

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

- 5 1. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene la estructura:

[oligo1]-[x-N]_m-x-[oligo2]

donde:

10 oligo1 está constituido por de 7 a 15 nucleósidos unidos y tiene una secuencia de nucleobases que es complementaria a la secuencia de nucleobases de miR-103 y/o miR-107 con no más de 1 emparejamiento erróneo;

15 oligo2 está constituido por de 7 a 15 nucleósidos ligados y tiene una secuencia de nucleobases que es complementaria a la secuencia de nucleobases de miR-103 y/o miR-107 con no más de 1 emparejamiento erróneo;

 cada x se selecciona independientemente entre un enlace de tipo fosfodiéster y un enlace de tipo fosforotioato;

20 cada N se selecciona independientemente entre un nucleósido modificado y un nucleósido no modificado;

m es un número entero entre 1 y 5;

donde al menos una x es un enlace de tipo fosfodiéster.

25 2. El compuesto de la reivindicación 1, donde el oligonucleótido modificado está constituido por de 15 a 32, de 15 a 30, de 15 a 28, de 15 a 26, de 15 a 24 o de 15 a 22 o de 15 a 20 nucleósidos.

30 3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde oligo1 tiene una secuencia de nucleobases que es complementaria en un 100% a la secuencia de nucleobases de miR-103 y/o miR-107.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde oligo1 tiene una secuencia de nucleobases que es complementaria a al menos 6, al menos 7 u 8 nucleótidos de la región seminal de miR-103 y/o miR-107.

5 5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde oligo2 tiene una secuencia de nucleobases que es complementaria en un 100% a la secuencia de nucleobases de miR-103 y/o miR-107.

10 6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde oligo2 tiene una secuencia de nucleobases que es complementaria a al menos 6, al menos 7 u 8 nucleótidos de la región seminal de miR-103 y/o miR-107.

15 7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 y 6, donde oligo1 tiene un emparejamiento erróneo con el primer nucleótido en el extremo 5' de miR-103 y miR-107.

20 8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 y 7, donde oligo2 tiene un emparejamiento erróneo con el primer nucleótido en el extremo 5' de miR-103 y miR-107.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde al menos 2 x son enlaces de tipo fosfodiéster o donde cada x es un enlace de tipo fosfodiéster.

25 10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde al menos un N es un nucleósido no modificado o cada N es un nucleósido no modificado.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde m es 1, 2, 3, 4 o 5.

30 12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el compuesto comprende un resto conjugado

unido al extremo 5' o el extremo 3' del oligonucleótido modificado, o a ambos.

13. El compuesto de la reivindicación 12, donde el compuesto comprende un resto conjugado unido al extremo 5' o al extremo 3' del oligonucleótido modificado, pero no a ambos.

14. El compuesto de la reivindicación 12 o la reivindicación 13, donde el resto conjugado comprende al menos un ligando seleccionado entre un carbohidrato, colesterol, un lípido, un fosfolípido, un anticuerpo, una lipoproteína, una hormona, un péptido, una vitamina, un esteroide y un lípido catiónico.

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, donde el compuesto tiene una estructura seleccionada entre:

a) L_n -conector-OM

donde cada L es, independientemente, un ligando y n está comprendida entre 1 y 10; y OM es el oligonucleótido modificado;

20 b) L_n -conector-X-OM

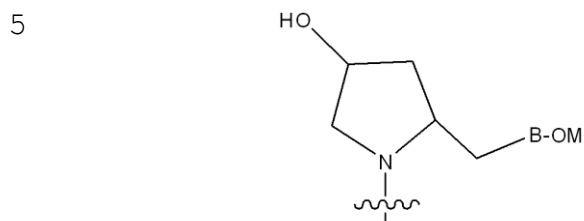
donde cada L es, independientemente, un ligando y n está comprendida entre 1 y 10; X es un enlace de tipo fosfodiéster o un enlace de tipo fosforotioato; y OM es el oligonucleótido modificado; o

25 c) L_n -conector- X_1 - N_m - X_2 -OM

donde cada L es, independientemente, un ligando y n está comprendida entre 1 y 10; cada N de N_m es, independientemente, un nucleósido modificado o no modificado y m está comprendida entre 1 y 5; X_1 y X_2 son cada uno, independientemente, un enlace de tipo fosfodiéster o un

enlace de tipo fosforotioato; y OM es el oligonucleótido modificado.

16. El compuesto de la reivindicación 15, donde el compuesto tiene la estructura:



10 donde:

B se selecciona entre -O-, -S-, -N(R^N)-, -Z-P(Z') (Z'')O-,
-Z-P(Z') (Z'')O-N_m-X- y -Z-P(Z') (Z'')O-N_m-Y-;

OM es el oligonucleótido modificado;

15 R^N se selecciona entre H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y bencilo;

Z, Z' y Z'' se seleccionan cada una independientemente entre O y S;

cada N de N_m es, independientemente, un nucleósido modificado o no modificado;

20 m está comprendida entre 1 y 5;

X se selecciona entre un enlace de tipo fosfodiéster y un enlace de tipo fosforotioato;

Y es un enlace de tipo fosfodiéster; y

25 la línea ondulada indica la unión al resto del conector y ligando(s).

17. El compuesto de la reivindicación 15 o la reivindicación 16, donde X es un enlace de tipo fosfodiéster.

18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, donde n está comprendida entre 1 y 5, 1 y 4, 1 y 3
30 o 1 y 2 o donde n es 3.

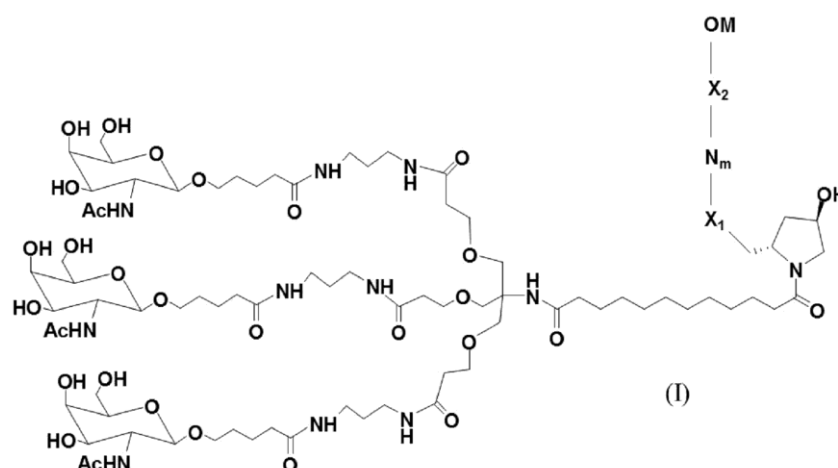
19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, donde al menos un ligando se selecciona entre un carbohidrato, colesterol, un lípido, un fosfolípido, un anticuerpo, una lipoproteína, una hormona, un péptido, una
5 vitamina, un esteroide y un lípido catiónico.

20. El compuesto de la reivindicación 19, donde al menos un ligando es un carbohidrato, donde el carbohidrato se selecciona opcionalmente entre manosa, glucosa, galactosa, ribosa, arabinosa, fructosa, fucosa, xilosa, D-manosa, L-
10 manosa, D-galactosa, L-galactosa, D-glucosa, L-glucosa, D-ribosa, L-ribosa, D-arabinosa, L-arabinosa, D-fructosa, L-fructosa, D-fucosa, L-fucosa, D-xilosa, L-xilosa, alfa-D-manofuranosa, beta-D-manofuranosa, alfa-D-manopiranos, beta-D-manopiranos, alfa-D-glucofuranosa, beta-D-
15 glucofuranosa, alfa-D-glucopiranos, beta-D-glucopiranos, alfa-D-galactofuranosa, beta-D-galactofuranosa, alfa-D-galactopiranos, beta-D-galactopiranos, alfa-D-ribofuranosa, beta-D-ribofuranosa, alfa-D-ribopiranos, beta-D-ribopiranos, alfa-D-fructofuranosa, alfa-D-
20 fructopiranos, glucosamina, galactosamina, ácido siálico y N-acetilgalactosamina.

21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 20, donde el compuesto tiene la estructura:

25

30



donde cada N de N_m es, independientemente, un nucleósido modificado o no modificado y m está comprendida entre 1 y 5; X₁ y X₂ son cada uno, independientemente, un enlace de tipo fosfodiéster o un enlace de tipo fosforotioato; y OM es el oligonucleótido modificado.

22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde cada uno de oligo1 y/u oligo2 está constituido por de 7 a 15 nucleósidos unidos, de 7 a 14 nucleósidos unidos, de 7 a 13 nucleósidos unidos, de 7 a 12 nucleósidos unidos, de 7 a 11 nucleósidos unidos, de 7 a 10 nucleósidos unidos, de 8 a 15 nucleósidos unidos, de 8 a 14 nucleósidos unidos, de 8 a 13 nucleósidos unidos, de 8 a 12 nucleósidos unidos, de 8 a 11 nucleósidos unidos, de 8 a 10 nucleósidos unidos o 10 nucleósidos unidos.

23. El compuesto de la reivindicación 22, donde cada uno de oligo1 y/u oligo2 comprende al menos un nucleósido con un resto de tipo azúcar modificado.

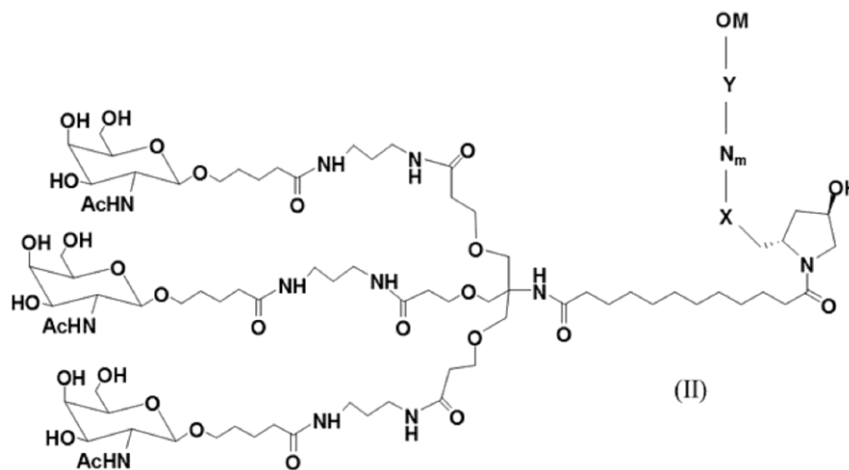
24. El compuesto de la reivindicación 22 o la reivindicación 23, donde cada uno de oligo1 y/u oligo2 comprende al menos un nucleósido con un resto de tipo azúcar no modificado.

25. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24, donde al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7 o al menos 8 nucleósidos de oligo 1 y/u oligo2 tienen un resto de tipo azúcar modificado o donde cada nucleósido de oligo1 y/u oligo2 tiene un resto de tipo azúcar modificado.

26. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, donde cada nucleósido modificado se selecciona independientemente entre un resto de tipo 2'-O-metilazúcar, un resto de tipo 2'-O-metoxietilazúcar, un resto de tipo 2-fluoroazúcar y un resto de tipo azúcar bicíclico.

27. El compuesto de la reivindicación 26, donde cada resto de tipo azúcar bicíclico se selecciona independientemente entre un resto de tipo azúcar cEt y un resto de tipo azúcar LNA.

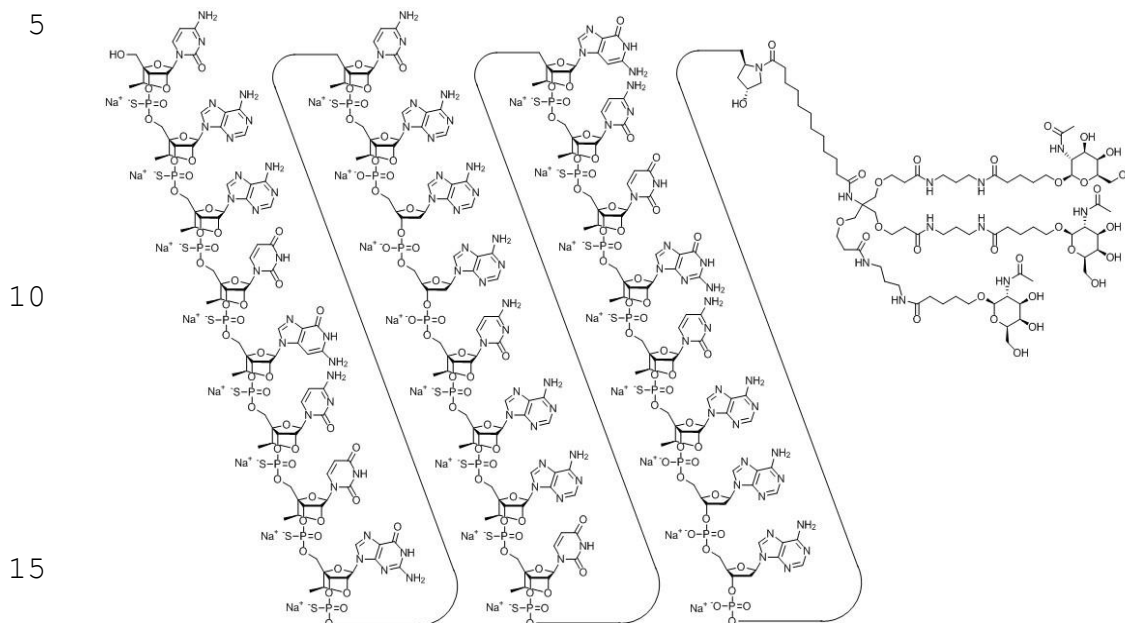
28. Un compuesto que comprende la estructura:



donde X es un enlace de tipo fosfodiéster; cada N de N_m es una desoxiadenosina (A); m es 2; Y es un enlace de tipo fosfodiéster; y OM es 5'-C₅A₅A₅U₅G₅C₅U₅G₅C₅A₅AAC₅A₅A₅U₅G₅C₅U₅G₅C₅A₅-3', donde cada nucleósido seguido por un subíndice "S" es un nucleósido S-cEt, cada nucleósido no seguido por un subíndice es un desoxinucleósido y cada enlace internucleosídico entre dos

nucleósidos S-cEt es un enlace de tipo fosforotioato y el resto de enlaces internucleosídicos son enlaces de tipo fosfodiéster; y donde Y está unido al extremo 3' del OM.

29. Un compuesto que tiene la estructura:



30. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un portador farmacéuticamente aceptable.

20 31. La composición farmacéutica de la reivindicación 30, que comprende 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, 200 mg del compuesto de la reivindicación 163.

32. La composición farmacéutica de la reivindicación 30 o la reivindicación 31, que es una composición acuosa o una composición liofilizada.

30 33. Un método para reducir un nivel de glucosa en sangre de un sujeto que tiene un nivel de glucosa en sangre elevado o prevenir o retrasar la aparición de un nivel de

glucosa en sangre elevado en un sujeto en riesgo de desarrollar un nivel de glucosa elevado que comprende administrar al sujeto un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 30 a 32.

34. Un método para mejorar la sensibilidad a la insulina en un sujeto con resistencia a la insulina o retrasar la aparición de la resistencia a la insulina en un sujeto en riesgo de desarrollar resistencia a la insulina en un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 30 a 32.

35. Un método para mejorar la tolerancia a la glucosa en un sujeto con tolerancia alterada la glucosa que comprende administrar al sujeto un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 30 a 32.

36. Un método para tratar al menos un trastorno metabólico en un sujeto o prevenir o retrasar la aparición de al menos un trastorno metabólico en un sujeto que comprende administrar al sujeto que padece el trastorno metabólico un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 30 a 32, donde el trastorno metabólico se selecciona opcionalmente entre prediabetes, diabetes, síndrome metabólico, obesidad, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipertensión, hipertrigliceridemia, elevación de ácidos grasos en sangre, hipercolesterolemia e hiperinsulinemia.

37. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 36, donde el sujeto padece la enfermedad por hígado graso,

donde la enfermedad por hígado graso se selecciona opcionalmente entre la enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD), enfermedad por hígado graso alcohólico, esteatohepatitis alcohólica y esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

38. Un método para tratar la enfermedad por ácido graso que comprende administrar al sujeto un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 30 a 32, donde la enfermedad por hígado graso se selecciona opcionalmente entre la enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD), enfermedad por hígado graso alcohólico, esteatohepatitis alcohólica y esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

39. Un método para reducir los triglicéridos hepáticos que comprende administrar a un sujeto un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 30 a 32.

40. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 35 y 37 a 39, donde el sujeto parece un trastorno metabólico seleccionado entre prediabetes, diabetes, síndrome metabólico, obesidad, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipertensión, hipertrigliceridemia, elevación de ácidos grasos en sangre, hipercolesterolemia e hiperinsulinemia.

41. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 40, que comprende administrar al menos una terapia adicional.

42. El método de la reivindicación 41, donde la terapia o terapias adicionales están constituidas por un agente hipoglucemiante o un agente hipolipidemiante, donde el agente hipoglucemiante se selecciona opcionalmente entre un

agonista de PPAR (de tipo gamma, dual o pan), un inhibidor de la dipeptidil-peptidasa (IV), un análogo de GLP-I, insulina o un análogo de insulina, un secretagogo de insulina, un inhibidor de SGLT2, un análogo de amilina humana, una
5 biguanida, un inhibidor de alfa-glucosidasa, una meglitinida, una tiazolidinodiona y sulfonilurea.

43. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 30 a 32 en la terapia.

10 44. El uso de la reivindicación 43, donde la terapia es la reducción de un nivel de glucosa en sangre en un sujeto o la prevención de un nivel de glucosa en sangre elevado en un sujeto.

45. El uso de la reivindicación 43, donde la terapia
15 es el tratamiento de un trastorno metabólico, donde el trastorno metabólico se selecciona opcionalmente entre prediabetes, diabetes, síndrome metabólico, obesidad, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipertensión, hipertrigliceridemia, elevación de ácidos grasos en sangre,
20 hipercolesterolemia e hiperinsulinemia.

46. El uso de la reivindicación 43, donde la terapia es el tratamiento de la enfermedad por hígado graso en un sujeto.

47. El uso de la realización 43, donde la terapia es
25 para el tratamiento de la enfermedad por hígado graso en un sujeto con al menos un trastorno metabólico seleccionado entre prediabetes, diabetes, síndrome metabólico, obesidad, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipertensión, hipertrigliceridemia, elevación de ácidos grasos en sangre,
30 hipercolesterolemia e hiperinsulinemia o en un sujeto con

resistencia a la insulina, niveles de glucosa en sangre elevados o niveles de HbA1c elevados.

48. El uso de la reivindicación 46 o la reivindicación 47, donde la enfermedad por hígado graso se selecciona entre la enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD), enfermedad por hígado graso alcohólico, esteatohepatitis alcohólica y esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

49. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 43 a 48, donde la terapia comprende reducir los triglicéridos hepáticos en un sujeto.

15

20

25

30