

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 989 704**

51 Int. Cl.:

C07H 19/20 (2006.01)

C07H 21/02 (2006.01)

C07H 21/04 (2006.01)

C12N 15/113 (2010.01)

A61P 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2016** **E 22180697 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2024** **EP 4119569**

54 Título: **Compuestos antisentido conjugados para uso terapéutico**

30 Prioridad:

06.11.2015 US 201562252397 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

27.11.2024

73 Titular/es:

IONIS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
2855 Gazelle Court
Carlsbad, CA 92010, US

72 Inventor/es:

VINEY, NICHOLAS, J.;
GEARY, RICHARD, S.;
WANG, YANFENG;
YU, ZHENGRONG y
GUNAWAN, RUDY

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 989 704 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos antisentido conjugados para uso terapéutico

5 FONDO DE LA INVENCIÓN

[0001] El principio en el que se basa la tecnología antisentido es que un compuesto antisentido se hibrida con un ácido nucleico diana y modula la cantidad, actividad y/o función del ácido nucleico diana. Por ejemplo, en algunos casos, los compuestos antisentido alteran la transcripción o traducción de una diana. Esta modulación de la expresión puede lograrse, por ejemplo, mediante la degradación del ARNm diana o la inhibición basada en la ocupación. Un ejemplo de modulación de la función del ARN diana por degradación es la degradación basada en la ARNasa H del ARN diana tras la hibridación con un compuesto antisentido similar al ADN. Otro ejemplo de modulación de la expresión génica mediante la degradación de la diana es el ARN de interferencia (ARNi). El ARNi se refiere al silenciamiento génico mediado por antisentido a través de un mecanismo que utiliza el complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC). Un ejemplo adicional de modulación de la función diana del ARN es mediante un mecanismo basado en la ocupación, como el empleado de forma natural por el microARN. Los microARN son pequeños ARN no codificantes que regulan la expresión de los ARN codificantes de proteínas. La unión de un compuesto antisentido a un microARN impide que ese microARN se una a sus dianas de ARN mensajero y, por tanto, interfiere en la función del microARN. Los imitadores de microARN pueden potenciar la función de los microARN nativos. Ciertos compuestos antisentido alteran el *splicing* del ARNpre-m. Independientemente del mecanismo específico, la especificidad de secuencia hace que los compuestos antisentido resulten atractivos como herramientas para la validación de dianas y la funcionalización de genes, así como terapéuticas para modular selectivamente la expresión de genes implicados en la patogénesis de enfermedades.

[0002] La tecnología antisentido es un medio eficaz para modular la expresión de uno o más productos génicos específicos y, por lo tanto, puede resultar excepcionalmente útil en una serie de aplicaciones terapéuticas, de diagnóstico y de investigación. Los nucleósidos modificados químicamente pueden incorporarse a los compuestos antisentido para mejorar una o más propiedades, como la resistencia a las nucleasas, la farmacocinética o la afinidad por un ácido nucleico diana. En 1998, el compuesto antisentido Vitravene® (fomivirsen; desarrollado por Isis Pharmaceuticals Inc., Carlsbad, CA) fue el primer fármaco antisentido en obtener la autorización de comercialización del Organismo para el Control de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA), y actualmente es un tratamiento de la retinitis inducida por el citomegalovirus (CMV) en pacientes con AIDS.

[0003] Las nuevas modificaciones químicas han mejorado la potencia y eficacia de los compuestos antisentido, descubriendo el potencial que mejora la administración subcutánea, disminuyendo el potencial de efectos secundarios y conduciendo a mejoras en la comodidad del paciente. Las modificaciones químicas que aumentan la potencia de los compuestos antisentido permiten la administración de dosis más bajas, lo que reduce el potencial de toxicidad, así como el coste global de la terapia. Las modificaciones que aumentan la resistencia a la degradación provocan una eliminación más lenta del organismo, lo que permite una dosificación menos frecuente. Se pueden combinar distintos tipos de modificaciones químicas en un compuesto para optimizar aún más su eficacia.

[0004] Una modificación química utilizada para mejorar la actividad de los compuestos antisentido dependientes de ARNasa H (*gapmer*) *in vivo* es la conjugación con un grupo conjugado, como un agregado GalNAc. Se ha demostrado que la conjugación con un grupo conjugado mejora la potencia *in vivo* en sujetos no humanos, por ejemplo, incluyendo el uso de compuestos antisentido dependientes de ARNasa H (*gapmer*) conjugados con agregados GalNAc como se divulga en el documento WO 2014/179620. Antes de la presente invención, no se había probado en humanos ningún compuesto antisentido dependiente de ARNasa H (*gapmer*) conjugado con agregados GalNAc para lograr la reducción de la diana.

[0005] El documento WO 2014/205451 A2 describe oligonucleótidos modificados químicamente para su uso en investigación, diagnóstico y/o terapéutica. También se describen compuestos y métodos para la modulación de un ácido nucleico diana y compuestos y métodos para la modulación de la expresión de la Apolipoproteína C-III.

[0006] El documento US2015126719 A1 describe compuestos oligoméricos con grupos conjugados dirigidos a la apolipoproteína C-III (ApoCIII). Por ejemplo, los compuestos oligoméricos dirigidos a la ApoCIII se conjugan con N-acetilgalactosamina. También se describen compuestos oligoméricos conjugados dirigidos a la ApoCIII para su uso en la disminución de la ApoCIII para tratar, prevenir o mejorar enfermedades, trastornos o afecciones relacionadas con la ApoCIII. Ciertas enfermedades, trastornos o afecciones relacionadas con la ApoCIII incluyen enfermedades, trastornos o afecciones inflamatorias, cardiovasculares y/o metabólicas. Los compuestos oligoméricos conjugados pueden utilizarse para tratar dichas enfermedades, trastornos o afecciones en un individuo que los necesite.

[0007] El documento WO2015168589 A2 describe métodos, compuestos y composiciones para reducir la expresión de un ARNm y una proteína ANGPTL3 en un animal. También se describen métodos, compuestos y composiciones para reducir los lípidos y/o la glucosa en un animal. Tales métodos, compuestos y composiciones son útiles para tratar, prevenir, retrasar o mejorar una o más enfermedades cardiovasculares y/o metabólicas, o un síntoma de las mismas, en un individuo que las necesite.

[0008] El documento US 2009/018350 A1 describe un compuesto de éter que contiene flúor con un contenido de flúor

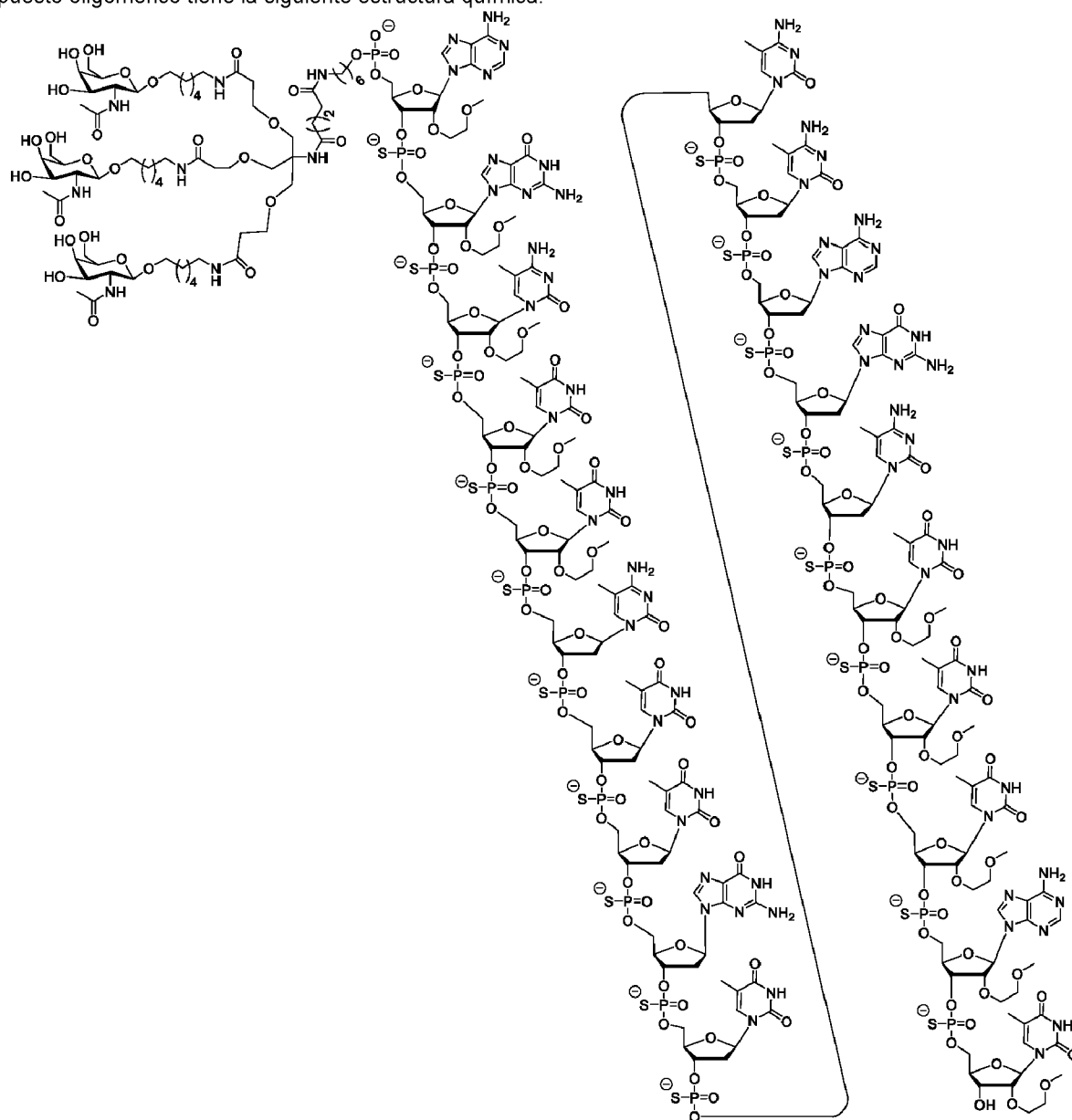
aumentado, siendo el contenido de flúor aumentado por fluoración de un polímero que incluye una unidad de repetición representada por la Fórmula (I), en la que Rh_1 representa un grupo de enlace divalente; Rf_2 representa un grupo perfluoroalquileo; cada uno de Rf_3 y Rf_4 representa independientemente un átomo de flúor, un grupo perfluoroalquilo o un grupo perfluoroalcoxi, y dos cualesquiera de Rf_2 , Rf_3 y Rf_4 pueden combinarse entre sí para formar un anillo.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0009] La invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Cualquier divulgación que vaya más allá del alcance de dichas reivindicaciones sólo tiene fines ilustrativos y, por lo tanto, no forma parte de la invención.

[0010] Además, las referencias a métodos de tratamiento en los párrafos siguientes de esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

[0011] La presente invención proporciona un compuesto oligomérico para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección en un humano, en el que el tratamiento comprende la administración de no más de 300 mg del compuesto oligomérico al humano durante un periodo de dosificación de cuatro semanas, en el que la forma aniónica del compuesto oligomérico tiene la siguiente estructura química:



(SEQ ID NO: 13).

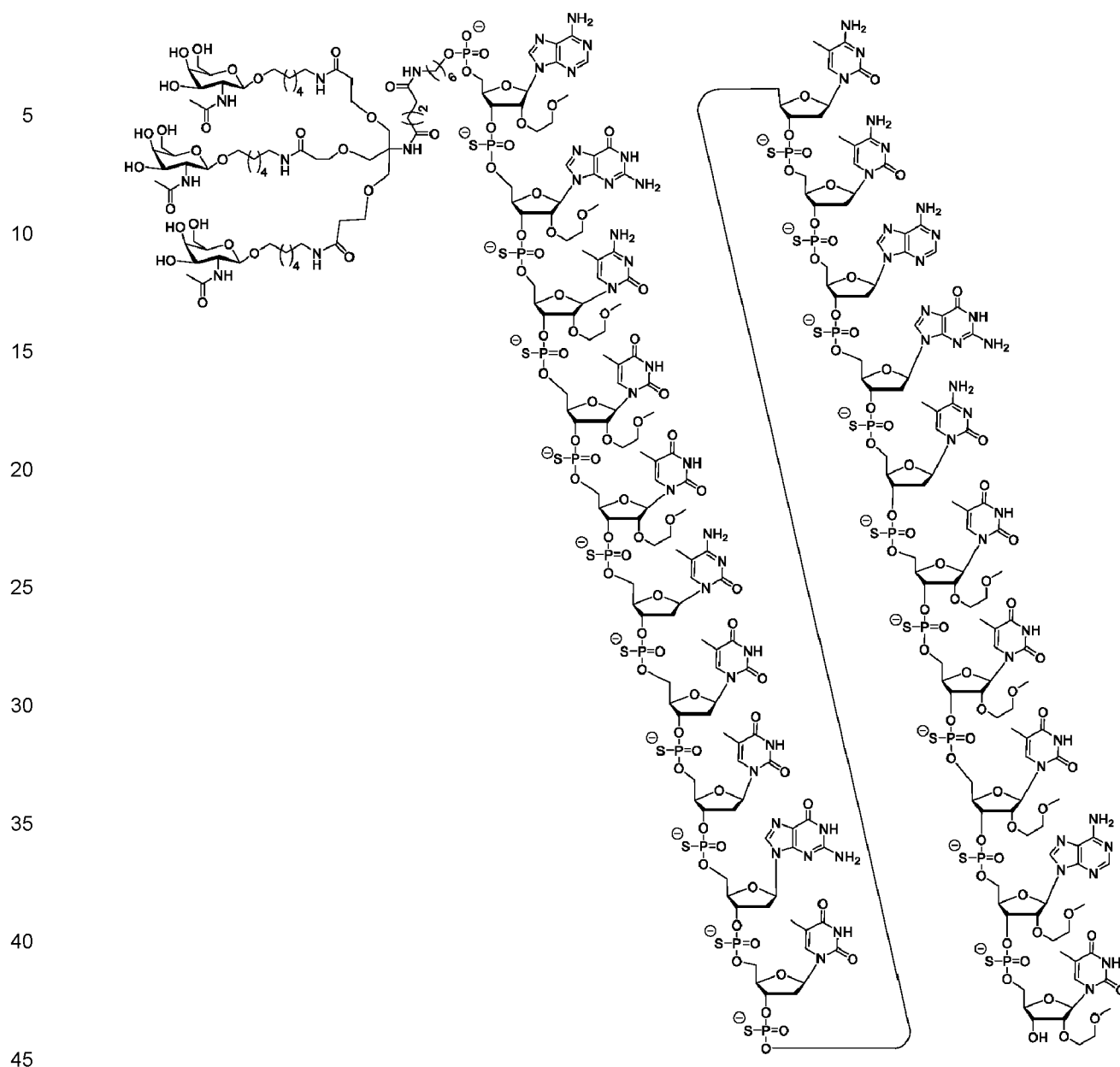
[0012] Aunque se sabía que los compuestos *gapmer* oligoméricos que comprendían un agregado GalNAc habían mejorado su potencia *in vivo* a partir de trabajos en sujetos no humanos (*p. ej.* documento WO 2014/179620), los inventores fueron los primeros en probar esta clase de compuestos en humanos. Se descubrió que los compuestos *gapmer* oligoméricos que comprenden un agregado GalNAc son particularmente eficaces cuando se administran a un sujeto humano. La mejora proporcionada en humanos fue inesperadamente mayor que la observada en los sujetos no humanos. Entre las mejoras observadas se incluye una mayor potencia en relación con la esperada de los trabajos anteriores en los que se utilizaron sujetos no humanos. Otra mejora observada fue el aumento de la semivida con respecto a la esperada en el trabajo con sujetos no humanos.

[0013] A raíz de este descubrimiento, un aspecto de la invención son los compuestos *gapmer* oligoméricos que comprenden un agregado GalNAc para el uso de un método de tratamiento de una enfermedad o afección en un ser humano mediante el uso de dosis más bajas de lo esperado, y aún así proporcionar una excelente reducción de un ácido nucleico diana dado. Además, tras las primeras pruebas de estos compuestos *gapmer* oligoméricos en seres humanos, otro aspecto de la invención es que los compuestos *gapmer* oligoméricos que comprenden un agregado GalNAc pueden administrarse a un sujeto humano sólo una vez a la semana, sólo una vez al mes o sólo una vez cada tres meses, y aun así proporcionar una excelente reducción de un ácido nucleico diana dado. Véase, por ejemplo, Viney, et al. Lancet, 2016, Sep 2016; 388: 2239-53.

[0014] La invención también proporciona formas de dosificación unitarias con bajas cantidades del compuesto *gapmer* oligomérico útil en estos métodos gracias a sus cantidades de fármaco relativamente bajas.

[0015] La presente invención proporciona las siguientes realizaciones numeradas:

Realización 1: Un compuesto oligomérico para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición en un humano, donde el tratamiento comprende administrar no más de 300mg del compuesto oligomérico al humano durante un periodo de dosificación de cuatro semanas, donde la forma aniónica del compuesto oligomérico tiene la siguiente estructura química:



(SEQ ID NO: 13).

Realización 2: El compuesto oligomérico para uso según la realización 1, donde el tratamiento comprende administrar no más de 250mg del compuesto oligomérico al humano durante el periodo de dosificación.

Realización 3: El compuesto oligomérico para uso según cualquier realización precedente, en el que el tratamiento comprende la administración de no más de 100 mg del compuesto oligomérico al humano durante el periodo de dosificación.

Realización 4: El compuesto oligomérico para uso según cualquier realización precedente, en el que el tratamiento comprende la administración de una dosis unitaria que comprende no más de 250 mg del compuesto oligomérico.

Realización 5: El compuesto oligomérico para uso según cualquier realización precedente, en el que el tratamiento comprende la administración de una dosis unitaria que comprende no más de 100 mg del compuesto oligomérico.

Realización 6: El compuesto oligomérico para uso según cualquier realización precedente, en el que el tratamiento comprende la administración de una dosis unitaria que comprende no más de 75 mg del

compuesto oligomérico.

5

Realización 7: El compuesto oligomérico para uso según cualquier realización precedente, en el que el tratamiento comprende la administración de una dosis unitaria que comprende no más de 50 mg del compuesto oligomérico.

10

Realización 8: El compuesto oligomérico para uso según cualquier realización precedente, en el que el tratamiento comprende la administración de una dosis unitaria que comprende no más de 40 mg del compuesto oligomérico.

15

Realización 9: El compuesto oligomérico para uso según cualquier realización precedente, en el que el tratamiento comprende la administración de una dosis unitaria que comprende no más de 30 mg del compuesto oligomérico.

20

Realización 11: El compuesto oligomérico para uso según cualquier realización precedente, en el que el tratamiento comprende la administración de una dosis unitaria que comprende no más de 20 mg del compuesto oligomérico.

25

Realización 12: El compuesto oligomérico para uso según cualquier realización precedente, en el que el tratamiento comprende la administración de una dosis unitaria que comprende no más de 15 mg del compuesto oligomérico.

30

Realización 13: El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las realizaciones 1 a 3, en el que el tratamiento comprende la administración de una dosis unitaria de 75 mg a 85 mg, opcionalmente 80 mg.

35

Realización 14: El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las realizaciones 1 a 3, en el que el tratamiento comprende la administración de una dosis unitaria de 55 mg a 65 mg, opcionalmente 60 mg.

40

Realización 15: El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las realizaciones 1 a 3, en el que el tratamiento comprende la administración de una dosis unitaria de 45 mg a 55 mg, opcionalmente 50 mg.

45

Realización 16: El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las realizaciones 1 a 3, en el que el tratamiento comprende la administración de una dosis unitaria de 35 mg a 45 mg, opcionalmente 40 mg.

50

Realización 17: El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las realizaciones 1 a 3, en el que el tratamiento comprende la administración de una dosis unitaria de 25 mg a 35 mg, opcionalmente 30 mg.

55

Realización 18: El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las realizaciones 1 a 3, en el que el tratamiento comprende la administración de una dosis unitaria de 15 mg a 25 mg, opcionalmente 20 mg.

60

Realización 19: El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las realizaciones 1 a 3, en el que el tratamiento comprende la administración de una dosis unitaria de 5 mg a 15 mg, opcionalmente 10 mg.

65

Realización 20: El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las realizaciones 1 a 3, en el que el tratamiento comprende la administración de una dosis unitaria que comprende no menos de 1mg del compuesto oligomérico.

Realización 21: El compuesto oligomérico para uso según la realización 1 a 3, en el que el tratamiento comprende administrar una dosis unitaria que comprende no menos de 2,5 mg del compuesto oligomérico.

Realización 22: El compuesto oligomérico para uso según la realización 1 a 3, en el que el tratamiento comprende administrar una dosis unitaria que comprende no menos de 5 mg del compuesto oligomérico.

- Realización 23: El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las realizaciones 4-19, en el que el tratamiento comprende administrar no más de 1 dosis unitaria al humano durante el periodo de dosificación.
- 5 Realización 24: El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las realizaciones 4-19, en el que el tratamiento comprende la administración de no más de 2 dosis unitarias al humano durante el periodo de dosificación.
- 10 Realización 25: El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las realizaciones 4-19, en el que el tratamiento comprende la administración de no más de 3 dosis unitarias al humano durante el periodo de dosificación.
- 15 Realización 26: El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las realizaciones 4-19, en el que el tratamiento comprende la administración de no más de 4 dosis unitarias al humano durante el periodo de dosificación.
- 20 Realización 27: El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las realizaciones 4-19, en el que el tratamiento comprende la administración de no más de 5 dosis unitarias al humano durante el periodo de dosificación.
- 25 Realización 28: El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las realizaciones 4-19, en el que el tratamiento comprende la administración de no más de 6 dosis unitarias al humano durante el periodo de dosificación.
- 30 Realización 29: El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las realizaciones 4-19, en el que el tratamiento comprende la administración de una dosis de ataque.
- 35 Realización 30: El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las realizaciones 4-19, en el que el tratamiento comprende la administración de una dosis de mantenimiento.
- 40 Realización 31: El compuesto oligomérico para uso según la realización 29 o 30, en el que la dosis de ataque se administra antes de la dosis de mantenimiento.
- 45 Realización 32: El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las realizaciones 29-31, en el que la dosis de ataque consiste en 3 dosis unitarias administradas en el periodo de dosis de ataque.
- 50 Realización 33: El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las realizaciones 29-31, en el que la dosis de ataque consiste en 4 dosis unitarias administradas en el periodo de dosis de ataque.
- 55 Realización 34: El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las realizaciones 29-31, en el que la dosis de ataque consiste en 5 dosis unitarias administradas en el periodo de dosis de ataque.
- 60 Realización 35: El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las realizaciones 29-31, en el que la dosis de ataque consiste en 6 dosis unitarias administradas en el periodo de dosis de ataque.
- 65 Realización 36: El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las realizaciones 29-35, en el que la dosis de ataque se administra durante un periodo de 4 semanas.
- Realización 37: El compuesto oligomérico para uso según la realización 35 o 36, en el que la dosis de ataque inicial se administra en el día 1, y las dosis de ataque posteriores se administran en los días 3, 5, 8, 15 y 22.
- Realización 38: El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las realizaciones 29-37, en el que la dosis de mantenimiento se administra una vez por semana.
- Realización 39: El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las realizaciones 29-37, en el que la dosis de mantenimiento se administra cada dos semanas.
- Realización 40: El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las realizaciones 29-37, en el que la dosis de mantenimiento se administra tres semanas.
- Realización 41: El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las realizaciones 29-37, en el que la dosis de mantenimiento se administra cada cuatro semanas.
- Realización 42: El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las realizaciones 29-37, en el que la dosis de mantenimiento se administra cada mes.

Realización 43: El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las realizaciones 29-37, en el que la dosis de mantenimiento se administra cada dos meses.

5 Realización 44: El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las realizaciones 29-37, en el que la dosis de mantenimiento se administra cada tres meses.

10 Realización 45: El compuesto oligomérico para uso según cualquier realización precedente, en el que el compuesto oligomérico se administra por inyección.

Realización 46: El compuesto oligomérico para uso según la realización 45, en el que el compuesto oligomérico se administra mediante inyección subcutánea, opcionalmente mediante inyección subcutánea en el abdomen, muslo o parte superior del brazo.

15 Realización 47: El compuesto oligomérico para uso según la realización 45 o la realización 46, en el que el compuesto oligomérico está formulado en un líquido estéril y opcionalmente en el que cada dosis unitaria del compuesto oligomérico no es más de 1 mL del líquido estéril.

20 Realización 48: El compuesto oligomérico para uso según la realización 47, en el que cada dosis unitaria del compuesto oligomérico no es superior a 0,8 mL del líquido estéril.

Realización 49: El compuesto oligomérico para uso según la realización 47, en el que cada dosis unitaria del compuesto oligomérico no es superior a 0,5 mL del líquido estéril.

25 Realización 50: El compuesto oligomérico para uso según la realización 47, en el que cada dosis unitaria del compuesto oligomérico no es superior a 0,25 mL del líquido estéril.

Realización 51: El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las realizaciones 47 a 50, en el que el líquido estéril se selecciona entre: solución salina estéril y agua.

30 Realización 52: El compuesto oligomérico para uso según la realización 51, en el que el líquido estéril comprende además un tampón.

35 Realización 53: El compuesto oligomérico para uso según la realización 51 o 52, en el que el líquido estéril comprende además cloruro sódico.

Realización 54: El compuesto oligomérico para uso según cualquier realización precedente, en el que el compuesto oligomérico se formula como una sal sódica.

40 Realización 55: El compuesto oligomérico para uso según cualquier realización precedente, en el que el compuesto oligomérico se dirige a una molécula de ácido nucleico que codifica la Apolipoproteína CIII humana (ApoCIII).

45 Realización 56: El compuesto oligomérico para uso según la realización 55, en el que el tratamiento reduce la concentración de triglicéridos plasmáticos en ayunas en el ser humano en al menos un 30%, cuando la concentración de triglicéridos plasmáticos en ayunas en el ser humano se mide al inicio y al final del periodo de dosificación.

50 Realización 57: Una composición farmacéutica que comprende

- (i) un compuesto oligomérico en el que el compuesto oligomérico es un compuesto oligomérico como se define en cualquiera de las realizaciones 1-56, y
- (ii) uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables,

55 donde la composición farmacéutica está formulada para su uso en un tratamiento como se establece en cualquiera de las realizaciones 1-56.

Realización 58: Un recipiente estéril sellado que contiene la composición farmacéutica de la realización 57.

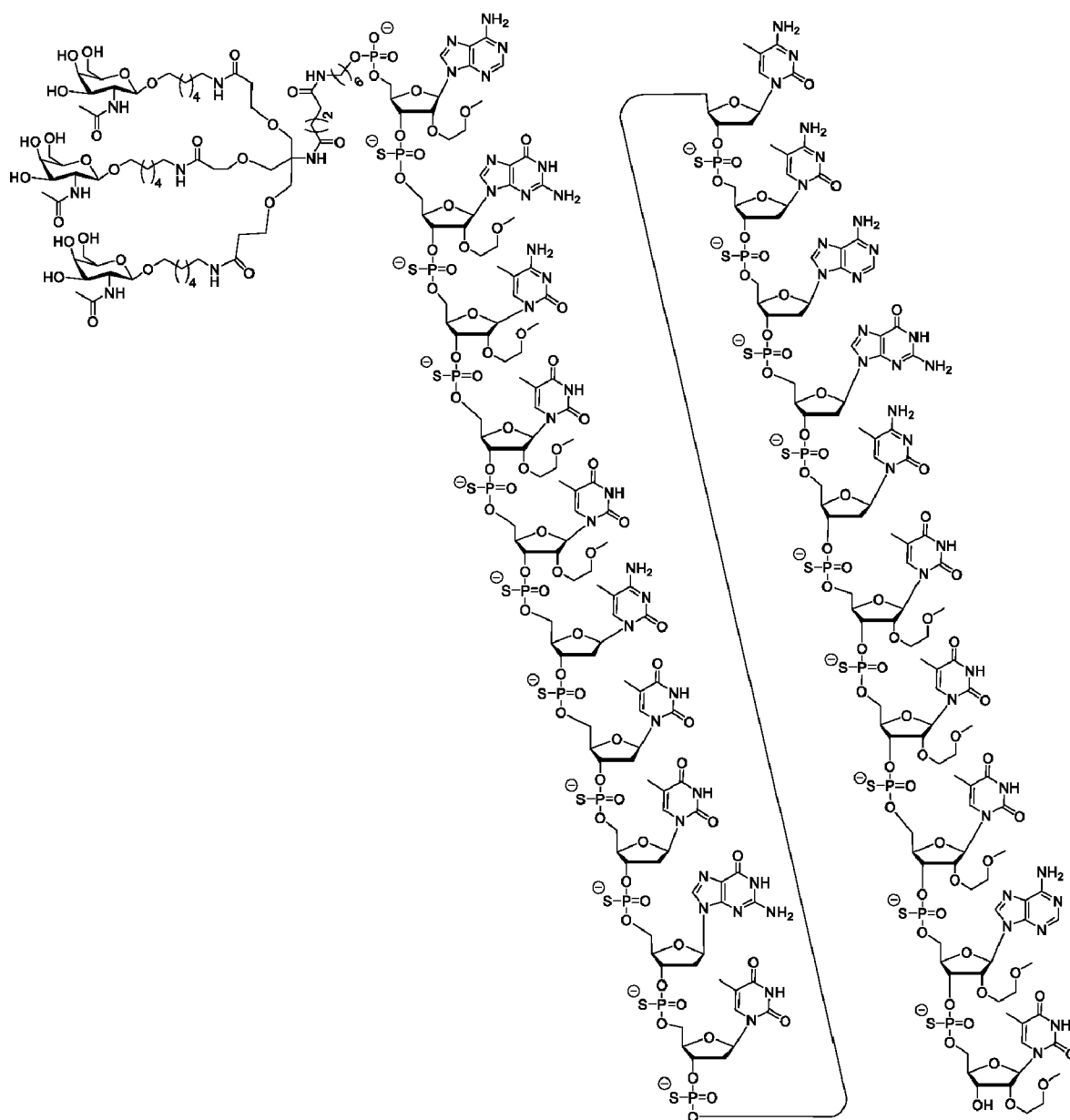
60 Realización 59: Un envase estéril según cualquiera de las realizaciones 57 o 58, en el que el envase es un vial.

65 Realización 60: El envase estéril según cualquiera de las realizaciones 57 o 58, en el que el envase es una jeringa.

Realización 61: El envase estéril según la realización 59 o 60, en el que el envase es de un solo uso.

Realización 62: Un producto farmacéutico envasado que comprende: (a) múltiples formas farmacéuticas unitarias que comprenden cada una un envase estéril sellado según cualquiera de las realizaciones 58-60; y (b) instrucciones impresas que describen la administración de las formas farmacéuticas unitarias para un tratamiento según cualquiera de las realizaciones 1-56.

Realización 63: Un compuesto oligomérico para uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o afección en un humano, en el que el método comprende administrar una dosis unitaria del compuesto oligomérico al sujeto humano que lo necesita, y no más de 300mg del compuesto oligomérico al humano durante un periodo de dosificación de 4 semanas, en el que la forma aniónica del compuesto oligomérico tiene la siguiente estructura química:



(SEQ ID NO: 13).

Realización 64: El compuesto oligomérico para uso según la realización 63, en el que la dosis unitaria es de 120 mg.

Realización 65: El compuesto oligomérico para uso según la realización 63, en el que la dosis unitaria

es de 100 mg.

Realización 66: El compuesto oligomérico para uso según la realización 63, en el que la dosis unitaria es de 80 mg.

Realización 67: El compuesto oligomérico para uso según la realización 63, en el que la dosis unitaria es de 60 mg.

Realización 68: El compuesto oligomérico para uso según la realización 63, en el que la dosis unitaria es de 40 mg.

Realización 69: El compuesto oligomérico para uso según la realización 63, en el que la dosis unitaria es de 30 mg.

Realización 70: El compuesto oligomérico para uso según la realización 63, en el que la dosis unitaria es de 20 mg.

Realización 71: El compuesto oligomérico para uso según la realización 63, en el que la dosis unitaria es de 15 mg.

Realización 72: El compuesto oligomérico para uso según la realización 63, en el que la dosis unitaria es de 10 mg.

Realización 73: El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las realizaciones 63 a 72, en el que la dosis unitaria se administra una vez por semana.

Realización 74: El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las realizaciones 63 a 72, en el que la dosis unitaria se administra una vez cada 2 semanas.

Realización 75: El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las realizaciones 63 a 72, en el que la dosis unitaria se administra una vez cada 3 semanas.

Realización 76: El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las realizaciones 63 a 72, en el que la dosis unitaria se administra una vez cada 4 semanas.

Realización 77: El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las realizaciones 63 a 72, en el que la dosis unitaria se administra una vez al mes.

Realización 78: El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las realizaciones 63 a 72, en el que la dosis unitaria se administra una vez cada 2 meses.

Realización 79: El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las realizaciones 63 a 72, en el que la dosis unitaria se administra una vez cada 3 meses.

Realización 80: El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las realizaciones 63 a 72, en el que la dosis unitaria se administra el día 1, 3, 5, 8, 15, 22, y a partir de entonces una vez por semana.

Realización 81: El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las realizaciones 63 a 80, en el que el sujeto tiene uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno cardiovascular.

Realización 82: El compuesto oligomérico para uso según la realización 81, en el que se mejoran uno o más síntomas de la enfermedad o trastorno cardiovascular.

[0016] En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto oligomérico para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección en un humano, donde el tratamiento comprende administrar una o más dosis del compuesto oligomérico al humano en (a) una fase de ataque o inducción, y (b) una fase de mantenimiento. En ciertas realizaciones, se administra una dosis del compuesto oligomérico al humano durante la fase de mantenimiento una vez por semana, una vez cada dos semanas, una vez al mes, una vez cada dos meses o una vez trimestralmente, durante el tiempo que sea necesario, eficaz y/o tolerado.

[0017] El tratamiento comprende la administración de no más de 300 mg del compuesto oligomérico al humano durante el período de dosificación de cuatro semanas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0018]

Las Figuras 1A-C ilustran los niveles previstos de Lp(a) como resultado de diferentes regímenes de dosificación semanal. Dosis de 20 mg (Fig 1A), 30 mg (Fig 1B) o 40 mg (Fig 1C) muestran una reducción en estado estacionario de Lp (a) de $\geq 80\%$.

Las Figuras 2A-B ilustran los niveles previstos de Lp(a) como resultado de diferentes regímenes de dosificación mensual. Las dosis de 60 mg (Fig 2A) y 80 mg (Fig 2B) de Lp(a) muestran una reducción en estado estacionario de la Lp(a) de aproximadamente el 80%.

La Figura 3 ilustra los niveles previstos de Lp(a) como resultado de un régimen de dosificación de 2 meses (por ejemplo, una dosis cada dos meses). Una dosis de 80 mg cada 2 meses muestra una reducción en estado estacionario de la Lp (a) de aproximadamente el 80%.

La Figura 4 ilustra los niveles previstos de Lp(a) como resultado de un régimen de dosificación trimestral. Una dosis de 80 mg cada trimestre muestra una reducción en estado estacionario de la Lp (a) del 80% y una reducción máxima de la Lp (a) de $> 90\%$.

Las Figuras 5A-D ilustran los niveles previstos de Lp(a) como resultado de diferentes regímenes de dosificación mensual. Las figuras muestran el efecto sobre la Lp(a) de la administración mensual de ISIS 681257 a dosis de 20 mg (Fig. 5A), 40 mg (Fig. 5B), 60 mg (Fig. 5C) y 80 mg (Fig. 5D). La línea central oscura representa la dosis prevista, mientras que las líneas superior e inferior representan el intervalo de confianza del 90%.

Las Figuras 6A-D ilustran los niveles previstos de Lp(a) como resultado de diferentes regímenes de dosificación semanal. Las Figuras 6A-D muestran la modelización del efecto sobre la Lp(a) mediante la administración semanal de ISIS 681257 a dosis de 5 mg (Fig. 6A), 10 mg (Fig. 6B), 20 mg (Fig. 6C) y 30 mg (Fig. 6D). La línea central oscura representa la dosis prevista, mientras que las líneas superior e inferior representan el intervalo de confianza del 90%.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0019] Debe entenderse que tanto la descripción general precedente como la descripción detallada siguiente son sólo ejemplares y explicativas y no son restrictivas de la divulgación. Aquí, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente lo contrario. En el presente documento, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario. Además, el uso del término "que incluye", así como otras formas, como "incluye" e "incluido", no es limitativo. Asimismo, términos como "elemento" o "componente" engloban tanto elementos y componentes que comprenden una unidad como elementos y componentes que comprenden más de una subunidad, a menos que se indique específicamente lo contrario.

[0020] Los títulos de las secciones que se utilizan en el presente documento tienen únicamente fines organizativos y no deben interpretarse como una limitación de la materia descrita.

A. Definiciones

[0021] A menos que se proporcionen definiciones específicas, la nomenclatura utilizada en relación con, y los procedimientos y técnicas de, química analítica, química orgánica sintética, y química medicinal y farmacéutica aquí descritos son los bien conocidos y comúnmente utilizados en la técnica. Pueden utilizarse técnicas estándar para la síntesis química y el análisis químico. Algunas de estas técnicas y procedimientos pueden encontrarse, por ejemplo, en "Carbohydrate Modifications in Antisense Research" Editado por Sangvi y Cook, American Chemical Society, Washington D.C., 1994; "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, Pa., 21ª edición, 2005; y "Antisense Drug Technology, Principles, Strategies, and Applications" Editado por Stanley T. Crooke, CRC Press, Boca Ratón, Florida; y Sambrook et al., "Molecular Cloning, A laboratory Manual," 2ª Edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989.

[0022] A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado que se indica a continuación: En el presente documento, se entiende por "2'-desoxinucleósido" un nucleósido que contiene una fracción de azúcar 2'-H(H) furanosil, tal como se encuentra en los ácidos desoxirribonucleicos (ADN) naturales. En ciertas realizaciones, un 2'-desoxinucleósido puede comprender una nucleobase modificada o puede comprender una nucleobase de ARN (uracilo).

[0023] Tal como se utiliza aquí, "nucleósido 2'-sustituido" o "nucleósido 2-modificado" significa un nucleósido que comprende una fracción de azúcar 2'-sustituido o 2'-modificado. Tal como se utiliza en el presente documento, "2'-sustituido" o "2'-modificado" en referencia a una fracción de azúcar significa una fracción de azúcar que comprende al menos un grupo 2'-sustituyente distinto de H u OH.

[0024] Tal como se utiliza en el presente documento, por "actividad antisentido" se entiende cualquier cambio detectable y/o medible atribuible a la hibridación de un compuesto antisentido con su ácido nucleico diana. En ciertas realizaciones,

la actividad antisentido es una disminución en la cantidad o expresión de un ácido nucleico diana o proteína codificada por dicho ácido nucleico diana en comparación con los niveles de ácido nucleico diana o niveles de proteína diana en ausencia del compuesto antisentido.

5 **[0025]** Tal como se utiliza en el presente documento, "compuesto antisentido" significa un compuesto que comprende un oligonucleótido antisentido y opcionalmente una o más características adicionales, como un grupo conjugado o un grupo terminal.

10 **[0026]** Tal como se utiliza en el presente documento, "oligonucleótido antisentido" significa un oligonucleótido que tiene una secuencia de nucleobase que es al menos parcialmente complementaria a un ácido nucleico diana.

15 **[0027]** Tal como se utiliza en el presente documento, "mejorar" en referencia a un tratamiento significa la mejora de al menos un síntoma en relación con el mismo síntoma en ausencia del tratamiento. En ciertas realizaciones, la mejora es la reducción de la gravedad o frecuencia de un síntoma o el retraso en la aparición o ralentización de la progresión de la gravedad o frecuencia de un síntoma.

20 **[0028]** Como se usa aquí, "nucleósido bicíclico" o "BNA" significa un nucleósido que comprende una fracción de azúcar bicíclica. En el presente documento, por "azúcar bicíclico" o "fracción de azúcar bicíclico" se entiende una fracción de azúcar modificado que comprende dos anillos, en la que el segundo anillo se forma mediante un puente que conecta dos de los átomos del primer anillo, formando así una estructura bicíclica. En ciertas realizaciones, el primer anillo de la fracción de azúcar bicíclico es una fracción de furanosilo. En ciertas realizaciones, la fracción de azúcar bicíclico no comprende una fracción de furanosilo.

25 **[0029]** Tal como se utiliza en el presente documento, por "grupo ramificado" se entiende un grupo de átomos que tiene al menos 3 posiciones y que es capaz de formar enlaces covalentes con al menos 3 grupos. En ciertas realizaciones, un grupo de ramificación proporciona una pluralidad de sitios reactivos para conectar ligandos anclados a un oligonucleótido a través de un enlazador conjugado y/o una fracción escindible.

30 **[0030]** Tal como se utiliza en el presente documento, por "fracción dirigida a células" se entiende un grupo conjugado o una porción de un grupo conjugado que es capaz de unirse a un tipo celular particular o a tipos celulares particulares.

[0031] Tal como se utiliza en el presente documento, "fracción escindible" significa un enlace o grupo de átomos que se escinde en condiciones fisiológicas, por ejemplo, dentro de una célula, un animal o un ser humano.

35 **[0032]** Tal como se utiliza en el presente documento, "complementario" en referencia a un oligonucleótido significa que al menos el 70% de las nucleobases de dicho oligonucleótido o de una o más regiones del mismo y las nucleobases de otro ácido nucleico o de una o más regiones del mismo son capaces de formar enlaces de hidrógeno entre sí cuando la secuencia de nucleobases del oligonucleótido y del otro ácido nucleico están alineadas en direcciones opuestas. Por nucleobases complementarias se entiende nucleobases capaces de formar enlaces de hidrógeno entre sí. Los pares de nucleobases complementarias incluyen adenina (A) y timina (T), adenina (A) y uracilo (U), citosina (C) y guanina (G), 5-metil citosina (mC) y guanina (G). No es necesario que los oligonucleótidos y/o ácidos nucleicos complementarios tengan complementariedad de nucleobase en cada nucleósido. Más bien se toleran algunos desajustes. Como se utiliza aquí, "totalmente complementario" o "100% complementario" en referencia a los oligonucleótidos significa que dichos oligonucleótidos son complementarios a otro oligonucleótido o ácido nucleico en cada nucleósido del oligonucleótido.

45 **[0033]** Tal como se utiliza en el presente documento, "grupo conjugado" significa un grupo de átomos que está unido directa o indirectamente a un oligonucleótido. Los grupos conjugados incluyen una fracción conjugada y un enlazador conjugado que une la fracción conjugada al oligonucleótido.

50 **[0034]** Tal como se utiliza en el presente documento, "enlazador conjugado" significa un grupo de átomos que comprende al menos un enlace que conecta una fracción conjugada a un oligonucleótido.

55 **[0035]** Tal como se utiliza en el presente documento, por "fracción conjugada" se entiende un grupo de átomos que se une a un oligonucleótido mediante un enlazador conjugado.

60 **[0036]** Tal como se utiliza en el presente documento, "contiguo" en el contexto de un oligonucleótido se refiere a nucleósidos, nucleobases, fracciones de azúcar o enlaces internucleósidos que son inmediatamente adyacentes entre sí. Por ejemplo, "nucleobases contiguas" significa nucleobases que son inmediatamente adyacentes entre sí en una secuencia.

[0037] Tal como se utiliza en el presente documento, por "compuesto antisentido de doble cadena" se entiende un compuesto antisentido que comprende dos compuestos oligoméricos que son complementarios entre sí y forman un dúplex, y en el que uno de los dos compuestos oligoméricos mencionados comprende un oligonucleótido antisentido.

65 **[0038]** Tal como se utiliza en el presente documento, "totalmente modificado" en referencia a un oligonucleótido modificado significa un oligonucleótido modificado en el que cada fracción de azúcar está modificada. "Modificado

uniformemente" en referencia a un oligonucleótido modificado significa un oligonucleótido totalmente modificado en el que cada fracción de azúcar es la misma. Por ejemplo, los nucleósidos de un oligonucleótido uniformemente modificado pueden tener cada uno una modificación 2'-MOE pero diferentes modificaciones de nucleobase, y los enlaces internucleósidos pueden ser diferentes.

[0039] Tal como se utiliza en el presente documento, "gapmer" significa un oligonucleótido antisentido que comprende una región interna que tiene una pluralidad de nucleósidos que soportan la escisión de la ARNasa H posicionados entre regiones externas que tienen uno o más nucleósidos, en el que los nucleósidos que comprenden la región interna son químicamente distintos del nucleósido o nucleósidos que comprenden las regiones externas. La región interna puede denominarse "lacuna" y las regiones externas "alas".

[0040] Como se usa aquí, "hibridación" significa el apareamiento o recocido de oligonucleótidos y/o ácidos nucleicos complementarios. Aunque no se limita a un mecanismo concreto, el mecanismo más común de hibridación implica el enlace de hidrógeno, que puede ser enlace de hidrógeno Watson-Crick, Hoogsteen o Hoogsteen invertido, entre nucleobases complementarias.

[0041] Tal como se utiliza en el presente documento, "inhibir la expresión o la actividad" se refiere a una reducción o bloqueo de la expresión o la actividad en relación con la expresión de la actividad en una muestra no tratada o de control y no indica necesariamente una eliminación total de la expresión o la actividad.

[0042] Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "enlace internucleósido" significan un grupo o enlace que forma un enlace covalente entre nucleósidos adyacentes en un oligonucleótido. En el presente documento, por "enlace internucleósido modificado" se entiende cualquier enlace internucleósido distinto de un enlace internucleósido fosfato natural. Los enlaces no fosfatados se denominan en el presente documento enlaces internucleósidos modificados. Por "enlace fosforotioato" se entiende un enlace fosfato modificado en el que uno de los átomos de oxígeno no puenteantes se sustituye por un átomo de azufre. Un enlace internucleósido fosforotioato es un enlace internucleósido modificado. Los enlaces internucleósidos modificados incluyen enlaces que comprenden nucleósidos abásicos. Como se utiliza aquí, "nucleósido abásico" significa una fracción de azúcar en un oligonucleótido o compuesto oligomérico que no está directamente conectada a una nucleobase. En ciertas realizaciones, un nucleósido abásico es adyacente a uno o dos nucleósidos en un oligonucleótido.

[0043] Tal como se utiliza en el presente documento, "nucleósido enlazador" significa un nucleósido que enlaza, directa o indirectamente, un oligonucleótido a una fracción conjugada. Los nucleósidos enlazadores se encuentran dentro del enlazador conjugado de un compuesto oligomérico. Los nucleósidos enlazadores no se consideran parte de la porción oligonucleotídica de un compuesto oligomérico aunque sean contiguos al oligonucleótido.

[0044] Tal como se utiliza en el presente documento, "azúcar modificado no bicíclico" o "fracción de azúcar modificado no bicíclico" significa una fracción de azúcar modificado que comprende una modificación, como un sustituyente, que no forma un puente entre dos átomos del azúcar para formar un segundo anillo.

[0045] Como se usa aquí, "nucleósidos enlazados" son nucleósidos que están conectados en una secuencia continua (es decir, no hay nucleósidos adicionales presentes entre los que están enlazados).

[0046] Tal como se utiliza en el presente documento, "no ajustado" o "no complementario" significa una nucleobase de un primer oligonucleótido que no es complementaria con la nucleobase correspondiente de un segundo oligonucleótido o ácido nucleico diana cuando el primer y el segundo compuesto oligomérico están alineados.

[0047] Tal como se utiliza en el presente documento, "MOE" significa metoxietilo. "2'-MOE" significa un grupo -OCH₂CH₂OCH₃ en la posición 2' de un anillo furanosilo.

[0048] Tal como se utiliza en el presente documento, "motivo" significa el patrón de fracciones, nucleobases y/o enlaces internucleósidos de azúcares no modificados y/o modificados en un oligonucleótido.

[0049] Tal y como se utiliza aquí, "de origen natural" significa que se encuentra en la naturaleza.

[0050] Como se usa aquí, "nucleobase" significa una nucleobase natural o una nucleobase modificada. Tal y como se utiliza en el presente documento, una "nucleobase natural" es la adenina (A), la timina (T), la citosina (C), el uracilo (U) y la guanina (G). Como se utiliza aquí, una nucleobase modificada es un grupo de átomos capaces de emparejarse con al menos una nucleobase natural. Una base universal es una nucleobase que puede emparejarse con cualquiera de las cinco nucleobases no modificadas. Tal como se utiliza aquí, "secuencia de nucleobases" significa el orden de las nucleobases contiguas en un ácido nucleico u oligonucleótido independientemente de cualquier modificación de azúcar o enlace internucleósido.

[0051] Tal como se utiliza en el presente documento, "nucleósido" significa un compuesto que comprende una nucleobase y una fracción de azúcar. La nucleobase y la fracción de azúcar están, cada una independientemente, no modificadas o modificadas. Como se usa aquí, "nucleósido modificado" significa un nucleósido que comprende una nucleobase

modificada y/o una fracción de azúcar modificado.

[0052] Tal como se utiliza en el presente documento, "compuesto oligomérico" significa un compuesto formado por un oligonucleótido y, opcionalmente, una o más características adicionales, como un grupo conjugado o un grupo terminal.

[0053] Tal como se utiliza en el presente documento, "oligonucleótido" significa una cadena de nucleósidos enlazados conectados mediante enlaces internucleósidos, en la que cada nucleósido y enlace internucleósido puede estar modificado o no modificado. A menos que se indique lo contrario, los oligonucleótidos constan de 8-50 nucleósidos enlazados. Como se utiliza aquí, "oligonucleótido modificado" significa un oligonucleótido, en el que al menos un nucleósido o enlace internucleósido está modificado. Como se utiliza aquí, "oligonucleótido no modificado" significa un oligonucleótido que no comprende ninguna modificación nucleosídica o modificación internucleosídica.

[0054] Como se usa aquí, "portador o diluyente farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sustancia adecuada para su uso en la administración a un animal. Algunos de estos portadores permiten que las composiciones farmacéuticas se formulen, por ejemplo, como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones y pastillas para la ingestión oral por un sujeto. En ciertas realizaciones, un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable es agua estéril; solución salina estéril; o solución tampón estéril.

[0055] Tal como se utiliza en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" significa sales fisiológica y farmacéuticamente aceptables de compuestos, como compuestos oligoméricos, es decir, sales que conservan la actividad biológica deseada del compuesto original y no le confieren efectos toxicológicos no deseados.

Tal como se utiliza en el presente documento, por "composición farmacéutica" se entiende una mezcla de sustancias adecuadas para su administración a un sujeto. Por ejemplo, una composición farmacéutica puede comprender un compuesto antisentido y una solución acuosa estéril. En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica muestra actividad en el ensayo de captación libre en determinadas líneas celulares.

[0056] Tal como se utiliza en el presente documento, "fracción de fósforo" significa un grupo de átomos que comprende un átomo de fósforo. En ciertas realizaciones, una fracción de fósforo comprende un mono-, di-, o tri-fosfato, o fosforotioato.

[0057] Tal como se utiliza en el presente documento, "profármaco" significa un agente terapéutico en una forma externa al organismo que se convierte en una forma diferente dentro del organismo o de sus células, y en la que la forma convertida es la forma activa. Normalmente, la conversión de un profármaco en el organismo se ve facilitada por la acción de enzimas (p. ej., enzimas endógenas o virales) o sustancias químicas presentes en células o tejidos y/o por condiciones fisiológicas.

[0058] Tal como se utiliza en el presente documento, "compuesto de ARNi" significa un compuesto antisentido que actúa, al menos en parte, a través de RISC o Ago2 para modular un ácido nucleico diana y/o una proteína codificada por un ácido nucleico diana. Los compuestos de ARNi incluyen, entre otros, el ARNsi bicatenario, el ARN monocatenario (ARNss) y el microARN, incluidos los imitadores de microARN. En ciertas realizaciones, un compuesto de ARNi modula la cantidad, la actividad y/o el empalme de un ácido nucleico diana. El término compuesto de ARNi excluye los oligonucleótidos antisentido que actúan a través de la ARNasa H.

[0059] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "monocatenario" en referencia a un compuesto antisentido significa un compuesto de este tipo formado por un compuesto oligomérico que no está emparejado con un segundo compuesto oligomérico para formar un dúplex. "Autocomplementario" en referencia a un oligonucleótido significa un oligonucleótido que al menos parcialmente hibrida consigo mismo. Un compuesto formado por un compuesto oligomérico, en el que el oligonucleótido del compuesto oligomérico es autocomplementario, es un compuesto monocatenario. Un compuesto oligomérico o antisentido monocatenario puede ser capaz de unirse a un compuesto oligomérico complementario para formar un dúplex.

[0060] Tal como se utiliza en el presente documento, "ensayo celular estándar" significa el ensayo descrito en el Ejemplo X y variaciones razonables del mismo.

[0061] Tal como se utiliza en el presente documento, por "experimento in vivo estándar" se entiende el procedimiento descrito en el Ejemplo X y las variaciones razonables del mismo.

[0062] Tal como se utiliza en el presente documento, por "fracción de azúcar" se entiende una fracción de azúcar no modificado o una fracción de azúcar modificado. Tal como se utiliza en el presente documento, por "fracción de azúcar no modificado" se entiende una fracción de furanosilo 2'-OH(H), tal como se encuentra en el ARN (una "fracción de azúcar de ARN no modificado"), o una fracción 2'-H(H), tal como se encuentra en el ADN (una "fracción de azúcar de ADN no modificado"). Las fracciones de azúcar no modificado tienen un hidrógeno en cada una de las posiciones 1', 3' y 4', un oxígeno en la posición 3' y dos hidrógenos en la posición 5'. En el presente documento, por "fracción de azúcar modificado" se entiende una fracción de azúcar furanosil modificado un sucedáneo de azúcar. En el presente documento, por fracción de azúcar furanosil modificado se entiende una fracción de azúcar furanosil que contiene un sustituyente no hidrógeno en lugar de al menos un hidrógeno de una fracción de azúcar no modificado. En ciertas realizaciones, una fracción de azúcar furanosil modificado es una fracción de azúcar 2'-sustituido. Dichas fracciones de

azúcar furanosil modificado incluyen azúcares bicíclicos y azúcares no bicíclicos. Como se usa aquí, "sustituto de azúcar" significa una fracción de azúcar modificado que no tiene una fracción de furanosil que puede enlazar una nucleobase a otro grupo, como un enlace internucleósido, un grupo conjugado o un grupo terminal en un oligonucleótido. Los nucleósidos modificados que comprenden sustitutos de azúcar pueden incorporarse en una o más posiciones dentro de un oligonucleótido y dichos oligonucleótidos son capaces de hibridarse con compuestos oligoméricos o ácidos nucleicos complementarios.

[0063] Como se usa aquí, "ácido nucleico diana", "ARN diana", "transcrito de ARN diana" y "diana de ácido nucleico" significan un ácido nucleico que un compuesto antisentido está diseñado para afectar.

[0064] Como se usa aquí, "región diana" significa una porción de un ácido nucleico diana al que un compuesto antisentido está diseñado para hibridar.

[0065] Tal como se utiliza en el presente documento, "grupo terminal" significa un grupo químico o grupo de átomos que está unido covalentemente a un extremo de un oligonucleótido.

[0066] Tal como se utiliza en el presente documento, "dosis de ataque" significa una o más dosis administradas durante el período de dosis de ataque.

[0067] Tal como se utiliza en el presente documento, por "período de dosis de ataque" se entiende un período de tiempo anterior al inicio del período de dosis de mantenimiento en el que se administran una o más dosis a un ser humano a un intervalo más frecuente que durante el período de dosis de mantenimiento. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, los pacientes pueden recibir hasta 6 dosis en un período inicial de 4 semanas y, a continuación, una dosis de mantenimiento cada semana después de recibir la última dosis de ataque. Por ejemplo, un paciente puede recibir una dosis inicial el día 1, y dosis posteriores los días 3, 5, 8, 15 y 22; y luego dosis cada 7 días después del día 22. Así, las seis primeras dosis representan el período de dosis de ataque, y cada dosis posterior administrada a intervalos de 7 días representa la dosis de mantenimiento.

[0068] En algunas realizaciones, el compuesto oligomérico se administra al humano durante un período de dosis de ataque y un período de dosis de mantenimiento, en el que: (i) el período de dosis de ataque precede al período de dosis de mantenimiento, (ii) el período de dosis de ataque comprende administrar múltiples dosis de ataque; (iii) el período de dosis de mantenimiento comprende administrar múltiples dosis de mantenimiento; (iv) cada dosis administrada durante el período de dosis de ataque comprende la misma cantidad (mg) del compuesto oligomérico que cada dosis administrada durante el período de dosis de mantenimiento; y (v) las dosis se administran con menor frecuencia durante el período de dosis de mantenimiento que durante el período de dosis de ataque.

[0069] El período de dosis de ataque puede ser de al menos tres semanas, al menos cuatro semanas, al menos cinco semanas, al menos seis semanas, al menos siete semanas u ocho semanas, o el período de dosis de ataque puede ser de al menos un mes, al menos dos meses, al menos tres meses, al menos cuatro meses, al menos cinco meses o al menos seis meses. Alternativamente, el período de dosis de ataque puede ser de hasta tres semanas, hasta cuatro semanas, hasta cinco semanas, hasta seis semanas, hasta siete semanas o hasta ocho semanas, o el período de dosis de ataque puede ser de hasta un mes, hasta dos meses, hasta tres meses, hasta cuatro meses, hasta cinco meses o hasta seis meses.

[0070] El período de dosis de mantenimiento puede ser de al menos tres semanas, al menos cuatro semanas, al menos cinco semanas, al menos seis semanas, al menos siete semanas u ocho semanas, o el período de dosis de mantenimiento puede ser de al menos un mes, al menos dos meses, al menos tres meses, al menos cuatro meses, al menos cinco meses o al menos seis meses.

[0071] Tal como se utiliza en el presente documento, "período de dosificación" significa el período de tiempo entre el momento en que un sujeto humano recibe la primera dosis y el momento en que el sujeto humano recibe una dosis final. Se prevé que la dosificación del paciente pueda continuar tras el final del período de dosificación, de forma que a un primer período de dosificación le sigan uno o más períodos de dosificación adicionales durante los cuales se utilice el mismo régimen de dosificación o uno diferente. Por ejemplo, un sujeto humano puede recibir 6 dosis en un primer período de dosificación en el que la primera y la última dosis se administran con un intervalo de 4 semanas. Posteriormente, el sujeto humano puede iniciar un segundo período de dosificación en el que recibe dosis a intervalos regulares (por ejemplo, una dosis unitaria a la semana, una dosis unitaria al mes o una dosis unitaria al trimestre).

[0072] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "dosis unitaria" se refiere a la cantidad específica del compuesto oligomérico administrada al humano en un punto de tiempo particular (*por ejemplo*, la cantidad específica del compuesto oligomérico administrada al humano en una única inyección subcutánea). Cada dosis unitaria forma parte de un régimen multidosis, tal como se describe en el presente documento.

[0073] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "forma farmacéutica unitaria" denota la forma física en la que se presenta cada dosis unitaria para su administración.

[0074] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "líquido estéril" significa un líquido adecuado para su administración a un sujeto humano. En ciertas realizaciones, los líquidos estériles comprenden líquidos que están sustancialmente libres de microorganismos o bacterias viables. En ciertas realizaciones, los líquidos estériles comprenden agua de grado USP o solución salina de grado USP.

[0075] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "agregado GalNac" se refiere a una fracción dirigida a células que tiene 1-4 ligandos GalNac.

I. Determinados Oligonucleótidos

[0076] Los oligonucleótidos pueden ser oligonucleótidos no modificados (ARN o ADN) o pueden ser oligonucleótidos modificados. Los oligonucleótidos modificados comprenden al menos una modificación relativa al ARN o ADN no modificados (es decir, comprenden al menos un nucleósido modificado (que comprende una fracción de azúcar modificado y/o una nucleobase modificada) y/o al menos un enlace internucleósido modificado).

A. Determinados Nucleósidos Modificados

[0077] Los nucleósidos modificados comprenden una fracción de azúcar modificado o una nucleobase modificada o ambas, una fracción de azúcar modificado y una nucleobase modificada.

1. Determinadas Fracciones de Azúcar

[0078] Ejemplos de grupos 2'-sustituyentes adecuados para fracciones de azúcar modificado no bicíclico incluyen, pero no se limitan a: 2'-F, 2'-OCH₃ ("OMe" u "O-metilo"), y 2'-O(CH₂)₂OCH₃ ("MOE"). Los grupos 2'-sustituyentes se describen en Cook et al., U.S. 6,531,584; Cook et al., U.S. 5,859,221; y Cook et al., U.S. 6,005,087. Los ejemplos de grupos 4'-sustituyentes adecuados para fracciones de azúcar modificado no bicíclico incluyen, entre otros, alcoxi (*p. ej.*, metoxi), alquilo y los descritos en Manoharan et al., documento WO 2015/106128. Algunos ejemplos de grupos sustituyentes 5' adecuados para las fracciones de azúcares modificados no bicíclicos son, entre otros: 5'-metilo (R o S), 5'-vinilo y 5'-metoxi. Las fracciones de azúcar modificado y los nucleósidos modificados se describen en Migawa et al., documento WO 2008/101157 y Rajeev et al., US2013/0203836).

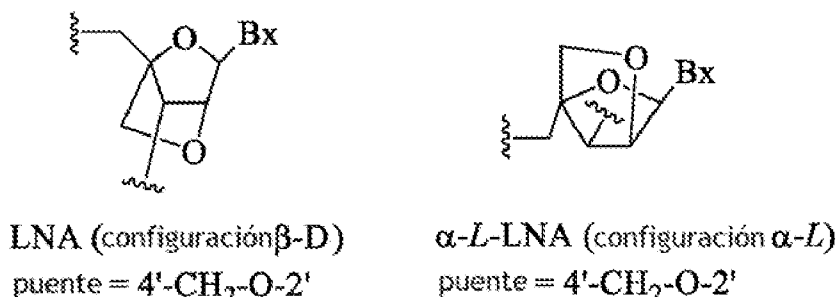
[0079] Los nucleósidos que comprenden fracciones de azúcar modificado, como las fracciones de azúcar modificado no bicíclicas, pueden denominarse por la(s) posición(es) de la(s) sustitución(es) en la fracción de azúcar del nucleósido. Por ejemplo, los nucleósidos que comprenden fracciones de azúcar 2'-sustituido o 2-modificado se denominan nucleósidos 2'-sustituidos o nucleósidos 2-modificados.

[0080] Ciertas fracciones de azúcar modificado comprenden un sustituyente de azúcar en puente que forma un segundo anillo que da lugar a una fracción de azúcar bicíclica en la que la fracción de azúcar bicíclica comprende un puente entre los átomos de anillo de furanosa 4' y 2'. Ejemplos de tales sustituyentes de azúcares puente de 4' a 2' incluyen, pero no se limitan a: 4'-CH₂-2', 4'-(CH₂)₂-2', 4'-(CH₂)₃-2', 4'-CH₂-O-2' ("LNA"), 4'-CH₂-S-2', 4'-(CH₂)₂-O-2' ("ENA"), 4'-CH(CH₃)-O-2' (denominados "etilo restringido" o "cEt" cuando está en la configuración S), 4'-CH₂-O-CH₂-2', 4'-CH₂-N(R)-2', 4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2' ("MOE restringido" o "cMOE") y análogos de los mismos (véase, *p. ej.*, Seth et al., U.S. 7,399,845; Bhat et al., U.S. 7,569,686; Swayze et al., U.S. 7,741,457, y Swayze et al., U.S. 8,022,193), 4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2' y análogos de los mismos (véase, *por ejemplo*, Seth et al., U.S. 8,278,283), 4'-CH₂-N(OCH₃)-2' y análogos de los mismos (véase, *por ejemplo*, Prakash et al., U.S. 8,278,425), 4'-CH₂-O-N(CH₃)-2' (véase, *por ejemplo*, Allerson et al., U.S. 7,696,345 y Allerson et al., U.S. 8,124,745), 4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2' (véase, *por ejemplo*, Zhou, et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134), 4'-CH₂-C(=CH₂)-2' y análogos de los mismos (véase, *por ejemplo*, Seth et al. 8,278,426), 4'-C(R_aR_b)-N(R)-O-2', 4'-C(R_aR_b)-O-N(R)-2', 4'-CH₂-O-N(R)-2', y 4'-CH₂-N(R)-O-2', donde cada R, R_a, y R_b es, independientemente, H, un grupo protector, o alquilo C₁-C₁₂ (véase, *por ejemplo*, Imanishi et al., U.S. 7,427,672).

[0081] Otras fracciones de azúcar bicíclico son conocidas en la técnica, véase, *por ejemplo*: Freier et al., Nucleic Acids Research, 1997, 25(22), 4429-4443; Albaek et al., J. Org. Chem., 2006, 71, 7731-7740; Singh et al., Chem. Commun., 1998, 4, 455-456; Koshkin et al., Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630; 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., 2001, 123, 8362-8379; Elayadi et al., Curr. Opin. Invers. Drugs, 2001, 2, 558-561; Braasch et al., Chem. Biol., 2001, 8, 1-7; (Drum et al., Curr. Opin. Mol. Ther., 2001, 3, 239-243; Wengel et al., U.S. 7,053,207; Imanishi et al., U.S. 6,268,490; Imanishi et al., U.S. 6,770,748; Imanishi et al., U.S. RE44,779; Wengel et al., U.S. 6,794,499; Wengel et al., U.S. 6,670,461; Wengel et al., U.S. 7,034,133; Wengel et al., U.S. 8,080,644; Wengel et al., U.S. 8,034,909; Wengel et al., U.S. 8,153,365; Wengel et al., U.S. 7,572,582; and Ramasamy et al., U.S. 6,525,191; Torsten et al., documento WO 2004/106356; Wengel et al., documento WO 1999/014226; Seth et al., documento WO 2007/134181; Seth et al., U.S. 7,547,684; Seth et al., U.S. 7,666,854; Seth et al., U.S. 8,088,746; Seth et al., U.S. 7,750,131; Seth et al., U.S. 8,030,467; Seth et al., U.S. 8,268,980; Seth et al., U.S. 8,546,556; Seth et al., U.S. 8,530,640; Migawa et al., U.S. 9,012,421; Seth et al., U.S. 8,501,805; y Publicación de Patentes de EE.UU. Allerson et al., US20 8/0039618 y Migawa et al., US2015/0191727.

[0082] Las fracciones de azúcares bicíclicas y los nucleósidos que incorporan tales fracciones de azúcares bicíclicas se

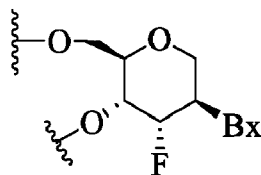
definen además por su configuración isomérica. Por ejemplo, un nucleósido LNA (descrito en el presente documento) puede estar en la configuración α -L o en la configuración β -D.



Se han incorporado nucleósidos bicíclicos α -L-metilenooxi (4'-CH₂-O-2') o α -L-LNA en oligonucleótidos antisentido que mostraron actividad antisentido (Frieden et al., Nucleic Acids Research, 2003, 21, 6365-6372). En el presente documento, las descripciones generales de los nucleósidos bicíclicos incluyen ambas configuraciones isoméricas. Cuando las posiciones de nucleósidos bicíclicos específicos (*p. ej.*, LNA o cEt) se identifican en las realizaciones ejemplificadas aquí, están en la configuración β -D, a menos que se especifique lo contrario.

[0083] Ciertos sustitutos del azúcar comprenden un átomo de azufre 4' y una sustitución en la posición 2' (véase, *por ejemplo*, Bhat et al., U.S. 7,875,733 y Bhat et al., U.S. 7,939,677) y/o la posición 5'.

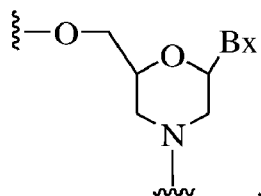
[0084] Los nucleósidos que comprenden tetrahidropiranos modificados incluyen, entre otros, el ácido nucleico de hexitol ("HNA"), el ácido nucleico de anitol ("ANA"), el ácido nucleico de manitol ("MNA") (véase, *por ejemplo*, Leumann, C.J. Bioorg. & Med. Chem. 2002, 10, 841-854), fluoro HNA:



F-HNA

("F-HNA", véase *p. ej.* Swayze et al., U.S. 8,088,904; Swayze et al., U.S. 8,440,803; Swayze et al., U.S. 8,796,437; y Swayze et al., U.S. 9,005,906; F-HNA también puede denominarse F-THP o 3'-fluoro tetrahidropirano).

[0085] Se han descrito nucleósidos que comprenden fracciones de azúcar morfolino y su uso en oligonucleótidos (véase, *por ejemplo*, Braasch et al., Biochemistry, 2002, 41, 4503-4510 y Summerton et al., U.S. 5,698,685; Summerton et al., U.S. 5,166,315; Summerton et al., U.S. 5,185,444; y Summerton et al., U.S. 5,034,506). Como se utiliza aquí, el término "morfolino" significa un sustituto del azúcar que tiene la siguiente estructura:



[0086] Ejemplos de nucleósidos y oligonucleótidos que comprenden sustitutos de azúcares acíclicos incluyen, entre otros: ácido nucleico peptídico ("PNA"), ácido nucleico butílico acíclico (véase, *p. ej.*, Kumar et al., Org. Biomol. Chem., 2013, 11, 5853-5865), y nucleósidos y oligonucleótidos descritos en Manoharan et al., documento WO2011/133876.

[0087] Se conocen en la técnica muchos otros sistemas de anillos de azúcar y sustitutos de azúcar bicíclicos y tricíclicos que pueden utilizarse en nucleósidos modificados).

2. Determinadas Nucleobases Modificadas

[0088] Las nucleobases incluyen las descritas en Merigan et al., U.S. 3,687,808, las divulgadas en The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, Kroschwitz, J.I., Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858-859; Englisch et al., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613; Sanghvi, Y.S., y las divulgadas en los capítulos 6 y 15, Antisense Drug Technology, Crooke S.T., Ed., CRC Press, 2008, 163-166 y 442-443.

[0089] Las publicaciones que enseñan la preparación de algunas de las nucleobases modificadas mencionadas anteriormente, así como de otras nucleobases modificadas, incluyen, entre otras, Manohara et al., US2003/0158403; Manoharan et al., US2003/0175906; Dinh et al., U.S. 4,845,205; Spielvogel et al., U.S. 5,130,302; Rogers et al., U.S. 5,134,066; Bischofberger et al., U.S. 5,175,273; Urdea et al., U.S. 5,367,066; Benner et al., U.S. 5,432,272; Matteucci et al., U.S. 5,434,257; Gmeiner et al., U.S. 5,457,187; Cook et al., U.S. 5,459,255; Froehler et al., U.S. 5,484,908; Matteucci et al., U.S. 5,502,177; Hawkins et al., U.S. 5,525,711; Haralambidis et al., U.S. 5,552,540; Cook et al., U.S. 5,587,469; Froehler et al., U.S. 5,594,121; Switzer et al., U.S. 5,596,091; Cook et al., U.S. 5,614,617; Froehler et al., U.S. 5,645,985; Cook et al., U.S. 5,681,941; Cook et al., U.S. 5,811,534; Cook et al., U.S. 5,750,692; Cook et al., U.S. 5,948,903; Cook et al., U.S. 5,587,470; Cook et al., U.S. 5,457,191; Matteucci et al., U.S. 5,763,588; Froehler et al., U.S. 5,830,653; Cook et al., U.S. 5,808,027; Cook et al., 6,166,199; y Matteucci et al., U.S. 6,005,096.

B. Determinados Enlaces Internucleósidos Modificados

[0090] Las dos clases principales de grupos de enlace internucleósido se definen por la presencia o ausencia de un átomo de fósforo. Los enlaces internucleósidos representativos que contienen fósforo incluyen, entre otros, los fosfatos, que contienen un enlace fosfodiéster ("P=O") (también denominados enlaces no modificados o naturales), fosfotriesteres, metilfosfonatos, fosforamidatos y fosforotioatos ("P=S"), y fosforoditioatos ("HS-P=S"). Los grupos enlazantes internucleósidos representativos que no contienen fósforo incluyen, entre otros, el metilenmetilimino (-CH₂-N(CH₃)-O-CH₂-), el tiodiéster, el tionocarbamato (-O-C(=O)(NH)-S-); el siloxano (-O-SiH₂-O-); y la N,N'-dimetilhidrazina (-CH₂-N(CH₃)-N(CH₃)-). Los enlaces internucleósidos modificados, en comparación con los enlaces fosfato naturales, pueden utilizarse para alterar, normalmente aumentar, la resistencia a las nucleasas del oligonucleótido. Los enlaces internucleósidos que tienen un átomo quiral pueden prepararse como una mezcla racémica o como enantiómeros separados. Los enlaces internucleósidos quirales representativos incluyen, entre otros, alquilfosfonatos y fosforotioatos. Los métodos de preparación de enlaces internucleósidos que contienen fósforo y que no contienen fósforo son bien conocidos por los expertos en la técnica.

[0091] Los enlaces internucleósidos neutros incluyen, sin limitación, fosfotriesteres, metilfosfonatos, MMI (3'-CH₂-N(CH₃)-O-5'), amida-3 (3'-CH₂-C(=O)-N(H)-5'), amida-4 (3'-CH₂-N(H)-C(=O)-5'), formacetal (3'-O-CH₂-O-5'), metoxipropilo y tioformacetal (3'-S-CH₂-O-5'). Otros enlaces neutros internucleósidos incluyen enlaces no iónicos que comprenden siloxano (dialquilsiloxano), éster de carboxilato, carboxamida, sulfuro, éster de sulfonato y amidas (Véase, por ejemplo: Carbohydrate Modifications in Antisense Research; Y.S. Sanghvi y P.D. Cook, Eds., ACS Symposium Series 580;). Otros enlaces neutros internucleósidos incluyen enlaces no iónicos que comprenden componentes mixtos N, O, S y CH₂.

II. Determinados Compuestos Oligoméricos

[0092] Los grupos conjugados consisten en una o más fracciones conjugadas y un enlazador conjugado que une la fracción conjugada al oligonucleótido. Los grupos conjugados pueden unirse a uno o ambos extremos de un oligonucleótido y/o en cualquier posición interna.

[0093] Ejemplos de grupos terminales incluyen, pero no se limitan a, grupos conjugados, grupos de *capping*, fracciones de fosfato, grupos protectores, nucleósidos abásicos, nucleósidos modificados o no modificados, y dos o más nucleósidos independientemente modificados o no modificados.

A. Determinados Grupos Conjugados

[0094] Ciertos grupos conjugados y fracciones conjugadas se han descrito anteriormente, por ejemplo: fracción de colesterol (Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 6553-6556), ácido cólico (Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4, 1053-1060), un tioéter, *p. ej.*, hexil-S-tritilol (Manoharan et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992, 660, 306-309; Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1993, 3, 2765-2770), un tiocolesterol (Oberhauser et al., Nucl. Acids Res., 1992, 20, 533-538), una cadena alifática, *p. ej.*, do-decan-diol o residuos de undecilo (Saison-Behmoaras et al., EMBO J., 1991, 10, 1111-1118; Kabanov et al., FEBS Lett., 1990, 259, 327-330; Svinarchuk et al., Biochimie, 1993, 75, 49-54), un fosfolípido, por ejemplo, di-hexadecil-rac-glicerol o 1,2-di-O-hexadecil-rac-glicero-3-H-fosfonato de trietilamonio (Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3651-3654; Shea et al., Nucl. Acids Res., 1990, 18, 3777-3783), una poliamina o una cadena de polietilenglicol (Manoharan et al., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14, 969-973), o ácido adamantano acético una fracción de palmito (Mishra et al., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264, 229-237), una fracción de octadecilamina o hexilamino-carbonil-oxicolesterol (Cooke et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277, 923-937), un grupo tocoferol (Nishina et al., Molecular Therapy Nucleic Acids, 2015, 4, e220; y Nishina et al., Molecular Therapy, 2008, 16, 734-740), o un grupo GalNAc (*por ejemplo*, documento WO2014/179620).

1. Fracciones conjugadas

[0095] Las fracciones conjugadas incluyen, sin limitación, intercaladores, moléculas informadoras, poliaminas, poliamidas, péptidos, carbohidratos (*p. ej.*, GalNAc), fracciones vitamínicas, polietilenglicoles, tioéteres, poliéteres, colesterolos, tiocolesterolos, fracciones de ácido cólico, folato, lípidos, fosfolípidos, biotina, fenazina, fenantridina, antraquinona,

adamantano, acridina, fluoresceínas, rodaminas, cumarinas, fluoróforos y colorantes.

2. Enlazadores conjugados

[0096] Las fracciones conjugadas se unen a los oligonucleótidos mediante enlazadores conjugados. En ciertos compuestos oligoméricos, el enlazador conjugado es un enlace químico simple (es decir, la fracción conjugada está unida directamente a un oligonucleótido mediante un enlace simple). En ciertos compuestos oligoméricos, una fracción conjugada se une a un oligonucleótido a través de un enlazador conjugado más complejo que comprende una o más fracciones de enlazador conjugado, que son subunidades que forman un enlazador conjugado.

[0097] En general, una fracción de enlace bifuncional comprende al menos dos grupos funcionales. Uno de los grupos funcionales se selecciona para unirse a un sitio concreto de un compuesto original y el otro se selecciona para unirse a un grupo conjugado. Los ejemplos de grupos funcionales utilizados en una fracción de enlace bifuncional incluyen, entre otros, electrófilos para reaccionar con grupos nucleófilos y nucleófilos para reaccionar con grupos electrófilos.

[0098] Ejemplos de enlazadores conjugados incluyen pero no se limitan a pirrolidina, ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico (ADO), 4-(N-maleimidometil) ciclohexano-1-carboxilato de succinimidil (SMCC) y ácido 6-aminohexanoico (AHEx o AHA). Otros enlazadores conjugados incluyen pero no se limitan a alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido o alquino C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, donde una lista no limitativa de grupos sustituyentes preferidos incluye hidroxilo, amino, alcoxi, carboxi, bencilo, fenilo, nitro, tiol, tioalcoxi, halógeno, alquilo, arilo, alqueno y alquino.

Por lo general, es deseable que los nucleósidos enlazadores se separen del compuesto oligomérico después de llegar al tejido diana. En consecuencia, los nucleósidos enlazadores suelen estar unidos entre sí y al resto del compuesto oligomérico mediante enlaces escindibles.

[0099] En este caso, los nucleósidos enlazadores no se consideran parte del oligonucleótido. Por consiguiente, en las realizaciones en las que un compuesto oligomérico comprende un oligonucleótido que consiste en un número o rango especificado de nucleósidos enlazados y/o un porcentaje especificado de complementariedad con un ácido nucleico de referencia y el compuesto oligomérico también comprende un grupo conjugado que comprende un enlazador conjugado que comprende nucleósidos enlazadores, esos nucleósidos enlazadores no se cuentan para la longitud del oligonucleótido y no se usan para determinar el porcentaje de complementariedad del oligonucleótido con el ácido nucleico de referencia. Por ejemplo, un compuesto oligomérico puede comprender (1) un oligonucleótido modificado formado por 8-30 nucleósidos y (2) un grupo conjugado formado por 1-10 nucleósidos enlazadores contiguos a los nucleósidos del oligonucleótido modificado. El número total de nucleósidos enlazados contiguos en dicho compuesto oligomérico es superior a 30. Alternativamente, un compuesto oligomérico puede comprender un oligonucleótido modificado formado por 8-30 nucleósidos y sin grupo conjugado. El número total de nucleósidos enlazados contiguos en dicho compuesto oligomérico no es superior a 30. A menos que se indique lo contrario, los enlazadores conjugados no comprenden más de 10 nucleósidos enlazadores.

[0100] Por ejemplo, en ciertas circunstancias los compuestos oligoméricos que comprenden una fracción conjugada particular son mejor absorbidos por un tipo celular particular, pero una vez que el compuesto oligomérico ha sido absorbido, es deseable que el grupo conjugado sea escindido para liberar el oligonucleótido no conjugado o parental. Así, ciertos enlazadores conjugados pueden comprender una o más fracciones escindibles.

3. Ciertas Fracciones Conjugadas Dirigidas a Células

[0101] El grupo conjugado puede comprender un grupo de hidratos de carbono (véase, por ejemplo, Maier et al., "Synthesis of Antisense Oligonucleotides Conjugated to a Multivalent Carbohydrate Cluster for Cellular Targeting," Bioconjugate Chemistry, 2003, 14, 18-29 o Rensen et al., "Design and Synthesis of Novel N-Acetylgalactosamine-Terminated Glycolipids for Targeting of Lipoproteins to the Hepatic Asialoglycoprotein Receptor," J. Med. Chem. 2004, 47, 5798-5808). Los aminoazúcares pueden seleccionarse de entre cualquier número de compuestos conocidos en la técnica, como el ácido siálico, el α-D-galactosamina, el ácido β-murámico, la 2-deoxi-2-metilamino-L-glucopiranososa, la 4,6-dideoxi-4-formamido-2,3-di-O-metil-D-manopiranososa, la 2-deoxi-2-sulfoamino-D-glucopiranososa y la N-sulfo-D-glucosamina, y el ácido N-glicolil-α-neuramínico. Los tioazúcares pueden seleccionarse entre la 5-tio-β-D-glucopiranososa, el metil 2,3,4-tri-O-acetil-1-tio-6-O-tritil-α-D-glucopiranosido, la 4-tio-β-D-galactopiranososa y el etil 3,4,6,7-tetra-O-acetil-2-deoxi-1,5-ditio-α-D-gluco-heptopiranosido.

[0102] Patentes representativas de los Estados Unidos, publicaciones de solicitud de patente de los Estados Unidos, publicaciones de solicitud de patente internacional, y otras publicaciones que enseñan la preparación de ciertos de los grupos conjugados anteriormente mencionados, compuestos oligoméricos que comprenden grupos conjugados, ancladores, enlazadores conjugados, grupos de ramificación, ligandos, fracciones escindibles, así como otras modificaciones incluyen, sin limitación, documentos US 5,994,517, US 6,300,319, US 6,660,720, US 6,906,182, US 7,262,177, US 7,491,805, US 8,106,022, US 7,723,509, US 2006/0148740, US 2011/0123520, WO 2013/033230 y WO 2012/037254, Biessen et al., J. Med. Chem. 1995, 38, 1846-1852, Lee et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry 2011, 19, 2494-2500, Rensen et al., J. Biol. Chem. 2001, 276, 37577-37584, Rensen et al., J. Med. Chem. 2004, 47, 5798-5808, Slidregt et al., J. Med. Chem. 1999, 42, 609-618, and Valentijn et al., Tetrahedron, 1997, 53, 759-770.

[0103] Los compuestos antisentido y los compuestos oligoméricos pueden comprender un grupo conjugado encontrado en cualquiera de las siguientes referencias: Lee, Carbohydr Res, 1978, 67, 509-514; Connolly et al., J Biol Chem, 1982, 257, 939-945; Pavia et al., Int J Pep Protein Res, 1983, 22, 539-548; Lee et al., Biochem, 1984, 23, 4255-4261; Lee et al., Glycoconjugate J, 1987, 4, 317-328; Toyokuni et al., Tetrahedron Lett, 1990, 31, 2673-2676; Biessen et al., J Med Chem, 1995, 38, 1538-1546; Valentijn et al., Tetrahedron, 1997, 53, 759-770; Kim et al., Tetrahedron Lett, 1997, 38, 3487-3490; Lee et al., Bioconjug Chem, 1997, 8, 762-765; Kato et al., Glycobiol, 2001, 11, 821-829; Rensen et al., J Biol Chem, 2001, 276, 37577-37584; Lee et al., Methods Enzymol, 2003, 362, 38-43; Westerlind et al., Glycoconj J, 2004, 21, 227-241; Lee et al., Bioorg Med Chem Lett, 2006, 16(19), 5132-5135; Maierhofer et al., Bioorg Med Chem, 2007, 15, 7661-7676; Khorev et al., Bioorg Med Chem, 2008, 16, 5216-5231; Lee et al., Bioorg Med Chem, 2011, 19, 2494-2500; Kornilova et al., Analyt Biochem, 2012, 425, 43-46; Pujol et al., Angew Chemie Int Ed Engl, 2012, 51, 7445-7448; Biessen et al., J Med Chem, 1995, 38, 1846-1852; Sliedregt et al., J Med Chem, 1999, 42, 609-618; Rensen et al., J Med Chem, 2004, 47, 5798-5808; Rensen et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26, 169-175; van Rossenberg et al., Gene Ther, 2004, 11, 457-464; Sato et al., J Am Chem Soc, 2004, 126, 14013-14022; Lee et al., J Org Chem, 2012, 77, 7564-7571; Biessen et al., FASEB J, 2000, 14, 1784-1792; Rajur et al., Bioconjug Chem, 1997, 8, 935-940; Duff et al., Methods Enzymol, 2000, 313, 297-321; Maier et al., Bioconjug Chem, 2003, 14, 18-29; Jayaprakash et al., Org Lett, 2010, 12, 5410-5413; Manoharan, Antisense Nucleic Acid Drug Dev, 2002, 12, 103-128; Merwin et al., Bioconjug Chem, 1994, 5, 612-620; Tomiya et al., Bioorg Med Chem, 2013, 21, 5275-5281; solicitudes Internacionales WO1998/013381; WO2011/038356; WO1997/046098; WO2008/098788; WO2004/101619; WO2012/037254; WO2011/120053; WO2011/100131; WO2011/163121; WO2012/177947; WO2013/033230; WO2013/075035; WO2012/083185; WO2012/083046; WO2009/082607; WO2009/134487; WO2010/144740; WO2010/148013; WO1997/020563; WO2010/088537; WO2002/043771; WO2010/129709; WO2012/068187; WO2009/126933; WO2004/024757; WO2010/054406; WO2012/089352; WO2012/089602; WO2013/166121; WO2013/165816; U.S. Patentes de EE. UU. 4.751.219; 8.552.163; 6.908.903; 7.262.177; 5.994.517; 6.300.319; 8.106.022; 7.491.805; 7.582.744; 8.137.695; 6.383.812; 6.525.031; 6.660.720; 7.723.509; 8.541.548; 8.344.125; 8.313.772; 8.349.308; 8.450.467; 8.501.930; 8.158.601; 7.262.177; 6.906.182; 6.620.916; 8.435.491; 8.404.862; 7.851.615; Publicaciones de Solicitudes de Patente de EE.UU. Publicadas US2011/0097264; US2011/0097265; US2013/0004427; US2005/0164235; US2006/0148740; US2008/0281044; US2010/0240730; US2003/0119724; US2006/0183886; US2008/0206869; US2011/0269814; US2009/0286973; US2011/0207799; US2012/0136042; US2012/0165393; US2008/0281041; US2009/0203135; US2012/0035115; US2012/0095075; US2012/0101148; US2012/0128760; US2012/0157509; US2012/0230938; US2013/0109817; US2013/0121954; US2013/0178512; US2013/0236968; US2011/0123520; US2003/0077829; US2008/0108801; y US2009/0203132.

III. Ciertos Compuestos Antisentido

[0104] Tales compuestos antisentido selectivos comprenden una secuencia de nucleobase que se hibrida con uno o más ácidos nucleicos diana, dando lugar a una o más actividades antisentido deseadas y no se hibrida con uno o más ácidos nucleicos no diana o no se hibrida con uno o más ácidos nucleicos no diana de tal manera que da lugar a una actividad antisentido no deseada significativa.

[0105] En ciertas actividades antisentido, la hibridación de un compuesto antisentido a un ácido nucleico diana resulta en el reclutamiento de una proteína que escinde el ácido nucleico diana. Por ejemplo, ciertos compuestos antisentido provocan la escisión del ácido nucleico diana mediada por la ARNasa H. La ARNasa H es una endonucleasa celular que escinde la cadena de ARN de un dúplex de ARN:ADN. El ADN de dicho dúplex ARN:ADN no tiene por qué ser ADN no modificado.

[0106] En ciertas actividades antisentido, un compuesto antisentido o una porción de un compuesto antisentido se carga en un complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC), resultando finalmente en la escisión del ácido nucleico diana. Por ejemplo, ciertos compuestos antisentido provocan la escisión del ácido nucleico diana por Argonaute. Los compuestos antisentido que se cargan en el RISC son compuestos de ARNi. Los compuestos de ARNi pueden ser bicatenarios (ARNsi) o monocatenarios (ARNss).

[0107] Las actividades antisentido pueden observarse directa o indirectamente. La observación o detección de una actividad antisentido implica la observación o detección de un cambio en una cantidad de un ácido nucleico diana o proteína codificada por dicho ácido nucleico diana, un cambio en la proporción de variantes de empalme de un ácido nucleico o proteína, y/o un cambio fenotípico en una célula o animal.

B. Apolipoproteína (a) (apo(a))

[0108] En ciertas realizaciones útiles para la comprensión de la invención, los compuestos antisentido conjugados se dirigen a cualquier ácido nucleico apo(a). En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, el ácido nucleico diana codifica una proteína diana apo(a) que es clínicamente relevante. En tales realizaciones, útiles para comprender la invención, la modulación del ácido nucleico diana produce un beneficio clínico.

[0109] El proceso de focalización normalmente incluye la determinación de al menos una región, segmento o sitio diana dentro del ácido nucleico diana para que se produzca la interacción antisentido de forma que se obtenga el efecto

deseado.

[0110] Una proteína apo(a) se une mediante un enlace disulfuro a una única proteína apolipoproteína B (apoB) para formar una partícula de lipoproteína(a) (Lp(a)). La proteína apo(a) comparte un alto grado de homología con el plasminógeno, sobre todo en el dominio repetitivo *kringle* IV tipo 2. Se cree que el dominio de repetición *kringle* de la apo(a) puede ser responsable de sus propiedades protrombóticas y antifibrinolíticas, lo que podría potenciar la progresión aterosclerótica. La Apo(a) está regulada transcripcionalmente por la IL-6 y, en estudios realizados en pacientes con artritis reumatoide tratados con un inhibidor de la IL-6 (tocilizumab), los niveles plasmáticos se redujeron en un 30% tras 3 meses de tratamiento. Se ha demostrado que la apo(a) se une preferentemente a los fosfolípidos oxidados y potencia la inflamación vascular. Además, los estudios sugieren que la partícula Lp(a) también puede estimular la permeabilidad endotelial, inducir la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 y activar la secreción de interleucina 8 por los macrófagos. Cabe destacar que recientes estudios de asociación genética revelaron que la Lp(a) era un factor de riesgo independiente de infarto de miocardio, ictus, enfermedad vascular periférica y aneurisma aórtico abdominal. Además, en el estudio sobre la enfermedad coronaria precoz (PROCARDIS), Clarke *et al.* describieron asociaciones sólidas e independientes entre la enfermedad coronaria y las concentraciones plasmáticas de Lp(a). Además, Solfrizzi *et al.* sugirieron que el aumento de la Lp(a) sérica puede estar relacionado con un mayor riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer (AD). En los documentos WO2005/000201 y US2010-0331390 se han publicado compuestos antisentido dirigidos contra la apo(a). Una oligonucleobasa antisentido dirigida contra la Apo(a), ISIS-APOA_{Rx}, se evaluó en un ensayo clínico de fase I para estudiar su perfil de seguridad.

Ciertos Compuestos Antisentido Conjugados Dirigidos a un Ácido Nucleico Apo(a)

[0111] En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, los compuestos antisentido conjugados se dirigen a un ácido nucleico Apo(a) que tiene la secuencia de Adhesión GENBANK® N.º NM_005577.2, incorporada aquí como SEQ ID N.º: 1; Adhesión GENBANK N.º NT_007422.12 truncado de nucleótidos 3230000 a 3380000, incorporado aquí como SEQ ID N.º: 2; Adhesión GENBANK N.º NT_025741.15 truncado de los nucleótidos 65120000 a 65258000, designado en el presente documento como SEQ ID N.º: 3; y Adhesión GENBANK N.º NM_005577.1, incorporados aquí como SEQ ID N.º: 4. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, un compuesto antisentido conjugado es al menos 90%, al menos 95%, o 100% complementario a cualquiera de las secuencias de nucleobase de SEQ ID N.º: 1-4.

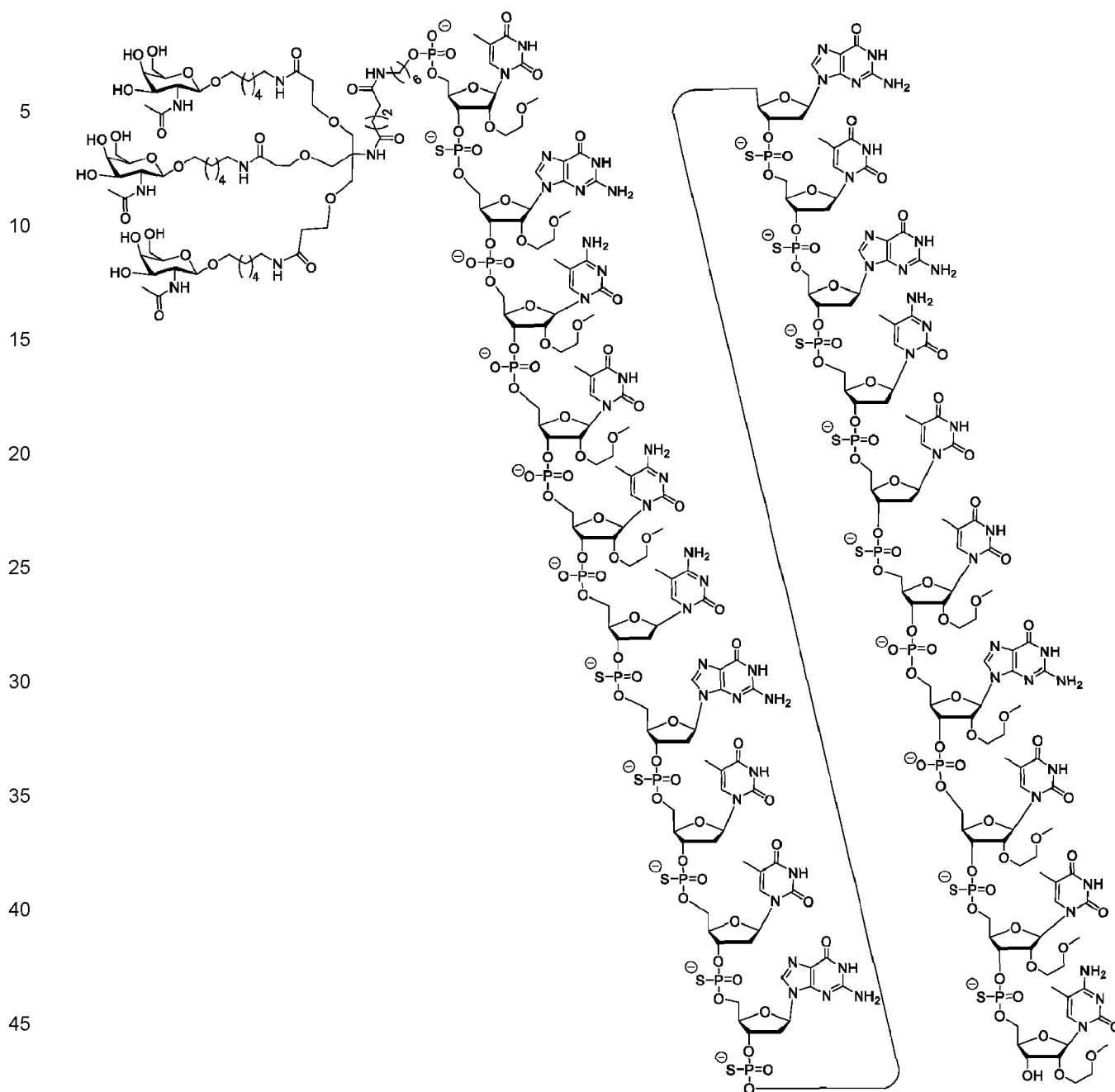
Tabla A: Compuestos Antisentido Dirigidos a Apo(a) SEQ ID N.º: 1

ISIS N.º	Sitio Inicio Diana	Secuencia (5'-3')	Motivo	SEQ ID N.º
494372	3901	TGCTCCGTTGGTGCTTGTTTC	eeeeeddddddddeeeee	7
494283	584	TCTTCCTGTGACAGTGGTGG	eeeeeddddddddeeeee	8
	926			
	1610			
	1952			
	2294			
	3320			

(continuación)

ISIS N.º	Sitio Inicio Diana	Secuencia (5'-3')	Motivo	SEQ ID N.º
494284	585	TTCTTCCTGTGACAGTGGTG	eeeeeddddddddddeeeee	9
	927			
	1611			
	1953			
	2295			
	3321			
494286	587	GGTTCTTCCTGTGACAGTGG	eeeeeddddddddddeeeee	10
	929			
	1613			
	1955			
	2297			
494301	628	CGACTATGCGAGTGTGGTGT	eeeeeddddddddddeeeee	11
	970			
	1312			
	1654			
	1996			
	2338			
	2680			
	3022			
494302	629	CCGACTATGCGAGTGTGGTG	eeeeeddddddddddeeeee	12
	971			
	1313			
	1655			
	1997			
	2339			
	2681			
	3023			

[0112] En ciertas realizaciones útiles para la comprensión de la invención, la presente divulgación proporciona compuestos antisentido conjugados representados por la siguiente estructura. Esta estructura corresponde a ISIS 681257. En ciertas realizaciones útiles para la comprensión de la invención, el compuesto antisentido comprende el oligonucleótido modificado conjugado ISIS 681257 o una sal del mismo. En ciertas realizaciones útiles para la comprensión de la invención, el compuesto antisentido consiste en el oligonucleótido modificado conjugado ISIS 681257. Sin embargo, debe quedar claro que ISIS 681257 no forma parte de la invención.



50 *Indicaciones terapéuticas de Apo(a)*

[0113] En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, la invención proporciona métodos para utilizar un compuesto antisentido conjugado dirigido a un ácido nucleico de apo(a) para modular la expresión de apo(a) en un sujeto. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, se reduce la expresión de apo(a).

[0114] En ciertas realizaciones útiles para la comprensión de la invención, se proporcionan métodos de tratamiento de un sujeto que comprenden la administración de una o más composiciones farmacéuticas como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, la invención proporciona métodos para utilizar un compuesto antisentido conjugado dirigido a un ácido nucleico apo(a) en una composición farmacéutica para tratar a un sujeto. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, el individuo padece una enfermedad relacionada con la apo(a). En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, el individuo tiene una enfermedad relacionada con la Lp(a). En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, el individuo padece una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria, cardiovascular y/o metabólica.

[0115] En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, el sujeto tiene una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria, cardiovascular y/o metabólica.

- 5 **[0116]** En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, las enfermedades, trastornos o condiciones cardiovasculares (CVD) incluyen, pero no se limitan a, riesgo de CVD asociado a Lp(a) elevada, eventos cardiovasculares recurrentes con Lp(a) elevada, estenosis aórtica (p. ej., estenosis aórtica calcificada asociada a Lp(a) elevada), aneurisma (p. ej., aneurisma aórtico abdominal), angina de pecho, arritmia, aterosclerosis, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía coronaria, cardiopatía coronaria, dislipidemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertensión, hipertrigliceridemia, infarto de miocardio, enfermedad vascular periférica (p. ej., arteriopatía periférica), ictus y similares.
- 10 **[0117]** En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, los compuestos dirigidos a la apo(a) descritos en el presente documento modulan marcadores fisiológicos o fenotipos de la enfermedad, trastorno o afección cardiovascular. Por ejemplo, la administración de los compuestos a animales puede disminuir los niveles de Lp(a), LDL y colesterol en dichos animales en comparación con los animales no tratados. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, la modulación de los marcadores fisiológicos o fenotipos puede asociarse con la inhibición de la apo(a) por los compuestos.
- 15 **[0118]** En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, los marcadores fisiológicos de la enfermedad, trastorno o afección cardiovascular pueden ser cuantificables. Por ejemplo, los niveles de Lp(a), LDL o colesterol pueden medirse y cuantificarse mediante, por ejemplo, pruebas estándar de lípidos. Para tales marcadores, en ciertas realizaciones útiles para la comprensión de la invención, el marcador puede disminuir en aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 99%, o un rango definido por dos cualquiera de estos valores.
- 20 **[0119]** También se proporcionan en el presente documento métodos para prevenir, tratar o mejorar un síntoma asociado con la enfermedad, trastorno o afección cardiovascular en un sujeto que los necesite. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, se proporciona un método para reducir la tasa de aparición de un síntoma asociado a la enfermedad, trastorno o afección cardiovascular. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, se proporciona un método para reducir la gravedad de un síntoma asociado a la enfermedad, trastorno o afección cardiovascular. En tales realizaciones útiles para comprender la invención, los métodos comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto dirigido a un ácido nucleico apo(a) a un individuo que lo necesite.
- 25 **[0120]** La enfermedad, trastorno o afección cardiovascular puede caracterizarse por numerosos síntomas físicos. Cualquier síntoma conocido por un experto en la técnica que se asocie a una enfermedad, trastorno o afección cardiovascular puede prevenirse, tratarse, mejorarse o modularse de otro modo con los compuestos y métodos descritos en el presente documento. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, el síntoma puede ser cualquiera de, pero no limitado a, angina de pecho, dolor torácico, falta de aliento, palpitaciones, debilidad, mareos, náuseas, sudoración, taquicardia, bradicardia, arritmia, fibrilación auricular, hinchazón de las extremidades inferiores, cianosis, fatiga, desmayo, entumecimiento de la cara, entumecimiento de las extremidades, claudicación o calambres musculares, hinchazón abdominal o fiebre.
- 30 **[0121]** En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, las enfermedades, trastornos o condiciones metabólicas incluyen, pero no se limitan a, hiperglucemia, prediabetes, diabetes (tipo I y tipo II), obesidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico y dislipidemia diabética.
- 35 **[0122]** En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, los compuestos dirigidos a la apo(a) descritos en el presente documento modulan marcadores fisiológicos o fenotipos de la enfermedad, trastorno o afección metabólica. Por ejemplo, la administración de los compuestos a animales puede disminuir los niveles de glucosa y de resistencia a la insulina en esos animales en comparación con los animales no tratados. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, la modulación de los marcadores fisiológicos o fenotipos puede asociarse con la inhibición de la apo(a) por los compuestos.
- 40 **[0123]** En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, los marcadores fisiológicos de la enfermedad, trastorno o afección metabólica pueden ser cuantificables. Por ejemplo, los niveles de glucosa o la resistencia a la insulina pueden medirse y cuantificarse mediante pruebas estándar conocidas en la técnica. Para tales marcadores, en ciertas realizaciones útiles para la comprensión de la invención, el marcador puede disminuir en aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 99%, o un rango definido por dos cualquiera de estos valores.
- 45 **[0123]** En otro ejemplo, la sensibilidad a la insulina puede medirse y cuantificarse mediante pruebas estándar conocidas en la técnica. Para tales marcadores, en ciertas realizaciones útiles para la comprensión de la invención, el marcador puede aumentar aproximadamente un 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 99%, o un intervalo definido por dos cualquiera de estos valores.
- 50 **[0124]** También se proporcionan métodos para prevenir, tratar o mejorar un síntoma asociado con la enfermedad metabólica, trastorno o condición en un sujeto que lo necesite. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, se proporciona un método para reducir la tasa de aparición de un síntoma asociado a la enfermedad, trastorno o afección metabólica. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, se proporciona un método para reducir la gravedad de un síntoma asociado a la enfermedad, trastorno o afección metabólica. En tales realizaciones útiles para comprender la invención, los métodos comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto dirigido a un ácido nucleico apo(a) a un individuo que lo necesite.
- 55 **[0124]**

[0125] La enfermedad, trastorno o afección metabólica puede caracterizarse por numerosos síntomas físicos. Cualquier síntoma conocido por un experto en la técnica que esté asociado con la enfermedad, trastorno o afección metabólica puede prevenirse, tratarse, mejorarse o modularse de otro modo con los compuestos y métodos descritos en el presente documento. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, el síntoma puede ser cualquiera de, pero no limitado a, producción excesiva de orina (poliuria), sed excesiva y aumento de la ingesta de líquidos (polidipsia), visión borrosa, pérdida de peso inexplicable y letargo.

[0126] En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, las enfermedades inflamatorias, trastornos o condiciones incluyen, pero no se limitan a, riesgo de CVD asociado a Lp(a) elevada, eventos cardiovasculares recurrentes con Lp(a) elevada, estenosis aórtica (p. ej., estenosis de válvula aórtica calcificada asociada a Lp(a) elevada), enfermedad coronaria (CAD), enfermedad de Alzheimer y enfermedades, trastornos o condiciones tromboembólicas. Algunas enfermedades, trastornos o afecciones tromboembólicas son, entre otras, el ictus, la trombosis, el infarto de miocardio y la enfermedad vascular periférica.

[0127] En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, los compuestos dirigidos a la apo(a) descritos en el presente documento modulan marcadores fisiológicos o fenotipos de la enfermedad, trastorno o afección inflamatoria. Por ejemplo, la administración de los compuestos a animales puede disminuir los niveles de citocinas inflamatorias u otros marcadores inflamatorios en dichos animales en comparación con los animales no tratados. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, la modulación de los marcadores fisiológicos o fenotipos puede asociarse con la inhibición de la apo(a) por los compuestos.

[0128] En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, los marcadores fisiológicos de la enfermedad, trastorno o afección inflamatoria pueden ser cuantificables. Por ejemplo, los niveles de citoquinas pueden medirse y cuantificarse mediante pruebas estándar conocidas en la técnica. Para tales marcadores, en ciertas realizaciones útiles para la comprensión de la invención, el marcador puede disminuirse en al menos un 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 99%, o un intervalo definido por dos de estos valores cualesquiera.

[0129] También se proporcionan métodos para prevenir, tratar o mejorar un síntoma asociado con la enfermedad inflamatoria, trastorno o condición en un sujeto que lo necesite. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, se proporciona un método para reducir la tasa de aparición de un síntoma asociado con la enfermedad inflamatoria, trastorno o condición. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, se proporciona un método para reducir la gravedad de un síntoma asociado con la enfermedad inflamatoria, trastorno o condición. En tales realizaciones útiles para comprender la invención, los métodos comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto dirigido a un ácido nucleico apo(a) a un individuo que lo necesite.

[0130] En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, se proporcionan métodos para tratar a un individuo con una enfermedad, trastorno o afección relacionados con la apo(a) que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más composiciones farmacéuticas como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, el individuo tiene niveles elevados de apo(a). En ciertas realizaciones útiles para la comprensión de la invención, se proporcionan métodos para tratar a un individuo con una enfermedad, trastorno o afección relacionados con la Lp(a) que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más composiciones farmacéuticas según se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, el individuo tiene niveles elevados de Lp(a). En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, el individuo padece una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria, cardiovascular y/o metabólica. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico apo(a) se acompaña de la monitorización de los niveles de apo(a) o Lp(a). En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico apo(a) se acompaña de la monitorización de marcadores de enfermedad inflamatoria, cardiovascular y/o metabólica, u otro proceso de enfermedad asociado con la expresión de apo(a), para determinar la respuesta de un individuo al compuesto antisentido. La respuesta de un individuo a la administración del compuesto antisentido dirigido a la apo(a) puede ser utilizada por un médico para determinar la cantidad y duración de la intervención terapéutica con el compuesto.

[0131] En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, la administración de un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico de apo(a) produce una reducción de la expresión de apo(a) de al menos aproximadamente el 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 99%, o un intervalo definido por dos de estos valores cualesquiera. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, la expresión de apo(a) se reduce al menos a ≤ 100 mg/dL, ≤ 90 mg/dL, ≤ 80 mg/dL, ≤ 70 mg/dL, ≤ 60 mg/dL, ≤ 50 mg/dL, ≤ 40 mg/dL, ≤ 30 mg/dL, ≤ 20 mg/dL o ≤ 10 mg/dL.

[0132] En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, la administración de un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico de apo(a) produce una reducción de la expresión de Lp(a) de al menos un 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 99%, o un intervalo definido por dos de estos valores cualesquiera. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, la expresión de Lp(a) se reduce al

menos a ≤ 200 mg/dL, ≤ 190 mg/dL, ≤ 180 mg/dL, ≤ 175 mg/dL, ≤ 170 mg/dL, ≤ 160 mg/dL, ≤ 150 mg/dL, ≤ 140 mg/dL, ≤ 130 mg/dL, ≤ 120 mg/dL, ≤ 110 mg/dL, ≤ 100 mg/dL, ≤ 90 mg/dL, ≤ 80 mg/dL, ≤ 70 mg/dL, ≤ 60 mg/dL, ≤ 55 mg/dL, ≤ 50 mg/dL, ≤ 45 mg/dL, ≤ 40 mg/dL, ≤ 35 mg/dL, ≤ 30 mg/dL, ≤ 25 mg/dL, ≤ 20 mg/dL, ≤ 15 mg/dL, o ≤ 10 mg/dL.

[0133] En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, la divulgación proporciona métodos para utilizar un compuesto antisentido conjugado dirigido a un ácido nucleico apo(a) en la preparación de un medicamento. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto antisentido conjugado dirigido a la apo(a) se utilizan para la preparación de un medicamento para tratar a un paciente que sufre o es susceptible de sufrir una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria, cardiovascular y/o metabólica.

Poblaciones en Tratamiento con Apo(a)

[0134] Ciertos sujetos con niveles elevados de Lp(a) presentan un riesgo significativo de padecer diversas enfermedades (Lippi et al., Clinica Chimica Acta, 2011, 412:797-801; Solfrizz et al.). En muchos sujetos con niveles elevados de Lp(a), los tratamientos actuales no pueden reducir sus niveles de Lp(a) a niveles seguros. La apo(a) desempeña un papel importante en la formación de Lp(a), por lo que reducir la apo(a) puede reducir la Lp(a) y prevenir, tratar o mejorar una enfermedad asociada a la Lp(a).

[0135] En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, el tratamiento con los compuestos y métodos aquí divulgados está indicado para un animal humano con niveles elevados de apo(a) y/o niveles de Lp(a). En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, el humano tiene niveles de apo(a) ≥ 10 mg/dL, ≥ 20 mg/dL, ≥ 30 mg/dL, ≥ 40 mg/dL, ≥ 50 mg/dL, ≥ 60 mg/dL, ≥ 70 mg/dL, ≥ 80 mg/dL, ≥ 90 mg/dL o ≥ 100 mg/dL. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, el humano tiene niveles de Lp(a) ≥ 10 mg/dL, ≥ 15 mg/dL, ≥ 20 mg/dL, ≥ 25 mg/dL, ≥ 30 mg/dL, ≥ 35 mg/dL, ≥ 40 mg/dL, ≥ 50 mg/dL, ≥ 60 mg/dL, ≥ 70 mg/dL, ≥ 80 mg/dL, ≥ 90 mg/dL, ≥ 100 mg/dL, ≥ 110 mg/dL, ≥ 120 mg/dL, ≥ 130 mg/dL, ≥ 140 mg/dL, ≥ 150 mg/dL, ≥ 160 mg/dL, ≥ 170 mg/dL, ≥ 175 mg/dL, ≥ 180 mg/dL, ≥ 190 mg/dL, ≥ 200 mg/dL.

C. Apolipoproteína C-III (ApoCIII)

[0136] ApoCIII es un constituyente de las HDL y de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (TG). Los niveles elevados de ApoCIII se asocian a niveles elevados de TG y a enfermedades como las cardiovasculares, el síndrome metabólico, la obesidad y la diabetes. Los niveles elevados de TG están asociados a la pancreatitis. La ApoCIII ralentiza la eliminación de lipoproteínas ricas en TG inhibiendo la lipólisis mediante la inhibición de la lipoproteinlipasa (LPL) e interfiriendo en la unión de las lipoproteínas a la matriz de glicosaminoglicanos de la superficie celular. En los documentos WO2004/093783 y WO2012/149495 se han publicado compuestos antisentido dirigidos a la ApoCIII. Actualmente, un oligonucleótido antisentido dirigido contra la ApoCIII, ISIS-APOCIII_{IRx}, se encuentra en ensayos clínicos de fase II para evaluar su eficacia en el tratamiento de la diabetes o la hipertrigliceridemia. Sin embargo, sigue siendo necesario ofrecer a los pacientes opciones de tratamiento adicionales y más potentes.

a. Ciertos Compuestos Antisentido Conjugados Dirigidos a un Ácido Nucleico ApoCIII

[0137] En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido conjugados se dirigen a un ácido nucleico ApoCIII que tiene la secuencia de Adhesión GENBANK® N.º NT_033899.8 truncada desde las nucleobases 20262640 a 20266603, incorporada aquí como SEQ ID N.º: 6. En ciertas realizaciones, un compuesto antisentido conjugado es al menos 90%, 95% o 100% complementario a SEQ ID N.º: 6.

[0138] En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido conjugados se dirigen a un ácido nucleico ApoCIII que tiene la secuencia de Adhesión GENBANK® N.º NM_000040.1, incorporada aquí como SEQ ID N.º: 5.

[0139] El compuesto antisentido conjugado, como se define en las reivindicaciones anexas, dirigido a SEQ ID N.º: 5 comprende una secuencia de nucleobases de SEQ ID N.º: 13.

Tabla 5: Compuestos Antisentido dirigidos a ApoCIII SEQ ID N.º: 5

ISIS N.º	Síto Inicio Diana	Secuencia (5'-3')	Motivo	SEQ ID N.º
304801	508	AGCTTCTTGTCAGCTTTAT	eeeeeddddddddeeeee	13
647535	508	AGCTTCTTGTCAGCTTTAT	eeeeeddddddddeeeeeod	13
616468	508	AGCTTCTTGTCAGCTTTAT	eeeeeddddddddeeeee	13
647536	508	AGCTTCTTGTCAGCTTTAT	eeoeoeoeoddddddddeoe oeoeod	13

[0140] La presente invención proporciona compuestos antisentido conjugados representados por la siguiente estructura

para su uso como se define en las reivindicaciones anexas. Esta estructura corresponde a ISIS 678354. En ciertas realizaciones, el compuesto antisentido comprende el oligonucleótido modificado conjugado ISIS 678354 o una sal del mismo. En ciertas realizaciones, el compuesto antisentido consiste en el oligonucleótido modificado conjugado ISIS 678354.

5

10

15

20

25

30

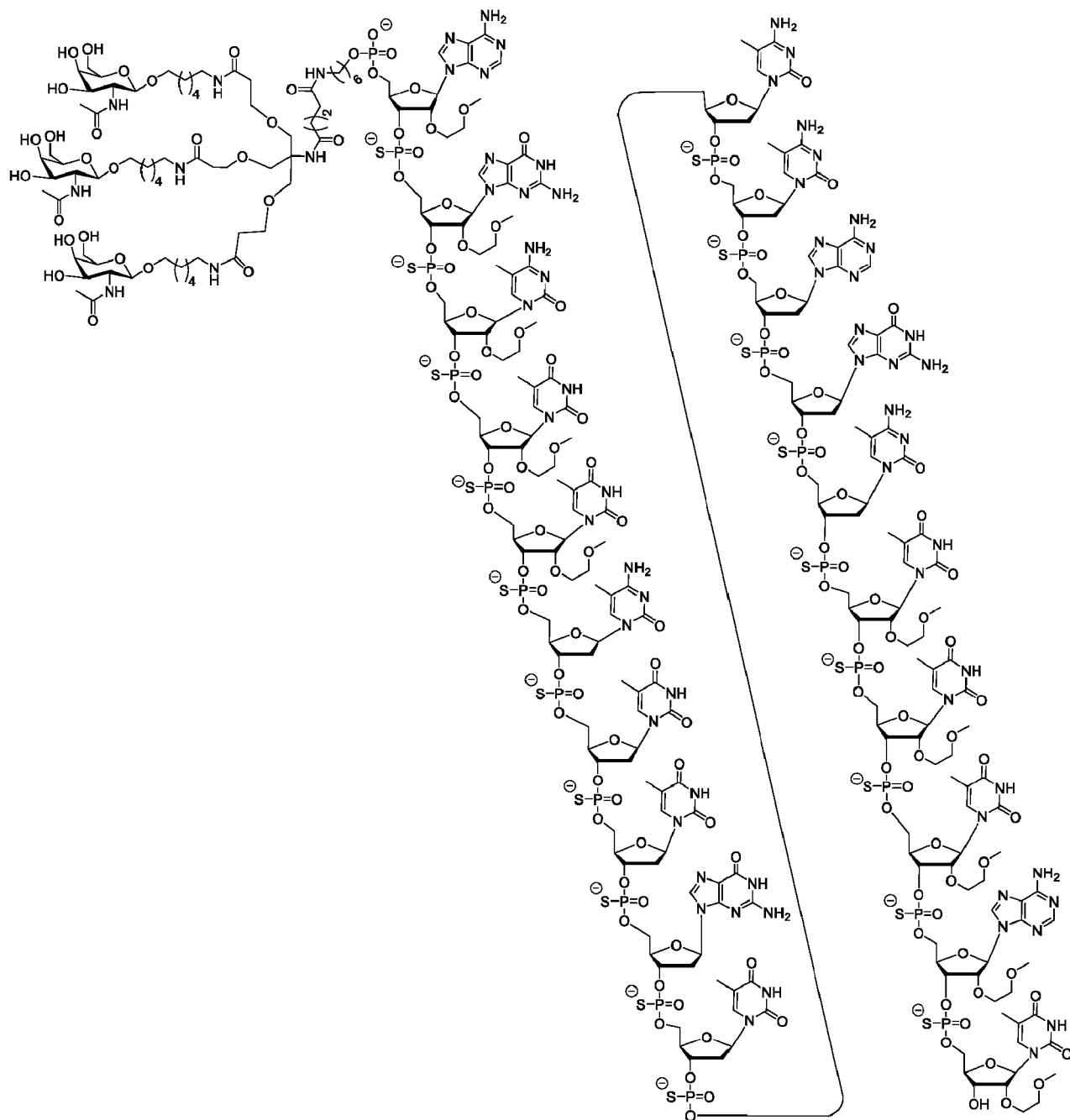
35

40

45

50

55



60

65

b. Indicaciones Terapéuticas de ApoCIII

[0141] En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto antisentido conjugado, como se define en las reivindicaciones anexas, dirigido a un ácido nucleico ApoCIII para su uso en métodos para modular la expresión de ApoCIII en un sujeto. En ciertas realizaciones, se reduce la expresión de ApoCIII.

[0142] En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto antisentido conjugado, como se define en las reivindicaciones anexas, dirigido a un ácido nucleico ApoCIII en una composición farmacéutica para su uso en métodos de tratamiento de un sujeto. En ciertas realizaciones, el sujeto padece una enfermedad, trastorno o afección cardiovascular y/o metabólica. En ciertas realizaciones, el sujeto tiene hipertrigliceridemia, hipertrigliceridemia no familiar, hipertrigliceridemia familiar, hipertrigliceridemia familiar heterocigota, hipertrigliceridemia familiar homocigota, dislipidemia

mixta, aterosclerosis, riesgo de desarrollar aterosclerosis, cardiopatía coronaria, antecedentes de cardiopatía coronaria, cardiopatía coronaria de aparición precoz, uno o más factores de riesgo de cardiopatía coronaria, diabetes de tipo II, diabetes de tipo II con dislipidemia, dislipidemia (p. ej., dislipidemia de tipo II con dislipidemia), dislipidemia (p. ej., dislipidemia de tipo II con dislipidemia).g., lipodistrofia), hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hiperfatacidemia, esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica, pancreatitis y/o enfermedad del hígado graso no alcohólico.

[0143] En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto antisentido conjugado, como se define en las reivindicaciones anexas, dirigido a un ácido nucleico ApoCIII para su uso en la preparación de un medicamento.

a. *Determinados Regímenes de Dosificación de ApoCIII*

[0144] ISIS 678354 se administra a un sujeto que lo necesita. En ciertas realizaciones, se administran 20 mg de ISIS 678354 a un sujeto humano. En ciertas realizaciones, se administran 40 mg de ISIS 678354 a un sujeto humano. En ciertas realizaciones, se administran 80 mg de ISIS 678354 a un sujeto humano. En ciertas realizaciones, se administran 120 mg de ISIS 678354 a un sujeto humano.

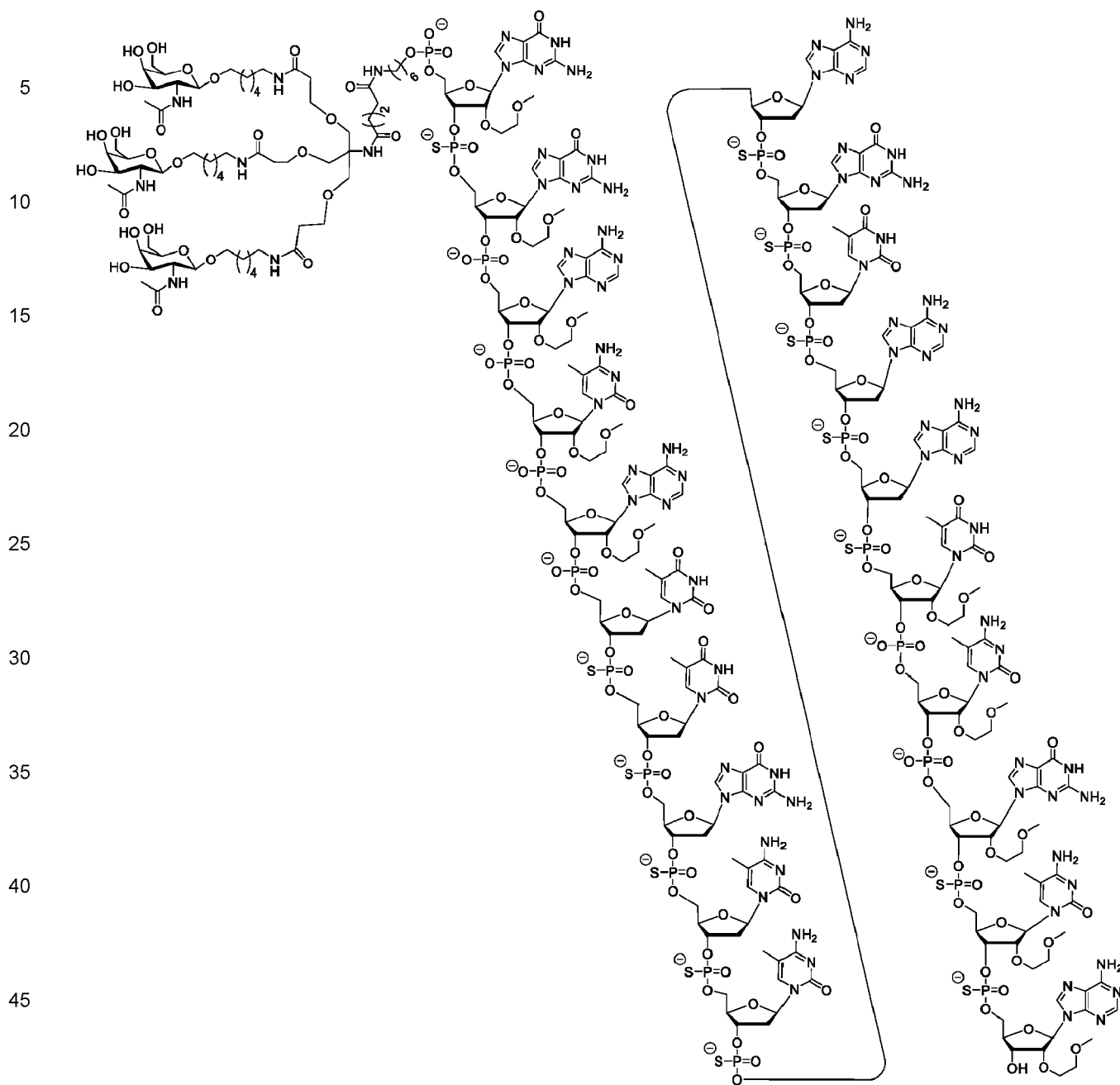
[0145] ISIS 678354 se administra a un sujeto que lo necesita. En ciertas realizaciones, se administran 20 mg de ISIS 678354 a un sujeto humano durante un periodo de dosificación. En ciertas realizaciones, se administran 40 mg de ISIS 678354 a un sujeto humano durante un periodo de dosificación. En ciertas realizaciones, se administran 80 mg de ISIS 678354 a un sujeto humano durante un periodo de dosificación. En ciertas realizaciones, se administran 120 mg de ISIS 678354 a un sujeto humano durante un periodo de dosificación. En ciertas realizaciones, el periodo de dosificación es de una semana. En ciertas realizaciones, sólo se administra una dosis durante el periodo de dosificación.

[0146] En ciertas realizaciones, se administran 20 mg de ISIS 678354 a un sujeto humano cada semana. En ciertas realizaciones, se administran 40 mg de ISIS 678354 a un sujeto humano cada semana.

D. (Proteína) 3 Similar a Angiopoyetina

[0147] Las angiopoyetinas son una familia de factores de crecimiento secretados. Junto con sus respectivos receptores específicos del endotelio, las angiopoyetinas desempeñan importantes funciones en la angiogénesis. Un miembro de la familia, la (proteína) 3 similar a angiopoyetina (también conocida como proteína 3 similar a angiopoyetina, ANGPT5, ANGPTL3 o angiopoyetina 5), se expresa predominantemente en el hígado y se cree que desempeña un papel en la regulación del metabolismo de los lípidos (Kaplan et al., J. Lipid Res., 2003, 44, 136-143). Las exploraciones de asociación de genoma completo (GWAS) que estudian el genoma en busca de variantes comunes asociadas a las concentraciones plasmáticas de HDL, LDL y triglicéridos hallaron una asociación entre los triglicéridos y los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) cerca de ANGPTL3 (Willer et al., Nature Genetics, 2008, 40(2): 161-169). Los individuos con mutaciones homocigotas de pérdida de función de ANGPTL3 presentan niveles bajos de todos los lípidos y lipoproteínas plasmáticas aterogénicos, como el colesterol total (TC) y los TG, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), la apolipoproteína B (apoB), el colesterol no HDL-C, así como el HDL-C (Romeo et al. 2009, J Clin Invest, 119(1):70-79; Musunuru et al. 2010 TV Engl J Med, 363:2220-2227; Martin-Campos et al. 2012, Clin Chim Acta, 413:552-555; Minicocci et al. 2012, J Clin Endocrinol Metab, 97:e1266-1275; Noto et al. 2012, Arterioscler Thromb Vasc Biol, 32:805-809; Pisciotta et al. 2012, Circulation Cardiovasc Genet, 5:42-50). Este fenotipo clínico se ha denominado hipolipidemia familiar combinada (FHBL2). A pesar de la secreción reducida de VLDL, los sujetos con FHBL2 no presentan un mayor contenido de grasa hepática. También parecen tener niveles más bajos de glucosa e insulina en plasma y, lo que es más importante, tanto la diabetes como las enfermedades cardiovasculares parecen estar ausentes en estos sujetos. Hasta la fecha no se han descrito fenotipos clínicos adversos (Minicocci et al. 2013, J of Lipid Research, 54:3481-3490). Se ha demostrado que la reducción de ANGPTL3 provoca una disminución de los niveles de TG, colesterol y LDL en modelos animales (Número de Serie de EE. UU. 13/520.997; Publicación PCT WO 2011/085271). Los ratones deficientes en ANGPTL3 tienen niveles plasmáticos de triglicéridos (TG) y colesterol muy bajos, mientras que la sobreexpresión produce los efectos contrarios (Koishi et al. 2002; Koster 2005; Fujimoto 2006). En consecuencia, el papel potencial de ANGPTL3 en el metabolismo de los lípidos lo convierte en una diana atractiva para la intervención terapéutica.

[0148] En ciertas realizaciones útiles para la comprensión de la invención, la presente divulgación proporciona compuestos antisentido conjugados representados por la siguiente estructura. Esta estructura corresponde a ISIS 703802. En ciertas realizaciones útiles para la comprensión de la invención, el compuesto antisentido comprende el oligonucleótido modificado conjugado ISIS 703802 o una sal del mismo. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, el compuesto antisentido consiste en el oligonucleótido modificado conjugado ISIS 703802. No obstante, debe quedar claro que ISIS 703802 no forma parte de la invención.



b. Indicaciones terapéuticas de ANGPTL3

[0149] En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, la invención proporciona métodos para utilizar un compuesto antisentido conjugado dirigido a un ácido nucleico ANGPTL3 para modular la expresión de ANGPTL3 en un sujeto. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, se reduce la expresión de ANGPTL3.

[0150] En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, la invención proporciona métodos para utilizar un compuesto antisentido conjugado dirigido a un ácido nucleico ANGPTL3 en una composición farmacéutica para tratar a un sujeto. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, el sujeto padece una enfermedad metabólica y/o cardiovascular. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, el sujeto tiene hiperlipidemia combinada (p. ej., familiar o no familiar), hipercolesterolemia (p. ej., hipercolesterolemia homocigota familiar (HoFH), hipercolesterolemia heterocigota familiar (HeFH)), dislipidemia, lipodistrofia, hipertrigliceridemia (p. ej., deficiencia de LPL heterocigota, deficiencia de LPL homocigota), enfermedad arterial coronaria (CAD), síndrome de quilomicronemia familiar (FCS), hiperlipoproteinemia de tipo IV), síndrome metabólico, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), diabetes (p. ej., diabetes de tipo 2, diabetes de tipo 2 con dislipidemia), resistencia a la insulina (p. ej., resistencia a la insulina con dislipidemia), engrosamiento de la pared vascular, hipertensión arterial (p.

ej., hipertensión arterial pulmonar), esclerosis (p. ej., aterosclerosis, esclerosis sistémica, esclerosis cutánea progresiva y vasculopatía proliferativa obliterativa como úlceras digitales y afectación vascular pulmonar), o una combinación de las mismas.

[0151] En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, los compuestos dirigidos a ANGPTL3 descritos en el presente documento modulan el metabolismo lipídico y/o energético en un sujeto. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, los compuestos dirigidos a ANGPTL3 descritos en el presente documento modulan marcadores fisiológicos o fenotipos de hipercolesterolemia, dislipidemia, lipodistrofia, hipertrigliceridemia, síndrome metabólico, NAFLD, NASH y/o diabetes. Por ejemplo, la administración de los compuestos a un sujeto puede modular uno o más de los niveles de VLDL, ácidos grasos no esterificados (NEFA), LDL, colesterol, triglicéridos, glucosa, insulina o ANGPTL3. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, la modulación de los marcadores fisiológicos o fenotipos puede asociarse con la inhibición de ANGPTL3 por los compuestos.

[0152] En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, la administración de un compuesto antisentido dirigido a un ácido nucleico ANGPTL3 da como resultado la reducción de la expresión de ANGPTL3 en aproximadamente al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos un 35%, al menos un 40%, al menos un 45%, al menos un 50%, al menos un 55%, al menos un 60%, al menos un 65%, al menos un 70%, al menos un 75%, al menos un 80%, al menos un 85%, al menos un 90%, al menos un 95% o al menos un 99%, o un intervalo definido por dos de estos valores cualesquiera.

c. Determinados Regímenes de Dosificación de ANGPTL3

[0153] En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, ISIS 703802 se administra a un sujeto que lo necesita. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, se administran 20 mg de ISIS 703802 a un sujeto humano. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, se administran 40 mg de ISIS 703802 a un sujeto humano. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, se administran 80 mg de ISIS 703802 a un sujeto humano. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, se administran 120 mg de ISIS 703802 a un sujeto humano.

[0154] En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, ISIS 703802 se administra a un sujeto que lo necesita. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, se administran 20 mg de ISIS 703802 a un sujeto humano durante un periodo de dosificación. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, se administran 40 mg de ISIS 703802 a un sujeto humano durante un periodo de dosificación. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, se administran 80 mg de ISIS 703802 a un sujeto humano durante un periodo de dosificación. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, se administran 120 mg de ISIS 703802 a un sujeto humano durante un periodo de dosificación. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, el periodo de dosificación es de una semana. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, sólo se administra una dosis durante el periodo de dosificación. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, el periodo de dosificación es de una semana.

[0155] En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, se administran 20 mg de ISIS 703802 a un sujeto humano cada semana. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, se administran 40 mg de ISIS 703802 a un sujeto humano cada semana. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, se administran 80 mg de ISIS 703802 a un sujeto humano cada semana. En ciertas realizaciones útiles para comprender la invención, se administran 120 mg de ISIS 703802 a un sujeto humano cada semana.

IV. Determinadas composiciones farmacéuticas

[0156] En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos antisentido o una sal de los mismos. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica comprende una solución salina estéril y uno o más compuestos antisentido. En ciertas realizaciones, dicha composición farmacéutica consiste en una solución salina estéril y uno o más compuestos antisentido. En ciertas realizaciones, la solución salina estéril es de grado farmacéutico. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica comprende uno o más compuestos antisentido y agua estéril. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica consiste en un compuesto antisentido y agua estéril. En ciertas realizaciones, el agua estéril es agua de calidad farmacéutica. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica comprende uno o más compuestos antisentido y solución salina tamponada con fosfato (PBS). En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica consiste en uno o más compuestos antisentido y PBS estéril. En ciertas realizaciones, el PBS estéril es PBS de grado farmacéutico.

[0157] En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden uno o más compuestos antisentido y uno o más excipientes. En ciertas realizaciones, los excipientes se seleccionan entre agua, soluciones salinas, alcohol, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, amilasa, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

[0158] En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido pueden mezclarse con sustancias activas y/o inertes farmacéuticamente aceptables para la preparación de composiciones o formulaciones farmacéuticas. Las composiciones y los métodos para la formulación de composiciones farmacéuticas dependen de una serie de criterios, entre los que se

incluyen la vía de administración, el alcance de la enfermedad o la dosis a administrar.

[0159] En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto antisentido abarcan cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables del compuesto antisentido, ésteres del compuesto antisentido o sales de tales ésteres. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos antisentido que comprenden uno o más oligonucleótidos antisentido, tras su administración a un animal, incluido un humano, son capaces de proporcionar (directa o indirectamente) el metabolito biológicamente activo o el residuo del mismo. En consecuencia, por ejemplo, la divulgación también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de compuestos antisentido, profármacos, sales farmacéuticamente aceptables de dichos profármacos y otros bioequivalentes. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen, entre otras, las sales de sodio y potasio. En ciertas realizaciones, los profármacos comprenden uno o más grupos conjugados unidos a un oligonucleótido, en el que el grupo conjugado es escindido por nucleasas endógenas dentro del organismo.

[0160] Las moléculas lipídicas se han utilizado en terapias con ácidos nucleicos en una variedad de métodos. En algunos de estos métodos, el ácido nucleico, como un compuesto antisentido, se introduce en liposomas o lipoplejos preformados hechos de mezclas de lípidos catiónicos y lípidos neutros. En ciertos métodos, se forman complejos de ADN con lípidos mono o policationicos sin la presencia de un lípido neutro. En determinadas realizaciones, se selecciona una fracción lipídica para aumentar la distribución de un agente farmacéutico en una célula o tejido concreto. En ciertas realizaciones, se selecciona una fracción lipídica para aumentar la distribución de un agente farmacéutico en el tejido adiposo. En ciertas realizaciones, se selecciona una fracción lipídica para aumentar la distribución de un agente farmacéutico en el tejido muscular.

[0161] En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden un sistema de administración. Algunos ejemplos de sistemas de administración son, entre otros, los liposomas y las emulsiones. Ciertos sistemas de administración son útiles para preparar determinadas composiciones farmacéuticas, incluidas las que comprenden compuestos hidrófobos. En determinadas realizaciones, se utilizan ciertos disolventes orgánicos como el dimetilsulfóxido.

[0162] En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden una o más moléculas de administración específicas de tejido diseñadas para administrar uno o más agentes farmacéuticos de la presente invención a tejidos o tipos celulares específicos. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas incluyen liposomas recubiertos con un anticuerpo específico de tejido.

[0163] En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden un sistema co-solvente. Algunos de estos sistemas cosolventes incluyen, por ejemplo, alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible en agua y una fase acuosa. En ciertas realizaciones, tales sistemas co-solventes se utilizan para compuestos hidrofóbicos. Un ejemplo no limitante de tal sistema co-disolvente es el sistema co-disolvente VPD, que es una solución de etanol absoluto que comprende 3% p/v de alcohol bencílico, 8% p/v del tensioactivo no polar Polisorbato 80™ y 65% p/v de polietilenglicol 300. Las proporciones de dichos sistemas de co-disolventes pueden variar considerablemente sin alterar significativamente sus características de solubilidad y toxicidad. Además, puede variarse la identidad de los componentes del cosolvente: por ejemplo, pueden utilizarse otros tensioactivos en lugar de Polisorbato 80™, puede variarse el tamaño de la fracción de polietilenglicol; otros polímeros biocompatibles pueden sustituir al polietilenglicol, por ejemplo, la polivinilpirrolidona; y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituir a la dextrosa.

[0164] En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se preparan para administración oral. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se preparan para administración bucal. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica se prepara para su administración mediante inyección (p. ej., intravenosa, subcutánea, intramuscular, etc.). En algunas de dichas realizaciones, una composición farmacéutica comprende un portador y se formula en solución acuosa, como agua o tampones fisiológicamente compatibles, como solución de Hanks, solución de Ringer o tampón salino fisiológico. En ciertas realizaciones, se incluyen otros ingredientes (p. ej., ingredientes que ayudan a la solubilidad o sirven como conservantes). En ciertas realizaciones, las suspensiones inyectables se preparan utilizando portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. Algunas composiciones farmacéuticas inyectables se presentan en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis. Algunas composiciones farmacéuticas inyectables son suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes formuladores como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Ciertos disolventes adecuados para su uso en composiciones farmacéuticas inyectables incluyen, entre otros, disolventes lipofílicos y aceites grasos, como el aceite de sésamo, ésteres sintéticos de ácidos grasos, como el oleato de etilo o los triglicéridos, y liposomas. Las suspensiones acuosas inyectables pueden contener.

V. Determinadas Vías de Administración (específicas de la aplicación)

[0165] En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona métodos de administración de una composición farmacéutica que comprende un oligonucleótido de la presente divulgación a un humano. Las vías de administración adecuadas incluyen, entre otras, oral, rectal, transmucosa, intestinal, enteral, tópica, supositorio, por inhalación, intratecal, intracerebroventricular, intraperitoneal, intranasal, intraocular, intratumoral y parenteral (p. ej., intravenosa, intramuscular, intramedular y subcutánea). En ciertas realizaciones, los fármacos intratecales se administran para lograr exposiciones locales en lugar de sistémicas. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas pueden inyectarse directamente en la zona

de efecto deseado (p. ej., en el hígado).

Divulgación no limitativa

5 **[0166]** Aunque ciertos compuestos, composiciones y métodos descritos en el presente documento se han descrito con especificidad de acuerdo con ciertas realizaciones, los siguientes ejemplos sirven únicamente para ilustrar los compuestos descritos en el presente documento y no pretenden limitar los mismos.

10 **[0167]** Aunque el listado de secuencias que acompaña a esta presentación identifica cada secuencia como "ARN" o "ADN" según se requiera, en realidad, esas secuencias pueden modificarse con cualquier combinación de modificaciones químicas. Un experto en la técnica apreciará fácilmente que la designación como "ARN" o "ADN" para describir oligonucleótidos modificados es, en ciertos casos, arbitraria. Por ejemplo, un oligonucleótido que comprende un nucleósido con una fracción de azúcar 2'-OH y una base de timina podría describirse como un ADN con un azúcar modificado (2'-OH en lugar de un 2'-H del ADN) o como un ARN con una base modificada (timina (uracilo metilado) en lugar de un uracilo del ARN). En consecuencia, las secuencias de ácidos nucleicos proporcionadas en el presente documento, incluyendo, pero sin limitarse a las del listado de secuencias, pretenden abarcar ácidos nucleicos que contengan cualquier combinación de ARN y/o ADN natural o modificado, incluyendo, pero sin limitarse a tales ácidos nucleicos que tengan nucleobases modificadas. A modo de ejemplo adicional y sin limitación, un compuesto oligomérico que tiene la secuencia de nucleobase "ATCGATCG" abarca cualquier compuesto oligomérico que tiene dicha secuencia de nucleobase, ya sea modificada o no modificada, incluyendo, pero sin limitarse a, dichos compuestos que comprenden bases de ARN, tales como los que tienen la secuencia "AUCGAUCG" y los que tienen algunas bases de ADN y algunas bases de ARN, tales como "AUCGATCG" y compuestos oligoméricos que tienen otras nucleobases modificadas, tales como "AT^mCGAUCG", donde ^mC indica una base de citosina que comprende un grupo metilo en la posición 5.

25 **[0168]** Los compuestos aquí descritos incluyen variaciones en las que uno o más átomos se sustituyen por un isótopo no radiactivo o un isótopo radiactivo del elemento indicado. Por ejemplo, los compuestos del presente documento que comprenden átomos de hidrógeno abarcan todas las posibles sustituciones de deuterio para cada uno de los átomos de hidrógeno ¹H. Las sustituciones isotópicas incluidas en los compuestos del presente documento son, entre otras, las siguientes: ²H o ³H en lugar de ¹H, ¹³C o ¹⁴C en lugar de ¹²C, ¹⁵N en lugar de ¹⁴N, ¹⁷O o ¹⁸O en lugar de ¹⁶O, y ³³S, ³⁴S, ³⁵S, o ³⁶S en lugar de ³²S. En ciertas realizaciones, las sustituciones isotópicas no radiactivas pueden conferir nuevas propiedades al compuesto oligomérico que son beneficiosas para su uso como herramienta terapéutica o de investigación. En determinadas realizaciones, las sustituciones isotópicas radiactivas pueden hacer que el compuesto sea adecuado para fines de investigación o diagnóstico, como la obtención de imágenes.

35 **EJEMPLOS**

[0169] Los siguientes ejemplos ilustran ciertas realizaciones de la presente divulgación y no son limitativos. Además, cuando se proporcionan realizaciones específicas, los inventores han contemplado la aplicación genérica de dichas realizaciones específicas. Por ejemplo, la divulgación de un oligonucleótido que tenga un motivo particular proporciona un apoyo razonable para oligonucleótidos adicionales que tengan el mismo motivo o uno similar. Y, por ejemplo, cuando una modificación particular de alta afinidad aparece en una posición concreta, otras modificaciones de alta afinidad en la misma posición se consideran adecuadas, a menos que se indique lo contrario.

Ejemplo Referencia 1: Ensayo Clínico ISIS 681257

45 **[0170]** Como se describe en el presente documento, se realizó un estudio de fase 1, doble ciego, controlado con placebo y de escalada de dosis en voluntarios sanos con Lp(a) elevada para evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética (PK) y farmacodinámica (PD) tras la administración de dosis únicas y múltiples de ISIS 681257. El ISIS 681257 se divulgó previamente en el documento WO 2014/179625 y también se describe en el presente documento. ISIS 681257 ha demostrado ser potente en la inhibición de la Lp(a) y tolerable cuando se administra a sujetos no humanos. Este estudio posterior reveló propiedades inesperadamente mejoradas de ISIS 681257 cuando se administró a sujetos humanos.

Rastreo

55 **[0171]** Hasta 28 días antes del tratamiento, los sujetos fueron examinados para determinar su elegibilidad para participar en el estudio. Entre los criterios de admisión al estudio figuran los siguientes:

1. Hombres o mujeres sanos de 18 a 65 años inclusive y con un peso ≥ 50 kg en el momento del consentimiento informado
- 60 2. IMC $< 35,0$ kg/m²
3. Los sujetos deben tener Lp(a) ≥ 75 nanomoles/litro (nmol/L) (≥ 30 mg/dL) en el Cribado. El valor de Lp(a) obtenido mediante el protocolo de preselección de Lp(a) también puede utilizarse para cumplir este criterio si se mide en los 6 meses siguientes a la administración de la dosis.

65 Fármaco del estudio

[0172] Se utilizaron soluciones del fármaco de estudio ISIS 681257 (100 mg/mL, 0,8 mL) contenidas en viales de vidrio tapados. Los viales eran de un solo uso. Las dosis de solución ISIS 681257 y placebo (solución salina estéril al 0,9%) fueron preparadas por un farmacéutico (o delegado cualificado) no cegado. Un profesional entrenado administró ISIS 681257 o placebo de forma ciega como inyección(es) subcutánea(s) en el abdomen, muslo o área externa de la parte superior del brazo en cada día de dosificación.

Tratamiento y Evaluación Post-Tratamiento

[0173] Los sujetos inscritos en el estudio se dividieron en 2 brazos de tratamiento: Dosis única ascendente (SAD) o dosis múltiple ascendente (MAD).

Ejemplo 1A: Dosis única ascendente (SAD)

[0174] Aproximadamente 28 sujetos se inscribieron en el brazo SAD de este estudio, agrupados en cohortes de 4 u 8 sujetos aleatorizados 3:1, ISIS 681257 a placebo. A los sujetos se les administró placebo o ISIS 681257 a las dosis indicadas en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis Únicas Ascendentes

Cohorte (n)	Dosis
A (4)	10 mg
B (4)	20 mg
C (4)	40 mg
D (8)	80 mg
E (8)	120 mg

[0175] Tras el tratamiento con una dosis única de ISIS 681257 o placebo, se realizó un seguimiento de los sujetos durante un máximo de 90 días para monitorizar la seguridad, tolerabilidad, PK y PD del fármaco. Durante el periodo de seguimiento, los sujetos vuelven al centro del estudio para visitas en los días de estudio 2, 3, 8, 15 y 30 postratamiento (y en los días 50, 70 y 90 postratamiento para las cohortes C, D y E) para evaluaciones de seguridad y de laboratorio (extracciones de sangre), monitorización, registro del uso de medicación concomitante y recogida de acontecimientos adversos (AE). También se recogieron orina y heces algunos días. Todas las visitas del sujeto para la evaluación posterior al tratamiento tuvieron una ventana de visita de hasta ± 1 días.

[0176] El análisis de las muestras de suero mostró reducciones dependientes de la dosis en los niveles de Lp(a) después de una dosis única de ISIS 681257 según se midió a los 2 días, 4 días, 8 días, 15 días y 30 días después del tratamiento (las cohortes C, D y E también se evaluaron a los 50 días, 70 días y 90 días después del tratamiento). Los resultados, presentados como cambio porcentual medio de Lp(a) con respecto al valor basal, se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Cambio Dependiente de la Dosis en Lp(a) Tras una Dosis Única de ISIS 681257

Cohorte	% de Cambio con respecto a la Base							
	Día 2	Día 4	Día 8	Día 15	Día 30	Día 50	Día 70	Día 90
Placebo	-1.7	-2.4	-9.6	0.3	6.8	-14	-9	3.9
A	4	-5	-16	-20	-26	-	-	-
B	7	8	2	-22	-33	-	-	-
C	-2	-13	-33	-41	-43	-35	-26	-26
D	-21	-35	-50	-70	-79	-71	-52	-46
E	-11	-25	-50	-76	-85	-75	-61	-44

[0177] Además, se realizaron análisis de isoformas de apo(a), fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas (Lp-PLA2), fosfolipasa A2 secretora (sPLA2), fosfolípido oxidado asociado a la apolipoproteína B (OxPL-apoB) y fosfolípido oxidado asociado a la apolipoproteína(a) (OxPL-apo(a)).

[0178] Durante las visitas programadas al Centro de Estudios, se evaluó clínicamente la seguridad y tolerabilidad de ISIS

681257 en los sujetos. El personal clínico evaluó la seguridad y la tolerabilidad recogiendo y/o midiendo uno o más de los siguientes datos: acontecimientos adversos (AA), evaluaciones de la calidad de vida, información sobre medicación/procedimientos concomitantes, constantes vitales, resultados de la exploración física (p. ej., reacciones en el lugar de la inyección o síntomas similares a los de la gripe), perímetro de la cintura, pliegues cutáneos, DEXA, electrocardiogramas (ECG), resonancias magnéticas del hígado y ecocardiogramas.

[0179] Mediciones de laboratorio como química sérica (p. ej., ALT, AST, bilirrubina, creatinina, BUN), análisis de orina, coagulación (p. ej., aPTT (seg), PT (seg), INR, plasminógeno), complemento (p. ej., C5a, Bb), hematología (p. ej., hematocrito, glóbulos blancos, plaquetas), función inmunitaria, función tiroidea, inflamación (hsCRP), lipidograma (p. ej., colesterol total, HDL, LDL, TG, apoB, VLDL), concentraciones plasmáticas mínimas de ISIS 681257 y/o pruebas de inmunogenicidad en muestras de sujetos para evaluar la salud y seguridad de cada sujeto y la PD del fármaco.

[0180] Las mediciones de laboratorio de las muestras de los sujetos también se utilizaron para el perfil PK del fármaco. Por ejemplo, las muestras se utilizaron para medir la cantidad y estabilidad de ISIS 681257 y/o sus metabolitos, evaluar las proteínas de unión al fármaco y/o evaluar otras acciones de ISIS 681257 con los constituyentes plasmáticos.

[0181] Tanto el tratamiento de dosis única como el tratamiento de dosis múltiples con ISIS 681257 no dieron lugar a ningún problema de seguridad o tolerabilidad, en ninguna de las dosis clínicamente revelantes probadas. No se observaron ISR ni efectos secundarios en ninguna prueba de laboratorio y las enzimas hepáticas ALT y AST no se elevaron.

[0182] Los resultados anteriores fueron sorprendentes, porque experimentos anteriores que implicaban tanto el compuesto no conjugado (ISIS 494372) como el compuesto conjugado con GalNAc (ISIS 681257) habían sugerido que el compuesto conjugado con GalNAc tendría una potencia significativamente menor y/o una duración de acción más corta en humanos que la observada tras la primera dosificación en humanos de la que se informa en el presente documento (*por ejemplo*, véanse los Ejemplos 89, 100 y 108 del documento WO 2014/179625 y Tsimikas et al., Lancet, 2015). A la luz de estos sorprendentes resultados, al tratar a seres humanos, el compuesto conjugado con GalNAc (ISIS 681257, o una sal del mismo) puede administrarse a dosis más bajas y/o con menos frecuencia de lo esperado basándose en las pruebas *in vivo* anteriores del compuesto conjugado con GalNAc. Esto puede proporcionar una o más mejoras muy significativas en el tratamiento de los seres humanos, *por ejemplo*, la reducción del coste del tratamiento, la mejora del cumplimiento del paciente, la reducción del volumen de medicamento administrado y/o la reducción potencial del riesgo de posibles efectos adversos a través de regímenes de administración de dosis más bajas.

Ejemplo 1B: Dosis Ascendente Múltiple (MAD)

[0183] Treinta sujetos se inscribieron en el brazo MAD de este estudio, agrupados en cohortes de 10 aleatorizados 4:1, ISIS 681257 a placebo. A los sujetos se les administró un placebo o ISIS 681257 a las dosis indicadas en la Tabla 3. Se administró un total de 6 dosis de fármaco o placebo a cada sujeto: las dosis de ataque se administraron en la primera semana, los días de estudio 1 (primera dosis), 3, 5 y 8; a continuación, se administraron dosis de mantenimiento semanalmente, los días de estudio 15 y 22.

Tabla 3: Múltiples Dosis Ascendentes

Cohorte (n)	Dosis ISIS 681257	# de Dosis	Dos. tot. Fármac.
AA (10)	10 mg	6	60 mg
BB (10)	20 mg	6	120 mg
CC (10)	40 mg	6	240 mg

[0184] Durante el tratamiento con ISIS 681257 o placebo y hasta 13 semanas después del tratamiento, se controló la seguridad, tolerabilidad, PK y PD del fármaco en los sujetos. Durante el período de tratamiento y el período de seguimiento, los sujetos regresan al centro del estudio para visitas en los días de estudio 5, 8, 15, 22, 29, 36, 50, 64, 85 y 113 para evaluaciones de seguridad y de laboratorio clínico (extracciones de sangre), monitorización, registro del uso de medicación concomitante y recogida de acontecimientos adversos. También se recogieron orina y heces algunos días. Todas las visitas del sujeto para la evaluación posterior al tratamiento tuvieron una ventana de visita de hasta ± 1 días.

[0185] El análisis de muestras de suero mostró reducciones en los niveles de Lp(a) después de dosis múltiples de ISIS 681257 medidas 5 días, 8 días, 15 días, 22 días, 29 días y 36 días después del inicio del tratamiento. Los resultados, presentados como cambio porcentual medio de Lp(a) con respecto al valor basal, se muestran en la Tabla 4. Sorprendentemente, tras una dosis única de ISIS 681257, los niveles de Lp(a) continúan descendiendo, alcanzando un nadir en torno al día 50 para la cohorte AA. Esto demuestra que la vida media efectiva del ISIS 681257 parece ser mucho más larga de lo previsto. Además, las cohortes BB y CC demuestran una reducción continuada de la Lp(a) hasta 36 días después de la administración de ISIS 681257.

Tabla 4: Reducciones Dependientes de la Dosis de Lp(a) Tras Múltiples Dosis de ISIS-681257

Cohorte	% de Cambio con respecto a la Base									
	Día 5	Día 8	Día 15	Día 22	Día 29	Día 36	Día 50	Día 64	Día 85	Día 113
Placebo	-2.6	-11	-11	-4	-3	-10	-1	18	-1	10
AA	-9	-23	-43	-50	-61	-72	-68	-66	-52	-39
BB	-10	-20	-52	-68	-75	-80	-80	-77	-64	-52
CC	-19	-44	-71	-84	-90	-94	-90	-85	-73	-58

Tabla 5: Valores ED₅₀ en humanos

Régimen	ISIS 494372	ISIS 681257
ED ₅₀ dosis semanal	145 mg (1.5 ml)	4.5 mg (0.05 ml)

[0186] En sujetos humanos, ISIS 681257 mostró reducciones dependientes de la dosis, duraderas y estadísticamente significativas de la Lp(a) y una ED₅₀ de 4,5 mg. Se descubrió inesperadamente que ISIS 681257 era ≥ 30 veces más potente que ISIS 494372 (un compuesto antisentido no conjugado de la misma secuencia de nucleobases y longitud; descrito previamente en el documento WO 2013/177468). Experimentos anteriores en los que participaron tanto ISIS 494372 como ISIS 681257 (recogidos en el documento WO 2014/179625) habían indicado que el compuesto conjugado con GalNAc se beneficia de una mayor potencia *in vivo* en ratones, pero estos experimentos anteriores no revelaron ni predijeron la inesperada mejora ≥ 30 veces en humanos. Además, para la cohorte de dosis múltiples de 10 mg, los puntos de datos más allá del Día 36 indican que el nadir de los niveles de Lp(a) para 6 de los 8 pacientes no se alcanzó hasta aproximadamente el Día 50, lo que indica que en humanos ISIS 681257 mostró una vida media larga (T_{1/2}) inesperada en comparación con ISIS 494372 (Tsimikas et al., Lancet, 2015) y esto tampoco fue revelado o predicho por experimentos anteriores en ratones que incluían tanto ISIS 494372 como ISIS 681257.

[0187] Además, se realizaron análisis de isoformas de apo(a), fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas (Lp-PLA2), fosfolipasa A2 secretora (sPLA2), fosfolípido oxidado asociado a la apolipoproteína B (OxPL-apoB) y fosfolípido oxidado asociado a la apolipoproteína(a) (OxPL-apo(a)). Los resultados mostraron una reducción significativa del colesterol LDL, la apolipoproteína B (apoB) y los fosfolípidos oxidados (OxPL) asociados a la apoB y la apo(a). Por lo tanto, las reducciones de Lp(a) se produjeron junto con reducciones significativas de OxPL proinflamatoria, así como reducciones de LDL-C y apoB-100, lo que es coherente con un efecto beneficioso sobre varias vías causales que median en la enfermedad cardiovascular y la estenosis de la válvula aórtica calcificada. Véase Viney, et al. Lancet, 2016, Sep 2016; 388: 2239-53.

[0188] Durante las visitas programadas al Centro de Estudios, se evaluó clínicamente la seguridad y tolerabilidad de ISIS 681257 en los sujetos. El personal clínico evaluó la seguridad y la tolerabilidad recogiendo y/o midiendo uno o más de los siguientes datos: acontecimientos adversos (AA), evaluaciones de la calidad de vida, información sobre medicación/procedimientos concomitantes, constantes vitales, resultados de la exploración física (p. ej., reacciones en el lugar de la inyección o síntomas similares a los de la gripe), perímetro de la cintura, pliegues cutáneos, DEXA, electrocardiogramas (ECG), resonancias magnéticas del hígado y ecocardiogramas.

[0189] Mediciones de laboratorio como química sérica (p. ej., ALT, AST, bilirrubina, creatinina, BUN), análisis de orina, coagulación (p. ej., aPTT (seg), PT (seg), INR, plasminógeno), complemento (p. ej., C5a, Bb), hematología (p. ej., hematocrito, glóbulos blancos, plaquetas), función inmunitaria, función tiroidea, inflamación (hsCRP), lipidograma (p. ej., colesterol total, HDL, LDL, TG, apoB, VLDL), concentraciones plasmáticas mínimas de ISIS 681257 y/o pruebas de inmunogenicidad en muestras de sujetos para evaluar la salud y seguridad de cada sujeto y la PD del fármaco.

[0190] También se utilizaron mediciones de laboratorio de muestras de sujetos para el perfil PK del fármaco. Por ejemplo, las muestras se utilizaron para medir la cantidad y estabilidad de ISIS 681257 y/o sus metabolitos, evaluar las proteínas de unión al fármaco y/o evaluar otras acciones de ISIS 681257 con los constituyentes plasmáticos.

[0191] Los tratamientos de dosis múltiples con ISIS 681257 no dieron lugar a ningún problema de seguridad o tolerabilidad. No se observaron ISR ni FLS. Las enzimas hepáticas ALT y AST no estaban elevadas.

[0192] La mejora ≥ 30 veces de la potencia en humanos fue significativamente mayor que la esperada. Los resultados anteriores fueron sorprendentes, ya que experimentos anteriores en los que participaron tanto el compuesto no conjugado (ISIS 494372) como el compuesto conjugado con GalNAc (ISIS 681257) habían sugerido que el compuesto conjugado

con GalNAc tendría una potencia significativamente menor y/o una duración de acción más corta en humanos que la observada tras la primera dosificación en humanos de la que se informa en el presente documento (*p. ej.*, véanse los Ejemplos 89, 100 y 108 del documento WO 2014/179625 y Tsimikas et al., Lancet, 2015). A la luz de estos sorprendentes resultados, al tratar a seres humanos, el compuesto conjugado con GalNAc (ISIS 681257, o una sal del mismo) puede administrarse a dosis más bajas y/o con menos frecuencia de lo esperado basándose en las pruebas *in vivo* anteriores del compuesto conjugado con GalNAc. Esto puede proporcionar una o más mejoras muy significativas en el tratamiento de los seres humanos, por ejemplo, la reducción del coste del tratamiento, la mejora del cumplimiento del paciente, la reducción del volumen de medicamento administrado y/o la reducción potencial del riesgo de posibles efectos adversos a través de regímenes de administración de dosis más bajas.

Ejemplo Referencia 2: Regímenes de Dosis

[0193] Se realizó un modelado basado en los resultados del ensayo clínico de Fase 1 para evaluar los regímenes de dosis clínicas óptimas para ISIS 681257.

Dosificación Semanal

[0194] Figuras 1A-C. Regímenes de dosificación semanal previstos. Se muestran gráficos que modelan el efecto sobre la Lp(a) mediante la administración semanal de ISIS 681257 a dosis de 20 mg (Fig 1A), 30 mg (Fig 1B) o 40 mg (Fig 1C). La Lp(a) muestra una reducción en estado estacionario de $\geq 80\%$.

Dosificación Mensual

[0195] Figuras 2A-B. Regímenes de dosificación mensuales previstos. Se muestran gráficos que modelan el efecto sobre la Lp(a) mediante la administración mensual de ISIS 681257 a dosis de 60 mg (Fig 2A) y 80 mg (Fig 2B). La Lp(a) muestra una reducción en estado estacionario de aproximadamente el 80%.

Dosificación a Dos Meses

[0196] Figura 3. Régimen de dosificación previsto para 2 meses. Se muestra un gráfico que modela el efecto sobre la Lp(a) mediante la administración de ISIS 681257 a una dosis de 80 mg cada 2 meses. La Lp(a) muestra una reducción en estado estacionario de aproximadamente el 80%.

Dosificación Trimestral

[0197] Figura 4. Régimen de dosificación trimestral previsto. Se muestra un gráfico que modela el efecto sobre la Lp(a) mediante la administración trimestral de ISIS 681257 a una dosis de 80 mg. La Lp(a) muestra una reducción en estado estacionario del 80% y una reducción máxima $> 90\%$.

Ejemplo Referencia 3: Regímenes de Dosis

[0198] Tras la finalización del estudio de fase 1 descrito anteriormente, se realizó un modelado adicional para evaluar los regímenes de dosis clínicas óptimas para ISIS 681257.

Dosificación Semanal

[0199] Figuras 6A-D. Regímenes de dosificación semanal previstos. Se muestran gráficos que modelan el efecto sobre la Lp(a) mediante la administración semanal de ISIS 681257 a dosis de 5 mg (Fig. 6A), 10 mg (Fig. 6B), 20 mg (Fig. 6C) y 30 mg (Fig. 6D). La línea central oscura representa la dosis prevista, mientras que las líneas superior e inferior representan el intervalo de confianza del 90%.

Dosificación Mensual

[0200] Figuras 5A-D. Regímenes de dosificación mensuales previstos. Se muestran gráficos que modelan el efecto sobre la Lp(a) mediante la administración mensual de ISIS 681257 a dosis de 20 mg (Fig. 5A), 40 mg (Fig. 5B), 60 mg (Fig. 5C) y 80 mg (Fig. 5D). La línea central oscura representa la dosis prevista, mientras que las líneas superior e inferior representan el intervalo de confianza del 90%.

Ejemplo

Ejemplo 4: Estudio de fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de dosis variable de ISIS 681257 administrado por vía subcutánea a pacientes con hiperlipoproteínemia(a) y enfermedad cardiovascular (CVD) establecida.

[0201] El estudio aquí descrito tiene por objeto evaluar la seguridad, incluida la tolerabilidad, de ISIS 681257 y evaluar la eficacia de diferentes dosis y regímenes de dosificación de ISIS 681257 para la reducción de los niveles plasmáticos de

Lp(a) en pacientes con hiperlipoproteinemia(a) y enfermedad cardiovascular (CVD) establecida. La CVD se define como enfermedad coronaria documentada, accidente cerebrovascular o enfermedad arterial periférica. Los pacientes también deben tener un nivel plasmático de Lp(a) ≥ 60 mg/dL. ISIS 681257 puede aportar beneficios terapéuticos a los pacientes con hiperlipoproteinemia(a) y CVD establecida.

[0202] Las dosis para los pacientes pueden ser de 10 mg o 20 mg de ISIS 681257 administrados una vez por semana mediante inyección subcutánea durante 52 semanas. Las dosis adicionales para los pacientes pueden ser de 20 mg, 40 mg o 60 mg administrados una vez cada 4 semanas mediante inyección subcutánea hasta un máximo de 13 administraciones. El criterio de valoración primario es el cambio porcentual de la Lp(a) plasmática con respecto al valor basal en el momento del análisis primario para los grupos de tratamiento con ISIS 681257 en comparación con placebo. El punto temporal del análisis primario es en la semana 25 para los pacientes que recibieron dosis cada 4 semanas y en la semana 27 para los pacientes que recibieron dosis semanales. Los criterios de valoración secundarios pueden comprender el efecto de ISIS 681257 en comparación con placebo en el punto temporal del análisis primario sobre cualquiera de los siguientes:

- Porcentaje de cambio respecto al valor basal en LDL-C;
- Proporción de pacientes que alcanzan una Lp(a) plasmática ≤ 50 mg/dL;
- Proporción de pacientes que consiguen una Lp(a) plasmática < 30 mg/dL;
- Porcentaje de cambio respecto al valor basal en apoB;
- Cambio porcentual en OxPL-apo(a) con respecto al valor basal; y/o
- Porcentaje de cambio respecto al valor basal en OxPL-apoB.

Este estudio puede revelar propiedades inesperadamente mejoradas de ISIS 681257 cuando se administra a sujetos humanos con hiperlipoproteinemia(a) y enfermedad cardiovascular (CVD) establecida. El tratamiento con ISIS 681257 puede producir una reducción de la Lp(a) en pacientes con hiperlipoproteinemia(a) y enfermedad cardiovascular (CVD) establecida.

Ejemplo 5: Ensayo clínico ISIS 678354

[0203] El estudio descrito en el presente documento tiene por objeto evaluar la seguridad y tolerabilidad de dosis únicas y múltiples (regímenes de dosificación semanal y cada 4 semanas) de ISIS 678354 administrado por vía subcutánea (SC) a sujetos sanos con triglicéridos (TG) elevados. ISIS 678354 puede aportar beneficios terapéuticos a los pacientes que tienen triglicéridos elevados.

[0204] El estudio aquí descrito tiene un brazo de dosis única ascendente y un brazo de dosis múltiple ascendente. En el brazo de dosis única, las dosis para el paciente pueden ser de 20 mg, 40 mg, 80 mg o 120 mg de ISIS 678354 administrados mediante inyección subcutánea. En el brazo de dosis múltiples, las dosis para los pacientes pueden ser de 20 mg, 40 mg u 80 mg administrados una vez a la semana mediante inyección subcutánea durante un máximo de 6 administraciones. A continuación, se medirá la farmacodinámica de ISIS 678354 en cada paciente para evaluarla: Cambio absoluto y porcentual respecto al valor basal en TG en ayunas, apoC-III, LDL-C, HDL-C, VLDL-C, TC, no-HDL-C, apolipoproteína A-1 (apoA-I), apoB, cociente LDL:HDL, cociente TC:HDL y lipoproteína (a) (Lp(a)). En el presente documento, "LDL-C" significa colesterol de lipoproteínas de baja densidad. En el presente documento, "HDL-C" significa colesterol de lipoproteínas de alta densidad. En el presente documento, "VLDL-C" significa colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad.

[0205] Este estudio puede revelar propiedades inesperadamente mejoradas de ISIS 678354 cuando se administra a sujetos humanos con triglicéridos elevados. El tratamiento con ISIS 678354 puede producir una reducción de los triglicéridos. El tratamiento con ISIS 678354 puede producir una reducción del LDL-C. El tratamiento con ISIS 678354 puede producir una reducción del VLDL-C. El tratamiento con ISIS 678354 puede producir un aumento del HDL-C.

Ejemplo Referencia 6: Ensayo clínico ISIS 703802

[0206] El estudio aquí descrito tiene por objeto evaluar la seguridad y tolerabilidad de dosis únicas y múltiples de ISIS 703802 administradas por vía subcutánea (SC) a sujetos sanos con triglicéridos (TG) elevados y sujetos con hipercolesterolemia familiar. ISIS 703802 puede aportar beneficios terapéuticos a los pacientes que tienen triglicéridos elevados y/o hipercolesterolemia familiar.

[0207] El estudio aquí descrito tiene un brazo de dosis única ascendente y un brazo de dosis múltiple ascendente. En el brazo de dosis única, las dosis para el paciente pueden ser de 20 mg, 40 mg, 80 mg o 120 mg de ISIS 703802 administrados mediante inyección subcutánea. En el brazo de dosis múltiples, las dosis para los pacientes pueden ser de 20 mg, 40 mg, 80 mg o 120 mg administrados una vez a la semana mediante inyección subcutánea durante un máximo de 6 administraciones. A continuación, se medirá la farmacodinámica de ISIS 703802 en cada paciente para evaluar la (proteína) 3 similar a angiopoietina plasmática (ANGPTL3), el colesterol total (TC), el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), el colesterol de lipoproteínas de no alta densidad (no HDL-C), el colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-C) y los TG.

[0208] Este estudio puede revelar propiedades inesperadamente mejoradas de ISIS 703802 cuando se administra a sujetos humanos con triglicéridos elevados. El tratamiento con ISIS 703802 puede producir una reducción de los triglicéridos. El tratamiento con ISIS 703802 puede producir una reducción del LDL-C. El tratamiento con ISIS 703802 puede producir reducción o mejoría de uno o más síntomas asociados a la hipercolesterolemia familiar.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

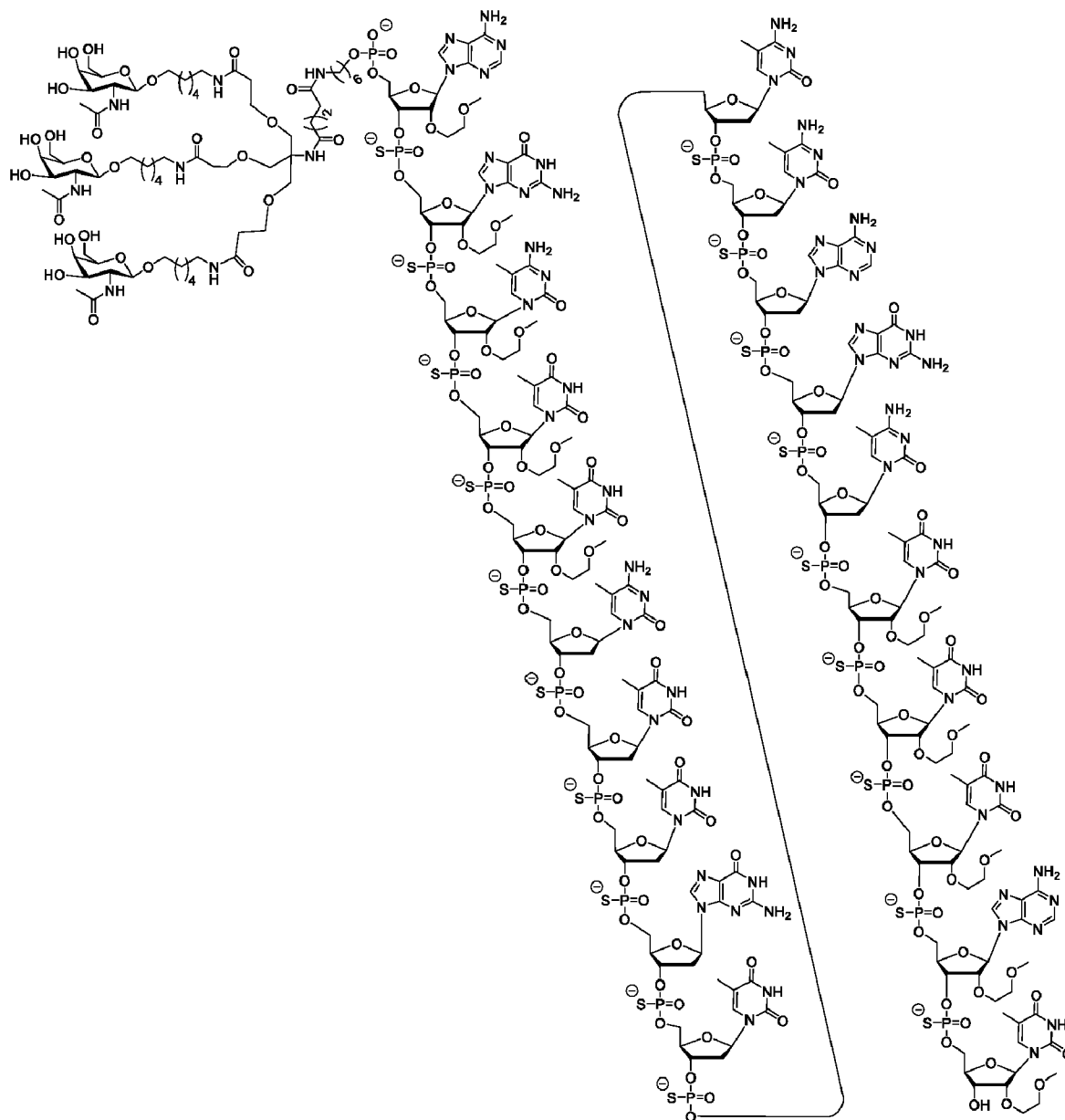
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto oligomérico para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición en un humano, donde el tratamiento comprende administrar no más de 300mg del compuesto oligomérico al humano durante un periodo de dosificación de cuatro semanas, donde la forma aniónica del compuesto oligomérico tiene la siguiente estructura química:



(SEQ ID NO: 13).

2. El compuesto oligomérico para uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto oligomérico es una sal, y en el que el catión de la sal es sodio o potasio.

3. El compuesto oligomérico para uso según cualquier reivindicación precedente, en el que el tratamiento comprende administrar no más de 250mg, no más de 240mg, no más de 120mg, no más de 100mg, no más de 80mg, no más de 60mg, no más de 40mg, no más de 30mg, no más de 20mg, no más de 10mg, o no más de 5mg del compuesto oligomérico al humano durante el periodo de dosificación.

4. El compuesto oligomérico para uso según cualquier reivindicación precedente, en el que:

(i) el tratamiento comprende la administración de una dosis unitaria que comprenda no más de 250mg, no más

de 120mg, no más de 100mg, no más de 80mg, no más de 75mg, no más de 60mg, no más de 50mg, no más de 40mg, no más de 30mg, no más de 25mg, no más de 20mg, no más de 15mg, no más de 10mg, o no más de 5mg del compuesto oligomérico, o bien

(ii) el tratamiento comprende la administración de una dosis unitaria:

- (A) de 115 mg a 125 mg, opcionalmente 120 mg, del compuesto oligomérico,
- (B) de 95 mg a 105 mg, opcionalmente 100 mg, del compuesto oligomérico,
- (C) de 75 mg a 85 mg, opcionalmente 80 mg, del compuesto oligomérico,
- (D) de 55 mg a 65 mg, opcionalmente 60 mg, del compuesto oligomérico,
- (E) de 45 mg a 55 mg, opcionalmente 50 mg, del compuesto oligomérico,
- (F) de 35 mg a 45 mg, opcionalmente 40 mg, del compuesto oligomérico,
- (G) de 25 mg a 35 mg, opcionalmente 30 mg, del compuesto oligomérico,
- (H) de 15 mg a 25 mg, opcionalmente 20 mg, del compuesto oligomérico,
- (I) de 5 mg a 15 mg, opcionalmente 10 mg, del compuesto oligomérico, o bien
- (J) de 1 mg a 10 mg, opcionalmente 5 mg, del compuesto oligomérico, o

(iii) el tratamiento comprende la administración de una dosis unitaria que comprende no menos de 1mg, no menos de 2,5mg, o no menos de 5mg del compuesto oligomérico, o

(iv) el tratamiento comprende la administración de una dosis unitaria que comprende:

- (A) 20 mg del compuesto oligomérico,
- (B) 40 mg del compuesto oligomérico,
- (C) 80 mg del compuesto oligomérico, o
- (D) 120 mg del compuesto oligomérico.

5. El compuesto oligomérico para uso según cualquier reivindicación precedente, en el que el tratamiento comprende administrar no más de 1 dosis unitaria, no más de 2 dosis unitarias, no más de 3 dosis unitarias, no más de 4 dosis unitarias, no más de 5 dosis unitarias, o no más de 6 dosis unitarias al humano durante el periodo de dosificación.

6. El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el régimen de dosificación del tratamiento comprende administrar una dosis unitaria una vez por semana, cada dos semanas, cada tres semanas, cada cuatro semanas, cada mes, cada dos meses o cada tres meses.

7. El compuesto oligomérico para uso según cualquier reivindicación precedente, en el que el compuesto oligomérico se administra mediante inyección subcutánea, opcionalmente mediante inyección subcutánea en el abdomen, muslo o parte superior del brazo.

8. El compuesto oligomérico para uso según cualquier reivindicación precedente, en el que el compuesto oligomérico se administra por inyección, opcionalmente en el que:

- (a) el compuesto oligomérico está formulado en un líquido estéril y opcionalmente en el que cada dosis unitaria del compuesto oligomérico no es más de 1 mL, no más de 0,8 mL, no más de 0,5 mL, o no más de 0,25 mL del líquido estéril,
- opcionalmente, en el que el líquido estéril se selecciona entre: solución salina y agua, opcionalmente, en el que el líquido estéril comprende además un tampón y/o cloruro sódico, y/o
- (b) el compuesto oligomérico se formula como sal sódica.

9. El compuesto oligomérico para uso según cualquier reivindicación precedente, en el que el tratamiento reduce la concentración de triglicéridos plasmáticos en ayunas en el ser humano en al menos un 30%, cuando la concentración de triglicéridos plasmáticos en ayunas en el ser humano se mide al inicio y al final del periodo de dosificación.

10. El compuesto oligomérico para uso según cualquier reivindicación precedente, en el que el tratamiento comprende la administración a un sujeto que tiene uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno cardiovascular, y en el que el tratamiento mejora uno o más síntomas de la enfermedad o trastorno cardiovascular.

11. El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el tratamiento comprende la administración a un sujeto que padece enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico, obesidad y/o diabetes.

12. El compuesto oligomérico para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el tratamiento comprende la administración a un sujeto que tiene hipertrigliceridemia, dislipidemia mixta, aterosclerosis, riesgo de desarrollar aterosclerosis, enfermedad coronaria, uno o más factores de riesgo de enfermedad coronaria, diabetes, esteatosis hepática y/o pancreatitis.

13. El compuesto oligomérico para uso según la reivindicación 12, en el que el tratamiento comprende la administración a un sujeto que tiene diabetes de tipo II y/o hipertrigliceridemia.

14. El compuesto oligomérico para uso según la reivindicación 12, en el que el tratamiento comprende la administración a un sujeto que tiene hipertrigliceridemia familiar, hipertrigliceridemia no familiar, hipertrigliceridemia familiar heterocigota, y/o hipertrigliceridemia familiar homocigota.

15. Una composición farmacéutica que comprende

- (i) un compuesto oligomérico, en el que el compuesto oligomérico es un compuesto oligomérico como se define en la reivindicación 1 o en la reivindicación 2, y
- (ii) uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables,

en la que la composición farmacéutica está formulada para su uso en un tratamiento según se establece en cualquiera de las reivindicaciones 1-14.

16. Una composición farmacéutica que comprende

- (i) una dosis unitaria de un compuesto oligomérico, en el que el compuesto oligomérico es un compuesto oligomérico como se define en la reivindicación 1 o en la reivindicación 2, y
- (ii) uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables,

en el que el compuesto oligomérico está formulado en un líquido estéril; en el que la dosis unitaria del compuesto oligomérico no es más de 1 mL, no más de 0,8 mL, no más de 0,5 mL, o no más de 0,25 mL del líquido estéril; y en el que:

- (i) una dosis unitaria comprende no más de 250mg, no más de 100mg, no más de 75mg, no más de 50mg, no más de 40mg, no más de 30mg, no más de 25mg, no más de 20mg, o no más de 15mg del compuesto oligomérico, o
- (ii) una dosis unitaria comprende:

- (A) de 75 mg a 85 mg, opcionalmente 80 mg, del compuesto oligomérico,
- (B) de 55 mg a 65 mg, opcionalmente 60 mg, del compuesto oligomérico,
- (C) de 45 mg a 55 mg, opcionalmente 50 mg, del compuesto oligomérico,
- (D) de 35 mg a 45 mg, opcionalmente 40 mg, del compuesto oligomérico,
- (E) de 25 mg a 35 mg, opcionalmente 30 mg, del compuesto oligomérico,
- (F) de 15 mg a 25 mg, opcionalmente 20 mg, del compuesto oligomérico, o
- (G) de 5 mg a 15 mg, opcionalmente 10 mg, del compuesto oligomérico, o

- (iii) una dosis unitaria comprende no menos de 1mg, no menos de 2,5mg, o no menos de 5mg del compuesto oligomérico, o
- (iv) una dosis unitaria comprende:

- (A) 20 mg del compuesto oligomérico,
- (B) 40 mg del compuesto oligomérico,
- (C) 80 mg del compuesto oligomérico, o
- (D) 120 mg del compuesto oligomérico.

17. Un envase estéril sellado que contiene la composición farmacéutica de la reivindicación 15 o de la reivindicación 16, opcionalmente en el que el envase es un vial o una jeringa, y opcionalmente además en el que el envase es de un solo uso.

18. Un producto farmacéutico envasado que comprende: (a) múltiples formas farmacéuticas unitarias que comprenden cada una un envase estéril sellado según la reivindicación 17; y (b) instrucciones impresas que describen la administración de las formas farmacéuticas unitarias para un tratamiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-15.

Figura 1A

Regímenes de Dosificación Semanal Prevista- 20 mg/sem.

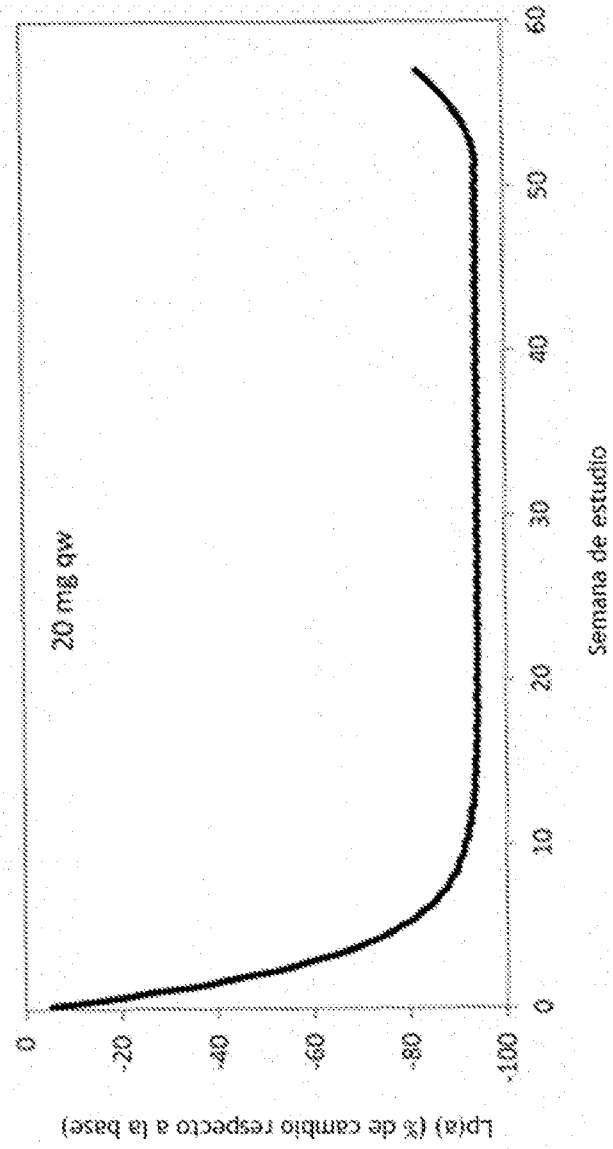


Figura 1B

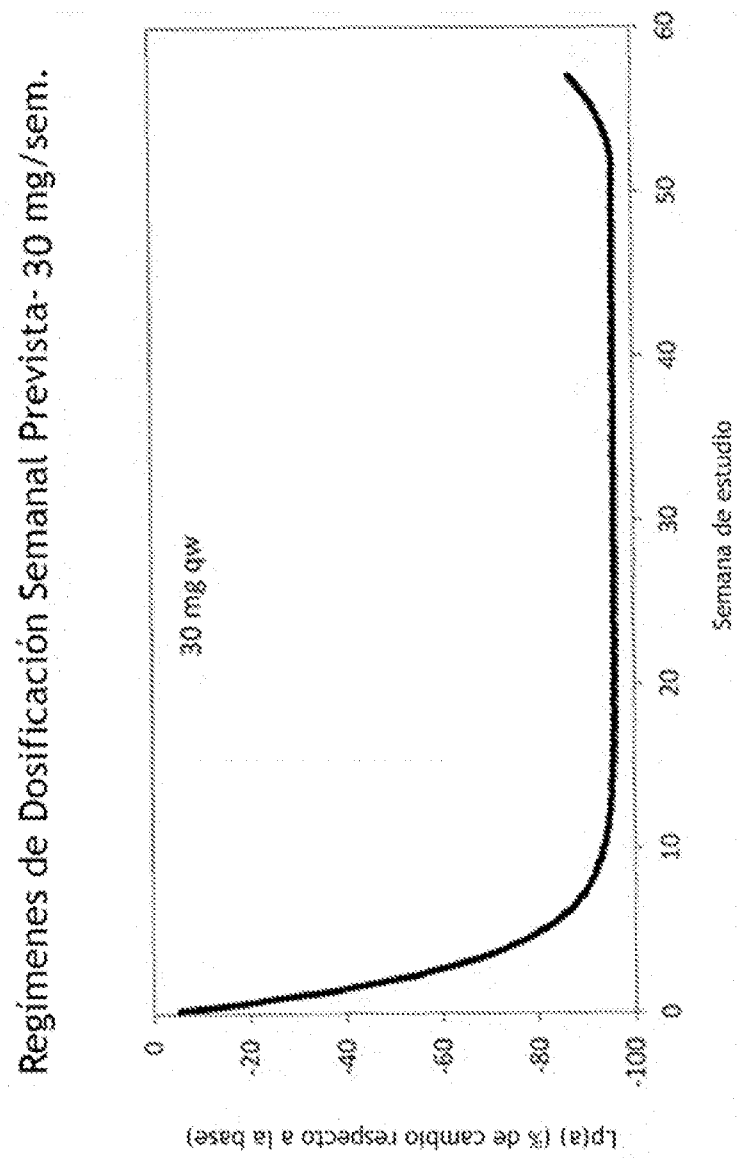


Figura 1C

Regímenes de Dosificación Semanal Prevista - 40 mg/sem.

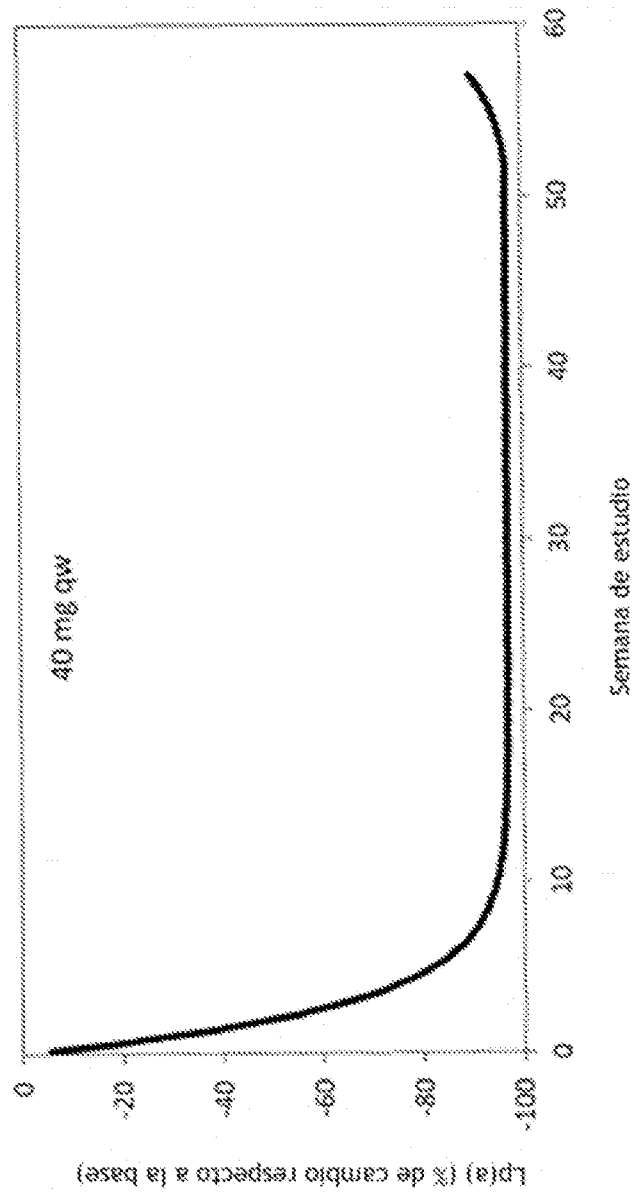


Figura 2A

Regímenes de Dosificación Mensual Prevista - 60 mg

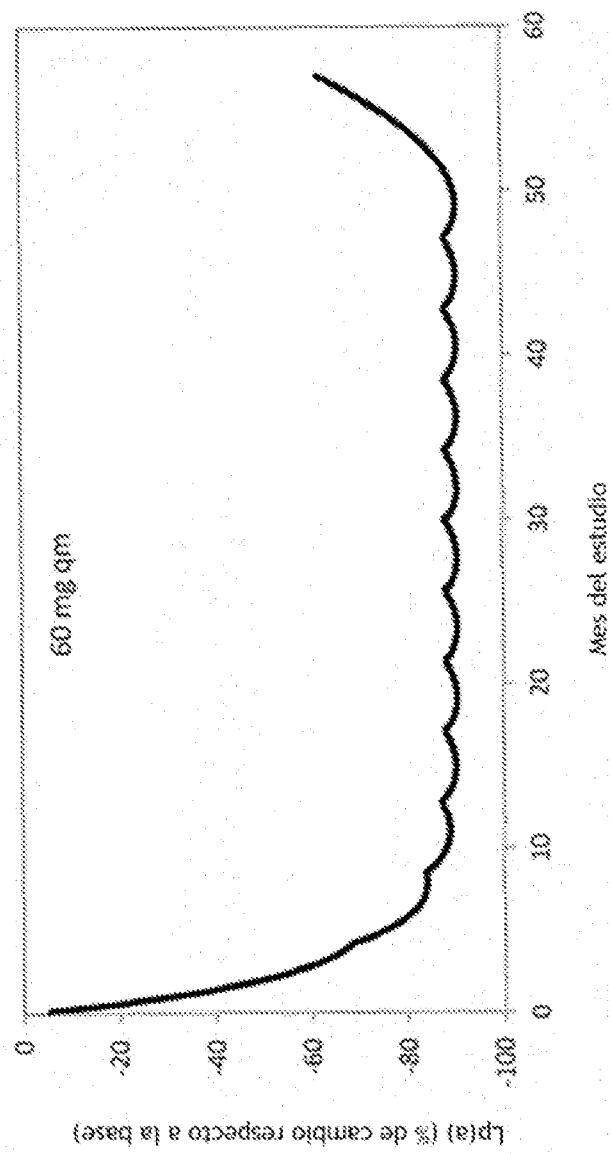


Figura 2B

Regímenes de Dosificación Mensual Prevista – 80 mg

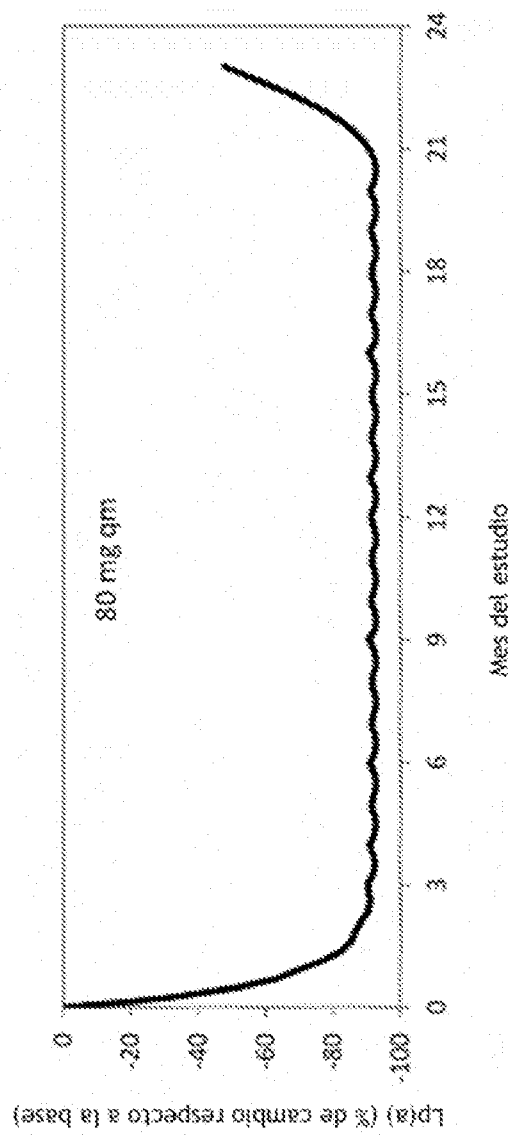


Figura 3

Régimenes de Dosificación Prevista - 2 meses - 80 mg/2 mes.

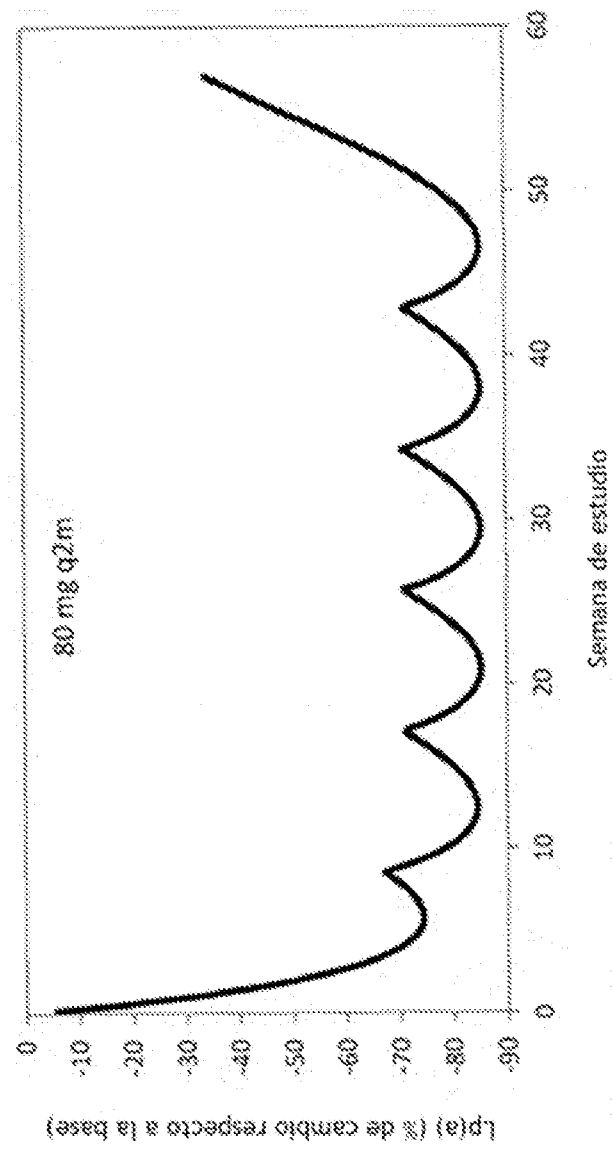


Figura 4

Regímenes de Dosificación Trimestrales Previstos – 80mg/3 mes.

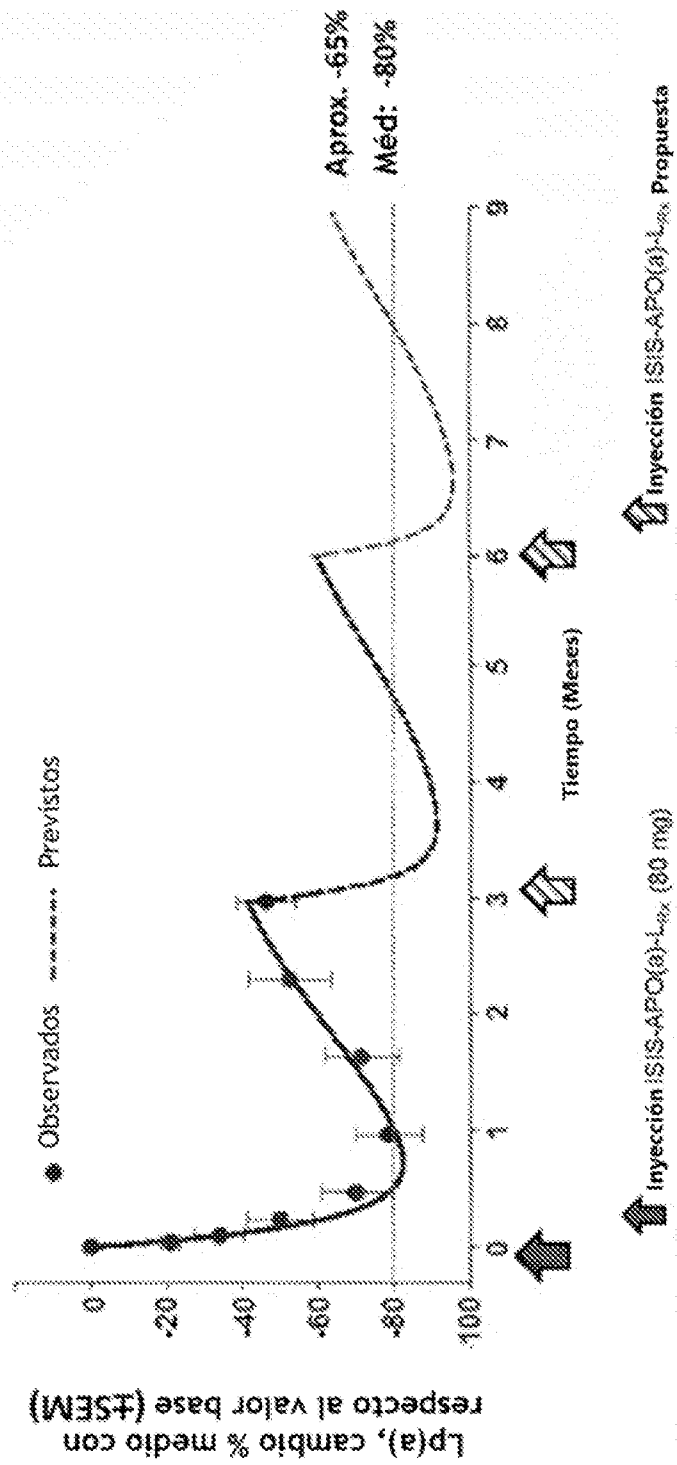


Figura 5A

20 mg Mensual [Q30D] (10 simulaciones de 8 sujetos)

Media 90% PI

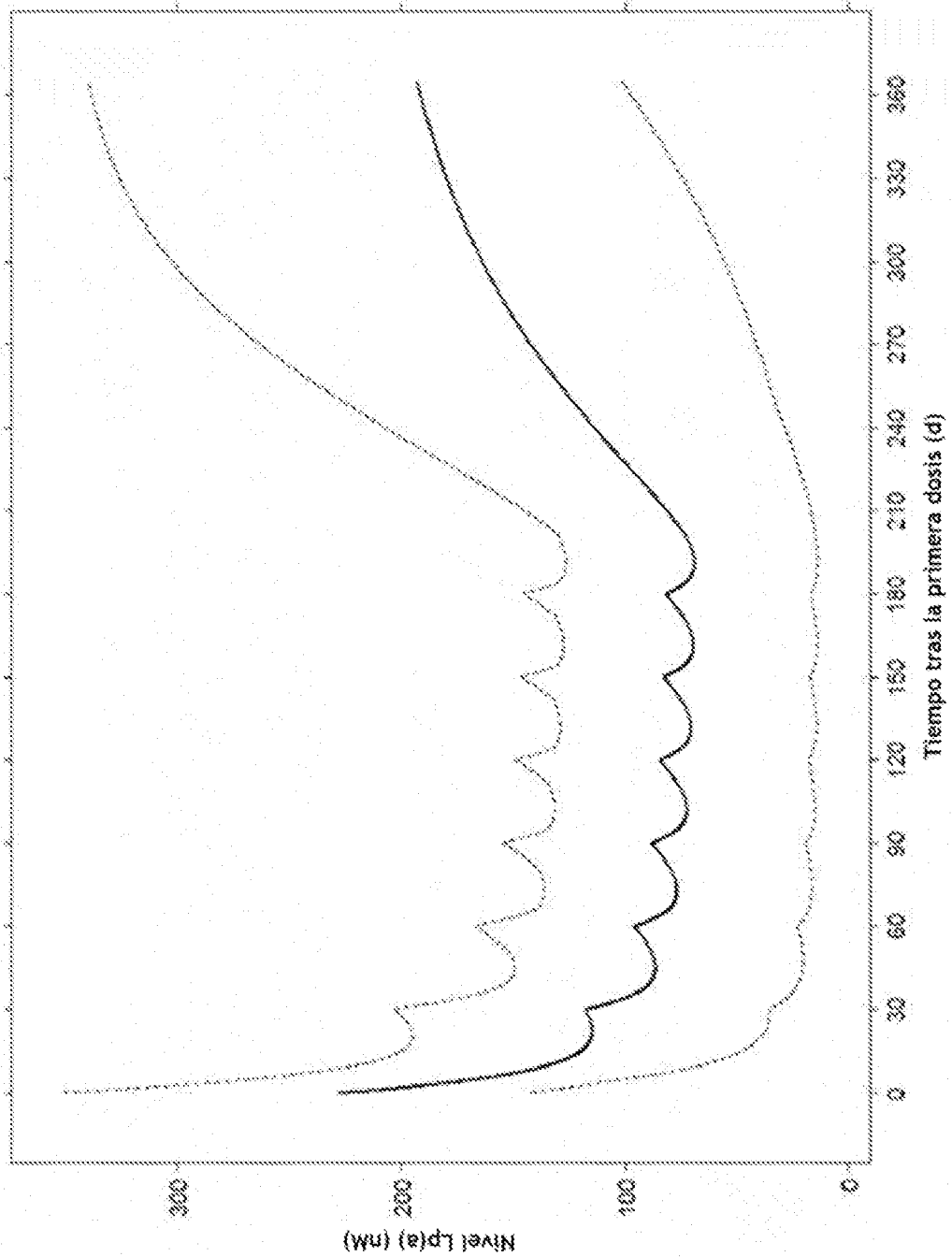


Figura 5B

40 mg Mensual [Q30D] (10 simulaciones de 8 sujetos)

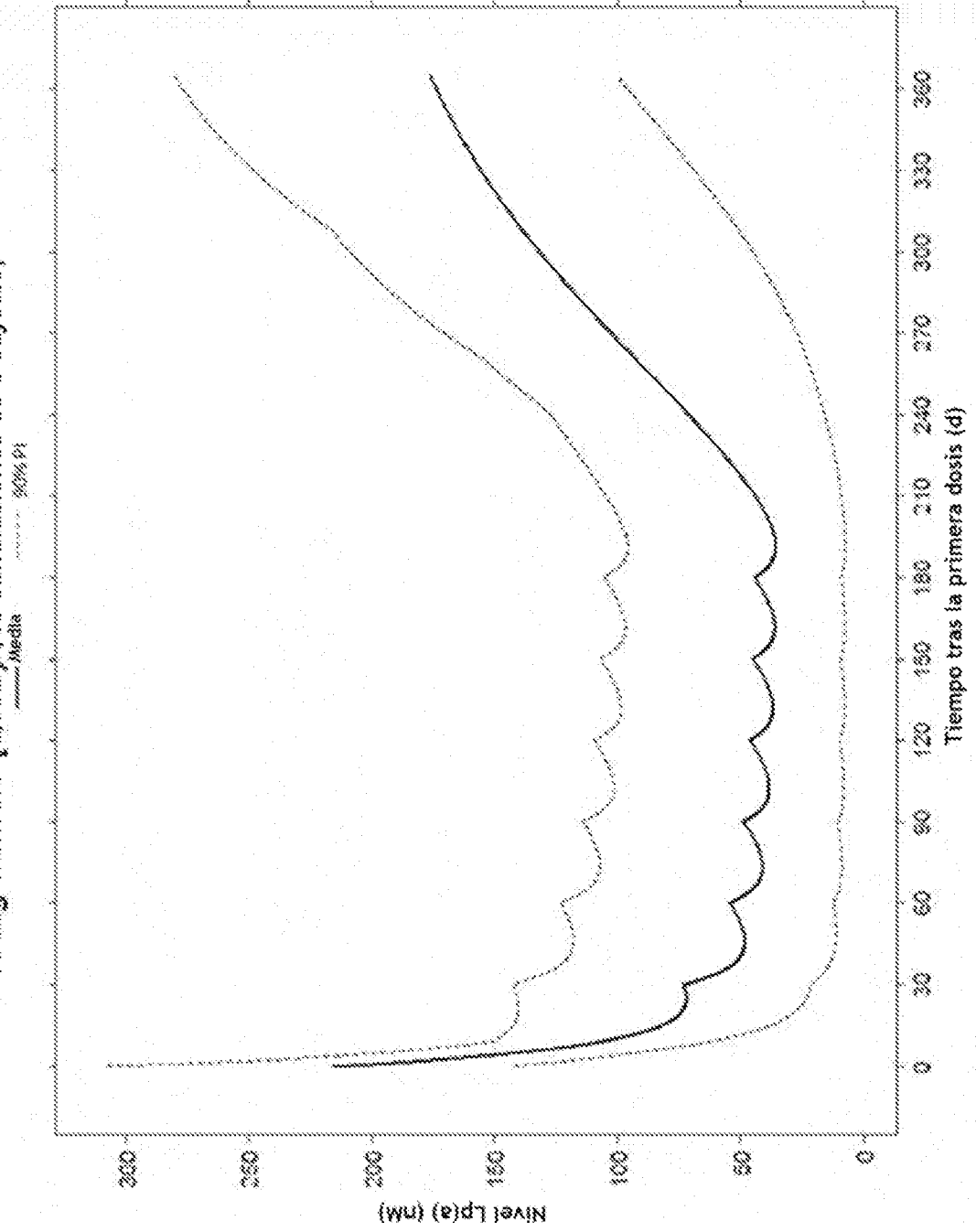


Figura 5C

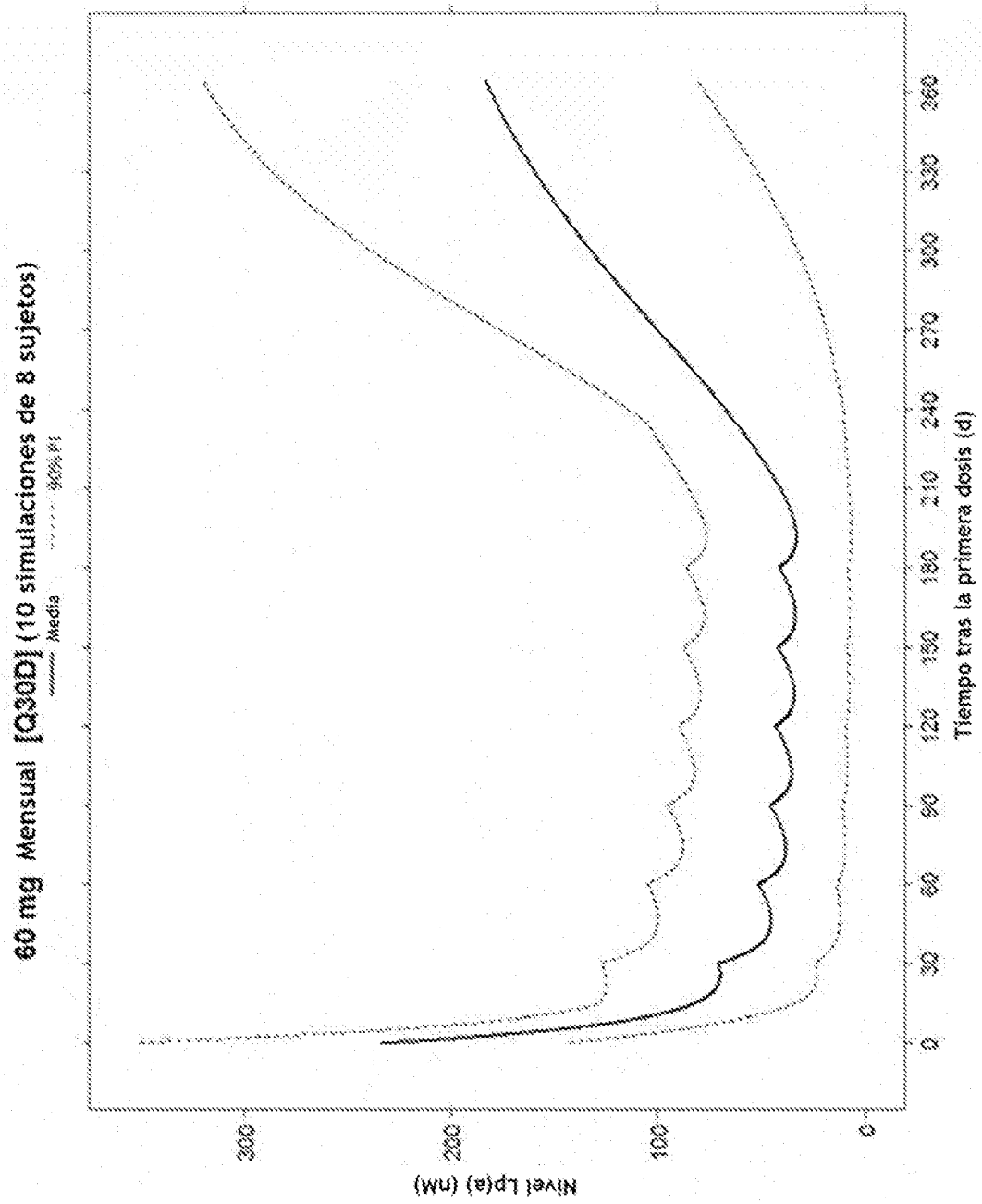


Figura 5D

80 mg Mensual [Q30D] (10 simulaciones de 8 sujetos)

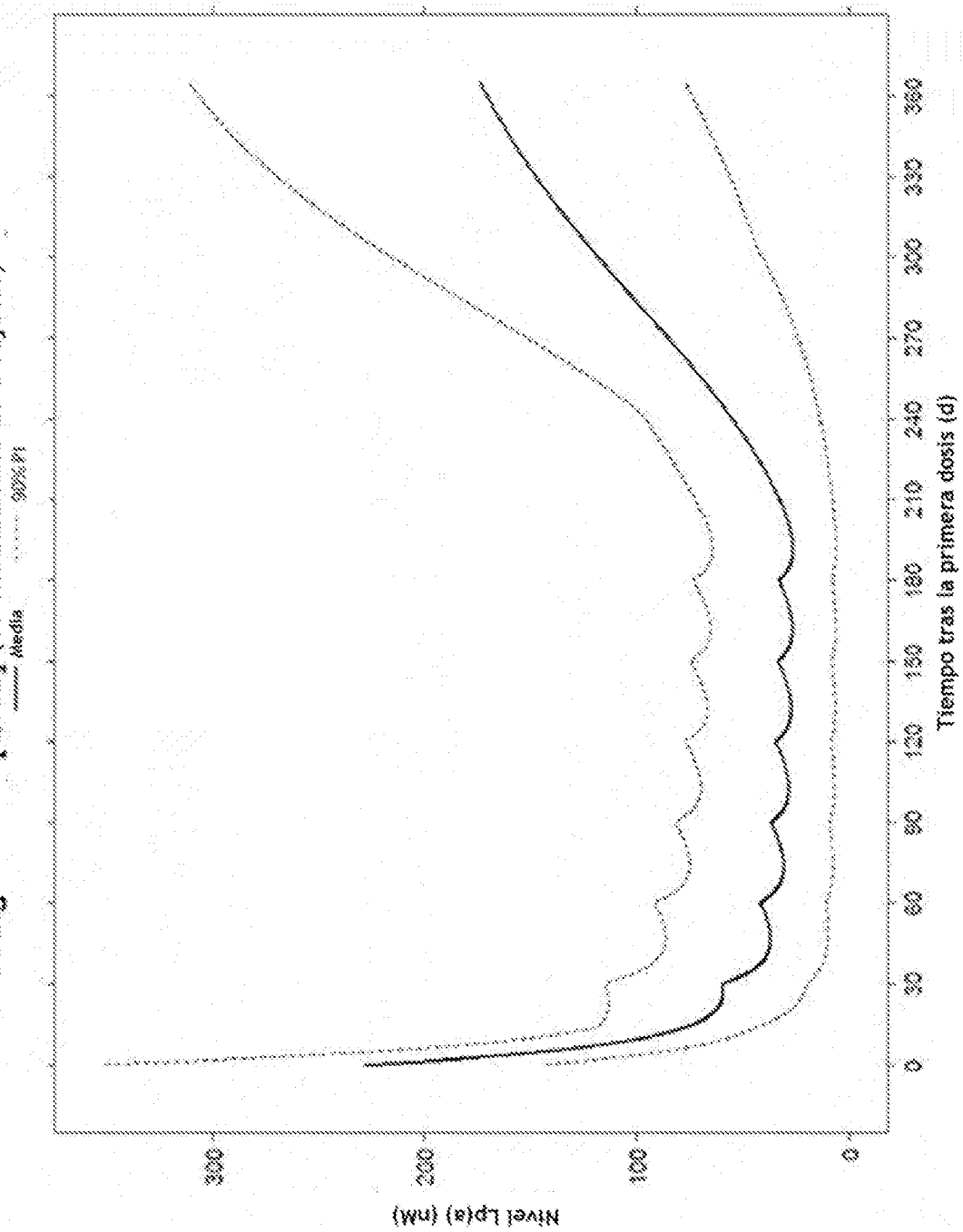


Figura 6A

5 mg Semanal [Q7D] (10 simulaciones de 8 sujetos)

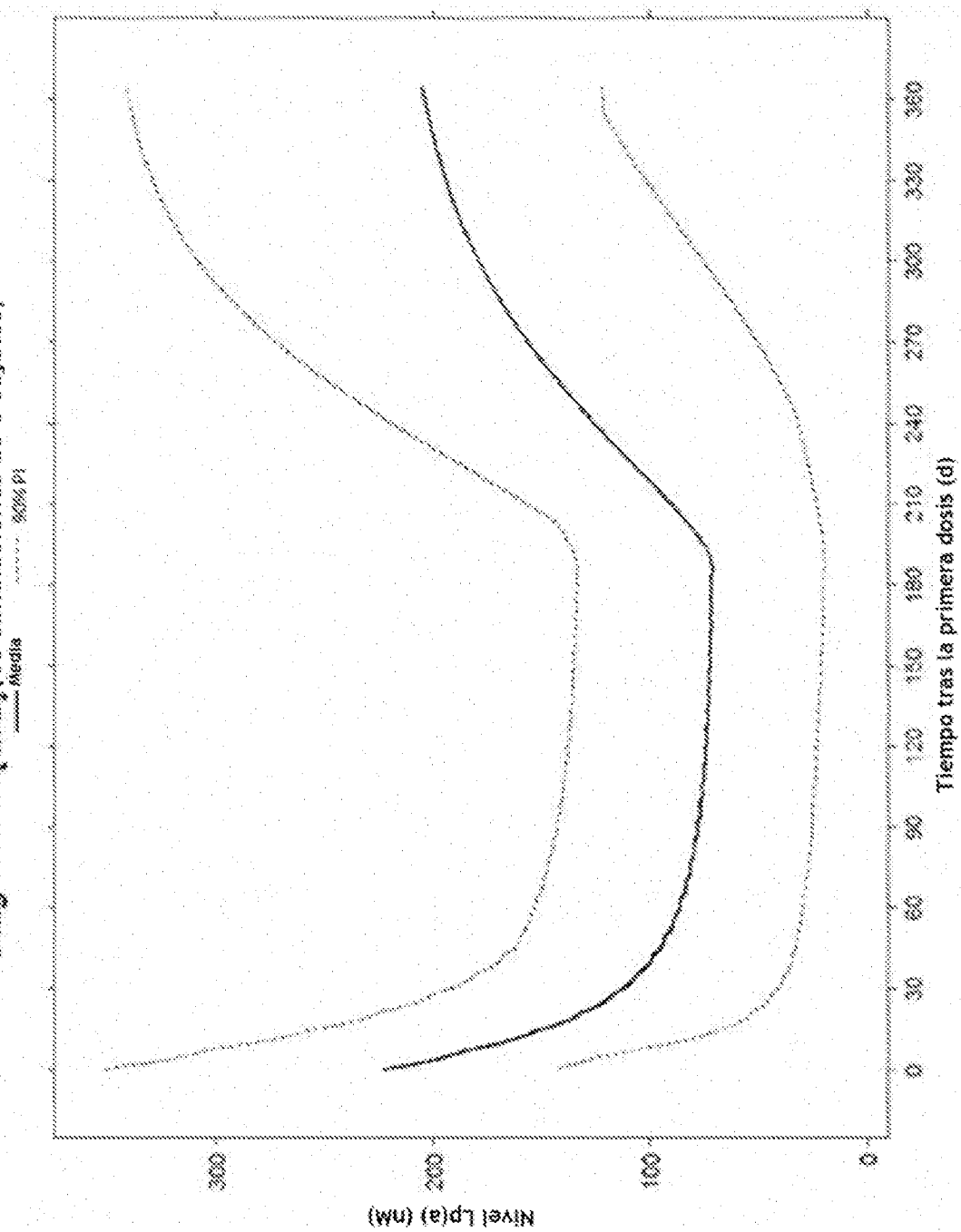


Figura 6B

10 mg Semanal [Q7D] (10 simulaciones de 8 sujetos)

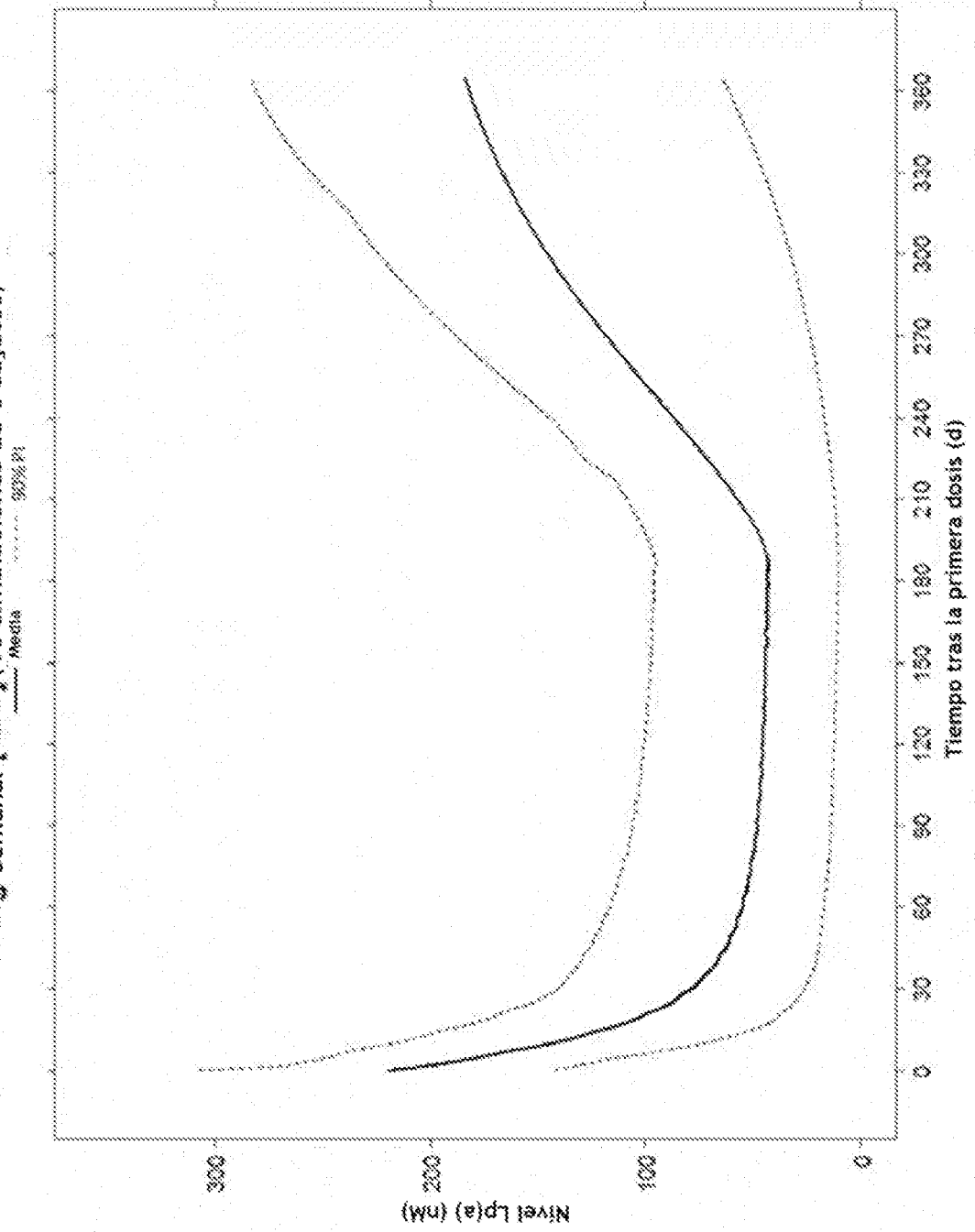


Figura 6C

20 mg Semanal [Q7D] (10 simulaciones de 8 sujetos)

Medias 90% FI

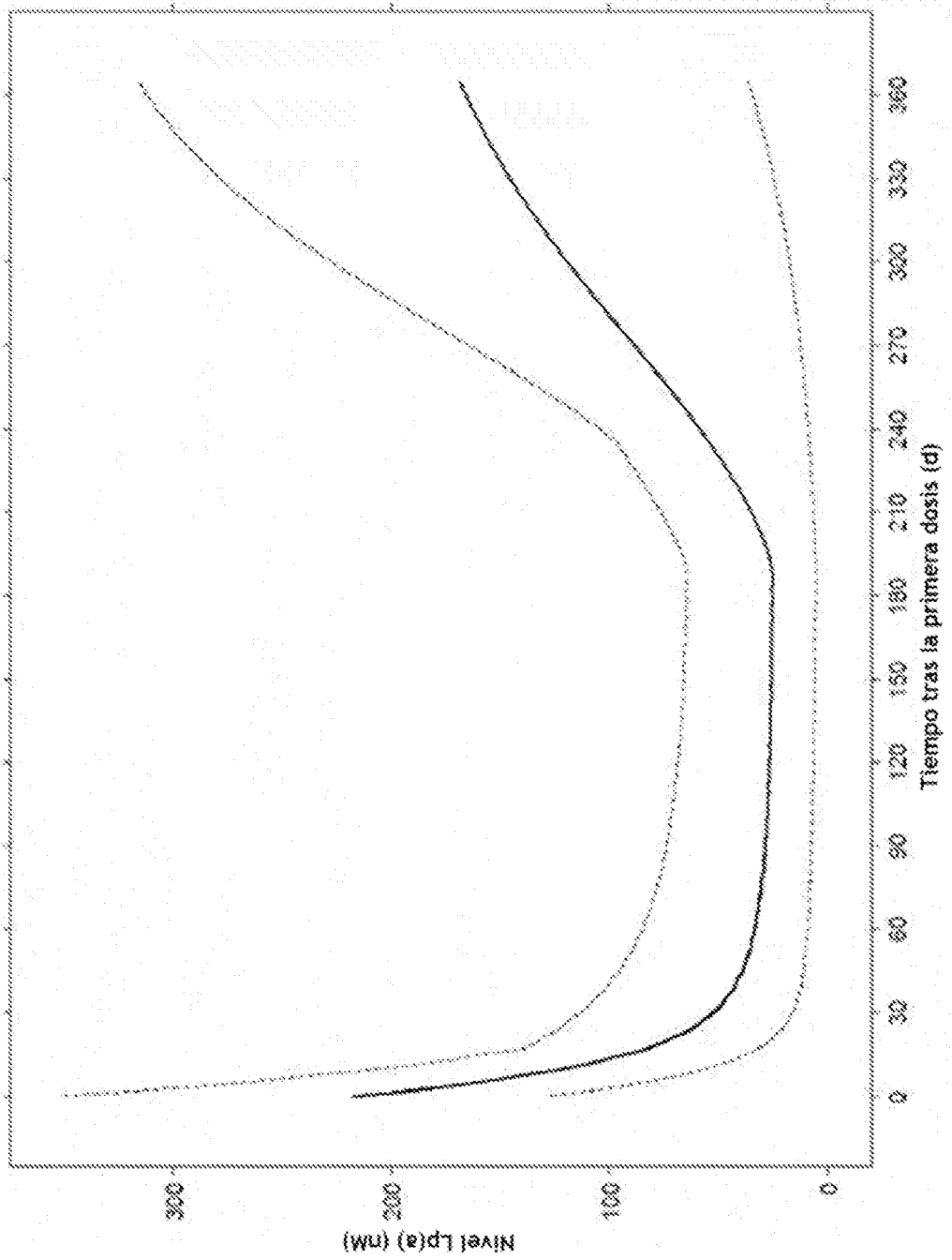


Figura 6D

30 mg Semanal [Q7D] (10 simulaciones de 8 sujetos)

Media 90% PI

