов, процитированные в данной заявке, включая, без ограничения, патенты, патентные заявки, статьи, книги и научные труды, в прямой форме включены в данный документ посредством ссылки на части

5 обсуждаемого документа, а также на документы во всей их полноте.

#### Определения

Если не даны конкретные определения, номенклатура, использованная в связи с ними, и процедуры и методы, аналитическая химия, синтетическая органическая химия и медицинская и фармацевтическая химия, описанные в данном документе, общеизвестны

10 и обычно используются в данной области. Для химического синтеза и химического анализа могут быть использованы стандартные методы. Где это допустимо, все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации, номера доступа в базе данных GENBANK и ассоциированная информация о последовательностях, получаемая через

15 базы данных, такие как National Center for Biotechnology Information (Национальный центр биотехнологической информации (NCBI)), и другие данные, упомянутые в описании изобретения, включены посредством ссылки в отношении частей документа, обсуждаемых в данном описании, а также во всей их полноте.

Если не указано иное, указанные ниже термины имеют следующие значения:

"2'-дезоксинуклеозид" означает нуклеозид, содержащий 2'-Н фуранозильную сахарную группировку, встречающуюся в природе в дезоксирибонуклеозидах (ДНК). В некоторых

20 воплощениях 2'-дезоксинуклеозид может содержать модифицированное нуклеоснование или может содержать РНК нуклеоснование (например, урацил).

"2'-О-метоксиэтил" (также 2'-МОЕ и 2'-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>) относится к О-метоксиэтильной модификации в положении 2' сахарного кольца, например фуранозного кольца. 2'-О-

25 метоксиэтил-модифицированный сахар представляет собой модифицированный сахар.

"2'-МОЕ-нуклеозид" (также 2'-О-метоксиэтил-нуклеозид) означает нуклеозид, содержащий 2'-МОЕ-модифицированную сахарную группировку.

"2'-замещенный нуклеозид" означает нуклеозид, содержащий заместитель в положении 2' фуранозильного кольца, иной, чем Н или ОН. В некоторых воплощениях 2'-

30 замещенные нуклеозиды включают нуклеозиды с бициклическими сахарными модификациями.

"5-метилцитозин" означает цитозин, модифицированный метильной группой, присоединенной в положении 5'. 5-Метилцитозин представляет собой модифицированное

35 нуклеоснование.

"Примерно" применительно к дозировочным количествам означает в пределах  $\pm 12\%$  от значения. Например, если указано, что "доза равна количеству в диапазоне примерно 15-750 мг", то подразумевается, что доза равна количеству в диапазоне 13-840 мг. В другом примере, если указано, что доза равна количеству "примерно 50 мг", то

40 подразумевается, что доза может составлять от 44 мг до 56 мг. "Примерно" применительно к уровням активности означает в пределах  $\pm 10\%$  от значения". Например, если указано "соединения осуществляли по меньшей мере примерно 70%-ное ингибирование STAT3", подразумевается, что уровни STAT3 ингибируются в диапазоне от 63% до 77%.

"Активный фармацевтический агент" означает вещество или вещества в

45 фармацевтической композиции, которые обеспечивают терапевтическую пользу при введении индивидууму. Например, в некоторых воплощениях антисмысловой олигонуклеотид, направленное воздействие на STAT3, является активным фармацевтическим агентом.

"Активная область-мишень" или "область-мишень" означает область, на которую направленно воздействуют одно или более активных антисмысловых соединений. "Активные антисмысловые соединения" означает антисмысловые соединения, которые снижают уровни нуклеиновой кислоты-мишени или уровни белка-мишени.

5 "Вводят параллельно" относится к совместному введению двух агентов любым способом, при котором фармакологические эффекты обоих агентов проявляются у пациента одновременно. Параллельное введение не требует, чтобы оба агента вводили в одной фармацевтической композиции, в одной и той же лекарственной форме или одним и тем же путем введения. Эффекты самих обоих агентов необязательно  
10 проявляются в одно и то же время. Нужно только, чтобы эффекты перекрывались в течение определенного периода времени, и они необязательно должны быть одновременными.

"Введение" означает предоставление фармацевтического агента индивидууму и включает, без ограничения, введение профессионалом-медиком и самостоятельное  
15 введение.

"Ослабление симптомов" относится к уменьшению по меньшей мере одного показателя, признака или симптома ассоциированного заболевания, расстройства или состояния. Тяжесть показателей может быть определена по субъективным или объективным критериям, которые известны специалистам в данной области.

20 "Животное" относится к человеку или животному, не являющемуся человеком, включая, без ограничения, мышей, крыс, кроликов, собак, кошек, свиней и приматов, не являющихся людьми, включая, без ограничения, обезьян и шимпанзе.

"Антисмысловая активность" означает любую детектируемую или измеримую активность, обусловленную гибридизацией антисмыслового соединения с его  
25 нуклеиновой кислотой-мишенью. В некоторых воплощениях антисмысловая активность представляет собой снижение количества или экспрессии нуклеиновой кислоты-мишени или белка, кодируемого такой нуклеиновой кислотой-мишенью.

"Антисмысловое соединение" означает олигомерное соединение, которое способно подвергаться гибридизации с нуклеиновой кислотой-мишенью посредством водородной  
30 связи. Примеры антисмысловых соединений включают одноцепочечные и двухцепочечные соединения, такие как антисмысловые олигонуклеотиды, мРНК (малые интерферирующие РНК) и кшРНК (каторкие шпилечные РНК).

"Антисмысловое ингибирование" означает снижение уровней нуклеиновой кислоты-мишени в присутствии антисмыслового соединения, комплементарного нуклеиновой  
35 кислоте-мишени, по сравнению с уровнями нуклеиновой кислоты-мишени в отсутствие антисмыслового соединения.

"Антисмысловой олигонуклеотид" означает одноцепочечный олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеоснований, которая допускает гибридизацию с  
40 соответствующей областью или соответствующим сегментом нуклеиновой кислоты-мишени.

"Бициклический сахар" означает фурозильное кольцо, модифицированное мостиком из двух атомов. Бициклический сахар представляет собой модифицированный сахар.

"Бициклический нуклеозид" (также BNA) означает нуклеозид, имеющий сахарную группировку, содержащую мостик, связывающий два атома углерода сахарного кольца  
45 с образованием бициклической кольцевой системы. В некоторых воплощениях мостик связывает 4'-углерод и 2'-углерод сахарного кольца.

"Кэп-структура" или "концевая кэп-группировка" означает химические модификации, которые были введены по любому концу антисмыслового соединения.

"сEt" или "связанный этил" означает бициклический нуклеозид, имеющий сахарную группировку, содержащую мостик, соединяющий 4'-углерод и 2'-углерод, где мостик имеет формулу 4'-СН(СН<sub>3</sub>)-О-2'.

5 "Связанный этил-нуклеозид" (также сEt-нуклеозид) означает нуклеозид, содержащий бициклическую сахарную группировку, содержащую мостик 4'-СН(СН<sub>3</sub>)-О-2'.

10 "Химически отличающаяся область" относится к области антисмыслового соединения, которая некоторым образом химически отличается от другой области того же антисмыслового соединения. Например, область, имеющая 2'-О-метоксиэтил-нуклеотиды, химически отличается от области, имеющей нуклеотиды без 2'-О-метоксиэтильных модификаций.

"Химерное антисмысловое соединение" означает антисмысловое соединение, которое имеет по меньшей мере две химически отличающиеся области.

15 "Совместное введение" означает введение двух или более фармацевтических агентов индивидууму. Два или более фармацевтических агентов могут находиться в единой фармацевтической композиции или могут находиться в отдельных фармацевтических композициях. Каждый из двух или более фармацевтических агентов можно вводить одним и тем же путем или разными путями введения. Совместное введение охватывает параллельное или последовательное введение.

20 "Комплементарность" означает способность к спариванию между нуклеосо основаниями первой нуклеиновой кислоты и второй нуклеиновой кислоты.

"Смежные нуклеосо основания" означает нуклеосо основания, непосредственно граничащие друг с другом.

25 "Разбавитель" означает ингредиент в композиции, который не имеет фармакологической активности, но является фармацевтически необходимым или желательным. Например, разбавитель в инъекционной композиции может представлять собой жидкость, например физиологический раствор.

30 "Доза" означает конкретное количество фармацевтического агента, доставляемого при однократном введении или в конкретно указанный период времени. В некоторых воплощениях дозу можно вводить одним, двумя или более болюсами, таблетками или инъекциями. Например, в некоторых воплощениях, когда желательным является подкожное введение, желательная доза требует объема, который нелегко обеспечивается однократной инъекцией, поэтому для достижения желаемой дозы можно использовать две или более инъекций. В некоторых воплощениях фармацевтический агент вводят инфузией в течение длительного периода времени или непрерывно. Дозы могут быть  
35 выражены в виде количества фармацевтического агента в час, сутки, неделю или месяц. В некоторых воплощениях однократная доза означает введение субъекту одной дозы и только одной дозы.

40 "Лекарственная форма" означает форму, в которой предоставляется фармацевтический агент. В некоторых воплощениях лекарственная форма представляет собой сосуд, содержащий лиофилизированный ISIS 481464. В некоторых воплощениях лекарственная форма представляет собой сосуд, содержащий разведенный ISIS 481464.

45 "Дозировочный режим" представляет собой комбинацию доз, предназначенных для достижения одного или более желаемых эффектов. В некоторых воплощениях дозировочный режим предназначен для обеспечения быстрого терапевтического эффекта.

"Продолжительность" означает период времени, в течение которого длится активность или событие. Например, продолжительность нагрузочной фазы представляет собой период времени, в течение которого вводят нагрузочные дозы. Например,

продолжительность поддерживающей фазы представляет собой период времени, в течение которых вводят поддерживающие дозы.

5 "Эффективное количество" означает количество активного фармацевтического агента, достаточное для достижения желаемого физиологического результата у индивидуума, нуждающегося в этом агенте. Эффективное количество может варьировать у индивидуумов в зависимости от состояния здоровья и физического состояния индивидуума, которого лечат, таксономической группы индивидуумов, которых лечат, технологии приготовления композиции, оценки медицинского состояния индивидуума и других релевантных факторов.

10 "Первая фаза" означает фазу введения доз, во время которой введение начинают, и в ткани-мишени могут, но необязательно, быть достигнуты устойчивые концентрации фармацевтических агентов. "Вторая фаза" означает фазу введения доз после "первой фазы". В некоторых воплощениях доза или суммарная еженедельная доза первой фазы и доза или суммарная еженедельная доза второй фазы разные.

15 "Полностью комплементарный" или "на 100% комплементарный" означает, что каждое нуклеосодержащее основание первой нуклеиновой кислоты имеет комплементарное нуклеосодержащее основание во второй нуклеиновой кислоте. В некоторых воплощениях первая нуклеиновая кислота представляет собой антисмысловое соединение, а второй нуклеиновой кислотой является нуклеиновая кислота-мишень.

20 "Гэпмер" означает химерное антисмысловое соединение, в котором внутренняя область, имеющая множество нуклеозидов, которые поддерживают расщепление РНазой H, расположена между внешними областями, имеющими один или более нуклеозидов, где нуклеозиды, составляющие внутреннюю область, химически отличаются от нуклеозидов или нуклеозидов, составляющих внешние области. Внутренняя область может упоминаться как "гэп", а внешние области могут упоминаться как "крылья".

"Гэп-расширенное" означает химерное антисмысловое соединение, имеющее гэп-сегмент из 12 или более смежных 2'-дезоксирибонуклеозидов, расположенных между 5'- и 3'-сегментами-"крыльями", имеющими от одного до шести нуклеозидов.

30 "НСС" означает печеночноклеточная карцинома. Она является самой распространенной формой рака печени и упоминается также как злокачественная гепатома.

"Гибридизация" означает отжиг молекул комплементарных нуклеиновых кислот. В некоторых воплощениях молекулы комплементарных нуклеиновых кислот включают антисмысловое соединение и нуклеиновую кислоту-мишень.

40 "Гиперпролиферативное заболевание" означает заболевание, характеризующееся быстрым или избыточным ростом и репродукцией клеток. Примеры гиперпролиферативных заболеваний включают рак, например карциномы, саркомы, лимфомы и лейкозы, а также ассоциированные злокачественные образования и метастазы.

"Идентификация животного, имеющего риск гиперпролиферативного заболевания" означает идентификацию животного, у которого диагностировано гиперпролиферативное заболевание, или идентификацию животного, предрасположенного к развитию гиперпролиферативного заболевания. Индивидуумы, предрасположенные к развитию гиперпролиферативного заболевания, включают тех индивидуумов, которые имеют один или более факторов риска гиперпролиферативного заболевания, включая пожилой возраст; историю других гиперпролиферативных заболеваний; историю употребления табака; историю подвергания воздействию

солнечного света и/или ионизирующего излучения; предшествующий контакт с некоторыми химическими веществами, особенно непрерывный контакт; инфицирование некоторыми вирусами и бактериями в прошлом или в настоящее время; предшествующее или текущее применение некоторых гормональных терапий; генетическая

5 предрасположенность; употребление алкоголя; и некоторые варианты образа жизни, включая плохое питание, недостаток физической активности и/или лишний вес. Такая идентификация может быть осуществлена любым методом, включая оценку медицинской истории индивидуума и стандартные клинические тесты или оценки.

"Непосредственно граничащие" означает отсутствие промежуточных элементов

10 между непосредственно граничащими элементами.

"Ингибирование STAT3" означает снижение экспрессии уровней мРНК и/или белка STAT3 в присутствии STAT3 антисмыслового соединения, включая STAT3 антисмысловой олигонуклеотид, по сравнению с экспрессией уровней мРНК и/или

15 белка STAT3 в отсутствие STAT3 антисмыслового соединения, такого как антисмысловой олигонуклеотид.

"Индивидуум" означает человек или животное, не являющееся человеком, отобранный (ое) для лечения или терапии.

"Межнуклеозидная связь" относится к химической связи между нуклеозидами.

"ISIS 481464" означает STAT3 антисмысловой олигонуклеотид, имеющий

20 последовательность нуклеоснований "СТАТТТGGATGTCAGC", включенную в данный документ как SEQ ID NO: 12, где каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотриоатную межнуклеозидную связь, каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин, и каждый из нуклеозидов 1-3 и 14-16 содержит группировку сEt. ISIS 481464 комплементарен нуклеоснованиям 3016-3031 последовательности из базы

25 данных GENBANK, номер доступа NM\_139276.2, включенной в данный документ как SEQ ID NO: 1.

"Связанные нуклеозиды" означает граничащие друг с другом нуклеозиды, которые связаны вместе.

"Нагрузочная фаза" означает фазу введения доз, во время которой введение начинают,

30 и в ткани-мишени достигаются устойчивые концентрации фармацевтических агентов. Например, нагрузочная фаза представляет собой фазу введения доз, во время которой достигаются устойчивые концентрации антисмыслового олигонуклеотида в печени.

"Поддерживающая фаза" означает фазу введения доз после достижения устойчивых концентраций фармацевтических агентов в ткани-мишени. Например, поддерживающая

35 фаза представляет собой фазу введения доз после достижения в печени устойчивых концентраций антисмыслового олигонуклеотида.

"Ошибочное спаривание оснований" или "некомплементарное нуклеоснование" относится к случаю, когда нуклеоснование первой нуклеиновой кислоты не способно спариваться с соответствующим нуклеоснованием второй нуклеиновой кислоты или

40 нуклеиновой кислоты-мишени.

"Модифицированная межнуклеозидная связь" относится к замещению или любому изменению по сравнению с встречающейся в природе межнуклеозидной связью (т.е. фосфодиэфирной межнуклеозидной связью).

"Модифицированное нуклеоснование" относится к любому нуклеоснованию,

45 иному, чем аденин, цитозин, гуанин, тимидин или урацил. "Немодифицированное нуклеоснование" означает пуриновые основания аденин (A) и гуанин (G) и пиримидиновые основания тимин (T), цитозин (C) и урацил (U).

"Модифицированный нуклеотид" означает нуклеотид, имеющий, независимо,

модифицированную сахарную группировку, модифицированную межнуклеозидную связь или модифицированное нуклеоснование.

"Модифицированный олигонуклеотид" означает олигонуклеотид, содержащий модифицированную межнуклеозидную связь, модифицированный сахар и/или модифицированное нуклеоснование.

"Модифицированный сахар" относится к замещению и/или любому изменению по сравнению с природным сахаром.

"Мотив" означает паттерн химически отличающихся областей в антисмысловом соединении.

"Встречающаяся в природе межнуклеозидная связь" означает 3'-5'-фосфодиэфирную связь.

"Природная сахарная группировка" означает сахар, встречающуюся в ДНК (2'-Н) или РНК (2'-ОН).

"Нуклеиновая кислота" относится к молекулам, состоящим из мономерных нуклеотидов. Нуклеиновая кислота включает, без ограничения, рибонуклеиновые кислоты (РНК), дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК), одноцепочечные нуклеиновые кислоты, двухцепочечные нуклеиновые кислоты, малые интерферирующие рибонуклеиновые кислоты (миРНК) и микроРНК (микро-РНК).

"Нуклеоснование" означает гетероциклическую группировку, способную спариваться с основанием другой нуклеиновой кислоты.

"Последовательность нуклеоснований" означает порядок расположения смежных нуклеоснований независимо от сахара, связи и/или модификации нуклеоснования.

"Нуклеозид" означает нуклеоснование, связанное с сахаром.

"Миметик нуклеозида" включает те структуры, которые используют для замены сахара или сахара и основания и необязательно связи по одному или более положениям олигомерного соединения, такие как, например, миметики нуклеозидов, имеющие морфолино, циклогексенил, циклогексил, тетрагидропиранил, бицикло или трицикло сахарные миметики, например нефуранозные сахарные единицы. Миметик нуклеотида включает те структуры, которые используют для замены нуклеозида и связи по одному или более положениям олигомерного соединения, такие как, например, пептидные нуклеиновые кислоты или морфолино (морфолино, связанные посредством -N(H)-C(=O)-O- или другой нефосфодиэфирной связи). "Сахар-суррогат" перекрывается с немного более широким термином "миметик нуклеозида", но означает замену только сахарной единицы (фуранозного кольца). Тетрагидропиранильные кольца, приведенные в данном описании, являются иллюстративным примером сахара-суррогата, где фуранозная сахарная группа заменена тетрагидропиранильной кольцевой системой.

"Нуклеотид" означает нуклеозид, имеющий фосфатную группу, ковалентно связанную с сахарным участком нуклеозида.

"Нецелевой эффект" относится к нежелательному или вредному биологическому эффекту, ассоциированному с модулированием РНК или экспрессией белка гена, иного чем намеченная нуклеиновая кислота-мишень.

"Олигомерное соединение" или "олигомер" означает полимер из связанных мономерных субъединиц, которые способны гибридизироваться с по меньшей мере областью молекулы нуклеиновой кислоты.

"Олигонуклеотид" означает полимер из связанных нуклеозидов, каждый из которых может быть модифицированным или немодифицированным независимо друг от друга.

"Парентеральное введение" означает введение посредством инъекции (например болюсной инъекции) или инфузии. Парентеральное введение включает подкожное

введение, внутривенное введение, внутримышечное введение, внутриартериальное введение, интраперитонеальное введение или интракраниальное введение, например интратекальное или интрацеребровентрикулярное введение.

5 "Пептид" означает молекулу, образованную в результате связывания по меньшей мере двух аминокислот амидными связями. Пептид относится к полипептидам и белкам.

"Фармацевтическая композиция" означает смесь веществ, подходящих для введения индивидууму. Например, фармацевтическая композиция может содержать один или более активных фармацевтических агентов и стерильный водный раствор. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция показывает активность в анализе  
10 свободного захвата в некоторых линиях клеток.

"Фармацевтически приемлемое производное" охватывает фармацевтически приемлемые соли, конъюгаты, пролекарства или изомеры соединений, описанных в данном документе.

15 "Фармацевтически приемлемые соли" означает физиологически и фармацевтически приемлемые соли антисмысловых соединений, т.е. соли, которые сохраняют желаемую биологическую активность родительского олигонуклеотида и не оказывают нежелательных токсикологических эффектов.

"Фосфоротиоатная связь" означает связь между нуклеозидами, где фосфодиэфирная связь модифицирована путем замены одного немостикового атома кислорода атомом  
20 серы. Фосфоротиоатная связь (P=S) представляет собой модифицированную межнуклеозидную связь.

"Участок" означает определенное количество смежных (т.е. связанных) нуклеосом нуклеиновой кислоты. В некоторых воплощениях участок представляет собой определенное количество смежных нуклеосом нуклеиновой кислоты-  
25 мишени. В некоторых воплощениях участок представляет собой определенное количество смежных нуклеосом антисмыслового соединения.

"Предупреждать" относится к замедлению или предотвращению начала или развития заболевания, расстройства или состояния в течение периода времени от минут до  
30 бесконечности. Предупреждать также означает снижение риска развития заболевания, расстройства или состояния.

"Пролекарство" означает терапевтический агент, который получен в неактивной форме, которая превращается в активную форму в организме или его клетках под действием эндогенных ферментов или других химических веществ или условий.

35 "Побочные эффекты" означает приписываемые лечению физиологические ответы, не являющиеся желаемыми эффектами. В некоторых воплощениях побочные эффекты включают реакции в местах инъекций, отклонения от нормы результатов тестирования функции печени, отклонения от нормы почечной функции, печеночную токсичность, почечную токсичность, нарушения центральной нервной системы, миопатии и недомогание. Например, повышенные уровни аминотрансферазы в сыворотке крови  
40 могут указывать на печеночную токсичность или нарушение функции печени. Например, повышенный уровень билирубина может указывать на печеночную токсичность или нарушение функции печени.

"Нуклеиновая кислота передатчика сигнала и активатора транскрипции 3" или "нуклеиновая кислота STAT3" означает любую нуклеиновую кислоту, кодирующую  
45 STAT3. Например, в некоторых воплощениях нуклеиновая кислота STAT3 включает ДНК последовательность, кодирующую STAT3, РНК последовательность, транскрибированную из ДНК, кодирующую STAT3 (включая геномную ДНК, содержащую интроны и экзоны), и мРНК последовательность, кодирующую STAT3.

"мРНК STAT3" означает мРНК, кодирующую белок STAT3.

"Одноцепочечный олигонуклеотид" означает олигонуклеотид, который не гибридизирован с комплементарной цепью.

"Специфически гибридизируемый" относится к антисмысловому соединению, имеющему достаточную степень комплементарности между антисмысловым олигонуклеотидом и нуклеиновой кислотой-мишенью для индуцирования желаемого эффекта, и в то же время демонстрирующему минимальные воздействия или отсутствие воздействий на нуклеиновые кислоты, не являющиеся мишенью, в условиях, в которых требуется специфическое связывание, т.е. в физиологических условиях в случае анализов *in vivo* и в случае терапевтического лечения.

"Субъект" означает человек, выбранный для лечения или терапии.

"Направленное воздействие" или "направленно воздействующий" означает способ конструирования и выбора антисмыслового соединения, которое будет специфически гибридизироваться с нуклеиновой кислотой-мишенью и индуцировать желаемый эффект.

"Нуклеиновая кислота-мишень", "РНК-мишень" и "являющийся мишенью транскрипт РНК" все означают нуклеиновую кислоту, способную быть мишенью направленного воздействия антисмысловых соединений.

"Сегмент-мишень" означает последовательность нуклеотидов нуклеиновой кислоты-мишени, на которую антисмысловое соединение оказывает направленное воздействие.

"5'-сайт-мишень" относится к нуклеотиду с самого 5-конца сегмента-мишени. "3'-сайт-мишень" относится к нуклеотиду с самого 3'-конца сегмента-мишени.

"Терапевтически эффективное количество" означает количество фармацевтического агента, которое дает терапевтическую пользу индивидууму.

"Лечить" относится к введению фармацевтической композиции для осуществления изменения или улучшения динамики течения заболевания, расстройства или состояния.

"Немодифицированный нуклеотид" означает нуклеотид, состоящий из встречающихся в природе нуклеоснований, сахарных группировок и межнуклеозидных связей. В некоторых воплощениях немодифицированным нуклеотидом является нуклеотид РНК нуклеотид (т.е.  $\beta$ -D-рибонуклеозиды) или ДНК нуклеотид (т.е.  $\beta$ -D-дезоксирибонуклеозиды).

Некоторые воплощения

В некоторых аспектах предложен способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту ингибитора JAK-STAT пути. В некоторых воплощениях рак представляет собой В-клеточную лимфому или печеночноклеточную карциному (НСС).

В некоторых аспектах предложен способ лечения В-клеточной лимфомы у субъекта, включающий введение субъекту ингибитора JAK-STAT пути.

В некоторых аспектах предложен способ лечения рака, такого как В-клеточная лимфома или НСС, у субъекта, включающий введение субъекту еженедельной дозы антисмыслового соединения, комплементарного нуклеиновой кислоте, кодирующей STAT3 человека, где доза содержит примерно от 0,2 до 3,5 миллиграммов антисмыслового соединения на килограмм массы тела субъекта в неделю (0,2-3,5 мг/кг/нед). В некоторых воплощениях доза составляет примерно 0,2 мг, примерно 0,3 мг, примерно 0,4 мг, примерно 0,5 мг, примерно 0,6 мг, примерно 0,7 мг, примерно 0,8 мг, примерно 0,9 мг, примерно 1,0 мг, примерно 1,1 мг, примерно 1,2 мг, примерно 1,3 мг, примерно 1,4 мг, примерно 1,5 мг, примерно 1,6 мг, примерно 1,7 мг, примерно 1,8 мг, примерно 1,9 мг, примерно 2,0 мг, примерно 2,1 мг, примерно 2,2 мг, примерно 2,3 мг, примерно 2,4 мг, примерно 2,5 мг, примерно 2,6 мг, примерно 2,7 мг, примерно 2,8 мг, примерно 2,9 мг, примерно 3,0 мг, примерно 3,1 мг, примерно 3,2 мг, примерно 3,3 мг,

примерно 3,4 мг или примерно 3,5 мг антисмыслового соединения на килограмм массы тела субъекта. В некоторых воплощениях доза содержит примерно от 1,5 до 3,5 миллиграммов антисмыслового соединения на килограмм массы тела субъекта (1,5-3,5 мг/кг/нед). В некоторых воплощениях доза составляет 2,0 миллиграмма антисмыслового соединения на килограмм массы тела субъекта в неделю (2,0 мг/кг/нед). В некоторых воплощениях доза является эффективной для лечения рака и приемлемо переносимой. Дозу можно вводить в течение по меньшей мере 1-52 недель, по меньшей мере 1-10 недель, по меньшей мере 1-7 недель, по меньшей мере 1-5 недель, по меньшей мере 5 недель, по меньшей мере 6 недель или по меньшей мере 7 недель. В некоторых воплощениях дозу можно вводить субъекту 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 раз в неделю. В некоторых воплощениях дозу вводят субъекту 1-6 раз в неделю. В нескольких воплощениях дозу можно вводить 6 раз в течение первой недели и 1 раз в каждую последующую неделю. В некоторых воплощениях массу тела субъекта рассчитывают как идеальную массу тела, используя формулу Дивайна (Devine) (Pai, M.P. and Paloucek, F.P. Ann. Pharmacol. 2000. 34: 1066-1069): для мужчин (в кг)= $50+2,3 \text{ кг/дюйм}$  (0,9 кг/см) свыше 5 футов (152,4 см); для женщин (в кг)= $45,5+2,3 \text{ кг/дюйм}$  свыше 5 футов.

В некоторых воплощениях способ включает введение субъекту, имеющему рак, такой как В-клеточная лимфома или НСС, однократной дозы фармацевтической композиции, содержащей антисмысловое соединение, комплементарное нуклеиновой кислоте, кодирующей STAT3 человека, где однократная доза содержит количество соединения в диапазоне примерно 15-250 мг. В некоторых воплощениях однократная доза содержит количество соединения в диапазоне примерно 100-250 мг. В некоторых воплощениях однократная доза равна количеству, любому из примерно 15 мг, примерно 20 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 60 мг, примерно 70 мг, примерно 80 мг, примерно 90 мг, примерно 100 мг, примерно 110 мг, примерно 120 мг, примерно 130 мг, примерно 140 мг, примерно 150 мг, примерно 160 мг, примерно 170 мг, примерно 180 мг, примерно 190 мг, примерно 200 мг, примерно 210 мг, примерно 220 мг, примерно 230 мг, примерно 240 мг или примерно 250 мг. В некоторых воплощениях доза является эффективной для лечения рака и приемлемо переносимой.

В некоторых воплощениях способ включает введение субъекту, имеющему рак, такой как В-клеточная лимфома или НСС, суммарной еженедельной дозы фармацевтической композиции, содержащей антисмысловое соединение, комплементарное нуклеиновой кислоте, кодирующей STAT3 человека, где суммарная еженедельная доза содержит количество соединения в диапазоне примерно 15-750 мг еженедельно. В некоторых воплощениях суммарная еженедельная доза содержит количество соединения в диапазоне примерно 100-750 мг еженедельно. В некоторых воплощениях суммарная еженедельная доза равна количеству, любому из примерно 15 мг, примерно 20 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 125 мг, примерно 150 мг, примерно 175 мг, примерно 200 мг, примерно 225 мг, примерно 250 мг, примерно 275 мг, примерно 300 мг, примерно 325 мг, примерно 350 мг, примерно 375 мг, примерно 400 мг, примерно 425 мг, примерно 450 мг, примерно 475 мг, примерно 500 мг, примерно 525 мг, примерно 550 мг, примерно 575 мг, примерно 600 мг, примерно 625 мг, примерно 650 мг, примерно 675 мг, примерно 700 мг, примерно 725 мг или примерно 750 мг. В некоторых воплощениях доза является эффективной для лечения рака и приемлемо переносимой. Суммарную еженедельную дозу можно вводить 2, 3, 4, 5, 6 или 7 равными дозами в течение недели, так чтобы суммарная еженедельная доза не превышала примерно 750 мг. В некоторых воплощениях суммарную еженедельную дозу вводят 3 равными дозами в течение недели. Должно

быть понятно, что диапазоны вышеупомянутых суммарных еженедельных доз легко могут быть представлены в миллиграммах антисмыслового соединения на килограмм массы тела субъекта в неделю (мг/кг/нед) в результате простого деления суммарной еженедельной дозы на массу тела субъекта, например идеальную массу тела субъекта.

5 Например, в результате деления вышеупомянутой суммарной еженедельной дозы на среднюю массу тела взрослого человека 70 кг в некоторых воплощениях суммарная еженедельная доза может быть представлена в виде количества примерно от 15 мг/70 кг (0,2 мг/кг/нед) до 750 мг/70 кг (10,7 мг/кг/нед). В некоторых воплощениях суммарная еженедельная доза может быть представлена в виде примерно 15 мг/70 кг (0,2 мг/кг/нед), примерно 20 мг/70 кг (0,3 мг/кг/нед), примерно 30 мг/70 кг (0,4 мг/кг/нед), примерно 40 мг/70 кг (0,6 мг/кг/нед), примерно 50 мг/70 кг (0,7 мг/кг/нед), примерно 75 мг/70 кг (1,1 мг/кг/нед), примерно 100 мг/70 кг (1,4 мг/кг/нед), примерно 125 мг/70 кг (1,8 мг/кг/нед), примерно 150 мг/70 кг (2,1 мг/кг/нед), примерно 175 мг/70 кг (2,5 мг/кг/нед), примерно 200 мг/70 кг (2,9 мг/кг/нед), примерно 225 мг/70 кг (3,2 мг/кг/нед), примерно 250 мг/70 кг (3,6 мг/кг/нед), примерно 275 мг/70 кг (3,9 мг/кг/нед), примерно 300 мг/70 кг (4,3 мг/кг/нед), примерно 325 мг/70 кг (4,6 мг/кг/нед), примерно 350 мг/70 кг (5,0 мг/кг/нед), примерно 375 мг/70 кг (5,4 мг/кг/нед), примерно 400 мг/70 кг (5,7 мг/кг/нед), примерно 425 мг/70 кг (6,1 мг/кг/нед), примерно 450 мг/70 кг (6,4 мг/кг/нед), примерно 475 мг/70 кг (6,8 мг/кг/нед), примерно 500 мг/70 кг (7,1 мг/кг/нед), примерно 525 мг/70 кг (7,5 мг/кг/нед), примерно 550 мг/70 кг (7,9 мг/кг/нед), примерно 575 мг/70 кг (8,2 мг/кг/нед), примерно 600 мг/70 кг (8,6 мг/кг/нед), примерно 625 мг/70 кг (8,9 мг/кг/нед), примерно 650 мг/70 кг (9,3 мг/кг/нед), примерно 675 мг/70 кг (9,6 мг/кг/нед), примерно 700 мг/70 кг (10,0 мг/кг/нед), примерно 725 мг/70 кг (10,4 мг/кг/нед) или примерно 750 мг/70 кг (10,7 мг/кг/нед). В некоторых воплощениях массу тела рассчитывают как идеальную массу тела, используя формулу Дивайна (Pai, M.P. and Paloucek, F.P. Ann. Pharmacol. 2000. 34: 1066-1069): для мужчин (в кг)=50+2,3 кг/дюйм свыше 5 футов; для женщин (в кг)=45,5+2,3 кг/дюйм свыше 5 футов.

В некоторых аспектах способ включает введение субъекту, имеющему рак, такой как В-клеточная лимфома или НСС, фармацевтической композиции, содержащей антисмысловое соединение, комплементарное нуклеиновой кислоте, кодирующей STAT3 человека, где введение антисмыслового соединения включает:

нагрузочную фазу, включающую введение суммарной еженедельной дозы в диапазоне примерно 15-750 мг в течение первых 1-10 недель, и

поддерживающую фазу, включающую введение суммарной еженедельной дозы в диапазоне 15-250 мг в течение по меньшей мере 1 недели после нагрузочной фазы.

В некоторых воплощениях нагрузочная фаза длится 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели или 5 недель. В некоторых воплощениях нагрузочная фаза включает введение соединения 2, 3, 4, 5, 6 или 7 равными дозами в течение недели. В некоторых воплощениях нагрузочная фаза включает введение соединения 3 равными дозами в течение недели.

40 В нескольких воплощениях суммарная еженедельная доза антисмыслового соединения в нагрузочной фазе равна количеству, любому из примерно 15 мг, примерно 20 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 125 мг, примерно 150 мг, примерно 175 мг, примерно 200 мг, примерно 225 мг, примерно 250 мг, примерно 275 мг, примерно 300 мг, примерно 325 мг, примерно 350 мг, примерно 375 мг, примерно 400 мг, примерно 425 мг, примерно 450 мг, примерно 475 мг, примерно 500 мг, примерно 525 мг, примерно 550 мг, примерно 575 мг, примерно 600 мг, примерно 625 мг, примерно 650 мг, примерно 675 мг, примерно 700 мг, примерно 725 мг или примерно 750 мг. Должно быть понятно, что вышеупомянутые диапазоны

суммарных еженедельных доз в нагрузочной фазе легко могут быть представлены в миллиграммах антисмыслового соединения на килограмм массы тела субъекта в неделю (мг/кг/нед) в результате простого деления суммарной еженедельной дозы на массу тела субъекта, такую как идеальная масса тела субъекта. Например, в результате деления

5 вышеупомянутой суммарной еженедельной дозы в нагрузочной фазе на среднюю массу тела взрослого человека 70 кг в некоторых воплощениях суммарная еженедельная доза может быть представлена в виде количества примерно от 15 мг/70 кг (0,2 мг/кг/нед) до 750 мг/70 кг (10,7 мг/кг/нед). В некоторых воплощениях суммарная еженедельная доза в нагрузочной фазе может быть представлена в виде любой из примерно 15 мг/70 кг

10 (0,2 мг/кг/нед), примерно 20 мг/70 кг (0,3 мг/кг/нед), примерно 30 мг/70 кг (0,4 мг/кг/нед), примерно 40 мг/70 кг (0,6 мг/кг/нед), примерно 50 мг/70 кг (0,7 мг/кг/нед), примерно 75 мг/70 кг (1,1 мг/кг/нед), примерно 100 мг/70 кг (1,4 мг/кг/нед), примерно 125 мг/70 кг (1,8 мг/кг/нед), примерно 150 мг/70 кг (2,1 мг/кг/нед), примерно 175 мг/70 кг (2,5 мг/кг/нед), примерно 200 мг/70 кг (2,9 мг/кг/нед), примерно 225 мг/70 кг (3,2 мг/кг/нед),

15 примерно 250 мг/70 кг (3,6 мг/кг/нед), примерно 275 мг/70 кг (3,9 мг/кг/нед), примерно 300 мг/70 кг (4,3 мг/кг/нед), примерно 325 мг/70 кг (4,6 мг/кг/нед), примерно 350 мг/70 кг (5,0 мг/кг/нед), примерно 375 мг/70 кг (5,4 мг/кг/нед), примерно 400 мг/70 кг (5,7 мг/кг/нед), примерно 425 мг/70 кг (6,1 мг/кг/нед), примерно 450 мг/70 кг (6,4 мг/кг/нед), примерно 475 мг/70 кг (6,8 мг/кг/нед), примерно 500 мг/70 кг (7,1 мг/кг/нед), примерно

20 525 мг/70 кг (7,5 мг/кг/нед), примерно 550 мг/70 кг (7,9 мг/кг/нед), примерно 575 мг/70 кг (8,2 мг/кг/нед), примерно 600 мг/70 кг (8,6 мг/кг/нед), примерно 625 мг/70 кг (8,9 мг/кг/нед), примерно 650 мг/70 кг (9,3 мг/кг/нед), примерно 675 мг/70 кг (9,6 мг/кг/нед), примерно 700 мг/70 кг (10,0 мг/кг/нед), примерно 725 мг/70 кг (10,4 мг/кг/нед) или примерно 750 мг/70 кг (10,7 мг/кг/нед). В некоторых воплощениях массу тела

25 рассчитывают как идеальную массу тела, используя формулу Дивайна (Pai, M.P. and Paloucek, F.P. Ann. Pharmacol. 2000. 34: 1066-1069): для мужчин (в кг)=50+2,3 кг/дюйм свыше 5 футов; для женщин (в кг)=45,5+2,3 кг/дюйм свыше 5 футов.

В некоторых воплощениях поддерживающая фаза включает введение соединения 2, 3, 4, 5, 6 или 7 равными дозами в течение недели. В нескольких воплощениях суммарная

30 еженедельная доза антисмыслового соединения в поддерживающей фазе равна количеству, любому из примерно 15 мг, примерно 20 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 60 мг, примерно 70 мг, примерно 80 мг, примерно 90 мг, примерно 100 мг, примерно 110 мг, примерно 120 мг, примерно 130 мг, примерно 140 мг, примерно 150 мг, примерно 160 мг, примерно 170 мг, примерно 180 мг, примерно

35 190 мг, примерно 200 мг, примерно 210 мг, примерно 220 мг, примерно 230 мг, примерно 240 мг или примерно 250 мг. В некоторых воплощениях суммарную еженедельную дозу в поддерживающей фазе вводят в виде однократной дозы в неделю. Должно быть понятно, что диапазоны вышеупомянутых суммарных еженедельных доз в

40 поддерживающей фазе легко могут быть представлены в миллиграммах антисмыслового соединения на килограмм массы тела субъекта в неделю (мг/кг/нед) в результате простого деления суммарной еженедельной дозы на массу тела субъекта, такую как идеальная масса субъекта. Например, в результате деления вышеупомянутой суммарной еженедельной дозы в нагрузочной фазе на среднюю массу тела взрослого человек 70 кг в некоторых воплощениях суммарная еженедельная доза в поддерживающей фазе

45 может быть представлена в виде количества примерно от 15 мг/70 кг (0,2 мг/кг/нед) до 250 мг/70 кг (3,6 мг/кг/нед). В некоторых воплощениях суммарная еженедельная доза может быть представлена в виде любой из примерно 15 мг/70 кг (0,2 мг/кг/нед), примерно 20 мг/70 кг (0,3 мг/кг/нед), примерно 30 мг/70 кг (0,4 мг/кг/нед), примерно 40 мг/70 кг

(0,6 мг/кг/нед), примерно 50 мг/70 кг (0,7 мг/кг/нед), примерно 75 мг/70 кг (1,1 мг/кг/нед), примерно 100 мг/70 кг (1,4 мг/кг/нед), примерно 125 мг/70 кг (1,8 мг/кг/нед), примерно 150 мг/70 кг (2,1 мг/кг/нед), примерно 175 мг/70 кг (2,5 мг/кг/нед), примерно 200 мг/70 кг (2,9 мг/кг/нед), примерно 225 мг/70 кг (3,2 мг/кг/нед) или примерно 250 мг/70 кг (3,6 мг/кг/нед). В некоторых воплощениях массу тела рассчитывают как идеальную массу тела, используя формулу Дивайна (Pai, M.P. and Paloucek, F.P. Ann. Pharmacol. 2000. 34: 1066-1069): для мужчин (в кг)=50+2,3 кг/дюйм свыше 5 футов; для женщин (в кг)=45,5+2,3 кг/дюйм свыше 5 футов.

В некоторых воплощениях способ включает введение субъекту, имеющему рак, такой как В-клеточная лимфома или НСС, фармацевтической композиции, содержащей антисмысловое соединение, комплементарное нуклеиновой кислоте, кодирующей STAT3 человека, где введение антисмыслового соединения включает:

нагрузочную фазу примерно 6, 7, 8, 9 или 10 недель, и поддерживающую фазу, включающую дозу примерно 2 мг/кг/нед в течение по меньшей мере 1 недели после нагрузочной фазы. В некоторых воплощениях массу тела рассчитывают как идеальную массу тела, используя формулу Дивайна (Pai, M.P. and Paloucek, F.P. Ann. Pharmacol. 2000. 34: 1066-1069): для мужчин (в кг)=50+2,3 кг/дюйм свыше 5 футов; для женщин (в кг)=45,5+2,3 кг/дюйм свыше 5 футов.

В некоторых воплощениях способ включает введение субъекту, имеющему рак, такой как В-клеточная лимфома, фармацевтической композиции, содержащей антисмысловое соединение, комплементарное нуклеиновой кислоте, кодирующей STAT3 человека, где введение антисмыслового соединения включает:

нагрузочную фазу, включающую дозу в диапазоне примерно от 3 до 4 мг/кг/нед в течение примерно 6, 7, 8, 9 или 10 недель, и поддерживающую фазу, включающую дозу примерно 2 мг/кг/нед в течение по меньшей мере 1 недели после нагрузочной фазы. В некоторых воплощениях массу тела рассчитывают как идеальную массу тела, используя формулу Дивайна (Pai, M.P. and Paloucek, F.P. Ann. Pharmacol. 2000. 34: 1066-1069): для мужчин (в кг)=50+2,3 кг/дюйм свыше 5 футов; для женщин (в кг)=45,5+2,3 кг/дюйм свыше 5 футов.

В некоторых воплощениях способ включает введение субъекту, имеющему рак, такой как В-клеточная лимфома или НСС, фармацевтической композиции, содержащей антисмысловое соединение, комплементарное нуклеиновой кислоте, кодирующей STAT3 человека, где введение антисмыслового соединения включает:

нагрузочную фазу, включающую дозу примерно 3 мг/кг/нед в течение примерно 8 недель, и поддерживающую фазу, включающую дозу примерно 2 мг/кг/нед в течение по меньшей мере 1 недели после нагрузочной фазы. В некоторых воплощениях массу тела рассчитывают как идеальную массу тела, используя формулу Дивайна (Pai, M.P. and Paloucek, F.P. Ann. Pharmacol. 2000. 34: 1066-1069): для мужчин (в кг)=50+2,3 кг/дюйм свыше 5 футов; для женщин (в кг)=45,5+2,3 кг/дюйм свыше 5 футов.

В некоторых воплощениях способ включает введение субъекту, имеющему рак, такой как В-клеточная лимфома или НСС, фармацевтической композиции, содержащей антисмысловое соединение, комплементарное нуклеиновой кислоте, кодирующей STAT3 человека, где введение антисмыслового соединения включает:

первую фазу, включающую введение суммарной еженедельной дозы в диапазоне примерно 15-750 мг в течение первых 1-10 недель, и вторую фазу, включающую введение суммарной еженедельной дозы в диапазоне 15-250 мг в течение по меньшей мере 1 недели после нагрузочной фазы.

В некоторых воплощениях первая фаза длится 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели или 5 недель. В некоторых воплощениях первая фаза включает введение соединения 2, 3, 4, 5, 6 или 7 равными дозами в течение недели. В некоторых воплощениях первая фаза включает введение соединения 3 равными дозами в течение недели. В нескольких воплощениях суммарная еженедельная доза антисмыслового соединения в первой фазе равна количеству, любому из примерно 15 мг, примерно 20 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 125 мг, примерно 150 мг, примерно 175 мг, примерно 200 мг, примерно 225 мг, примерно 250 мг, примерно 275 мг, примерно 300 мг, примерно 325 мг, примерно 350 мг, примерно 375 мг, примерно 400 мг, примерно 425 мг, примерно 450 мг, примерно 475 мг, примерно 500 мг, примерно 525 мг, примерно 550 мг, примерно 575 мг, примерно 600 мг, примерно 625 мг, примерно 650 мг, примерно 675 мг, примерно 700 мг, примерно 725 мг или примерно 750 мг.

Должно быть понятно, что вышеупомянутые диапазоны суммарных еженедельных доз в нагрузочной фазе легко могут быть представлены в миллиграммах антисмыслового соединения на килограмм массы тела субъекта в неделю (мг/кг/нед) в результате простого деления суммарной еженедельной дозы на массу тела субъекта, такую как идеальная масса тела субъекта. Например, в результате деления вышеупомянутой суммарной еженедельной дозы в нагрузочной фазе на среднюю массу тела взрослого человека 70 кг в некоторых воплощениях суммарная еженедельная доза может быть представлена в виде количества примерно от 15 мг/70 кг (0,2 мг/кг/нед) до 750 мг/70 кг (10,7 мг/кг/нед). В некоторых воплощениях суммарная еженедельная доза в первой фазе может быть представлена в виде любой из примерно 15 мг/70 кг (0,2 мг/кг/нед), примерно 20 мг/70 кг (0,3 мг/кг/нед), примерно 30 мг/70 кг (0,4 мг/кг/нед), примерно 40 мг/70 кг (0,6 мг/кг/нед), примерно 50 мг/70 кг (0,7 мг/кг/нед), примерно 75 мг/70 кг (1,1 мг/кг/нед), примерно 100 мг/70 кг (1,4 мг/кг/нед), примерно 125 мг/70 кг (1,8 мг/кг/нед), примерно 150 мг/70 кг (2,1 мг/кг/нед), примерно 175 мг/70 кг (2,5 мг/кг/нед), примерно 200 мг/70 кг (2,9 мг/кг/нед), примерно 225 мг/70 кг (3,2 мг/кг/нед), примерно 250 мг/70 кг (3,6 мг/кг/нед), примерно 275 мг/70 кг (3,9 мг/кг/нед), примерно 300 мг/70 кг (4,3 мг/кг/нед), примерно 325 мг/70 кг (4,6 мг/кг/нед), примерно 350 мг/70 кг (5,0 мг/кг/нед), примерно 375 мг/70 кг (5,4 мг/кг/нед), примерно 400 мг/70 кг (5,7 мг/кг/нед), примерно 425 мг/70 кг (6,1 мг/кг/нед), примерно 450 мг/70 кг (6,4 мг/кг/нед), примерно 475 мг/70 кг (6,8 мг/кг/нед), примерно 500 мг/70 кг (7,1 мг/кг/нед), примерно 525 мг/70 кг (7,5 мг/кг/нед), примерно 550 мг/70 кг (7,9 мг/кг/нед), примерно 575 мг/70 кг (8,2 мг/кг/нед), примерно 600 мг/70 кг (8,6 мг/кг/нед), примерно 625 мг/70 кг (8,9 мг/кг/нед), примерно 650 мг/70 кг (9,3 мг/кг/нед), примерно 675 мг/70 кг (9,6 мг/кг/нед), примерно 700 мг/70 кг (10,0 мг/кг/нед), примерно 725 мг/70 кг (10,4 мг/кг/нед), или примерно 750 мг/70 кг (10,7 мг/кг/нед). В некоторых воплощениях массу тела рассчитывают как идеальную массу тела, используя формулу Дивайна (Pai, M.P. and Paloucek, F.P. Ann. Pharmacol. 2000. 34: 1066-1069): для мужчин (в кг)=50+2,3 кг/дюйм свыше 5 футов; для женщин (в кг)=45,5+2,3 кг/дюйм свыше 5 футов.

В некоторых воплощениях вторая фаза включает введение соединения 2, 3, 4, 5, 6 или 7 равными дозами в течение недели. В нескольких воплощениях суммарная еженедельная доза антисмыслового соединения во второй фазе равна количеству, любому из примерно 15 мг, примерно 20 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 60 мг, примерно 70 мг, примерно 80 мг, примерно 90 мг, примерно 100 мг, примерно 110 мг, примерно 120 мг, примерно 130 мг, примерно 140 мг, примерно 150 мг, примерно 160 мг, примерно 170 мг, примерно 180 мг, примерно 190 мг, примерно 200 мг, примерно 210 мг, примерно 220 мг, примерно 230 мг, примерно 240 мг или

примерно 250 мг. В некоторых воплощениях суммарную еженедельную дозу во второй фазе вводят в виде однократной дозы в неделю. Должно быть понятно, что вышеупомянутые диапазоны суммарных еженедельных доз в нагрузочной фазе легко могут быть представлены в миллиграммах антисмыслового соединения на килограмм массы тела субъекта в неделю (мг/кг/нед) в результате простого деления суммарной еженедельной дозы на массу тела субъекта, такую как идеальная масса тела субъекта. Например, в результате деления вышеупомянутой суммарной еженедельной дозы в нагрузочной фазе на среднюю массу тела взрослого человека 70 кг в некоторых воплощениях суммарная еженедельная доза может быть представлена в виде количества примерно 15 мг/70 кг (0,2 мг/кг/нед) to 250 мг/70 кг (3,6 мг/кг/нед). В некоторых воплощениях суммарная еженедельная доза может быть представлена в виде любой из примерно 15 мг/70 кг (0,2 мг/кг/нед), примерно 20 мг/70 кг (0,3 мг/кг/нед), примерно 30 мг/70 кг (0,4 мг/кг/нед), примерно 40 мг/70 кг (0,6 мг/кг/нед), примерно 50 мг/70 кг (0,7 мг/кг/нед), примерно 75 мг/70 кг (1,1 мг/кг/нед), примерно 100 мг/70 кг (1,4 мг/кг/нед), примерно 125 мг/70 кг (1,8 мг/кг/нед), примерно 150 мг/70 кг (2,1 мг/кг/нед), примерно 175 мг/70 кг (2,5 мг/кг/нед), примерно 200 мг/70 кг (2,9 мг/кг/нед), примерно 225 мг/70 кг (3,2 мг/кг/нед) или примерно 250 мг/70 кг (3,6 мг/кг/нед). В некоторых воплощениях массу тела рассчитывают как идеальную массу тела, используя формулу Дивайна (Pai, M.P. and Paloucek, F.P. Ann. Pharmacol. 2000. 34: 1066-1069): для мужчин (в кг)= $50+2,3$  кг/дюйм свыше 5 футов; для женщин (в кг)= $45,5+2,3$  кг/дюйм свыше 5 футов.

В некоторых воплощениях способ включает введение субъекту, имеющему рак, такой как В-клеточная лимфома или НСС, фармацевтической композиции, содержащей антисмысловое соединение, комплементарное нуклеиновой кислоте, кодирующей STAT3 человека, где введение антисмыслового соединения включает:

первую фазу в течение примерно 6, 7, 8, 9 или 10 недель, и вторую фазу, включающую дозу примерно 2 мг/кг/нед в течение по меньшей мере 1 недели после нагрузочной фазы. В некоторых воплощениях массу тела рассчитывают как идеальную массу тела, используя формулу Дивайна (Pai, M.P. and Paloucek, F.P. Ann. Pharmacol. 2000. 34: 1066-1069): для мужчин (в кг)= $50+2,3$  кг/дюйм свыше 5 футов; для женщин (в кг)= $45,5+2,3$  кг/дюйм свыше 5 футов.

В некоторых воплощениях способ включает введение субъекту, имеющему рак, такой как В-клеточная лимфома или НСС, фармацевтической композиции, содержащей антисмысловое соединение, комплементарное нуклеиновой кислоте, кодирующей STAT3 человека, где введение антисмыслового соединения включает:

первую фазу, включающую дозу в диапазоне примерно от 3 до 4 мг/кг/нед в течение примерно 6, 7, 8, 9 или 10 недель, и вторую фазу, включающую дозу примерно 2 мг/кг/нед в течение по меньшей мере 1 недели после нагрузочной фазы. В некоторых воплощениях массу тела рассчитывают как идеальную массу тела, используя формулу Дивайна (Pai, M.P. and Paloucek, F.P. Ann. Pharmacol. 2000. 34: 1066-1069): для мужчин (в кг)= $50+2,3$  кг/дюйм свыше 5 футов; для женщин (в кг)= $45,5+2,3$  кг/дюйм свыше 5 футов.

В некоторых воплощениях способ включает введение субъекту, имеющему рак, такой как В-клеточная лимфома или НСС, фармацевтической композиции, содержащей антисмысловое соединение, комплементарное нуклеиновой кислоте, кодирующей STAT3 человека, где введение антисмыслового соединения включает:

первую фазу, включающую дозу примерно 3 мг/кг/нед в течение примерно 8 недель, и вторую фазу, включающую дозу примерно 2 мг/кг/нед в течение по меньшей мере

1 недели после нагрузочной фазы. В некоторых воплощениях массу тела рассчитывают как идеальную массу тела, используя формулу Дивайна (Pai, M.P. and Paloucek, F.P. Ann. Pharmacol. 2000. 34: 1066-1069): для мужчин (в кг)=50+2,3 кг/дюйм свыше 5 футов; для женщин (в кг)=45,5+2,3 кг/дюйм свыше 5 футов.

5 В любом из описанных выше воплощений В-клеточной лимфомой является неходжкинская В-клеточная лимфома. Примеры неходжкинской В-клеточной лимфомы в некоторых аспектах включают, без ограничения, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому, лимфому мукоза-ассоциированной лимфатической ткани (MALT), мелкоклеточную лимфоцитарную  
10 лимфому, хронический лимфоцитарный лейкоз, лимфому клеток ткани, одевающей спорангий (MCL), лимфому Беркитта, медиастинальную крупноклеточную В-клеточную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема, В-клеточную лимфому узловоей краевой зоны (NMZL), лимфому селезеночной краевой зоны (SMZL), внутрисосудистую крупноклеточную В-клеточную лимфому, первичную эффузионную лимфому и  
15 лимфоматоидный гранулематоз. В некоторых воплощениях неходжкинская В-клеточная лимфома представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL).

В любом из вышеописанных воплощений В-клеточной лимфомой является ходжкинская В-клеточная лимфома.

20 В любом из описанных выше воплощений введение дозы антисмыслового соединения сокращает размер опухоли или объем опухоли у субъекта. В некоторых воплощениях введение дозы антисмыслового соединения продлевает продолжительность жизни субъекта. В некоторых воплощениях введение дозы антисмыслового соединения лечит рак, такой как В-клеточная лимфома, у субъекта. В любом из описанных выше  
25 воплощений способ является эффективным для лечения рака у субъекта и приемлемо переносимым.

В некоторых описанных выше воплощениях субъекта идентифицируют как имеющего рак, такой как В-клеточная лимфома, до введения антисмыслового соединения субъекту. В некоторых воплощениях субъект, идентифицированный как имеющий рак, такой как  
30 В-клеточная лимфома, получал или в настоящее время получает противораковое лечение, такое как режим лечения первой линии. Например, в некоторых воплощениях режим лечения первой линии представляет собой комбинацию циклофосфида, гидроксидануорубицина, онковина (винкристина), преднизона или преднизолон (СНОР). В некоторых воплощениях режим лечения первой линии представляет собой комбинацию  
35 ритуксимаба и СНОР (R-СНОР). В некоторых воплощениях субъект не поддается режиму лечения первой линии, такому как СНОР и/или R-СНОР.

В любом из описанных выше воплощений антисмысловое соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований, содержащую участок из по меньшей  
40 мере 12 смежных нуклеоснований, комплементарный участку равной длины из нуклеоснований 3008-3033 SEQ ID NO: 1, где последовательность нуклеоснований комплементарна SEQ ID NO: 1.

В любом описанном выше воплощении антисмысловое соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований, содержащую участок из по меньшей  
45 мере 12 смежных нуклеоснований, комплементарный участку равной длины из нуклеоснований 3016-3031 SEQ ID NO: 1, где последовательность нуклеоснований комплементарна SEQ ID NO: 1.

В любом из описанных выше воплощений антисмысловое соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований, содержащую участок из по меньшей мере 12 смежных нуклеоснований, комплементарный участку равной длины из нуклеоснований 6476-6491 SEQ ID NO: 2, где последовательность нуклеоснований комплементарна SEQ ID NO: 2.

В любом из описанных выше воплощений антисмысловое соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований, содержащую участок из по меньшей мере 12 смежных нуклеоснований, комплементарный участку равной длины из нуклеоснований 250-286; 250-285; 264-285; 264-282; 728-745; 729-745; 729-744; 787-803; 867-883; 955-978; 1146-1170; 1896-1920; 1899-1920; 1899-1919; 1899-1918; 1899-1916; 1901-1916; 1946-1963; 1947-1963; 2155-2205; 2155-2187; 2156-2179; 2204-2221; 2681-2696; 2699-2716; 3001-3033; 3008-3033, 3010-3033, 3010-3032, 3015-3033, 3015-3032, 3015-3031, 3016-3033, 3016-3032, 3016-3033; 3452-3499; 3460-3476; 3583-3608; 3591-3616; 3595-3615; 3595-3614; 3595-3612; 3675-3706; 3713-3790; 3715-3735; 3833-3878; 3889-3932; 3977-4012; 4067-4100; 4225-4256; 4234-4252; 4235-4252; 4235-4251; 4236-4252; 4306-4341; 4431-4456; 4439-4454; 4471-4510; 4488-4505; 4530-4558; 4539-4572; 4541-4558; 4636-4801; 4782-4796; 4800-4823; 4811-4847; 4813-4859; 4813-4815; 4813-4831; 4827-4859; 4827-4844; или 4842-4859 SEQ ID NO: 1, где последовательность нуклеоснований модифицированного олигонуклеотида комплементарна SEQ ID NO: 1.

В любом из описанных выше воплощений антисмысловое соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований, содержащую участок из по меньшей мере 12 смежных нуклеоснований, комплементарный участку равной длины из нуклеоснований 2668-2688; 2703-2720; 5000-5021; 5001-5017; 5697-5722; 5699-5716; 6475-6490; 6475-6491; 6476-6491; 7682-7705; 8078-8097; 8079-8095; 9862-9811; 9870-9897; 9875-9893; 9875-9891; 9877-9893; 11699-11719; 12342-12366; 12345-12364; 12346-12364; 12347-12364; 12353-12380; 12357-12376; 12358-12376; 12358-12373; 12360-12376; 14128-14148; 16863-16883; 46091-46111; 50692-50709; 50693-50709; 50693-50708; 61325-61349; 66133-66157; 66136-66157; 66136-66155; 66136-66153; 66138-66153; 66184-66200; 67067-67083; 4171-74220; 74199-74220; 74202-74220; 74171-74219; 74199-74219; 74202-74219; 74171-74218; 74199-74218; 74202-74218; 74723-74768; 74764-74803; 74782-74802; 74782-74801; 74782-74800; 74782-74799; 74783-74802; 74783-74801; 74783-74800; 74783-74799; 74862-74893; 74900-74977; 74902-74922; 74902-74920; 75070-75119; 75164-75199; 75254-75287; 75412-75443; 75421-75439; 75422-75439; 75422-75438; 75423-75439; 75423-75438; 75493-75528; 75616-75643; 75626-75641; 75658-75699; 75676-75692; 75717-75745; 75726-75759; 75726-75745; 75727-75745; 75728-75745; 75831-75988; 75852-75969; 75969-75984; 75987-76056; 76000-76046; 76000-76032; 76000-76018; 76014-76046; 76014-76032; 76029-76046; или 76031-76046 of SEQ ID NO: 2, где последовательность нуклеоснований модифицированного олигонуклеотида комплементарна SEQ ID NO: 2.

В некоторых воплощениях последовательность нуклеоснований модифицированного олигонуклеотида содержит последовательность SEQ ID NO: 12 или состоит из последовательности SEQ ID NO: 12. В некоторых воплощениях модифицированный олигонуклеотид является на 100% комплементарным SEQ ID NO: 1 или 2.

В некоторых воплощениях последовательность нуклеоснований модифицированного олигонуклеотида содержит последовательность любого из STAT3 антисмысловых олигонуклеотидов, описанных в публикации WO 2012/135736, полное содержание

которой включено в данное описание посредством ссылки.

В некоторых воплощениях модифицированный олигонуклеотид представляет собой одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид. В некоторых воплощениях модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну  
 5 модифицированную межнуклеозидную связь. В нескольких воплощениях каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь. В некоторых воплощениях по меньшей мере один нуклеозид содержит модифицированный сахар, такой как бициклический сахар, включая, без ограничения, мостик 4'-СН<sub>2</sub>-О-2' или мостик 4'-СН(СН<sub>3</sub>)-О-2'. В некоторых воплощениях  
 10 модифицированный сахар содержит группу 2'-О(СН<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-ОСН<sub>3</sub>. В некоторых воплощениях по меньшей мере один нуклеозид содержит модифицированное нуклеоснование, такое как 5-метилцитозин.

В некоторых воплощениях модифицированный олигонуклеотид содержит:

15 5'-"крыло", состоящее из 1-5 связанных нуклеозидов;  
 3'-"крыло", состоящее из 1-5 связанных нуклеозидов; и  
 гэп между 5'-"крылом" и 3'-"крылом", состоящий из 8-12 связанных 2'-  
 дезоксинуклеозидов;

где по меньшей мере один из 5'-"крыла" и 3'-"крыла" содержит по меньшей мере один  
 20 бициклический нуклеозид или один 2'-замещенный нуклеозид. В некоторых воплощениях 2'-замещенный нуклеозид содержит группу 2'-О(СН<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-ОСН<sub>3</sub> или группу 2'-О-СН<sub>3</sub>. В некоторых воплощениях бициклический нуклеозид содержит мостик 4'-СН<sub>2</sub>-О-2' или мостик 4'-СН(СН<sub>3</sub>)-О-2'.

В некоторых воплощениях описанные в данном документе фармацевтические  
 25 композиции вводят в лекарственной форме (например инъекции, инфузии и т.д.). В некоторых воплощениях такие фармацевтические композиции содержат антисмысловый олигонуклеотид в количестве, любом из примерно 15 мг, примерно 20 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 125 мг, примерно 150 мг, примерно 175 мг, примерно 200 мг, примерно 225 мг, примерно  
 30 250 мг, примерно 275 мг, примерно 300 мг, примерно 325 мг, примерно 350 мг, примерно 375 мг, примерно 400 мг, примерно 425 мг, примерно 450 мг, примерно 475 мг, примерно 500 мг, примерно 525 мг, примерно 550 мг, примерно 575 мг, примерно 600 мг, примерно 625 мг, примерно 650 мг, примерно 675 мг, примерно 700 мг, примерно 725 мг или примерно 750 мг. Должно быть понятно, что вышеупомянутые диапазоны суммарных  
 35 еженедельных доз в нагрузочной фазе легко могут быть представлены в миллиграммах антисмыслового соединения на килограмм массы тела субъекта в неделю (мг/кг/нед) в результате простого деления суммарной еженедельной дозы на массу тела субъекта, такую как идеальная масса тела субъекта. Например, в результате деления вышеупомянутой суммарной еженедельной дозы в нагрузочной фазе на среднюю массу  
 40 тела взрослого человека 70 кг в некоторых воплощениях суммарная еженедельная доза может быть представлена в виде количества примерно 15 мг/70 кг (0,2 мг/кг/нед), примерно 20 мг/70 кг (0,3 мг/кг/нед), примерно 30 мг/70 кг (0,4 мг/кг/нед), примерно 40 мг/70 кг (0,6 мг/кг/нед), примерно 50 мг/70 кг (0,7 мг/кг/нед), примерно 75 мг/70 кг (1,1 мг/кг/нед), примерно 100 мг/70 кг (1,4 мг/кг/нед), примерно 125 мг/70 кг (1,8 мг/кг/нед),  
 45 примерно 150 мг/70 кг (2,1 мг/кг/нед), примерно 175 мг/70 кг (2,5 мг/кг/нед), примерно 200 мг/70 кг (2,9 мг/кг/нед), примерно 225 мг/70 кг (3,2 мг/кг/нед), примерно 250 мг/70 кг (3,6 мг/кг/нед), примерно 275 мг/70 кг (3,9 мг/кг/нед), примерно 300 мг/70 кг (4,3 мг/кг/нед), примерно 325 мг/70 кг (4,6 мг/кг/нед), примерно 350 мг/70 кг (5,0 мг/кг/нед),

примерно 375 мг/70 кг (5,4 мг/кг/нед), примерно 400 мг/70 кг (5,7 мг/кг/нед), примерно 425 мг/70 кг (6,1 мг/кг/нед), примерно 450 мг/70 кг (6,4 мг/кг/нед), примерно 475 мг/70 кг (6,8 мг/кг/нед), примерно 500 мг/70 кг (7,1 мг/кг/нед), примерно 525 мг/70 кг (7,5 мг/кг/нед), примерно 550 мг/70 кг (7,9 мг/кг/нед), примерно 575 мг/70 кг (8,2 мг/кг/нед),  
 5 примерно 600 мг/70 кг (8,6 мг/кг/нед), примерно 625 мг/70 кг (8,9 мг/кг/нед), примерно 650 мг/70 кг (9,3 мг/кг/нед), примерно 675 мг/70 кг (9,6 мг/кг/нед), примерно 700 мг/70 кг (10,0 мг/кг/нед), примерно 725 мг/70 кг (10,4 мг/кг/нед) или примерно 750 мг/70 кг (10,7 мг/кг/нед). В некоторых воплощениях массу тела рассчитывают как идеальную массу тела, используя формулу Дивайна (Pai, M.P. and Paloucek, F.P. Ann. Pharmacol.  
 10 2000. 34: 1066-1069): для мужчин (в кг)=50+2,3 кг/дюйм свыше 5 футов; для женщин (в кг)=45,5+2,3 кг/дюйм свыше 5 футов.

В некоторых воплощениях антисмысловой олигонуклеотид имеет последовательность нуклеосований SEQ ID NO: 12. В некоторых воплощениях антисмысловым олигонуклеотидом является ISIS 481464.

15 В некоторых воплощениях описанные в данном документе фармацевтические композиции содержат дозу антисмыслового олигонуклеотида в количестве в диапазоне примерно 15 мг, примерно 20 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 125 мг, примерно 150 мг, примерно 175 мг, примерно 200 мг, примерно 225 мг, примерно 250 мг, примерно 275 мг, примерно  
 20 300 мг, примерно 325 мг, примерно 350 мг, примерно 375 мг, примерно 400 мг, примерно 425 мг, примерно 450 мг, примерно 475 мг, примерно 500 мг, примерно 525 мг, примерно 550 мг, примерно 575 мг, примерно 600 мг, примерно 625 мг, примерно 650 мг, примерно 675 мг, примерно 700 мг, примерно 725 мг или примерно 750 мг. Должно быть понятно, что вышеупомянутые диапазоны суммарных еженедельных доз в нагрузочной фазе  
 25 легко могут быть представлены в миллиграммах антисмыслового соединения на килограмм массы тела субъекта в неделю (мг/кг/нед) в результате простого деления суммарной еженедельной дозы на массу тела субъекта, такую как идеальная масса тела субъекта. Например, в результате деления вышеупомянутой суммарной еженедельной дозы в нагрузочной фазе на среднюю массу тела взрослого человека 70 кг в некоторых  
 30 воплощениях суммарная еженедельная доза может быть представлена в виде количества примерно 15 мг/70 кг (0,2 мг/кг/нед), примерно 20 мг/70 кг (0,3 мг/кг/нед), примерно 30 мг/70 кг (0,4 мг/кг/нед), примерно 40 мг/70 кг (0,6 мг/кг/нед), примерно 50 мг/70 кг (0,7 мг/кг/нед), примерно 75 мг/70 кг (1,1 мг/кг/нед), примерно 100 мг/70 кг (1,4 мг/кг/нед), примерно 125 мг/70 кг (1,8 мг/кг/нед), примерно 150 мг/70 кг (2,1 мг/кг/нед), примерно  
 35 175 мг/70 кг (2,5 мг/кг/нед), примерно 200 мг/70 кг (2,9 мг/кг/нед), примерно 225 мг/70 кг (3,2 мг/кг/нед), примерно 250 мг/70 кг (3,6 мг/кг/нед), примерно 275 мг/70 кг (3,9 мг/кг/нед), примерно 300 мг/70 кг (4,3 мг/кг/нед), примерно 325 мг/70 кг (4,6 мг/кг/нед), примерно 350 мг/70 кг (5,0 мг/кг/нед), примерно 375 мг/70 кг (5,4 мг/кг/нед), примерно 400 мг/70 кг (5,7 мг/кг/нед), примерно 425 мг/70 кг (6,1 мг/кг/нед), примерно 450 мг/70  
 40 кг (6,4 мг/кг/нед), примерно 475 мг/70 кг (6,8 мг/кг/нед), примерно 500 мг/70 кг (7,1 мг/кг/нед), примерно 525 мг/70 кг (7,5 мг/кг/нед), примерно 550 мг/70 кг (7,9 мг/кг/нед), примерно 575 мг/70 кг (8,2 мг/кг/нед), примерно 600 мг/70 кг (8,6 мг/кг/нед), примерно 625 мг/70 кг (8,9 мг/кг/нед), примерно 650 мг/70 кг (9,3 мг/кг/нед), примерно 675 мг/70 кг (9,6 мг/кг/нед), примерно 700 мг/70 кг (10,0 мг/кг/нед), примерно 725 мг/70 кг (10,4 мг/кг/нед) или примерно 750 мг/70 кг (10,7 мг/кг/нед). В некоторых воплощениях массу тела рассчитывают как идеальную массу тела, используя формулу Дивайна (Pai, M.P. and Paloucek, F.P. Ann. Pharmacol. 2000. 34: 1066-1069): для мужчин (в кг)=50+2,3 кг/дюйм свыше 5 футов; для женщин (в кг)=45,5+2,3 кг/дюйм свыше 5 футов.

Композиции, описанные в данном документе, могут дополнительно содержать другие вспомогательные компоненты, которые обычно присутствуют в фармацевтических композициях, на установленных в данной области уровнях их применения. Так, например, композиции могут содержать дополнительные совместимые фармацевтически активные вещества, такие как, например, средства, снимающие зуд, вяжущие средства, местные анестетики или противовоспалительные агенты. Однако такие вещества, когда их добавляют, не должны ненадлежащим образом препятствовать биологической активности компонентов композиций, описанных в данном документе. Композиции могут быть стабилизированы и, если желательно, смешаны с вспомогательными агентами, например консервантами, стабилизаторами, увлажняющими агентами, эмульгаторами, солями для влияния на осмотическое давление, буферными агентами, красителями и/или ароматическими веществами и подобными веществами, которые не взаимодействуют губительным образом с олигонуклеотидом(ами) композиции.

Антисмысловые олигонуклеотиды могут быть ковалентно связаны с одной или более группировками или конъюгатами, которые усиливают активность, клеточное распределение или клеточный захват антисмысловых олигонуклеотидов. Типичные конъюгированные группы включают группировки холестерина и группировки липидов. Дополнительные конъюгированные группы включают углеводы, фосфолипиды, биотин, феназин, фолат, фенантридин, антрахинон, акридин, флуоресцеины, родамины, кумарины и красители.

Антисмысловые олигонуклеотиды могут быть также модифицированы с целью иметь одну или более стабилизирующих групп, которые обычно присоединяют к одному или обоим концам антисмысловых соединений для усиления свойств, таких как, например, устойчивость к нуклеазам. В число стабилизирующих групп входят кэп-структуры. Эти концевые модификации защищают антисмысловой олигонуклеотид, имеющий концевую нуклеиновую кислоту, от разрушения экзонуклеазами и могут облегчать доставку и/или локализацию в клетке. Кэп может присутствовать на 5'-конце (5'-кэп) или на 3'-конце (3'-кэп) или может присутствовать на обоих концах. Кэп-структуры общеизвестны в данной области и включают, например, инвертированные дезокси кэпы, лишенные азотистых оснований. Дополнительно, 3'- и 5'-стабилизирующие группы, которые могут быть использованы для кэпирования одного или обоих концов антисмыслового соединения для придания устойчивости к нуклеазам, включают те, которые описаны в WO 03/004602, опубликованной 16 января 2003 года.

#### Некоторые виды лечения

В некоторых аспектах предложен способ лечения субъекта, страдающего раком, включающий введение субъекту антисмыслового соединения, комплементарного STAT3 человека. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, комплементарное STAT3 человека, является таким, как описано в данном документе или как описано в WO 2012/135736.

В некоторых воплощениях рак выбран из В-клеточной лимфомы или печеночноклеточной карциномы.

В некоторых аспектах предложено антисмысловое соединение, комплементарное STAT3 человека, для применения в лечении рака. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, комплементарное STAT3 человека, является таким, как описано в данном документе или как описано в WO 2012/135736. В некоторых воплощениях рак выбран из В-клеточной лимфомы или печеночноклеточной карциномы.

В некоторых аспектах предложено антисмысловое соединение, комплементарное STAT3 человека, для применения в способе лечения рака у субъекта, нуждающегося в

5 таком лечении, включающем введение субъекту антисмыслового соединения в нагрузочной фазе и затем в поддерживающей фазе, где нагрузочная фаза включает введение суммарной еженедельной дозы соединения в диапазоне примерно 15-750 мг в течение первых 1-10 недель, а поддерживающая фаза включает введение суммарной еженедельной дозы в диапазоне 15-250 мг в течение по меньшей мере 1 недели после нагрузочной фазы. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, комплементарное STAT3 человека, является таким, как описано в данном документе или как описано в WO 2012/135736. В некоторых воплощениях рак выбран из В-клеточной лимфомы или печеночноклеточной карциномы.

10 Некоторые аспекты относятся к применению антисмыслового соединения, комплементарного STAT3 человека, для изготовления лекарственного средства для лечения рака. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, комплементарное STAT3 человека, является таким, как описано в данном документе или как описано в WO 2012/135736. В некоторых воплощениях рак выбран из В-клеточной лимфомы или

15 печеночноклеточной карциномы.

В конкретных воплощениях любого из этих аспектов В-клеточной лимфомой является неходжкинская В-клеточная лимфома. Примеры неходжкинской В-клеточной лимфомы в некоторых аспектах включают, без ограничения, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому, лимфому мукоза-

20 ассоциированной лимфатической ткани (MALT), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому, хронический лимфоцитарный лейкоз, лимфому клеток ткани, одевающей спорангий (MCL), лимфому Беркитта, медиастинальную крупноклеточную В-клеточную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема, В-клеточную лимфому узловоей краевой зоны (NMZL), лимфому селезеночной краевой зоны (SMZL), внутрисосудистую

25 крупноклеточную В-клеточную лимфому, первичную эффузионную лимфому и лимфоматоидный гранулематоз. В некоторых воплощениях неходжкинская В-клеточная лимфома представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL).

Некоторые дозирочные режимы

30 В некоторых воплощениях фармацевтические композиции вводят согласно дозирочному режиму. В некоторых таких воплощениях дозирочный режим содержит нагрузочную фазу и поддерживающую фазу. В некоторых таких воплощениях дозирочный режим является эффективным для лечения рака у субъекта и приемлемо переносимым им. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит

35 антисмысловой олигонуклеотид. В некоторых воплощениях антисмысловой олигонуклеотид имеет последовательность нуклеоснований SEQ ID NO: 12. В некоторых воплощениях антисмысловым олигонуклеотидом является ISIS 481464.

В некоторых воплощениях нагрузочная фаза включает введение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или более 20 доз.

40 В некоторых воплощениях нагрузочная фаза длится от 1 дня до 6 месяцев. В некоторых воплощениях нагрузочная фаза длится 1 день, 2 дня, 3 дня, 4, дня, 5 дней, 6 дней или 7 дней, отмеряемых от введения первой дозы нагрузочной фазы до введения первой дозы поддерживающей фазы. В некоторых воплощениях нагрузочная фаза длится 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9

45 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 неделю, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недели или 26 недель, отмеряемых от введения первой дозы нагрузочной фазы до введения первой дозы поддерживающей фазы. В некоторых воплощениях нагрузочная

фаза длится 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев или 6 месяцев, отмеряемых от введения первой дозы нагрузочной фазы до введения первой дозы поддерживающей фазы.

5 В некоторых воплощениях доза, вводимая во время нагрузочной фазы, ниже, чем доза, вводимая во время поддерживающей фазы. В некоторых воплощениях доза, вводимая во время нагрузочной фазы, ниже, чем доза, вводимая во время поддерживающей фазы во избежание нежелательных побочных эффектов. В некоторых воплощениях нежелательным побочным эффектом является повышение уровня печеночных маркеров. В некоторых воплощениях нежелательным побочным эффектом является повышение уровня ALT. В некоторых воплощениях нежелательным побочным эффектом является увеличение уровня AST. В некоторых воплощениях нежелательным побочным эффектом является тромбоцитопения или нейтропения.

15 В некоторых воплощениях доза, вводимая во время нагрузочной фазы, выше, чем доза, вводимая во время поддерживающей фазы. В некоторых воплощениях доза, вводимая во время нагрузочной фазы выше, чем доза, вводимая во время поддерживающей фазы, для быстрого достижения устойчивого снижения экспрессии мРНК STAT3, экспрессии белка STAT3 и/или активности STAT3. В некоторых воплощениях доза, вводимая во время нагрузочной фазы выше, чем доза, вводимая во время поддерживающей фазы, во избежание нежелательных побочных эффектов в поддерживающей фазе. В некоторых воплощениях нежелательным побочным эффектом является повышение уровня печеночных маркеров. В некоторых воплощениях нежелательным побочным эффектом является повышение уровня ALT. В некоторых воплощениях нежелательным побочным эффектом является повышение уровня AST. В некоторых воплощениях нежелательным побочным эффектом является

25 тромбоцитопения или нейтропения.

В некоторых воплощениях, если нагрузочная фаза включает введение более чем одной дозы, дозы, вводимые во время нагрузочной фазы, все представляют собой одинаковое количество. В некоторых воплощениях дозы, вводимые во время нагрузочной фазы, не все представляют собой одинаковое количество. В некоторых воплощениях дозы, вводимые во время нагрузочной фазы, повышают со временем. В некоторых воплощениях дозы, вводимые во время нагрузочной фазы, снижают со временем.

В некоторых воплощениях нагрузочную дозу вводят парентеральным путем введения. В некоторых воплощениях парентеральное введение представляет собой подкожное

35 введение. В некоторых воплощениях парентеральное введение представляет собой внутривенную инфузию.

В некоторых воплощениях дозы, вводимые во время нагрузочной фазы, составляют примерно 0,2 мг, примерно 0,3 мг, примерно 0,4 мг, примерно 0,5 мг, примерно 0,6 мг, примерно 0,7 мг, примерно 0,8 мг, примерно 0,9 мг, примерно 1,0 мг, примерно 1,1 мг,

40 примерно 1,2 мг, примерно 1,3 мг, примерно 1,4 мг, примерно 1,5 мг, примерно 1,6 мг, примерно 1,7 мг, примерно 1,8 мг, примерно 1,9 мг, примерно 2,0 мг, примерно 2,1 мг, примерно 2,2 мг, примерно 2,3 мг, примерно 2,4 мг, примерно 2,5 мг, примерно 2,6 мг, примерно 2,7 мг, примерно 2,8 мг, примерно 2,9 мг, примерно 3,0 мг, примерно 3,1 мг, примерно 3,2 мг, примерно 3,3 мг, примерно 3,4 мг или примерно 3,5 мг антисмыслового соединения на килограмм массы тела субъекта. В некоторых воплощениях доза составляет 2,0 миллиграмма антисмыслового соединения на килограмм массы тела субъекта в неделю (2,0 мг/кг/нед). В некоторых воплощениях массу тела рассчитывают как идеальную массу тела, используя формулу Дивайна (Pai, M.P. and Paloucek, F.P. Ann.

Pharmacol. 2000. 34: 1066-1069): для мужчин (в кг)= $50+2,3$  кг/дюйм свыше 5 футов; для женщин (в кг)= $45,5+2,3$  кг/дюйм свыше 5 футов.

В некоторых воплощениях дозы, вводимые во время нагрузочной фазы, составляют примерно 15 мг, примерно 20 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 125 мг, примерно 150 мг, примерно 175 мг, примерно 200 мг, примерно 225 мг, примерно 250 мг, примерно 275 мг, примерно 300 мг, примерно 325 мг, примерно 350 мг, примерно 375 мг, примерно 400 мг, примерно 425 мг, примерно 450 мг, примерно 475 мг, примерно 500 мг, примерно 525 мг, примерно 550 мг, примерно 575 мг, примерно 600 мг, примерно 625 мг, примерно 650 мг, примерно 675 мг, примерно 700 мг, примерно 725 мг или примерно 750 мг. Должно быть понятно, что вышеупомянутые дозы антисмыслового олигонуклеотида легко могут быть представлены в миллиграммах антисмыслового соединения на килограмм массы тела субъекта в неделю (мг/кг/нед) в результате простого деления количества в неделю на массу тела субъекта. Например, в результате деления вышеупомянутых количеств на среднюю массу тела взрослого человека 70 кг в некоторых воплощениях дозы могут быть представлены в виде любой из примерно 15 мг/70 кг (0,2 мг/кг/нед), примерно 20 мг/70 кг (0,3 мг/кг/нед), примерно 30 мг/70 кг (0,4 мг/кг/нед), примерно 40 мг/70 кг (0,6 мг/кг/нед), примерно 50 мг/70 кг (0,7 мг/кг/нед), примерно 75 мг/70 кг (1,1 мг/кг/нед), примерно 100 мг/70 кг (1,4 мг/кг/нед), примерно 125 мг/70 кг (1,8 мг/кг/нед), примерно 150 мг/70 кг (2,1 мг/кг/нед), примерно 175 мг/70 кг (2,5 мг/кг/нед), примерно 200 мг/70 кг (2,9 мг/кг/нед), примерно 225 мг/70 кг (3,2 мг/кг/нед), примерно 250 мг/70 кг (3,6 мг/кг/нед), примерно 275 мг/70 кг (3,9 мг/кг/нед), примерно 300 мг/70 кг (4,3 мг/кг/нед), примерно 325 мг/70 кг (4,6 мг/кг/нед), примерно 350 мг/70 кг (5,0 мг/кг/нед), примерно 375 мг/70 кг (5,4 мг/кг/нед), примерно 400 мг/70 кг (5,7 мг/кг/нед), примерно 425 мг/70 кг (6,1 мг/кг/нед), примерно 450 мг/70 кг (6,4 мг/кг/нед), примерно 475 мг/70 кг (6,8 мг/кг/нед), примерно 500 мг/70 кг (7,1 мг/кг/нед), примерно 525 мг/70 кг (7,5 мг/кг/нед), примерно 550 мг/70 кг (7,9 мг/кг/нед), примерно 575 мг/70 кг (8,2 мг/кг/нед), примерно 600 мг/70 кг (8,6 мг/кг/нед), примерно 625 мг/70 кг (8,9 мг/кг/нед), примерно 650 мг/70 кг (9,3 мг/кг/нед), примерно 675 мг/70 кг (9,6 мг/кг/нед), примерно 700 мг/70 кг (10,0 мг/кг/нед), примерно 725 мг/70 кг (10,4 мг/кг/нед) или примерно 750 мг/70 кг (10,7 мг/кг/нед). В некоторых воплощениях массу тела рассчитывают как идеальную массу тела, используя формулу Дивайна (Pai, M.P. and Paloucek, F.P. Ann. Pharmacol. 2000. 34: 1066-1069): для мужчин (в кг)= $50+2,3$  кг/дюйм свыше 5 футов; для женщин (в кг)= $45,5+2,3$  кг/дюйм свыше 5 футов.

В некоторых воплощениях доза, частота введения дозы и продолжительность нагрузочной фазы могут быть выбраны для достижения желаемого эффекта. В некоторых воплощениях эти переменные корректируют, чтобы получить в результате желаемую концентрацию фармацевтического агента у субъекта. Например, в некоторых воплощениях дозу и частоту введения дозы корректируют, чтобы обеспечить концентрацию фармацевтического агента в плазме крови в количестве, достаточном для достижения желаемого эффекта. В некоторых воплощениях концентрацию в плазме крови поддерживают выше минимальной эффективной концентрации (МЕС). В некоторых воплощениях описанные в данном документе фармацевтические композиции вводят в дозировочном режиме, предназначенном для поддержания концентрации выше МЕС в течение 10-90% времени, 30-90% времени или 50-90% времени. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит антисмысловый олигонуклеотид. В некоторых воплощениях антисмысловый олигонуклеотид имеет последовательность нуклеосований SEQ ID NO: 12. В некоторых воплощениях антисмысловым

олигонуклеотидом является ISIS 481464.

В некоторых воплощениях дозы, частота введения доз и продолжительность нагрузочной фазы могут быть выбраны для достижения желаемой остаточной концентрации фармацевтической композиции в плазме крови. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит антисмысловый олигонуклеотид. В некоторых воплощениях антисмысловый олигонуклеотид имеет последовательность нуклеоснований SEQ ID NO: 12. В некоторых воплощениях антисмысловым олигонуклеотидом является ISIS 481464. В некоторых воплощениях желаемая остаточная концентрация в плазме крови составляет 5-100 нг/мл. В некоторых воплощениях желаемая остаточная концентрация в плазме крови составляет 5-50 нг/мл. В некоторых воплощениях желаемая остаточная концентрация в плазме крови составляет 10-40 нг/мл. В некоторых воплощениях желаемая остаточная концентрация в плазме крови составляет 15-35 нг/мл. В некоторых воплощениях желаемая остаточная концентрация в плазме крови составляет 20-30 нг/мл.

В некоторых воплощениях доза, частота введения дозы и продолжительность нагрузочной фазы могут быть выбраны для достижения желаемого эффекта в течение 1-26 недель. В некоторых воплощениях доза является одинаковой, а частота введения дозы варьирует для достижения желаемого эффекта в течение 1-26 недель. В некоторых воплощениях дозу увеличивают со временем, а частота введения дозы остается постоянной. В некоторых воплощениях одна или более доз нагрузочной фазы больше, чем одна или более доз поддерживающей фазы. В некоторых воплощениях каждая из нагрузочных доз больше, чем каждая из поддерживающих доз. В некоторых воплощениях желательным является достижение желаемого эффекта как можно быстрее. В некоторых воплощениях может быть желательной нагрузочная фаза с высокой дозой и/или с высокой частотой введения доз.

В некоторых воплощениях дозы, частота введения доз и продолжительность нагрузочной фазы могут быть выбраны для достижения приемлемого профиля безопасности. Например, в некоторых воплощениях такие переменные могут быть выбраны для уменьшения токсичности фармацевтической композиции. В некоторых воплощениях такие переменные выбраны для уменьшения печеночной токсичности. В некоторых воплощениях такие переменные выбраны для уменьшения почечной токсичности. В некоторых воплощениях такие переменные выбраны для уменьшения тромбоцитопении или нейтропении.

В некоторых воплощениях дозы со временем увеличивают. В некоторых воплощениях одна или более доз нагрузочной фазы ниже, чем одна или более доз поддерживающей фазы. В некоторых воплощениях профиль безопасности является неприемлемым, когда уровень ALT в 5-10 раз выше верхнего предела нормального. В некоторых воплощениях профиль безопасности является неприемлемым, когда уровень ALT в 5-10 раз выше верхнего предела нормального, и уровень билирубина повышен в два или более раз выше верхнего предела нормального. В некоторых воплощениях приемлемый профиль безопасности содержит повышения уровней ALT, которые более чем в три раза выше верхнего предела нормального, но не превышают в пять раз верхний предел нормального. В некоторых воплощениях приемлемый профиль безопасности содержит повышения уровней ALT, которые выше в три раза верхнего предела нормального, но не превышают в пять раз верхний предел нормального, и повышения уровней билирубина, которые не превышают в два раза верхний предел нормального. В некоторых воплощениях, когда введение фармацевтической композиции по изобретению вызывает повышение уровней ALT, которые выше в три раза верхнего предела

нормального, дозу и/или частоту введения дозы корректируют для уменьшения повышения уровней АЛТ.

В некоторых воплощениях поддерживающая фаза включает введение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более 20 доз.

5 В некоторых воплощениях поддерживающая фаза длится от одного дня до продолжительности жизни субъекта. В некоторых воплощениях поддерживающая фаза длится 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней или 7 дней, отмеряемых от введения последней дозы нагрузочной фазы до введения последней дозы поддерживающей фазы. В некоторых воплощениях поддерживающая фаза длится 1 неделю, 2 недели, 3, недели,  
10 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 неделю, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45  
15 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю или 52 недели, отмеряемых от введения последней дозы нагрузочной фазы до введения последней дозы поддерживающей фазы. В некоторых воплощениях поддерживающая фаза длится 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев или 12 месяцев, отмеряемых от введения последней дозы  
20 нагрузочной фазы до введения последней дозы поддерживающей фазы. В некоторых воплощениях поддерживающая фаза длится 1 год, 2 года, 3 года, 4 года, 5 лет, 6 лет, 7 лет, 8 лет, 9 лет, 10 лет, 11 лет, 12 лет, 13 лет, 14 лет, 15 лет, 16 лет, 17 лет, 18 лет, 19 лет, 20 лет, 21 год, 22 года, 23 года, 24 года, 25 лет, 26 лет, 27 лет, 28 лет, 29 лет, 30 лет, 31  
25 год, 32 года, 33 года, 34 года, 35 лет, 36 лет, 37 лет, 38 лет, 39 лет, 40 лет, 41 год, 42 года, 43 года, 44 года, 45 лет, 46 лет, 47 лет, 48 лет, 49 лет или 50 лет, отмеряемых от введения последней дозы нагрузочной фазы до введения последней дозы поддерживающей фазы. В некоторых воплощениях поддерживающая фаза длится настолько долго, насколько доза продолжает быть необходимой, эффективной и переносимой.

В некоторых воплощениях, когда поддерживающая фаза включает введение более  
30 чем одной дозы, дозы, вводимые во время поддерживающей фазы, все являются одинаковыми. В некоторых воплощениях дозы, вводимые во время поддерживающей фазы, не все являются одинаковыми. В некоторых воплощениях дозы со временем увеличивают. В некоторых воплощениях дозы со временем уменьшают.

В некоторых воплощениях поддерживающую дозу вводят парентеральным путем  
35 введения. В некоторых воплощениях парентеральное введение представляет собой подкожное введение. В некоторых воплощениях парентеральное введение представляет собой внутривенную инфузию.

В некоторых воплощениях дозы во время поддерживающей фазы составляют  
40 примерно 0,2 мг, примерно 0,3 мг, примерно 0,4 мг, примерно 0,5 мг, примерно 0,6 мг, примерно 0,7 мг, примерно 0,8 мг, примерно 0,9 мг, примерно 1,0 мг, примерно 1,1 мг, примерно 1,2 мг, примерно 1,3 мг, примерно 1,4 мг, примерно 1,5 мг, примерно 1,6 мг, примерно 1,7 мг, примерно 1,8 мг, примерно 1,9 мг, примерно 2,0 мг, примерно 2,1 мг, примерно 2,2 мг, примерно 2,3 мг, примерно 2,4 мг, примерно 2,5 мг, примерно 2,6 мг, примерно 2,7 мг, примерно 2,8 мг, примерно 2,9 мг, примерно 3,0 мг, примерно 3,1 мг,  
45 примерно 3,2 мг, примерно 3,3 мг, примерно 3,4 мг или примерно 3,5 мг антисмыслового соединения на килограмм массы тела субъекта. В некоторых воплощениях доза составляет 2,0 миллиграмма антисмыслового соединения на килограмм массы тела субъекта в неделю (2,0 мг/кг/нед). В некоторых воплощениях массу тела рассчитывают

как идеальную массу тела, используя формулу Дивайна (Pai, M.P. and Paloucek, F.P. Ann. Pharmacol. 2000. 34: 1066-1069): для мужчин (в кг)=50+2,3 кг/дюйм свыше 5 футов; для женщин (в кг)=45,5+2,3 кг/дюйм свыше 5 футов.

В некоторых воплощениях дозы во время поддерживающей фазы составляют  
 5 примерно 15 мг, примерно 20 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг,  
 примерно 60 мг, примерно 70 мг, примерно 80 мг, примерно 90 мг, примерно 100 мг,  
 примерно 110 мг, примерно 120 мг, примерно 130 мг, примерно 140 мг, примерно 150  
 мг, примерно 160 мг, примерно 170 мг, примерно 180 мг, примерно 190 мг, примерно  
 200 мг, примерно 210 мг, примерно 220 мг, примерно 230 мг, примерно 240 мг или  
 10 примерно 250 мг. Должно быть понятно, что вышеупомянутые дозы антисмыслового  
 олигонуклеотида легко могут быть представлены в миллиграммах антисмыслового  
 соединения на килограмм массы тела субъекта в неделю (мг/кг/нед) в результате  
 простого деления количества в неделю на массу тела субъекта. Например, в результате  
 деления вышеупомянутых количеств на среднюю массу тела взрослого человека 70 кг  
 15 в некоторых воплощениях дозы могут быть представлена в виде любой из примерно  
 15 мг/70 кг (0,2 мг/кг/нед), примерно 20 мг/70 кг (0,3 мг/кг/нед), примерно 30 мг/70 кг  
 (0,4 мг/кг/нед), примерно 40 мг/70 кг (0,6 мг/кг/нед), примерно 50 мг/70 кг (0,7 мг/кг/  
 нед), примерно 75 мг/70 кг (1,1 мг/кг/нед), примерно 100 мг/70 кг (1,4 мг/кг/нед),  
 примерно 125 мг/70 кг (1,8 мг/кг/нед), примерно 150 мг/70 кг (2,1 мг/кг/нед), примерно  
 20 175 мг/70 кг (2,5 мг/кг/нед), примерно 200 мг/70 кг (2,9 мг/кг/нед), примерно 225 мг/70  
 кг (3,2 мг/кг/нед) или примерно 250 мг/70 кг (3,6 мг/кг/нед). В некоторых воплощениях  
 массу тела рассчитывают как идеальную массу тела, используя формулу Дивайна (Pai,  
 M.P. and Paloucek, F.P. Ann. Pharmacol. 2000. 34: 1066-1069): для мужчин (в кг)=50+2,3 кг/  
 дюйм свыше 5 футов; для женщин (в кг)=45,5+2,3 кг/дюйм свыше 5 футов.

В некоторых воплощениях дозы, частота введения доз и продолжительность  
 25 поддерживающей фазы могут быть выбраны для достижения желаемого эффекта. В  
 некоторых воплощениях эти переменные корректируют для достижения желаемой  
 концентрации фармацевтического агента у субъекта. Например, в некоторых  
 воплощениях дозу и частоту введения дозы корректируют для обеспечения концентрации  
 30 описанного в данном документе фармацевтического агента в плазме крови в количестве,  
 достаточном для достижения желаемого эффекта. В некоторых воплощениях  
 концентрацию в плазме крови поддерживают выше минимальной эффективной  
 концентрации (МЕС). В некоторых воплощениях описанные в данном документе  
 фармацевтические композиции вводят в дозировочном режиме, предназначенном для  
 35 поддержания концентрации выше МЕС в течение 10-90% времени, в течение 30-90%  
 времени или в течение 50-90% времени.

В некоторых воплощениях дозы, частота введения доз и продолжительность  
 поддерживающей фазы могут быть выбраны для достижения желаемой остаточной  
 концентрации фармацевтической композиции в плазме крови. В некоторых воплощениях  
 40 фармацевтическая композиция представляет собой антисмысловой олигонуклеотид. В  
 некоторых воплощениях желаемая остаточная концентрация в плазме крови составляет  
 5-100 нг/мл. В некоторых воплощениях желаемая остаточная концентрация в плазме  
 крови составляет 5-50 нг/мл. В некоторых воплощениях желаемая остаточная  
 концентрация в плазме крови составляет 10-40 нг/мл. В некоторых воплощениях  
 45 желаемая остаточная концентрация в плазме крови составляет 15-35 нг/мл. В некоторых  
 воплощениях желаемая остаточная концентрация в плазме крови составляет 20-30 нг/  
 мл.

В некоторых воплощениях дозы, частота введения доз и продолжительность

поддерживающей фазы могут быть выбраны для достижения желаемого профиля безопасности. Например, в некоторых воплощениях такие переменные могут быть выбраны для уменьшения токсичности фармацевтической композиции. В некоторых воплощениях такие переменные выбраны для уменьшения печеночной токсичности. В некоторых воплощениях такие переменные выбраны для уменьшения почечной токсичности. В некоторых воплощениях такие переменные выбраны для уменьшения тромбоцитопении или нейтропении.

В некоторых воплощениях дозы, частоту введения доз и продолжительность поддерживающей фазы можно корректировать время от времени для достижения желаемого эффекта. В некоторых воплощениях осуществляют мониторинг субъектов в отношении эффектов (терапевтические и/или токсические эффекты), и дозы, частота введения доз и/или продолжительность поддерживающей фазы могут быть скорректированы на основе результатов такого мониторинга.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции вводят в соответствии с дозировочным режимом, включающим первую фазу и вторую фазу. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит антисмысловой олигонуклеотид. В некоторых воплощениях антисмысловой олигонуклеотид имеет последовательность нуклеоснований SEQ ID NO: 12. В некоторых воплощениях антисмысловым олигонуклеотидом является ISIS 481464.

В некоторых воплощениях первая фаза включает введение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или более 20 доз.

В некоторых воплощениях первая фаза длится от 1 дня до 6 месяцев. В некоторых воплощениях первая фаза длится 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней или 7 дней, отмеряемых от введения первой дозы первой фазы до введения первой дозы второй фазы. В некоторых воплощениях первая фаза длится 1 неделю, 2 недели, 3, недели, 4, недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 неделю, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель или 26 недель, отмеряемых от введения первой дозы первой фазы до введения первой дозы второй фазы. В некоторых воплощениях первая фаза длится 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев или 6 месяцев, отмеряемых от введения первой дозы первой фазы до введения первой дозы второй фазы.

В некоторых воплощениях доза, вводимая во время первой фазы ниже, чем доза, вводимая во время второй фазы. В некоторых воплощениях доза, вводимая во время первой фазы ниже, чем доза, вводимая во время второй фазы, во избежание нежелательных побочных эффектов. В некоторых воплощениях нежелательным побочным эффектом является повышение уровней печеночных маркеров. В некоторых воплощениях нежелательным побочным эффектом является повышение уровня ALT. В некоторых воплощениях нежелательным побочным эффектом является повышение уровня AST. В некоторых воплощениях нежелательным побочным эффектом является тромбоцитопения или нейтропения.

В некоторых воплощениях доза, вводимая во время первой фазы выше, чем доза, вводимая во время второй фазы. В некоторых воплощениях доза, вводимая во время первой фазы выше, чем доза, вводимая во время второй фазы, для быстрого достижения устойчивого снижения экспрессии мРНК STAT3, экспрессии белка STAT3 и/или активности STAT3. В некоторых воплощениях доза, вводимая во время первой фазы выше, чем доза, вводимая во время второй фазы, во избежание нежелательных побочных эффектов во второй фазе. В некоторых воплощениях нежелательным побочным

эффектом является повышение уровней печеночных маркеров. В некоторых воплощениях нежелательным побочным эффектом является повышение уровня АЛТ. В некоторых воплощениях нежелательным побочным эффектом является повышение уровня АСТ. В некоторых воплощениях нежелательным побочным эффектом является

5 тромбоцитопения или нейтропения.

В некоторых воплощениях, если первая фаза включает введение более чем одной дозы, дозы, вводимые во время первой фазы, все представляют собой одинаковое количество. В некоторых воплощениях дозы, вводимые вовремя первой фазы, не все представляют собой одинаковое количество. В некоторых воплощениях дозы, вводимые

10 во время первой фазы, увеличивают со временем. В некоторых воплощениях дозы, вводимые во время первой фазы, уменьшают со временем.

В некоторых воплощениях первую дозу вводят парентеральным путем введения. В некоторых воплощениях парентеральное введение представляет собой подкожное введение. В некоторых воплощениях парентеральное введение представляет собой

15 внутривенную инфузию.

Диапазоны доз, которые можно вводить во время "первой фазы" и/или "второй фазы", такие же, как диапазоны доз, которые могут быть использованы для "нагрузочной фазы" и "поддерживающей фазы", упомянутых выше. В некоторых воплощениях доза, частота введения дозы и продолжительность первой фазы и/или

20 второй фазы могут быть выбраны для достижения желаемого эффекта. В некоторых воплощениях эти переменные корректируют для достижения желаемой концентрации фармацевтического агента у субъекта. Например, в некоторых воплощениях дозу и частоту введения дозы корректируют для обеспечения концентрации фармацевтического агента в плазме крови в количестве, достаточном для достижения желаемого эффекта.

В некоторых воплощениях концентрацию в плазме крови поддерживают выше минимальной эффективной концентрации (МЕС). В некоторых воплощениях описанные в данном документе фармацевтические композиции вводят в дозирочном режиме, предназначенном для поддержания концентрации выше МЕС в течение 10-90%

25 времени, 30-90% времени или 50-90% времени. В некоторых воплощениях

фармацевтическая композиция содержит антисмысловый олигонуклеотид. В некоторых воплощениях антисмысловый олигонуклеотид имеет последовательность нуклеосеций SEQ ID NO: 12. В некоторых воплощениях антисмысловым олигонуклеотидом является ISIS 481464. В некоторых воплощениях дозы, частота

30 введения доз и продолжительность первой фазы и/или второй фазы могут быть выбраны

для достижения желаемой остаточной концентрации фармацевтической композиции в плазме крови. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит антисмысловый олигонуклеотид. В некоторых воплощениях антисмысловый олигонуклеотид имеет последовательность нуклеосеций SEQ ID NO: 12. В некоторых воплощениях антисмысловым олигонуклеотидом является ISIS 481464. В некоторых

35 воплощениях желаемая остаточная концентрация в плазме крови составляет 5-100 нг/мл. В некоторых воплощениях желаемая остаточная концентрация в плазме крови составляет 5-50 нг/мл. В некоторых воплощениях желаемая остаточная концентрация в плазме крови составляет 10-40 нг/мл. В некоторых воплощениях желаемая остаточная концентрация в плазме крови составляет 15-35 нг/мл. В некоторых воплощениях желаемая остаточная концентрация в плазме крови составляет 20-30 нг/мл.

В некоторых воплощениях доза, частота введения доз и продолжительность первой фазы и/или второй фазы могут быть выбраны для достижения желаемого эффекта в течение 1-26 недель. В некоторых воплощениях доза является одинаковой, а частота

40

желаемая остаточная концентрация в плазме крови составляет 20-30 нг/мл.

45

В некоторых воплощениях доза, частота введения доз и продолжительность первой фазы и/или второй фазы могут быть выбраны для достижения желаемого эффекта в течение 1-26 недель. В некоторых воплощениях доза является одинаковой, а частота

45

введения дозы варьирует для достижения желаемого эффекта в течение 1-26 недель. В некоторых воплощениях дозу увеличивают со временем, а частота введения дозы остается постоянной. В некоторых воплощениях одна или более доз первой фазы больше, чем одна или более доз второй фазы. В некоторых воплощениях каждая из 5 первых доз больше, чем каждая из вторых доз. В некоторых воплощениях желательным является достижение желаемого эффекта как можно быстрее. В некоторых воплощениях может быть желательной первая фаза с высокой дозой и/или с высокой частотой введения дозы.

В некоторых воплощениях дозы, частота введения доз и продолжительность первой 10 фазы и/или второй фазы могут быть выбраны для достижения приемлемого профиля безопасности. Например, в некоторых воплощениях такие переменные могут быть выбраны для уменьшения токсичности фармацевтической композиции. В некоторых воплощениях такие переменные выбраны для уменьшения печеночной токсичности. В некоторых воплощениях такие переменные выбраны для уменьшения почечной 15 токсичности. В некоторых воплощениях такие переменные выбраны для уменьшения тромбоцитопении или нейтропении.

В некоторых воплощениях дозы увеличивают со временем. В некоторых воплощениях одна или более доз первой фазы ниже, чем одна или более доз второй фазы. В некоторых воплощениях профиль безопасности является неприемлемым, когда уровень АЛТ в 5- 20 10 раз выше верхнего предела нормального. В некоторых воплощениях профиль безопасности является неприемлемым, когда уровень АЛТ в 5-10 раз выше верхнего предела нормального, и уровень билирубина повышен в два или более раз выше верхнего предела нормального. В некоторых воплощениях приемлемый профиль безопасности содержит повышения уровней АЛТ, которые выше в три раза верхнего предела 25 нормального, но не превышают в пять раз верхний предел нормального. В некоторых воплощениях приемлемый профиль безопасности содержит повышения уровней АЛТ, которые выше в три раза верхнего предела нормального, но не превышают в пять раз верхний предел нормального, и повышения уровней билирубина, которые не превышают в два раза верхний предел нормального. В некоторых воплощениях, когда введение 30 фармацевтической композиции по изобретению вызывает повышения уровней АЛТ, которые выше в три раза верхнего предела нормального, дозу и/или частоту введения дозы корректируют для уменьшения повышения уровня АЛТ. В некоторых воплощениях вторая фаза включает введение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более 20 доз. В некоторых воплощениях вторая фаза длится от одного дня до 35 продолжительности жизни субъекта. В некоторых воплощениях вторая фаза длится 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней или 7 дней, отмеряемых от введения последней дозы первой фазы до введения последней дозы второй фазы. В некоторых воплощениях вторая фаза длится 1 неделю, 2 недели, 3, недели, 4, недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 40 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 неделю, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю или 52 недели, отмеряемых от введения последней 45 дозы первой фазы до введения последней дозы второй фазы. В некоторых воплощениях вторая фаза длится 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев или 12 месяцев, отмеряемых от введения последней дозы первой фазы до введения последней дозы второй фазы. В некоторых

воплощениях вторая фаза длится 1 год, 2 года, 3 года, 4 года, 5 лет, 6 лет, 7 лет, 8 лет, 9 лет, 10 лет, 11 лет, 12 лет, 13 лет, 14 лет, 15 лет, 16 лет, 17 лет, 18 лет, 19 лет, 20 лет, 21 год, 22 года, 23 года, 24 года, 25 лет, 26 лет, 27 лет, 28 лет, 29 лет, 30 лет, 31 год, 32 года, 33 года, 34 года, 35 лет, 36 лет, 37 лет, 38 лет, 39 лет, 40 лет, 41 год, 42 года, 43 года, 44 года, 45 лет, 46 лет, 47 лет, 48 лет, 49 лет или 50 лет, отмеряемых от введения последней дозы первой фазы до введения последней дозы второй фазы. В некоторых воплощениях вторая фаза длится настолько долго, насколько она продолжает оставаться необходимой, эффективной и переносимой.

В некоторых воплощениях, если вторая фаза включает введение более чем одной дозы, дозы, вводимые во время второй фазы, все являются одинаковыми. В некоторых воплощениях дозы, вводимые во время второй фазы, не все являются одинаковыми. В некоторых воплощениях дозы увеличивают со временем. В некоторых воплощениях дозы уменьшают со временем.

В некоторых воплощениях вторую дозу вводят парентеральным путем введения. В некоторых воплощениях парентеральное введение представляет собой подкожное введение. В некоторых воплощениях парентеральное введение представляет собой внутривенную инфузию.

#### Антисмысловые соединения

Олигомерные соединения включают, без ограничения, олигонуклеотиды, олигонуклеозиды, аналоги олигонуклеотидов, миметики олигонуклеотидов, антисмысловые соединения, антисмысловые олигонуклеотиды и миРНК. Олигомерное соединение может быть "антисмысловым" по отношению к нуклеиновой кислоте-мишени, то есть способным подвергаться гибридизации с нуклеиновой кислотой-мишенью посредством образования водородных связей.

В некоторых воплощениях антисмысловое соединение имеет последовательность нуклеосований, которая, когда она написана в направлении от 5' к 3', содержит обратный комплемент сегмента-мишени нуклеиновой кислоты-мишени, на который оно направленно воздействует. В некоторых таких воплощениях антисмысловой олигонуклеотид имеет последовательность нуклеосований, которая, когда она написана в направлении от 5' к 3', содержит обратный комплемент сегмента-мишени нуклеиновой кислоты-мишени, на который оно направленно воздействует.

В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на нуклеиновую кислоту STAT3, имеет длину от 12 до 30 субъединиц. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на нуклеиновую кислоту STAT3, имеет длину от 14 до 30 субъединиц. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на нуклеиновую кислоту STAT3, имеет длину от 12 до 22 субъединиц. Другими словами, такие антисмысловые соединения состоят из 12-30 связанных субъединиц, 14-30 связанных субъединиц или 12-22 связанных субъединиц соответственно. В других воплощениях антисмысловое соединение состоит из 8-80, 12-50, 13-30, 13-50, 14-30, 14-50, 15-30, 15-50, 16-30, 16-50, 17-30, 17-50, 18-22, 18-24, 18-30, 18-50, 19-22, 19-30, 19-50 или 20-30 связанных субъединиц. В некоторых таких воплощениях антисмысловые соединения имеют длину 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 или 80 связанных субъединиц или в диапазоне, определенном любыми двумя из вышеуказанных значений. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение представляет собой антисмысловой олигонуклеотид, и связанными субъединицами являются нуклеотиды.

В некоторых воплощениях антисмысловые олигонуклеотиды, направленно воздействующие на нуклеиновую кислоту STAT3, могут быть укороченными или усеченными. Например, одна единственная субъединица может быть удалена из 5'-конца (5'-усечение) или, альтернативно, из 3'-конца (3'-усечение). Укороченное или усеченное антисмысловое соединение, направленно воздействующее на нуклеиновую кислоту STAT3, может иметь две субъединицы, удаленные из 5'-конца, или, альтернативно, может иметь две субъединицы, удаленные из 3'-конца антисмыслового соединения. Альтернативно, удаленные нуклеозиды могут быть распределены по всему антисмысловому соединению, например в антисмысловом соединении, имеющем один нуклеозид, удаленный из 5'-конца, и один нуклеозид, удаленный из 3'-конца.

Когда в удлиненном антисмысловом соединении присутствует единственная дополнительная субъединица, тогда эта дополнительная субъединица может быть расположена на 5'- или 3'-конце антисмыслового соединения. Когда присутствуют две или более дополнительных субъединиц, тогда эти добавленные субъединицы могут быть граничащими друг с другом, например в антисмысловом соединении, имеющем две субъединицы, добавленные к 5'-концу (5'-добавление), или, альтернативно, к 3'-концу (3'-добавление) антисмыслового соединения. Альтернативно, добавленные субъединицы могут быть распределены по всему антисмысловому соединению, например в антисмысловом соединении, имеющем одну субъединицу, добавленную к 5'-концу, и одну субъединицу, добавленную к 3'-концу.

Можно увеличивать или уменьшать длину антисмыслового соединения, такого как антисмысловой олигонуклеотид, и/или вводить ошибочные спаривания оснований без аннулирования активности. Например, в Woolf et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:7305-7309, 1992, серию антисмысловых олигонуклеотидов длиной 13-25 нуклеоснований тестировали в отношении их способности индуцировать расщепление РНК-мишени в модели с инъекированием ооцитов. Антисмысловые олигонуклеотиды длиной 25 нуклеоснований с 8 или 11 ошибочными спариваниями оснований у концов антисмысловых олигонуклеотидов были способны к прямому специфическому расщеплению мРНК-мишени, хотя и в меньшей степени, чем антисмысловые олигонуклеотиды, которые не содержали ошибочных спариваний оснований. Аналогично, целевое специфическое расщепление достигалось с использованием антисмысловых олигонуклеотидов длиной 13 нуклеоснований, включая те, которые имели 1 или 3 ошибочных спариваний оснований.

Gautschi et al. (J. Natl. Cancer Inst. 93:463-471, March 2001) продемонстрировали способность олигонуклеотида, имеющего 100%-ную комплементарность мРНК bcl-2 и имеющего 3 ошибочных спаривания оснований с мРНК bcl-xL, снижать экспрессию как bcl-2, так и bcl-xL *in vitro* и *in vivo*. Кроме того, этот олигонуклеотид продемонстрировал мощную противоопухолевую активность *in vivo*.

Maher и Dolnick (Nuc. Acid. Res. 16:3341-3358, 1988) тестировали серию тандемных антисмысловых олигонуклеотидов длиной 14 нуклеоснований и антисмысловых олигонуклеотидов длиной 28 и 42 нуклеоснований, состоящих из последовательности двух или трех тандемных антисмысловых олигонуклеотидов соответственно, в отношении их способности останавливать трансляцию DHFR человека в анализе кроличьих ретикулоцитов. Каждый из трех антисмысловых олигонуклеотидов длиной 14 нуклеоснований по отдельности был способен ингибировать трансляцию, хотя и на более среднем уровне, чем антисмысловые олигонуклеотиды длиной 28 или 42 нуклеоснований.

Мотивы антисмысловых соединений

В некоторых воплощениях антисмысловые соединения, направленно воздействующие на нуклеиновую кислоту STAT3, имеют химически модифицированные субъединицы, расположенные в паттернах, или мотивах, для придания антисмысловым соединениям таких свойств, как усиленная ингибирующая активность, повышенная аффинность связывания с нуклеиновой кислотой-мишенью или устойчивость к расщеплению нуклеазами *in vivo*.

Химерные антисмысловые соединения обычно содержат по меньшей мере одну область, модифицированную с целью повышения устойчивости к расщеплению нуклеазами, повышения клеточного захвата, повышения аффинности связывания с нуклеиновой кислотой-мишенью и/или повышения ингибирующей активности. Вторая область химерного антисмыслового соединения возможно может служить в качестве субстрата для клеточной эндонуклеазы РНзы H, которая расщепляет цепь РНК дуплекса РНК:ДНК.

Антисмысловые соединения, имеющие гэтамерный мотив, считаются химерными антисмысловыми соединениями. В гэтамере внутренняя область, имеющая множество нуклеотидов, которая поддерживает расщепление РНзой H, расположена между внешними областями, имеющими множество нуклеотидов, которые химически отличаются от нуклеозидов внутренней области. В случае антисмыслового олигонуклеотида, имеющего гэтамерный мотив, гэта-сегмент обычно служит в качестве субстрата для расщепления эндонуклеазой, тогда как сегменты-"крылья" содержат модифицированные нуклеозиды. В некоторых воплощениях области гэтамера дифференцированы по типам сахарных группировок, составляющих каждую отличающуюся область. Типы сахарных группировок, которые используют для дифференциации областей гэтамера, могут в некоторых воплощениях включать β-D-рибонуклеозиды, β-D-дезоксирибонуклеозиды, 2'-модифицированные нуклеозиды (такие 2'-модифицированные нуклеозиды могут содержать 2'-МОЕ и 2'-О-СН<sub>3</sub>, помимо прочих) и бициклический сахар-модифицированные нуклеозиды (такие бициклический сахар-модифицированные нуклеозиды могут включать те, которые имеют связанный этил). В некоторых воплощениях "крылья" могут содержать несколько модифицированных сахарных группировок, включая, например, 2'-МОЕ и связанный этил. В некоторых воплощениях "крылья" могут содержать несколько модифицированных и немодифицированных сахарных группировок. В некоторых воплощениях "крылья" могут содержать различные комбинации 2'-МОЕ-нуклеозидов, связанных этил-нуклеозидов и 2-дезоксинуклеозидов.

Каждая отличающаяся область может содержать однотипные сахарные группировки, варианты или чередующиеся сахарные группировки. Мотив "крыло"-гэта-"крыло" часто описывают как "X-Y-Z", где "X" означает длину 5'-"крыла", "Y" означает длину гэта, и "Z" означает длину 3'-"крыла". "X" и "Z" могут содержать однотипные, варианты или чередующиеся сахарные группировки. В некоторых воплощениях "X" и "Y" могут содержать один или более 2'-дезоксинуклеозидов. "Y" может содержать 2'-дезоксинуклеозиды. В данном документе гэтамер, описанный как "X-Y-Z", имеет такую конфигурацию, что гэта расположен в позиции, непосредственно граничащей с каждым из 5'-"крыла" и 3'-"крыла". Таким образом, никаких промежуточных нуклеотидов нет между 5'-"крылом" и гэтапом или гэтапом и 3'-"крылом". Любые антисмысловые соединения, описанные в данном документе, могут иметь гэтамерный мотив. В некоторых воплощениях "X" и "Z" одинаковые; в других воплощениях они разные. В некоторых воплощениях "Y" состоит из 8 до 15 нуклеозидов. X, Y или Z могут состоять из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30 или более нуклеозидов.

В некоторых воплощениях предусмотренные гэммеры включают, например, 11-меры, имеющие мотив 1-9-1.

В некоторых воплощениях предусмотренные гэммеры включают, например, 12-меры, имеющие мотив 1-9-2, 2-9-1 или 1-10-1.

5 В некоторых воплощениях предусмотренные гэммеры включают, например, 13-меры, имеющие мотив 1-9-3, 2-9-2, 3-9-1, 1-10-2 или 2-10-1.

В некоторых воплощениях предусмотренные гэммеры включают, например, 14-меры, имеющие мотив 1-9-4, 2-9-3, 3-9-2, 4-9-1, 1-10-3, 2-10-2 или 3-10-1.

10 В некоторых воплощениях предусмотренные гэммеры включают, например, 15-меры, имеющие мотив 1-9-5, 2-9-4, 3-9-3, 4-9-2, 5-9-1, 1-10-4, 2-10-3, 3-10-2 или 4-10-1.

В некоторых воплощениях предусмотренные гэммеры включают, например, 16-меры, имеющие мотив 2-9-5, 3-9-4, 4-9-3, 5-9-2, 1-10-5, 2-10-4, 3-10-3, 4-10-2 или 5-10-1.

В некоторых воплощениях предусмотренные гэммеры включают, например, 17-меры, имеющие мотив 3-9-5, 4-9-4, 5-9-3, 2-10-5, 3-10-4, 4-10-3 или 5-10-2.

15 В некоторых воплощениях предусмотренные гэммеры включают, например, 18-меры, имеющие мотив 4-9-5, 5-9-4, 3-10-5, 4-10-4 или 5-10-3.

В некоторых воплощениях предусмотренные гэммеры включают, например, 19-меры, имеющие мотив 5-9-5, 4-10-5 или 5-10-4.

20 В некоторых воплощениях предусмотренные гэммеры включают, например, 20-меры, имеющие мотив 5-10-5.

В некоторых воплощениях антисмысловое соединение имеет "крыло"-мерный мотив, имеющий конфигурацию "крыло"-гэп или гэп-"крыло", т.е. конфигурацию X-Y или Y-Z, как описано выше для гэммерной конфигурации. Так, "крыло"-мерные конфигурации, предусмотренные в данном документе, включают, без ограничения, например, 5-10, 8-  
25 4, 4-12, 12-4, 3-14, 16-2, 18-1, 10-3, 2-10, 1-10, 8-2, 2-13, 5-13, 5-8 или 6-8.

В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на нуклеиновую кислоту STAT3, имеет гэммерный мотив 2-10-2.

В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на нуклеиновую кислоту STAT3, имеет гэммерный мотив 3-10-3.

30 В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на нуклеиновую кислоту STAT3, имеет гэммерный мотив 5-10-5.

В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на нуклеиновую кислоту STAT3, имеет гэммерный мотив 1-10-5.

35 В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на нуклеиновую кислоту STAT3, имеет гэммерный мотив 3-10-4.

В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на нуклеиновую кислоту STAT3, имеет гэммерный мотив 2-10-4.

В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на нуклеиновую кислоту STAT3, имеет гэммерный мотив 4-9-3.

40 В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на нуклеиновую кислоту STAT3, имеет гэп-расширенный мотив.

В некоторых воплощениях антисмысловое соединение, направленно воздействующее на нуклеиновую кислоту STAT3, имеет любой из следующих сахарных мотивов:

k-d(10)-k

45 e-d(10)-k

k-d(10)-e

k-k-d(10)-k-k

k-k-d(10)-e-e

e-e-d(10)-k-k  
 k-k-k-d(10)-k-k-k  
 e-e-e-d(10)-k-k-k  
 k-k-k-d(10)-e-e-e  
 5 k-k-k-d(10)-k-k-k  
 e-k-k-d(10)-k-k-e  
 e-e-k-d(10)-k-k-e  
 e-d-k-d(10)-k-k-e  
 e-k-d(10)-k-e-k-e  
 10 k-d(10)-k-e-k-e-e  
 e-e-k-d(10)-k-e-k-e  
 e-d-d-k-d(9)-k-k-e  
 e-e-e-e-d(9)-k-k-e

где k означает связанный этил-нуклеозид, e означает 2'-МОЕ-замещенный нуклеозид,  
 15 и d означает 2'-дезоксинуклеозид.

В некоторых воплощениях антисмысловой олигонуклеотид имеет сахарный мотив,  
 описанный формулой A:  $(J)_m-(B)_n-(J)_p-(B)_r-(A)_t-(D)_g-(A)_v-(B)_w-(J)_x-(B)_y-(J)_z$ ,

где:

20 каждый A независимо представляет собой 2'-замещенный нуклеозид;  
 каждый B независимо представляет собой бициклический нуклеозид;  
 каждый J независимо представляет собой либо 2'-замещенный нуклеозид, либо 2'-  
 дезоксинуклеозид;  
 каждый D представляет собой 2'-дезоксинуклеозид;  
 m равно 0-4; n равно 0-2; p равно 0-2; r равно 0-2; t равно 0-2; v равно 0-2; w равно  
 25 0-4; x равно 0-2; y равно 0-2; z равно 0-4; g равно 6-14;

при условии, что:

по меньшей мере один из m, n и r не равен 0;  
 по меньшей мере один из w и y не равен 0;  
 сумма m, n, p, r и t равна от 2 до 5; и  
 30 сумма v, w, x, y и z равна от 2 до 5.

Нуклеиновые кислоты-мишени, области-мишени и нуклеотидные последовательности

Нуклеотидные последовательности, которые кодируют STAT3, включают, без  
 ограничения, следующие: GENBANK, номер доступа NM\_139276.2 (включена в данный  
 документ как SEQ ID NO: 1) и комплемент последовательности в базе данных GENBANK,  
 35 номер доступа NT\_010755.14, с усечением нуклеотидов 4185000-4264000 (включена в  
 данный документ как SEQ ID NO: 2).

Понятно, что последовательность, изложенная в каждой SEQ ID NO, приведенной  
 в данном документе, не зависит от модификации сахарной группировки,  
 межнуклеозидной связи или нуклеоснования. Как таковые, антисмысловые соединения,  
 40 определенные SEQ ID NO, могут содержать, независимо, одну или более модификаций  
 сахарной группировки, межнуклеозидной связи или нуклеоснования. Антисмысловые  
 соединения, описанные номером ISIS (ISIS No), указывают комбинацию  
 последовательности нуклеоснований и мотива.

В некоторых воплощениях область-мишень представляет собой структурно  
 45 определенную область нуклеиновой кислоты-мишени. Например, область-мишень  
 может охватывать 3'-UTR (нетранслируемая область), 5'-UTR, экзон, интрон, экзон-  
 интронное сочленение, кодирующую область, область ингибирования трансляции,  
 область терминации трансляции или другие определенные области нуклеиновой кислоты.

Структурно определенные области для STAT3 могут быть получены по номерам доступа из баз данных последовательностей, таких как NCBI, и такая информация включена в данный документ посредством ссылки. В некоторых воплощениях область-мишень может охватывать последовательность от 5'-сайта-мишени одного сегмента-мишени в области-мишени до 3'-сайта-мишени другого сегмента-мишени в той же области-мишени.

Направленное воздействие включает определение по меньшей мере одного сегмента-мишени, с которым антисмысловое соединение гибридизируется так, чтобы имел место желаемый эффект. В некоторых воплощениях желаемым эффектом является снижение уровней мРНК нуклеиновой кислоты-мишени. В некоторых воплощениях желаемым эффектом является снижение уровней белка, кодируемого нуклеиновой кислотой-мишенью, или фенотипическое изменение, ассоциированное с нуклеиновой кислотой-мишенью.

Область-мишень может содержать один или более сегментов-мишеней.

Многочисленные сегменты-мишени в области-мишени могут перекрываться.

Альтернативно, они могут не перекрываться. В некоторых воплощениях сегменты-мишени в области-мишени отделены друг от друга не более чем примерно 300 нуклеотидами. В некоторых воплощениях сегменты-мишени в области-мишени отделены друг от друга нуклеотидами в количестве, которое составляет примерно, составляет не более чем, составляет не более чем примерно 250, 200, 150, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 или 10 нуклеотидов на нуклеиновой кислоте-мишени или находится в диапазоне, определенном двумя из предыдущих значений. В некоторых воплощениях сегменты-мишени в области-мишени отделены друг от друга не более чем или не более чем примерно 5 нуклеотидами на нуклеиновой кислоте-мишени. В некоторых воплощениях сегменты-мишени являются смежными. Предусмотрены области-мишени, определенные диапазоном, имеющим начальную нуклеиновую кислоту, то есть любой из 5'-сайтов-мишеней или 3'-сайтов-мишеней, перечисленных в данном документе.

Подходящие сегменты-мишени могут находиться в 5'-UTR, кодирующей области, 3'-UTR, интроне, экзоне или экзон-интронном сочленении. Сегменты-мишени, содержащие старт-кодон или стоп-кодон, также являются подходящими сегментами-мишенями. Подходящий сегмент-мишень может специфически исключать некоторую структурно определенную область, такую как старт-кодон или стоп-кодон.

Определение подходящих сегментов-мишеней может включать сравнение последовательности нуклеиновой кислоты-мишени с другими последовательностями по всему геному. Например, алгоритм BLAST может быть использован для идентификации областей сходства у разных нуклеиновых кислот. Это сравнение может предотвращать выбор последовательностей антисмысловых соединений, которые могут гибридизоваться неспецифическим образом с последовательностями, иными чем выбранная нуклеиновая кислота-мишень (т.е. нецелевыми или не являющимися мишенью последовательностями).

Может иметь место варьирование активности (например определяемое по процентному снижению уровней нуклеиновой кислоты-мишени) антисмысловых соединений в активной области-мишени. В некоторых воплощениях снижение уровней мРНК STAT3 является показателем ингибирования экспрессии STAT3. Снижение уровней белка STAT3 также является показателем ингибирования экспрессии мРНК-мишени. Дополнительно, фенотипические изменения являются показателем ингибирования экспрессии STAT3. В некоторых воплощениях снижение клеточного роста, снижение роста опухоли и сокращение объема опухоли могут быть показателями ингибирования экспрессии STAT3. В некоторых воплощениях ослабление симптомов,

ассоциированных с раком, может служить показателем ингибирования экспрессии STAT3. В некоторых воплощениях снижение кахексии является показателем ингибирования экспрессии STAT3. В некоторых воплощениях снижение уровней раковых маркеров может быть показателем ингибирования экспрессии STAT3.

#### 5 Гибридизация

В некоторых воплощениях гибридизация происходит между антисмысловым соединением, раскрытым в данном документе, и нуклеиновой кислотой STAT3. Самый распространенный механизм гибридизации включает в себя связывание посредством водородной связи (например, связывания посредством водородной связи по Уотсону-Крику (Watson-Crick), по Хугстину (Hoogsteen) или с образованием обратных хугстиновских пар оснований) между комплементарными нуклеосо основаниями молекул нуклеиновых кислот.

Гибридизация может происходить в различных условиях. Жесткие условия зависят от последовательностей и определяются природой и композицией молекул нуклеиновых кислот, которые подвергаются гибридизации.

Методы определения, является ли последовательность специфически гибиридируемой с нуклеиновой кислотой-мишенью, известны в данной области. В некоторых воплощениях антисмысловые соединения, предложенные в данном документе, способны специфически гибиридизироваться с нуклеиновой кислотой STAT3.

#### 20 Комплементарность

Антисмысловое соединение и нуклеиновая кислота-мишень комплементарны друг другу, когда достаточное количество нуклеосо оснований антисмыслового соединения могут образовывать водородную связь с соответствующими нуклеотидными основаниями нуклеиновой кислоты-мишени, чтобы имел место желаемый эффект (например, антисмысловое ингибирование нуклеиновой кислоты-мишени, такой как нуклеиновая кислота STAT3).

Некомплементарные нуклеосо основания между антисмысловым соединением и нуклеиновой кислотой STAT3 могут быть допустимы при условии, что антисмысловое соединение остается способным специфически гибиридизироваться с нуклеиновой кислотой-мишенью. Более того, антисмысловое соединение может гибиридизироваться по одному или более сегментам нуклеиновой кислоты STAT3, чтобы промежуточные или граничащие сегменты не вовлекались в событие гибридизации (например, петлевая структура, ошибочное спаривание оснований или шпилечная структура).

В некоторых воплощениях антисмысловые соединения, предложенные в данном документе, или их конкретно указанный участок, являются или являются по меньшей мере на 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% комплементарными нуклеиновой кислоте STAT3, области-мишени, сегменту-мишени или конкретно указанному их участку. Процент комплементарности антисмыслового соединения с нуклеиновой кислотой-мишенью может быть определен рутинными методами.

Например, антисмысловое соединение, в котором 18 из 20 нуклеосо оснований антисмыслового соединения комплементарны области-мишени и, следовательно, могут специфически гибиридизироваться, будет иметь 90-процентную комплементарность. В этом примере остальные некомплементарные нуклеосо основания могут быть сгруппированы или рассредоточены с комплементарными нуклеотидными основаниями и необязательно будут смежными друг с другом или с комплементарными нуклеотидными основаниями. Как таковое, антисмысловое соединение длиной 18 нуклеосо оснований, имеющее четыре некомплементарных нуклеосо основания, которые

фланкированы двумя областями полной комплементарности с нуклеиновой кислотой-мишенью, будет иметь 77,8%-ную общую комплементарность с нуклеиновой кислотой-мишенью и поэтому входит в объем настоящего изобретения. Процент комплементарности антисмыслового соединения с областью нуклеиновой кислоты-мишени может быть определен рутинно с использованием программных продуктов BLAST (средства поиска основного локального выравнивания) и программных продуктов PowerBLAST, известных в данной области (Altschul et al., J. Mol. Biol., 1990, 215, 403-410; Zhang and Madden, Genome Res., 1997, 7, 649-656). Процент гомологии, идентичность или комплементарность последовательностей могут быть определены, например, с помощью программы Gap (Wisconsin Sequence Analysis Package, Version 8 for Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, Madison Wis.), используя установки по умолчанию, в которых используется алгоритм Смита (Smith) и Уотермана (Waterman) (Adv. Appl. Math., 1981, 2, 482-489).

В некоторых воплощениях антисмысловые соединения, предложенные в данном документе, или их конкретные участки, полностью комплементарны (т.е. на 100% комплементарны) нуклеиновой кислоте-мишени или ее конкретному участку. Например, антисмысловое соединение может быть полностью комплементарным нуклеиновой кислоте STAT3 или ее области-мишени, или сегменту-мишени, или последовательности-мишени. В данном документе "полностью комплементарный" означает, что каждое нуклеосооснование антисмыслового соединения способно к точному спариванию оснований с соответствующими нуклеотидными основаниями нуклеиновой кислоты-мишени. Например, антисмысловое соединение из 20 нуклеосооснований полностью комплементарно последовательности-мишени длиной в 400 нуклеосооснований, поскольку имеется соответствующий участок нуклеиновой кислоты-мишени из 20 нуклеосооснований, который является полностью комплементарным антисмысловому соединению. Полностью комплементарный может быть также использован при упоминании конкретного участка первой и/или второй нуклеиновой кислоты. Например, участок из 20 нуклеосооснований антисмыслового соединения из 30 нуклеосооснований может быть "полностью комплементарным" последовательности-мишени, длина которой составляет 400 нуклеосооснований. Участок из 20 нуклеосооснований олигонуклеотида из 30 нуклеосооснований может быть полностью комплементарным последовательности-мишени, если последовательность-мишень имеет соответствующий участок из 20 нуклеосооснований, где каждое нуклеосооснование комплементарно участку из 20 нуклеосооснований антисмыслового соединения. В то же время, полное антисмысловое соединение из 30 нуклеосооснований может быть или не быть полностью комплементарным последовательности-мишени в зависимости от того, являются ли остальные 10 нуклеосооснований антисмыслового соединения также комплементарными последовательности-мишени.

Местоположением некомплементарного нуклеосооснования может быть 5'-конец или 3'-конец антисмыслового соединения. Альтернативно, некомплементарное нуклеосооснование или нуклеосооснования могут находиться во внутреннем положении антисмыслового соединения. Когда присутствуют два или более некомплементарных нуклеосооснований, тогда они могут быть смежными (т.е. связанными) или несмежными. В одном воплощении некомплементарное нуклеосооснование расположено в сегменте "крыле" гэтмерного антисмыслового олигонуклеотида.

В некоторых воплощениях антисмысловые соединения длиной вплоть до 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 нуклеосооснований содержат не более 4, не более 3, не более 2 или не более 1 некомплементарного(ых) нуклеотидное(ых) основания(й) по отношению

к нуклеиновой кислоте-мишени, такой как нуклеиновая кислота STAT3, или ее конкретному участку.

В некоторых воплощениях антисмысловые соединения длиной вплоть до 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 нуклеоснований содержат не более 6, не более 5, не более 4, не более 3, не более 2 или не более 1 некомплементарного(ых) нуклеоснования(й) по отношению к нуклеиновой кислоте-мишени, такой как нуклеиновая кислота STAT3, или ее конкретному участку.

Предложенные антисмысловые соединения также включают те антисмысловые соединения, которые комплементарны участку нуклеиновой кислоты-мишени. В данном документе "участок" относится к определенному количеству смежных (т.е. связанных) нуклеоснований в области или сегменте нуклеиновой кислоты-мишени. "Участок" может также относиться к определенному количеству смежных нуклеоснований антисмыслового соединения. В некоторых воплощениях антисмысловые соединения комплементарны участку сегмента-мишени из по меньшей мере 8 нуклеоснований. В некоторых воплощениях антисмысловые соединения комплементарны участку сегмента-мишени из 9 нуклеоснований. В некоторых воплощениях антисмысловые соединения комплементарны участку сегмента-мишени из 10 нуклеоснований. В некоторых воплощениях антисмысловые соединения комплементарны участку сегмента-мишени из 11 нуклеоснований. В некоторых воплощениях антисмысловые соединения комплементарны участку сегмента-мишени из 12 нуклеоснований. В некоторых воплощениях антисмысловые соединения комплементарны участку сегмента-мишени из 13 нуклеоснований. В некоторых воплощениях антисмысловые соединения комплементарны участку сегмента-мишени из 14 нуклеоснований. В некоторых воплощениях антисмысловые соединения комплементарны участку сегмента-мишени из 15 нуклеоснований. Предусмотрены также антисмысловые соединения, которые комплементарны участку сегмента-мишени из по меньшей мере 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более нуклеоснований или в диапазоне любых двух из этих значений.

#### Идентичность

Антисмысловые соединения, предложенные в данном документе, могут также иметь определенный процент идентичности с конкретной нуклеотидной последовательностью, SEQ ID NO, или соединением, обозначенным конкретным ISIS номером, или ее(его) участком. В данном документе антисмысловое соединение является идентичным последовательности, раскрытой в данном документе, если оно имеет такую же способность к спариванию нуклеоснований. Например, РНК, которая содержит урацил вместо тимидина в раскрытой последовательности ДНК, будет считаться идентичной последовательности ДНК, поскольку оба урацил и тимидин спариваются с аденином. Укороченные и удлиненные версии антисмысловых соединений, описанных в данном документе, а также соединения, имеющие неидентичные основания относительно антисмысловых соединений, предложенных в данном документе, также предусмотрены. Неидентичные основания могут быть граничащими друг с другом или могут быть рассредоточены по антисмысловому соединению. Процент идентичности антисмыслового соединения вычисляют по количеству оснований, которые имеют идентичное спаривание оснований относительно последовательности, с которой его сравнивают.

В некоторых воплощениях антисмысловые соединения или их участки по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичны одному или более антисмысловым соединениям или SEQ ID NO или их участкам, раскрытым в

данном документе.

В некоторых воплощениях участок антисмыслового соединения сравнивают с участком равной длины нуклеиновой кислоты-мишени. В некоторых воплощениях участок из 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 нуклеоснований сравнивают с участком равной длины нуклеиновой кислоты-мишени.

В некоторых воплощениях участок антисмыслового олигонуклеотида сравнивают с участком равной длины нуклеиновой кислоты-мишени. В некоторых воплощениях участок из 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 нуклеоснований сравнивают с участком равной длины нуклеиновой кислоты-мишени.

#### Модификации

Нуклеозид представляет собой комбинацию основание-сахар. Нуклеоснование (также известное как основание) как участок нуклеозида в норме представляет собой группировку гетероциклического основания. Нуклеотиды являются нуклеозидами, которые дополнительно содержат фосфатную группу, ковалентно связанную с сахарным участком нуклеозида. Для тех нуклеозидов, которые содержат пентофуранозильный сахар, фосфатная группа может быть связана с 2'-, 3'- или 5'-гидроксильной группой сахара. Олигонуклеотиды образуются посредством ковалентной связи граничащих друг с другом нуклеозидов с образованием линейного полимерного олигонуклеотида. В структуре олигонуклеотида фосфатные группы обычно называют образующими межнуклеозидные связи олигонуклеотида.

Модификации антисмысловых соединений охватывают замещения или замены межнуклеозидных связей, сахарных группировок или нуклеоснований.

Модифицированные антисмысловые соединения часто являются предпочтительными по сравнению с нативными формами благодаря желаемым свойствам, таким как, например, усиленный клеточный захват, повышенная аффинность к нуклеиновой кислоте-мишени, повышенная устойчивость в присутствии нуклеаз или повышенная ингибирующая активность.

Химически модифицированные нуклеозиды можно также использовать для увеличения аффинности связывания укороченного или усеченного антисмыслового олигонуклеотида с являющейся его мишенью нуклеиновой кислотой. Следовательно, сравнимые результаты часто могут достигаться с более короткими антисмысловыми соединениями, которые имеют такие химически модифицированные нуклеозиды.

#### Модифицированные межнуклеозидные связи

Встречающейся в природе межнуклеозидной связью РНК и ДНК является 3'-5' фосфодиэфирная связь. Антисмысловые соединения, имеющие одну или более модифицированных, т.е. не встречающихся в природе, межнуклеозидных связей, чаще выбирают по сравнению с антисмысловыми соединениями, имеющими встречающиеся в природе межнуклеозидные связи, благодаря желаемым свойствам, таким как, например, усиленный клеточный захват, повышенная аффинность к нуклеиновой кислоте-мишени, повышенная устойчивость в присутствии нуклеаз.

Олигонуклеотиды, имеющие модифицированные межнуклеозидные связи, содержат межнуклеозидные связи, которые сохраняют атом фосфора, а также межнуклеозидные связи, которые не имеют атома фосфора. Репрезентативные фосфорсодержащие межнуклеозидные связи включают, без ограничения, фосфодиэфиры, фосфотриэфиры, метилфосфонаты, фосфорамидаты и фосфоротиоаты. Способы получения фосфорсодержащих и не содержащих фосфор связей общеизвестны.

В некоторых воплощениях антисмысловые соединения, направленно воздействующие на нуклеиновую кислоту STAT3, содержат одну или более модифицированных

межнуклеозидных связей. В некоторых воплощениях модифицированные межнуклеозидные связи являются фосфоротиоатными связями. В некоторых воплощениях каждая межнуклеозидная связь антисмыслового соединения представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь.

#### 5 Модифицированные сахарные группировки

Предложенные антисмысловые соединения возможно могут содержать один или более нуклеозидов с модифицированной сахарной группой. Такие нуклеозиды с модифицированным сахаром могут наделять антисмысловое соединение повышенной устойчивостью к нуклеазам, повышенной аффинностью связывания или каким-либо  
10 другим полезным биологическим свойством. В некоторых воплощениях нуклеозиды содержат химически модифицированные рибофуранозные кольцевые группировки. Примеры химических модификаций рибофуранозных колец включают, без ограничения, присоединение групп-заместителей (включая 5'- и 2'-заместители, образующие мостик негеминальных кольцевых атомов с образованием бициклических нуклеиновых кислот  
15 (BNA), замена рибозильного кольцевого атома кислорода атомом S, N(R) или C(R<sub>1</sub>)(R<sub>2</sub>) (каждый из R, R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> независимо представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкил или защитную группу) и их комбинации. Примеры химически модифицированных сахаров включают 2'-F-5'-метил-замещенный нуклеозид (смотри РСТ Международную заявку WO 2008/  
101157, опубликованную 8/21/08, в отношении других раскрытых 5',2'-бис-замещенных  
20 нуклеозидов), замену атома кислорода рибозильного кольца атомом S с дополнительным замещением в положении 2' (смотри опубликованную заявку на патент США US 2005-0130923, опубликованную 16 июня 2005) или, альтернативно, 5'-замещение BNA (смотри РСТ Международную заявку WO 2007/134181, опубликованную 11/22/07, где LNA  
25 замещена, например, 5'-метильной или 5-винильной группой).

Примеры нуклеозидов, имеющих модифицированные сахарные группировки, включают, без ограничения, нуклеозиды, содержащие группы-заместители 5'-винил, 5'-метил (R или S), 4'-S, 2'-F, 2'-OCH<sub>3</sub>, 2'-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 2'-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F и 2'-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.  
Заместитель в положении 2' может быть также выбран из аллила, amino, азидо, тио,  
30 O-аллила, O-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкила, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>F, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-N(R<sub>m</sub>)(R<sub>n</sub>), O-CH<sub>2</sub>-C(=O)-N(R<sub>m</sub>)(R<sub>n</sub>) и O-CH<sub>2</sub>-C(=O)-N(R<sub>1</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(R<sub>m</sub>)(R<sub>n</sub>), где каждый из R<sub>1</sub>, R<sub>m</sub> и R<sub>n</sub> независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкил.

В данном документе "бициклические нуклеозиды" относятся к модифицированным нуклеозидам, содержащим бициклическую сахарную группировку. Примеры  
35 бициклических нуклеозидов включают, без ограничения, нуклеозиды, содержащие мостик между 4'- и 2'-атомами рибозильного кольца. В некоторых воплощениях антисмысловые соединения, предложенные в данном документе, включают один или более бициклических нуклеозидов, содержащих мостик 4'-2'. Примеры таких 4'-2'-  
40 мостиков бициклических нуклеозидов включают, без ограничения, мостики одной из формул: 4'-(CH<sub>2</sub>)-O-2' (LNA); 4'-(CH<sub>2</sub>)-S-2'; 4'-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-2' (ENA); 4'-CH(CH<sub>3</sub>)-O-2' и 4'-CH(CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)-O-2' и их аналоги (смотри патент США 7399845, выданный 15 июля 2008 года); 4'-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)-O-2' и его аналоги (смотри публикацию РСТ Международной  
45 заявки WO/2009/006478, дата публикации 8 января 2009 года); 4'-CH<sub>2</sub>-N(OCH<sub>3</sub>)-2' и его аналоги (смотри публикацию РСТ Международной заявки WO/2008/150729, дата публикации 11 декабря 2008 года); 4'-CH<sub>2</sub>-O-N(CH<sub>3</sub>)-2' (смотри публикацию заявки на патент США US 2004-0171570, дата публикации 2 сентября 2004 года); 4'-CH<sub>2</sub>-N(R)-O-

2', где R представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкил или защитную группу (смотри патент США 7427672, выданный 23 сентября 2008 года); 4'-CH<sub>2</sub>-C(H)(CH<sub>3</sub>)-2' (смотри Chattopadhyaya et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134); и 4'-CH<sub>2</sub>-C(=CH<sub>2</sub>)-2' и его аналоги (смотри публикацию РСТ Международной заявки WO 2008/154401, дата публикации 8 декабря 2008 года). Смотри также, например: Singh et al., Chem. Commun., 1998, 4, 455-456; Koshkin et al., Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630; Wahlestedt et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2000, 97, 5633-5638; Kumar et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222; Singh et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039; Srivastava et al., J. Am. Chem. Soc., 129(26) 8362-8379 (Jul. 4, 2007); Elayadi et al., Curr. Opinion Invens. Drugs, 2001, 2, 558-561; Braasch et al., Chem. Biol., 2001, 8, 1-7; Orum et al., Curr. Opinion Mol. Ther., 2001, 3, 239-243; патенты США №№6670461, 7053207, 6268490, 6770748, 6794499, 7034133, 6525191, 7399845; публикации РСТ Международных заявок WO 2004/106356, WO 94/14226, WO 2005/021570 и WO 2007/134181; патентные публикации США №№US 2004/0171570, US 2007/0287831 и US 2008/0039618; и патенты США серийные номера 12/129,154, 60/989,574, 61/026,995, 61/026,998, 61/056,564, 61/086,231, 61/097,787 и 61/099,844; и РСТ Международные заявки №№РСТ/US 2008/064591, РСТ/US 2008/066154 и РСТ/US 2008/068922. Каждый из вышеупомянутых бициклических нуклеозидов может быть получен имеющим одну или более стереохимических конфигураций сахара, включая, например, α-L-рибофуранозу и β-D-рибофуранозу (смотри РСТ международную заявку РСТ/DK 98/00393, опубликованную 25 марта 1999 года как WO 99/14226).

В некоторых воплощениях бициклические сахарные группировки ВНА нуклеозидов включают, без ограничения, соединения, имеющие по меньшей мере один мостик между положением 4' и положением 2' пентофуранозильной сахарной группировки, где такой мостик независимо содержит 1 или от 2 до 4 связанных групп, независимо выбранных из  $-[C(R_a)(R_b)]_n-$ ,  $-C(R_a)=C(R_b)$ ,  $-C(R_a)=N-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-C(=NR_a)-$ ,  $-C(=S)-$ ,  $-O-$ ,  $-Si(R_a)_2-$ ,  $-S(=O)_x-$  и  $-N(R_a)-$ ;

где:

x равно 0, 1 или 2;

n равно 1, 2, 3 или 4;

каждый из R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> независимо представляет собой H, защитную группу, гидроксил, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкил, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкенил, замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкинил, замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкинил, C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>арил, замещенный C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>арил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, гетероарил, замещенный гетероарил, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> алициклический радикал, замещенный C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> алициклический радикал, галоген, OJ<sub>1</sub>, NJ<sub>1</sub>J<sub>2</sub>, SJ<sub>1</sub>, N<sub>3</sub>, COOJ<sub>1</sub>, ацил (C(=O)-H), замещенный ацил, CN, сульфонил (S(=O)<sub>2</sub>-J<sub>1</sub>), или сульфоксил (S(=O)-J<sub>1</sub>); и

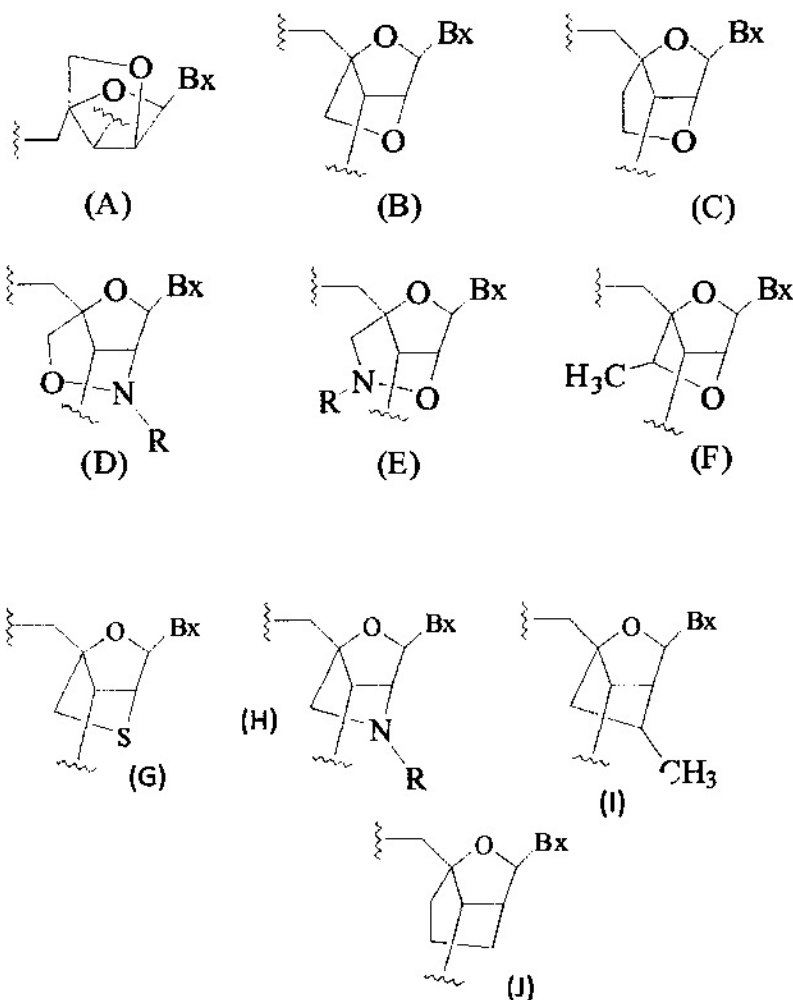
каждый из J<sub>1</sub> и J<sub>2</sub> независимо представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкил, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкенил, замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкинил, замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкинил, C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>арил, замещенный C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>арил, ацил (C(=O)-H), замещенный ацил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>аминоалкил, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>аминоалкил или защитную группу.

В некоторых воплощениях мостик бициклической сахарной группировки представляет собой  $-[C(R_a)(R_b)]_n-$ ,  $-[C(R_a)(R_b)]_n-O-$ ,  $-C(R_aR_b)-N(R)-O-$  или  $-C(R_aR_b)-O-N(R)-$ . В некоторых воплощениях мостик представляет собой 4'-CH<sub>2</sub>-2', 4'-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-2', 4'-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-2', 4'-CH<sub>2</sub>-O-

2', 4'-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-2', 4'-CH<sub>2</sub>-O-N(R)-2' и 4'-CH<sub>2</sub>-N(R)-O-2'-, где каждый R независимо представляет собой H, защитную группу или C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкил.

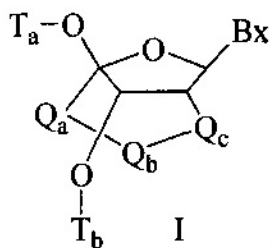
В некоторых воплощениях бициклические нуклеозиды дополнительно охарактеризованы изомерной конфигурацией. Например, нуклеозид, содержащий мостик 4'-2' метилен-окси, может быть в α-L конфигурации или в β-D конфигурации. Ранее β-L-метиленокси (4'-CH<sub>2</sub>-O-2') BNA были введены в антисмысловые олигонуклеотиды, которые показали антисмысловую активность (Frieden et al., *Nucleic Acids Research*, 2003, 21, 6365-6372).

В некоторых воплощениях бициклические нуклеозиды включают, без ограничения, (A) α-L-метиленокси (4'-CH<sub>2</sub>-O-2') BNA, (B) β-D-метиленокси (4'-CH<sub>2</sub>-O-2') BNA, (C) этиленокси (4'-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-2') BNA, (D) аминоокси (4'-CH<sub>2</sub>-O-N(R)-2') BNA, (E) оксиамино (4'-CH<sub>2</sub>-N(R)-O-2') BNA, (F) метил(метиленокси) (4'-CH(CH<sub>3</sub>)-O-2') BNA, (G) метилен-тио (4'-CH<sub>2</sub>-S-2') BNA, (H) метилен-амино (4'-CH<sub>2</sub>-N(R)-2') BNA, (I) метил-карбоциклическая (4'-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-2') BNA и (J) пропилен-карбоциклическая (4'-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-2') BNA, которые изображены ниже.



где Bx представляет собой группировку основания, и R независимо представляет собой H, защитную группу, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкокси.

В некоторых воплощениях предложены бициклические нуклеозиды, имеющие формулу I:



где:

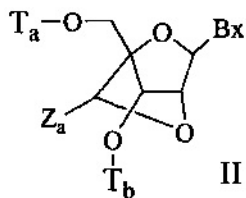
Vx представляет собой группировку гетероциклического основания;

-Q<sub>a</sub>-Q<sub>b</sub>-Q<sub>c</sub>- представляет собой -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>c</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -C(=O)-N(R<sub>c</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-N(R<sub>c</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>c</sub>)-O- или -N(R<sub>c</sub>)-O-CH<sub>2</sub>;

R<sub>c</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкил или защитную группу аминогруппы; и

каждый из T<sub>a</sub> и T<sub>b</sub> независимо представляет собой H, защитную группу гидроксила, конъюгированную группу, реакционноспособную фосфорную группу, фосфорную группировку или ковалентное присоединение к среде-носителю.

В некоторых воплощениях предложены бициклические нуклеозиды, имеющие формулу II:



где:

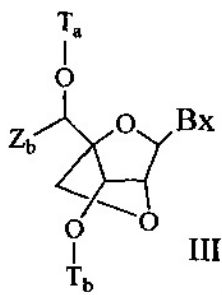
Vx представляет собой группировку гетероциклического основания;

каждый из T<sub>a</sub> и T<sub>b</sub> независимо представляет собой H, защитную группу гидроксила, конъюгированную группу, реакционноспособную фосфорную группу, фосфорную группировку или ковалентное присоединение к среде-носителю.

Z<sub>a</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, ацил, замещенный ацил, замещенный амид, тиол или замещенный тио.

В одном воплощении каждая из замещенных групп независимо является моно- или поли-замещенной группами-заместителями, независимо выбранными из галогена, оксо, гидроксила, OJ<sub>c</sub>, NJ<sub>c</sub>J<sub>d</sub>, SJ<sub>c</sub>, N<sub>3</sub>, OC(=X)J<sub>c</sub> и NJ<sub>c</sub>C(=X)NJ<sub>c</sub>J<sub>d</sub>, где каждый из J<sub>c</sub>, J<sub>d</sub> и J<sub>e</sub> независимо представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, и X представляет собой O или NJ<sub>c</sub>.

В некоторых воплощениях предложены бициклические нуклеозиды, имеющие формулу III:



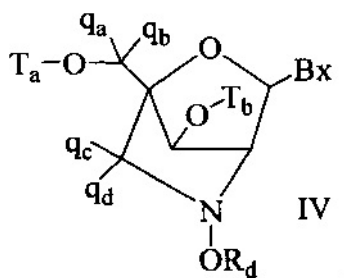
где:

Vx представляет собой группировку гетероциклического основания;

каждый из T<sub>a</sub> и T<sub>b</sub> независимо представляет собой H, защитную группу гидроксила, конъюгированную группу, реакционноспособную фосфорную группу, фосфорную группировку или ковалентное присоединение к среде-носителю.

Z<sub>b</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил или замещенный ацил (C(=O)-).

В некоторых воплощениях предложены бициклические нуклеозиды, имеющие формулу IV:



где:

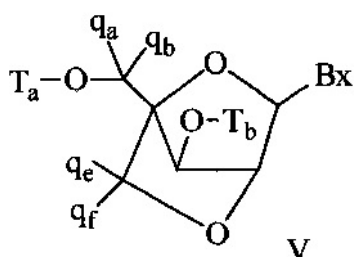
Vx представляет собой группировку гетероциклического основания;

каждый из T<sub>a</sub> и T<sub>b</sub> независимо представляет собой H, защитную группу гидроксила, конъюгированную группу, реакционноспособную фосфорную группу, фосфорную группировку или ковалентное присоединение к среде-носителю.

R<sub>d</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил или замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил;

каждый из q<sub>a</sub>, q<sub>b</sub>, q<sub>c</sub> и q<sub>d</sub> независимо представляет собой H, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил или замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксил, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксил, ацил, замещенный ацил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>аминоалкил или замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>аминоалкил.

В некоторых воплощениях предложены бициклические нуклеозиды, имеющие формулу V:



где:

Vx представляет собой группировку гетероциклического основания;

каждый из T<sub>a</sub> и T<sub>b</sub> независимо представляет собой H, защитную группу гидроксила, конъюгированную группу, реакционноспособную фосфорную группу, фосфорную группировку или ковалентное присоединение к среде-носителю.

каждый из q<sub>a</sub>, q<sub>b</sub>, q<sub>e</sub> и q<sub>f</sub> независимо, представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкил, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкенил, замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкенил,

$C_2-C_{12}$ алкинил, замещенный  $C_2-C_{12}$ алкинил,  $C_1-C_{12}$ алкокси, замещенный  $C_1-C_{12}$ алкокси,  $OJ_j$ ,  $SJ_j$ ,  $SOJ_j$ ,  $SO_2J_j$ ,  $NJ_jJ_k$ ,  $N_3$ ,  $CN$ ,  $C(=O)OJ_j$ ,  $C(=O)NJ_jJ_k$ ,  $C(=O)J_j$ ,  $O-C(=O)NJ_jJ_k$ ,  $N(H)C(=NH)NJ_jJ_k$ ,  $N(H)C(=O)NJ_jJ_k$  или  $N(H)C(=S)NJ_jJ_k$ ;

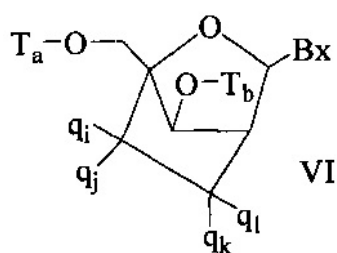
или  $q_e$  и  $q_f$  вместе представляют собой  $=C(q_g)(q_h)$ ;

каждый из  $q_g$  и  $q_h$  независимо представляет собой H, галоген,  $C_1-C_{12}$ алкил или замещенный  $C_1-C_{12}$ алкил.

Синтез и получение метиленокси (4'- $CH_2$ -O-2') BNA мономеров аденина, цитозина, гуанина, 5-метил-цитозина, тимина и урацила вместе с их олигомеризацией и свойства распознавания нуклеиновых кислот описаны в Koshkin et al., *Tetrahedron*, 1998, 54, 3607-3630. Бициклические нуклеиновые кислоты (BNA) и их получение описаны также в WO 98/39352 и WO 99/14226.

Аналоги метиленокси (4'- $CH_2$ -O-2') BNA и 2'-тио-BNA также были получены (Kumar et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8, 2219-2222). Получение "закрытых" нуклеозидных аналогов, содержащих олигодезоксирибонуклеотидные дуплексы в качестве субстратов для полимераз нуклеиновых кислот, также были описаны (Wengel et al., WO 99/14226). Кроме того, синтез 2'-амино-BNA, нового конформационно ограниченного высокоаффинного олигонуклеотидного аналога был описан в данной области (Singh et al., *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 10035-10039). Помимо этого, 2'-амино- и 2'-метиламино-BNA были получены, и о термостабильности их дуплексов с комплементарными РНК и ДНК цепями сообщалось ранее.

В некоторых воплощениях предложены бициклические нуклеозиды, имеющие формулу VI:



где:

$Bx$  представляет собой группировку гетероциклического основания;

каждый из  $T_a$  и  $T_b$  независимо представляет собой H, защитную группу гидроксила, конъюгированную группу, реакционноспособную фосфорную группу, фосфорную группировку или ковалентное присоединение к среде-носителю.

каждый из  $q_i$ ,  $q_j$ ,  $q_k$  и  $q_l$  независимо представляет собой H, галоген,  $C_1-C_{12}$ алкил, замещенный  $C_1-C_{12}$ алкил,  $C_2-C_{12}$ алкенил, замещенный  $C_2-C_{12}$ алкенил,  $C_2-C_{12}$ алкинил, замещенный  $C_2-C_{12}$ алкинил,  $C_1-C_{12}$ алкоксил, замещенный  $C_1-C_{12}$ алкоксил,  $OJ_j$ ,  $SJ_j$ ,  $SOJ_j$ ,  $SO_2J_j$ ,  $NJ_jJ_k$ ,  $N_3$ ,  $CN$ ,  $C(=O)OJ_j$ ,  $C(=O)NJ_jJ_k$ ,  $C(=O)J_j$ ,  $O-C(=O)NJ_jJ_k$ ,  $N(H)C(=NH)NJ_jJ_k$ ,  $N(H)C(=O)NJ_jJ_k$  или  $N(H)C(=S)NJ_jJ_k$ ; и

$q_i$  и  $q_j$  или  $q_l$  и  $q_k$  вместе представляют собой  $=C(q_g)(q_h)$ , где каждый из  $q_g$  и  $q_h$  независимо представляет собой H, галоген,  $C_1-C_{12}$ алкил или замещенный  $C_1-C_{12}$ алкил.

Был описан один карбоциклический бициклический нуклеозид, имеющий мостик 4'-( $CH_2$ )<sub>3</sub>-2' и алкенильный аналог мостик 4'- $CH=CH-CH_2$ -2' (смотри Freier et al., *Nucleic Acids Research*, 1997, 25(22), 4429-4443, и Albaek et al., *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 7731-7740).

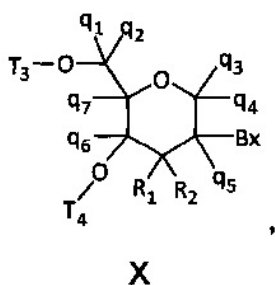
Синтез и получение карбоциклических бициклических нуклеозидов вместе с их олигомеризацией и биохимическими исследованиями также были описаны (Srivastava et al., J. Am. Chem. Soc, 2007, 129(26), 8362-8379).

В данном документе "4'-2' бициклический нуклеозид" или "от 4' к 2' бициклический нуклеозид" относится к бициклическому нуклеозиду, содержащему фуранозное кольцо, содержащее мостик, соединяющий 2'-атом углерода и 4'-атом углерода.

В данном документе "моноциклические нуклеозиды" относятся к нуклеозидам, содержащим модифицированные сахарные группировки, которые не являются бициклическими сахарными группировками. В некоторых воплощениях сахарная группировка или аналог сахарной группировки нуклеозида могут быть модифицированы или замещены в любом положении.

В данном документе "2'-модифицированный сахар" означает фуранозильный сахар, модифицированный в положении 2'. В некоторых воплощениях такие модификации включают заместители, выбранные из заместителей, включающих, без ограничения, галогенид, замещенный и незамещенный алкокси, замещенный и незамещенный тиоалкил, замещенный и незамещенный аминоалкил, замещенный и незамещенный алкил, замещенный и незамещенный аллил и замещенный и незамещенный алкинил. В некоторых воплощениях 2'-модификации выбраны из заместителей, включающих, без ограничения,  $O[(CH_2)_nO]_mCH_3$ ,  $O(CH_2)_nNH_2$ ,  $O(CH_2)_nCH_3$ ,  $O(CH_2)_nF$ ,  $O(CH_2)_nONH_2$ ,  $OCH_2C(=O)N(H)CH_3$  и  $O(CH_2)_nON[(CH_2)_nCH_3]_2$ , где  $n$  и  $m$  означают число от 1 до примерно 10. Другие 2'-заместители могут быть также выбраны из  $C_1$ - $C_{12}$ алкила, замещенного алкила, алкенила, алкинила, алкарила, аралкила,  $O$ -алкарила или  $O$ -аралкила,  $SH$ ,  $SCH_3$ ,  $OCN$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $CN$ ,  $F$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $SOCH_3$ ,  $SO_2CH_3$ ,  $ONO_2$ ,  $NO_2$ ,  $N_3$ ,  $NH_2$ , гетероциклоалкила, гетероциклоалкарила, аминоалкиламино, полиалкиламино, замещенного силила, РНК-расщепляющей группы, репортерной группы, интеркалятора, группы для улучшения фармакокинетических свойств или группы для улучшения фармакодинамических свойств антисмыслового соединения и других заместителей, имеющих подобные свойства. В некоторых воплощениях модифицированные нуклеозиды содержат 2'-МОЕ боковую цепь (Baker et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 11944-12000). Такое 2'-МОЕ замещение было описано как обеспечивающее улучшенную аффинность связывания по сравнению с немодифицированными нуклеозидами и другими модифицированными нуклеозидами, такими как 2'- $O$ -метильные,  $-O$ -пропильные и  $-O$ -аминопропильные. Было показано также, что олигонуклеотиды, имеющие 2'-МОЕ заместитель, являются антисмысловыми ингибиторами экспрессии генов с многообещающими характеристиками для использования *in vivo* (Martin, Helv. Chim. Acta, 1995, 78, 486-504; Altmann et al., Chimia, 1996, 50, 168-176; Altmann et al., Biochem. Soc. Trans., 1996, 24, 630-637; и Altmann et al., Nucleosides Nucleotides, 1997, 16, 917-926).

В данном документе "модифицированный тетрагидропирановый нуклеозид" или "модифицированный ТНР нуклеозид" означает нуклеозид, имеющий шестичленный тетрагидропирановый "сахар", заменяющий пентофуранозильный остаток в нормальных нуклеозидах (суррогат сахара). Модифицированные ТНР нуклеозиды включают, без ограничения, те, которые упоминаются в данной области как гекситоловая нуклеиновая кислота (HNA), аниоловая нуклеиновая кислота (ANA), маннитоловая нуклеиновая кислота (MNA) (смотри Leumann, Bioorg. Med. Chem., 2002, 10, 841-854), фтор-HNA (F-HNA) или соединения, имеющие формулу X:



где независимо для каждого указанного по меньшей мере одного циклогексенильного  
10 аналога нуклеозида формулы X:

Bx представляет собой группировку гетероциклического основания;

каждый из T<sub>3</sub> и T<sub>4</sub> независимо представляет собой группу межнуклеозидной связи,  
связывающую тетрагидропирановый аналог нуклеозида с антисмысловым соединением,  
или один из T<sub>3</sub> и T<sub>4</sub> представляет собой группу межнуклеозидной связи, связывающую  
15 тетрагидропирановый аналог нуклеозида с антисмысловым соединением, а другой из  
T<sub>3</sub> и T<sub>4</sub> представляет собой H, защитную группу гидроксила, группу связанную  
конъюгированную группу или 5' или 3'-концевую группу; и

каждый из q<sub>1</sub>, q<sub>2</sub>, q<sub>3</sub>, q<sub>4</sub>, q<sub>5</sub>, q<sub>6</sub> и q<sub>7</sub> независимо представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил,  
20 замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил или  
замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил; и

один из R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> представляет собой водород, а другой выбран из галогена,  
замещенного или незамещенного алкокси, NJ<sub>1</sub>J<sub>2</sub>, SJ<sub>1</sub>, N<sub>3</sub>, OC(=X)J<sub>1</sub>, OC(=X)NJ<sub>1</sub>J<sub>2</sub>, NJ<sub>3</sub>C  
25 (=X)NJ<sub>1</sub>J<sub>2</sub> и CN, где X представляет собой O, S или NJ<sub>1</sub>, и каждый из J<sub>1</sub>, J<sub>2</sub> и J<sub>3</sub> независимо  
представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил.

В некоторых воплощениях предусмотрены модифицированные ТНР нуклеозиды  
формулы X, где каждый из q<sub>m</sub>, q<sub>n</sub>, q<sub>p</sub>, q<sub>r</sub>, q<sub>s</sub>, q<sub>t</sub> и q<sub>u</sub> представляет собой H. В некоторых  
30 воплощениях по меньшей мере один из q<sub>m</sub>, q<sub>n</sub>, q<sub>p</sub>, q<sub>r</sub>, q<sub>s</sub>, q<sub>t</sub> и q<sub>u</sub> является иным, чем H. В  
некоторых воплощениях по меньшей мере один из q<sub>m</sub>, q<sub>n</sub>, q<sub>p</sub>, q<sub>r</sub>, q<sub>s</sub>, q<sub>t</sub> и q<sub>u</sub> представляет  
собой метил. В некоторых воплощениях предусмотрены ТНР нуклеозиды формулы X,  
где один из R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> представляет собой F. В некоторых воплощениях R<sub>1</sub> представляет  
собой фтор, а R<sub>2</sub> представляет собой H, R<sub>1</sub> представляет собой метокси, а R<sub>2</sub> представляет  
35 собой H, и R<sub>1</sub> представляет собой метоксиэтокси, а R<sub>2</sub> представляет собой H.

В данном документе "2'-модифицированный" или "2'-замещенный" относится к  
нуклеозиду, содержащему сахар, содержащий заместитель в положении 2', иной чем H  
или OH. 2'-Модифицированные нуклеозиды включают, без ограничения, бициклические  
40 нуклеозиды, где мостик, соединяющий два атома углерода сахарного кольца, соединяет  
2'-углерод и другой углерод сахарного кольца; и нуклеозиды с немостиковыми 2'-  
заместителями, такими как аллил, amino, азидо, тио, O-аллил, O-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкил, -OCF<sub>3</sub>,  
O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, 2'-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-N(R<sub>m</sub>)(R<sub>n</sub>) или O-CH<sub>2</sub>-C(=O)-N(R<sub>m</sub>)(R<sub>n</sub>),  
где каждый из R<sub>m</sub> и R<sub>n</sub> независимо представляет собой H или замещенный или  
45 незамещенный C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкил. 2'-Модифицированные нуклеозиды дополнительно могут  
содержать другие модификации, например в положениях сахара и/или нуклеосахарина.

В данном документе "2-F" относится к нуклеозиду, содержащему сахар, содержащий  
группу фтора в положении 2' сахарного кольца.

В данном документе каждый из "2'-ОМе", или "2'-ОСН<sub>3</sub>", или "2'-О-метил" относится к нуклеозиду, содержащему сахар, содержащий группу -ОСН<sub>3</sub> в положении 2' сахарного кольца.

5 В данном документе "олигонуклеотид" относится к соединению, содержащему множество связанных нуклеозидов. В некоторых воплощениях один или более из множества нуклеозидов является модифицированным. В некоторых воплощениях олигонуклеотид содержит один или более рибонуклеозидов (РНК) и/или дезоксирибонуклеозидов (ДНК).

10 В данной области также известны многие другие бициклические и трициклические суррогатные сахарные кольцевые системы, которые могут быть использованы для модификации нуклеозидов для введения в антисмысловые соединения (смотри, например, обзорную статью Leumann, Bioorg. Med. Chem., 2002, 10, 841-854). Такие кольцевые системы могут подвергаться различным дополнительным замещениям для усиления активности.

15 Способы получения модифицированных сахаров известны специалистам в данной области.

В нуклеотидах, имеющих модифицированные сахарные группировки, группировки нуклеоснований (природные, модифицированные или их комбинации) поддерживаются для гибридизации с соответствующей нуклеиновой кислотой-мишенью.

20 В некоторых воплощениях антисмысловые соединения содержат один или более нуклеотидов, имеющих модифицированные сахарные группировки. В некоторых воплощениях модифицированной сахарной группировкой является 2'-МОЕ. В некоторых воплощениях 2'-МОЕ-модифицированные нуклеотиды расположены в гэммерном мотиве. В некоторых воплощениях модифицированной сахарной группировкой является бициклический нуклеотид, имеющий мостиковую группу (4'-СН(СН<sub>3</sub>)-О-2'). В некоторых воплощениях (4'-СН(СН<sub>3</sub>)-О-2')-модифицированные нуклеотиды расположены в "крыльях" гэммерного мотива.

Композиции и способы изготовления фармацевтических композиций

30 Антисмысловые олигонуклеотиды могут быть смешаны с фармацевтически приемлемыми активными или инертными веществами для изготовления фармацевтических композиций или препаратов. Композиции и способы изготовления фармацевтических композиций зависят от целого ряда критериев, включая, без ограничения, путь введения, степень заболевания или доза, которая предназначена для введения.

40 Антисмысловое соединение, направленно воздействующее на нуклеиновую кислоту STAT3, может быть использовано в фармацевтических композициях путем объединения антисмыслового соединения с подходящим фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем. Фармацевтически приемлемый разбавитель включает забуференный фосфатами физиологический раствор (PBS). PBS является разбавителем, подходящим для использования в композициях, которые доставляют парентерально. Соответственно, в одном воплощении в способах, описанных в данном документе, используется фармацевтическая композиция, содержащая антисмысловое соединение, направленно воздействующее на нуклеиновую кислоту STAT3, и фармацевтически приемлемый разбавитель. В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемым разбавителем является PBS. В некоторых воплощениях антисмысловое соединение представляет собой антисмысловой олигонуклеотид.

Фармацевтические композиции, содержащие антисмысловые соединения, охватывают

фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры или соли таких сложных эфиров или любой другой олигонуклеотид, который после введения животному, включая человека, способен образовывать (прямо или опосредованно) биологически активный метаболит или его остаток. Соответственно, например, изобретение также относится к фармацевтически приемлемым солям антисмысловых соединений, пролекарствам, фармацевтически приемлемым солям таких пролекарств и другим биологическим эквивалентам. Подходящие фармацевтически приемлемые соли включают, без ограничения, натриевые и калиевые соли.

Пролекарство может включать антисмысловые соединения с введенными по одному или обоим концам дополнительными нуклеозидами, которые отщепляются эндогенными нуклеазами в организме с образованием активного антисмыслового соединения.

#### Конъюгированные антисмысловые соединения

Антисмысловые соединения могут быть ковалентно связаны с одной(им) или более группировками или конъюгатами, которые усиливают активность, клеточное распределение или клеточный захват полученных антисмысловых олигонуклеотидов. Типичные конъюгированные группы включают холестериновые группировки и липидные группировки. Дополнительные конъюгированные группы включают углеводы, фосфолипиды, биотин, феназин, фолат, фенантридин, антрахинон, акридин, флуоресцеины, родамины, кумарины и красители.

Антисмысловые соединения могут быть модифицированы также, чтобы иметь одну или более стабилизирующих групп, которые обычно присоединены к одному или обоим концам антисмысловых соединений для усиления свойств, таких как, например, устойчивость к нуклеазам. В число стабилизирующих групп входят кэп-структуры. Эти концевые модификации защищают антисмысловое соединение, имеющее концевую нуклеиновую кислоту, от расщепления эндонуклеазами и могут улучшать доставку в клетку и/или локализацию в клетке. Кэп может присутствовать на 5'-конце (5'-кэп) или на 3'-конце (3'-кэп) или может присутствовать на обоих концах. Кэп-структуры общеизвестны в данной области и включают, например, инвертированные лишённые азотистых оснований дезокси кэпы. Дополнительно, 3'- и 5'-стабилизирующие группы, которые могут быть использованы для кэпирования одного или обоих концов антисмыслового соединения с целью придания устойчивости к нуклеазам, включают группы, которые раскрыты в WO 03/004602, опубликованной 16 января 2003 года.

#### Некоторые антисмысловые соединения

В некоторых воплощениях антисмысловые соединения, полезные для лечения В-клеточной лимфомы в дозах и режимах дозирования, описанных выше, включают любые антисмысловые олигонуклеотиды, описанные в WO 2012/135736, полное содержание которой включено в данное описание посредством ссылки. Примеры антисмысловых соединений, описанных в WO 2012/135736, подходящих для лечения В-клеточной лимфомы, включают, без ограничения, те, которые описаны в Таблицах 1 и 2, приведенных ниже.

Таблица 1

сEt и MOE химерные антисмысловые олигонуклеотиды, направленно  
воздействующие на STAT3 (SEQ ID NO: 1)

ISIS NO	Сайт инициации человека	Стоп-сайт человека	Последовательность	Мотив	"Крыло", химия	SEQ ID NO
481355	322	337	ACTGCCGCAGCTCCAT	3-10-3	сEt	3
481597	731	744	GAGATTCTCTACCA	2-10-2	сEt	4
481374	788	803	AGATCTTGCATGTCTC	3-10-3	сEt	5
481390	1305	1320	ATAATTCAACTCAGGG	3-10-3	сEt	6
481420	1948	1963	ACTTTTTCAACAAGGTC	3-10-3	сEt	7
481431	2206	2221	CCATGATCTTATAGCC	3-10-3	сEt	8
481453	2681	2696	GATAGCAGAAGTAGGA	3-10-3	сEt	9
481463	3001	3016	CAAGGTAAAAAGTGC	3-10-3	сEt	10
481688	3002	3015	AAGGTAAAAAGTG	2-10-2	сEt	11
481464	3016	3031	CTATTTGGATGTCAGC	3-10-3	сEt	12
481689	3017	3030	TATTTGGATGTCAG	2-10-2	сEt	13
481465	3032	3047	TAGATAGTCCTATCTT	3-10-3	сEt	14
481690	3033	3046	AGATAGTCCTATCT	2-10-2	сEt	15
481466	3047	3062	AAGAAACCTAGGGCTT	3-10-3	сEt	16
481691	3048	3061	AGAAACCTAGGGCT	2-10-2	сEt	17
481467	3097	3112	GCTGATACAGTGTTTT	3-10-3	сEt	18
481692	3098	3111	CTGATACAGTGTTT	2-10-2	сEt	19
481468	3112	3127	ATACAGAAAGGCTATG	3-10-3	сEt	20
481693	3113	3126	TACAGAAAGGCTAT	2-10-2	сEt	21
481469	3127	3142	GCTTAAGTTTCTTAAA	3-10-3	сEt	22
481694	3128	3141	CTTAAGTTTCTTAA	2-10-2	сEt	23
481470	3461	3476	AGCACCAAGGAGGCTG	3-10-3	сEt	24
481695	3462	3475	GCACCAAGGAGGCT	2-10-2	сEt	25
481471	3476	3491	AAGCTGAATGCTTAAA	3-10-3	сEt	26
481696	3477	3490	AGCTGAATGCTTAA	2-10-2	сEt	27
481472	3491	3506	TTACCAGCCTGAAGGA	3-10-3	сEt	28
481697	3492	3505	TACCAGCCTGAAGG	2-10-2	сEt	29
481473	3506	3521	CAGGGATTATATAAAT	3-10-3	сEt	30
481698	3507	3520	AGGGATTATATAAA	2-10-2	сEt	31

	481474	3521	3536	ACCTGAAGCCCGTTTC	3-10-3	cEt	32
	481699	3522	3535	CCTGAAGCCCGTTT	2-10-2	cEt	33
5	481475	3536	3551	TGTCTTAAGGGTTTGA	3-10-3	cEt	34
	481700	3537	3550	GTCTTAAGGGTTTG	2-10-2	cEt	35
	481476	3551	3566	GGTTGCAGCTTCAGAT	3-10-3	cEt	36
	481701	3552	3565	GTTGCAGCTTCAGA	2-10-2	cEt	37
	481477	3567	3582	TCAACACCAAAGGCCA	3-10-3	cEt	38
10	481702	3568	3581	CAACACCAAAGGCC	2-10-2	cEt	39
	481478	3585	3600	TCCTTAAACCTTCCTA	3-10-3	cEt	40
	481703	3586	3599	CCTTAAACCTTCCT	2-10-2	cEt	41
	481479	3600	3615	AAAATGCTTAGATTCT	3-10-3	cEt	42
15	481704	3601	3614	AAATGCTTAGATTC	2-10-2	cEt	43
	481480	3628	3643	AAATAAGTCTATTTAT	3-10-3	cEt	44
	481705	3629	3642	AATAAGTCTATTTA	2-10-2	cEt	45
	481481	3648	3663	GGCCAATACATTACAA	3-10-3	cEt	46
20	481706	3649	3662	GCCAATACATTACA	2-10-2	cEt	47
	481482	3670	3685	TGCCCAGCCTTACTCA	3-10-3	cEt	48
	481707	3671	3684	GCCCAGCCTTACTC	2-10-2	cEt	49
	481483	3685	3700	GTTGTAAGCACCTCT	3-10-3	cEt	50
25	481708	3686	3699	TTGTAAGCACCTC	2-10-2	cEt	51
	481484	3700	3715	AGAAAGGGAGTCAAGG	3-10-3	cEt	52
	481709	3701	3714	GAAAGGGAGTCAAG	2-10-2	cEt	53
	481485	3717	3732	GCAGATCAAGTCCAGG	3-10-3	cEt	54
30	481710	3718	3731	CAGATCAAGTCCAG	2-10-2	cEt	55
	481486	3730	3745	AGCCTCTGAAACAGCA	3-10-3	cEt	56
	481711	3731	3744	GCCTCTGAAACAGC	2-10-2	cEt	57
	481487	3746	3761	CCCACAGAAACAACCT	3-10-3	cEt	58
35	481712	3747	3760	CCACAGAAACAACC	2-10-2	cEt	59
	481488	3761	3776	AGCCCTGATAAGGCAC	3-10-3	cEt	60
	481713	3762	3775	GCCCTGATAAGGCA	2-10-2	cEt	61
	481489	3776	3791	AATCAGAAGTATCCCA	3-10-3	cEt	62
40	481714	3777	3790	ATCAGAAGTATCCC	2-10-2	cEt	63
	481490	3833	3848	GCCTCTAGCAGGATCA	3-10-3	cEt	64
	481715	3834	3847	CCTCTAGCAGGATC	2-10-2	cEt	65
45	481491	3848	3863	CACGCAAGGAGACATG	3-10-3	cEt	66

	481716	3849	3862	ACGCAAGGAGACAT	2-10-2	cEt	67
	481492	3863	3878	TGAGGGACCTTTAGAC	3-10-3	cEt	68
	481717	3864	3877	GAGGGACCTTTAGA	2-10-2	cEt	69
5	481493	3886	3901	CAGGATTCTAAAACA	3-10-3	cEt	70
	481718	3887	3900	AGGATTCTAAAAC	2-10-2	cEt	71
	481494	3901	3916	ATGAGGTCCTGAGACC	3-10-3	cEt	72
	481719	3902	3915	TGAGGTCCTGAGAC	2-10-2	cEt	73
10	481495	3940	3955	CATCATGTCCAACCTG	3-10-3	cEt	74
	481720	3941	3954	ATCATGTCCAACCT	2-10-2	cEt	75
	481496	3955	3970	GGGCCCATAGTGTGC	3-10-3	cEt	76
	481721	3956	3969	GGGCCCATAGTGTG	2-10-2	cEt	77
15	481497	3977	3992	AGCTCAACCAGACACG	3-10-3	cEt	78
	481722	3978	3991	GCTCAACCAGACAC	2-10-2	cEt	79
	481498	3992	4007	GAACCATATTCCCTGA	3-10-3	cEt	80
	481723	3993	4006	AACCATATTCCCTG	2-10-2	cEt	81
20	481499	4007	4022	CAAGAACTGGCTAAG	3-10-3	cEt	82
	481724	4008	4021	AAGAACTGGCTAA	2-10-2	cEt	83
	481500	4022	4037	GCCACTGGATATCACC	3-10-3	cEt	84
	481501	4048	4063	AACTGAATGAAGACGC	3-10-3	cEt	85
25	481523	4489	4504	GCTTATTATGTACTION	3-10-3	cEt	86
	481748	4490	4503	CTTATTATGTACTION	2-10-2	cEt	87
	481524	4530	4545	GCCCAAGTCTCACCTT	3-10-3	cEt	88
	481749	4531	4544	CCCAAGTCTCACCT	2-10-2	cEt	89
30	481525	4541	4556	CCCAATGGTAAGCCCA	3-10-3	cEt	90
	481750	4542	4555	CCAATGGTAAGCCC	2-10-2	cEt	91
	481526	4543	4558	AACCCAATGGTAAGCC	3-10-3	cEt	92
	481751	4544	4557	ACCCAATGGTAAGC	2-10-2	cEt	93
35	481527	4560	4575	TAGGTCCCTATGATTT	3-10-3	cEt	94
	481752	4561	4574	AGGTCCCTATGATT	2-10-2	cEt	95
	481528	4579	4594	AAGCCCTGAACCCTCG	3-10-3	cEt	96
	481753	4580	4593	AGCCCTGAACCCTC	2-10-2	cEt	97
40	481529	4615	4630	CCTAAGGCCATGAACT	3-10-3	cEt	98
	481754	4616	4629	CTAAGGCCATGAAC	2-10-2	cEt	99
	481530	4630	4645	ACCAGATACATGCTAC	3-10-3	cEt	100
45	481755	4631	4644	CCAGATACATGCTA	2-10-2	cEt	101

481531	4646	4661	TACAATCAGAGTTAAG	3-10-3	cEt	102
481756	4647	4660	ACAATCAGAGTTAA	2-10-2	cEt	103
481532	4664	4679	TCCTCTCAGAACTTTT	3-10-3	cEt	104
481757	4665	4678	CCTCTCAGAACTTT	2-10-2	cEt	105
481533	4666	4681	GCTCCTCTCAGAACTT	3-10-3	cEt	106
481758	4667	4680	CTCCTCTCAGAACT	2-10-2	cEt	107
481534	4693	4708	TTCTTTAATGGGCCAC	3-10-3	cEt	108
481759	4694	4707	TCTTTAATGGGCCA	2-10-2	cEt	109
481535	4767	4782	ACGGGATTCCCTCGGC	3-10-3	cEt	110
481760	4768	4781	CGGGATTCCCTCGG	2-10-2	cEt	111
481536	4782	4797	GTAGGTAAGCAACCCA	3-10-3	cEt	112
481761	4783	4796	TAGGTAAGCAACCC	2-10-2	cEt	113
481537	4830	4845	GAATTTGAATGCAGTG	3-10-3	cEt	114
481762	4831	4844	AATTTGAATGCAGT	2-10-2	cEt	115
481538	4844	4859	TGAAGTACACATTGGA	3-10-3	cEt	116
481763	4845	4858	GAAGTACACATTGG	2-10-2	cEt	117
481539	4860	4875	ATAAATTTTТАСACTA	3-10-3	cEt	118
481764	4861	4874	TAAATTTTТАСACT	2-10-2	cEt	119
481765	4869	4882	CAATAATATAAATT	2-10-2	cEt	120
481541	4934	4949	CTGGAAGTTAAAGTAG	3-10-3	cEt	121
481766	4935	4948	TGGAAGTTAAAGTA	2-10-2	cEt	122

Таблица 2

Химерные антисмысловые олигонуклеотиды, направленно воздействующие на  
STAT3 (SEQ ID NO: 2)

Сайт инициации человека	Стоп- сайт человек	ISIS No	Последо- ватель- ность	Химия	SEQ ID NO
5701	5716	GTACTCTTTCAGTGGT	529962	e-e-e-d(10)-k-k-k	123
74784	74799	ATGCTTAGATTCTCCT	529979	k-k-k-d(10)-e-e-e	124
74905	74920	AGCAGATCAAGTCCAG	529982	k-k-k-d(10)-e-e-e	125
75423	75438	AGGTGTTCCCATACGC	529983	k-k-k-d(10)-e-e-e	126
75424	75439	TAGGTGTTCCCATACG	529984	k-k-k-d(10)-e-e-e	127
5701	5716	GTACTCTTTCAGTGGT	529999	k-k-k-d(10)-e-e-e	123
9878	9893	GGTTCCTCCTGTTGGC	530006	k-k-k-d(10)-e-e-e	128
12361	12376	GGTTCCTCCTGTTGGC	530006	k-k-k-d(10)-e-e-e	128
74783	74799	ATGCTTAGATTCTCCTT	530020	e-e-k-d(10)-k-e-k-e	129

Некоторые комбинированные терапии

В некоторых воплощениях одну или более фармацевтических композиций,

предложенных в данном документе, вводят совместно с одним или более другими фармацевтическими агентами. В некоторых воплощениях такие один или более другие фармацевтические агенты предназначены для лечения того же заболевания, расстройства или состояния, как и одна или более фармацевтических композиций, предложенных в  
5 данном документе. В некоторых воплощениях такие один или более другие фармацевтические агенты предназначены для лечения нежелательного побочного эффекта одной или более предложенных фармацевтических композиций. В некоторых воплощениях одну или более фармацевтических композиций, предложенных в данном документе, вводят совместно с другим фармацевтическим агентом для лечения  
10 нежелательного эффекта этого другого фармацевтического агента. В некоторых воплощениях одну или более фармацевтических композиций, предложенных в данном документе, вводят совместно с другим фармацевтическим агентом для продуцирования комбинационного эффекта. В некоторых воплощениях одну или более фармацевтических композиций, предложенных в данном документе, вводят совместно с другим  
15 фармацевтическим агентом для продуцирования синергетического эффекта.

В некоторых воплощениях одну или более фармацевтических композиций, предложенных в данном документе, и один или более других фармацевтических агентов вводят одновременно. В некоторых воплощениях одну или более фармацевтических композиций, предложенных в данном документе, и один или более других  
20 фармацевтических агентов вводят в разное время. В некоторых воплощениях одну или более фармацевтических композиций, предложенных в данном документе, и один или более других фармацевтических агентов приготовлены вместе в единой композиции. В некоторых воплощениях одну или более фармацевтических композиций, предложенных в данном документе, и один или более других фармацевтических агентов приготовлены  
25 по отдельности. В некоторых воплощениях один или более других фармацевтических агентов включают полностью-транс-ретиноевую кислоту, азацитидин, азатиоприн, блеомицин, карбоплатин, капецитабин, цисплатин, хлорамбуцил, циклофосфамид, цитарабин, даунорубицин, доксетаксел, доксифлуридин, доксорубицин, эпирубицин, эпотилон, этопозид, фторурацил, гемцитабин, гидроксимочевину, идарубицин, иматиниб,  
30 меклоретамин, меркаптопурин, метотрексат, митоксантрон, оксалиплатин, паклитаксел, пеметрексед, тенипозид, тиогуанин, валрубицин, винбластин, винкристин, виндезин или винорелбин. В некоторых воплощениях один или более других фармацевтических агентов включают комбинацию циклофосфамида, гидроксидануорубицина, онковина (винкристина), преднизона или преднизолон (СНОР). В некоторых воплощениях один  
35 или более других фармацевтических агентов включают комбинацию ритуксимаба и СНОР (R-СНОР). В некоторых воплощениях один или более других фармацевтических агентов включают еще один антисмысловый олигонуклеотид. В некоторых воплощениях еще одним антисмысловым олигонуклеотидом является второй STAT3 антисмысловый олигонуклеотид.

40 В некоторых воплощениях один или более других фармацевтических агентов включают молекулярные направленно воздействующие терапии. В некоторых воплощениях молекулярная направленно воздействующая терапия представляет собой ингибитор EGFR, ингибитор mTOR, ингибитор HER2 или ингибитор VEGF/VEGFR. В некоторых воплощениях ингибиторы EGFR включают gefитиниб, эрлотиниб, лапатиниб,  
45 цетуксимаб, панитумумбо. В некоторых воплощениях ингибиторы mTOR включают эверолимус и темсиrolimus. В некоторых воплощениях ингибиторы HER2 включают трастузумаб и лапатиниб. В некоторых воплощениях ингибиторы VEGF/VEGFR включают пазопаниб, бевацизумаб, сунитиниб и сорафениб.

В некоторых воплощениях одну или более фармацевтических композиций, предложенных в данном документе, вводят вместе с лучевой терапией. В некоторых воплощениях одну или более фармацевтических композиций вводят одновременно с лучевой терапией. В некоторых воплощениях одну или более фармацевтических композиций вводят перед лучевой терапией. В некоторых воплощениях одну или более фармацевтических композиций вводят после лучевой терапии. В некоторых воплощениях одну или более фармацевтических композиций вводят в разные точки времени на всем протяжении режима лучевой терапии.

В некоторых воплощениях лучевая терапия полезна для ингибирования роста опухоли. В некоторых воплощениях лучевая терапия полезна для увеличения общей продолжительности жизни. В некоторых воплощениях лучевая терапия, используемая в сочетании с введением одного или более фармацевтических средств, предложенных в данном документе, имеет преимущество по сравнению с использованием любой одной терапии, поскольку как лучевая терапия, так и введение одного или более фармацевтических средств могут быть лимитированы в отношении достижения эффективного антипролиферативного ответа с ограниченной токсичностью.

В некоторых воплощениях лечащий врач планирует режим терапии, включающей как лучевую терапию, так и введение одной или более предложенных фармацевтических композиций. В некоторых воплощениях лечащий врач планирует режим терапии, включающей лучевую терапию, введение одной или более предложенных фармацевтических композиций и введение одного или более других химиотерапевтических агентов.

#### ПРИМЕРЫ

Не являющееся ограничительным раскрытие предмета изобретения и включение посредством ссылки

Хотя некоторые соединения, композиции и способы, описанные в данном документе с конкретностью согласно некоторым воплощениям, приведенные ниже примеры служат только для иллюстрации соединений, описанных в данном документе, и не предназначены для ограничения таковых. Каждый из источников информации, процитированный в настоящей заявке, во всей полноте включен в нее посредством ссылки.

Пример 1: Фаза 1 открытого исследования в отношении лечения пациента, имеющего запущенную В-клеточную лимфому, STAT3 антисмысловой олигонуклеотидом

Исследовали эффект внутривенной инфузии STAT3 антисмыслового олигонуклеотида, ISIS 481464, у пациентов с запущенными В-клеточными лимфомами. Для этого исследования были отобраны пациенты с диффузными крупноклеточными В-клеточными лимфомами (DLBCL).

Критериями для включения пациентов в исследование в отношении статуса их опухоли были следующие: опухоли должны быть рецидивными или не поддававшимися по меньшей мере одной предшествующей противораковой системной терапии, и/или для которых никакой стандартной терапии не существует; заболевание пациента должно быть измеримым или поддающимся оценке согласно RECIST (Критерии оценки ответа при солидных опухолях), версия 1.1, для солидных опухолей, или согласно International Workshop Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphoma (Международное совещание по критериям ответа для неходжкинской лимфомы) для NHL опухолей (Cheson, B.D. et al., J. Clin. Oncol. 1999, 17: 1244; Cheson, B.D. et al., J. Clin. Oncol. 2007, 25(5):579-86), или согласно соответствующим критериям для других запущенных видов рака. RECIST во всем мире является признанным пакетом руководств, используемых в клинических

испытаниях по заболеваниям с солидными опухолями.

Одним пациентом, который соответствовал вышеуказанным критериям, была пожилая женщина в возрасте 63 года с DLBCL, обозначенная в данном документе как Пациент #1001. Перед началом терапии у Пациента #1001 было множество областей гиперметаболической аденопатии, как выше, так и ниже диафрагмы, включая надключичную, левую паратрахеальную, правую внутреннюю грудную, перикардиальную, левую интрагрудную, прегепатическую, ретроперитонеальную и брыжеечную области. Кроме того, пациентка страдала усталостью, тошнотой, ночной потливостью, затруднением дыхания при напряжении и перитонеальной невропатией. Пациентка также отмечала в течение 5-6 дней ощущение переполнения желудка с правой стороны и ассоциированную боль. Терапия была начата с периода лечения, включающего введение во время первой фазы 3 нагрузочных доз ISIS 481464: 3-часовая внутривенная инфузия 2 мг/кг идеальной массы тела ISIS 481464, который вводили в дни 1, 3 и 5 цикла 0. Идеальную массу тела определяли, используя формулу Дивайна (Pai, M.P. and Paloucek, F.P. Ann. Pharmacol. 2000. 34: 1066-1069): для мужчин (в кг)=50+2,3 кг/дюйм свыше 5 футов; для женщин (в кг)=45,5+2,3 кг/дюйм свыше 5 футов. Лечение затем продолжали во второй фазе введениями один раз в неделю (Цикл 1 и дальше) 2 мг/кг идеальной массы тела ISIS 481464 до прекращения лечения пациента по причине прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или по любой другой причине. Оценку заболевания осуществляли по окончании четных циклов.

Опухолевые поражения оценивали по каждому четному циклу, начиная с Цикла 2, день 15, по скану, полученному методом позитронно-эмиссионной томографии (PET). Согласно руководствам RECIST полный ответ опухоли достигается, когда все целевые поражения исчезают. Частичный ответ достигается, когда сумма диаметров всех опухолевых поражений снижается по меньшей мере на 30% по сравнению с суммой диаметров опухолевых поражений до введения доз. Сумму диаметров опухоли, если она есть, вычисляли по руководствам RECIST (Eisenhauer, E.A. et al., Eur. J. Cancer 45: 228-247, 2009).

После 28 дней лечения олигонуклеотидом ISIS 481464 пациентка сообщила о снижении усталости и ночной потливости и о том, что она хорошо переносила лечение.

После 49 дней лечения олигонуклеотидом ISIS 481464 было осуществлено PET-сканирование и было выявлено 55%-ное снижение размера опухолей. Опухоли сократились во всех отделах, но наиболее заметно в надключичной, паратрахеальной, перикардиальной и брыжеечных областях.

После 91 дня лечения олигонуклеотидом ISIS 481464 второй PET-скан Пациента #1001 показал, что частичный ответ, наблюдаемый в первом скане, сохранился на уровне 55%-ного сокращения размера опухолей.

После 133 дней лечения олигонуклеотидом ISIS 481464 третий PET-скан Пациента #1001 показал, что частичный ответ, наблюдаемый в первом скане, сохранился на уровне 55%-ного сокращения размера опухолей.

После 162 дней лечения с использованием ISIS 481464 дальнейшее лечение было приостановлено на месяц, и в это время четвертый PET-скан Пациента #1001 показал, что частичный ответ, наблюдаемый в первом скане, сохранился на уровне 55%-ного сокращения размера опухолей. Пациенту #1001 назначены дальнейшие сканирования.

Пример 2: Фаза 1 открытого исследования в отношении лечения пациента, имеющего запущенную/метастатическую печеночноклеточную карциному, STAT3 антисмысловым олигонуклеотидом

Эффект внутривенной инфузии STAT3 антисмыслового олигонуклеотида, ISIS 481464,

у пациентов с запущенной/метастатической печеночноклеточной карциномой исследуется в клиническом испытании, находящемся в процессе выполнения.

В исследовании, описанном в этом протоколе, AZD9150 будут вводить пациентам с запущенной/метастатической печеночноклеточной карциномой в начальной дозе 1 мг/кг внутривенно 3х в течение недели 1, затем 1х еженедельно, и интенсивность доз будут повышать или снижать в последующих когортах посредством модификации вводимой унифицированной дозы и/или интервала введения для определения максимальной переносимой дозы и рекомендованной дозы в фазе II у пациентов с запущенной/метастатической печеночноклеточной карциномой (НСС).

В следующей фазе исследования с увеличением дозы дополнительные пациенты будут зарегистрированы для фазы наращивания дозы для дополнительного исследования безопасности, переносимости, фармакокинетики и биологической активности при выбранных дозе(ах)/схемах. Пациенты, включенные в исследование, являются рецидивными, не поддающимися лечению, нетолерантными или неперспективными для получения пользы от системной терапии первой линии (сорафениб).

На сегодняшний день когорты 1 мг/кг и 1,5 мг/кг завершены. Из когорты 1 мг/кг 4 пациента остаются в исследовании со стабильным заболеванием еще на 3 месяца. Стабильное заболевание также наблюдается в когорте 1,5 мг/кг. Этих пациентов и будущих пациентов будут контролировать в дальнейшем в отношении клинической активности по мере продвижения испытаний.

#### (57) Формула изобретения

1. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту еженедельной дозы антисмыслового соединения, комплементарного нуклеиновой кислоте, кодирующей СТАТ3 человека, где антисмысловое соединение представляет собой одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований, состоящую из SEQ ID NO: 12, содержащий:

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезокси-нуклеозидов;

5'-сегмент-"крыло", состоящий из 3 связанных нуклеозидов; и

3'-сегмент-"крыло", состоящий из 3 связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом"; где каждый нуклеозид каждого сегмента-"крыла" содержит связанный этил-нуклеозид; где каждая межнуклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида представляет собой фосфоротиоатную связь; и где каждый цитозин модифицированного олигонуклеотида представляет собой 5-метилцитозин; и

где способ включает введение субъекту антисмыслового соединения в нагрузочной фазе и затем в поддерживающей фазе, где указанная нагрузочная фаза включает введение дозы в диапазоне от 3 до 4 мг/кг/неделю в течение первых 1-10 недель, и указанная поддерживающая фаза включает введение дозы 2 мг/кг/неделю в течение по меньшей мере 1 недели после нагрузочной фазы.

2. Способ по п. 1, где дозу в поддерживающей фазе вводят субъекту в течение по меньшей мере 1-52 недель.

3. Способ по п. 1, где дозу в нагрузочной фазе или дозу в поддерживающей фазе вводят субъекту 1-6 раз в неделю.

4. Способ по п. 1, где рак представляет собой В-клеточную лимфому или печеночноклеточную карциному (НСС).

5. Способ по п. 4, где В-клеточной лимфомой является неходжкинская В-клеточная лимфома.

6. Способ по п. 5, где неходжкинской В-клеточной лимфомой является диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL).

5

10

15

20

25

30

35

40

45