

MÉTODOS PARA TRATAR O PREVENIR LA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

Referencia cruzada a una solicitud relacionada

- 5 La presente solicitud reivindica la prioridad con respecto a la solicitud provisional estadounidense N.º 62/876,360, presentada el 19 de julio de 2019, cuyo contenido se incorpora en su totalidad a la presente mediante referencia.

Campo técnico

10

La descripción se refiere, en términos generales a métodos para el tratamiento y prevención de la atrofia muscular espinal y regímenes de dosificación eficaces.

Antecedentes

15

- La atrofia muscular espinal (AME) es un trastorno genético, neurodegenerativo caracterizado por la pérdida de neuronas motoras espinales en el asta anterior de la médula espinal, lo que da como resultado en atrofia de los músculos voluntarios de las extremidades y tronco. AME es una enfermedad autosómica recesiva de aparición temprana y con una incidencia de 8,5 a 10,3 por 100.000 nacidos vivos, es la causa monogenética más común de mortalidad infantil y una causa principal de morbilidad infantil en los Estados Unidos. La historia natural del AME incluye 4 principales fenotipos reconocidos que dependen de la edad de inicio y capacidades motoras adquiridas. La AME tipo I (AME de inicio infantil) es la forma más grave con inicio en el nacimiento o durante los primeros 6 meses y comúnmente produce la muerte durante los primeros 2 años. Los niños con AME tipo I no pueden sentarse ni caminar. La AME de inicio tardío se puede dividir en AME tipo II y tipo III. La AME tipo II (que se presenta entre los 6 y 18 meses de edad) es la forma intermedia y los pacientes pueden sentarse, pero no pueden pararse ni caminar. Los pacientes con AME tipo III normalmente desarrollan AME luego de los 18 meses de edad y son capaces de sentarse y caminar, pero pueden incapacitarse cada vez más y de forma severa. Los pacientes con AME de inicio en la adultez o tipo IV inician la enfermedad luego de los 18 años de edad y tienen una esperanza de vida normal.
- 20
- 25
- 30

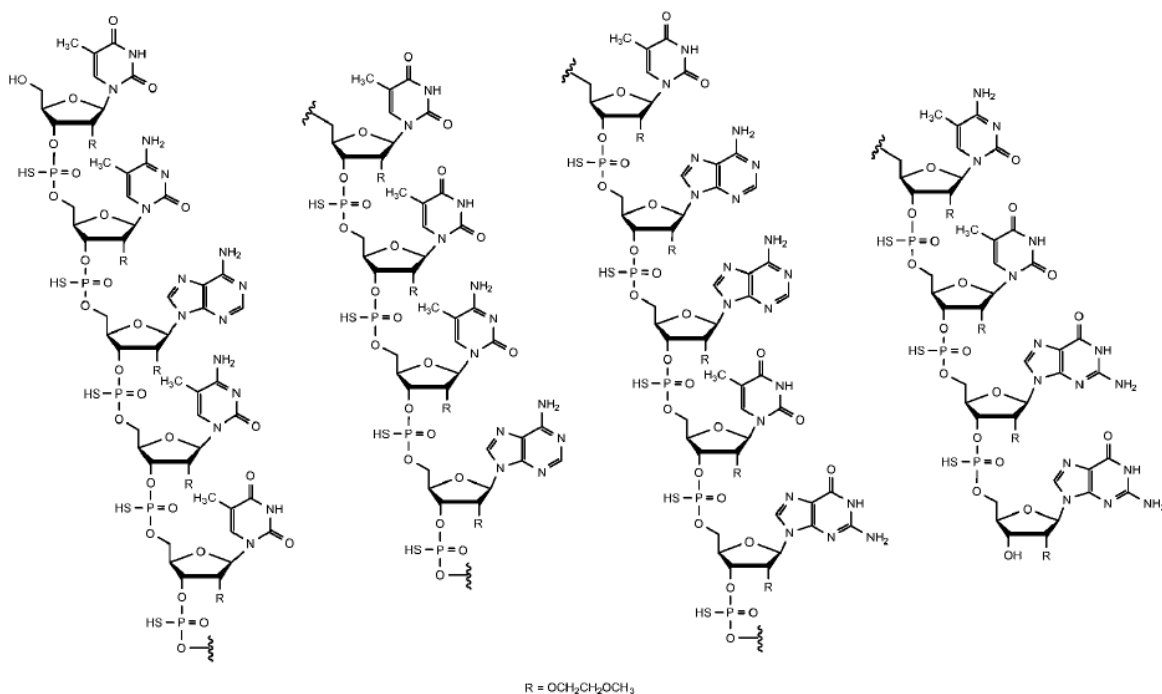
La base molecular de AME es la pérdida de ambas copias del gen de supervivencia de las neuronas motoras 1 (SMN1, por sus siglas en inglés), que codifica una proteína que forma parte de un complejo de múltiples proteínas que se cree que está implicado en la biogénesis y el reciclado de snRNP. Existe un gen casi idéntico, SMN2, en una región duplicada en el cromosoma 5q13 y que modula la gravedad de la enfermedad. La expresión del gen SMN1 normal genera solamente la expresión de la proteína de supervivencia de las neuronas motoras (SMN). Si bien SMN1 y SMN2 tienen el potencial de codificar la misma proteína, SMN2 contiene una mutación traduccionalmente silenciosa en la posición +6 del exón 7, que genera la inclusión ineficaz del exón 7 en transcritos de SMN2. Por lo tanto, la forma predominante de SMN2 es una versión truncada, que carece del exón 7, que es inestable e inactiva (Cartegni y Krainer, *Nat. Genet.*, 30:377-384 (2002)). La expresión del gen SMN2 genera aproximadamente el 10-20 % de la proteína SMN y 80-90 % de la proteína SMNdelta7 inestable/no funcional. La proteína SMN cumple una función bien establecida en el montaje del espliceosoma y también puede actuar como mediador en el tráfico de ARNm en el axón y el nervio terminal de las neuronas.

Los humanos tienen una cantidad de copias variables del gen SMN2 (0 a 8 copias). La cantidad de copias de SMN2 y la cantidad resultante de la proteína de SMN de longitud completa expresada en pacientes con AME se correlaciona con la gravedad de la enfermedad de AME, y, por lo tanto, SMN2 es un modificador clave del fenotipo de la enfermedad.

La tecnología antisentido es un medio eficaz para modular la expresión de uno o más productos génicos específicos que incluyen productos de corte y empalme alternativos, y es útil de manera específica en una cantidad de aplicaciones terapéuticas, de diagnóstico e investigación. El principio detrás de la tecnología antisentido es que un compuesto antisentido, que se hibrida con un ácido nucleico objetivo, modula las actividades de expresión génica como la transcripción, el corte y empalme o la traducción a través de uno de varios mecanismos antisentido. La especificidad de la secuencia de los compuestos antisentido hace que sean extremadamente atractivos como herramientas para la validación de objetivos y la funcionalización de genes, así como productos terapéuticos para modular, de manera selectiva, la expresión de los genes involucrados en la enfermedad. En la técnica se conocen determinados compuestos antisentido complementarios de pre-ARNm de SMN2. Ver, por ejemplo, WO 2007/002390.

o una sal de este. La administración es mediante inyección intratecal (p. ej., inyección de bolo intratecal) y comprende administrar una primera dosis de carga del compuesto antisentido o la sal de este que se describe en la presente que es equivalente a alrededor de 50 mg del compuesto antisentido; y una segunda dosis de carga del compuesto antisentido o la sal de este que es equivalente a alrededor de 50 mg del compuesto antisentido, administrado alrededor de 10 a 20 días (p. ej., alrededor de 10 a 18 días, alrededor de 12 a 16 días o alrededor de 14 días) luego de la administración de la primera dosis de carga.

En otro aspecto, la descripción presenta un método para aumentar los niveles del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la neurona motora 2 (SMN2) superviviente que contiene el exón 7 en un sujeto humano que tiene mutaciones en el cromosoma 5q que están asociadas con la deficiencia de la proteína de SMN. El método implica administrar al sujeto humano al menos dos dosis de carga de un compuesto antisentido que tiene la siguiente estructura:



o una sal de este. La administración es mediante inyección intratecal (p. ej., inyección de bolo intratecal) y comprende administrar una primera dosis de carga del compuesto antisentido o la sal de este que se describe en la presente que es equivalente a alrededor de 50 mg del compuesto antisentido; y una segunda dosis de carga del compuesto antisentido o la sal de este que es equivalente a alrededor de 50 mg del compuesto antisentido, administrado alrededor de 10 a 20 días (p. ej., alrededor de 10 a 18 días, alrededor de 12 a 16 días o alrededor de 14 días) luego de la administración de la primera dosis de carga.

En algunos casos, los métodos anteriores implican además administrar al sujeto humano mediante inyección intratecal (p. ej., inyección de bolo intratecal) al menos una dosis de mantenimiento, en donde al menos una dosis de mantenimiento es equivalente a alrededor de 28 mg del compuesto antisentido.

5

En algunos casos, los métodos anteriores comprenden además administrar al sujeto humano mediante inyección intratecal (p. ej., inyección de bolo intratecal) dosis de mantenimiento del compuesto antisentido o la sal de este que se describe en la presente, comenzando alrededor de 3 a 6 meses (p. ej., alrededor de 4 a 5 meses; o alrededor de 4 meses) luego de la administración de la segunda dosis de carga y continuando una vez alrededor de 3 a 6 meses (p. ej., alrededor de 4 a 5 meses; o alrededor de 4 meses) después, en donde cada dosis de mantenimiento es equivalente a alrededor de 28 mg del compuesto antisentido.

10

En algunos casos, la segunda dosis de carga se administra alrededor de 14 días después de la administración de la primera dosis de carga. En algunos casos, la segunda dosis de carga se administra 14 días después de la administración de la primera dosis de carga.

15

En determinados casos, los métodos anteriores comprenden además administrar al sujeto humano mediante inyección intratecal (p. ej., inyección de bolo intratecal) una tercera dosis de carga del compuesto antisentido o la sal de este que se describe en la presente que es equivalente a alrededor de 50 mg del compuesto antisentido, administrada alrededor de 10 a 20 días (p. ej., alrededor de 10 a 18 días, alrededor de 12 a 16 días o alrededor de 14 días) luego de la administración de la segunda dosis de carga; y una o más dosis de mantenimiento del compuesto antisentido o la sal de este que se describe en la presente, comenzando alrededor de 3 a 6 meses (p. ej., alrededor de 4 a 5 meses; o alrededor de 4 meses) luego de la administración de la tercera dosis de carga y continuando una vez cada 3 a 6 meses (p. ej., alrededor de 4 a 5 meses; o alrededor de 4 meses) después, en donde cada dosis de mantenimiento es equivalente a alrededor de 28 mg del compuesto antisentido. En algunos casos, la segunda dosis de carga se administra alrededor de 14 días después de la administración de la primera dosis de carga y la tercera dosis de carga se administra alrededor de 14 días luego de la administración de la segunda dosis de carga. En determinados casos, la segunda dosis de carga se administra 14 días después de la administración de la primera dosis de carga y la tercera dosis de carga se administra 14 días luego de la administración de la segunda dosis de carga.

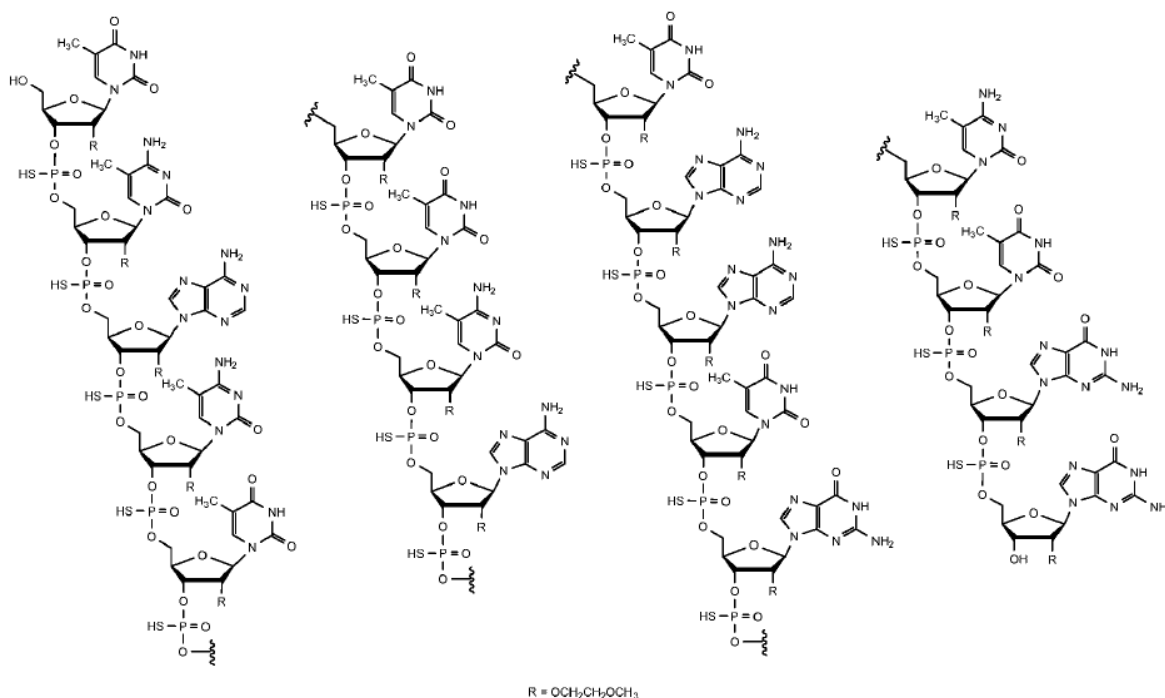
20

25

30

En algunos casos, los métodos anteriores comprenden además administrar al sujeto humano mediante inyección intratecal (p. ej., inyección de bolo intratecal) una tercera dosis de carga del compuesto antisentido o la sal de este que se describe en la presente que es equivalente a alrededor de 50 mg del compuesto antisentido, administrada alrededor de 10 a 20 días (p. ej., alrededor de 10 a 18 días, alrededor de 12 a 16 días o alrededor de 14 días) luego de la administración de la segunda dosis de carga; una cuarta dosis de carga del compuesto antisentido o la sal de este que se describe en la presente que es equivalente a alrededor de 50 mg del compuesto antisentido, administrada alrededor de 10 a 20 días (p. ej., alrededor de 10 a 18 días, alrededor de 12 a 16 días o alrededor de 14 días) luego de la administración de la tercera dosis de carga; y una o más dosis de mantenimiento del compuesto antisentido o la sal de este, comenzando alrededor de 3 a 6 meses (p. ej., alrededor de 4 a 5 meses; o alrededor de 4 meses) luego de la administración de la cuarta dosis de carga y continuando una vez cada 3 a 6 meses (p. ej., alrededor de 4 a 5 meses; o alrededor de 4 meses) después, en donde cada dosis de mantenimiento es equivalente a alrededor de 28 mg del compuesto antisentido. En algunos casos, la segunda dosis de carga se administra alrededor de 14 días después de la administración de la primera dosis de carga, la tercera dosis de carga se administra alrededor de 14 días luego de la administración de la segunda dosis de carga y la cuarta dosis de carga se administra alrededor de 14 días luego de la administración de la tercera dosis de carga. En otros casos, la segunda dosis de carga se administra 14 días después de la administración de la primera dosis de carga, la tercera dosis de carga se administra 14 días luego de la administración de la segunda dosis de carga y la cuarta dosis de carga se administra 14 días luego de la administración de la tercera dosis de carga.

En otro aspecto, la descripción proporciona un método para tratar la AME en un sujeto humano que lo necesita. El método implica administrar al sujeto humano un compuesto antisentido que tiene la siguiente estructura:



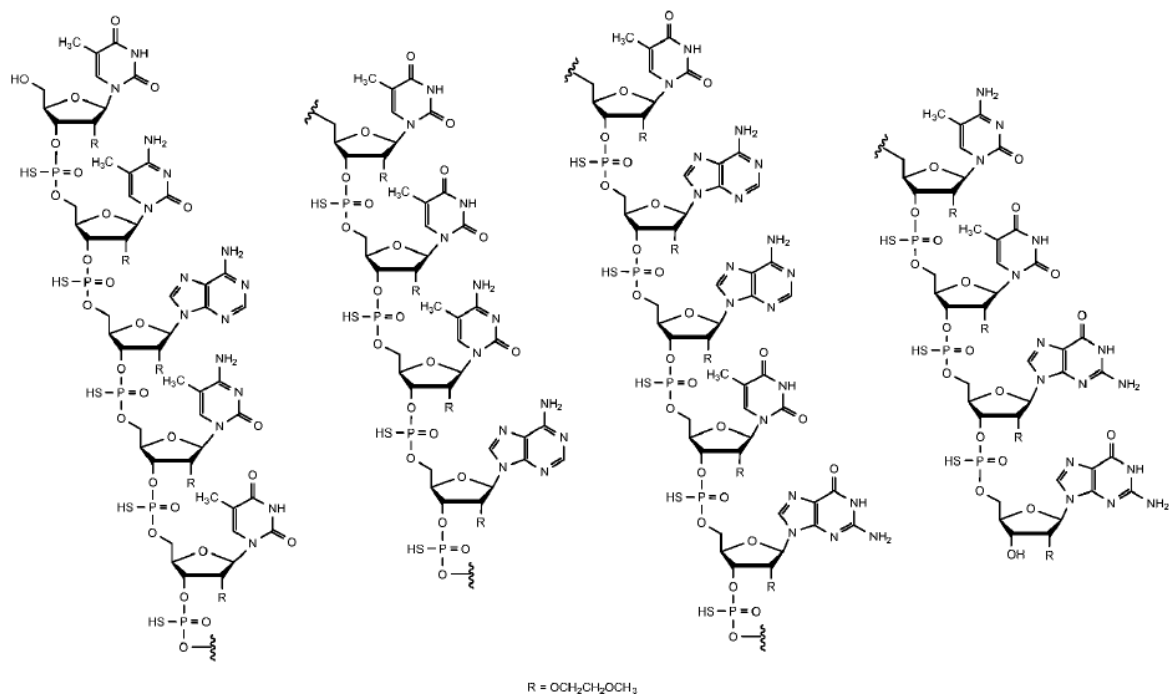
o una sal de este. Al sujeto humano que está siendo tratado se le administró previamente una o más dosis del compuesto antisentido o la sal de este que se describe en la presente, en donde la o las dosis administradas previamente eran equivalentes a alrededor de 12 mg del compuesto antisentido. El método

5 implica administrar al sujeto humano mediante inyección intratecal (p. ej., inyección de bolo intratecal) una dosis de carga del compuesto antisentido o la sal de este que se describe en la presente que es equivalente a alrededor de 50 mg del compuesto antisentido, administrada alrededor de 3 a 6 meses (p. ej., alrededor de 4 a 5 meses; o alrededor de 4 meses) luego de la administración de la última dosis

10 previamente administrada equivalente a alrededor de 12 mg del compuesto antisentido; y una o más dosis de mantenimiento del compuesto antisentido o la sal de este que se describe en la presente, comenzando alrededor de 3 a 6 meses (p. ej., alrededor de 4 a 5 meses; o alrededor de 4 meses) luego de la administración de la dosis de carga y continuando una vez cada 3 a 6 meses (p. ej., alrededor de 4 a 5 meses; o alrededor de 4 meses) después, en donde cada dosis de mantenimiento es equivalente a alrededor de 28 mg del compuesto antisentido.

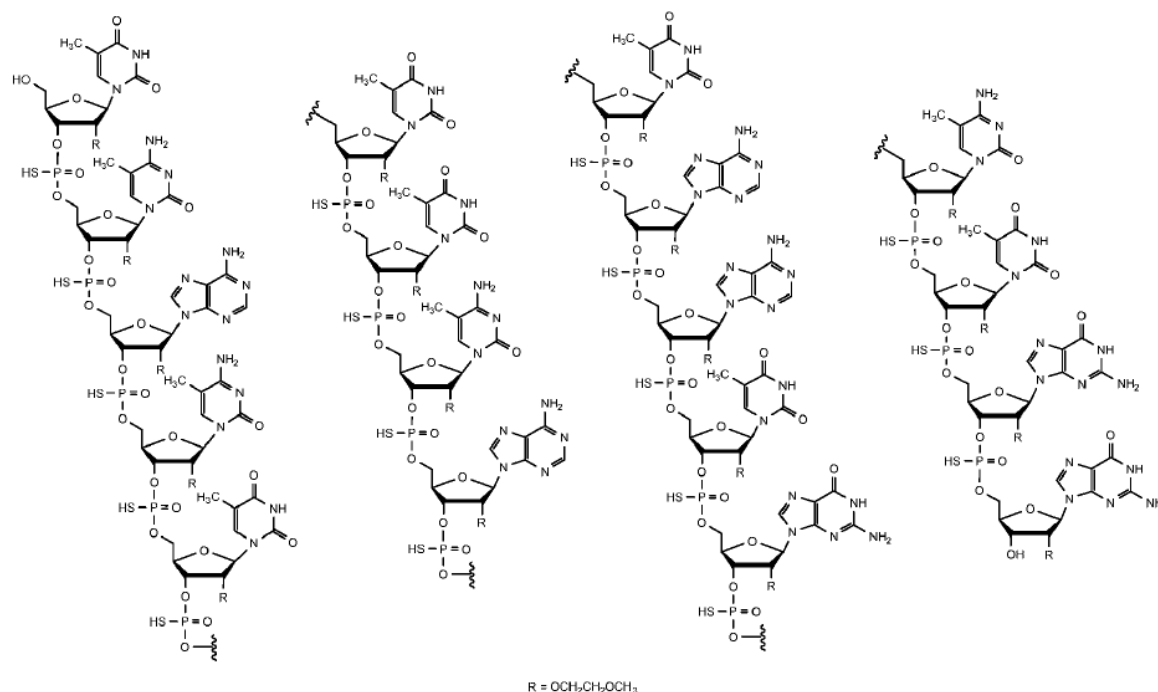
15

En otro aspecto, la descripción se refiere a un método para aumentar los niveles del ARNm del SMN2 que contiene el exón 7 en un sujeto humano que tiene mutaciones en el cromosoma 5q que están asociadas con la deficiencia de la proteína de SMN. El método implica administrar al sujeto humano un compuesto antisentido que tiene la siguiente estructura:



- o una sal de este. Al sujeto humano se le administró previamente una o más dosis del compuesto antisentido o la sal de este que se describe en la presente, en donde la o las dosis administradas previamente eran equivalentes a alrededor de 12 mg del compuesto antisentido. El método implica administrar al sujeto humano mediante inyección intratecal (p. ej., inyección de bolo intratecal) una dosis de carga del compuesto antisentido o la sal de este que se describe en la presente que es equivalente a alrededor de 50 mg del compuesto antisentido, administrada alrededor de 3 a 6 meses (p. ej., alrededor de 4 a 5 meses; o alrededor de 4 meses) luego de la administración de la última dosis previamente administrada equivalente a alrededor de 12 mg del compuesto antisentido; y una o más dosis de mantenimiento del compuesto antisentido o la sal de este que se describe en la presente, comenzando alrededor de 3 a 6 meses (p. ej., alrededor de 4 a 5 meses; o alrededor de 4 meses) luego de la administración de la dosis de carga y continuando una vez cada 3 a 6 meses (p. ej., alrededor de 4 a 5 meses; o alrededor de 4 meses) después, en donde cada dosis de mantenimiento es equivalente a alrededor de 28 mg del compuesto antisentido.
- En otro aspecto, se proporciona un método para tratar la atrofia muscular espinal (AME) en un sujeto humano que lo necesita. El método implica administrar al sujeto humano un compuesto antisentido que tiene la siguiente estructura:

con la deficiencia de la proteína de SMN. El método comprende administrar al sujeto humano un compuesto antisentido que tiene la siguiente estructura:



o una sal de este. Al sujeto humano se le administró previamente una o más dosis del compuesto antisentido o la sal de este que se describe en la presente, en donde la o las dosis administradas previamente eran equivalentes a alrededor de 12 mg del compuesto antisentido. El método implica administrar al sujeto humano mediante inyección intratecal (p. ej., inyección de bolo intratecal): una primera dosis de carga del compuesto antisentido o la sal de este que se describe en la presente que es equivalente a alrededor de 28 mg del compuesto antisentido, administrada alrededor de 3 a 6 meses (p. ej., alrededor de 4 a 5 meses; o alrededor de 4 meses) luego de la administración de la última dosis previamente administrada equivalente a alrededor de 12 mg del compuesto antisentido; una segunda dosis de carga del compuesto antisentido o la sal de este que es equivalente a alrededor de 50 mg del compuesto antisentido, administrada alrededor de 3 a 6 meses (p. ej., alrededor de 4 a 5 meses; o alrededor de 4 meses) luego de la administración de la primera dosis de carga; y una o más dosis de mantenimiento del compuesto antisentido o la sal de este que se describe en la presente, comenzando alrededor de 3 a 6 meses (p. ej., alrededor de 4 a 5 meses; o alrededor de 4 meses) luego de la administración de la segunda dosis de carga y continuando una vez cada 3 a 6 meses (p. ej., alrededor de 4 a 5 meses; o alrededor de 4 meses) después, en donde cada dosis de mantenimiento es equivalente a alrededor de 28 mg del compuesto antisentido.

En algunos casos, al sujeto humano se le administró previamente al menos cuatro (p. ej., 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10), al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve o al menos diez dosis del compuesto antisentido o la sal de este que se describe en la presente, en donde cada una de las al menos cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez dosis previamente administradas era equivalente a alrededor de 12 mg del compuesto antisentido.

En algunos casos de todos los métodos anteriores, el sujeto humano tiene AME tipo I; AME tipo II; AME tipo III; o AME tipo IV. En otros casos, el sujeto humano es presintomático para AME.

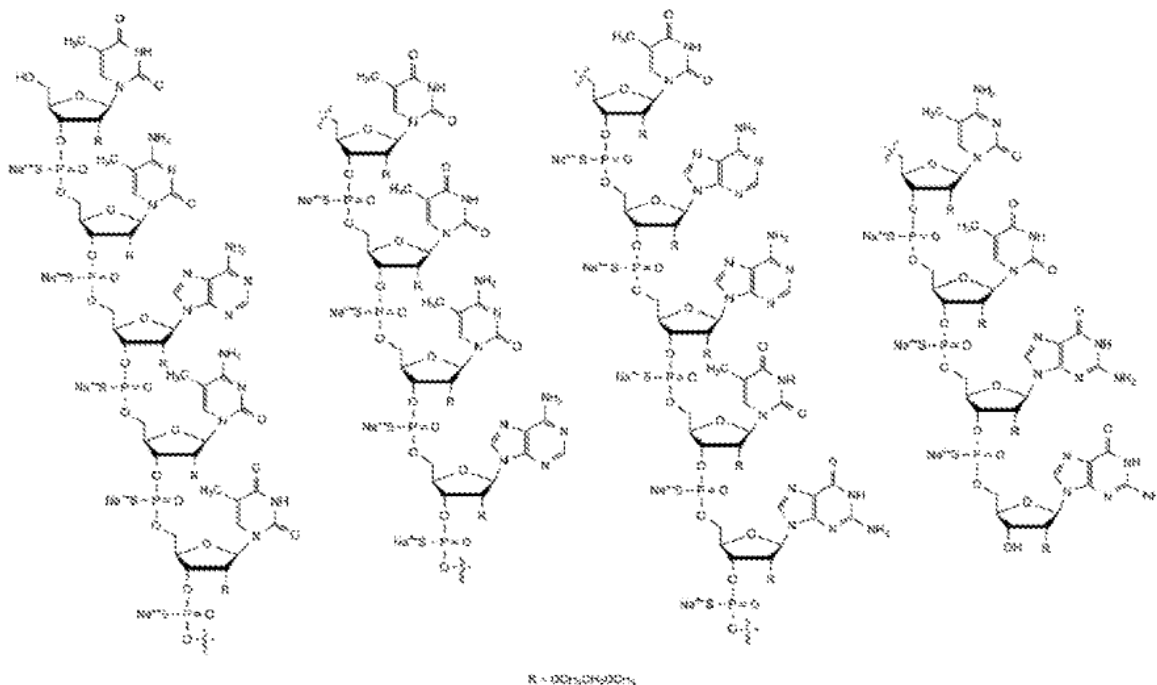
En algunos casos, al sujeto humano se le administra el compuesto antisentido o la sal de este que se describe en la presente utilizando una aguja de anestesia espinal.

En algunos casos, el compuesto antisentido o la sal de este que se describe en la presente se administra en un volumen de inyección de 5,0 mL.

En algunos casos, el compuesto antisentido o la sal de este que se describe en la presente se disuelve en una solución salina tamponada con fosfato (PBS). En otros casos, el compuesto antisentido o la sal de este que se describe en la presente se disuelve en un líquido cefalorraquídeo artificial (aCSF).

En determinados casos, la sal del compuesto antisentido es una sal de sodio.

En un caso, la sal del compuesto antisentido tiene la siguiente estructura:



En algunas modalidades de los métodos que se describen en la presente, el método comprende además una etapa de detectar un nivel de neurofilamentos en el sujeto humano antes y/o luego del inicio del tratamiento. Los niveles de neurofilamentos pueden utilizarse, por ejemplo, para determinar si un sujeto al que se le administra un compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente está respondiendo al tratamiento y determinar tratamientos futuros apropiados para el sujeto.

En una modalidad, el método conlleva (i) medir un primer nivel de neurofilamentos en una primera muestra biológica obtenida del sujeto humano antes del inicio del tratamiento; (ii) administrar un compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente al sujeto humano de acuerdo con cualquiera de los métodos que se describen en la presente; y (iii) medir el nivel de neurofilamentos en una muestra biológica posterior (p. ej., segunda) obtenida del sujeto humano luego de administrar al menos una dosis de carga.

En una modalidad, el método conlleva (i) medir un primer nivel de neurofilamentos en una primera muestra biológica obtenida del sujeto humano antes del inicio del tratamiento; (ii) administrar un compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente al sujeto humano de acuerdo con cualquiera de los métodos que se describen en la presente; y (iii) medir el nivel de neurofilamentos en una

muestra biológica posterior (p. ej., segunda) obtenida del sujeto humano luego de administrar todas las dosis de carga.

5 En una modalidad, el método conlleva (i) medir un primer nivel de neurofilamentos en una primera muestra biológica obtenida del sujeto humano antes del inicio del tratamiento; (ii) administrar el compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente al sujeto humano de acuerdo con cualquiera de los métodos que se describen en la presente; y (iii) medir el nivel de neurofilamentos en una muestra biológica posterior (p. ej., segunda) obtenida del sujeto humano luego de administrar todas las dosis de carga y al menos una dosis de mantenimiento del compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente.

10 En un ejemplo, el nivel de neurofilamentos posterior (p. ej., segundo) es inferior que el primer nivel de neurofilamentos (p. ej., el segundo nivel de neurofilamentos está reducido en al menos 50 % en comparación con el primer nivel de neurofilamentos) y el método comprende además administrar otra dosis de carga u otra dosis de mantenimiento, cada una como se describe en la presente, en los respectivos intervalos de dosificación, como se describe en la presente.

20 En otro ejemplo, el nivel de neurofilamentos posterior (p. ej., segundo) es igual o mayor que el primer nivel de neurofilamentos y el método comprende además administrar dosis adicionales del compuesto antisentido o sal de este como se describe en la presente, al sujeto humano, en donde cada una de las dosis adicionales del compuesto antisentido o sal de este está en una cantidad aumentada y/o en un intervalo de dosificación reducido en comparación con la última dosis administrada antes de medir el nivel de neurofilamentos posterior (p. ej., segundo).

25 En algunas modalidades, el neurofilamento es una cadena pesada de neurofilamentos (NF-H, p. ej., pNF-H), cadena media/intermedia (NF-M) o cadena ligera (NF-L).

En algunas modalidades, la primera y segunda muestras biológicas son sangre, suero, plasma o líquido cefalorraquídeo.

30 El término “alrededor de” en el contexto de una cantidad, p. ej., alrededor de X mg significa $\pm 10\%$, por lo que “alrededor de 50 mg” abarca 45 mg a 55 mg. El término “alrededor de” en el contexto de X días

significa +/-3 días, por lo que “alrededor de 10 días” abarca 7 a 13 días. El término “alrededor de” en el contexto de X meses significa +/- 1 semana, por lo que “alrededor de 4 meses” abarca una semana antes y después de la marca de 4 meses.

5 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Si bien en la práctica o el análisis de la presente invención se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los que se describen en la presente, en lo sucesivo se describirán ejemplos de métodos y materiales. Todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes y otras referencias
10 mencionadas en la presente se incorporan en su totalidad mediante referencia. En caso de conflicto, prevalecerá la presente solicitud, incluyendo las definiciones. Los materiales, métodos y ejemplos son meramente ilustrativos y no se pretende que sean taxativos.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción
15 detallada y a partir de las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra la relación entre C_{min} de CSF y CHOP-INTEND (cambio a partir del valor de referencia) con E_0 fijo y E_{max} (E = eficacia). La línea punteada (larga), continua y punteada (más corta)
20 representan la relación PK/PD prevista cuando la E_{max} se fijó en 10, 25 y 40, respectivamente. Los datos observados se dividen en función de 10 cuantiles de valores de C_{min} de CSF. Los círculos vacíos y rellenos representan la media observada y el cambio previsto en CHOP-INTEND a partir de la referencia, respectivamente.

25

Descripción Detallada

La descripción se refiere a métodos para tratar o prevenir AME mediante el uso de regímenes de dosificación eficaces de un compuesto antisentido o sal de este, cada uno como se describe en la presente. Los métodos son útiles para el tratamiento y/o prevención de AME en pacientes pediátricos y adultos.

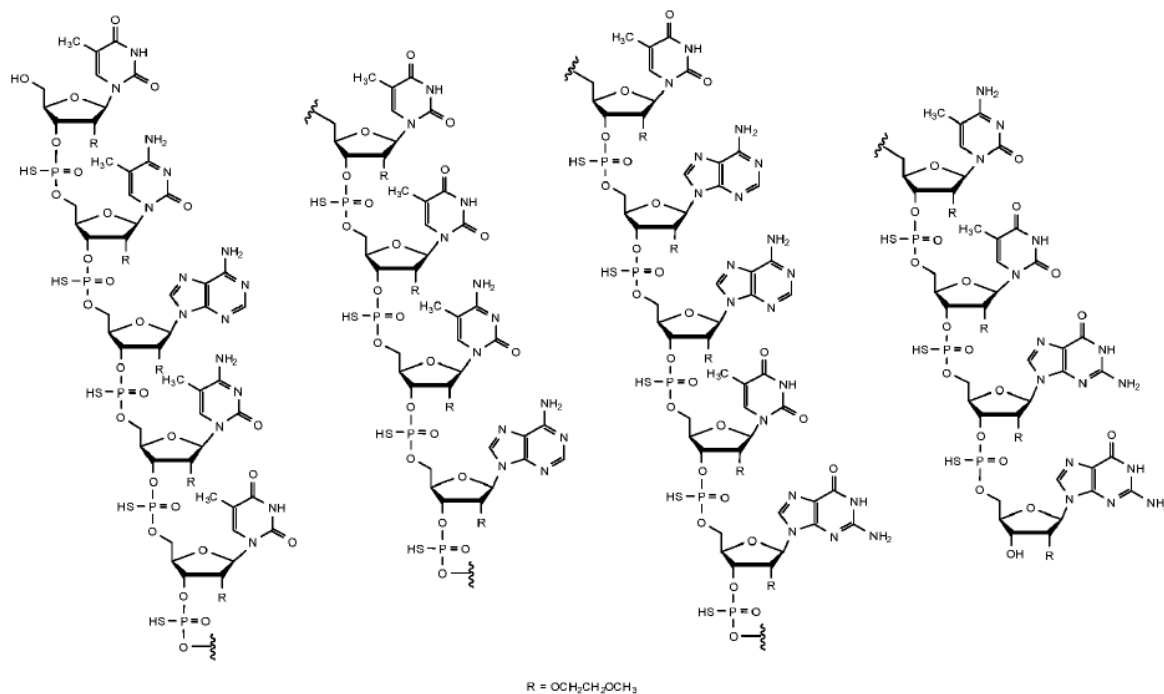
30

Los pacientes con AME (Tipo I, II, III, IV y presintomáticos) pueden lograr una mayor mejora en la función motora y el desarrollo de etapas motoras con la exposición del fármaco antisentido que es mayor que las concentraciones logradas con el régimen actual de dosificación de SPINRAZA®.

5 Compuestos antisentido

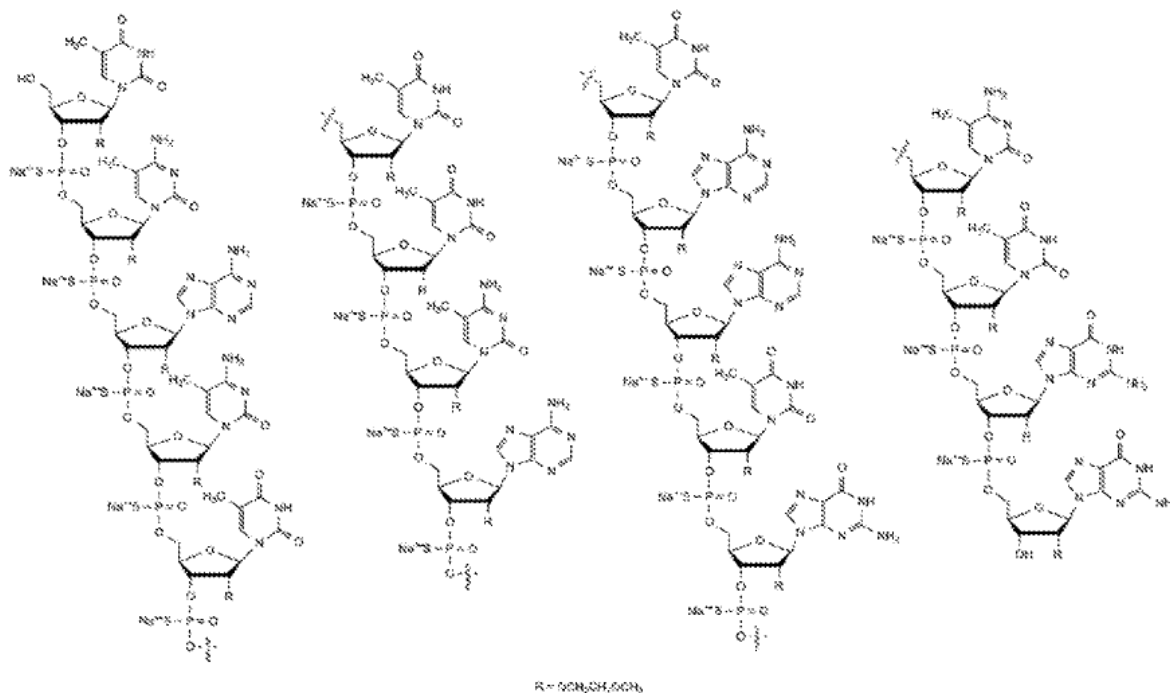
Un ejemplo de compuesto antisentido para uso en la invención tiene la secuencia de nucleobases: TCACTTTTCATAATGCTGG (**SEQ ID NO: 1**), en donde cada nucleósido tiene una modificación de 2'-O-(2-metoxietil) (MOE); cada unión internucleósido del oligonucleótido es una unión fosforotioato; y cada "C" en la secuencia es 5-metil-citosina.

La forma ácida libre de este compuesto antisentido (también denominada como nusinersen) se representa a continuación:



- 15 En algunos casos, se utiliza una sal de este compuesto antisentido (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable). En algunos casos, la sal puede ser sodio (también denominada sodio de nusinersen o sal sódica de nusinersen). En otros casos, la sal puede ser potasio.

Un ejemplo de sal de este compuesto antisentido se representa a continuación:



El compuesto antisentido es nusinersen y su sal sódica es sodio de nusinersen o sal sódica de nusinersen. 2,40 mg de nusinersen es equivalente a 2,53 mg de sal sódica de nusinersen. Una dosis de sodio de nusinersen que es equivalente a 50 mg de nusinersen es 52,71 mg de sal sódica de nusinersen. Una dosis de sodio de nusinersen que es equivalente a 28 mg de nusinersen es 29,52 mg de sal sódica de nusinersen. Una dosis de sodio de nusinersen que es equivalente a 12 mg de nusinersen es 12,65 mg de sal sódica de nusinersen.

El compuesto antisentido o sal de este puede prepararse como una solución para inyección mediante administración intratecal.

Los compuestos antisentido descritos en la presente se pueden utilizar para tratar o prevenir AME en un sujeto humano que lo necesita. En algunos casos, AME es AME tipo I. En otros casos, AME es un AME tipo II. En determinados casos, AME es AME tipo III. En algunos casos, AME es AME tipo IV. En otros casos, el sujeto humano es presintomático para AME.

Composiciones farmacéuticas

La presente descripción también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto antisentido o sal de este descritos en la presente. En determinados casos, dichas composiciones farmacéuticas comprenden o consisten en una solución salina estéril y un compuesto antisentido o sal de este. En algunos casos, dichas composiciones farmacéuticas son soluciones estériles, tamponadas, isotónicas. En algunos casos, las composiciones farmacéuticas están libres de conservantes.

Los compuestos antisentido o, sales de estos, descritos en la presente pueden mezclarse con sustancias inertes y/o activas farmacéuticamente aceptables para la preparación de formulaciones o composiciones farmacéuticas. Las composiciones y los métodos para la formulación de composiciones farmacéuticas dependen de una cantidad de criterios, lo cual incluye, de modo no taxativo, la vía de administración, el grado de la enfermedad o la dosis que ha de administrarse.

Los compuestos antisentido o una sal de estos pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas combinando dichos compuestos con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. En determinados casos, el diluyente farmacéuticamente aceptable es una solución salina amortiguada con fosfato (PBS). En determinadas modalidades, el diluyente farmacéuticamente aceptable es líquido cefalorraquídeo artificial (aCSF).

En determinadas modalidades, la formulación de aCSF tiene un pH de 7,2. El pH de la composición puede ajustarse, de ser necesario, con ácido clorhídrico o hidróxido de sodio durante la formación del compuesto. En algunos casos, la composición farmacéutica comprende un compuesto antisentido o sal de este (p. ej., sal sódica) que se describe en la presente a una concentración de alrededor de 10,0 mg/mL. En determinados casos, la composición farmacéutica comprende un compuesto antisentido o sal de este (p. ej., sal sódica) que se describe en la presente a una concentración de 10,0 mg/mL. En otros casos, la composición farmacéutica comprende un compuesto antisentido o sal de este (p. ej., sal sódica) que se describe en la presente a una concentración de alrededor de 5,6 mg/mL. En algunos casos, la composición farmacéutica comprende un compuesto antisentido o sal de este (p. ej., sal sódica) que se describe en la presente a una concentración de 5,6 mg/mL. En determinados casos, la composición farmacéutica comprende un compuesto antisentido o sal de este (p. ej., sal sódica) que se describe en la presente a una concentración de 3,6 mg/mL a 10,0 mg/mL. En otros casos, la composición farmacéutica comprende un compuesto antisentido o sal de este (p. ej., sal sódica) que se describe en la presente a una concentración

de 4,8 mg/mL a 10,0 mg/mL. En aun otros casos, la composición farmacéutica comprende un compuesto antisentido o sal de este (p. ej., sal sódica) que se describe en la presente a una concentración de 5,6 mg/mL a 10,0 mg/mL.

- 5 En algunos casos, la composición farmacéutica comprende alrededor de 50 mg de un compuesto antisentido o sal de este (p. ej., sal sódica) que se describe en la presente. En algunos casos, la composición farmacéutica comprende 50 mg de un compuesto antisentido o sal de este (p. ej., sal sódica) que se describe en la presente. En otros casos, la composición farmacéutica comprende alrededor de 28 mg de un compuesto antisentido o sal de este (p. ej., sal sódica) que se describe en la presente. En algunos casos, la
- 10 composición farmacéutica comprende 28 mg de un compuesto antisentido o sal de este (p. ej., sal sódica) que se describe en la presente. En algunos casos, la composición farmacéutica se formula en PBS o aCSF. En determinados casos, la composición farmacéutica se formula para la administración intratecal.

- En un caso, la descripción presenta una composición farmacéutica que comprende 50 mg de un compuesto
- 15 antisentido o sal de este que se describe en la presente en un volumen de 5 mL de un excipiente farmacéutico (p. ej., a CSF, PBS) de manera que la concentración del compuesto antisentido es de 10 mg/mL. En determinados casos, la composición farmacéutica se formula para la administración intratecal (p. ej., inyección de bolo intratecal).

- 20 En otro caso, la descripción presenta una composición farmacéutica que comprende 28 mg de un compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente en un volumen de 5 mL de un excipiente farmacéutico (p. ej., a CSF, PBS) de manera que la concentración del compuesto antisentido es de 5,6 mg/mL. En determinados casos, la composición farmacéutica se formula para la administración intratecal (p. ej., inyección de bolo intratecal).

- 25 Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos antisentido abarcan cualquier sal, éster o sal de dichos ésteres farmacéuticamente aceptables. Por consiguiente, por ejemplo, la descripción también se dirige a sales farmacéuticamente aceptables de compuestos no codificantes, profármacos, sales farmacéuticamente aceptables de dichos profármacos y otros bioequivalentes. Las sales
- 30 farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen, de modo no taxativo, sales de sodio y potasio.

Métodos de tratamiento

La descripción presenta un método para tratar o prevenir la atrofia muscular espinal (AME) en un sujeto humano. En un caso, AME es AME tipo I. En otro caso, AME es AME tipo II. En aun otro caso, AME es AME tipo III. En otro caso, AME es AME tipo IV. En determinados casos, el sujeto humano es presintomático para AME.

La descripción también proporciona un método para aumentar la inclusión del exón 7 en los transcritos de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de SMN2 y producción de la proteína de SMN de longitud completa en un sujeto humano que tiene pérdida de ambas copias funcionales del gen de SMN1.

También se presenta un método para aumentar la inclusión del exón 7 en transcritos de ácido ribonucleico mensajero de SMN2 (ARNm) en un sujeto humano que tiene mutaciones en el gen de SMN1 que conduce a una deficiencia de la proteína de SMN funcional.

Además, la descripción se refiere a un método para aumentar los niveles del ARNm del SMN2 que contiene el exón 7 en un sujeto humano que tiene mutaciones en el cromosoma 5q que están asociadas o conducen a la deficiencia de la proteína de SMN. El sujeto humano puede tener una delección del gen homocigoto, una sustitución o ser un heterocigoto del compuesto.

Los métodos implican administrar a un sujeto humano que lo necesita un compuesto antisentido que se describe en la presente o una sal de este (p. ej., una sal sódica). El sujeto humano puede ser un adulto o un niño.

En un caso, al sujeto humano se le administra una dosis de un compuesto antisentido útil para tratar AME o una sal farmacéuticamente aceptable de este mediante una inyección en el espacio intratecal del sujeto humano. La administración intratecal puede ser mediante punción lumbar (es decir, punción raquídea). La administración puede ser mediante inyección en bolo. En un caso, la administración se realiza mediante inyección de bolo intratecal.

En un caso, el compuesto antisentido que se administra al sujeto humano comprende o consiste en la secuencia de nucleobases establecida en la SEQ ID NO:1, en donde cada unión internucleósido del oligonucleótido es una unión fosforotioato, cada nucleósido del oligonucleótido es un nucleósido 2'-MOE y cada C es una 5-metilcitosina.

5

En determinados casos, la primera dosis de un compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente se administra cuando el sujeto tiene menos de una semana de edad. En determinados casos, la primera dosis de un compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente se administra cuando el sujeto tiene menos de un mes de edad. En determinados casos, la primera dosis de un compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente se administra cuando el sujeto tiene menos de tres meses de edad. En determinados casos, la primera dosis de un compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente se administra cuando el sujeto tiene 6 meses de edad o menos. En determinados casos, la primera dosis de un compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente se administra cuando el sujeto tiene más de 6 meses de edad. En determinados casos, la primera dosis de un compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente se administra cuando el sujeto tiene menos de un año de edad. En determinados casos, la primera dosis de un compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente se administra cuando el sujeto tiene menos de 2 años de edad. En determinados casos, la primera dosis de un compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente se administra cuando el sujeto tiene menos de 15 años de edad. En determinados casos, la primera dosis de un compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente se administra cuando el sujeto tiene más de 15 años de edad. En determinados casos, la primera dosis de un compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente se administra cuando el sujeto tiene entre 1 a menos de 18 años de edad. En determinados casos, la primera dosis de un compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente se administra cuando el sujeto tiene al menos 18 años de edad.

25

En determinados casos, el sujeto humano tiene un número de copias de SMN2 de 1. En otros casos, el sujeto humano tiene un número de copias de SMN2 de 2. En algunos casos, el sujeto humano tiene un número de copias de SMN2 de 3. En otros casos, el sujeto humano tiene un número de copias de SMN2 de 4. En determinados casos, el sujeto humano tiene un número de copias de SMN2 de 5.

30

En algunos casos, los compuestos antisentido o sales de estos que se describen en la presente se administran como una inyección de bolo intratecal. En algunos casos, los compuestos antisentido o sales de estos que se describen en la presente se administran como una inyección por punción lumbar de bolo intratecal. En determinadas modalidades, el volumen de la inyección por punción lumbar de bolo intratecal es de 5 mL.

Régimen de dosificación

Esta descripción presenta regímenes de dosificación aumentados o altos de compuestos antisentido o sales de estos para el tratamiento o prevención de AME. En algunos casos, la dosis del compuesto antisentido o sal de este (p. ej., sal sódica) utilizada para tratar o prevenir AME es equivalente a mayor que 12 mg y menor o igual que 50 mg del compuesto antisentido que se describe en la presente. En determinados casos, la dosis del compuesto antisentido o sal de este (p. ej., sal sódica) utilizada para tratar o prevenir AME es equivalente a alrededor de 13, alrededor de 14, alrededor de 15, alrededor de 16, alrededor de 17, a alrededor de 18, alrededor de 19, alrededor de 20, alrededor de 21, a alrededor de 22, alrededor de 23, alrededor de 24, alrededor de 25, a alrededor de 26, alrededor de 27, alrededor de 28, alrededor de 29, a alrededor de 30, alrededor de 31, alrededor de 32, alrededor de 33, a alrededor de 34, alrededor de 35, alrededor de 36, alrededor de 37, a alrededor de 38, alrededor de 39, alrededor de 40, alrededor de 41, a alrededor de 42, alrededor de 43, alrededor de 44, alrededor de 45, a alrededor de 46, alrededor de 47, alrededor de 48, alrededor de 49 o alrededor de 50 mg del compuesto antisentido que se describe en la presente. En otros casos, la dosis del compuesto antisentido o sal de este (p. ej., sal sódica) utilizada para tratar o prevenir AME es equivalente a 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, o 50 mg del compuesto antisentido que se describe en la presente. En determinadas modalidades, la dosis se administra (p. ej., de manera intratecal) en un volumen de 5 mL (p. ej., de aCSF o PBS). En algunos casos, la dosis se administra por medio de una inyección de bolo. En un caso, la dosis se administra mediante inyección de bolo intratecal.

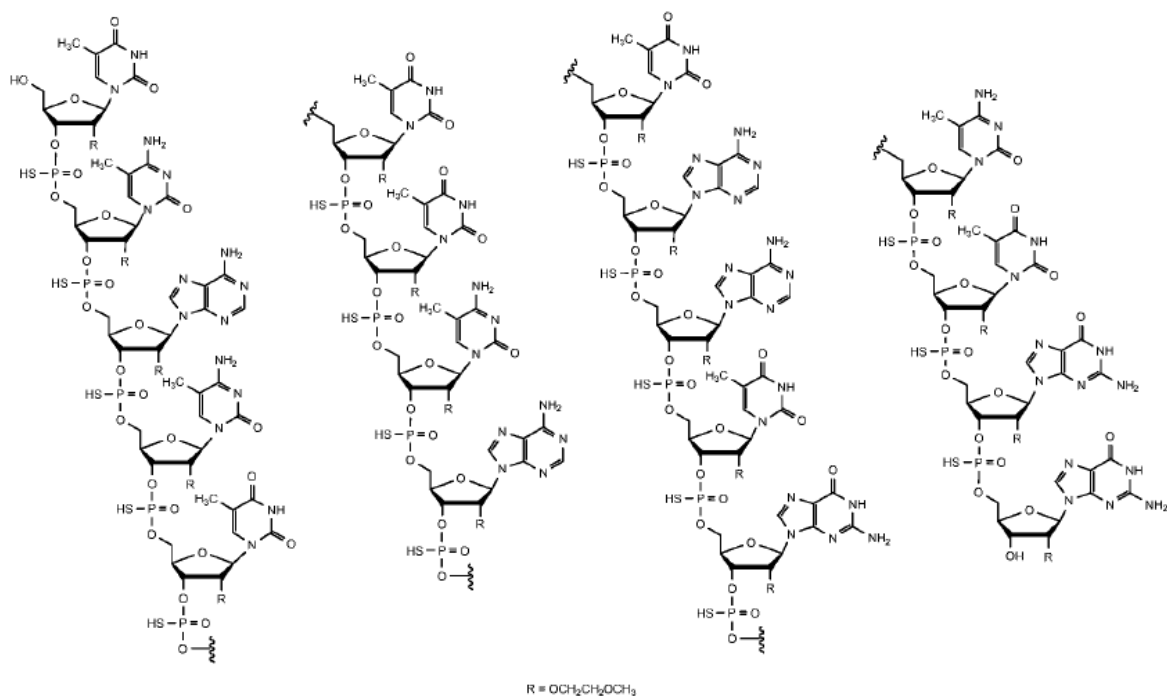
En algunos casos, a un sujeto humano que lo necesita se le administra un compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente a una dosis equivalente a 18 a 50 mg del compuesto antisentido en un volumen de dosis de 5 mL. En otros casos, a un sujeto humano que lo necesita se le administra un

compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente a una dosis equivalente a 24 a 50 mg del compuesto antisentido en un volumen de dosis de 5 mL. En determinados casos, a un sujeto humano que lo necesita se le administra un compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente a una dosis equivalente a 28 a 50 mg del compuesto antisentido en un volumen de dosis de 5 mL. En aun otro caso, a un sujeto humano que lo necesita se le administra un compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente a una dosis equivalente a 50 mg del compuesto antisentido en un volumen de dosis de 5 mL. En algunos casos, la dosis del compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente, se administra por medio de una inyección de bolo. En un caso, la dosis del compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente, se administra mediante una inyección de bolo intratecal. En determinados casos, el compuesto antisentido o la sal de este que se describe en la presente, se administra en aCSF o PBS.

El régimen de dosificación puede comprender administrar (p. ej., de forma intratecal) a un sujeto humano al menos dos (p. ej., 2, 3, 4, 5), alrededor de dos o dos dosis de carga de un compuesto antisentido o sal de este (p. ej., sal sódica) que se describe en la presente que se utiliza para tratar o prevenir AME equivalente a alrededor de 50 mg del compuesto antisentido, seguido por dosis de mantenimiento del compuesto antisentido o sal de este (p. ej., sal sódica) utilizado para tratar o prevenir AME equivalente a alrededor de 28 mg del compuesto antisentido. En algunos casos, las dosis de carga son cada una equivalente a 50 mg del compuesto antisentido que se describe en la presente. En algunos casos, las dosis de mantenimiento son cada una equivalente a 28 mg del compuesto antisentido que se describe en la presente. En algunos casos, las dosis de carga se administran cada 10 a 20 días (p. ej., cada 10 a 18 días, cada 12 a 16 días, de forma bimensual) y las dosis de mantenimiento se administran 3 a 6 meses (p. ej., 4 a 5 meses o alrededor de 4 meses) luego de la última dosis de carga y cada 3 a 6 meses después. En algunos casos, se administran dos dosis de carga. En algunos casos, se administran tres dosis de carga. En aun otros casos, se administran cuatro dosis de carga. En determinados casos, las dosis de carga se administran cada 10 a 18 días y las dosis de mantenimiento se administran 3 a 6 meses luego de la última dosis de carga y 3 a 6 meses después. En algunos casos, las dosis de carga se administran cada 12 a 16 días y las dosis de mantenimiento se administran 3 a 6 meses luego de la última dosis de carga y 3 a 6 meses después. En otros casos, las dosis de carga se administran cada 10 a 20 días (p. ej., de forma quincenal) y las dosis de mantenimiento se administran 3 a 6 meses luego de la última dosis de carga y 3 a 6 meses después. En determinados casos, las dosis de carga se administran cada 14 días y las dosis de mantenimiento se

administran 3 a 6 meses luego de la última dosis de carga y 3 a 6 meses después. En algunos casos, la o las dosis de carga se administran 4 a 5 meses luego de la última dosis de carga y 4 a 5 meses después. En algunos casos, la o las dosis de mantenimiento se administran alrededor de 4 meses luego de la última dosis de carga y alrededor de 4 meses después. En algunos casos, la o las dosis de mantenimiento se administran 4 meses luego de la última dosis de carga y 4 meses después. En algunos casos, se administran al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos 10, al menos 11 o al menos 12 dosis de mantenimiento.

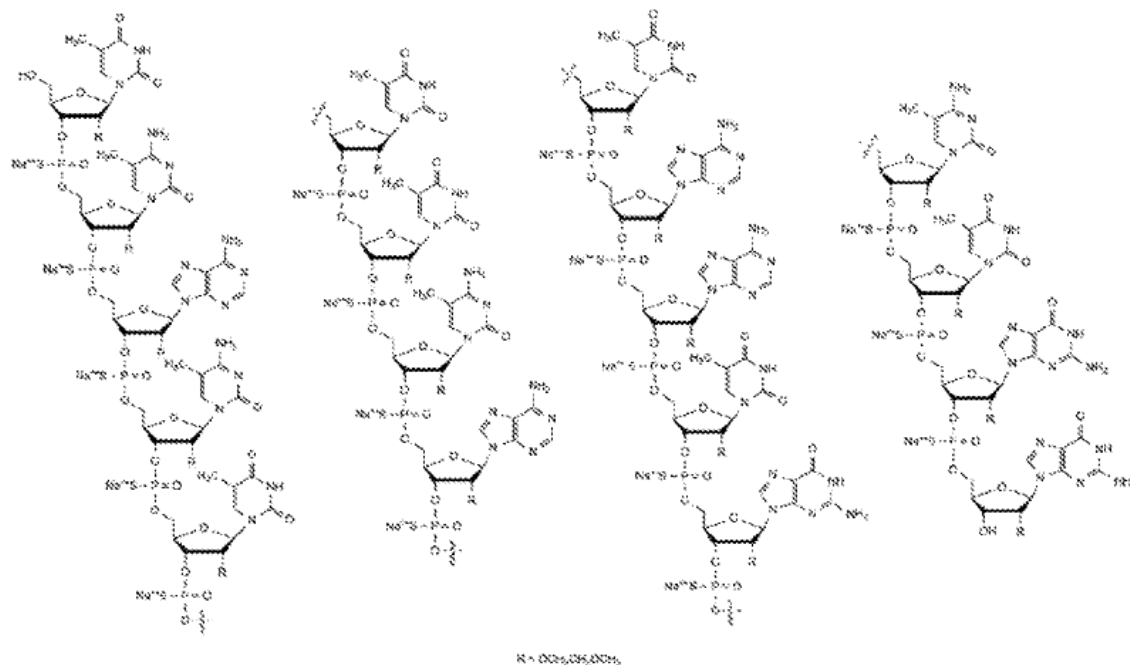
En un ejemplo, a un sujeto humano que lo necesita se le administra una dosis de carga del compuesto antisentido representado a continuación o una sal de este (p. ej., sal sódica):



a una dosis equivalente a alrededor de 50 mg (p. ej., 50 mg) del compuesto antisentido. En algunos casos, al sujeto humano que lo necesita se le administra dos dosis de carga del compuesto antisentido o sal de este (p. ej., sal sódica) que se describe en la presente, cada 10-20, 10-18, 12-16 o aproximadamente cada 14 días, en donde las dosis de carga son cada una equivalente a alrededor de 50 mg (p. ej., 50 mg) del compuesto antisentido. En algunos casos, al sujeto humano que lo necesita se le administra dos dosis de carga del compuesto antisentido o sal de este (p. ej., sal sódica) que se describe en la presente, cada 14 días, en donde dos dosis de carga son cada una equivalente a alrededor de 50 mg (p. ej., 50 mg) del

compuesto antisentido. En algunos casos, al sujeto humano que lo necesita se le administra dos dosis de carga del compuesto antisentido o sal de este (p. ej., sal sódica) que se describe en la presente, de forma quincenal, en donde dos dosis de carga son cada una equivalente a alrededor de 50 mg (p. ej., 50 mg) del compuesto antisentido. En un caso, al sujeto humano que lo necesita se le administra, en el Día 1, una
5 primera dosis de carga del compuesto antisentido o sal de este (p. ej., sal sódica) que se describe en la presente a una dosis equivalente a alrededor de 50 mg (p. ej., 50 mg) del compuesto antisentido, y una segunda dosis de carga del compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente, en el Día 15, equivalente a alrededor de 50 mg (p. ej., 50 mg) del compuesto antisentido. En algunos casos, al sujeto humano se le administra además al menos una dosis de mantenimiento del compuesto antisentido o sal de
10 este que se describe en la presente, en donde la dosis de mantenimiento se administra 3 a 6 meses, 4 a 5 meses o alrededor de 4 meses luego de la administración de la segunda dosis de carga. En determinados casos, al sujeto humano se le administra además una o más dosis de mantenimiento adicionales del compuesto antisentido o sal que se describe en la presente de este, 3 a 6 meses, 4 a 5 meses o alrededor de 4 meses luego de la administración de la primera dosis de mantenimiento. En determinados casos, al
15 sujeto humano se le administra además una o más dosis de mantenimiento adicionales del compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente, 4 meses luego de la administración de la primera dosis de mantenimiento.

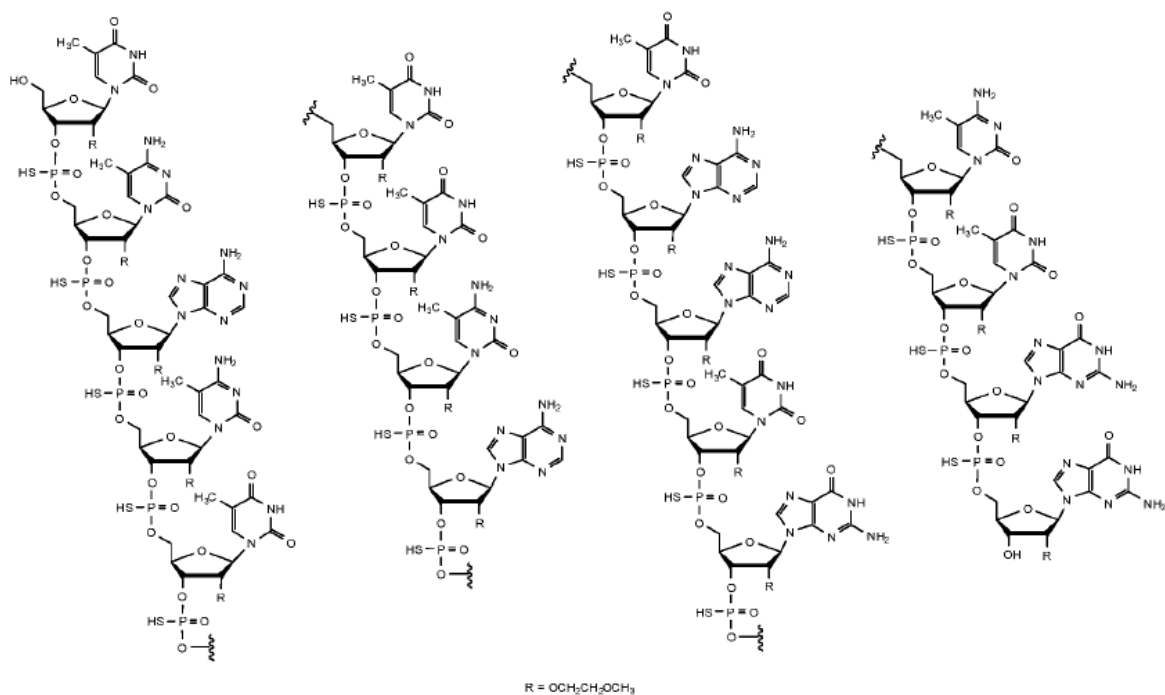
En otro ejemplo, a un sujeto humano que lo necesita se le administra una dosis de carga de la sal de un
20 compuesto antisentido que se representa a continuación:



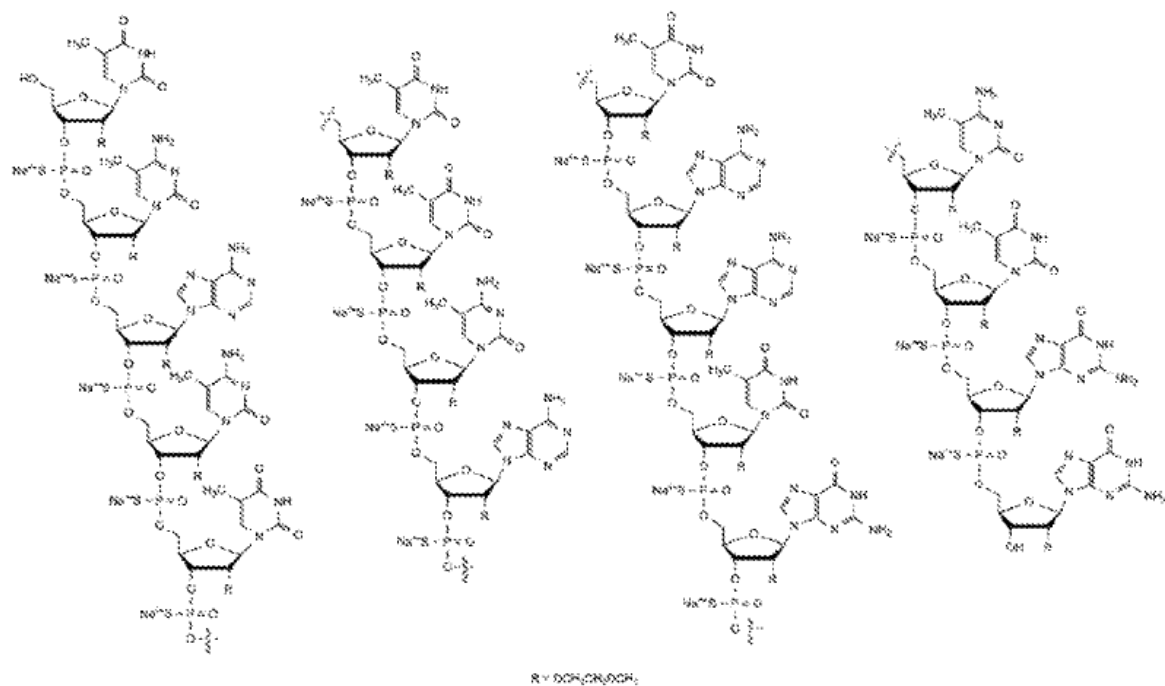
a una dosis equivalente a alrededor de 50 mg (p. ej., 50 mg) del compuesto antisentido. En algunos casos, al sujeto humano que lo necesita se le administra dos dosis de carga de la sal, cada 10-20, 10-18, 12-16 o aproximadamente cada 14 días, en donde las dosis de carga son cada una equivalente a alrededor de 50 mg (p. ej., 50 mg) del compuesto antisentido. En algunos casos, al sujeto humano que lo necesita se le administra dos dosis de carga de la sal del compuesto antisentido, cada 14 días, en donde las dos dosis de carga son cada una equivalente a alrededor de 50 mg (p. ej., 50 mg) del compuesto antisentido. En algunos casos, al sujeto humano que lo necesita se le administra dos dosis de carga de la sal del compuesto antisentido, de forma quincenal, en donde las dos dosis de carga son cada una equivalente a alrededor de 50 mg (p. ej., 50 mg) del compuesto antisentido. En un caso, al sujeto humano que lo necesita se le administra, en el Día 1, una primera dosis de carga de la sal del compuesto antisentido a una dosis equivalente a alrededor de 50 mg (p. ej., 50 mg) del compuesto antisentido, y una segunda dosis de carga de la sal del compuesto antisentido, en el Día 15, equivalente a alrededor de 50 mg (p. ej., 50 mg) del compuesto antisentido. En algunos casos, al sujeto humano se le administra además al menos una dosis de mantenimiento de la sal del compuesto antisentido, en donde la dosis de mantenimiento se administra 3 a 6 meses, 4 a 5 meses o alrededor de 4 meses luego de la administración de la segunda dosis de carga. En determinados casos, al sujeto humano se le administra además una o más dosis de mantenimiento adicionales de la sal del compuesto antisentido, 3 a 6 meses, 4 a 5 meses o alrededor de 4 meses luego de la administración de la primera dosis de mantenimiento.

En un caso, a un sujeto humano que lo necesita (p. ej., que tiene AME (cualquiera de los tipos I a IV) o presintomático) se le administra una primera dosis de carga de un compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente en el Día 1 a una dosis equivalente a alrededor de 50 mg (p. ej., 50 mg) del compuesto antisentido, una segunda dosis de carga de un compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente en alrededor del Día 15 a una dosis equivalente a alrededor de 50 mg (p. ej., 50 mg) del compuesto antisentido, una primera dosis de mantenimiento de un compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente en alrededor del Día 135 a una dosis equivalente a alrededor de 28 mg (p. ej., 28 mg) del compuesto antisentido y una o más dosis de mantenimiento adicionales de un compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente alrededor de 120 días después de la primera dosis de mantenimiento a una dosis equivalente a alrededor de 28 mg (p. ej., 28 mg) del compuesto antisentido.

En un aspecto, a un sujeto humano que lo necesita (p. ej., que tiene AME (cualquiera de los tipos I a IV) o presintomático) se le administra una primera dosis de carga de un compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente en el Día 1 a una dosis equivalente a 50 mg del compuesto antisentido, una segunda dosis de carga de un compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente en el Día 15 a una dosis equivalente a 50 mg del compuesto antisentido, una primera dosis de mantenimiento de un compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente en cualquiera de los Días 134-140 a una dosis equivalente a 28 mg del compuesto antisentido y una o más dosis de mantenimiento adicionales de un compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente 253 a 259 días después de la primera dosis de mantenimiento a una dosis equivalente a 28 mg del compuesto antisentido. En algunas modalidades, el compuesto antisentido tiene la siguiente estructura:

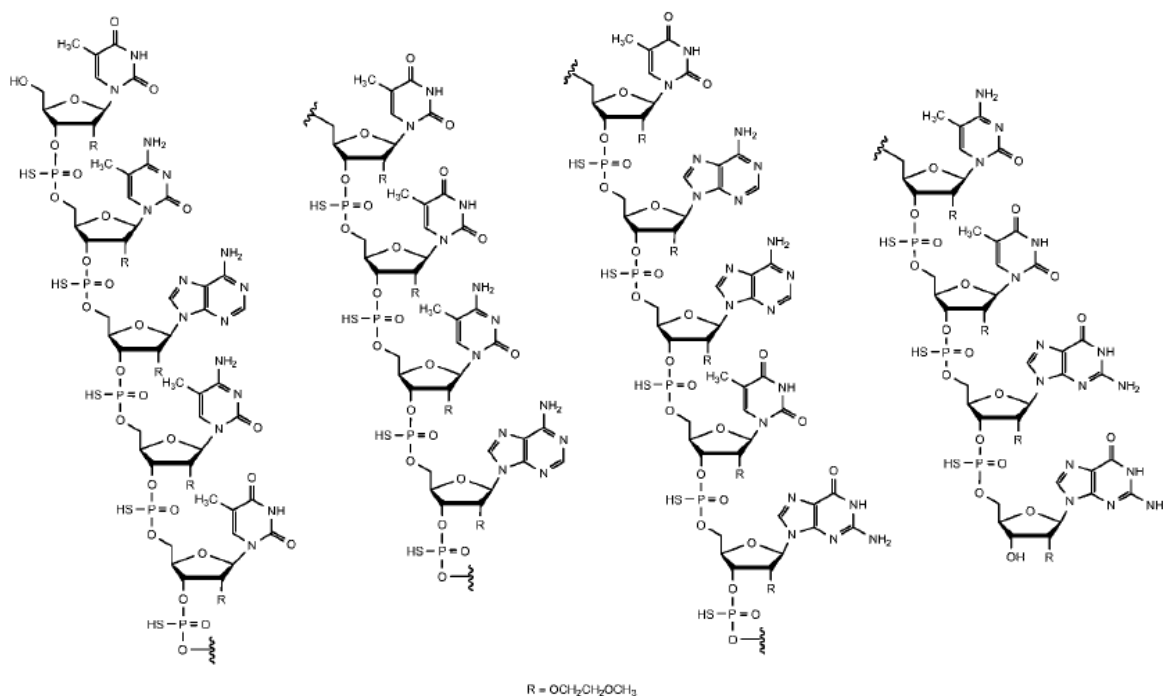


En algunas modalidades, la sal del compuesto antisentido tiene la siguiente estructura:



En otro aspecto, la descripción proporciona un régimen de dosificación de titulación para un sujeto humano que lo necesita. Este régimen de titulación (puenteo) permite mover de forma eficaz a sujetos en el régimen de 12 mg aprobado del compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente a un

régimen que permite un aumento de la exposición de CSF. En un caso, el régimen de dosificación de titulación implica administrar a un sujeto al que se le ha administrado previamente el compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente a una dosis equivalente a 12 mg del compuesto antisentido, una dosis de carga del compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente, 5 equivalente a alrededor de 50 mg del compuesto antisentido. En algunos casos, la dosis de carga es una inyección intratecal de bolo único. En algunos casos, la dosis de carga de 50 mg se administra cuatro meses luego de la última administración de 12 mg del compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente. En algunos casos, la dosis de 50 mg se administra luego de una dosis de 12 mg seguida por una dosis de 28 mg. En determinados casos, una o más dosis de mantenimiento del compuesto antisentido 10 o sal de este que se describe en la presente se administran al sujeto a una dosis equivalente a 28 mg del compuesto antisentido comenzando alrededor de 4 meses luego la dosis de carga. En algunos casos, el sujeto ha tenido al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco o una, dos, tres, cuatro o cinco dosis del compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente, equivalente a alrededor de 12 mg del compuesto antisentido antes de recibir la dosis de carga. En algunas modalidades, 15 el compuesto antisentido tiene la siguiente estructura:



En algunos casos, la sal del compuesto antisentido tiene la siguiente estructura:

respondedores probables al tratamiento y poblaciones de pacientes, confirmar la respuesta a la terapia y/o monitorear la eficacia terapéutica.

5 En una modalidad, el biomarcador es una proteína del neurofilamento. Los neurofilamentos son el elemento del citoesqueleto predominante en células nerviosas y juegan un rol no solo en conferir estabilidad mecánica, sino que también en determinar el calibre axonal. Los neurofilamentos humanos están compuestos por tres subunidades proteicas, cadena ligera de neurofilamentos (NF-L), cadena media/intermedia de neurofilamentos (NF-M) y cadena pesada de neurofilamentos (NF-H). Estas proteínas comparten la misma arquitectura básica como otras proteínas de subunidades de filamentos
10 intermedias. Los neurofilamentos en el sistema nervioso de mamíferos también contienen la proteína internexina y los neurofilamentos en el sistema nervioso periférico también pueden contener la proteína periférica. Por lo tanto, como se usa en la presente, “una proteína de neurofilamento” se refiere a NF-H, NF-M, NF-L, internexina, o periférica. El biomarcador de AME puede ser uno o más de NF-H, NF-M, NF-L, internexina, y periférica. En determinados casos, el biomarcador de AME es un NF-H fosforilado
15 (pNF-H). En determinados casos, los biomarcadores de AME es un NF-L fosforilado.

En ensayos clínicos con nusinersen con tipos 1, 2 de AME y niños presintomáticos, el pNf-H plasmático diferenció individuos con AME de controles sanos. El inicio del tratamiento con nusinersen se asoció con un declive rápido seguido por la estabilización de pNf-H a niveles cercanos a aquellos de los controles
20 sanos. Por lo tanto, evaluar los niveles de neurofilamentos (p. ej., pNf-H y/o NfL) puede ser un biomarcador útil antes o durante el tratamiento.

Los niveles de neurofilamentos pueden utilizarse para determinar si un sujeto (p. ej., humano) al que se le administra un compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente está respondiendo al
25 tratamiento. Esto puede evaluarse al obtener una primera muestra biológica del sujeto antes y una segunda muestra biológica luego de administrar el tratamiento al sujeto y medir el nivel de neurofilamentos (p. ej., NF-H, NF-M o NF-L) en dichas muestras. En un caso, el nivel de neurofilamentos es un nivel de pNF-H.

En determinados casos, la primera muestra o muestras biológicas pueden recolectarse del sujeto (p. ej.,
30 humano) en cualquier momento antes del tratamiento, p. ej., una semana antes, varios días antes, un día antes, varias horas antes, una hora antes o menos de una hora antes, de administrar el compuesto

antisentido o sal de este que se describe en la presente. De forma similar, la segunda muestra o muestras biológicas pueden recolectarse del sujeto en cualquier momento luego de la administración del tratamiento, p. ej., menos de una hora después, una hora después, varias horas después, un día después, varios días después, una semana después, varias semanas después, un mes después, dos meses después, tres meses después, cuatro meses después, cinco meses después, 6 meses después, 7 meses después u 8 meses después de administrar el compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente. Una reducción en el nivel de neurofilamentos luego de comenzar el tratamiento es indicativo de la eficacia del tratamiento. En dichos casos, la continuación de la terapia de tratamiento se indica (p. ej., administrando dosis adicionales del compuesto antisentido en la misma o menor cantidad que la última dosis administrada antes de medir el segundo nivel de neurofilamentos y en el mismo o prolongado intervalo de dosificación en comparación con la última dosis administrada antes de medir el segundo nivel de neurofilamentos). La imposibilidad de reducir el nivel de neurofilamentos luego de comenzar el tratamiento es indicativo de la necesidad de alterar la dosis y/o intervalo de dosificación del tratamiento (p. ej., administrar dosis adicionales del compuesto antisentido en una cantidad aumentada y/o en un intervalo de dosificación reducido en comparación con la última dosis administrada antes de medir el segundo nivel de neurofilamentos) o la falta de eficacia del tratamiento. En el último caso, puede sugerirse la interrupción del tratamiento y se debe considerar el uso de una terapia o terapias para AME diferentes.

El nivel de neurofilamentos puede evaluarse al medir niveles de ARN o de proteína. En algunos casos, se determina el nivel de pNF-H. La concentración de la proteína o proteínas de neurofilamentos de interés puede medirse mediante el uso de cualquier método conocido en la técnica tal como un ensayo inmunológico. Ejemplos no taxativos de dichos métodos incluyen inmunoensayo enzimático, radioinmunoensayo, inmunoensayo quimioluminiscente, inmunoensayo electroquimioluminiscente, inmunoensayo turbidimétrico en látex, inmunoensayo fotométrico en látex, ensayo inmunocromatográfico y transferencia Western. En determinadas modalidades, la concentración de la proteína o proteínas de interés se mide mediante espectrometría de masas.

En determinados casos, un nivel de neurofilamentos (p. ej., pNF-H) en la primera muestra biológica está por encima de 300 pg/mL, por encima de 400 pg/mL, por encima de 500 pg/mL, por encima de 600 pg/mL, por encima de 700 pg/mL, por encima de 800 pg/mL, por encima de 900 pg/mL, por encima de 1000 pg/mL, por encima de 1500 pg/mL, por encima de 2000 pg/mL, por encima de 3000 pg/mL, por encima

de 4000 pg/mL, o por encima de 5000 pg/mL. En determinadas modalidades, el nivel de neurofilamentos medido en una muestra biológica posterior (p. ej., segunda) es inferior al nivel de neurofilamentos medido en la primera muestra biológica. En algunas modalidades, el nivel de neurofilamentos medido en una muestra biológica posterior (p. ej., segunda) muestra un declive mayor que 30 % (p. ej., mayor que 31 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, o 95 %) respecto al nivel de neurofilamentos medido en la primera muestra biológica.

En otra modalidad, el biomarcador de AME es cualquiera de los descritos en WO2011/032109.

10 En otra modalidad, el biomarcador de AME es cualquiera de los descritos en WO2019197954.

En otra modalidad, el biomarcador de AME es cualquiera de los descritos en WO2019/122125.

En otra modalidad, el biomarcador de AME es cualquiera de los descritos en WO2019/147960.

15

En aun otra modalidad, el biomarcador de AME es cualquiera de uno o más de COMP, DPP4, SPP1, CLEC3B, VTN, y AHSG.

En algunas modalidades, una o unas combinaciones de cualquiera de los biomarcadores que se analizaron anteriormente se evalúan a partir de una muestra del sujeto (p. ej., humano).

20

Kits

Esta descripción también presenta kits para tratar la atrofia muscular espinal que comprende el compuesto antisentido o sal de este (p. ej., sal sódica) que se describe en la presente. En algunos casos, el kit comprende al menos una composición farmacéutica que comprende alrededor de 50 mg de un compuesto antisentido o sal de este (p. ej., sal sódica) que se describe en la presente y al menos una composición farmacéutica que comprende alrededor de 28 mg de un compuesto antisentido o sal de este (p. ej., sal sódica) que se describe en la presente. En algunos casos, el kit comprende al menos una composición farmacéutica que comprende 50 mg de un compuesto antisentido o sal de este (p. ej., sal sódica) que se describe en la presente y al menos una composición farmacéutica que comprende 28 mg de un compuesto

25

30

antisentido o sal de este (p. ej., sal sódica) que se describe en la presente. En algunos casos, el kit comprende una composición farmacéutica que comprende alrededor de 50 mg de un compuesto antisentido o sal de este (p. ej., sal sódica) que se describe en la presente. En algunos casos, el kit comprende una composición farmacéutica que comprende 50 mg de un compuesto antisentido o sal de este (p. ej., sal sódica) que se describe en la presente. En otros casos, el kit comprende una composición farmacéutica que comprende alrededor de 28 mg de un compuesto antisentido o sal de este (p. ej., sal sódica) que se describe en la presente. En algunos casos, el kit comprende una composición farmacéutica que comprende 28 mg de un compuesto antisentido o sal de este (p. ej., sal sódica) que se describe en la presente. En algunos casos, la composición farmacéutica se formula en PBS o aCSF. En algunos casos, el kit que comprende un compuesto antisentido o sal de este (p. ej., sal sódica) que se describe en la presente se diluye en 5 mL de PBS o aCSF. En algunos casos, el kit comprende un compuesto antisentido o sal de este (p. ej., sal sódica) que se describe en la presente a una concentración de 10 mg/mL. En algunos casos, el kit comprende un compuesto antisentido o sal de este (p. ej., sal sódica) que se describe en la presente a una concentración de 5,6 mg/mL. En determinados casos, el kit comprende una composición farmacéutica formulada para administración intratecal. En algunos casos, el kit comprende una composición farmacéutica formulada para inyección de bolo intratecal.

En un caso, el kit puede comprender: una forma liofilizada de un compuesto antisentido o sal de este (p. ej., sal sódica) que se describe en la presente, un volumen (p. ej., 5 a 10 mL) de diluyente (p. ej., PBS, aCSF), una jeringa para inyección y/o instrucciones de uso.

En un caso, el kit puede comprender al menos un vial de dosis única que contiene 5 mL de una composición farmacéutica, en donde la composición farmacéutica comprende 50 mg de un compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente, de manera que la concentración del compuesto antisentido en el vial de dosis única es de 10 mg/mL.

En un caso, el kit puede comprender al menos un vial de dosis única que contiene 5 mL de una composición farmacéutica, en donde la composición farmacéutica comprende 28 mg de un compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente, de manera que la concentración del compuesto antisentido en el vial de dosis única es de 5,6 mg/mL. En algunos casos, el kit como se describe en la presente comprende además una jeringa para inyección y/o instrucciones de uso.

En un caso, el kit puede comprender (i) al menos un vial de dosis única que contiene 5 mL de una composición farmacéutica, en donde la composición farmacéutica comprende 50 mg de un compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente, de manera que la concentración del compuesto antisentido en el vial de dosis única es de 10 mg/mL; y (ii) al menos un vial de dosis única que contiene 5 mL de una composición farmacéutica, en donde la composición farmacéutica comprende 28 mg de un compuesto antisentido o sal de este que se describe en la presente, por lo que la concentración del compuesto antisentido en el vial de dosis única es de 5,6 mg/mL. En algunos casos, el kit como se describe en la presente comprende además una jeringa para inyección y/o instrucciones de uso.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar mejor la invención reivindicada y no se interpretarán como limitantes del alcance de la invención. En la medida en que se mencionan los materiales específicos, es meramente con fines ilustrativos y no se pretende limitar la invención. Un experto en la técnica puede desarrollar medios o reactivos equivalentes sin poner en práctica la capacidad inventiva y sin separarse del alcance de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: Análisis de PK/PD de la población de nusinersen

En los estudios clínicos de nusinersen en sujetos con AME, sujetos que recibieron tratamiento antes o poco después del inicio de síntomas y diagnóstico de AME, generalmente tuvieron mejores resultados que sujetos con una duración de la enfermedad más prolongada en el momento del inicio del tratamiento. En el estudio de AME de inicio infantil, la mayoría de las muertes entre niños tratados con nusinersen ocurrió dentro de los primeros 2 meses del estudio, antes de la finalización del régimen de dosis de carga y el logro de concentraciones de nusinersen de estado estacionario. Dado el rápido descenso asociado con AME de tipo I y la importancia del tratamiento temprano, el logro más rápido de concentraciones de nusinersen más altas puede aumentar además la eficacia de nusinersen y prevenir o mitigar además la progresión de la enfermedad en pacientes con AME. Los resultados del estudio de AME de inicio infantil junto con los resultados del estudio controlado simulado en sujetos con AME de inicio tardío apoyan el mayor beneficio conferido al lograr la concentración terapéutica más temprana en el curso de la

enfermedad, ya que sujetos en ambos estudios que han experimentado una duración de la enfermedad más corta en el momento de la participación del estudio tuvieron mejores resultados que sujetos con una duración de la enfermedad más prolongada.

5 **Ejemplo 2: Relación exposición-respuesta**

10 Durante el programa de desarrollo clínico de nusinersen, se llevó a cabo un análisis de exposición-respuesta exploratorio utilizando datos para 14 sujetos con AME de inicio infantil que recibieron nusinersen. Los resultados de este análisis demostraron una correlación positiva estadísticamente significativa entre la exposición de CSF al nusinersen y la función motora. Se observó una tendencia relacionada con la dosis en el alcance de etapas motoras en sujetos, con mejoras más tempranas y mayores en sujetos que recibieron 12 mg de dosis de carga en comparación con sujetos que recibieron 6 mg de dosis de carga en los Días 1, 15 y 85. Todos los sujetos recibieron dosis de mantenimiento de 12 mg cada 4 meses luego del Día 85. La separación de las curvas de respuesta para las 2 cohortes comenzó alrededor del Día 29 y se tornaron más anchas durante el curso del estudio.

15 También se observó una mayor mejora en la función motora en sujetos con AME de inicio infantil que recibieron dosificaciones más frecuentes (12 mg de dosis de carga en los Días 1, 15, 29 y 64 y 12 mg de dosis de mantenimiento cada 4 meses).

20 En estudios para explorar la relación entre la exposición de nusinersen y la respuesta clínica, se utilizaron datos de sujetos con AME de inicio infantil (sujetos <6 meses de edad en el diagnóstico o inicio de los síntomas). Se llevaron a cabo análisis para caracterizar una relación PK/PD cuantitativa para nusinersen y para determinar si una mayor exposición de nusinersen está asociada con una eficacia adicional en la población con AME de inicio infantil. En general, la relación PK/PD entre el C_{min} de CSF observado y el punto final de eficacia de la función motora (cambio a partir del valor de referencia en CHOP-INTEND) parecería seguir una relación de E_{max} (**Figura 1**).

25 Las proyecciones del modelo sugieren que un C_{min} de CSF de 23 ng/mL logrará 90 % de la respuesta observada máxima. Esta concentración estimada es aproximadamente 2 veces mayor que la C_{min} de CSF observado (~10 ng/mL) logrado en el estado estacionario con el régimen de dosificación aprobado de 12

mg. Estos resultados sugieren que un aumento de la exposición de CNS (hasta 20 ng/mL) puede producir eficacia clínica por encima de los niveles observados en los estudios clínicos llevados a cabo hasta la fecha. Adicionalmente, esta mayor exposición clínica está respaldada por seguridad y tolerabilidad clínica existentes observadas en otros estudios ($C_{\min}$ de CSF [SD] de la media máxima de 31,3 [24,8] ng/mL) así como resultados de seguridad preclínicos en primates no humanos (no se muestran los datos).

La relación PK/PD que se describe anteriormente ha sido demostrada principalmente en la población con AME de inicio infantil, debido a datos limitados y menor exposición a fármacos a partir del régimen de dosificación menos frecuente utilizado en la población de inicio tardío (~4,77 ng/mL en el Día de Estudio 273). Sin embargo, los sujetos con AME de inicio tardío que recibieron el régimen de dosificación aprobado (más frecuente) tuvieron concentraciones de $C_{\min}$ de CSF similares (~10 ng/mL en el Día 302) al igual que los sujetos con AME de inicio infantil dentro del mismo estudio (10,7 ng/mL en el Día 302). Se espera que la relación PK/PD positiva observada en sujetos con AME de inicio infantil sea la misma en tipos de AME y grupos de edad de pacientes que comparten un mecanismo similar de enfermedad y acción farmacológica. Esto es respaldado por el análisis preliminar de otro estudio, que mostró una correlación positiva entre $C_{\min}$ de CSF y puntuaciones de etapas motoras en sujetos con AME de inicio infantil o tardío que recibieron 12 mg de nusinersen como 4 dosis de carga, seguido por dosis de mantenimiento de 12 mg cada 4 meses (no se muestran los datos).

Ejemplo 3: Optimización de dosis de carga

Las simulaciones PK se llevaron a cabo con el objetivo de identificar regímenes de dosificación de carga que producirán la exposición farmacológica mayor dirigida (aproximadamente un aumento de 2 veces) más rápidamente con menores dosis intratecales (IT). Estas simulaciones se llevaron a cabo para poblaciones con AME de inicio infantil y tardío luego de 2 años de tratamiento y se basaron en un modelo de PK de población con datos de pacientes entre edades de ≤ 6 meses a 18 años con AME de inicio infantil, tardío o presintomático. Dado que modelados previos indicaron que una frecuencia de dosis de 4 meses mantuvo mejor la concentración de CSF lograda en el estado estacionario, la evaluación de la frecuencia de dosificación de mantenimiento no se llevó a cabo.

Utilizando 20 ng/mL como la concentración diana de $C_{\min}$ de CSF clínica y los perfiles de PK de CSF previstos a partir de 24 mg de nusinersen (4 dosis de carga seguidas por dosis de mantenimiento cada 4 meses) como el régimen de dosificación de referencia, se llevaron a cabo simulaciones para evaluar escenarios de dosificación adicionales con dosis más altas y frecuencia de dosis de carga reducida. Como se observó anteriormente, la evaluación adicional de la frecuencia de dosificación de mantenimiento no se llevó a cabo, ya que un modelado previo mostró que una frecuencia de dosificación de cada 4 meses mantuvo mejor la concentración de CSF lograda en el estado estacionario. Asumiendo la linealidad del PK, las simulaciones PK se llevaron a cabo en poblaciones con AME de inicio infantil y tardío luego de 2 años de tratamiento utilizando un modelo de PK de población desarrollado a partir de pacientes en el rango de edad de ≤ 6 meses a 18 años de edad. Respecto al régimen de dosificación de referencia, 28 mg administrados como 3 dosis de carga (de forma quincenal) y 50 mg administrados como 2 dosis de carga (de forma quincenal), cada uno seguido por dosis de mantenimiento de 28 mg cada 4 meses, se identificaron para lograr la $C_{\min}$ de CSF deseada (aproximadamente 20 ng/mL) más rápidamente al final del período de dosis de carga. 28 mg de nusinersen administrados como 3 dosis de carga (de forma quincenal) tuvieron una concentración máxima de CSF prevista comparable ($C_{\max}$) respecto al régimen de dosificación de referencia, mientras que el régimen de dosificación de 50 mg superó, de forma sorprendente, la $C_{\max}$ prevista a partir del régimen de dosificación de referencia. Se han llevado a cabo estudios de seguridad de primates no humanos que evalúan la seguridad de 28 y 50 mg y respaldan el uso de estas dosis.

20

Ejemplo 4: Regímenes de dosificación ilustrativos

- Una primera dosis de carga de sodio de nusinersen a ser administrada a una dosis que es equivalente a 50 mg de nusinersen;
- Una segunda dosis de carga de sodio de nusinersen a ser administrada a una dosis que es equivalente a 50 mg de nusinersen, en donde la segunda dosis de carga será administrada 10 a 20 días; 10 a 18 días; 12 a 16 días; o 14 días luego de la administración de la primera dosis de carga;
- Opcionalmente, una tercera y/o cuarta dosis de carga de sodio de nusinersen a una dosis que es equivalente a 50 mg de nusinersen, en donde la tercera/cuarta dosis de carga será administrada 10 a 20 días; 10 a 18 días; 12 a 16 días; o 14 días luego de la administración de la segunda o tercera dosis de carga;

- Una o más dosis de mantenimiento de sodio de nusinersen a ser administradas a una dosis que es equivalente a 28 mg de nusinersen, en donde la o las dosis de mantenimiento serán administradas comenzando alrededor de 3 a 6 meses; 4 a 5 meses; o 4 meses luego de la administración de la dosis de carga final y continuando una vez aproximadamente cada 3 a 6 meses, 4 a 5 meses o 4 meses después.

Volumen de dosis: 5 mL

Diluyente: aCSF o PBS

Administración: Inyección de bolo intratecal

10 **Ejemplo 5: Régimen de dosificación ilustrativo**

Se proporciona a continuación un régimen de dosificación aumentado o alto ilustrativo para los compuestos antisentido o sales de estos que se describen en la presente para uso en sujetos humanos que lo necesitan (p. ej., sujetos con AME de inicio infantil, AME de inicio tardío, AME de inicio adulto, presintomáticos para AME):

Dosis de carga: una dosis de sodio de nusinersen que es equivalente a 50 mg de nusinersen a ser administrada en los Días 1 y 15;

Dosis de mantenimiento: una dosis de sodio de nusinersen que es equivalente a 28 mg de nusinersen a ser administrada comenzando 4 meses luego de la segunda dosis de carga y cada 4 meses después.

Volumen de dosis: 5 mL

Vehículo: aCSF o PBS

Administración: Inyección de bolo intratecal

25 **Ejemplo 6: Régimen de dosificación de titulación (puenteo)**

También se evaluaron posibles regímenes de dosificación de titulación mediante el uso de modelado y simulaciones PK para identificar un proceso para mover de forma eficaz sujetos ya en el régimen de dosificación de 12 mg aprobado para nusinersen. El objetivo de estas evaluaciones es aumentar la

exposición de CSF en estos sujetos a las concentraciones diana (aproximadamente 20 ng/mL) producidas por el régimen de dosificación aumentado o alto.

Las simulaciones PK evaluaron diversos regímenes de dosificación con el fin de identificar un esquema de titulación que no requiera un período de dosis de carga adicional (mantiene el intervalo de dosificación de mantenimiento de 4 meses) y logra la C_{min} diana más alta más rápidamente sin aumentar riesgos en los pacientes. Todas las simulaciones se llevaron a cabo utilizando el modelo PK de población actualizado. Los regímenes de dosificación de titulación fueron simulados luego de 1 año de tratamiento con el régimen de dosificación aprobado de nusinersen a 12 mg, que incluyó 4 dosis de carga de 12 mg (Días 1, 15, 29 y 64) y 2 dosis de mantenimiento a ser administradas cada 4 meses después. Todos los regímenes de dosificación de titulación deben seguir una frecuencia de dosificación de 4 meses a ser coherente con la frecuencia de dosificación de mantenimiento de 4 meses del régimen de dosificación de 12 mg aprobado.

Se proporciona a continuación un régimen de dosificación de titulación ilustrativo (que puede aumentar la exposición de CSF en un sujeto a las concentraciones diana de aproximadamente 20 ng/mL) para los compuestos antisentido que se describen en la presente (p. ej., nusinersen o sal de sodio de este) para uso en sujetos humanos que lo necesitan (p. ej., sujetos con AME de inicio infantil, AME de inicio tardío, AME de inicio adulto, presintomáticos para AME) a los que se les ha administrado previamente 12 mg de nusinersen:

Dosis de carga: una dosis de sodio de nusinersen que es equivalente a 50 mg de nusinersen a ser administrada en el Día 1;

Dosis de mantenimiento: una dosis de sodio de nusinersen que es equivalente a 28 mg de nusinersen a ser administrada comenzando cuatro meses luego de la dosis de carga y a ser administrada cada cuatro meses después.

Volumen de dosis: 5 mL

Vehículo: aCSF o PBS

Administración: Inyección de bolo intratecal

Ejemplo 7: Otros Regímenes de Titulación

Régimen 1

- Cuatro meses después de la última dosis de sodio de nusinersen equivalente a 12 mg de nusinersen, al paciente se le debe administrar una dosis de carga de sodio de nusinersen equivalente a 50 mg de nusinersen; y
- Una o más dosis de mantenimiento de sodio de nusinersen equivalente a 28 mg de nusinersen se deben administrar aproximadamente una vez cada cuatro meses después.

Volumen de dosis: 5 mL

Vehículo: aCSF o PBS

10 Administración: Inyección de bolo intratecal

Régimen 2

- Cuatro meses después de la última dosis de sodio de nusinersen equivalente a 12 mg de nusinersen, al paciente se le debe administrar una primera dosis de carga equivalente a 28 mg de nusinersen; y
- Una segunda dosis de carga de sodio de nusinersen que es equivalente a 50 mg de nusinersen debe ser administrada aproximadamente cuatro meses después de la primera dosis de carga; y
- Una o más dosis de mantenimiento de sodio de nusinersen equivalente a 28 mg de nusinersen se deben administrar aproximadamente cada cuatro meses después.

20 Volumen de dosis: 5 mL

Vehículo: aCSF o PBS

Administración: Inyección de bolo intratecal

Otras modalidades

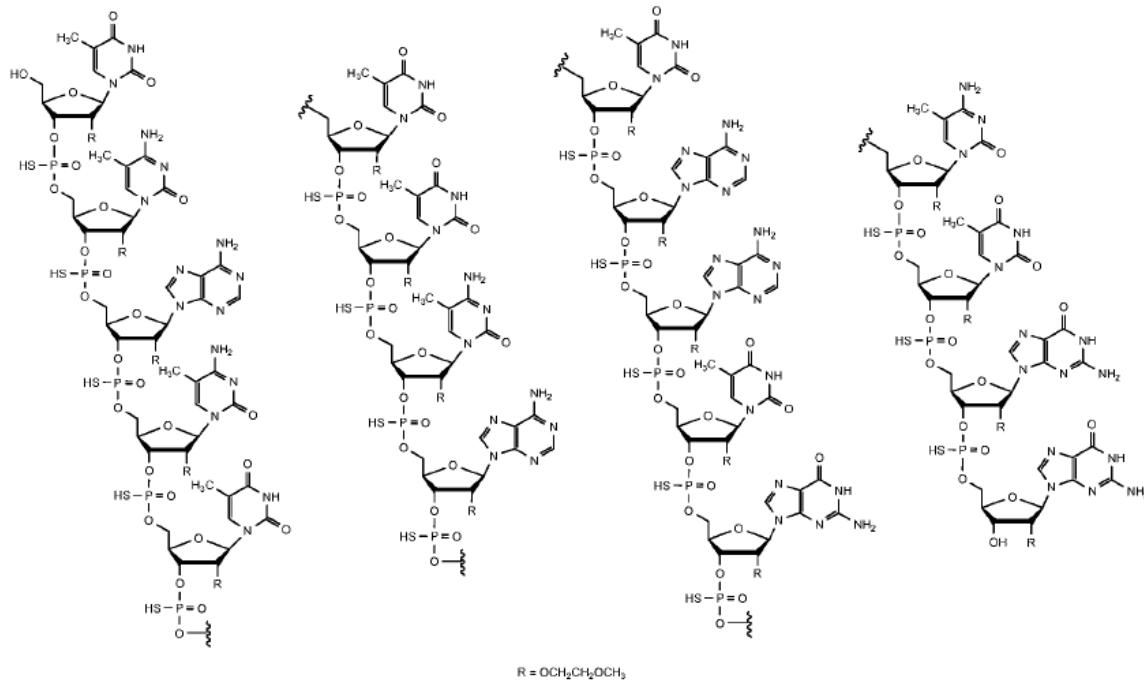
25

Si bien los aspectos de la invención se han descrito junto con su descripción detallada, se pretende que la descripción precedente ilustre y no limite el alcance de la invención, que se encuentra definido por el alcance de las reivindicaciones anexas. Otros aspectos, ventajas y modificaciones se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones que siguen a continuación.

30

SE REIVINDICA:

1. Un método para tratar la atrofia muscular espinal (AME) en un sujeto humano que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto humano al menos dos dosis de carga de un compuesto antisentido que tiene la siguiente estructura:



o una sal

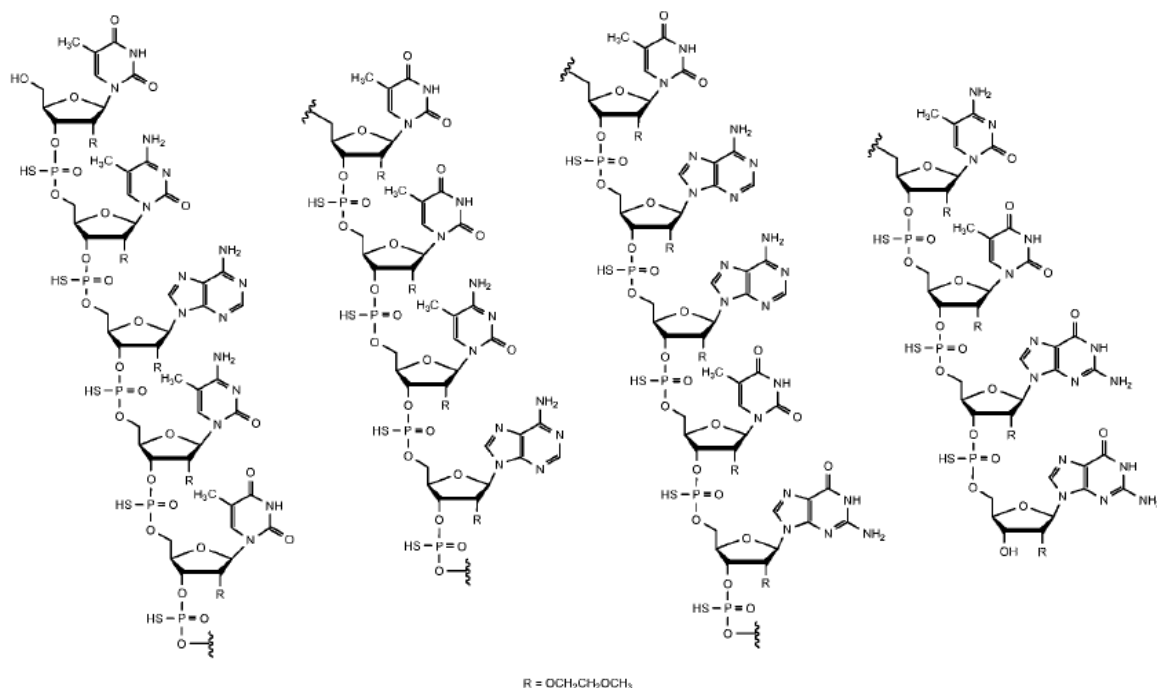
de este,

en donde el método comprende administrar al sujeto humano mediante inyección intratecal:

(i) una primera dosis de carga del compuesto antisentido o la sal de este que es equivalente a alrededor de 50 mg del compuesto antisentido; y

(ii) una segunda dosis de carga del compuesto antisentido o la sal de este que es equivalente a alrededor de 50 mg del compuesto antisentido; administrada aproximadamente 10 a 20 días luego de la administración de la primera dosis de carga.

2. Un método para aumentar niveles de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la neurona motora 2 superviviente (SMN2) que contiene el exón 7 en un sujeto humano que tiene mutaciones en el cromosoma 5q que están asociadas con la deficiencia de la proteína de SMN, el método comprende administrar al sujeto humano al menos dos dosis de carga de un compuesto antisentido que tiene la siguiente estructura:



o una sal

de este,

en donde el método comprende administrar al sujeto humano mediante inyección intratecal:

(i) una primera dosis de carga del compuesto antisentido o la sal de este que es equivalente a
5 alrededor de 50 mg del compuesto antisentido; y

(ii) una segunda dosis de carga del compuesto antisentido o la sal de este que es equivalente a
alrededor de 50 mg del compuesto antisentido; administrada aproximadamente 10 a 20 días luego de la
administración de la primera dosis de carga.

3. El método de la reivindicación 1 o 2, que comprende además administrar al sujeto humano mediante
10 inyección intratecal al menos una dosis de mantenimiento, en donde la al menos una dosis de
mantenimiento es equivalente a alrededor de 28 mg del compuesto antisentido.

4. El método de la reivindicación 1 o 2, en donde el método comprende además administrar al sujeto
humano mediante inyección intratecal dosis de mantenimiento del compuesto antisentido o la sal de este,
comenzando aproximadamente 4 meses luego de la administración de la segunda dosis de carga y
15 continuando una vez aproximadamente cada 4 meses después, en donde cada dosis de mantenimiento es
equivalente a aproximadamente 28 mg del compuesto antisentido.

5. El método de la reivindicación 4, en donde la segunda dosis de carga se administra alrededor de 14 días
luego de la administración de la primera dosis de carga.

6 se muestra otra modalidad de un dispositivo de control de sondas. El método de la reivindicación 1 o 2, en donde el método comprende administrar al sujeto humano mediante inyección intratecal:

(iii) una tercera dosis de carga del compuesto antisentido o la sal de este que es equivalente a alrededor de 50 mg del compuesto antisentido, administrada aproximadamente 10 a 20 días luego de la administración de la segunda dosis de carga; y

(iv) dosis de mantenimiento del compuesto antisentido o la sal de este, comenzando aproximadamente 4 meses luego de la administración de la tercera dosis de carga y continuando una vez aproximadamente cada 4 meses después, en donde cada dosis de mantenimiento es equivalente a aproximadamente 28 mg del compuesto antisentido.

7. El método de la reivindicación 6, en donde la segunda dosis de carga se administra alrededor de 14 días después de la administración de la primera dosis de carga y la tercera dosis de carga se administra alrededor de 14 días luego de la administración de la segunda dosis de carga.

8. El método de la reivindicación 1 o 2, en donde el método comprende además administrar al sujeto humano mediante inyección intratecal:

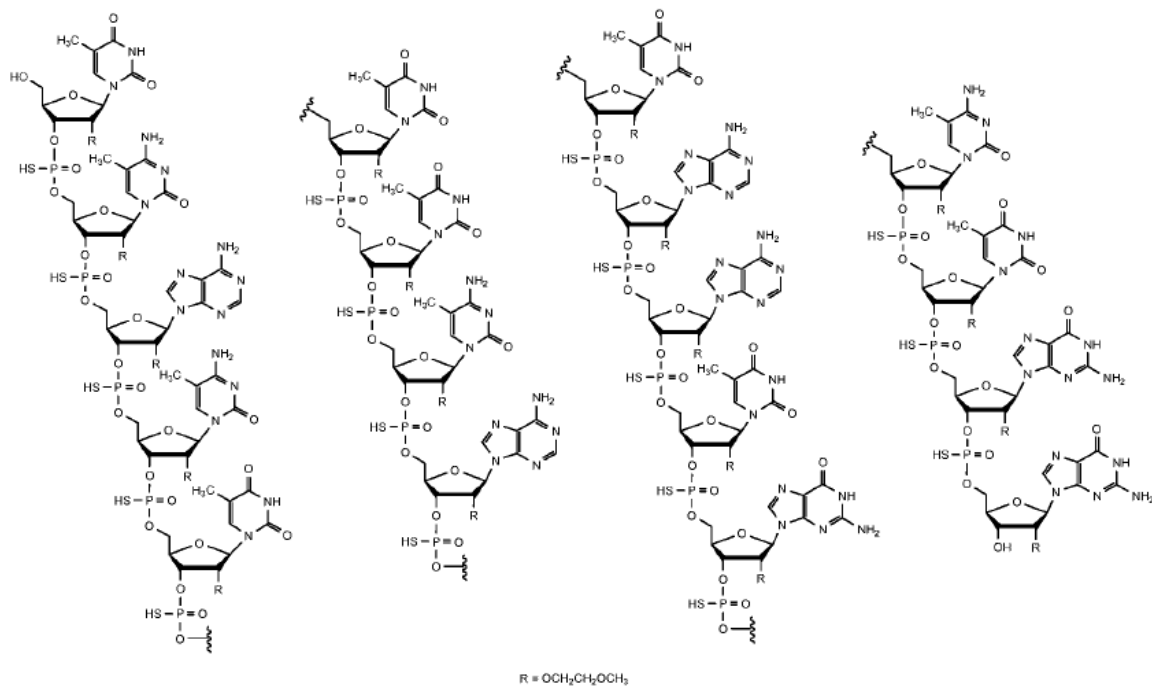
(iii) una tercera dosis de carga del compuesto antisentido o la sal de este que es equivalente a alrededor de 50 mg del compuesto antisentido, administrada aproximadamente 10 a 20 días luego de la administración de la segunda dosis de carga;

(iv) una cuarta dosis de carga del compuesto antisentido o la sal de este que es equivalente a alrededor de 50 mg del compuesto antisentido, administrada aproximadamente 10 a 20 días luego de la administración de la tercera dosis de carga; y

(v) dosis de mantenimiento del compuesto antisentido o la sal de este, comenzando aproximadamente 4 meses luego de la administración de la cuarta dosis de carga y continuando una vez aproximadamente cada 4 meses después, en donde cada dosis de mantenimiento es equivalente a aproximadamente 28 mg del compuesto antisentido.

9. El método de la reivindicación 8, en donde la segunda dosis de carga se administra alrededor de 14 días después de la administración de la primera dosis de carga, la tercera dosis de carga se administra alrededor de 14 días luego de la administración de la segunda dosis de carga y la cuarta dosis de carga se administra alrededor de 14 días luego de la administración de la tercera dosis de carga.

10. Un método para tratar la atrofia muscular espinal (AME) en un sujeto humano que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto humano un compuesto antisentido que tiene la siguiente estructura:



o una sal

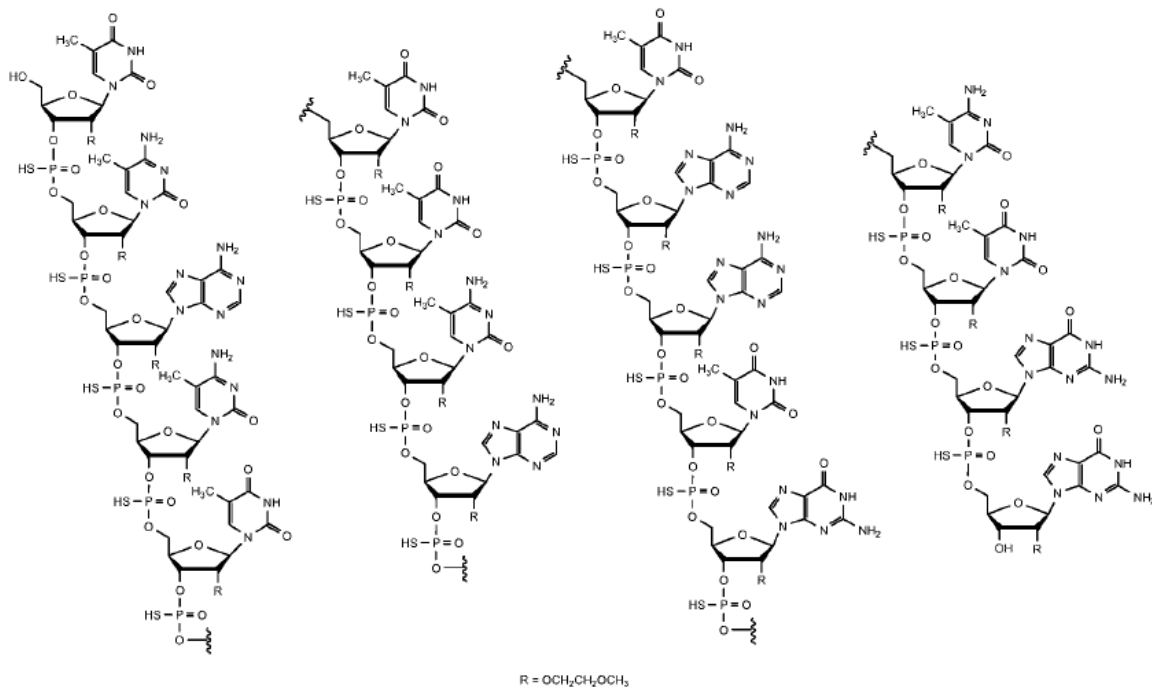
de este,

en donde al sujeto humano se le administró previamente una o más dosis del compuesto antisentido o la sal de este, en donde la o las dosis administradas previamente eran equivalentes a alrededor de 12 mg del compuesto antisentido, en donde el método comprende administrar al sujeto humano mediante inyección intratecal:

(i) una dosis de carga del compuesto antisentido o la sal de este que es equivalente a alrededor de 50 mg del compuesto antisentido, administrada aproximadamente 4 meses luego de la administración de la última dosis previamente administrada equivalente a aproximadamente 12 mg del compuesto antisentido; y

(ii) dosis de mantenimiento del compuesto antisentido o la sal de este, comenzando aproximadamente 4 meses luego de la administración de la dosis de carga y continuando una vez aproximadamente cada 4 meses después, en donde cada dosis de mantenimiento es equivalente a aproximadamente 28 mg del compuesto antisentido.

11. Un método para aumentar niveles de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la neurona motora 2 superviviente (SMN2) que contiene el exón 7 en un sujeto humano que tiene mutaciones en el cromosoma 5q que están asociadas con la deficiencia de la proteína de SMN, el método comprende administrar al sujeto humano un compuesto antisentido que tiene la siguiente estructura:



o una sal

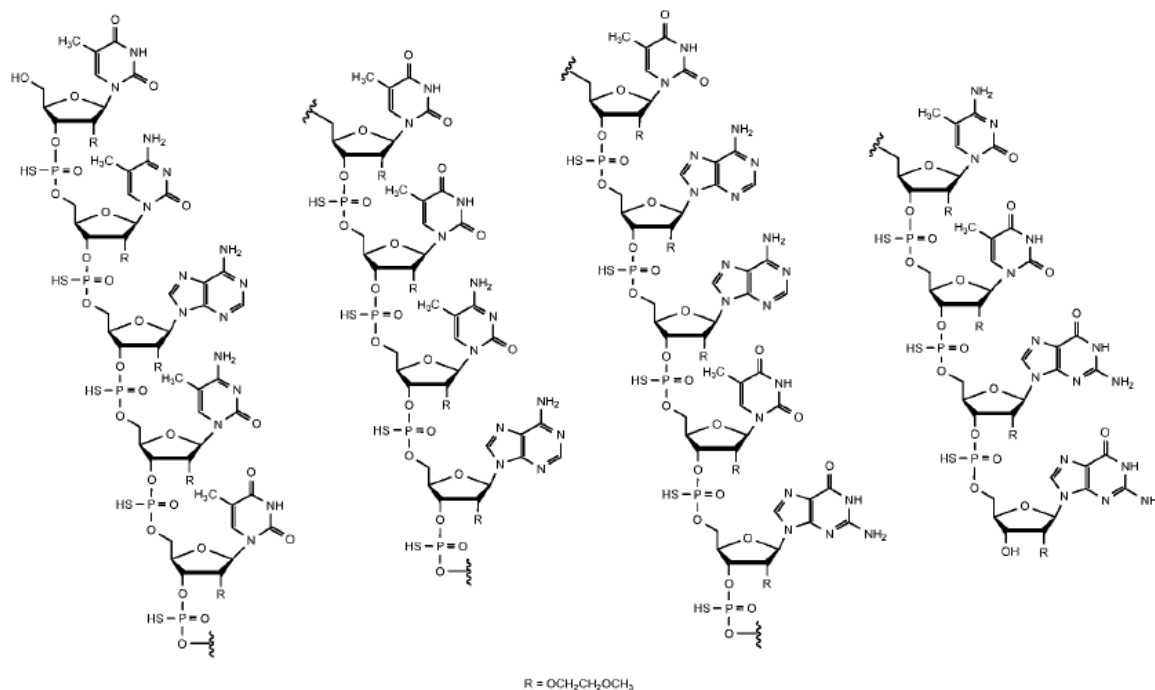
de este,

en donde al sujeto humano se le administró previamente una o más dosis del compuesto antisentido o la sal de este, en donde la o las dosis administradas previamente eran equivalentes a alrededor de 12 mg del compuesto antisentido, en donde el método comprende administrar al sujeto humano mediante inyección intratecal:

(i) una dosis de carga del compuesto antisentido o la sal de este que es equivalente a alrededor de 50 mg del compuesto antisentido, administrada aproximadamente 4 meses luego de la administración de la última dosis previamente administrada equivalente a aproximadamente 12 mg del compuesto antisentido; y

(ii) dosis de mantenimiento del compuesto antisentido o la sal de este, comenzando aproximadamente 4 meses luego de la administración de la dosis de carga y continuando una vez aproximadamente cada 4 meses después, en donde cada dosis de mantenimiento es equivalente a aproximadamente 28 mg del compuesto antisentido.

12. Un método para tratar la atrofia muscular espinal (AME) en un sujeto humano que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto humano un compuesto antisentido que tiene la siguiente estructura:



o una sal

de este,

en donde al sujeto humano se le administró previamente una o más dosis del compuesto antisentido o la sal de este, en donde la o las dosis administradas previamente eran equivalentes a alrededor de 12 mg del compuesto antisentido, en donde el método comprende administrar al sujeto humano mediante inyección intratecal:

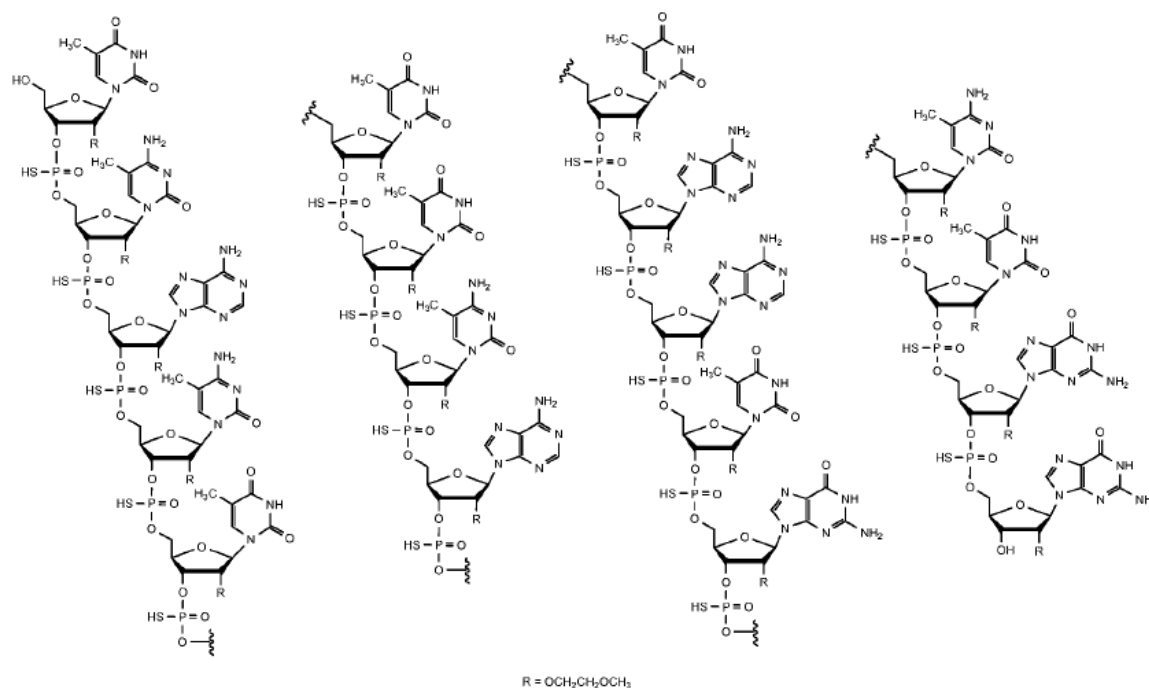
(i) una primera dosis de carga del compuesto antisentido o la sal de este que es equivalente a alrededor de 28 mg del compuesto antisentido, administrada aproximadamente 4 meses luego de la administración de la última dosis previamente administrada equivalente a aproximadamente 12 mg del compuesto antisentido;

(ii) una segunda dosis de carga del compuesto antisentido o la sal de este que es equivalente a alrededor de 50 mg del compuesto antisentido, administrada aproximadamente 4 meses luego de la administración de la primera dosis de carga; y

(iii) dosis de mantenimiento del compuesto antisentido o la sal de este, comenzando aproximadamente 4 meses luego de la administración de la segunda dosis de carga y continuando una vez aproximadamente cada 4 meses después, en donde cada dosis de mantenimiento es equivalente a aproximadamente 28 mg del compuesto antisentido.

13. Un método para aumentar niveles de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la neurona motora 2 superviviente (SMN2) que contiene el exón 7 en un sujeto humano que tiene mutaciones en el cromosoma

5q que están asociadas con la deficiencia de la proteína de SMN, el método comprende administrar al sujeto humano un compuesto antisentido que tiene la siguiente estructura:



o una sal

de este,

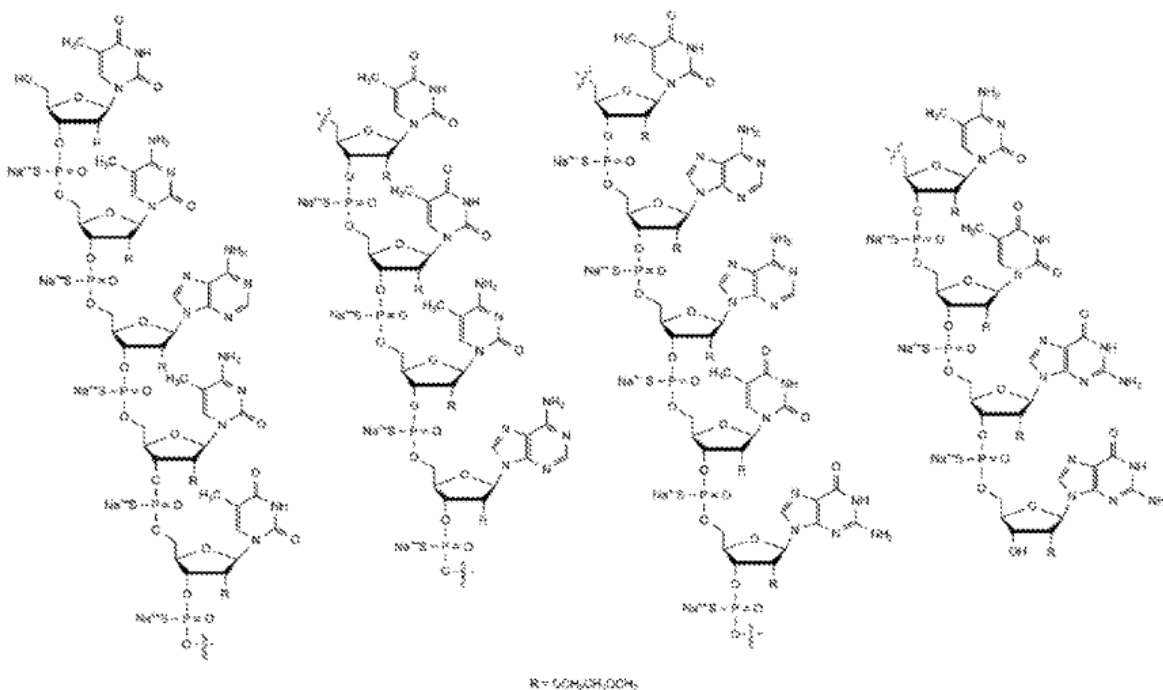
5 en donde al sujeto humano se le administró previamente una o más dosis del compuesto antisentido o la sal de este, en donde la o las dosis administradas previamente eran equivalentes a alrededor de 12 mg del compuesto antisentido, en donde el método comprende administrar al sujeto humano mediante inyección intratecal:

10 (i) una primera dosis de carga del compuesto antisentido o la sal de este que es equivalente a alrededor de 28 mg del compuesto antisentido, administrada aproximadamente 4 meses luego de la administración de la última dosis previamente administrada equivalente a aproximadamente 12 mg del compuesto antisentido;

15 (ii) una segunda dosis de carga del compuesto antisentido o la sal de este que es equivalente a alrededor de 50 mg del compuesto antisentido, administrada aproximadamente 4 meses luego de la administración de la primera dosis de carga; y

(iii) dosis de mantenimiento del compuesto antisentido o la sal de este, comenzando aproximadamente 4 meses luego de la administración de la segunda dosis de carga y continuando una vez aproximadamente cada 4 meses después, en donde cada dosis de mantenimiento es equivalente a aproximadamente 28 mg del compuesto antisentido.

14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en donde al sujeto humano se le administró previamente al menos cinco dosis del compuesto antisentido o la sal de este, en donde cada una de las al menos cinco dosis administradas previamente eran equivalentes a alrededor de 12 mg del compuesto antisentido.
15. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el sujeto humano tiene (i) AME tipo I; AME tipo II; AME tipo III; o AME tipo IV.
16. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el sujeto humano es presintomático para AME.
17. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde al sujeto humano se le administra el compuesto antisentido o la sal de este utilizando una aguja de anestesia espinal.
18. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde el compuesto antisentido o la sal de este se administra en un volumen de inyección de 5,0 mL.
19. El método de la reivindicación 18, en donde el compuesto antisentido o la sal de este se disuelve en una solución salina tamponada con fosfato (PBS).
20. El método de la reivindicación 18, en donde el compuesto antisentido o la sal de este se disuelve en un líquido cefalorraquídeo artificial (aCSF).
21. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde la sal del compuesto antisentido es una sal de sodio.
22. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde la sal del compuesto antisentido tiene la siguiente estructura:



23. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde el método comprende detectar un nivel de neurofilamentos en el sujeto humano antes y/o después del inicio del tratamiento.

24. El método de la reivindicación 23, que comprende:

5 medir un primer nivel de neurofilamentos en una primera muestra biológica obtenida del sujeto humano antes del inicio del tratamiento;

 administrar el compuesto antisentido o sal de este al sujeto humano de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores; y

10 medir al menos un nivel de neurofilamentos posterior en una segunda muestra biológica obtenida del sujeto humano luego de administrar todas las dosis de carga y al menos una dosis de mantenimiento del compuesto antisentido o sal de este.

25. El método de la reivindicación 23, que comprende:

 medir un primer nivel de neurofilamentos en una primera muestra biológica obtenida del sujeto humano antes del inicio del tratamiento;

15 administrar una primera dosis de carga del compuesto antisentido o sal de este al sujeto humano de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores; y

 medir al menos un nivel de neurofilamentos posterior en una muestra biológica obtenida del sujeto humano luego de administrar dicha primera dosis de carga del compuesto antisentido o sal de este.

26. El método de la reivindicación 23, que comprende:

medir un primer nivel de neurofilamentos en una primera muestra biológica obtenida del sujeto humano antes del inicio del tratamiento;

5 administrar una primera dosis de carga y una segunda dosis de carga del compuesto antisentido o sal de este al sujeto humano de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores; y

medir al menos un nivel de neurofilamentos posterior en una muestra biológica obtenida del sujeto humano luego de administrar dicha primera dosis de carga y dicha segunda dosis de carga del compuesto antisentido o sal de este.

10 27. El método de cualquiera de las reivindicaciones 24-26, en donde el nivel de neurofilamentos posterior está reducido en al menos 50 % con respecto al primer nivel de neurofilamentos.

28. El método de cualquiera de las reivindicaciones 25-26, en donde el nivel de neurofilamentos posterior es igual o mayor que el primer nivel de neurofilamentos y el método comprende además administrar dosis adicionales del compuesto antisentido o sal de este al sujeto humano.

15 29. El método de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 28, en donde el neurofilamento es una cadena pesada de neurofilamentos (NF-H), cadena media/intermedia (NF-M) o cadena ligera (NF-L).

30. El método de las reivindicaciones 23 a 29, en donde la primera y segunda muestras biológicas son sangre, suero, plasma o líquido cefalorraquídeo.

Resumen

Se presentan métodos para el tratamiento o prevención de la atrofia muscular espinal. Se especifican regímenes de dosificación eficaces. También se proporcionan biomarcadores y kits.