

COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA LA REDUCCIÓN DE LA EXPRESIÓN DE FXI

Listado de secuencias

La presente solicitud se presenta junto con un Listado de Secuencias en formato electrónico. El listado de secuencias se proporciona como un archivo titulado BIOL0337WOSEQ_ST25.txt, creado el 29 de abril de 2019, con un tamaño de 40 KB. La información en formato electrónico del listado de secuencias se incorpora a la presente en su totalidad mediante referencia.

Campo

En la presente se proveen compuestos, métodos y composiciones farmacéuticas para reducir una cantidad de ARN de Factor XI (FXI) en una célula o animal y, en determinados casos, reducir la cantidad de proteína FXI en una célula o animal. Dichos compuestos, métodos y composiciones farmacéuticas son útiles para tratar o prevenir una afección tromboembólica. En determinadas modalidades, los compuestos, métodos y composiciones farmacéuticas son útiles para tratar o prevenir una afección tromboembólica sin aumentar el riesgo de hemorragia. Dichas afecciones tromboembólicas incluyen trombosis venosa profunda, trombosis venosa o arterial, embolia pulmonar, infarto de miocardio, apoplejía, trombosis asociada a la enfermedad renal crónica o enfermedad renal terminal (ESRD), lo que incluye trombosis asociada con diálisis u otra afección procoagulante.

Antecedentes

El sistema circulatorio necesita mecanismos para evitar la pérdida de sangre, así como los que contrarrestan las obstrucciones intravasculares inadecuadas. En general, la coagulación comprende una cascada de reacciones que culminan en la conversión de fibrinógeno soluble en gel de fibrina insoluble. Las etapas de la cascada implican la conversión de un zimógeno inactivo en una enzima activada. La enzima activa entonces cataliza la siguiente etapa de la cascada.

Cascada de coagulación

La cascada de coagulación puede iniciarse a través de dos ramas, la vía del factor de tejidos (también llamada «vía extrínseca»), que es la vía primaria, y la vía de activación de contacto (también conocida como «vía intrínseca»).

La vía del factor de tejido se inicia mediante el factor de tejido (TF, también mencionado como factor III) del receptor de la superficie celular, que se expresa de manera constitutiva por las células extravasculares (pericitos, cardiomiocitos, células de músculo liso y queratinocitos) y se expresa mediante monocitos vasculares y células endoteliales ante la inducción mediante endotoxina o citocinas inflamatorias. (Drake et ál., *Am J Pathol* 1989, 134:1087-1097). TF es el receptor celular de afinidad alta para el factor VIIa de coagulación, una serina proteasa. En la ausencia de TF, VIIa tiene una actividad catalítica muy baja, y la unión a TF es necesaria para hacer que VIIa sea funcional a través de un mecanismo alostérico. (Drake et ál., *Am J Pathol* 1989, 134:1087-1097). El complejo de TF-VIIa activa el factor X a Xa. Xa a su vez se asocia con su co-factor, el factor Va en un complejo de protrombinasa que, a su vez, activa la protrombina (también conocida como factor II o factor 2) a trombina (también conocida como factor IIa o factor 2a). La trombina activa las plaquetas, convierte fibrinógeno a fibrina y promueve la reticulación de fibrina mediante la activación del factor XIII, lo cual forma de este modo un tapón estable en los sitios donde TF está expuesto en células extravasculares. Además, la trombina refuerza la respuesta de cascada de coagulación mediante la activación de factores V y VIII.

La vía de activación de contacto se dispara por la activación del factor XII a XIIa. El factor XIIa convierte XI en XIa, y XIa convierte IX en IXa. IXa se asocia con su cofactor VIIIa para convertir X en Xa. Las dos vías convergen en este punto mientras el factor Xa se asocia con el factor Va para activar la protrombina (factor II) a trombina (factor IIa). El factor XI mejora tanto la formación como la estabilidad de coágulos *in vitro*, pero no se cree que esté implicado en el inicio de la coagulación. Sino que, el factor XI es importante en la fase de propagación del crecimiento de coágulos (von de Borne, et ál., *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 2006, 17:251-257). Además, la amplificación dependiente del factor XI de la formación de trombina lleva a la activación de TAFI (inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina), lo que hace que los coágulos sean menos sensibles a la fibrinólisis (Bouma et ál, *J Thromb Haemost* 1999; 82: 1703-1708).

Inhibición de la coagulación.

Al menos tres mecanismos regulan la cascada de coagulación, a saber, la acción de la proteína C activada, antitrombina y el inhibidor de la vía del factor de tejidos. La proteína C activada es una serina proteasa que degrada los cofactores Va y VIIIa. La proteína C se activa

por la trombina con trombomodulina, y necesita la coenzima proteína S para funcionar. La antitrombina es un inhibidor de la serina proteasa (serpina) que inhibe las serinas proteasas: trombina, Xa, XIIa, XIa y IXa. El inhibidor de la vía del factor de tejido inhibe la acción de Xa y el complejo TF-VIIa. (Schwartz AL et ál., *Trends Cardiovasc Med.* 1997; 7:234 –239.)

5 *Enfermedad*

La trombosis es el desarrollo patológico de coágulos de sangre, y una embolia ocurre cuando un coágulo de sangre migra a otra parte del cuerpo e interfiere con la función del órgano. La tromboembolia puede causar afecciones tales como trombosis de vena profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio y apoplejía. De manera significativa, la tromboembolia es una causa importante de morbilidad que afecta a más de 2 millones de estadounidenses cada año. (Adcock et ál. *American Journal of Clinical Pathology.* 1997;108:434–49). Mientras que la mayoría de los casos de trombosis se deben a problemas extrínsecos adquiridos, por ejemplo, cirugía, cáncer, inmovilidad, algunos casos se deben a una predisposición genética, por ejemplo, síndrome antifosfolípido y la afección autosómica dominante, Factor V Leiden. (Bertina RM et ál. *Nature* 1994; 369:64-67.)

15 *Tratamiento*

Todos los anticoagulantes de uso más común, warfarina, heparina y heparina de bajo peso molecular (LMWH) y anticoagulantes orales directos más nuevos (DOAC), tienen desventajas significativas.

20 Warfarina se emplea típicamente para tratar a pacientes que padecen de fibrilación auricular. El fármaco interactúa con los factores de coagulación dependientes de la vitamina K que incluyen los factores II, VII, IX y X. Las proteínas anticoagulantes C y S también son inhibidas por la warfarina. La terapia con fármacos con warfarina se complica adicionalmente debido al hecho de que la warfarina interactúa con otras medicaciones, inclusive los fármacos usados para tratar la fibrilación auricular, tal como amiodarona. Debido a que la terapia con warfarina es difícil de predecir, los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados para detectar cualquier signo de sangrados anómalos.

25 La heparina funciona mediante la activación de la antitrombina que inhibe tanto la trombina como el factor X. (Bjork I, Lindahl U. *Mol Cell Biochem.* 1982 48: 161-182.) El tratamiento con heparina puede causar una reacción inmunológica que produzca la agregación de las plaquetas dentro de los vasos sanguíneos que puede llevar a la trombosis.

30

Este efecto secundario se conoce como trombocitopenia inducida por heparina (HIT), lo que resulta en aumento de hemorragia y requiere del monitoreo del paciente. El tratamiento prolongado con heparina también puede llevar a la osteoporosis. LMWH también puede inhibir el factor II, pero en menor grado que la heparina no fraccionada (UFH). También se ha
5 implicado a la LMWH en el desarrollo de HIT.

Varios anticoagulantes orales directos han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de la enfermedad trombótica, lo que incluye cuatro inhibidores del factor Xa, Betrixabán, Apixabán, Rivaroxabán y Edoxabán y un inhibidor de trombina directo, Dabigatrán. (Smith, M., *Surg Clin N Am* 2018 98:219-238). Rivaroxabán, Dabigatrán y
10 Edoxabán exhiben mayor hemorragia, aumenta especialmente el riesgo de hemorragia GI en comparación con warfarina.

Actualmente, persiste una necesidad de terapias para tratar afecciones tromboembólicas sin riesgo de mayor hemorragia. Por lo tanto, constituye un objetivo de la presente proporcionar compuestos, métodos y composiciones farmacéuticas para el
15 tratamiento de tales enfermedades.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra los resultados farmacodinámicos en función al transcurso del tiempo para cohortes de dosis única que reciben el Compuesto n.º 957943, tal como se midió mediante la actividad relativa de la proteína del FXI en plasma. **La Figura 1A** muestra los
20 niveles de actividad de la proteína del FXI en plasma. **La Figura 1B** muestra un cambio porcentual en la actividad de la proteína del FXI en plasma con respecto al valor de referencia.

La Figura 2 muestra los resultados farmacodinámicos en función al transcurso del tiempo para cohortes de dosis única que reciben el Compuesto n.º 957943, tal como se midió mediante ELISA. **La Figura 2A** muestra las concentraciones de la proteína del FXI en plasma. **La Figura 2B** muestra un cambio porcentual en las concentraciones de la proteína del FXI en
25 plasma con respecto al valor de referencia.

La Figura 3 muestra los resultados farmacodinámicos en función al transcurso del tiempo para cohortes de dosis múltiples que reciben el Compuesto n.º 957943, tal como se midió mediante la actividad relativa de la proteína del FXI en plasma. **La Figura 3A** muestra
30 los niveles de actividad de la proteína del FXI en plasma. **La Figura 3B** muestra un cambio porcentual en la actividad de la proteína del FXI en plasma con respecto al valor de referencia.

La Figura 4 muestra los resultados farmacodinámicos en función al transcurso del tiempo para cohortes de dosis múltiples que reciben el Compuesto n.º 957943, tal como se midió mediante ELISA. **La Figura 4A** muestra las concentraciones de la proteína del FXI en plasma. **La Figura 4B** muestra un cambio en las concentraciones de la proteína del FXI en plasma con respecto al valor de referencia.

La Figura 5 muestra los resultados farmacodinámicos en función al transcurso del tiempo para cohortes de dosis múltiples que reciben 80 mg del Compuesto n.º 957943 cada cuatro semanas durante trece semanas, tal como se midió mediante la actividad relativa de la proteína del FXI en plasma. **La Figura 5A** muestra los niveles de actividad de la proteína del FXI en plasma. **La Figura 5B** muestra una media de cambio porcentual en la actividad de la proteína del FXI en plasma.

La Figura 6 muestra los resultados farmacodinámicos en función al transcurso del tiempo para cohortes de dosis múltiples que reciben 80 mg del Compuesto n.º 957943 cada cuatro semanas durante trece semanas, tal como se midió mediante ELISA. **La Figura 6A** muestra las concentraciones de la proteína del FXI en plasma. **La Figura 6B** muestra un cambio porcentual en las concentraciones de la proteína del FXI en plasma.

Compendio de la invención

En la presente, se proporcionan compuestos, métodos y composiciones farmacéuticas para la reducción de una cantidad de ARN del FXI y, en determinadas modalidades, para la reducción de la cantidad de la proteína del FXI en una célula o un animal. En determinadas modalidades, los métodos y composiciones farmacéuticas que se describen en la presente reducen la actividad de proteína FXI en la sangre de un animal. En determinadas modalidades, el animal padece una afección tromboembólica o está en riesgo de padecerla. En determinadas modalidades, el animal padece o está en riesgo de padecer trombosis venosa profunda, trombosis venosa o arterial, embolia pulmonar, infarto de miocardio, apoplejía, trombosis asociada a la enfermedad renal crónica o enfermedad renal terminal (ESRD), lo que incluye trombosis asociada con diálisis u otra afección procoagulante.

En determinadas modalidades, los compuestos útiles para la reducción de ARN de FXI son compuestos oligoméricos. En determinadas modalidades, los compuestos útiles para la reducción de ARN de FXI son oligonucleótidos modificados. En determinadas modalidades, los compuestos útiles para reducir un ARN de FXI son compuestos oligoméricos que

comprenden un grupo conjugado y un oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, los compuestos útiles para reducir un ARN de FXI son compuestos oligoméricos que consisten en un grupo conjugado y un oligonucleótido modificado.

Asimismo se proveen métodos útiles para tratar, prevenir o mejorar una afección tromboembólica. En determinadas modalidades, la afección tromboembólica es trombosis venosa profunda, trombosis venosa o arterial, embolia pulmonar, infarto de miocardio, apoplejía, trombosis asociada a la enfermedad renal crónica o enfermedad renal terminal (ESRD), lo que incluye trombosis asociada con diálisis u otra afección procoagulante.

Asimismo se proveen métodos útiles para tratar, prevenir o mejorar una afección tromboembólica sin aumentar el riesgo de hemorragia en un individuo. En determinadas modalidades, el individuo está en riesgo de padecer una afección tromboembólica, lo que incluye, de modo no taxativo, infarto, trombosis, embolia, tromboembolia, como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio y apoplejía. Dichas enfermedades, trastornos y afecciones pueden tener uno o más factores de riesgo, causas o resultados en común. Determinados factores de riesgo y causas para el desarrollo de una afección tromboembólica incluyen inmovilidad, cirugía (particularmente cirugía ortopédica), diálisis, neoplasia maligna, embarazo, envejecimiento, uso de anticonceptivos orales, fibrilación atrial, afección tromboembólica anterior, enfermedad inflamatoria crónica, trastornos de coágulos protrombóticos heredados o adquiridos y trombosis asociada a la enfermedad renal crónica o la enfermedad renal terminal (ESRD). Determinados resultados asociados con el desarrollo de una afección tromboembólica incluyen una disminución del flujo sanguíneo a través de un vaso sanguíneo afectado, muerte tisular y fallecimiento.

Descripción detallada de la invención

Se entenderá que tanto la descripción general que antecede como la descripción detallada a continuación tienen únicamente fines de ejemplificación y explicación y no de restricción. En la presente, el uso de la forma singular incluye el plural a menos que se indique específicamente lo contrario. Tal como se utiliza en la presente, el uso de «o» significa «y/o», salvo que se indique lo contrario. Asimismo, el uso del término «inclusive», así como otras formas como «incluye» e «incluido» no es taxativo. Asimismo, términos tales como «elemento» o «componente» comprenden tanto elementos como componentes que comprenden una unidad y elementos y componentes que comprenden más de una subunidad,

a menos que se indique específicamente lo contrario.

Los títulos de las secciones usados en la presente tienen únicamente fines de organización y no se debe interpretar que limitan la materia descrita. Todos los documentos o partes de documentos citados en esta solicitud, incluidos, de modo no taxativo, patentes, solicitudes de patente, artículos, libros y tratados, se incorporan a la presente de manera expresa mediante esta referencia, tanto las partes del documento discutidas en la presente así como en su totalidad.

Definiciones

A menos que se proporcionen definiciones específicas, la nomenclatura utilizada en relación con la química analítica, química sintética orgánica y química medicinal y farmacéutica descritas en la presente, así como sus procedimientos y técnicas, es la que se conoce y utiliza comúnmente en la técnica. Cuando se permita, todas las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones y otros datos mencionados en la descripción se incorporan a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

A menos que se indique lo contrario, las siguientes expresiones tienen los siguientes significados:

DEFINICIONES

Tal como se utiliza en la presente, «2'-desoxinucleósido» significa un nucleósido que comprende un resto de azúcar 2'-H(H) desoxirribosilo, tal como se halla en ácidos desoxirribonucleicos de origen natural (ADN). En determinadas modalidades, un 2'-desoxinucleósido puede comprender una nucleobase modificada o puede comprender una nucleobase de ARN (uracilo).

Tal como se utiliza en la presente, «nucleósido 2'sustituido» significa un nucleósido que comprende un resto de azúcar 2'sustituido. Tal como se utiliza en la presente, «2'sustituido» con referencia a un resto de azúcar significa un resto de azúcar que comprende al menos un grupo 2'-sustituyente que no sea H u OH.

Tal como se utiliza en la presente, «5-metil citosina» significa una citosina modificada con un grupo metilo unido a la posición 5. Una 5-metil citosina es una nucleobase modificada.

Tal como se utiliza en la presente, «alrededor de» significa más o menos 7 % del valor provisto.

Tal como se utiliza en la presente, «administración» significa proporcionar un agente

farmacéutico a un animal.

Tal como se utiliza en la presente, «animal» significa un animal humano o no humano. En determinadas modalidades, el animal es un ser humano.

Tal como se usa en la presente, «actividad antisentido» significa cualquier cambio detectable y/o mensurable que se pueda atribuir a la hibridación de un compuesto antisentido con su ácido nucleico objetivo. En determinadas modalidades, la actividad antisentido es una disminución en la cantidad o expresión de un ácido nucleico o proteína objetivo codificada por dicho ácido nucleico objetivo en comparación con los niveles del ácido nucleico objetivo o los niveles de la proteína objetivo en ausencia del compuesto antisentido.

Tal como se utiliza en la presente, «compuesto antisentido» significa un compuesto oligomérico que puede lograr al menos una actividad antisentido.

Tal como se usa en la presente, «resto escindible» significa un enlace o grupo de átomos que se puede escindir en condiciones fisiológicas, por ejemplo, dentro de una célula o un animal. Tal como se utiliza en la presente, «complementario/a» con referencia a un oligonucleótido significa que al menos 70 % de las nucleobases del oligonucleótido o una o más regiones de este y las nucleobases de otro ácido nucleico o una o más regiones de este son capaces de unirse mediante hidrógeno entre sí cuando la secuencia de nucleobases del oligonucleótido y el otro ácido nucleico se alinean en direcciones opuestas. Nucleobases complementarias significa nucleobases que son capaces de formar enlaces de hidrógeno entre sí. Los pares de nucleobases complementarias incluyen adenina (A) y timina (T), adenina (A) y uracilo (U), citosina (C) y guanina (G), 5-metil citosina (mC) y guanina (G). Los oligonucleótidos y/o ácidos nucleicos complementarios no necesitan tener complementariedad de nucleobases en cada nucleósido. En cambio, se acepta cierta cantidad de errores de apareamiento. Tal como se usa en la presente, «totalmente complementarios/as» o «100 % complementarios/as» en referencia a oligonucleótidos significa que dichos oligonucleótidos son complementarios a otro oligonucleótido o ácido nucleico en cada nucleósido del oligonucleótido.

Tal como se usa en la presente, «grupo conjugado» significa un grupo de átomos que está acoplado de forma directa a un oligonucleótido. Los grupos conjugados incluyen un resto conjugado y un enlazador conjugado que acopla el resto conjugado al oligonucleótido.

Tal como se usa en la presente, «enlazador conjugado» significa un enlace simple o

grupo de átomos que comprende al menos un enlace que conecta un resto conjugado con un oligonucleótido. En determinadas modalidades, un enlazador conjugado comprende un resto escindible.

5 Tal como se usa en la presente, «resto conjugado» significa un grupo de átomos que está unido a un oligonucleótido a través de un enlazador conjugado. En determinadas modalidades, un resto conjugado comprende un resto dirigido a la célula.

10 Tal como se usa en la presente, «contiguo» en el contexto de un oligonucleótido hace referencia a nucleósidos, nucleobases, restos de azúcar o enlaces internucleósidos inmediatamente adyacentes entre sí. Por ejemplo, «nucleobases contiguas» significa nucleobases inmediatamente adyacentes entre sí en una secuencia.

15 Tal como se utiliza en la presente, «población enriquecida en forma quiral» significa múltiples moléculas de fórmula molecular idéntica, en donde la cantidad o el porcentaje de moléculas dentro de la población que contiene una configuración estereoquímica particular en un centro quiral particular es mayor que la cantidad o porcentaje de moléculas que se espera que contengan la misma configuración estereoquímica particular en el mismo centro quiral particular dentro de la población si el centro quiral particular fuera estereoaleatorio. Las poblaciones enriquecidas en forma quiral de las moléculas que tienen múltiples centros quirales dentro de cada molécula pueden contener uno o más centros quirales estereoaleatorios. En determinadas modalidades, las moléculas son compuestos oligoméricos
20 que se describen en la presente. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos son compuestos antisentido. En determinadas modalidades, las moléculas son oligonucleótidos modificados. En determinadas modalidades, las moléculas son compuestos oligoméricos que comprenden oligonucleótidos modificados.

25 Tal como se usa en la presente, «unidad de dosificación» significa una formulación de un compuesto oligomérico o una composición farmacéutica de este, para su administración, en donde el compuesto oligomérico se provee en una cantidad de una dosis seleccionada única. La expresión «unidad de dosificación», tal como se usa en la presente, puede comprender el envase o un recipiente que contiene la composición farmacéutica, tal como un vial o una jeringa. Tal como se utiliza en la presente, «gapmer» significa un oligonucleótido
30 modificado que comprende una región interna que tiene múltiples nucleósidos que respaldan la escisión RNasa H que se ubica entre las regiones externas que tienen uno o más

nucleósidos, en donde los nucleósidos que comprenden la región interna son distintos desde el punto de vista químico del nucleósido o nucleósidos que comprenden las regiones externas. La región interna puede denominarse «hueco» y las regiones externas pueden denominarse «alas». A menos que se indique de otro modo, «gapmer» hace referencia a un motivo de
5 azúcar. A menos que se indique de otro modo, los restos de azúcar de los nucleósidos del hueco de un gapmer son 2'-desoxirribosilo sin modificar. Por lo tanto, la expresión «gapmer MOE» indica un gapmer que tiene un motivo de azúcar de nucleósidos 2'-MOE en ambas alas y un hueco de 2'-desoxinucleósidos. A menos que se indique de otro modo, un gapmer MOE puede comprender uno o más enlaces internucleósidos modificado y/o nucleobases
10 modificadas y tales modificaciones no necesariamente siguen el patrón del gapmer de las modificaciones de azúcar.

Tal como se utiliza en la presente, «hibridación» significa el apareamiento o hibridación de oligonucleótidos y/o ácidos nucleicos complementarios. Sin limitarse a ningún mecanismo en particular, el mecanismo más común de hibridación implica enlaces de hidrógeno, que
15 pueden ser enlaces de hidrógeno de Watson-Crick, Hoogsteen o Hoogsteen inverso, entre nucleobases complementarias.

Tal como se usa en la presente, «identificar un animal en riesgo de padecer una afección tromboembólica» significa identificar un animal al que se ha diagnosticado con una afección tromboembólica o identificar un animal con predisposición a desarrollar una afección
20 tromboembólica. Los individuos con una predisposición a padecer una afección tromboembólica incluyen aquellos que presentan uno o más factores de riesgo de afecciones tromboembólicas que incluyen: inmovilidad, cirugía (en particular, cirugía ortopédica), diálisis, neoplasias malignas, embarazo, edad avanzada, uso de anticonceptivos orales, trastornos de coagulación protrombótica heredados o adquiridos, enfermedad renal crónica y enfermedad
25 renal terminal (ESRD). Dicha identificación puede lograrse mediante cualquier método que incluya la evaluación de la historia médica de individuo y evaluaciones o pruebas clínicas estándar.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión «enlace internucleósido» es el enlace covalente entre nucleósidos contiguos en un oligonucleótido. Tal como se utiliza en la
30 presente, «enlace internucleósidos modificado» significa cualquier enlace internucleósidos que no sea un enlace internucleósidos fosfodiéster. «Enlace internucleósidos fosforotioato» es

un enlace internucleósidos modificado en el cual uno de los átomos de oxígeno que no forma puentes de un enlace internucleósidos fosfodiéster se reemplaza con un átomo de azufre.

5 Tal como se utiliza en la presente, la expresión «región enlazadora» con respecto a un resto conjugado hace referencia a esa parte de un enlazador conjugado que no es un resto escindible.

Tal como se utiliza en la presente, «resto de azúcar modificado no bicíclico» significa un resto de azúcar modificado que comprende una modificación, tal como un sustituyente, que no forma un puente entre dos átomos del azúcar para formar un segundo anillo.

10 Tal como se utiliza en la presente, «error de apareamiento» o «no complementario/a» significa una nucleobase de un primer oligonucleótido que no es complementario con la correspondiente nucleobase de un segundo oligonucleótido o ácido nucleico objetivo cuando se alinean el primer y el segundo oligonucleótido.

15 Tal como se usa en la presente, «MOE» significa metoxietilo. «2'-MOE» o «azúcar modificado con 2'-MOE» significa un grupo 2'-OCH₂CH₂OCH₃ en lugar del grupo 2'-OH de un resto de azúcar de ribosilo.

Tal como se utiliza en la presente, «nucleósido 2'-MOE» significa un nucleósido que comprende un azúcar modificado con 2'-MOE.

Tal como se utiliza en la presente, «mensualmente» significa cada 28 a 31 días.

20 Tal como se utiliza en la presente, «motivo» significa el patrón de restos de azúcares, nucleobases y/o enlaces internucleósidos modificados y/o no modificados, en un oligonucleótido.

25 Tal como se utiliza en la presente, «nucleobase» significa una nucleobase sin modificar o una nucleobase modificada. Tal como se utiliza en la presente, una «nucleobase sin modificar» es adenina (A), timina (T), citosina (C), uracilo (U) y guanina (G). Tal como se utiliza en la presente, una «nucleobase modificada» es un grupo de átomos que no sean A, T, C, U o G sin modificar que pueden aparearse con al menos una nucleobase sin modificar. Una «5-metil citosina» es una nucleobase modificada. Una base universal es una nucleobase modificada que puede aparearse con cualquiera de las cinco nucleobases sin modificar. Tal como se utiliza en la presente, «secuencia de nucleobases» significa el orden de nucleobases
30 contiguas en un ácido nucleico u oligonucleótido independiente de cualquier modificación de enlace nucleósido o azúcar.

Tal como se utiliza en la presente, «nucleósido» significa un compuesto que comprende una nucleobase y un resto de azúcar. La nucleobase y el resto de azúcar son cada uno independientemente no modificados o modificados. Tal como se utiliza en la presente, «nucleósido modificado» significa un nucleósido que comprende una nucleobase modificada y/o un resto de azúcar modificado. Los nucleósidos modificados incluyen nucleósidos abásicos, que pueden carecer de una nucleobase. «Nucleósidos enlazados» son nucleósidos que se conectan en una secuencia contigua (es decir, sin nucleósidos adicionales presentes entre los que se encuentran enlazados).

Tal como se utiliza en la presente, «compuesto oligomérico» significa un oligonucleótido y opcionalmente uno o más elementos adicionales, tales como un grupo conjugado o grupo terminal. Un compuesto oligomérico puede aparearse con un segundo compuesto oligomérico que es complementario respecto al primer compuesto oligomérico o puede no estar apareado. Un «compuesto oligomérico de cadena simple» es un compuesto oligomérico no apareado. La expresión «dúplex oligomérico» significa un dúplex formado por dos compuestos oligoméricos que tienen secuencias de nucleobases complementarias. Cada compuesto oligomérico de un dúplex oligomérico puede referirse a un «compuesto oligomérico duplicado».

Tal como se usa en la presente, «oligonucleótido» significa una cadena de nucleósidos enlazados conectados a través de enlaces internucleósidos, en donde cada nucleósido y enlace internucleósidos puede estar modificado o no modificado. A menos que se indique lo contrario, los oligonucleótidos consisten en 8-50 nucleósidos enlazados. Tal como se usa en la presente, «oligonucleótido modificado» significa un oligonucleótido, en donde al menos un nucleósido o enlace internucleósidos está modificado. Tal como se utiliza en la presente, «oligonucleótido no modificado» significa un oligonucleótido que no comprende ninguna modificación de nucleósidos ni modificación internucleósidos.

Tal como se utiliza en la presente, «portador o diluyente farmacéuticamente aceptable» significa cualquier sustancia adecuada para su uso en la administración a un animal. Algunos de estos portadores permiten que las composiciones farmacéuticas se formulen, por ejemplo, como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, lechadas, suspensiones y pastillas para ingestión oral de un animal. En determinadas modalidades, un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable es agua estéril, agua destilada para la

inyección, solución salina estéril, solución amortiguadora estéril o líquido cefalorraquídeo artificial estéril.

Tal como se utiliza en la presente, «sales farmacéuticamente aceptables» significa sales fisiológica y farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables conservan la actividad biológica deseada del compuesto original y no proporcionan efectos toxicológicos no deseados.

Tal como se utiliza en la presente, «composición farmacéutica» significa una mezcla de sustancias adecuadas para su administración a un animal. Por ejemplo, una composición farmacéutica puede comprender un compuesto oligomérico y una solución acuosa estéril. En determinadas modalidades, una composición farmacéutica muestra actividad en un ensayo de absorción libre en determinadas líneas celulares.

Tal como se utiliza en la presente, «reducción o inhibición de la cantidad o actividad» hace referencia a una reducción o bloqueo de la expresión o actividad transcripcional respecto a la expresión o actividad transcripcional en una muestra sin tratamiento o de control y no necesariamente indica una eliminación total de la expresión o actividad transcripcional.

Tal como se utiliza en la presente, «compuesto de ARNi» significa un compuesto antisentido que actúa, al menos en parte, a través de RISC o Ago2 para modular un ácido nucleico y/o proteína objetivo codificada por un ácido nucleico objetivo. Los compuestos de ARNi incluyen, de modo no taxativo, ARNip bicatenario, ARN monocatenario (ARNmc) y microARN, incluidas imitaciones de microARN. En determinadas modalidades, un compuesto de ARNi modula la cantidad, actividad y/o empalme de un ácido nucleico objetivo. La expresión compuesto de ARNi excluye los compuestos antisentido que actúan a través de la RNasa H.

Tal como se utiliza en la presente, «autocomplementario/a» con referencia a un oligonucleótido significa un oligonucleótido que al menos se autohibrida parcialmente.

Tal como se utiliza en la presente, «centro quiral estereoaleatorio» en el contexto de una población de moléculas de fórmula molecular idéntica significa un centro quiral que tiene una configuración estereoquímica aleatoria. Por ejemplo, en una población de moléculas que comprende un centro quiral estereoaleatorio, la cantidad de moléculas con la configuración (S) del centro quiral estereoaleatorio puede ser, aunque no necesariamente, la misma que la cantidad de moléculas con la configuración (R) del centro quiral estereoaleatorio. La

configuración estereoquímica de un centro quiral se considera aleatoria cuando es el resultado de un método sintético que no se diseña para controlar la configuración estereoquímica. En determinadas modalidades, un centro quiral estereoaleatorio es un enlace internucleósidos fosforotioato estereoaleatorio.

5 Tal como se utiliza en la presente, «resto de azúcar» significa un resto de azúcar no modificado o un resto de azúcar modificado. Tal como se utiliza en la presente, «resto de azúcar no modificado» significa un resto de 2'-OH(H) ribosilo, tal como se halla en ARN (un «resto de azúcar de ARN no modificado»), o un resto de 2'-H(H) desoxirribosilo, tal como se halla en ADN (un «resto de azúcar de ADN no modificado»). Los restos de azúcar no
10 modificados tienen un hidrógeno en cada una de las posiciones 1', 3' y 4', un oxígeno en la posición 3' y dos hidrógenos en la posición 5'. Tal como se utiliza en la presente, «resto de azúcar modificado» o «azúcar modificado» significa un resto de azúcar furanosilo modificado o un sustituto de azúcar.

Tal como se utiliza en la presente, «sustituto de azúcar» significa un resto de azúcar
15 modificado que tiene un resto que no es de furanosilo que puede enlazar una nucleobase con otro grupo, tal como un enlace internucleósidos, grupo conjugado o grupo terminal en un oligonucleótido. Los nucleósidos modificados que comprenden sustitutos de azúcar se pueden incorporar en una o más posiciones dentro de un oligonucleótido y dichos oligonucleótidos son capaces de hibridarse con compuestos oligoméricos o ácidos nucleicos objetivo
20 complementarios.

Tal como se utiliza en la presente, «afección tromboembólica» significa cualquier enfermedad o afección que implique una embolia causada por un trombo. Los ejemplos de dichas enfermedades y afecciones incluyen las categorías de trombosis, embolia y tromboembolia. En determinadas modalidades, dichas enfermedades y afecciones
25 tromboembólicas incluyen trombosis venosa profunda, trombosis venosa o arterial, embolia pulmonar, infarto de miocardio, apoplejía, trombosis asociada a la enfermedad renal crónica o enfermedad renal terminal (ESRD), lo que incluye trombosis asociada con diálisis u otra afección procoagulante. También se puede hacer referencia a las afecciones tromboembólicas como eventos tromboembólicos o eventos trombóticos.

30 Tal como se utiliza en la presente, «ácido nucleico objetivo» y «ARN objetivo» significan un ácido nucleico que se encuentra diseñado para que lo afecte un compuesto

antisentido.

Tal como se utiliza en la presente, «región objetivo» significa una parte de un ácido nucleico objetivo a la cual se hibrida un compuesto oligomérico diseñado para esto.

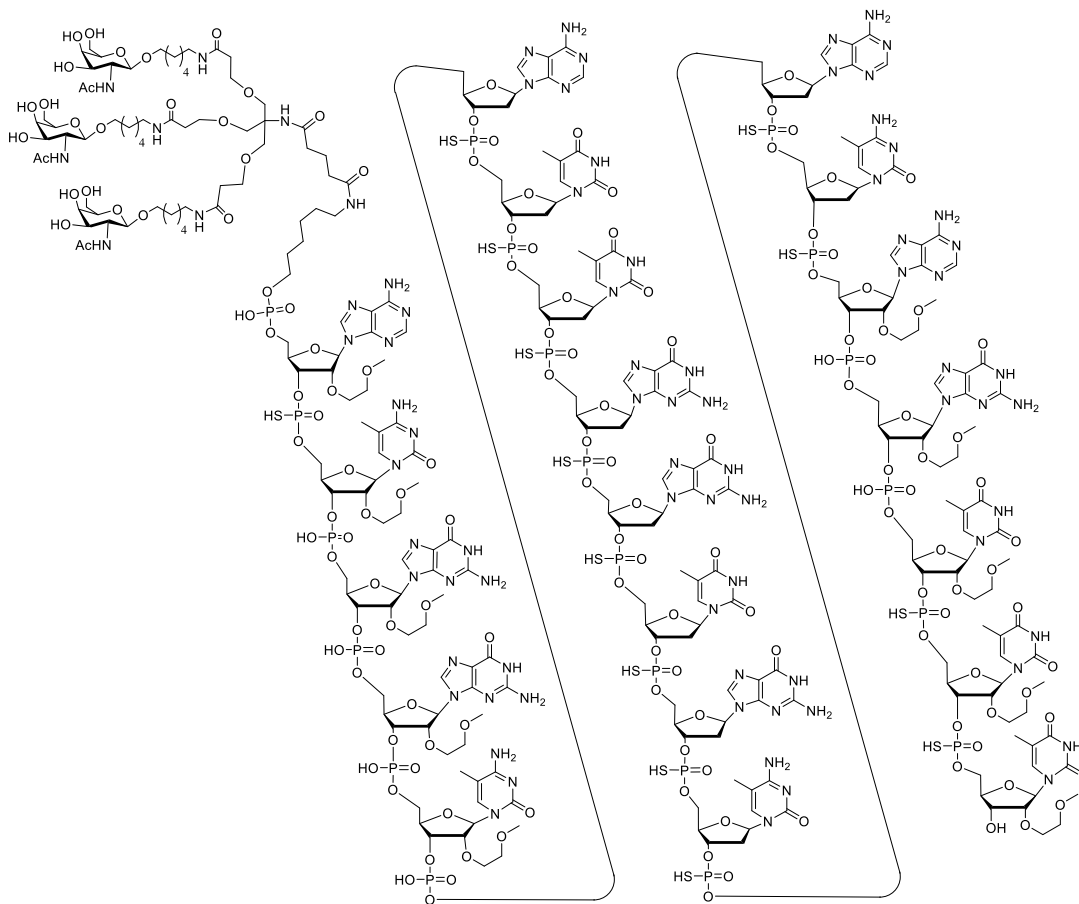
5 Tal como se utiliza en la presente, «cantidad terapéuticamente eficaz» significa una cantidad de un agente farmacéutico que proporciona un beneficio terapéutico a un animal. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéutico trata, previene o mejora una afección tromboembólica.

Tal como se utiliza en la presente, «semanalmente» significa cada seis a ocho días.

DETERMINADAS MODALIDADES

10 La presente descripción proporciona las siguientes modalidades numeradas no taxativas:

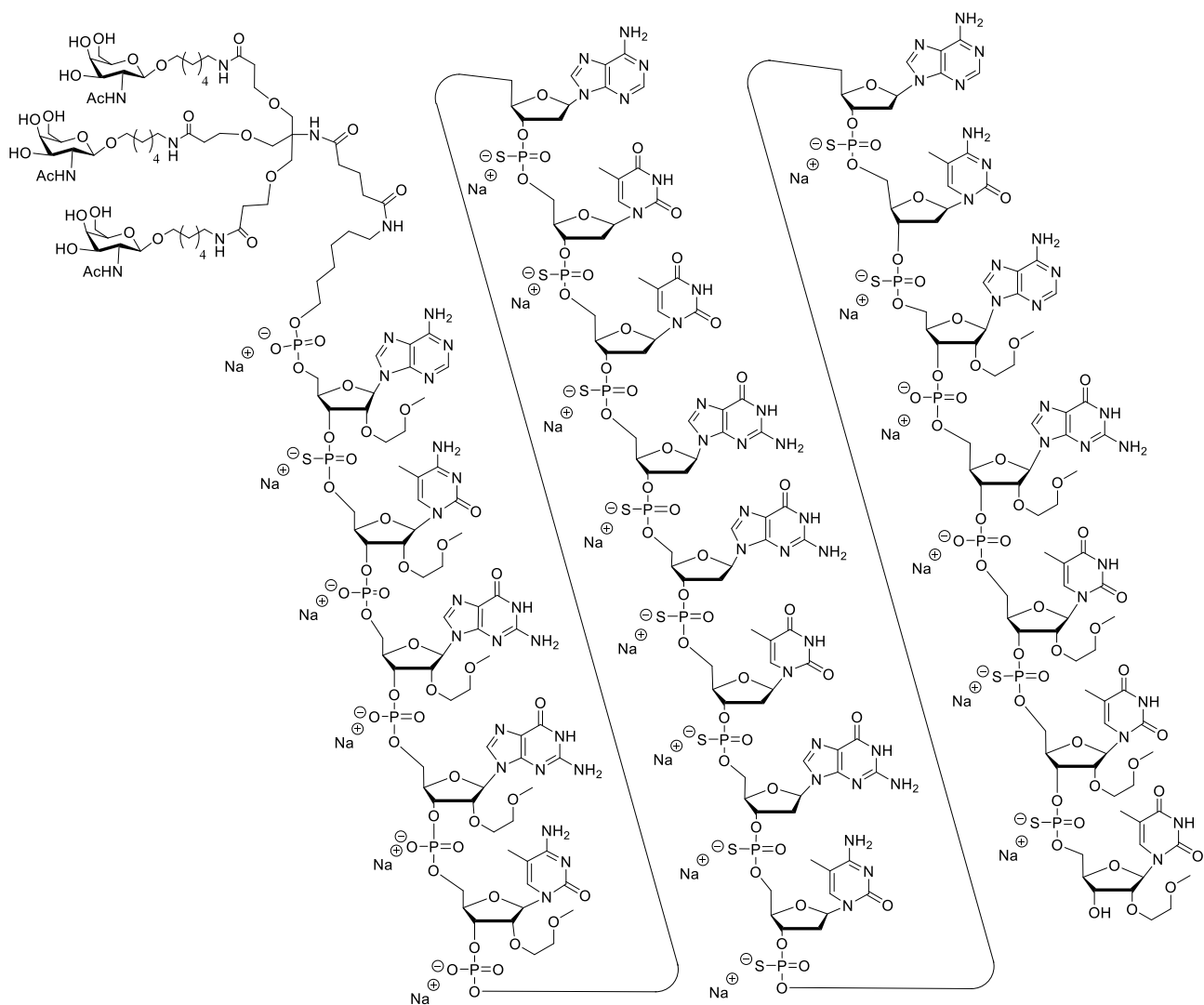
Modalidad 1. Un compuesto oligomérico de acuerdo con la siguiente fórmula:



(SEQ ID NO: 3)

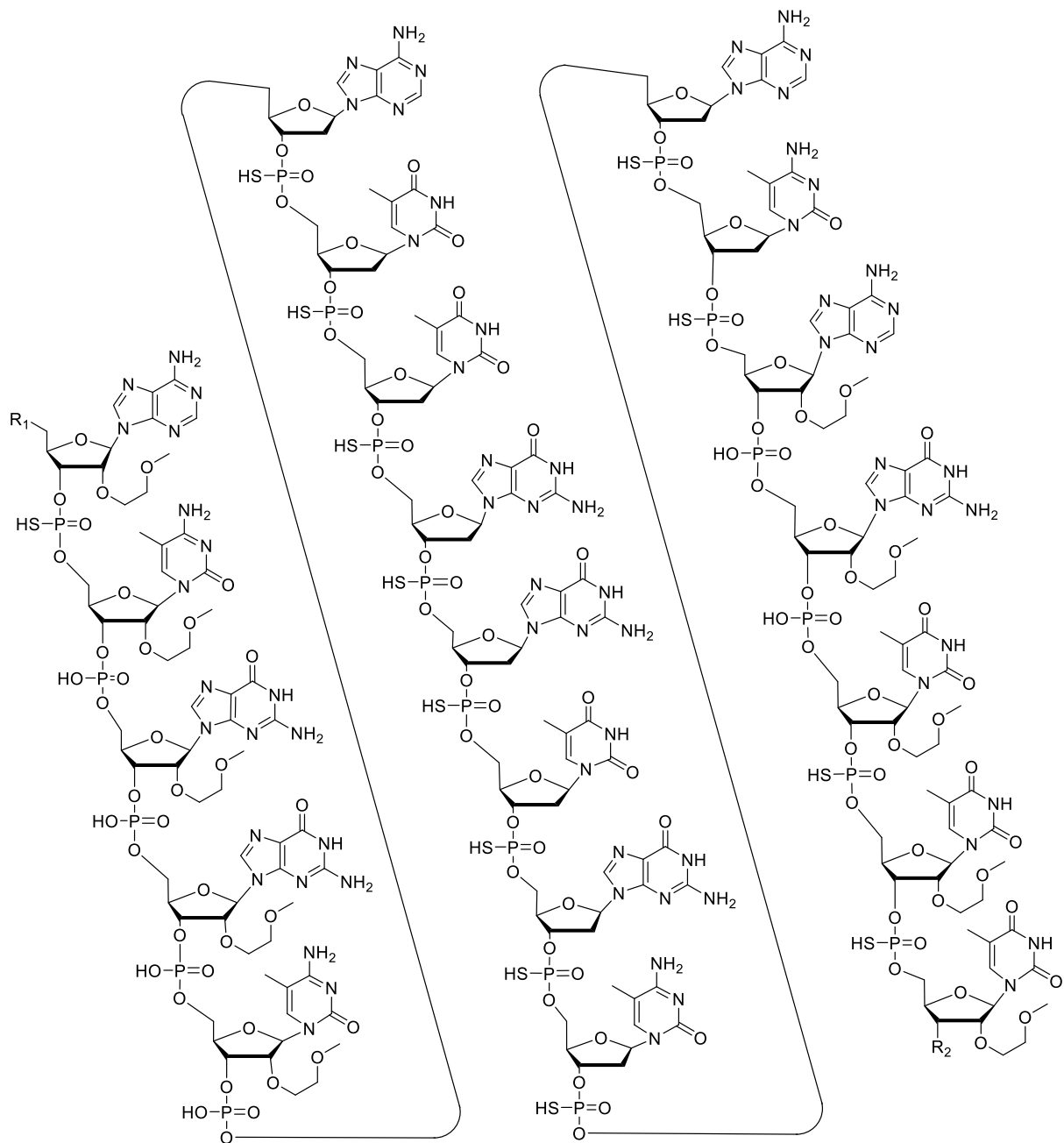
15 o una sal de esta.

Modalidad 2. Un compuesto oligomérico de acuerdo con la siguiente fórmula:



(SEQ ID NO: 3)

- 5 Modalidad 3. Un compuesto oligomérico que comprende un oligonucleótido modificado de acuerdo con la siguiente fórmula:



(SEQ ID NO:3),

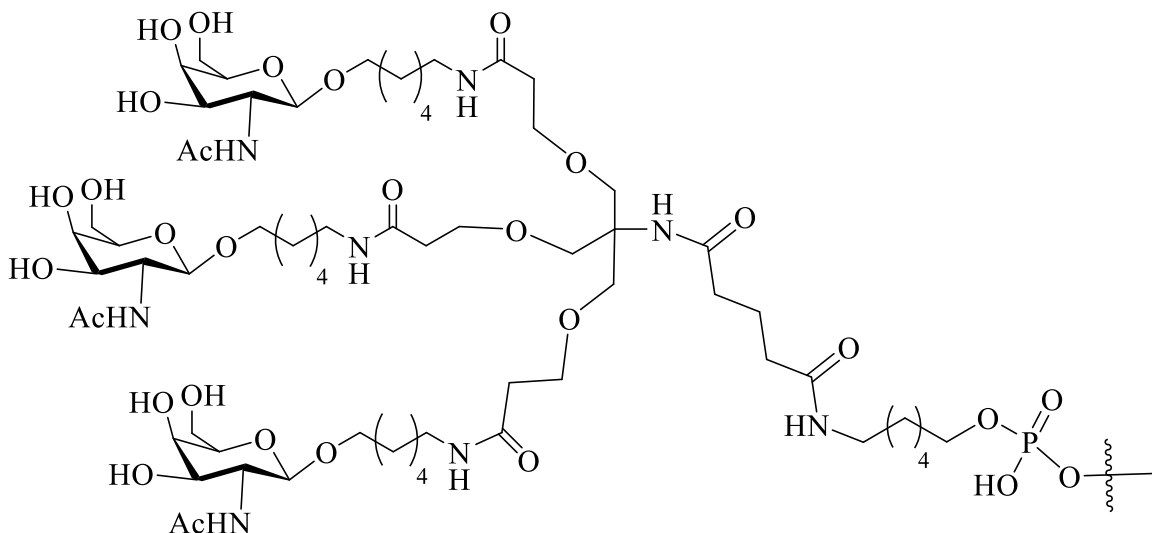
en donde uno de R₁ o R₂ es un grupo conjugado que comprende al menos uno, dos o tres ligandos GalNAc, y el otro de R₁ o R₂ es -OH;

5 o una sal de este.

Modalidad 4. Un compuesto oligomérico que comprende un oligonucleótido modificado de acuerdo con la siguiente fórmula:

(THA-GalNAc₃)o Aes mCeo Geo Geo mCeo Ads Tds Tds Gds Gds Tds Gds mCds Ads

mCds AeO Geo Tes Tes Te (SEQ ID NO: 3); en donde (THA-GalNAc3)o se representa mediante la siguiente estructura:



- 5 y donde,
- A = una nucleobase de adenina,
- mC = una nucleobase de 5-metil citosina,
- G = una nucleobase de guanina,
- T = una nucleobase de timina,
- 10 e = un resto de azúcar modificado 2'- MOE,
- d = un resto de azúcar 2'- desoxirribosilo,
- s = un enlace internucleósidos fosforotioato, y
- o = un enlace internucleósidos fosfodiéster;
- o una sal de este.

15 Modalidad 5. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 1, 3 o 5, que es una sal de sodio.

Modalidad 6. Una población enriquecida en forma quiral del compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-5 en donde la población se enriquece para compuestos oligoméricos que tienen un oligonucleótido modificado que comprende al menos un enlace internucleósidos fosforotioato particular que tiene una configuración estereoquímica particular.

20 Modalidad 7. La población enriquecida en forma quiral de la modalidad 6, en donde la población se enriquece para compuestos oligoméricos que tienen un oligonucleótido

modificado que comprende al menos un enlace internucleósidos fosforotioato particular que tiene la configuración (Sp).

5 Modalidad 8. La población enriquecida en forma quiral de la modalidad 6 o 7, en donde la población se enriquece para compuestos oligoméricos que tienen un oligonucleótido modificado que comprende al menos un enlace internucleósidos fosforotioato particular que tiene la configuración (Rp).

10 Modalidad 9. La población enriquecida en forma quiral de la modalidad 6, en donde la población se enriquece para compuestos oligoméricos que tienen un oligonucleótido modificado que tiene una configuración estereoquímica particular seleccionada en forma independiente en cada enlace internucleósidos fosforotioato.

Modalidad 10. La población enriquecida en forma quiral de la modalidad 9, en donde la población se encuentra enriquecida para compuestos oligoméricos que tienen un oligonucleótido modificado que tiene la configuración (Sp) en cada enlace internucleósidos fosforotioato.

15 Modalidad 11. La población enriquecida en forma quiral de la modalidad 9, en donde la población se encuentra enriquecida para compuestos oligoméricos que tienen un oligonucleótido modificado que tiene la configuración (Rp) en cada enlace internucleósidos fosforotioato.

20 Modalidad 12. La población enriquecida en forma quiral de la modalidad 6 o 9 en donde la población se enriquece para compuestos oligoméricos que tienen un oligonucleótido modificado que tiene al menos 3 enlaces internucleósidos fosforotioato contiguos en las configuraciones Sp, Sp y Rp, en la dirección de 5' a 3'.

25 Modalidad 13. Una población de compuestos oligoméricos que tienen un oligonucleótido modificado de cualquiera de las modalidades 1-5, en donde todos los enlaces internucleósidos fosforotioato del oligonucleótido modificado son estereoaleatorios.

Modalidad 14. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-5, la población enriquecida en forma quiral de cualquiera de las modalidades 6-12 o la población de la modalidad 13 y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

30 Modalidad 15. La composición farmacéutica de la modalidad 14, en donde el diluyente farmacéuticamente aceptable es una solución salina amortiguada con fosfato.

Modalidad 16. La composición farmacéutica de la modalidad 14, en donde la composición farmacéutica consiste o consiste esencialmente en el compuesto oligomérico y solución salina amortiguada con fosfato.

Modalidad 17. La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 14-16, en donde la concentración del compuesto oligomérico en el diluyente o portador farmacéuticamente aceptable se selecciona de:

a) 5 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 35 mg/ml, 40 mg/ml, 45 mg/ml, 50 mg/ml, 55 mg/ml, 60 mg/ml, 65 mg/ml, 70 mg/ml, 75 mg/ml, 80 mg/ml, 85 mg/ml, 90 mg/ml, 95 mg/ml, 100 mg/ml, 105 mg/ml, 110 mg/ml, 115 mg/ml, 120 mg/ml, 125 mg/ml, 130 mg/ml, 135 mg/ml, 140 mg/ml, 145 mg/ml, 150 mg/ml, 155 mg/ml, 160 mg/ml;

b) alrededor de 5 mg/ml, alrededor de 10 mg/ml, alrededor de 15 mg/ml, alrededor de 20 mg/ml, alrededor de 25 mg/ml, alrededor de 30 mg/ml, alrededor de 35 mg/ml, alrededor de 40 mg/ml, alrededor de 45 mg/ml, alrededor de 50 mg/ml, alrededor de 55 mg/ml, alrededor de 60 mg/ml, alrededor de 65 mg/ml, alrededor de 70 mg/ml, alrededor de 75 mg/ml, alrededor de 80 mg/ml, alrededor de 85 mg/ml, alrededor de 90 mg/ml, alrededor de 95 mg/ml, alrededor de 100 mg/ml, alrededor de 105 mg/ml, alrededor de 110 mg/ml, alrededor de 115 mg/ml, alrededor de 120 mg/ml, alrededor de 125 mg/ml, alrededor de 130 mg/ml, alrededor de 135 mg/ml, alrededor de 140 mg/ml, alrededor de 145 mg/ml, alrededor de 150 mg/ml, alrededor de 155 mg/ml, alrededor de 160 mg/ml; y

c) 20 mg/ml, 21 mg/ml, 22 mg/ml, 23 mg/ml, 24 mg/ml, 25 mg/ml, 26 mg/ml, 27 mg/ml, 28 mg/ml, 29 mg/ml, 30 mg/ml, 31 mg/ml, 32 mg/ml, 33 mg/ml, 34 mg/ml, 35 mg/ml, 36 mg/ml, 37 mg/ml, 38 mg/ml, 39 mg/ml, 40 mg/ml, 41 mg/ml, 42 mg/ml, 43 mg/ml, 44 mg/ml, 45 mg/ml, 46 mg/ml, 47 mg/ml, 48 mg/ml, 49 mg/ml, 50 mg/ml, 51 mg/ml, 52 mg/ml, 53 mg/ml, 54 mg/ml, 55 mg/ml, 56 mg/ml, 57 mg/ml, 58 mg/ml, 59 mg/ml, 60 mg/ml, 61 mg/ml, 62 mg/ml, 63 mg/ml, 64 mg/ml, 65 mg/ml, 66 mg/ml, 67 mg/ml, 68 mg/ml, 69 mg/ml, 70 mg/ml, 71 mg/ml, 72 mg/ml, 73 mg/ml, 74 mg/ml, 75 mg/ml, 76 mg/ml, 77 mg/ml, 78 mg/ml, 79 mg/ml, 80 mg/ml, 81 mg/ml, 82 mg/ml, 83 mg/ml, 84 mg/ml, 85 mg/ml, 86 mg/ml, 87 mg/ml, 88 mg/ml, 89 mg/ml, 90 mg/ml, 91 mg/ml, 92 mg/ml, 93 mg/ml, 94 mg/ml, 95 mg/ml, 96 mg/ml, 97 mg/ml, 98 mg/ml, 99 mg/ml, 100 mg/ml, 101 mg/ml, 102 mg/ml, 103 mg/ml, 104 mg/ml, 105 mg/ml, 106 mg/ml, 107 mg/ml, 108 mg/ml, 109 mg/ml, 110 mg/ml, 111 mg/ml, 112 mg/ml, 113 mg/ml, 114 mg/ml, 115 mg/ml, 116 mg/ml, 117 mg/ml, 118 mg/ml, 119 mg/ml, 120 mg/ml, 121 mg/ml, 122 mg/ml, 123 mg/ml,

124 mg/ml, 125 mg/ml, 126 mg/ml, 127 mg/ml, 128 mg/ml, 129 mg/ml, 130 mg/ml, 131 mg/ml, 132 mg/ml, 133 mg/ml, 134 mg/ml, 135 mg/ml, 136 mg/ml, 137 mg/ml, 138 mg/ml, 139 mg/ml, 140 mg/ml;

d) alrededor de 20 mg/ml, alrededor de 21 mg/ml, alrededor de 22 mg/ml, alrededor de
5 23 mg/ml, alrededor de 24 mg/ml, alrededor de 25 mg/ml, alrededor de 26 mg/ml, alrededor de
27 mg/ml, alrededor de 28 mg/ml, alrededor de 29 mg/ml, alrededor de 30 mg/ml, alrededor de
31 mg/ml, alrededor de 32 mg/ml, alrededor de 33 mg/ml, alrededor de 34 mg/ml, alrededor de
35 mg/ml, alrededor de 36 mg/ml, alrededor de 37 mg/ml, alrededor de 38 mg/ml, alrededor de
39 mg/ml, alrededor de 40 mg/ml, alrededor de 41 mg/ml, alrededor de 42 mg/ml, alrededor de
10 43 mg/ml, alrededor de 44 mg/ml, alrededor de 45 mg/ml, alrededor de 46 mg/ml, alrededor de
47 mg/ml, alrededor de 48 mg/ml, alrededor de 49 mg/ml, alrededor de 50 mg/ml, alrededor de
51 mg/ml, alrededor de 52 mg/ml, alrededor de 53 mg/ml, alrededor de 54 mg/ml, alrededor de
55 mg/ml, alrededor de 56 mg/ml, alrededor de 57 mg/ml, alrededor de 58 mg/ml, alrededor de
59 mg/ml, alrededor de 60 mg/ml, alrededor de 61 mg/ml, alrededor de 62 mg/ml, alrededor de
15 63 mg/ml, alrededor de 64 mg/ml, alrededor de 65 mg/ml, alrededor de 66 mg/ml, alrededor de
67 mg/ml, alrededor de 68 mg/ml, alrededor de 69 mg/ml, alrededor de 70 mg/ml, alrededor de
71 mg/ml, alrededor de 72 mg/ml, alrededor de 73 mg/ml, alrededor de 74 mg/ml, alrededor de
75 mg/ml, alrededor de 76 mg/ml, alrededor de 77 mg/ml, alrededor de 78 mg/ml, alrededor de
79 mg/ml, alrededor de 80 mg/ml, alrededor de 81 mg/ml, alrededor de 82 mg/ml, alrededor de
20 83 mg/ml, alrededor de 84 mg/ml, alrededor de 85 mg/ml, alrededor de 86 mg/ml, alrededor de
87 mg/ml, alrededor de 88 mg/ml, alrededor de 89 mg/ml, alrededor de 90 mg/ml, alrededor de
91 mg/ml, alrededor de 92 mg/ml, alrededor de 93 mg/ml, alrededor de 94 mg/ml, alrededor de
95 mg/ml, alrededor de 96 mg/ml, alrededor de 97 mg/ml, alrededor de 98 mg/ml, alrededor de
99 mg/ml, alrededor de 100 mg/ml, alrededor de 101 mg/ml, alrededor de 102 mg/ml,
25 alrededor de 103 mg/ml, alrededor de 104 mg/ml, alrededor de 105 mg/ml, alrededor de 106
mg/ml, alrededor de 107 mg/ml, alrededor de 108 mg/ml, alrededor de 109 mg/ml, alrededor
de 110 mg/ml, alrededor de 111 mg/ml, alrededor de 112 mg/ml, alrededor de 113 mg/ml,
alrededor de 114 mg/ml, alrededor de 115 mg/ml, alrededor de 116 mg/ml, alrededor de 117
mg/ml, alrededor de 118 mg/ml, alrededor de 119 mg/ml, alrededor de 120 mg/ml, alrededor
30 de 121 mg/ml, alrededor de 122 mg/ml, alrededor de 123 mg/ml, alrededor de 124 mg/ml,
alrededor de 125 mg/ml, alrededor de 126 mg/ml, alrededor de 127 mg/ml, alrededor de 128

mg/ml, alrededor de 129 mg/ml, alrededor de 130 mg/ml, alrededor de 131 mg/ml, alrededor de 132 mg/ml, alrededor de 133 mg/ml, alrededor de 134 mg/ml, alrededor de 135 mg/ml, alrededor de 136 mg/ml, alrededor de 137 mg/ml, alrededor de 138 mg/ml, alrededor de 139 mg/ml y alrededor de 140 mg/ml.

- 5 Modalidad 18. La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 14-16, en donde la concentración del compuesto oligomérico en el diluyente o portador farmacéuticamente aceptable se selecciona de 20 mg/ml a 180 mg/ml, 20 mg/ml a 170 mg, 20 mg/ml a 160 mg/ml, 20 mg/ml a 150 mg/ml, 20 mg/ml a 140 mg/ml, 20 mg/ml a 130 mg/ml, 20 mg/ml a 120 mg/ml, 20 mg/ml a 110 mg/ml, 20 mg/ml a 100 mg/ml, 20 mg/ml a 90 mg/ml, 20
- 10 mg/ml a 80 mg/ml, 20 mg/ml a 70 mg/ml, 20 mg/ml a 60 mg/ml, 20 mg/ml a 50 mg/ml, 20 mg/ml a 40 mg/ml, 20 mg/ml a 30 mg/ml, 30 mg/ml a 180 mg/ml, 30 mg/ml a 170 mg, 30 mg/ml a 160 mg/ml, 30 mg/ml a 150 mg/ml, 30 mg/ml a 140 mg/ml, 30 mg/ml a 130 mg/ml, 30 mg/ml a 120 mg/ml, 30 mg/ml a 110 mg/ml, 30 mg/ml a 100 mg/ml, 30 mg/ml a 90 mg/ml, 30 mg/ml a 80 mg/ml, 30 mg/ml a 70 mg/ml, 30 mg/ml a 60 mg/ml, 30 mg/ml a 50 mg/ml, 30
- 15 mg/ml a 40 mg/ml, 40 mg/ml a 180 mg/ml, 40 mg/ml a 170 mg, 40 mg/ml a 160 mg/ml, 40 mg/ml a 150 mg/ml, 40 mg/ml a 140 mg/ml, 40 mg/ml a 130 mg/ml, 40 mg/ml a 120 mg/ml, 40 mg/ml a 110 mg/ml, 40 mg/ml a 100 mg/ml, 40 mg/ml a 90 mg/ml, 40 mg/ml a 80 mg/ml, 40 mg/ml a 70 mg/ml, 40 mg/ml a 60 mg/ml, 40 mg/ml a 50 mg/ml, 50 mg/ml a 180 mg/ml, 50 mg/ml a 170 mg, 50 mg/ml a 160 mg/ml, 50 mg/ml a 150 mg/ml, 50 mg/ml a 140 mg/ml, 50
- 20 mg/ml a 130 mg/ml, 50 mg/ml a 120 mg/ml, 50 mg/ml a 110 mg/ml, 50 mg/ml a 100 mg/ml, 50 mg/ml a 90 mg/ml, 50 mg/ml a 80 mg/ml, 50 mg/ml a 70 mg/ml, 50 mg/ml a 60 mg/ml, 60 mg/ml a 180 mg/ml, 60 mg/ml a 170 mg, 60 mg/ml a 160 mg/ml, 60 mg/ml a 150 mg/ml, 60 mg/ml a 140 mg/ml, 60 mg/ml a 130 mg/ml, 60 mg/ml a 120 mg/ml, 60 mg/ml a 110 mg/ml, 60 mg/ml a 100 mg/ml, 60 mg/ml a 90 mg/ml, 60 mg/ml a 80 mg/ml, 60 mg/ml a 70 mg/ml, 70
- 25 mg/ml a 180 mg/ml, 70 mg/ml a 170 mg, 70 mg/ml a 160 mg/ml, 70 mg/ml a 150 mg/ml, 70 mg/ml a 140 mg/ml, 70 mg/ml a 130 mg/ml, 70 mg/ml a 120 mg/ml, 70 mg/ml a 110 mg/ml, 70 mg/ml a 100 mg/ml, 70 mg/ml a 90 mg/ml, 70 mg/ml a 80 mg/ml, 80 mg/ml a 180 mg/ml, 80 mg/ml a 170 mg, 80 mg/ml a 160 mg/ml, 80 mg/ml a 150 mg/ml, 80 mg/ml a 140 mg/ml, 80 mg/ml a 130 mg/ml, 80 mg/ml a 120 mg/ml, 80 mg/ml a 110 mg/ml, 80 mg/ml a 100 mg/ml, 80
- 30 mg/ml a 90 mg/ml, 90 mg/ml a 180 mg/ml, 90 mg/ml a 170 mg, 90 mg/ml a 160 mg/ml, 90 mg/ml a 150 mg/ml, 90 mg/ml a 140 mg/ml, 90 mg/ml a 130 mg/ml, 90 mg/ml a 120 mg/ml, 90

mg/ml a 110 mg/ml, 90 mg/ml a 100 mg/ml, 100 mg/ml a 180 mg/ml, 100 mg/ml a 170 mg, 100 mg/ml a 160 mg/ml, 100 mg/ml a 150 mg/ml, 100 mg/ml a 140 mg/ml, 100 mg/ml a 130 mg/ml, 100 mg/ml a 120 mg/ml, 100 mg/ml a 110 mg/ml, 110 mg/ml a 180 mg/ml, 110 mg/ml a 170 mg, 110 mg/ml a 160 mg/ml, 110 mg/ml a 150 mg/ml, 110 mg/ml a 140 mg/ml, 110 mg/ml a 130 mg/ml, 110 mg/ml a 120 mg/ml, 120 mg/ml a 180 mg/ml, 120 mg/ml a 170 mg, 120 mg/ml a 160 mg/ml, 120 mg/ml a 150 mg/ml, 120 mg/ml a 140 mg/ml, 120 mg/ml a 130 mg/ml, 130 mg/ml a 180 mg/ml, 130 mg/ml a 170 mg, 130 mg/ml a 160 mg/ml, 130 mg/ml a 150 mg/ml, 130 mg/ml a 140 mg/ml, 140 mg/ml a 180 mg/ml, 140 mg/ml a 170 mg/ml, 140 mg/ml a 160 mg/ml, 140 mg/ml a 150 mg/ml, 150 mg/ml a 180 mg/ml, 150 mg/ml a 170 mg/ml, 150 mg/ml a 160 mg/ml, 160 mg/ml a 180 mg/ml, 160 mg/ml a 170 mg/ml y 170 mg/ml a 180 mg/ml.

Modalidad 19. La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 14-18, en donde la composición farmacéutica se encuentra en forma de una unidad de dosificación.

Modalidad 20. La composición farmacéutica de la modalidad 19, en donde el compuesto oligomérico se encuentra presente en la unidad de dosificación en una cantidad seleccionada de:

a) 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, 200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290 mg, 295 mg, 300 mg;

b) alrededor de 5 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 15 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 25 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 35 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 45 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 55 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 65 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 75 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 85 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 95 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 105 mg, alrededor de 110 mg, alrededor de 115 mg, alrededor de 120 mg, alrededor de 125 mg, alrededor de 130 mg, alrededor de 135 mg, alrededor de 140 mg, alrededor de 145 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 155 mg, alrededor de 160 mg, alrededor de 165 mg, alrededor de 170 mg, alrededor de 175 mg, alrededor de 180 mg, alrededor de 185 mg, alrededor de 190 mg, alrededor de 195 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 205 mg, alrededor de 210 mg,

alrededor de 215 mg, alrededor de 220 mg, alrededor de 225 mg, alrededor de 230 mg, alrededor de 235 mg, alrededor de 240 mg, alrededor de 245 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 255 mg, alrededor de 260 mg, alrededor de 265 mg, alrededor de 270 mg, alrededor de 275 mg, alrededor de 280 mg, alrededor de 285 mg, alrededor de 290 mg, alrededor de 295 mg, alrededor de 300 mg;

c) 20 mg, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49 mg, 50 mg, 51 mg, 52 mg, 53 mg, 54 mg, 55 mg, 56 mg, 57 mg, 58 mg, 59 mg, 60 mg, 61 mg, 62 mg, 63 mg, 64 mg, 65 mg, 66 mg, 67 mg, 68 mg, 69 mg, 70 mg, 71 mg, 72 mg, 73 mg, 74 mg, 75 mg, 76 mg, 77 mg, 78 mg, 79 mg, 80 mg, 81 mg, 82 mg, 83 mg, 84 mg, 85 mg, 86 mg, 87 mg, 88 mg, 89 mg, 90 mg, 91 mg, 92 mg, 93 mg, 94 mg, 95 mg, 96 mg, 97 mg, 98 mg, 99 mg, 100 mg, 101 mg, 102 mg, 103 mg, 104 mg, 105 mg, 106 mg, 107 mg, 108 mg, 109 mg, 110 mg, 111 mg, 112 mg, 113 mg, 114 mg, 115 mg, 116 mg, 117 mg, 118 mg, 119 mg, 120 mg, 121 mg, 122 mg, 123 mg, 124 mg, 125 mg, 126 mg, 127 mg, 128 mg, 129 mg, 130 mg, 131 mg, 132 mg, 133 mg, 134 mg, 135 mg, 136 mg, 137 mg, 138 mg, 139 mg, 140 mg;

d) alrededor de 20 mg, alrededor de 21 mg, alrededor de 22 mg, alrededor de 23 mg, alrededor de 24 mg, alrededor de 25 mg, alrededor de 26 mg, alrededor de 27 mg, alrededor de 28 mg, alrededor de 29 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 31 mg, alrededor de 32 mg, alrededor de 33 mg, alrededor de 34 mg, alrededor de 35 mg, alrededor de 36 mg, alrededor de 37 mg, alrededor de 38 mg, alrededor de 39 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 41 mg, alrededor de 42 mg, alrededor de 43 mg, alrededor de 44 mg, alrededor de 45 mg, alrededor de 46 mg, alrededor de 47 mg, alrededor de 48 mg, alrededor de 49 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 51 mg, alrededor de 52 mg, alrededor de 53 mg, alrededor de 54 mg, alrededor de 55 mg, alrededor de 56 mg, alrededor de 57 mg, alrededor de 58 mg, alrededor de 59 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 61 mg, alrededor de 62 mg, alrededor de 63 mg, alrededor de 64 mg, alrededor de 65 mg, alrededor de 66 mg, alrededor de 67 mg, alrededor de 68 mg, alrededor de 69 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 71 mg, alrededor de 72 mg, alrededor de 73 mg, alrededor de 74 mg, alrededor de 75 mg, alrededor de 76 mg, alrededor de 77 mg, alrededor de 78 mg, alrededor de 79 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 81 mg, alrededor de 82 mg, alrededor de 83 mg, alrededor de 84 mg, alrededor de 85 mg, alrededor de 86 mg,

alrededor de 87 mg, alrededor de 88 mg, alrededor de 89 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 91 mg, alrededor de 92 mg, alrededor de 93 mg, alrededor de 94 mg, alrededor de 95 mg, alrededor de 96 mg, alrededor de 97 mg, alrededor de 98 mg, alrededor de 99 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 101 mg, alrededor de 102 mg, alrededor de 103 mg, alrededor de 104 mg, alrededor de 105 mg, alrededor de 106 mg, alrededor de 107 mg, alrededor de 108 mg, alrededor de 109 mg, alrededor de 110 mg, alrededor de 111 mg, alrededor de 112 mg, alrededor de 113 mg, alrededor de 114 mg, alrededor de 115 mg, alrededor de 116 mg, alrededor de 117 mg, alrededor de 118 mg, alrededor de 119 mg, alrededor de 120 mg, alrededor de 121 mg, alrededor de 122 mg, alrededor de 123 mg, alrededor de 124 mg, alrededor de 125 mg, alrededor de 126 mg, alrededor de 127 mg, alrededor de 128 mg, alrededor de 129 mg, alrededor de 130 mg, alrededor de 131 mg, alrededor de 132 mg, alrededor de 133 mg, alrededor de 134 mg, alrededor de 135 mg, alrededor de 136 mg, alrededor de 137 mg, alrededor de 138 mg, alrededor de 139 mg, alrededor de 140 mg;

e) 75,0 mg, 75,1 mg, 75,2 mg, 75,3 mg, 75,4 mg, 75,5 mg, 75,6 mg, 75,7 mg, 75,8 mg, 75,9 mg, 76,0 mg, 76,1 mg, 76,2 mg, 76,3 mg, 76,4 mg, 76,5 mg, 76,6 mg, 76,7 mg, 76,8 mg, 76,9 mg, 77,0 mg, 77,1 mg, 77,2 mg, 77,3 mg, 77,4 mg, 77,5 mg, 77,6 mg, 77,7 mg, 77,8 mg, 77,9 mg, 78,0 mg, 78,1 mg, 78,2 mg, 78,3 mg, 78,4 mg, 78,5 mg, 78,6 mg, 78,7 mg, 78,8 mg, 78,9 mg, 79,0 mg, 79,1 mg, 79,2 mg, 79,3 mg, 79,4 mg, 79,5 mg, 79,6 mg, 79,7 mg, 79,8 mg, 79,9 mg, 80,0 mg, 80,1 mg, 80,2 mg, 80,3 mg, 80,4 mg, 80,5 mg, 80,6 mg, 80,7 mg, 80,8 mg, 80,9 mg, 81,0 mg, 81,1 mg, 81,2 mg, 81,3 mg, 81,4 mg, 81,5 mg, 81,6 mg, 81,7 mg, 81,8 mg, 81,9 mg, 82,0 mg, 82,1 mg, 82,2 mg, 82,3 mg, 82,4 mg, 82,5 mg, 82,6 mg, 82,7 mg, 82,8 mg, 82,9 mg, 83,0 mg, 83,1 mg, 83,2 mg, 83,3 mg, 83,4 mg, 83,5 mg, 83,6 mg, 83,7 mg, 83,8 mg, 83,9 mg, 84,0 mg, 84,1 mg, 84,2 mg, 84,3 mg, 84,4 mg, 84,5 mg, 84,6 mg, 84,7 mg, 84,8 mg, 84,9 mg, 85,0 mg; y

f) alrededor de 75,0 mg, alrededor de 75,1 mg, alrededor de 75,2 mg, alrededor de 75,3 mg, alrededor de 75,4 mg, alrededor de 75,5 mg, alrededor de 75,6 mg, alrededor de 75,7 mg, alrededor de 75,8 mg, alrededor de 75,9 mg, alrededor de 76,0 mg, alrededor de 76,1 mg, alrededor de 76,2 mg, alrededor de 76,3 mg, alrededor de 76,4 mg, alrededor de 76,5 mg, alrededor de 76,6 mg, alrededor de 76,6 mg, alrededor de 76,7 mg, alrededor de 76,8 mg, alrededor de 76,9 mg, alrededor de 77,0 mg, alrededor de 77,1 mg, alrededor de 77,2 mg, alrededor de 77,3 mg, alrededor de 77,4 mg, alrededor de 77,5 mg, alrededor de 77,6 mg,

alrededor de 77,7 mg, alrededor de 77,8 mg, alrededor de 77,9 mg, alrededor de 78,0 mg, alrededor de 78,1 mg, alrededor de 78,2 mg, alrededor de 78,3 mg, alrededor de 78,4 mg, alrededor de 78,5 mg, alrededor de 78,6 mg, alrededor de 78,7 mg, alrededor de 78,8 mg, alrededor de 78,9 mg, alrededor de 79,0 mg, alrededor de 79,1 mg, alrededor de 79,2 mg, alrededor de 79,3 mg, alrededor de 79,4 mg, alrededor de 79,5 mg, alrededor de 79,6 mg, alrededor de 79,7 mg, alrededor de 79,8 mg, alrededor de 79,9 mg, alrededor de 80,0 mg, alrededor de 80,1 mg, alrededor de 80,2 mg, alrededor de 80,3 mg, alrededor de 80,4 mg, alrededor de 80,5 mg, alrededor de 80,6 mg, alrededor de 80,7 mg, alrededor de 80,8 mg, alrededor de 80,9 mg, alrededor de 81,0 mg, alrededor de 81,1 mg, alrededor de 81,2 mg, alrededor de 81,3 mg, alrededor de 81,4 mg, alrededor de 81,5 mg, alrededor de 81,6 mg, alrededor de 81,7 mg, alrededor de 81,8 mg, alrededor de 81,9 mg, alrededor de 82,0 mg, alrededor de 82,1 mg, alrededor de 82,2 mg, alrededor de 82,3 mg, alrededor de 82,4 mg, alrededor de 82,5 mg, alrededor de 82,6 mg, alrededor de 82,7 mg, alrededor de 82,8 mg, alrededor de 82,9 mg, alrededor de 83,0 mg, alrededor de 83,1 mg, alrededor de 83,2 mg, alrededor de 83,3 mg, alrededor de 83,4 mg, alrededor de 83,5 mg, alrededor de 83,6 mg, alrededor de 83,7 mg, alrededor de 83,8 mg, alrededor de 83,9 mg, alrededor de 84,0 mg, alrededor de 84,1 mg, alrededor de 84,2 mg, alrededor de 84,3 mg, alrededor de 84,4 mg, alrededor de 84,5 mg, alrededor de 84,6 mg, alrededor de 84,7 mg, alrededor de 84,8 mg, alrededor de 84,9 mg y alrededor de 85,0 mg.

Modalidad 21. La composición farmacéutica de la modalidad 17, en donde el compuesto oligomérico se encuentra presente en la unidad de dosificación en una cantidad seleccionada de: menos de alrededor de 300 mg, menos de alrededor de 295 mg, menos de alrededor de 290 mg, menos de alrededor de 285 mg, menos de alrededor de 280 mg, menos de alrededor de 275 mg, menos de alrededor de 270 mg, menos de alrededor de 265 mg, menos de alrededor de 260 mg, menos de alrededor de 255 mg, menos de alrededor de 250 mg, menos de alrededor de 245 mg, menos de alrededor de 240 mg, menos de alrededor de 235 mg, menos de alrededor de 230 mg, menos de alrededor de 225 mg, menos de alrededor de 220 mg, menos de alrededor de 215 mg, menos de alrededor de 210 mg, menos de alrededor de 205 mg, menos de alrededor de 200 mg, menos de alrededor de 195 mg, menos de alrededor de 190 mg, menos de alrededor de 185 mg, menos de alrededor de 180 mg, menos de alrededor de 175 mg, menos de alrededor de 170 mg, menos de alrededor de 165

mg, menos de alrededor de 160 mg, menos de alrededor de 150 mg, menos de alrededor de 145 mg, menos de alrededor de 140 mg, menos de alrededor de 135 mg, menos de alrededor de 130 mg, menos de alrededor de 125 mg, menos de alrededor de 120 mg, menos de alrededor de 115 mg, menos de alrededor de 110 mg, menos de alrededor de 105 mg, menos de alrededor de 100 mg, menos de alrededor de 95 mg, menos de alrededor de 90 mg, menos de alrededor de 85 mg, menos de alrededor de 80 mg, menos de alrededor de 75 mg, menos de alrededor de 70 mg, menos de alrededor de 65 mg, menos de alrededor de 60 mg, menos de alrededor de 55 mg, menos de alrededor de 50 mg, menos de alrededor de 45 mg, menos de alrededor de 40 mg, menos de alrededor de 35 mg, menos de alrededor de 30 mg, menos de alrededor de 25 mg y menos de alrededor de 20 mg.

Modalidad 22. La composición farmacéutica de la modalidad 19, en donde el compuesto oligomérico se encuentra presente en la unidad de dosificación en una cantidad seleccionada de:

a) 10 mg a 140 mg, de 10 mg a 130 mg, de 10 mg a 120 mg, de 10 mg a 110 mg, de 10 mg a 100 mg, de 10 mg a 90 mg, de 10 mg a 80 mg, de 10 mg a 70 mg, de 10 mg a 60 mg, de 10 mg a 50 mg, de 10 mg a 40 mg, de 10 mg a 30 mg, de 10 mg a 20 mg, de 20 mg a 140 mg, de 20 mg a 130 mg, de 20 mg a 120 mg, de 20 mg a 110 mg, de 20 mg a 100 mg, de 20 mg a 90 mg, de 20 mg a 80 mg, de 20 mg a 70 mg, de 20 mg a 60 mg, de 20 mg a 50 mg, de 20 mg a 40 mg, de 20 mg a 30 mg, de 30 mg a 140 mg, de 30 mg a 130 mg, de 30 mg a 120 mg, de 30 mg a 110 mg, de 30 mg a 100 mg, de 30 mg a 90 mg, de 30 mg a 80mg, de 30 mg a 70 mg, de 30 mg a 60 mg, de 30 mg a 50 mg, de 30 mg a 40 mg, de 40 mg a 140 mg, de 40 mg a 130 mg, de 40 mg a 120 mg, de 40 mg a 110 mg, de 40 mg a 100 mg, de 40 mg a 90 mg, de 40 mg a 80 mg, de 40 mg a 70 mg, de 40 mg a 60 mg, de 40 mg a 50 mg, de 50 mg a 140 mg, de 50 mg a 130 mg, de 50 mg a 120 mg, de 50 mg a 110 mg, de 50 mg a 100 mg, de 50 mg a 90 mg, de 50 mg a 80 mg, de 50 mg a 70 mg, de 50 mg a 60 mg, de 60 mg a 140 mg, de 60 mg a 130 mg, de 60 mg a 120 mg, de 60 mg a 110 mg, de 60 mg a 100 mg, de 60 mg a 90 mg, de 60 mg a 80 mg, de 60 mg a 70 mg, de 70 mg a 140 mg, de 70 mg a 130 mg, de 70 mg a 120 mg, de 70 mg a 110 mg, de 70 mg a 100 mg, de 70 mg a 90 mg, de 70 mg a 80 mg, de 80 mg a 140 mg, de 80 mg a 130 mg, de 80 mg a 120 mg, de 80 mg a 110 mg, de 80 mg a 100 mg, de 80 mg a 90 mg, de 90 mg a 140 mg, de 90 mg a 130 mg, de 90 mg a 120 mg, de 90 mg a 110mg, de 90 mg a 100 mg, de 100 mg a 140 mg, de 100 mg a 130 mg, de 100 mg a

120 mg, de 100 mg a 110 mg, de 110 mg a 140 mg, de 110 mg a 130 mg, de 110 mg a 120 mg, de 120 mg a 140 mg, de 120 mg a 130 mg, de 130 mg a 140 mg, de 65 mg a 95 mg, de 65 mg a 90 mg, de 65 mg a 85 mg de 65 mg a 80 mg, de 65 mg a 75 mg, de 65 mg a 70 mg, de 70 mg a 95 mg, de 70 mg a 85 mg, de 70 mg a 75 mg, de 75 mg a 100 mg, de 75 mg a 95 mg, de 75 mg a 90 mg, de 75 mg a 85 mg, de 75 mg a 80 mg, de 80 mg a 95 mg, de 80 mg a 85 mg, de 85 mg a 100 mg, de 85 mg a 90 mg, de 90 mg a 95 mg, de 95 mg a 100 mg, de 80 mg a 89 mg, de 80 mg a 88 mg, de 80 mg a 87 mg, de 80 mg a 86 mg, de 80 mg a 84 mg, de 80 mg a 83 mg, de 80 mg a 82 mg, de 80 mg a 81 mg, de 81 mg a 90 mg, de 82 mg a 89 mg, de 82 mg a 88 mg, de 82 mg a 87 mg, de 82 mg a 86 mg, de 82 mg a 85 mg, de 82 mg a 84 mg, de 82 mg a 83 mg, de 83 mg a 90 mg, de 83 mg a 89 mg, de 83 mg a 88 mg, de 83 mg a 87 mg, de 83 mg a 86 mg, de 83 mg a 85 mg, de 83 mg a 84 mg, de 84 mg a 90 mg, de 84 mg a 89 mg, de 84 mg a 88 mg, de 84 mg a 87 mg, de 84 mg a 86 mg, de 84 mg a 85 mg, de 85 mg a 89 mg, de 85 mg a 88 mg, de 85 mg a 87 mg, de 85 mg a 86 mg, de 86 mg a 90 mg, de 86 mg a 89 mg, de 86 mg a 88 mg, de 86 mg a 87 mg, de 87 mg a 90 mg, de 87 mg a 89 mg, de 87 mg a 88 mg, de 88 mg a 90 mg, de 88 mg a 89 mg, de 89 mg a 90 mg; y

b) menos de alrededor de 300 mg, menos de alrededor de 295 mg, menos de alrededor de 290 mg, menos de alrededor de 285 mg, menos de alrededor de 280 mg, menos de alrededor de 275 mg, menos de 270 mg, menos de 265 mg, menos de alrededor de 260 mg, menos de 255 mg, menos de alrededor de 250 mg, menos de alrededor de 245 mg, menos de alrededor de 240 mg, menos de alrededor de 235 mg, menos de alrededor de 230 mg, menos de alrededor de 225 mg, menos de alrededor de 220 mg, menos de alrededor de 215 mg, menos de alrededor de 210 mg, menos de alrededor de 205 mg, menos de alrededor de 200 mg, menos de alrededor de 195 mg, menos de alrededor de 190 mg, menos de alrededor de 185 mg, menos de alrededor de 180 mg, menos de alrededor de 175 mg, menos de alrededor de 170 mg, menos de alrededor de 165 mg, menos de alrededor de 160 mg, menos de alrededor de 150 mg, menos de alrededor de 145 mg, menos de alrededor de 140 mg, menos de alrededor de 135 mg, menos de alrededor de 130 mg, menos de alrededor de 125 mg, menos de alrededor de 120 mg, menos de alrededor de 115 mg, menos de alrededor de 110 mg, menos de alrededor de 105 mg, menos de alrededor de 100 mg, menos de alrededor de 95 mg, menos de alrededor de 90 mg, menos de alrededor de 85 mg, menos de alrededor de 80 mg, menos de alrededor de 75 mg, menos de alrededor de 70 mg, menos de alrededor de

65 mg, menos de alrededor de 60 mg, menos de alrededor de 55 mg, menos de alrededor de 50 mg, menos de alrededor de 45 mg, menos de alrededor de 40 mg, menos de alrededor de 35 mg, menos de alrededor de 30 mg, menos de alrededor de 25 mg y menos de alrededor de 20 mg.

- 5 Modalidad 23. La composición farmacéutica de la modalidad 19, en donde el compuesto oligomérico se encuentra presente en la unidad de dosificación en una cantidad seleccionada de:

10 a) al menos alrededor de 10 mg, al menos alrededor de 15 mg, al menos alrededor de 20 mg, al menos alrededor de 25 mg, al menos alrededor de 30 mg, al menos alrededor de 35 mg, al menos alrededor de 40 mg, al menos alrededor de 45 mg, al menos alrededor de 50 mg, al menos alrededor de 55 mg, al menos alrededor de 60 mg, al menos alrededor de 65 mg, al menos alrededor de 70 mg, al menos alrededor de 75 mg, al menos alrededor de 80 mg, al menos alrededor de 85 mg, al menos alrededor de 90 mg, al menos alrededor de 95 mg, al menos alrededor de 100 mg, al menos alrededor de 105 mg, al menos alrededor de 115 mg, al menos alrededor de 120 mg, al menos alrededor de 125 mg, al menos alrededor de 130 mg, al menos alrededor de 135 mg, al menos alrededor de 140 mg, al menos alrededor de 145 mg, al menos alrededor de 150 mg; y

15 b) al menos 10 mg, al menos 15 mg, al menos 20 mg, al menos 25 mg, al menos 30 mg, al menos 35 mg, al menos 40 mg, al menos 45 mg, al menos 50 mg, al menos 55 mg, al menos 60 mg, al menos 65 mg, al menos 70 mg, al menos 75 mg, al menos 80 mg, al menos 85 mg, al menos 90 mg, al menos 95 mg, al menos alrededor de 100 mg, al menos 105 mg, al menos 115 mg, al menos 120 mg, al menos 125 mg, al menos 130 mg, al menos 135 mg, al menos 140 mg, al menos 145 mg y al menos 150 mg.

- 20 Modalidad 24. La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 19-23, en donde la unidad de dosificación tiene un volumen seleccionado de:

25 a) 0,1 ml a 1,5 ml, 0,1 ml a 1,4 ml, 0,1 ml a 1,3 ml, 0,1 ml a 1,2 ml, 0,1 ml a 1,1 ml, 0,1 ml a 1,0 ml, 0,1 ml a 0,9 ml, 0,1 ml a 0,8 ml, 0,1 ml a 0,7 ml, 0,1 ml a 0,6 ml, 0,1 ml a 0,5 ml, 0,1 ml a 0,4 ml, 0,1 ml a 0,3 ml, 0,1 ml a 0,2 ml, 0,2 ml a 1,5 ml, 0,2 ml a 1,4 ml, 0,2 ml a 1,3 ml, 0,2 ml a 1,2 ml, 0,2 ml a 1,1 ml, 0,2 ml a 1,0 ml, 0,2 ml a 0,9 ml, 0,2 ml a 0,8 ml, 0,2 ml a 0,7 ml, 0,2 ml a 0,6 ml, 0,2 ml a 0,5 ml, 0,2 ml a 0,4 ml, 0,2 ml a 0,3 ml, 0,3 ml a 1,5 ml, 0,3 ml a 1,4 ml, 0,3 ml a 1,3 ml, 0,3 ml a 1,2 ml, 0,3 ml a 1,1 ml, 0,3 ml a 1,0 ml, 0,3 ml a 0,9 ml, 0,3

ml a 0,8 ml, 0,3 ml a 0,7 ml, 0,3 ml a 0,6 ml, 0,3 ml a 0,5 ml, 0,3 ml a 0,4 ml, 0,4 ml a 1,5 ml, 0,4 ml a 1,4 ml, 0,4 ml a 1,3 ml, 0,4 ml a 1,2 ml, 0,4 ml a 1,1 ml, 0,4 ml a 1,0 ml, 0,4 ml a 0,9 ml, 0,4 ml a 0,8 ml, 0,4 ml a 0,7 ml, 0,4 ml a 0,6 ml, 0,4 ml a 0,5 ml, 0,5 ml a 1,5 ml, 0,5 ml a 1,4 ml, 0,5 ml a 1,3 ml, 0,5 ml a 1,2 ml, 0,5 ml a 1,1 ml, 0,5 ml a 1,0 ml, 0,5 ml a 0,9 ml, 0,5 ml a 0,8 ml, 0,5 ml a 0,7 ml, 0,5 ml a 0,6 ml, 0,6 ml a 1,5 ml, 0,6 ml a 1,4 ml, 0,6 ml a 1,3 ml, 0,6 ml a 1,2 ml, 0,6 ml a 1,1 ml, 0,6 ml a 1,0 ml, 0,6 ml a 0,9 ml, 0,6 ml a 0,8 ml, 0,6 ml a 0,7 ml, 0,7 ml, a 1,5 ml, 0,7 ml a 1,4 ml, 0,7 ml a 1,3 ml, 0,7 ml a 1,2 ml, 0,7 ml a 1,1 ml, 0,7 ml a 1,0 ml, 0,7 ml a 0,9 ml, 0,7 ml a 0,8 ml, 0,8 ml a 1,5 ml, 0,8 ml a 1,4 ml, 0,8 ml a 1,3 ml, 0,8 ml a 1,2 ml, 0,8 ml a 1,1 ml, 0,8 ml a 1,0 ml. 0,8 ml a 0,9 ml, 0,9 ml, a 1,5 ml, 0,9 ml a 1,4 ml, 0,9 ml a 1,3 ml, 0,9 ml a 1,2 ml, 0,9 ml, a 1,1 ml, 0,9 ml a 1,0 ml, 1,0 ml a 1,5 ml, 1,0 ml a 1,4 ml, 1,0 ml a 1,3 ml, 1,0 ml a 1,2 ml, 1,0 ml a 1,1 ml, 1,1 ml a 1,5 ml, 1,1 ml a 1,4 ml, 1,1 ml a 1,3 ml, 1,1 ml a 1,2 ml, 1,2 ml a 1,5 ml, 1,2 ml a 1,4 ml, 1,2 ml a 1,3 ml, 1,3 ml a 1,5 ml, 1,3 ml a 1,4 ml, 1,4 ml a 1,5 ml; y

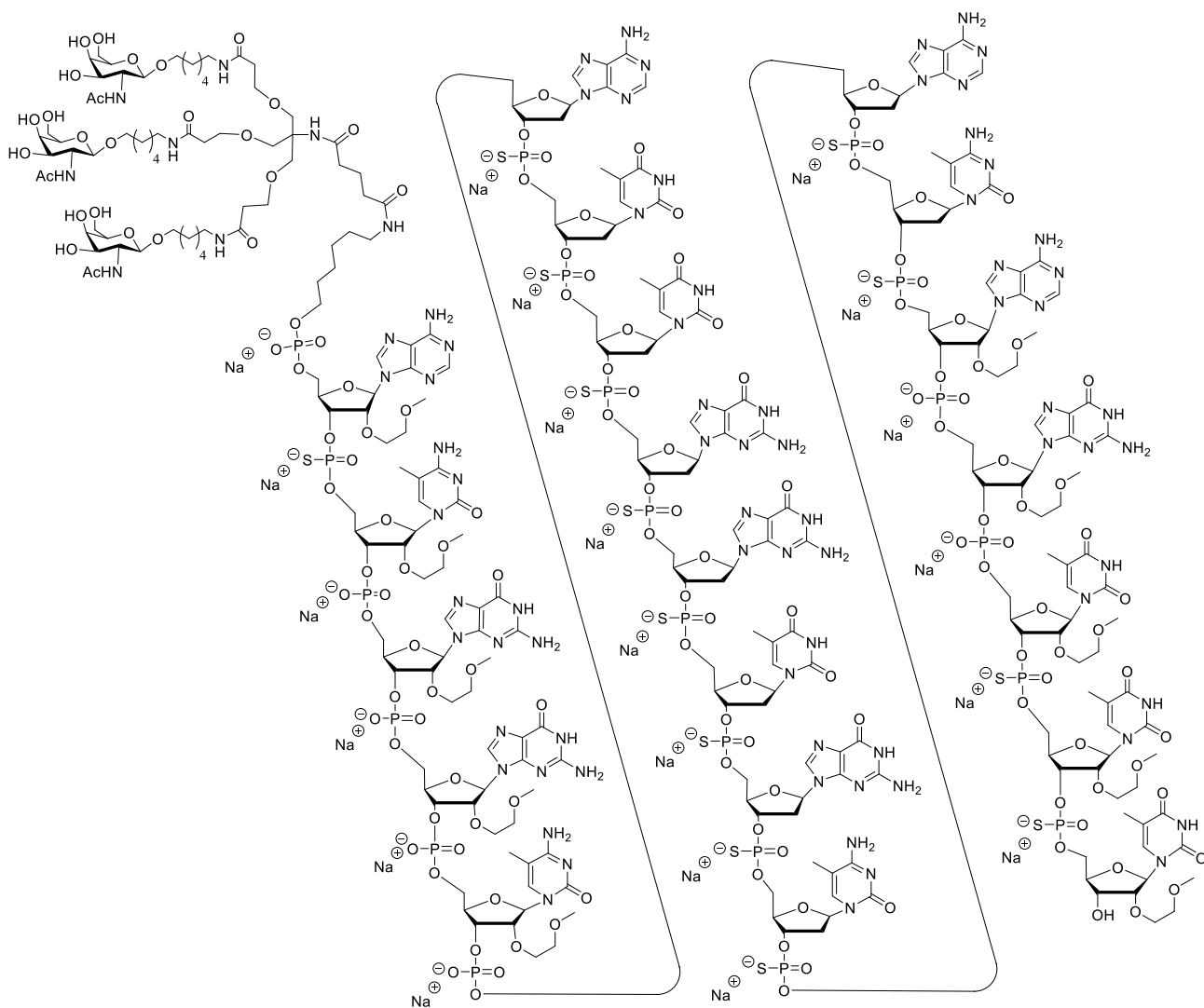
b) alrededor de 0,1 ml a alrededor de 1,5 ml, alrededor de 0,1 ml a alrededor de 1,4 ml, alrededor de 0,1 ml a alrededor de 1,3 ml, alrededor de 0,1 ml a alrededor de 1,2 ml, alrededor de 0,1 ml a alrededor de 1,1 ml, alrededor de 0,1 ml a alrededor de 1,0 ml, alrededor de 0,1 ml a alrededor de 0,9 ml, alrededor de 0,1 ml a alrededor de 0,8 ml, alrededor de 0,1 ml a alrededor de 0,7 ml, alrededor de 0,1 ml a alrededor de 0,6 ml, alrededor de 0,1 ml a alrededor de 0,5 ml, alrededor de 0,1 ml a alrededor de 0,4 ml, alrededor de 0,1 ml a alrededor de 0,3 ml, alrededor de 0,1 ml a alrededor de 0,2 ml, alrededor de 0,2 ml a alrededor de 1,5 ml, alrededor de 0,2 ml a alrededor de 1,4 ml, alrededor de 0,2 ml a alrededor de 1,3 ml, alrededor de 0,2 ml a alrededor de 1,2 ml, alrededor de 0,2 ml a alrededor de 1,1 ml, alrededor de 0,2 ml a alrededor de 1,0 ml, alrededor de 0,2 ml a alrededor de 0,9 ml, alrededor de 0,2 ml a alrededor de 0,8 ml, alrededor de 0,2 ml a alrededor de 0,7 ml, alrededor de 0,2 ml a alrededor de 0,6 ml, alrededor de 0,2 ml a alrededor de 0,5 ml, alrededor de 0,2 ml a alrededor de 0,4 ml, alrededor de 0,2 ml a alrededor de 0,3 ml, alrededor de 0,3 ml a alrededor de 1,5 ml, alrededor de 0,3 ml a alrededor de 1,4 ml, alrededor de 0,3 ml a alrededor de 1,3 ml, alrededor de 0,3 ml a alrededor de 1,2 ml, alrededor de 0,3 ml a alrededor de 1,1 ml, alrededor de 0,3 ml a alrededor de 1,0 ml, alrededor de 0,3 ml a alrededor de 0,9 ml, alrededor de 0,3 ml a alrededor de 0,8 ml, alrededor de 0,3 ml a alrededor de 0,7 ml, alrededor de 0,3 ml a

alrededor de 1,5 ml, alrededor de 1,2 ml a alrededor de 1,4 ml, alrededor de 1,2 ml a
alrededor de 1,3 ml, alrededor de 1,3 ml a alrededor de 1,5 ml, alrededor de 1,3 ml a
alrededor de 1,4 ml y alrededor de 1,4 ml a alrededor de 1,5 ml.

Modalidad 25. La composición farmacéutica de cualquiera de cualquiera de las
5 modalidades 14-24, en donde la composición farmacéutica se encuentra envasada en una
jeringa precargada.

Modalidad 26. Un método que comprende poner una célula en contacto con el
compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-5.

Modalidad 27. Un método que comprende la administración a un animal de una
10 composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un
compuesto oligomérico de acuerdo con la siguiente fórmula:



(SEQ ID NO: 3).

Modalidad 28. Un método que comprende la administración a un animal de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-5 en la forma de una composición farmacéutica.

5 Modalidad 29. El método de la modalidad 27 o 28, en donde la composición farmacéutica consiste o consiste esencialmente en el compuesto oligomérico y la solución salina amortiguada con fosfato.

10 Modalidad 30. Un método que comprende la administración a un animal de las composiciones farmacéuticas de cualquiera de las modalidades 14-25, en donde la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto oligomérico.

15 Modalidad 31. El método de la modalidad 30, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz no altera de manera significativa los niveles plaquetarios o la actividad plaquetaria en el animal ni causa hemorragia en el animal en comparación con un animal al que no se le administra la composición farmacéutica.

Modalidad 32. El método de cualquiera de las modalidades 27 a 31 que comprende la administración de una cantidad del compuesto oligomérico que se selecciona de:

20 a) 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, 200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290 mg, 295 mg, 300 mg;

25 b) alrededor de 5 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 15 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 25 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 35 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 45 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 55 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 65 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 75 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 85 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 95 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 105 mg, alrededor de 110 mg, alrededor de 115 mg, alrededor de 120 mg, alrededor de 125 mg, alrededor de 130 mg, 30 alrededor de 135 mg, alrededor de 140 mg, alrededor de 145 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 155 mg, alrededor de 160 mg, alrededor de 165 mg, alrededor de 170 mg,

alrededor de 175 mg, alrededor de 180 mg, alrededor de 185 mg, alrededor de 190 mg, alrededor de 195 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 205 mg, alrededor de 210 mg, alrededor de 215 mg, alrededor de 220 mg, alrededor de 225 mg, alrededor de 230 mg, alrededor de 235 mg, alrededor de 240 mg, alrededor de 245 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 255 mg, alrededor de 260 mg, alrededor de 265 mg, alrededor de 270 mg, alrededor de 275 mg, alrededor de 280 mg, alrededor de 285 mg, alrededor de 290 mg, alrededor de 295 mg, alrededor de 300 mg;

c) 20 mg, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49 mg, 50 mg, 51 mg, 52 mg, 53 mg, 54 mg, 55 mg, 56 mg, 57 mg, 58 mg, 59 mg, 60 mg, 61 mg, 62 mg, 63 mg, 64 mg, 65 mg, 66 mg, 67 mg, 68 mg, 69 mg, 70 mg, 71 mg, 72 mg, 73 mg, 74 mg, 75 mg, 76 mg, 77 mg, 78 mg, 79 mg, 80 mg, 81 mg, 82 mg, 83 mg, 84 mg, 85 mg, 86 mg, 87 mg, 88 mg, 89 mg, 90 mg, 91 mg, 92 mg, 93 mg, 94 mg, 95 mg, 96 mg, 97 mg, 98 mg, 99 mg, 100 mg, 101 mg, 102 mg, 103 mg, 104 mg, 105 mg, 106 mg, 107 mg, 108 mg, 109 mg, 110 mg, 111 mg, 112 mg, 113 mg, 114 mg, 115 mg, 116 mg, 117 mg, 118 mg, 119 mg, 120 mg, 121 mg, 122 mg, 123 mg, 124 mg, 125 mg, 126 mg, 127 mg, 128 mg, 129 mg, 130 mg, 131 mg, 132 mg, 133 mg, 134 mg, 135 mg, 136 mg, 137 mg, 138 mg, 139 mg, 140 mg;

d) alrededor de 20 mg, alrededor de 21 mg, alrededor de 22 mg, alrededor de 23 mg, alrededor de 24 mg, alrededor de 25 mg, alrededor de 26 mg, alrededor de 27 mg, alrededor de 28 mg, alrededor de 29 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 31 mg, alrededor de 32 mg, alrededor de 33 mg, alrededor de 34 mg, alrededor de 35 mg, alrededor de 36 mg, alrededor de 37 mg, alrededor de 38 mg, alrededor de 39 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 41 mg, alrededor de 42 mg, alrededor de 43 mg, alrededor de 44 mg, alrededor de 45 mg, alrededor de 46 mg, alrededor de 47 mg, alrededor de 48 mg, alrededor de 49 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 51 mg, alrededor de 52 mg, alrededor de 53 mg, alrededor de 54 mg, alrededor de 55 mg, alrededor de 56 mg, alrededor de 57 mg, alrededor de 58 mg, alrededor de 59 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 61 mg, alrededor de 62 mg, alrededor de 63 mg, alrededor de 64 mg, alrededor de 65 mg, alrededor de 66 mg, alrededor de 67 mg, alrededor de 68 mg, alrededor de 69 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 71 mg, alrededor de 72 mg, alrededor de 73 mg, alrededor de 74 mg, alrededor de 75 mg, alrededor de 76 mg, alrededor de 77 mg,

alrededor de 78 mg, alrededor de 79 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 81 mg, alrededor de 82 mg, alrededor de 83 mg, alrededor de 84 mg, alrededor de 85 mg, alrededor de 86 mg, alrededor de 87 mg, alrededor de 88 mg, alrededor de 89 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 91 mg, alrededor de 92 mg, alrededor de 93 mg, alrededor de 94 mg, alrededor de 95 mg, alrededor de 96 mg, alrededor de 97 mg, alrededor de 98 mg, alrededor de 99 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 101 mg, alrededor de 102 mg, alrededor de 103 mg, alrededor de 104 mg, alrededor de 105 mg, alrededor de 106 mg, alrededor de 107 mg, alrededor de 108 mg, alrededor de 109 mg, alrededor de 110 mg, alrededor de 111 mg, alrededor de 112 mg, alrededor de 113 mg, alrededor de 114 mg, alrededor de 115 mg, alrededor de 116 mg, alrededor de 117 mg, alrededor de 118 mg, alrededor de 119 mg, alrededor de 120 mg, alrededor de 121 mg, alrededor de 122 mg, alrededor de 123 mg, alrededor de 124 mg, alrededor de 125 mg, alrededor de 126 mg, alrededor de 127 mg, alrededor de 128 mg, alrededor de 129 mg, alrededor de 130 mg, alrededor de 131 mg, alrededor de 132 mg, alrededor de 133 mg, alrededor de 134 mg, alrededor de 135 mg, alrededor de 136 mg, alrededor de 137 mg, alrededor de 138 mg, alrededor de 139 mg, alrededor de 140 mg;

e) 75,0 mg, 75,1 mg, 75,2 mg, 75,3 mg, 75,4 mg, 75,5 mg, 75,6 mg, 75,7 mg, 75,8 mg, 75,9 mg, 76,0 mg, 76,1 mg, 76,2 mg, 76,3 mg, 76,4 mg, 76,5 mg, 76,6 mg, 76,7 mg, 76,8 mg, 76,9 mg, 77,0 mg, 77,1 mg, 77,2 mg, 77,3 mg, 77,4 mg, 77,5 mg, 77,6 mg, 77,7 mg, 77,8 mg, 77,9 mg, 78,0 mg, 78,1 mg, 78,2 mg, 78,3 mg, 78,4 mg, 78,5 mg, 78,6 mg, 78,7 mg, 78,8 mg, 78,9 mg, 79,0 mg, 79,1 mg, 79,2 mg, 79,3 mg, 79,4 mg, 79,5 mg, 79,6 mg, 79,7 mg, 79,8 mg, 79,9 mg, 80,0 mg, 80,1 mg, 80,2 mg, 80,3 mg, 80,4 mg, 80,5 mg, 80,6 mg, 80,7 mg, 80,8 mg, 80,9 mg, 81,0 mg, 81,1 mg, 81,2 mg, 81,3 mg, 81,4 mg, 81,5 mg, 81,6 mg, 81,7 mg, 81,8 mg, 81,9 mg, 82,0 mg, 82,1 mg, 82,2 mg, 82,3 mg, 82,4 mg, 82,5 mg, 82,6 mg, 82,7 mg, 82,8 mg, 82,9 mg, 83,0 mg, 83,1 mg, 83,2 mg, 83,3 mg, 83,4 mg, 83,5 mg, 83,6 mg, 83,7 mg, 83,8 mg, 83,9 mg, 84,0 mg, 84,1 mg, 84,2 mg, 84,3 mg, 84,4 mg, 84,5 mg, 84,6 mg, 84,7 mg, 84,8 mg, 84,9 mg, 85,0 mg; y

f) alrededor de 75,0 mg, alrededor de 75,1 mg, alrededor de 75,2 mg, alrededor de 75,3 mg, alrededor de 75,4 mg, alrededor de 75,5 mg, alrededor de 75,6 mg, alrededor de 75,7 mg, alrededor de 75,8 mg, alrededor de 75,9 mg, alrededor de 76,0 mg, alrededor de 76,1 mg, alrededor de 76,2 mg, alrededor de 76,3 mg, alrededor de alrededor de 76,4 mg, alrededor de 76,5 mg, alrededor de 76,6 mg, alrededor de 76,6 alrededor de 76,7 mg, alrededor de 76,8

mg, alrededor de 76,9 mg, alrededor de 77,0 mg, alrededor de 77,1 mg, alrededor de 77,2 mg, alrededor de 77,3 mg, alrededor de 77,4 mg, alrededor de 77,5 mg, alrededor de 77,6 mg, alrededor de 77,7 mg, alrededor de 77,8 mg, alrededor de 77,9 mg, alrededor de 78,0 mg, alrededor de 78,1 mg, alrededor de 78,2 mg, alrededor de 78,3 mg, alrededor de 78,4 mg, alrededor de 78,5 mg, alrededor de 78,6 mg, alrededor de 78,7 mg, alrededor de 78,8 mg, alrededor de 78,9 mg, alrededor de 79,0 mg, alrededor de 79,1 mg, alrededor de 79,2 mg, alrededor de 79,3 mg, alrededor de 79,4 mg, alrededor de 79,5 mg, alrededor de 79,6 mg, alrededor de 79,7 mg, alrededor de 79,8 mg, alrededor de 79,9 mg, alrededor de 80,0 mg, alrededor de 80,1 mg, alrededor de 80,2 mg, alrededor de 80,3 mg, alrededor de 80,4 mg, alrededor de 80,5 mg, alrededor de 80,6 mg, alrededor de 80,7 mg, alrededor de 80,8 mg, alrededor de 80,9 mg, alrededor de 81,0 mg, alrededor de 81,1 mg, alrededor de 81,2 mg, alrededor de 81,3 mg, alrededor de 81,4 mg, alrededor de 81,5 mg, alrededor de 81,6 mg, alrededor de 81,7 mg, alrededor de 81,8 mg, alrededor de 81,9 mg, alrededor de 82,0 mg, alrededor de 82,1 mg, alrededor de 82,2 mg, alrededor de 82,3 mg, alrededor de 82,4 mg, alrededor de 82,5 mg, alrededor de 82,6 mg, alrededor de 82,7 mg, alrededor de 82,8 mg, alrededor de 82,9 mg, alrededor de 83,0 mg, alrededor de 83,1 mg, alrededor de 83,2 mg, alrededor de 83,3 mg, alrededor de 83,4 mg, alrededor de 83,5 mg, alrededor de 83,6 mg, alrededor de 83,7 mg, alrededor de 83,8 mg, alrededor de 83,9 mg, alrededor de 84,0 mg, alrededor de 84,1 mg, alrededor de 84,2 mg, alrededor de 84,3 mg, alrededor de 84,4 mg, alrededor de 84,5 mg, alrededor de 84,6 mg, alrededor de 84,7 mg, alrededor de 84,8 mg, alrededor de 84,9 mg y alrededor de 85,0 mg.

Modalidad 33. El método de cualquiera de las modalidades 27 a 31 que comprende la administración de una cantidad del compuesto oligomérico seleccionado de: menos de alrededor de 300 mg, menos de alrededor de 295 mg, menos de alrededor de 290 mg, menos de alrededor de 285 mg, menos de alrededor de 280 mg, menos de alrededor de 275 mg, menos de alrededor de 270 mg, menos de alrededor de 265 mg, menos de alrededor de 260 mg, menos de alrededor de 255 mg, menos de alrededor de 250 mg, menos de alrededor de 245 mg, menos de alrededor de 240 mg, menos de alrededor de 235 mg, menos de alrededor de 230 mg, menos de alrededor de 225 mg, menos de alrededor de 220 mg, menos de alrededor de 215 mg, menos de alrededor de 210 mg, menos de alrededor de 205 mg, menos de alrededor de 200 mg, menos de alrededor de 195 mg, menos de alrededor de 190 mg,

menos de alrededor de 185 mg, menos de alrededor de 180 mg, menos de alrededor de 175 mg, menos de alrededor de 170 mg, menos de alrededor de 165 mg, menos de alrededor de 160 mg, menos de alrededor de 150 mg, menos de alrededor de 145 mg, menos de alrededor de 140 mg, menos de alrededor de 135 mg, menos de alrededor de 130 mg, menos de
 5 alrededor de 125 mg, menos de alrededor de 120 mg, menos de alrededor de 115 mg, menos de alrededor de 110 mg, menos de alrededor de 105 mg, menos de alrededor de 100 mg, menos de alrededor de 95 mg, menos de alrededor de 90 mg, menos de alrededor de 85 mg, menos de alrededor de 80 mg, menos de alrededor de 75 mg, menos de alrededor de 70 mg, menos de alrededor de 65 mg, menos de alrededor de 60 mg, menos de alrededor de 55 mg,
 10 menos de alrededor de 50 mg, menos de alrededor de 45 mg, menos de alrededor de 40 mg, menos de alrededor de 35 mg, menos de alrededor de 30 mg, menos de alrededor de 25 mg y menos de alrededor de 20 mg.

Modalidad 34. El método de cualquiera de las modalidades 27 a 31 que comprende la administración de una cantidad del compuesto oligomérico que se selecciona de:

15 a) 10 mg a 140 mg, de 10 mg a 130 mg, de 10 mg a 120 mg, de 10 mg a 110 mg, de 10 mg a 100 mg, de 10 mg a 90 mg, de 10 mg a 80 mg, de 10 mg a 70 mg, de 10 mg a 60 mg, de 10 mg a 50 mg, de 10 mg a 40 mg, de 10 mg a 30 mg, de 10 mg a 20 mg, de 20 mg a 140 mg, de 20 mg a 130 mg, de 20 mg a 120 mg, de 20 mg a 110 mg, de 20 mg a 100 mg, de 20 mg a 90 mg, de 20 mg a 80 mg, de 20 mg a 70 mg, de 20 mg a 60 mg, de 20 mg a 50 mg, de 20 mg
 20 a 40 mg, de 20 mg a 30 mg, de 30 mg a 140 mg, de 30 mg a 130 mg, de 30 mg a 120 mg, de 30 mg a 110 mg, de 30 mg a 100 mg, de 30 mg a 90 mg, de 30 mg a 80mg, de 30 mg a 70 mg, de 30 mg a 60 mg, de 30 mg a 50 mg, de 30 mg a 40 mg, de 40 mg a 140 mg, de 40 mg a 130 mg, de 40 mg a 120 mg, de 40 mg a 110 mg, de 40 mg a 100 mg, de 40 mg a 90 mg, de 40 mg a 80 mg, de 40 mg a 70 mg, de 40 mg a 60 mg, de 40 mg a 50 mg, de 50 mg a 140 mg,
 25 de 50 mg a 130 mg, de 50 mg a 120 mg, de 50 mg a 110 mg, de 50 mg a 100 mg, de 50 mg a 90 mg, de 50 mg a 80 mg, de 50 mg a 70 mg, de 50 mg a 60 mg, de 60 mg a 140 mg, de 60 mg a 130 mg, de 60 mg a 120 mg, de 60 mg a 110 mg, de 60 mg a 100 mg, de 60 mg a 90 mg, de 60 mg a 80 mg, de 60 mg a 70 mg, de 70 mg a 140 mg, de 70 mg a 130 mg, de 70 mg a 120 mg, de 70 mg a 110 mg, de 70 mg a 100 mg, de 70 mg a 90 mg, de 70 mg a 80 mg, de
 30 80 mg a 140 mg, de 80 mg a 130 mg, de 80 mg a 120 mg, de 80 mg a 110 mg, de 80 mg a 100 mg, de 80 mg a 90 mg, de 90 mg a 140 mg, de 90 mg a 130 mg, de 90 mg a 120 mg, de

90 mg a 110mg, de 90 mg a 100 mg, de 100 mg a 140 mg, de 100 mg a 130 mg, de 100 mg a 120 mg, de 100 mg a 110 mg, de 110 mg a 140 mg, de 110 mg a 130 mg, de 110 mg a 120 mg, de 120 mg a 140 mg, de 120 mg a 130 mg, de 130 mg a 140 mg, de 65 mg a 95 mg, de 65 mg a 90 mg, de 65 mg a 85 mg de 65 mg a 80 mg, de 65 mg a 75 mg, de 65 mg a 70 mg, de 70 mg a 95 mg, de 70 mg a 85 mg, de 70 mg a 75 mg, de 75 mg a 100 mg, de 75 mg a 95 mg, de 75 mg a 90 mg, de 75 mg a 85 mg, de 75 mg a 80 mg, de 80 mg a 95 mg, de 80 mg a 85 mg, de 85 mg a 100 mg, de 85 mg a 90 mg, de 90 mg a 95 mg, de 95 mg a 100 mg, de 80 mg a 89 mg, de 80 mg a 88 mg, de 80 mg a 87 mg, de 80 mg a 86 mg, de 80 mg a 84 mg, de 80 mg a 83 mg, de 80 mg a 82 mg, de 80 mg a 81 mg, de 81 mg a 90 mg, de 82 mg a 89 mg, de 82 mg a 88 mg, de 82 mg a 87 mg, de 82 mg a 86 mg, de 82 mg a 85 mg, de 82 mg a 84 mg, de 82 mg a 83 mg, de 83 mg a 90 mg, de 83 mg a 89 mg, de 83 mg a 88 mg, de 83 mg a 87 mg, de 83 mg a 86 mg, de 83 mg a 85 mg, de 83 mg a 84 mg, de 84 mg a 90 mg, de 84 mg a 89 mg, de 84 mg a 88 mg, de 84 mg a 87 mg, de 84 mg a 86 mg, de 84 mg a 85 mg, de 85 mg a 89 mg, de 85 mg a 88 mg, de 85 mg a 87 mg, de 85 mg a 86 mg, de 86 mg a 90 mg, de 86 mg a 89 mg, de 86 mg a 88 mg, de 86 mg a 87 mg, de 87 mg a 90 mg, de 87 mg a 89 mg, de 87 mg a 88 mg, de 88 mg a 90 mg, de 88 mg a 89 mg, de 89 mg a 90 mg; y

b) menos de alrededor de 300 mg, menos de alrededor de 295 mg, menos de alrededor de 290 mg, menos de alrededor de 285 mg, menos de alrededor de 280 mg, menos de alrededor de 275 mg, menos de 270 mg, menos de 265 mg, menos de alrededor de 260 mg, menos de 255 mg, menos de alrededor de 250 mg, menos de alrededor de 245 mg, menos de alrededor de 240 mg, menos de alrededor de 235 mg, menos de alrededor de 230 mg, menos de alrededor de 225 mg, menos de alrededor de 220 mg, menos de alrededor de 215 mg, menos de alrededor de 210 mg, menos de alrededor de 205 mg, menos de alrededor de 200 mg, menos de alrededor de 195 mg, menos de alrededor de 190 mg, menos de alrededor de 185 mg, menos de alrededor de 180 mg, menos de alrededor de 175 mg, menos de alrededor de 170 mg, menos de alrededor de 165 mg, menos de alrededor de 160 mg, menos de alrededor de 150 mg, menos de alrededor de 145 mg, menos de alrededor de 140 mg, menos de alrededor de 135 mg, menos de alrededor de 130 mg, menos de alrededor de 125 mg, menos de alrededor de 120 mg, menos de alrededor de 115 mg, menos de alrededor de 110 mg, menos de alrededor de 105 mg, menos de alrededor de 100 mg, menos de alrededor de 95 mg, menos de alrededor de 90 mg, menos de alrededor de 85 mg, menos de alrededor de

80 mg, menos de alrededor de 75 mg, menos de alrededor de 70 mg, menos de alrededor de 65 mg, menos de alrededor de 60 mg, menos de alrededor de 55 mg, menos de alrededor de 50 mg, menos de alrededor de 45 mg, menos de alrededor de 40 mg, menos de alrededor de 35 mg, menos de alrededor de 30 mg, menos de alrededor de 25 mg y menos de alrededor de 20 mg.

Modalidad 35. El método de cualquiera de las modalidades 27 a 31 que comprende la administración de una cantidad del compuesto oligomérico que se selecciona de:

a) al menos alrededor de 10 mg, al menos alrededor de 15 mg, al menos alrededor de 20 mg, al menos alrededor de 25 mg, al menos alrededor de 30 mg, al menos alrededor de 35 mg, al menos alrededor de 40 mg, al menos alrededor de 45 mg, al menos alrededor de 50 mg, al menos alrededor de 55 mg, al menos alrededor de 60 mg, al menos alrededor de 65 mg, al menos alrededor de 70 mg, al menos alrededor de 75 mg, al menos alrededor de 80 mg, al menos alrededor de 85 mg, al menos alrededor de 90 mg, al menos alrededor de 95 mg, al menos alrededor de 100 mg, al menos alrededor de 105 mg, al menos alrededor de 115 mg, al menos alrededor de 120 mg, al menos alrededor de 125 mg, al menos alrededor de 130 mg, al menos alrededor de 135 mg, al menos alrededor de 140 mg, al menos alrededor de 145 mg, al menos alrededor de 150 mg; y

b) al menos 10 mg, al menos 15 mg, al menos 20 mg, al menos 25 mg, al menos 30 mg, al menos 35 mg, al menos 40 mg, al menos 45 mg, al menos 50 mg, al menos 55 mg, al menos 60 mg, al menos 65 mg, al menos 70 mg, al menos 75 mg, al menos 80 mg, al menos 85 mg, al menos 90 mg, al menos 95 mg, al menos alrededor de 100 mg, al menos 105 mg, al menos 115 mg, al menos 120 mg, al menos 125 mg, al menos 130 mg, al menos 135 mg, al menos 140 mg, al menos 145 mg y al menos 150 mg.

Modalidad 36. El método de cualquiera de las modalidades 27 a 35, en donde la concentración del compuesto oligomérico en el diluyente o portador farmacéuticamente aceptable se selecciona de:

a) 5 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 35 mg/ml, 40 mg/ml, 45 mg/ml, 50 mg/ml, 55 mg/ml, 60 mg/ml, 65 mg/ml, 70 mg/ml, 75 mg/ml, 80 mg/ml, 85 mg/ml, 90 mg/ml, 95 mg/ml, 100 mg/ml, 105 mg/ml, 110 mg/ml, 115 mg/ml, 120 mg/ml, 125 mg/ml, 130 mg/ml, 135 mg/ml, 140 mg/ml, 145 mg/ml, 150 mg/ml, 155 mg/ml, 160 mg/ml;

b) alrededor de 5 mg/ml, alrededor de 10 mg/ml, alrededor de 15 mg/ml, alrededor de 20 mg/ml, alrededor de 25 mg/ml, alrededor de 30 mg/ml, alrededor de 35 mg/ml, alrededor de 40 mg/ml, alrededor de 45 mg/ml, alrededor de 50 mg/ml, alrededor de 55 mg/ml, alrededor de 60 mg/ml, alrededor de 65 mg/ml, alrededor de 70 mg/ml, alrededor de 75 mg/ml, alrededor de 80 mg/ml, alrededor de 85 mg/ml, alrededor de 90 mg/ml, alrededor de 95 mg/ml, alrededor de 100 mg/ml, alrededor de 105 mg/ml, alrededor de 110 mg/ml, alrededor de 115 mg/ml, alrededor de 120 mg/ml, alrededor de 125 mg/ml, alrededor de 130 mg/ml, alrededor de 135 mg/ml, alrededor de 140 mg/ml, alrededor de 145 mg/ml, alrededor de 150 mg/ml, alrededor de 155 mg/ml, alrededor de 160 mg/ml; y

c) 20 mg/ml, 21 mg/ml, 22 mg/ml, 23 mg/ml, 24 mg/ml, 25 mg/ml, 26 mg/ml, 27 mg/ml, 28 mg/ml, 29 mg/ml, 30 mg/ml, 31 mg/ml, 32 mg/ml, 33 mg/ml, 34 mg/ml, 35 mg/ml, 36 mg/ml, 37 mg/ml, 38 mg/ml, 39 mg/ml, 40 mg/ml, 41 mg/ml, 42 mg/ml, 43 mg/ml, 44 mg/ml, 45 mg/ml, 46 mg/ml, 47 mg/ml, 48 mg/ml, 49 mg/ml, 50 mg/ml, 51 mg/ml, 52 mg/ml, 53 mg/ml, 54 mg/ml, 55 mg/ml, 56 mg/ml, 57 mg/ml, 58 mg/ml, 59 mg/ml, 60 mg/ml, 61 mg/ml, 62 mg/ml, 63 mg/ml, 64 mg/ml, 65 mg/ml, 66 mg/ml, 67 mg/ml, 68 mg/ml, 69 mg/ml, 70 mg/ml, 71 mg/ml, 72 mg/ml, 73 mg/ml, 74 mg/ml, 75 mg/ml, 76 mg/ml, 77 mg/ml, 78 mg/ml, 79 mg/ml, 80 mg/ml, 81 mg/ml, 82 mg/ml, 83 mg/ml, 84 mg/ml, 85 mg/ml, 86 mg/ml, 87 mg/ml, 88 mg/ml, 89 mg/ml, 90 mg/ml, 91 mg/ml, 92 mg/ml, 93 mg/ml, 94 mg/ml, 95 mg/ml, 96 mg/ml, 97 mg/ml, 98 mg/ml, 99 mg/ml, 100 mg/ml, 101 mg/ml, 102 mg/ml, 103 mg/ml, 104 mg/ml, 105 mg/ml, 106 mg/ml, 107 mg/ml, 108 mg/ml, 109 mg/ml, 110 mg/ml, 111 mg/ml, 112 mg/ml, 113 mg/ml, 114 mg/ml, 115 mg/ml, 116 mg/ml, 117 mg/ml, 118 mg/ml, 119 mg/ml, 120 mg/ml, 121 mg/ml, 122 mg/ml, 123 mg/ml, 124 mg/ml, 125 mg/ml, 126 mg/ml, 127 mg/ml, 128 mg/ml, 129 mg/ml, 130 mg/ml, 131 mg/ml, 132 mg/ml, 133 mg/ml, 134 mg/ml, 135 mg/ml, 136 mg/ml, 137 mg/ml, 138 mg/ml, 139 mg/ml, 140 mg/ml;

d) alrededor de 20 mg/ml, alrededor de 21 mg/ml, alrededor de 22 mg/ml, alrededor de 23 mg/ml, alrededor de 24 mg/ml, alrededor de 25 mg/ml, alrededor de 26 mg/ml, alrededor de 27 mg/ml, alrededor de 28 mg/ml, alrededor de 29 mg/ml, alrededor de 30 mg/ml, alrededor de 31 mg/ml, alrededor de 32 mg/ml, alrededor de 33 mg/ml, alrededor de 34 mg/ml, alrededor de 35 mg/ml, alrededor de 36 mg/ml, alrededor de 37 mg/ml, alrededor de 38 mg/ml, alrededor de 39 mg/ml, alrededor de 40 mg/ml, alrededor de 41 mg/ml, alrededor de 42 mg/ml, alrededor de 43 mg/ml, alrededor de 44 mg/ml, alrededor de 45 mg/ml, alrededor de 46 mg/ml, alrededor de

47 mg/ml, alrededor de 48 mg/ml, alrededor de 49 mg/ml, alrededor de 50 mg/ml, alrededor de 51 mg/ml, alrededor de 52 mg/ml, alrededor de 53 mg/ml, alrededor de 54 mg/ml, alrededor de 55 mg/ml, alrededor de 56 mg/ml, alrededor de 57 mg/ml, alrededor de 58 mg/ml, alrededor de 59 mg/ml, alrededor de 60 mg/ml, alrededor de 61 mg/ml, alrededor de 62 mg/ml, alrededor de 63 mg/ml, alrededor de 64 mg/ml, alrededor de 65 mg/ml, alrededor de 66 mg/ml, alrededor de 67 mg/ml, alrededor de 68 mg/ml, alrededor de 69 mg/ml, alrededor de 70 mg/ml, alrededor de 71 mg/ml, alrededor de 72 mg/ml, alrededor de 73 mg/ml, alrededor de 74 mg/ml, alrededor de 75 mg/ml, alrededor de 76 mg/ml, alrededor de 77 mg/ml, alrededor de 78 mg/ml, alrededor de 79 mg/ml, alrededor de 80 mg/ml, alrededor de 81 mg/ml, alrededor de 82 mg/ml, alrededor de 83 mg/ml, alrededor de 84 mg/ml, alrededor de 85 mg/ml, alrededor de 86 mg/ml, alrededor de 87 mg/ml, alrededor de 88 mg/ml, alrededor de 89 mg/ml, alrededor de 90 mg/ml, alrededor de 91 mg/ml, alrededor de 92 mg/ml, alrededor de 93 mg/ml, alrededor de 94 mg/ml, alrededor de 95 mg/ml, alrededor de 96 mg/ml, alrededor de 97 mg/ml, alrededor de 98 mg/ml, alrededor de 99 mg/ml, alrededor de 100 mg/ml, alrededor de 101 mg/ml, alrededor de 102 mg/ml, alrededor de 103 mg/ml, alrededor de 104 mg/ml, alrededor de 105 mg/ml, alrededor de 106 mg/ml, alrededor de 107 mg/ml, alrededor de 108 mg/ml, alrededor de 109 mg/ml, alrededor de 110 mg/ml, alrededor de 111 mg/ml, alrededor de 112 mg/ml, alrededor de 113 mg/ml, alrededor de 114 mg/ml, alrededor de 115 mg/ml, alrededor de 116 mg/ml, alrededor de 117 mg/ml, alrededor de 118 mg/ml, alrededor de 119 mg/ml, alrededor de 120 mg/ml, alrededor de 121 mg/ml, alrededor de 122 mg/ml, alrededor de 123 mg/ml, alrededor de 124 mg/ml, alrededor de 125 mg/ml, alrededor de 126 mg/ml, alrededor de 127 mg/ml, alrededor de 128 mg/ml, alrededor de 129 mg/ml, alrededor de 130 mg/ml, alrededor de 131 mg/ml, alrededor de 132 mg/ml, alrededor de 133 mg/ml, alrededor de 134 mg/ml, alrededor de 135 mg/ml, alrededor de 136 mg/ml, alrededor de 137 mg/ml, alrededor de 138 mg/ml, alrededor de 139 mg/ml y alrededor de 140 mg/ml.

Modalidad 37. El método de cualquiera de las modalidades 27 a 35, en donde la concentración del compuesto oligomérico en el diluyente o portador farmacéuticamente aceptable se selecciona de: 20 mg/ml a 180 mg/ml, 20 mg/ml a 170 mg, 20 mg/ml a 160 mg/ml, 20 mg/ml a 150 mg/ml, 20 mg/ml a 140 mg/ml, 20 mg/ml a 130 mg/ml, 20 mg/ml a 120 mg/ml, 20 mg/ml a 110 mg/ml, 20 mg/ml a 100 mg/ml, 20 mg/ml a 90 mg/ml, 20 mg/ml a 80 mg/ml, 20 mg/ml a 70 mg/ml, 20 mg/ml a 60 mg/ml, 20 mg/ml a 50 mg/ml, 20 mg/ml a 40

mg/ml, 20 mg/ml a 30 mg/ml, 30 mg/ml a 180 mg/ml, 30 mg/ml a 170 mg, 30 mg/ml a 160 mg/ml, 30 mg/ml a 150 mg/ml, 30 mg/ml a 140 mg/ml, 30 mg/ml a 130 mg/ml, 30 mg/ml a 120 mg/ml, 30 mg/ml a 110 mg/ml, 30 mg/ml a 100 mg/ml, 30 mg/ml a 90 mg/ml, 30 mg/ml a 80 mg/ml, 30 mg/ml a 70 mg/ml, 30 mg/ml a 60 mg/ml, 30 mg/ml a 50 mg/ml, 30 mg/ml a 40 mg/ml, 40 mg/ml a 180 mg/ml, 40 mg/ml a 170 mg, 40 mg/ml a 160 mg/ml, 40 mg/ml a 150 mg/ml, 40 mg/ml a 140 mg/ml, 40 mg/ml a 130 mg/ml, 40 mg/ml a 120 mg/ml, 40 mg/ml a 110 mg/ml, 40 mg/ml a 100 mg/ml, 40 mg/ml a 90 mg/ml, 40 mg/ml a 80 mg/ml, 40 mg/ml a 70 mg/ml, 40 mg/ml a 60 mg/ml, 40 mg/ml a 50 mg/ml, 50 mg/ml a 180 mg/ml, 50 mg/ml a 170 mg, 50 mg/ml a 160 mg/ml, 50 mg/ml a 150 mg/ml, 50 mg/ml a 140 mg/ml, 50 mg/ml a 130 mg/ml, 50 mg/ml a 120 mg/ml, 50 mg/ml a 110 mg/ml, 50 mg/ml a 100 mg/ml, 50 mg/ml a 90 mg/ml, 50 mg/ml a 80 mg/ml, 50 mg/ml a 70 mg/ml, 50 mg/ml a 60 mg/ml, 60 mg/ml a 180 mg/ml, 60 mg/ml a 170 mg, 60 mg/ml a 160 mg/ml, 60 mg/ml a 150 mg/ml, 60 mg/ml a 140 mg/ml, 60 mg/ml a 130 mg/ml, 60 mg/ml a 120 mg/ml, 60 mg/ml a 110 mg/ml, 60 mg/ml a 100 mg/ml, 60 mg/ml a 90 mg/ml, 60 mg/ml a 80 mg/ml, 60 mg/ml a 70 mg/ml, 70 mg/ml a 180 mg/ml, 70 mg/ml a 170 mg, 70 mg/ml a 160 mg/ml, 70 mg/ml a 150 mg/ml, 70 mg/ml a 140 mg/ml, 70 mg/ml a 130 mg/ml, 70 mg/ml a 120 mg/ml, 70 mg/ml a 110 mg/ml, 70 mg/ml a 100 mg/ml, 70 mg/ml a 90 mg/ml, 70 mg/ml a 80 mg/ml, 80 mg/ml a 180 mg/ml, 80 mg/ml a 170 mg, 80 mg/ml a 160 mg/ml, 80 mg/ml a 150 mg/ml, 80 mg/ml a 140 mg/ml, 80 mg/ml a 130 mg/ml, 80 mg/ml a 120 mg/ml, 80 mg/ml a 110 mg/ml, 80 mg/ml a 100 mg/ml, 80 mg/ml a 90 mg/ml, 90 mg/ml a 180 mg/ml, 90 mg/ml a 170 mg, 90 mg/ml a 160 mg/ml, 90 mg/ml a 150 mg/ml, 90 mg/ml a 140 mg/ml, 90 mg/ml a 130 mg/ml, 90 mg/ml a 120 mg/ml, 90 mg/ml a 110 mg/ml, 90 mg/ml a 100 mg/ml, 100 mg/ml a 180 mg/ml, 100 mg/ml a 170 mg, 100 mg/ml a 160 mg/ml, 100 mg/ml a 150 mg/ml, 100 mg/ml a 140 mg/ml, 100 mg/ml a 130 mg/ml, 100 mg/ml a 120 mg/ml, 100 mg/ml a 110 mg/ml, 110 mg/ml a 180 mg/ml, 110 mg/ml a 170 mg, 110 mg/ml a 160 mg/ml, 110 mg/ml a 150 mg/ml, 110 mg/ml a 140 mg/ml, 110 mg/ml a 130 mg/ml, 110 mg/ml a 120 mg/ml, 120 mg/ml a 180 mg/ml, 120 mg/ml a 170 mg, 120 mg/ml a 160 mg/ml, 120 mg/ml a 150 mg/ml, 120 mg/ml a 140 mg/ml, 120 mg/ml a 130 mg/ml, 130 mg/ml a 180 mg/ml, 130 mg/ml a 170 mg, 130 mg/ml a 160 mg/ml, 130 mg/ml a 150 mg/ml, 130 mg/ml a 140 mg/ml, 140 mg/ml a 180 mg/ml, 140 mg/ml a 170 mg/ml, 140 mg/ml a 160 mg/ml, 140 mg/ml a 150 mg/ml, 150 mg/ml a 180 mg/ml, 150 mg/ml a 170 mg/ml, 150 mg/ml a 160 mg/ml, 160 mg/ml a 180 mg/ml, 160 mg/ml a 170 mg/ml y 170 mg/ml a 180 mg/ml.

Modalidad 38. El método de cualquiera de las modalidades 27 a 37, en donde la composición farmacéutica es una forma de una unidad de dosificación, en donde la unidad de dosificación se caracteriza por un volumen seleccionado de:

a) 0,1 ml a 1,5 ml, 0,1 ml a 1,4 ml, 0,1 ml a 1,3 ml, 0,1 ml a 1,2 ml, 0,1 ml a 1,1 ml, 0,1 ml a 1,0 ml, 0,1 ml a 0,9 ml, 0,1 ml a 0,8 ml, 0,1 ml a 0,7 ml, 0,1 ml a 0,6 ml, 0,1 ml a 0,5 ml, 0,1 ml a 0,4 ml, 0,1 ml a 0,3 ml, 0,1 ml a 0,2 ml, 0,2 ml a 1,5 ml, 0,2 ml a 1,4 ml, 0,2 ml a 1,3 ml, 0,2 ml a 1,2 ml, 0,2 ml a 1,1 ml, 0,2 ml a 1,0 ml, 0,2 ml a 0,9 ml, 0,2 ml a 0,8 ml, 0,2 ml a 0,7 ml, 0,2 ml a 0,6 ml, 0,2 ml a 0,5 ml, 0,2 ml a 0,4 ml, 0,2 ml a 0,3 ml, 0,3 ml a 1,5 ml, 0,3 ml a 1,4 ml, 0,3 ml a 1,3 ml, 0,3 ml a 1,2 ml, 0,3 ml a 1,1 ml, 0,3 ml a 1,0 ml, 0,3 ml a 0,9 ml, 0,3 ml a 0,8 ml, 0,3 ml a 0,7 ml, 0,3 ml a 0,6 ml, 0,3 ml a 0,5 ml, 0,3 ml a 0,4 ml, 0,4 ml a 1,5 ml, 0,4 ml a 1,4 ml, 0,4 ml a 1,3 ml, 0,4 ml a 1,2 ml, 0,4 ml a 1,1 ml, 0,4 ml a 1,0 ml, 0,4 ml a 0,9 ml, 0,4 ml a 0,8 ml, 0,4 ml a 0,7 ml, 0,4 ml a 0,6 ml, 0,4 ml a 0,5 ml, 0,5 ml a 1,5 ml, 0,5 ml a 1,4 ml, 0,5 ml a 1,3 ml, 0,5 ml a 1,2 ml, 0,5 ml a 1,1 ml, 0,5 ml a 1,0 ml, 0,5 ml a 0,9 ml, 0,5 ml a 0,8 ml, 0,5 ml a 0,7 ml, 0,5 ml a 0,6 ml, 0,6 ml a 1,5 ml, 0,6 ml a 1,4 ml, 0,6 ml a 1,3 ml, 0,6 ml a 1,2 ml, 0,6 ml a 1,1 ml, 0,6 ml a 1,0 ml, 0,6 ml a 0,9 ml, 0,6 ml a 0,8 ml, 0,6 ml a 0,7 ml, 0,7 ml a 1,5 ml, 0,7 ml a 1,4 ml, 0,7 ml a 1,3 ml, 0,7 ml a 1,2 ml, 0,7 ml a 1,1 ml, 0,7 ml a 1,0 ml, 0,7 ml a 0,9 ml, 0,7 ml a 0,8 ml, 0,8 ml a 1,5 ml, 0,8 ml a 1,4 ml, 0,8 ml a 1,3 ml, 0,8 ml a 1,2 ml, 0,8 ml a 1,1 ml, 0,8 ml a 1,0 ml, 0,8 ml a 0,9 ml, 0,9 ml a 1,5 ml, 0,9 ml a 1,4 ml, 0,9 ml a 1,3 ml, 0,9 ml a 1,2 ml, 0,9 ml a 1,1 ml, 0,9 ml a 1,0 ml, 1,0 ml a 1,5 ml, 1,0 ml a 1,4 ml, 1,0 ml a 1,3 ml, 1,0 ml a 1,2 ml, 1,0 ml a 1,1 ml, 1,1 ml a 1,5 ml, 1,1 ml a 1,4 ml, 1,1 ml a 1,3 ml, 1,1 ml a 1,2 ml, 1,2 ml a 1,5 ml, 1,2 ml a 1,4 ml, 1,2 ml a 1,3 ml, 1,3 ml a 1,5 ml, 1,3 ml a 1,4 ml, 1,4 ml a 1,5 ml; y

b) alrededor de 0,1 ml a alrededor de 1,5 ml, alrededor de 0,1 ml a alrededor de 1,4 ml, alrededor de 0,1 ml a alrededor de 1,3 ml, alrededor de 0,1 ml a alrededor de 1,2 ml, alrededor de 0,1 ml a alrededor de 1,1 ml, alrededor de 0,1 ml a alrededor de 1,0 ml, alrededor de 0,1 ml a alrededor de 0,9 ml, alrededor de 0,1 ml a alrededor de 0,8 ml, alrededor de 0,1 ml a alrededor de 0,7 ml, alrededor de 0,1 ml a alrededor de 0,6 ml, alrededor de 0,1 ml a alrededor de 0,5 ml, alrededor de 0,1 ml a alrededor de 0,4 ml, alrededor de 0,1 ml a alrededor de 0,3 ml, alrededor de 0,1 ml a alrededor de 0,2 ml, alrededor de 0,2 ml a alrededor de 1,5 ml, alrededor de 0,2 ml a alrededor de 1,4 ml, alrededor de 0,2 ml a alrededor de 1,3 ml, alrededor de 0,2 ml a alrededor de 1,2 ml,

alrededor de 0,8 ml a alrededor de 1,1 ml, alrededor de 0,8 ml a alrededor de 1,0 ml. 0,8 ml a
 alrededor de 0,9 ml, alrededor de 0,9 ml a alrededor de 1,5 ml, alrededor de 0,9 ml a
 alrededor de 1,4 ml, alrededor de 0,9 ml a alrededor de 1,3 ml, alrededor de 0,9 ml a
 alrededor de 1,2 ml, alrededor de 0,9 ml, alrededor de a alrededor de 1,1 ml, alrededor de 0,9
 5 ml a alrededor de 1,0 ml, alrededor de 1,0 ml a alrededor de 1,5 ml, alrededor de 1,0 ml a
 alrededor de 1,4 ml, alrededor de 1,0 ml a alrededor de 1,3 ml, alrededor de 1,0 ml a
 alrededor de 1,2 ml, alrededor de 1,0 ml a alrededor de 1,1 ml, alrededor de 1,1 ml a
 alrededor de 1,5 ml, alrededor de 1,1 ml a alrededor de 1,4 ml, alrededor de 1,1 ml a
 alrededor de 1,3 ml, alrededor de 1,1 ml a alrededor de 1,2 ml, alrededor de 1,2 ml a
 10 alrededor de 1,5 ml, alrededor de 1,2 ml a alrededor de 1,4 ml, alrededor de 1,2 ml a
 alrededor de 1,3 ml, alrededor de 1,3 ml a alrededor de 1,5 ml, alrededor de 1,3 ml a
 alrededor de 1,4 ml y alrededor de 1,4 ml a alrededor de 1,5 ml.

Modalidad 39. El método de cualquiera de las modalidades 27-38 que comprende la
 administración de una primera dosis y una segunda dosis de la composición farmacéutica.

15 Modalidad 40. El método de la modalidad 39, en donde la primera dosis y la segunda
 dosis se separan en 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 o 40 días.

Modalidad 41. El método de la modalidad 39, en donde la primera dosis y la segunda
 dosis se separan en 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38,
 39 o 40 días.

20 Modalidad 42. El método de la modalidad 39, en donde la primera dosis y la segunda
 dosis se separan en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 semanas.

Modalidad 43. El método de la modalidad 39, en donde la primera dosis y la segunda
 dosis se separan en 1, 2, 3, 4, 5 o 6 meses.

25 Modalidad 44. El método de la modalidad 39 que comprende la administración de la
 composición farmacéutica mensualmente o aproximadamente una vez al mes.

Modalidad 45. El método de la modalidad 44 que comprende la administración de la
 composición farmacéutica durante al menos dos meses, al menos tres meses, al menos
 cuatro meses, al menos cinco meses o al menos seis meses.

30 Modalidad 46. El método de la modalidad 39 que comprende la administración de la
 composición farmacéutica semanalmente o aproximadamente una vez a la semana.

Modalidad 47. El método de la modalidad 46 que comprende la administración de la composición farmacéutica al animal semanalmente o aproximadamente una vez a la semana durante menos de 2 semanas, menos de 3 semanas, menos de 4 semanas, menos de 5 semanas, menos de 6 semanas, menos de 8 semanas, menos de 12 semanas, menos de 16
5 semanas o menos de 20 semanas.

Modalidad 48. El método de cualquiera de las modalidades 27-47, en donde la administración comprende realizar una inyección subcutánea en el animal.

Modalidad 49. El método de cualquiera de las modalidades 27-48, en donde la administración comprende la autoadministración.

10 Modalidad 50. El método de cualquiera de las modalidades 27-47, en donde la administración comprende realizar una inyección intravenosa en el animal.

Modalidad 51. El método de cualquiera de las modalidades 27-50 que comprende la administración de la composición farmacéutica al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 8 o al menos 10 veces.

15 Modalidad 52. El método de cualquiera de las modalidades 27-50 que comprende la administración de la composición farmacéutica menos de 20 veces, menos de 15 veces, menos de 10 veces o menos de 5 veces.

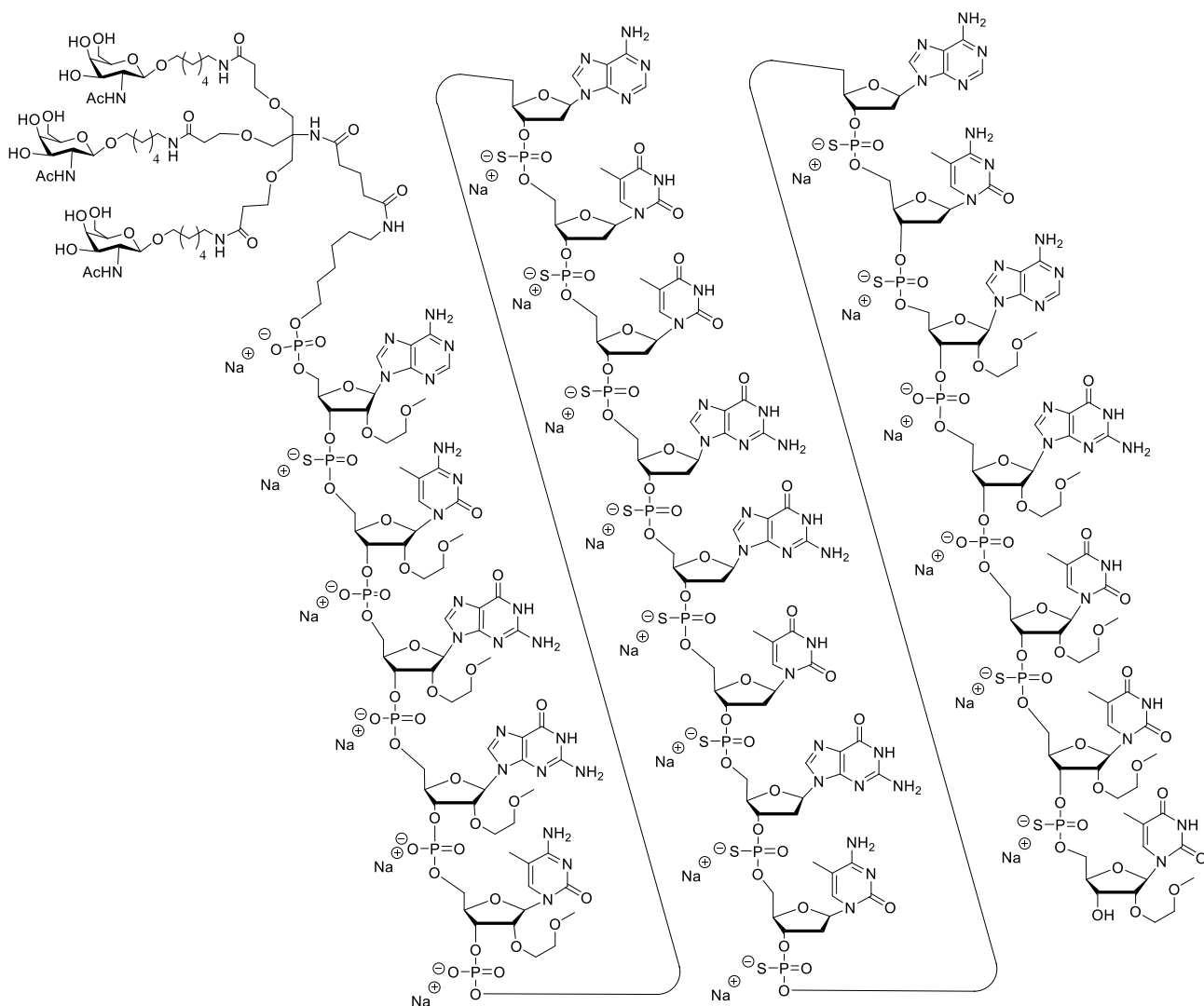
Modalidad 53. El método de cualquiera de las modalidades 27-52, en donde se ha identificado que el animal padece una afección tromboembólica o se ha identificado que está
20 en riesgo de padecer una afección tromboembólica.

Modalidad 54. El método de la modalidad 53 comprende además la identificación de que el animal padece la afección tromboembólica o está en riesgo de padecer la afección tromboembólica.

Modalidad 55. El método de cualquiera de las modalidades 27-54, en donde se ha
25 identificado que el animal padece una enfermedad que se selecciona de la enfermedad renal terminal (ESRD), enfermedad renal crónica (CKD) y enfermedad de las arterias coronarias (CAD) o se ha identificado que está en riesgo de padecer una enfermedad que se selecciona de ESRD, CKD y CAD.

Modalidad 56. El método de la modalidad 55 que comprende además la
30 identificación de que el animal padece la enfermedad o la identificación de que el animal está en riesgo de padecer la enfermedad.

Modalidad 57. Un método que comprende la administración de una primera dosis y una segunda dosis de un compuesto oligomérico de acuerdo con la siguiente fórmula:



(SEQ ID NO: 3)

- 5 en donde la primera dosis y la segunda dosis son espaciadas de 20 a 40 días, y en donde el compuesto oligomérico se encuentra en forma de una unidad de dosificación que consiste o consiste esencialmente en alrededor de 40 mg, alrededor de 45 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 55 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 65 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 75 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 85 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 95 mg o alrededor de 100 mg del compuesto oligomérico y alrededor de 0,4 ml, alrededor de 0,5 ml, alrededor de 0,6 ml, alrededor de 0,7 ml, alrededor de 0,8 ml, alrededor de 0,9 ml o alrededor de 1 ml de un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
- 10

Modalidad 58. El método de la modalidad 57, en donde la primera dosis y la segunda dosis son espaciadas de 27 a 32 días, y en donde la unidad de dosificación consiste o consiste esencialmente en 75 mg a 85 mg del compuesto oligomérico y 0,7 ml a 0,9 ml del diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

5 Modalidad 59. El método de la modalidad 57, en donde la unidad de dosificación consiste o consiste esencialmente en alrededor de 80 mg del compuesto oligomérico y alrededor de 0,8 ml del diluyente o el portador farmacéuticamente aceptable.

10 Modalidad 60. Un método que comprende la administración de una unidad de dosificación a un animal mensualmente, en donde la unidad de dosificación consiste o consiste esencialmente en el compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-5 y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, y en donde la concentración del compuesto oligomérico es de 80 mg/ml a 120 mg/ml.

15 Modalidad 61. Un método que comprende la administración de una unidad de dosificación a un animal mensualmente, en donde la unidad de dosificación consiste o consiste esencialmente en el compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-5 y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, y en donde la concentración del compuesto oligomérico es de alrededor de 100 mg/ml.

Modalidad 62. El método de cualquiera de las modalidades 57 a 61, en donde el diluyente o portador farmacéuticamente aceptable es solución salina amortiguada con fosfato.

20 Modalidad 63. Un polvo liofilizado que comprende el compuesto oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 1-5.

I. Algunos oligonucleótidos

25 En determinadas modalidades, se proporcionan en la presente compuestos oligoméricos que comprenden oligonucleótidos, que constan de nucleósidos enlazados. Los oligonucleótidos pueden ser oligonucleótidos no modificados (ARN o ADN) o pueden ser oligonucleótidos modificados. Los oligonucleótidos modificados comprenden al menos una modificación respecto a ARN o ADN no modificado. Es decir, los oligonucleótidos modificados comprenden al menos un nucleósido modificado (que comprende un resto de azúcar modificado y/o una nucleobase modificada) y/o al menos un enlace internucleósidos modificado.

30

A. Algunos nucleósidos modificados

Los nucleósidos modificados comprenden un resto de azúcar modificado o una nucleobase modificada o un resto de azúcar modificado y una nucleobase modificada.

1. Algunos restos de azúcar

En determinadas modalidades, los restos de azúcar modificados son restos de azúcar modificados no bicíclicos. En determinadas modalidades, los restos de azúcar modificados son restos de azúcar bicíclicos o tricíclicos. En determinadas modalidades, los restos de azúcar modificados son sustitutos de azúcar. Dichos sustitutos de azúcar pueden comprender una o más sustituciones correspondientes a aquellas de otros tipos de restos de azúcar modificados.

En determinadas modalidades, los restos de azúcar modificados son restos de azúcar modificados no bicíclicos que comprenden un anillo furanosilo con uno o más grupos sustituyentes, ninguno de los cuales puentea dos átomos del anillo furanosilo para formar una estructura bicíclica. Tales sustituyentes que no forman puentes pueden encontrarse en cualquier posición del furanosilo, inclusive, de modo no taxativo, sustituyentes en las posiciones 2', 4' y/o 5'. En determinadas modalidades uno o más sustituyentes que no forman puentes de los restos de azúcar modificado no bicíclicos están ramificados. Los ejemplos de grupos sustituyentes en 2' adecuados para restos de azúcar modificados no bicíclicos incluyen, de modo no taxativo: 2'-F, 2'-OCH₃ (« OMe » u « O-metilo »), y 2'-O(CH₂)₂OCH₃ (« MOE »). En determinadas modalidades, los grupos sustituyentes en 2' se seleccionan de entre: halo, alilo, amino, azido, SH, CN, OCN, CF₃, OCF₃, alcoxi O-C₁-C₁₀, alcoxi O-C₁-C₁₀ sustituido, alquilo O-C₁-C₁₀, alquilo O-C₁-C₁₀ sustituido, S-alquilo, N(R_m)-alquilo, O-alquenilo, S-alquenilo, N(R_m)-alquenilo, O-alquinilo, S-alquinilo, N(R_m)-alquinilo, O-alquilenil-O-alquilo, alquinilo, alcarilo, aralquilo, O-alcarilo, O-aralquilo, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n) u OCH₂C(=O)-N(R_m)(R_n), donde cada uno de R_m y R_n es independientemente H, un grupo protector amino o alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido y los grupos sustituyentes en 2' descritos en Cook et ál., U.S. 6.531.584; Cook et ál., U.S. 5.859.221; y Cook et ál., U.S. 6.005.087. Determinadas modalidades de estos grupos sustituyentes en 2' pueden sustituirse adicionalmente con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de entre: hidroxilo, amino, alcoxi, carboxi, bencilo, fenilo, nitro (NO₂), tiol, tioalcoxi, tioalquilo, halógeno, alquilo, arilo, alquenilo y alquinilo. Los ejemplos de grupos sustituyentes en 4' adecuados para restos de azúcar modificados no bicíclicos incluyen, de modo no taxativo,

alcoxi (por ejemplo, metoxi), alquilo y aquellos descritos en Manoharan et. ál., WO 2015/106128. Los ejemplos de grupos sustituyentes en 5' adecuados para restos de azúcar modificados no bicíclicos incluyen, de modo no taxativo: 5'-metilo (R o S), 5'-vinilo y 5'-metoxi. En determinadas modalidades, los restos de azúcar modificados no bicíclicos comprenden

5 más de un sustituyente de azúcar que no forma puentes, por ejemplo, restos de azúcar 2'-F-5'-metilo y los restos de azúcar modificados y nucleósidos modificados descritos en Migawa et ál., WO 2008/101157 y Rajeev et ál., US2013/0203836.).

En determinadas modalidades, un nucleósido modificado no bicíclico sustituido en 2' comprende un resto de azúcar que comprende un grupo sustituyente en 2' que no forma

10 puentes que se selecciona de: F, NH₂, N₃, OCF₃, OCH₃, O(CH₂)₃NH₂, CH₂CH=CH₂, OCH₂CH=CH₂, OCH₂CH₂OCH₃, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n), O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂ y acetamida (OCH₂C(=O)-N(R_m)(R_n)) sustituida por N, donde cada R_m y R_n es, independientemente, H, un grupo protector amino o alquilo de C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido.

15 En determinadas modalidades, un nucleósido modificado no bicíclico sustituido en 2' comprende un resto de azúcar que comprende un grupo sustituyente en 2' que no forma puentes que se selecciona de: F, OCF₃, OCH₃, OCH₂CH₂OCH₃, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂ON(CH₃)₂, O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂ y OCH₂C(=O)-N(H)CH₃ (« NMA »).

En determinadas modalidades, un nucleósido modificado no bicíclico sustituido en 2'

20 comprende un resto de azúcar que comprende un grupo sustituyente en 2' que no forma puentes que se selecciona de: F, OCH₃ y OCH₂CH₂OCH₃.

Determinados restos de azúcar modificados comprenden un sustituyente que produce un puente entre dos átomos del anillo furanosilo para formar un segundo anillo, lo que produce un resto de azúcar bicíclico. En determinadas de tales modalidades, el resto de

25 azúcar bicíclico comprende un puente entre los átomos del anillo de furanosa en 4' y 2'. Los ejemplos de dichos sustituyentes de azúcar que forman un puente de 4' a 2' incluyen, pero de modo no taxativo: 4'-CH₂-2', 4'-(CH₂)₂-2', 4'-(CH₂)₃-2', 4'-CH₂-O-2' (« LNA »), 4'-CH₂-S-2', 4'-(CH₂)₂-O-2' (« ENA »), 4'-CH(CH₃)-O-2' (denominado «etilo limitado» o « cEt »), 4'-CH₂-O-CH₂-2', 4'-CH₂-N(R)-2', 4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2' (« MOE limitado » o « cMOE ») y análogos de

30 estos (véase, por ejemplo, Seth et ál., U.S. 7.399.845, Bhat et ál., U.S. 7.569.686, Swayze et ál., U.S. 7.741.457 y Swayze et ál., U.S. 8.022.193), 4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2' y análogos de estos

(véase, por ejemplo, Seth et ál., U.S. 8.278.283), 4'-CH₂-N(OCH₃)-2' y análogos de estos (véase, por ejemplo, Prakash et ál., U.S. 8.278.425), 4'-CH₂-O-N(CH₃)-2' (véase, por ejemplo, Allerson et ál., U.S. 7.696.345 y Allerson et ál., U.S. 8.124.745), 4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2' (véase, por ejemplo, Zhou, et ál., *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 118-134), 4'-CH₂-C(=CH₂)-2' y análogos de estos (véase, por ejemplo, Seth et ál., U.S. 8.278.426), 4'-C(R_aR_b)-N(R)-O-2', 4'-C(R_aR_b)-O-N(R)-2', 4'-CH₂-O-N(R)-2' y 4'-CH₂-N(R)-O-2', en donde cada R, R_a y R_b es independientemente H, un grupo protector o alquilo C₁-C₁₂ (véase, por ejemplo, Imanishi et ál., U.S. 7.427.672).

En determinadas modalidades, tales puentes en 4' a 2' comprenden independientemente de 1 a 4 grupos enlazados que se seleccionan independientemente de: - [C(R_a)(R_b)]_n-, -[C(R_a)(R_b)]_n-O-, -C(R_a)=C(R_b)-, -C(R_a)=N-, -C(=NR_a)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -Si(R_a)₂-, -S(=O)_x- y -N(R_a)-;

en donde:

x es 0, 1 o 2;

15 n es 1, 2, 3 o 4;

cada R_a y R_b es, independientemente, H, un grupo protector, hidroxilo, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido, alquenilo C₂-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂ sustituido, alquinilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂ sustituido, arilo C₅-C₂₀, arilo C₅-C₂₀ sustituido, radical de heterociclo, radical de heterociclo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, radical alicíclico C₅-C₇, radical alicíclico C₅-C₇ sustituido, halógeno, OJ₁, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, COOJ₁, acilo (C(=O)-H), acilo sustituido, CN, sulfonilo (S(=O)₂-J₁) o sulfoxilo (S(=O)-J₁), y

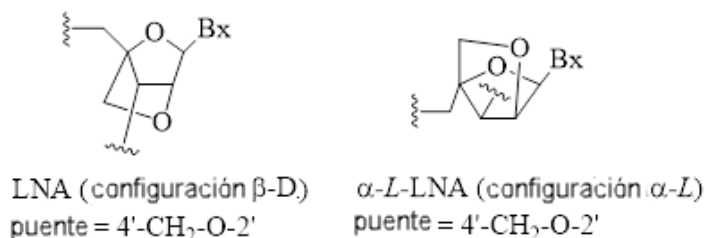
cada J₁ y J₂ es, independientemente, H, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido, alquenilo C₂-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂ sustituido, alquinilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, arilo C₅-C₂₀, arilo C₅-C₂₀ sustituido, acilo (C(=O)-H), acilo sustituido, un radical de heterociclo, un radical de heterociclo sustituido, aminoalquilo C₁-C₁₂, aminoalquilo C₁-C₁₂ sustituido, o un grupo protector.

Los restos de azúcar bicíclicos adicionales se conocen en la técnica, véase, por ejemplo: Freier et ál., *Nucleic Acids Research*, 1997, 25(22), 4429-4443, Albaek et ál., *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 7731-7740, Singh et ál., *Chem. Commun.*, 1998, 4, 455-456; Koshkin et ál., *Tetrahedron*, 1998, 54, 3607-3630; Kumar et ál., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8, 2219-2222; Singh et ál., *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 10035-10039; Srivastava et ál., *J. Am. Chem.*

Soc., 20017, 129, 8362-8379; Wengel et ál., U.S. 7.053.207; Imanishi et ál., U.S. 6.268.490; Imanishi et ál. U.S. 6.770.748; Imanishi et ál., U.S. RE44,779; Wengel et ál., U.S. 6.794.499; Wengel et ál., U.S. 6.670.461; Wengel et ál., U.S. 7.034.133; Wengel et ál., U.S. 8.080.644; Wengel et ál., U.S. 8.034.909; Wengel et ál., U.S. 8.153.365; Wengel et ál., U.S. 7.572.582; y
 5 Ramasamy et ál., U.S. 6.525.191;; Torsten et ál., WO 2004/106356; Wengel et ál., WO 1999/014226; Seth et ál., WO 2007/134181; Seth et ál., U.S. 7.547.684; Seth et ál., U.S. 7.666.854; Seth et ál., U.S. 8.088.746; Seth et ál., U.S. 7.750.131; Seth et ál., U.S. 8.030.467; Seth et ál., U.S. 8.268.980; Seth et ál., U.S. 8.546.556; Seth et ál., U.S. 8.530.640; Migawa et ál., U.S. 9.012.421; Seth et ál., U.S. 8.501.805; y las publicaciones de patentes
 10 estadounidenses n.º Allerson et ál., US2008/0039618 y Migawa et ál., US2015/0191727.

En determinadas modalidades, los restos bicíclicos de azúcar y los nucleósidos que incorporan dichos restos bicíclicos de azúcar se definen además mediante configuración isomérica. Por ejemplo, un nucleósido LNA (descrito en la presente) puede estar en la configuración α -L o en la configuración β -D.

15



20

Los nucleósidos bicíclicos α -L-metilenoxi (4'-CH₂-O-2') o α -L-LNA se han incorporado en oligonucleótidos que exhibieron actividad antisentido (Frieden et ál., *Nucleic Acids Research*, 2003, 21, 6365-6372). En la presente, las descripciones generales de nucleósidos bicíclicos incluyen ambas configuraciones isoméricas. Cuando las posiciones de los nucleósidos
 25 bicíclicos específicos (por ejemplo, LNA o cEt) se identifican en modalidades ejemplificadas en la presente, está en la configuración β -D, a menos que se especifique lo contrario.

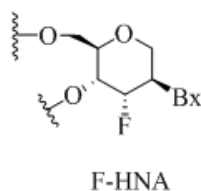
En determinadas modalidades, los restos de azúcar modificados comprenden uno o más sustituyentes de azúcar que no forman puentes y uno o más sustituyentes de azúcar que forman puentes (por ejemplo, azúcares sustituidos en 5' y con puentes en 4'-2').

30

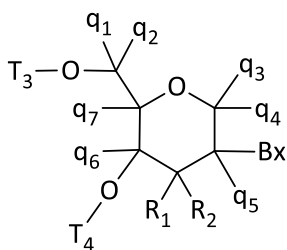
En determinadas modalidades, los restos de azúcar modificados son sustitutos de azúcar. En determinadas modalidades de estas, el átomo de oxígeno del resto de azúcar se

reemplaza, por ejemplo, con un átomo de azufre, carbono o nitrógeno. En determinadas de tales modalidades, dichos restos de azúcar modificados también comprenden sustituyentes que forman puentes y/o que no forman puentes, según se describen en la presente. Por ejemplo, algunos sustitutos de azúcar comprenden un átomo de azufre en 4' y una sustitución en la posición 2' (véase, *por ejemplo*, Bhat et ál., U.S. 7.875.733 y Bhat et ál., U.S. 7.939.677) y/o en la posición 5'.

En determinadas modalidades, los sustitutos de azúcar comprenden anillos con una cantidad de átomos distinta de 5. Por ejemplo, en determinadas modalidades, un sustituto de azúcar comprende un tetrahidropirano de seis miembros («THP»). Dichos tetrahidropiranos pueden modificarse o sustituirse adicionalmente. Los nucleósidos que comprenden dichos tetrahidropiranos modificados incluyen, pero de modo no taxativo, ácido nucleico de hexitol («HNA»), ácido nucleico de anitol («ANA»), ácido nucleico de manitol («MNA») (ver, por ejemplo, Leumann, CJ. *Bioorg. & Med. Chem.* 2002, 10, 841-854), fluoro HNA:



(«F-HNA», ver, por ejemplo, Swayze et ál., U.S. 8 088 904; Swayze et ál., U.S. 8 440 803; Swayze et ál., U.S. 8.796.437; y Swayze et ál., U.S. 9 005 906; F-HNA también se puede denominar F-THP o 3'-fluoro tetrahidropirano) y nucleósidos que comprenden compuestos THP modificados adicionales que tienen la fórmula:



5

en donde independientemente para cada uno de dichos nucleósidos de THP modificados:

Bx es un resto de nucleobase;

10 T₃ y T₄ son cada uno, independientemente, un grupo enlace internucleósidos que enlaza el nucleósido de THP modificado con el resto de un oligonucleótido o uno de T₃ y T₄ es un grupo enlace internucleósidos que enlaza el nucleósido de THP modificado con el resto de un oligonucleótido y el otro de T₃ y T₄ es H, un grupo protector hidroxilo, un grupo conjugado enlazado, o un grupo terminal en 5' o 3';

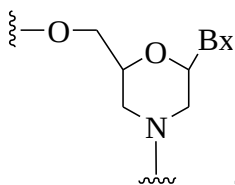
15 q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ y q₇ son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆ sustituido, alquino C₂-C₆ o alquino C₂-C₆ sustituido; y

20 cada uno de R₁ y R₂ se selecciona independientemente de entre: hidrógeno, halógeno, alcoxi sustituido o no sustituido, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, OC(=X)J₁, OC(=X)NJ₁J₂, NJ₃C(=X)NJ₁J₂, y CN, donde X es O, S o NJ₁, y cada uno de J₁, J₂, y J₃ es, independientemente, H o alquilo C₁-C₆.

25 En determinadas modalidades, se proporcionan nucleósidos de THP modificados en donde cada uno de q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ y q₇ es H. En determinadas modalidades, al menos uno de q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ y q₇ no es H. En determinadas modalidades, al menos uno de q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ y q₇ es metilo. En determinadas modalidades, se proporcionan los nucleósidos modificados THP en donde uno de R₁ y R₂ es F. En determinadas modalidades, R₁ es F y R₂ es H, en determinadas modalidades, R₁ es metoxi y R₂ es H, y en determinadas modalidades, R₁ es metoxietoxi y R₂ es H.

30 En determinadas modalidades, los sustitutos de azúcar comprenden anillos con más de 5 átomos y más de un heteroátomo. Por ejemplo, nucleósidos que comprenden restos de azúcar morfolino y se ha descrito su uso en oligonucleótidos (ver, por ejemplo, Braasch et ál., Biochemistry, 2002, 41, 4503-4510 y Summerton et ál., U.S. 5.698.685; Summerton et ál.,

U.S. 5.166.315; Summerton et ál., U.S. 5.185.444; y Summerton et ál., U.S. 5.034.506). Tal como se utiliza en la presente, el término «morfolino» significa un sustituto de azúcar que tiene la siguiente estructura:



5

En determinadas modalidades, los morfolinos pueden modificarse, por ejemplo, mediante la adición o alteración de diversos grupos sustituyentes de la estructura de morfolino que antecede. Esos sustitutos de azúcar se denominan en la presente «morfolinos modificados».

10 En determinadas modalidades, los sustitutos de azúcar comprenden restos acíclicos. Los ejemplos de nucleósidos y oligonucleótidos que comprenden dichos sustitutos de azúcar acíclicos incluyen, pero de modo no taxativo: ácido nucleico peptídico («PNA»), ácido nucleico butilo acíclico (véase, por ejemplo, Kumar et ál., *Org. Biomol. Chem.*, 2013, 11, 5853-5865), y nucleósidos y oligonucleótidos descritos en Manoharan et ál., WO2011/133876.

15 En la técnica se conocen muchos otros sistemas de anillos de sustitutos de azúcar y azúcar bicíclicos y tricíclicos que se pueden utilizar en nucleósidos modificados (ver, por ejemplo, el artículo de reseña: Leumann, *Bioorg. Med. Chem.*, 2002, 10, 841-854).

2. Algunas nucleobases modificadas

En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o 20 más nucleósidos que comprenden una nucleobase no modificada. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos que comprenden una nucleobase modificada. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos que no comprenden una nucleobase, denominados nucleósidos abásicos.

25 En determinadas modalidades, las nucleobases modificadas se seleccionan de: pirimidinas sustituidas en 5, 6-azapirimidinas, pirimidinas sustituidas con alquilo o alquinilo, purinas sustituidas con alquilo y purinas sustituidas con N-2, N-6 y O-6. En determinadas modalidades, las nucleobases modificadas se seleccionan de: 2-aminopropiladenina, 5-hidroximetil citosina, xantina, hipoxantina, 2-aminoadenina, 6-N-metilguanina, 6-N- 30 metiladenina, 2-propiladenina, 2-tiouracilo, 2-tiotimina y 2-tiocitosina, 5-propinilo (-C≡C-CH₃) uracilo, 5-propinilcitosina, 6-azouracilo, 6-azocitosina, 6-azotimina, 5-ribosiluracilo

(pseudouracilo), 4-tiouracilo, 8-halo, 8-amino, 8-tiol, 8-tioalquilo, 8-hidroxilo, 8-aza y otras purinas sustituidas en 8, 5-halo, particularmente 5-bromo, 5-trifluorometilo, 5-halouracilo y 5-halocitosina, 7-metilguanina, 7-metiladenina, 2-F-adenina, 2-aminoadenina, 7-desazaguanina, 7-desazaadenina, 3-desazaguanina, 3-desazaadenina, 6-N-benzoiladenina, 2-N-isobutirilguanina, 4-N-benzoilcitosina, 4-N-benzoiluracilo, 4-N-benzoilcitosina de 5-metilo, 4-N-benzoiluracilo de 5-metilo, bases universales, bases hidrofóbicas, bases promiscuas, bases con tamaño expandido y bases fluoradas. Las nucleobases modificadas adicionales incluyen pirimidinas tricíclicas, tales como 1,3-diazafenoxazina-2-ona, 1,3-diazafenotiazina-2-ona y 9-(2-aminoetoxi)-1,3-diazafenoxazina-2-ona (G-clamp). Las nucleobases modificadas también pueden incluir aquellas en las cuales la base de purina o pirimidina es reemplazada con otros heterociclos, por ejemplo 7-desaza-adenina, 7-desazaguanosina, 2-aminopiridina y 2-piridona. Otras nucleobases incluyen las descritas en Merigan et ál., U.S. 3.687.808, las descritas en *The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering*, Kroschwitz, J.I., Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858-859; Englisch et ál., *Angewandte Chemie*, edición internacional, 1991, 30, 613; Sanghvi, Y.S., Capítulo 15, *Antisense Research and Applications*, Crooke, S.T. and Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273-288; y las descritas en los Capítulos 6 y 15, *Antisense Drug Technology*, Crooke S.T., Ed., CRC Press, 2008, 163-166 y 442-443.

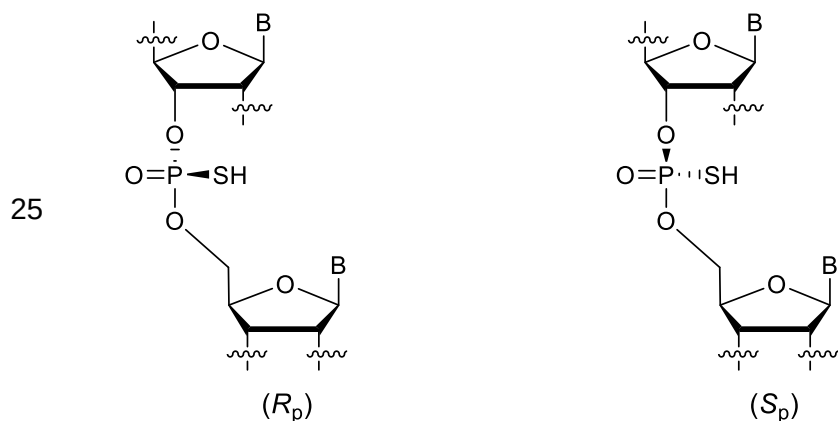
Las publicaciones que describen la preparación de algunas de las nucleobases modificadas indicadas anteriormente, así como otras nucleobases modificadas, incluyen, de modo no taxativo, Manohara et ál., US2003/0158403; Manoharan et ál., US2003/0175906; Dinh et ál., U.S. 4.845.205; Spielvogel et ál., U.S. 5.130.302; Rogers et ál., U.S. 5.134.066; Bischofberger et ál., U.S. 5.175.273; Urdea et ál., U.S. 5.367.066; Benner et ál., U.S. 5.432.272; Matteucci et ál., U.S. 5.434.257; Gmeiner et ál., U.S. 5.457.187; Cook et ál., U.S. 5.459.255; Froehler et ál., U.S. 5.484.908; Matteucci et ál., U.S. 5.502.177; Hawkins et ál., U.S. 5.525.711; Haralambidis et ál., U.S. 5.552.540; Cook et ál., U.S. 5.587.469; Froehler et ál., U.S. 5.594.121; Switzer et ál., U.S. 5.596.091; Cook et ál., U.S. 5.614.617; Froehler et ál., U.S. 5.645.985; Cook et ál., U.S. 5.681.941; Cook et ál., U.S. 5.811.534; Cook et ál., U.S. 5.750.692; Cook et ál., U.S. 5.948.903; Cook et ál., U.S. 5.587.470; Cook et ál., U.S. 5.457.191; Matteucci et ál., U.S. 5.763.588; Froehler et ál., U.S. 5.830.653; Cook et ál., U.S. 5.808.027; Cook et ál., 6.166.199; y Matteucci et ál., U.S. 6.005.096.

3. Algunos enlaces internucleósidos modificados

En determinadas modalidades, los nucleósidos de oligonucleótidos modificados pueden estar enlazados entre sí mediante cualquier enlace internucleósidos. Las dos clases principales de grupos de enlace internucleósidos se definen por la presencia o ausencia de un átomo de fósforo. Los enlaces internucleósidos que contienen fósforo representativos incluyen, de modo no taxativo, fosfodiésteres («P=O») (también denominados enlaces o 5 enlaces de fosfato no modificados o de origen natural), fosfotriésteres, metilfosfonatos, fosforamidatos y fosforotioatos («P=S») y fosforoditioatos («HS-P=S»). Los grupos de enlace internucleósidos que no contienen fósforo representativos incluyen, de modo no taxativo, metilenmetilimino (-CH₂-N(CH₃)-O-CH₂-), tiodiéster, tionocarbamato (-O-C(=O)(NH)-S-); 10 siloxano (-O-SiH₂-O-); y N,N'-dimetilhidrazina (-CH₂-N(CH₃)-N(CH₃)-). Los enlaces internucleósidos modificados, en comparación con los enlaces de fosfodiéster de origen natural, pueden utilizarse para alterar, normalmente aumentar, la resistencia a nucleasas del oligonucleótido. En determinadas modalidades, los enlaces internucleósidos con un átomo quiral pueden prepararse como una mezcla racémica o como enantiómeros separados. Los 15 expertos en la técnica conocen los métodos de preparación de enlaces internucleósidos que contienen fósforo y que no contienen fósforo.

Los enlaces internucleósidos representativos con un centro quiral incluyen, de modo no taxativo, alquifosfonatos y fosforotioatos. Los oligonucleótidos modificados que comprenden enlaces internucleósidos con un centro quiral pueden prepararse como 20 poblaciones de oligonucleótidos modificados que comprenden enlaces internucleósidos estereoaleatorios, o como poblaciones de oligonucleótidos modificados que comprenden enlaces fosforotioato en configuraciones estereoquímicas particulares. En determinadas modalidades, las poblaciones de oligonucleótidos modificados comprenden enlaces internucleósidos fosforotioato en donde todos los enlaces internucleósidos fosforotioato son 25 estereoaleatorios. Tales oligonucleótidos modificados pueden generarse utilizando métodos sintéticos que producen la selección aleatoria de la configuración estereoquímica de cada enlace fosforotioato. Sin embargo, tal como conocen los expertos en la técnica, cada fosforotioato individual de cada molécula de oligonucleótido individual tiene una estereoconfiguración definida. En determinadas modalidades, las poblaciones de 30 oligonucleótidos modificados se enriquecen para oligonucleótidos modificados que comprenden uno o más enlaces internucleósidos fosforotioato particulares en una

configuración estereoquímica particular seleccionada en forma independiente. En determinadas modalidades, la configuración particular del enlace fosforotioato particular se encuentra presente en al menos 65 % de las moléculas en la población. En determinadas modalidades, la configuración particular del enlace fosforotioato particular se encuentra presente en al menos 70 % de las moléculas en la población. En determinadas modalidades, la configuración particular del enlace fosforotioato particular se encuentra presente en al menos 80 % de las moléculas en la población. En determinadas modalidades, la configuración particular del enlace fosforotioato particular se encuentra presente en al menos 90 % de las moléculas en la población. En determinadas modalidades, la configuración particular del enlace fosforotioato particular se encuentra presente en al menos 99 % de las moléculas en la población. Tales poblaciones enriquecidas en forma quiral de oligonucleótidos modificados puede generarse utilizando métodos sintéticos conocidos en la técnica, por ejemplo, métodos descritos en Oka et ál., JACS 125, 8307 (2003), Wan et ál. *Nuc. Acid. Res.* 42, 13456 (2014) y WO 2017/015555. En determinadas modalidades, una población de oligonucleótidos modificados se enriquece para oligonucleótidos modificados que tienen al menos un fosforotioato indicado en la configuración (Sp). En determinadas modalidades, una población de oligonucleótidos modificados se enriquece para oligonucleótidos modificados que tienen al menos un fosforotioato en la configuración (Rp). En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados que comprenden fosforotioatos (Rp) y/o (Sp) comprenden una o más de las siguientes fórmulas, respectivamente, en donde «B» indica una nucleobase:



30

A menos que se indique de otro modo, los enlaces internucleósidos quirales de

oligonucleótidos modificados descritos en la presente pueden ser estereoaleatorios o en una configuración estereoquímica particular.

Los enlaces internucleósidos neutros incluyen, pero de modo no taxativo, fosfotriésteres, metilfosfonatos, MMI (3'-CH₂-N(CH₃)-O-5'), amida-3 (3'-CH₂-C(=O)-N(H)-5'), amida-4 (3'-CH₂-N(H)-C(=O)-5'), formacetal (3'-O-CH₂-O-5'), metoxipropilo y tioformacetal (3'-S-CH₂-O-5'). Otros enlaces internucleósidos neutros incluyen enlaces no iónicos que comprenden siloxano (dialquilsiloxano), éster de carboxilato, carboxamida, sulfuro, éster de sulfonato y amidas (ver, por ejemplo: *Carbohydrate Modifications in Antisense Research*; Y.S. Sanghvi y P.D. ACS Symposium Series 580; Capítulos 3 y 4, 40-65). Otros enlaces internucleósidos neutros incluyen enlaces no iónicos que comprenden partes componentes de N, O, S y CH₂ mezcladas.

B. Algunos motivos

En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos modificados que comprenden un resto de azúcar modificado. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos modificados que comprenden una nucleobase modificada. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más enlaces internucleósidos modificados. En tales modalidades, los restos de azúcar, nucleobases y/o enlaces internucleósidos modificados, no modificados y modificados de forma diferente de un oligonucleótido modificado definen un patrón o motivo. En determinadas modalidades, los patrones de restos de azúcar, nucleobases y enlaces internucleósidos son independientes entre sí. Por lo tanto, un oligonucleótido modificado se puede describir por su motivo de azúcar, su motivo de nucleobase y/o su motivo de enlace internucleósidos (según se usa en la presente, el motivo de nucleobase describe las modificaciones a las nucleobases independientes de la secuencia de nucleobases).

1. Algunos motivos de azúcar

En determinadas modalidades, los oligonucleótidos comprenden uno o más tipos de restos de azúcar modificados y/o restos de azúcar no modificados dispuestos a lo largo del oligonucleótido o región de este en un patrón definido o motivo de azúcar. En determinados casos, dichos motivos de azúcar incluyen, de modo no taxativo, cualquiera de las modificaciones de azúcar tratadas en la presente.

En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden o consisten en una región que tiene un motivo de gapmer, que se define por dos regiones externas o «alas» y una región central o interna o «hueco». Las tres regiones de un motivo de gapmer (el ala en 5', el hueco y el ala en 3') forman una secuencia contigua de nucleósidos en donde al menos algunos de los restos de azúcar de los nucleósidos de cada una de las alas difieren de al menos algunos de los restos de azúcar de los nucleósidos del hueco. De manera específica, al menos los restos de azúcar de los nucleósidos de cada ala que están más cerca del hueco (el nucleósido más cercano a 3' del ala 5' y el nucleósido más cercano a 5' del ala 3') difieren del resto de azúcar de los nucleósidos del hueco cercanos y definen, de esta manera, el límite entre las alas y el hueco (es decir, la ligadura ala/hueco). En determinadas modalidades, los restos de azúcar dentro del hueco son iguales entre sí. En determinadas modalidades, el hueco incluye uno o más nucleósidos con un resto de azúcar que difiere del resto de azúcar de uno o más de los otros nucleósidos del hueco. En determinadas modalidades, los motivos de azúcar de las dos alas son idénticos entre sí (gapmer simétrico). En determinadas modalidades, el motivo de azúcar del ala en 5' difiere del motivo de azúcar del ala en 3' (gapmer asimétrico).

En determinadas modalidades, las alas de un gapmer comprenden 1-5 nucleósidos. En determinadas modalidades, cada nucleósido de cada ala de un gapmer es un nucleósido modificado. En determinadas modalidades, al menos un nucleósido de cada ala de un gapmer es un nucleósido modificado. En determinadas modalidades, al menos dos nucleósidos de cada ala de un gapmer son nucleósidos modificados. En determinadas modalidades, al menos tres nucleósidos de cada ala de un gapmer son nucleósidos modificados. En determinadas modalidades, al menos cuatro nucleósidos de cada ala de un gapmer son nucleósidos modificados.

En determinadas modalidades, el hueco de un gapmer comprende 7-12 nucleósidos. En determinadas modalidades, cada nucleósido del hueco de un gapmer es un 2'-desoxinucleósido.

En determinadas modalidades, el gapmer es un desoxigapmer. En modalidades, los nucleósidos en el lado del hueco de cada ligadura ala/hueco son 2'-desoxinucleósidos no modificados y los nucleósidos en los lados de las alas de cada ligadura ala/hueco son nucleósidos modificados. En determinadas modalidades, cada nucleósido del hueco es un 2'-

desoxinucleósido no modificado. En determinadas modalidades, cada nucleósido de cada ala de un gapmer es un nucleósido modificado.

En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden o consisten en una región que tiene un motivo de azúcar completamente modificado. En tales modalidades, cada nucleósido de la región completamente modificada del oligonucleótido modificado comprende un resto de azúcar modificado. En determinadas modalidades, cada nucleósido del oligonucleótido modificado completo comprende un resto de azúcar modificado. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden o consisten en una región que tiene un motivo de azúcar completamente modificado, en donde cada nucleósido dentro de la región completamente modificada comprende el mismo resto de azúcar modificado, denominado en la presente motivo de azúcar modificado de manera uniforme. En determinadas modalidades, el oligonucleótido completamente modificado es un oligonucleótido modificado de manera uniforme. En determinadas modalidades, cada nucleósido de un modificado de manera uniforme comprende la misma modificación en 2'.

En la presente, las longitudes (cantidad de nucleósidos) de las tres regiones de un gapmer pueden proporcionarse con la anotación [# de nucleósidos en el ala 5'] – [# de nucleósidos en el hueco] – [# de nucleósidos en el ala 3']. Por tanto, un gapmer 5-10-5 consiste en 5 nucleósidos enlazados en cada ala y 10 nucleósidos enlazados en el hueco. Cuando tal nomenclatura es seguida de una modificación específica, tal modificación es la modificación en cada resto de azúcar de cada ala y los nucleósidos del hueco comprenden azúcares desoxinucleósidos sin modificar. Por tanto, un gapmer MOE 5-10-5 consiste en 5 nucleósidos modificados MOE enlazados en el ala 5', 10 desoxinucleósidos enlazados en el hueco y 5 nucleósidos MOE enlazados en el ala 3'.

En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados son gapmers MOE 5-10-5. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados son gapmers BNA 3-10-3. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados son gapmers cEt 3-10-3. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados son gapmers LNA 3-10-3.

2. Algunos motivos de nucleobases

En determinadas modalidades, los oligonucleótidos comprenden nucleobases modificadas y/o no modificadas dispuestas a lo largo del oligonucleótido o región de este en un patrón o motivo definido. En determinadas modalidades, cada nucleobase está modificada.

En determinadas modalidades, ninguna de las nucleobases está modificada. En determinadas modalidades, cada purina o cada pirimidina está modificada. En determinadas modalidades, cada adenina está modificada. En determinadas modalidades, cada guanina está modificada. En determinadas modalidades, cada timina está modificada. En determinadas modalidades, cada uracilo está modificado. En determinadas modalidades, cada citosina está modificada. En determinadas modalidades, algunas o todas las nucleobases de citosina en un oligonucleótido modificado son 5-metil citosinas. En determinadas modalidades, todas las nucleobases de citosina son 5-metil citosinas y todas las otras nucleobases de los oligonucleótidos modificados son nucleobases sin modificar.

En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden un bloque de nucleobases modificadas. En determinadas de dichas modalidades, el bloque está ubicado en el extremo 3' del oligonucleótido. En determinadas modalidades, el bloque está entre los 3 nucleósidos del extremo 3' del oligonucleótido. En determinadas modalidades, el bloque está en el extremo 5' del oligonucleótido. En determinadas modalidades, el bloque está entre los 3 nucleósidos del extremo 5' del oligonucleótido.

En determinadas modalidades, los oligonucleótidos que tienen un motivo de gapmer comprenden un nucleósido que comprende una nucleobase modificada. En determinadas de tales modalidades, un nucleósido que comprende una nucleobase modificada está en el hueco central de un oligonucleótido que tiene un motivo de gapmer. En determinadas de dichas modalidades, el resto de azúcar de dicho nucleósido es un resto de 2'-desoxirribosilo. En determinadas modalidades, la nucleobase modificada se selecciona de: una 2-tiopirimidina y una 5-propinopirimidina.

3. Algunos motivos de enlaces internucleósidos

En determinadas modalidades, los oligonucleótidos comprenden enlaces internucleósidos modificados y/o no modificados dispuestos a lo largo del oligonucleótido o región de este en un patrón o motivo definido. En determinadas modalidades, cada grupo enlazador internucleósidos es un enlace internucleósidos fosfodiéster (P=O). En determinadas modalidades, cada grupo enlazador internucleósidos de un oligonucleótido modificado es un enlace internucleósidos fosforotioato (P=S). En determinadas modalidades, cada enlace internucleósidos de un oligonucleótido modificado se selecciona independientemente de un enlace internucleósidos fosforotioato y un enlace internucleósidos fosfodiéster. En

determinadas modalidades, cada enlace internucleósidos fosforotioato se selecciona independientemente de un fosforotioato estereoaleatorio, un fosforotioato (Sp) y un fosforotioato (Rp). En determinadas modalidades, el motivo de azúcar de un oligonucleótido modificado es un gapmer y los enlaces internucleósidos dentro del espacio están todos modificados. En determinadas de tales modalidades, algunos o todos los enlaces internucleósidos en las alas son enlaces internucleósidos fosfodiéster sin modificar. En determinadas modalidades, los enlaces internucleósidos terminales están modificados. En determinadas modalidades, el motivo de azúcar de un oligonucleótido modificado es un gapmer y el motivo de enlace internucleósidos comprende al menos un enlace internucleósidos fosfodiéster en al menos un ala, en donde al menos un enlace fosfodiéster no es un enlace internucleósidos de extremo, y el resto de los enlaces internucleósidos son enlaces internucleósidos fosforotioato. En determinadas de tales modalidades, todos los enlaces fosforotioato son estereoaleatorios. En determinadas modalidades, todos los enlaces fosforotioato en las alas son fosforotioatos (Sp) y el hueco comprende al menos un motivo Sp, Sp, Rp. En determinadas modalidades, las poblaciones de oligonucleótidos modificados se enriquecen para oligonucleótidos modificados que comprenden tales motivos de enlace internucleósidos.

C. Algunas longitudes

Es posible aumentar o disminuir la longitud de un oligonucleótido sin eliminar la actividad. Por ejemplo, en Woolf et ál. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:7305-7309, 1992), se analizó una serie de oligonucleótidos con una longitud de 13-25 nubleobases para determinar su capacidad de inducir la escisión de un ARN objetivo en un modelo de inyección de ovocitos. Los oligonucleótidos con una longitud de 25 nucleobases con 8 u 11 errores de apareamiento de bases cerca de los extremos de los oligonucleótidos pudieron dirigir una escisión específica del ARN objetivo, aunque en menor medida que los oligonucleótidos que no contenían errores de apareamiento. De manera similar, la escisión específica objetivo se logró con oligonucleótidos de 13 nucleobases, inclusive aquellas con 1 o 3 errores de apareamiento.

En determinadas modalidades, los oligonucleótidos (incluidos oligonucleótidos modificados) pueden tener cualquiera de una variedad de intervalos de longitudes. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos consisten en nucleósidos enlazados de X a Y,

donde X representa el número menor de nucleósidos en el intervalo e Y representa el número mayor de nucleósidos en el intervalo. En determinadas de tales modalidades, cada uno de X e Y se selecciona independientemente de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 y 50; siempre que $X \leq Y$. Por ejemplo, en determinadas modalidades, los oligonucleótidos consisten en 12 a 13, 12 a 14, 12 a 15, 12 a 16, 12 a 17, 12 a 18, 12 a 19, 12 a 20, 12 a 21, 12 a 22, 12 a 23, 12 a 24, 12 a 25, 12 a 26, 12 a 27, 12 a 28, 12 a 29, 12 a 30, 13 a 14, 13 a 15, 13 a 16, 13 a 17, 13 a 18, 13 a 19, 13 a 20, 13 a 21, 13 a 22, 13 a 23, 13 a 24, 13 a 25, 13 a 26, 13 a 27, 13 a 28, 13 a 29, 13 a 30, 14 a 15, 14 a 16, 14 a 17, 14 a 18, 14 a 19, 14 a 20, 14 a 21, 14 a 22, 14 a 23, 14 a 24, 14 a 25, 14 a 26, 14 a 27, 14 a 28, 14 a 29, 14 a 30, 15 a 16, 15 a 17, 15 a 18, 15 a 19, 15 a 20, 15 a 21, 15 a 22, 15 a 23, 15 a 24, 15 a 25, 15 a 26, 15 a 27, 15 a 28, 15 a 29, 15 a 30, 16 a 17, 16 a 18, 16 a 19, 16 a 20, 16 a 21, 16 a 22, 16 a 23, 16 a 24, 16 a 25, 16 a 26, 16 a 27, 16 a 28, 16 a 29, 16 a 30, 17 a 18, 17 a 19, 17 a 20, 17 a 21, 17 a 22, 17 a 23, 17 a 24, 17 a 25, 17 a 26, 17 a 27, 17 a 28, 17 a 29, 17 a 30, 18 a 19, 18 a 20, 18 a 21, 18 a 22, 18 a 23, 18 a 24, 18 a 25, 18 a 26, 18 a 27, 18 a 28, 18 a 29, 18 a 30, 19 a 20, 19 a 21, 19 a 22, 19 a 23, 19 a 24, 19 a 25, 19 a 26, 19 a 27, 19 a 28, 19 a 29, 19 a 30, 20 a 21, 20 a 22, 20 a 23, 20 a 24, 20 a 25, 20 a 26, 20 a 27, 20 a 28, 20 a 29, 20 a 30, 21 a 22, 21 a 23, 21 a 24, 21 a 25, 21 a 26, 21 a 27, 21 a 28, 21 a 29, 21 a 30, 22 a 23, 22 a 24, 22 a 25, 22 a 26, 22 a 27, 22 a 28, 22 a 29, 22 a 30, 23 a 24, 23 a 25, 23 a 26, 23 a 27, 23 a 28, 23 a 29, 23 a 30, 24 a 25, 24 a 26, 24 a 27, 24 a 28, 24 a 29, 24 a 30, 25 a 26, 25 a 27, 25 a 28, 25 a 29, 25 a 30, 26 a 27, 26 a 28, 26 a 29, 26 a 30, 27 a 28, 27 a 29, 27 a 30, 28 a 29, 28 a 30 o 29 a 30 nucleósidos enlazados.

D. Algunos oligonucleótidos modificados

En determinadas modalidades, las modificaciones mencionadas anteriormente (azúcar, nucleobase, enlace internucleósidos) se incorporan a un oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados se caracterizan por sus motivos de modificación y longitudes generales. En determinadas modalidades, dichos parámetros son cada uno independiente del otro. Por lo tanto, a menos que se indique lo contrario, cada enlace internucleósidos de un oligonucleótido que tiene un motivo de azúcar de gapmer puede estar modificado o no modificado y puede o no seguir el patrón de modificación de gapmer de las modificaciones de azúcar. Por ejemplo, los enlaces internucleósidos dentro de las regiones

de ala de un gapmer de azúcar pueden ser iguales o diferentes entre sí y pueden ser iguales o diferentes con respecto a los enlaces internucleósidos de la región de hueco del motivo de azúcar. Asimismo, dichos oligonucleótidos de gapmer de azúcar pueden comprender una o más nucleobases modificadas independientes del patrón de gapmer de las modificaciones de azúcar. A menos que se indique lo contrario, todas las modificaciones son independientes de la secuencia de nucleobases.

E. Algunas poblaciones de oligonucleótidos modificados

Las poblaciones de oligonucleótidos modificados en las que todos los oligonucleótidos modificados de la población tienen la misma fórmula molecular pueden ser estereoaleatorias o poblaciones enriquecidas en forma quiral. Todos los centros quirales de todos los oligonucleótidos modificados son estereoaleatorios en una población estereoaleatoria. En una población enriquecida en forma quiral, al menos un centro quiral particular no es estereoaleatorio en los oligonucleótidos modificados de la población. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados de una población enriquecida en forma quiral se encuentran enriquecidos para restos de azúcar β -D ribosilo y todos los enlaces internucleósidos de fosforotioato son estereoaleatorios. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados de una población enriquecida en forma quiral se encuentran enriquecidos tanto para los restos de azúcar β -D ribosilo como para al menos un enlace internucleósidos fosforotioato particular en una configuración estereoquímica particular.

F. Secuencia de nucleobases

En determinadas modalidades, los oligonucleótidos (oligonucleótidos no modificados o modificados) se describen adicionalmente mediante su secuencia de nucleobases. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos tienen una secuencia de nucleobases que es complementaria a un segundo oligonucleótido o un ácido nucleico de referencia identificado, tal como un ácido nucleico objetivo. En determinadas de tales modalidades, una región de un oligonucleótido tiene una secuencia de nucleobases que es complementaria a un segundo oligonucleótido o un ácido nucleico de referencia identificado, tal como un ácido nucleico objetivo. En determinadas modalidades, la secuencia de nucleobases de una región o la longitud completa de un oligonucleótido es al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % complementaria respecto al segundo oligonucleótido o ácido nucleico, tal como un ácido nucleico objetivo.

II. Algunos compuestos oligoméricos

En determinadas modalidades, se proporcionan en la presente compuestos oligoméricos, que consisten en un oligonucleótido (modificado o no modificado) y opcionalmente uno o más grupos terminales y/o grupos conjugados. Los grupos conjugados consisten en uno o más restos conjugados y un enlazador conjugado que enlaza el resto conjugado con el oligonucleótido. Los grupos conjugados pueden estar acoplados a cualquiera o a ambos extremos de un oligonucleótido y/o a cualquier posición interna. En determinadas modalidades, los grupos conjugados se acoplan a la posición en 2' de un nucleósido de un oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, los grupos conjugados están acoplados al extremo 3' y/o 5' de los oligonucleótidos. En determinadas modalidades, los grupos conjugados que están acoplados a cualquiera o a ambos extremos de un oligonucleótido son grupos terminales. En determinadas modalidades de estas, los grupos conjugados (o grupos terminales) se acoplan al extremo 3' de los oligonucleótidos. En determinadas modalidades, los grupos conjugados se acoplan cerca del extremo 3' de los oligonucleótidos. En determinadas modalidades, los grupos conjugados (o grupos terminales) se acoplan al extremo 5' de los oligonucleótidos. En determinadas modalidades, los grupos conjugados se acoplan cerca del extremo 5' de los oligonucleótidos.

Los ejemplos de grupos terminales incluyen, de modo no taxativo, grupos conjugados, grupos de formación de casquetes, restos de fosfato, grupos protectores, nucleósidos modificados o no modificados y dos o más nucleósidos que están independientemente modificados o no modificados.

A. Algunos grupos conjugados

En determinadas modalidades, los oligonucleótidos se enlazan en forma covalente a uno o más grupos conjugados. En determinadas modalidades, los grupos conjugados modifican una o más propiedades del oligonucleótido acoplado que incluyen, de modo no taxativo, farmacodinámica, farmacocinética, estabilidad, enlace, absorción, distribución en tejido, distribución celular, absorción celular, carga y eliminación. En determinadas modalidades, los grupos conjugados imparten una nueva propiedad al oligonucleótido acoplado, *por ejemplo*, fluoróforos o grupos indicadores que permiten la detección del oligonucleótido. Determinados grupos conjugados y restos conjugados se han descrito anteriormente, por ejemplo: resto de colesterol (Letsinger et ál., Proc. Natl. Acad. Sci. USA,

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

1. Restos conjugados

Los restos conjugados incluyen, de modo no taxativo, intercaladores, moléculas indicadoras, poliaminas, poliamidas, péptidos, carbohidratos, restos de vitamina, polietilenglicoles, tioéteres, poliéteres, colesterolos, tiocolesterolos, restos de ácido cólico, folato, lípidos, fosfolípidos, biotina, fenazina, fenantridina, antraquinona, adamantano, acridina, fluoresceínas, rodaminas, cumarinas, fluoróforos y tintes.

En determinadas modalidades, un resto conjugado comprende una sustancia farmacéutica activa, *por ejemplo*, aspirina, warfarina, fenilbutazona, ibuprofeno, suprofeno, fen-bufeno, quetoprofeno, (S)-(+)-pranoprofeno, caprofeno, dansilsarcosina, ácido 2,3,5-triyodobenzoico, fingolimod, ácido flufenámico, ácido folínico, una benzotiadiazida, clorotiazida, una diazepina, indometicina, un barbitúrico, una cefalosporina, un fármaco sulfa, un antidiabético, un antibacteriano o un antibiótico.

2. Enlaces conjugados

Los restos conjugados se acoplan a los oligonucleótidos a través de enlazadores conjugados. En determinados compuestos oligoméricos, el enlazador conjugado es un enlace químico simple (es decir, el resto conjugado se acopla directamente a un oligonucleótido a

través de un enlace simple). En determinadas modalidades, el enlazador conjugado comprende una estructura de cadena, tal como una cadena de hidrocarbilo, o un oligómero de unidades repetitivas tales como unidades de etilenglicol, nucleósidos o aminoácido.

En determinadas modalidades, el enlazador conjugado comprende uno o más grupos seleccionados de alquilo, amino, oxo, amida, disulfuro, polietilenglicol, éter, tioéter e hidroxilamino. En determinadas de tales modalidades, el enlazador conjugado comprende grupos seleccionados de grupos alquilo, amino, oxo, amida y éter. En determinadas modalidades, el enlazador conjugado comprende grupos seleccionados de grupos alquilo y amida. En determinadas modalidades, el enlazador conjugado comprende grupos seleccionados de grupos alquilo y éter. En determinadas modalidades, el enlazador conjugado comprende al menos un resto de fósforo. En determinadas modalidades, el enlazador conjugado comprende al menos un grupo fosfato. En determinadas modalidades, el enlazador conjugado incluye al menos un grupo de enlace neutro.

En determinadas modalidades, los enlazadores conjugados, incluido el enlazador conjugado descrito anteriormente, son restos enlazadores bifuncionales, *por ejemplo*, los que se conocen en la técnica como útiles para acoplar grupos conjugados a compuestos primarios, tales como los oligonucleótidos proporcionados en la presente. En general, un resto enlazador bifuncional comprende al menos dos grupos funcionales. Uno de los grupos funcionales se selecciona para reaccionar con un sitio específico en un compuesto primario y el otro se selecciona para reaccionar con un grupo conjugado. Los ejemplos de grupos funcionales utilizados en un resto enlazador bifuncional incluyen, de modo no taxativo, electrófilos para hacer reaccionar con grupos nucleófilos y nucleófilos para hacer reaccionar con grupos electrófilos. En determinadas modalidades, los restos enlazadores bifuncionales comprenden uno o más grupos seleccionados de amino, hidroxilo, ácido carboxílico, tiol, alquilo, alqueno y alquino.

Los ejemplos de enlazadores conjugados incluyen, de modo no taxativo, pirrolidina, ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico (ADO), succinimidil 4-(N-maleimidometil) ciclohexano-1-carboxilato (SMCC) y ácido 6-aminohexanoico (AHEx o AHA). Otros enlazadores conjugados incluyen, de modo no taxativo, alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido o alquino C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, en donde una lista no taxativa de grupos sustituyentes preferidos incluye hidroxilo, amino, alcoxi, carboxi, bencilo,

fenilo, nitro, tiol, tioalcoxi, halógeno, alquilo, arilo, alquenilo y alquinilo.

En determinadas modalidades, los enlazadores conjugados comprenden 1-10 nucleósidos enlazadores. En determinadas modalidades, los enlazadores conjugados comprenden 2-5 nucleósidos enlazadores. En determinadas modalidades, los enlazadores conjugados comprenden exactamente 3 nucleósidos enlazadores. En determinadas modalidades, los enlazadores conjugados comprenden el motivo TCA. En determinadas modalidades, dichos nucleósidos enlazadores son nucleósidos modificados. En determinadas modalidades, dichos nucleósidos enlazadores comprenden un resto de azúcar modificado. En determinadas modalidades, los nucleósidos enlazadores no están modificados. En determinadas modalidades, los nucleósidos enlazadores comprenden una base heterocíclica opcionalmente protegida seleccionada de purina, purina sustituida, pirimidina o pirimidina sustituida. En determinadas modalidades, un resto escindible es un nucleósido que se selecciona de uracilo, timina, citosina, 4-N-benzoilcitosina, 5-metil citosina, 4-N-benzoil-5-metil citosina, adenina, 6-N-benzoiladenina, guanina y 2-N-isobutirilguanina. Normalmente se desea que los nucleósidos enlazadores se escindan del compuesto oligomérico después de que este alcanza un tejido objetivo. Por consiguiente, los nucleósidos enlazadores normalmente se enlazan entre sí y con el resto del compuesto oligomérico a través de enlaces escindibles. En determinadas modalidades, dichos enlaces escindibles son enlaces fosfodiéster.

En la presente, los nucleósidos enlazadores no se consideran parte del oligonucleótido. Por consiguiente, en modalidades en las que un compuesto oligomérico comprende un oligonucleótido que consiste en una cantidad o intervalo especificado de nucleósidos enlazados y/o un porcentaje de complementariedad especificado con respecto a un ácido nucleico de referencia y el compuesto oligomérico comprende además un grupo conjugado que comprende un enlazador conjugado que comprende nucleósidos enlazadores, dichos nucleósidos enlazadores no se cuentan en la longitud del oligonucleótido y no se utilizan para determinar el porcentaje de complementariedad del oligonucleótido con respecto al ácido nucleico de referencia. Por ejemplo, un compuesto oligomérico puede comprender (1) un oligonucleótido modificado que consiste en 8-30 nucleósidos y (2) un grupo conjugado que comprende 1-10 nucleósidos enlazadores que están contiguos con respecto a los nucleósidos del oligonucleótido modificado. La cantidad total de nucleósidos enlazados contiguos en dicho compuesto oligomérico es mayor que 30. Alternativamente, un compuesto oligomérico puede

comprender un oligonucleótido modificado que consiste en 8-30 nucleósidos y ningún grupo conjugado. La cantidad total de nucleósidos enlazados contiguos en dicho compuesto oligomérico no es mayor que 30. A menos que se indique lo contrario, los enlazadores conjugados comprenden no más de 10 nucleósidos enlazadores. En determinadas modalidades, los enlazadores conjugados comprenden no más de 5 nucleósidos enlazadores. En determinadas modalidades, los enlazadores conjugados comprenden no más de 3 nucleósidos enlazadores. En determinadas modalidades, los enlazadores conjugados comprenden no más de 2 nucleósidos enlazadores. En determinadas modalidades, los enlazadores conjugados comprenden no más de 1 nucleósido enlazador.

En determinadas modalidades, se desea que un grupo conjugado sea escindido a partir del oligonucleótido. Por ejemplo, en determinadas circunstancias, los compuestos oligoméricos que comprenden un resto conjugado específico se absorben mejor en un tipo de célula específico, pero una vez que el compuesto oligomérico ha sido absorbido, se desea que el grupo conjugado se escinda para liberar el oligonucleótido no conjugado o primario. Por lo tanto, determinados enlazadores conjugados pueden comprender uno o más restos escindibles. En determinadas modalidades, un resto escindible es un enlace escindible. En determinadas modalidades, un resto escindible es un grupo de átomos que comprende al menos una unión escindible. En determinadas modalidades, un resto escindible comprende un grupo de átomos que tiene uno, dos, tres, cuatro o más de cuatro enlaces escindibles. En determinadas modalidades, un resto escindible se escinde de forma selectiva dentro de una célula o compartimento subcelular, tal como un lisosoma. En determinadas modalidades, un resto escindible se escinde en forma selectiva por medio de enzimas endógenas, tales como nucleasas.

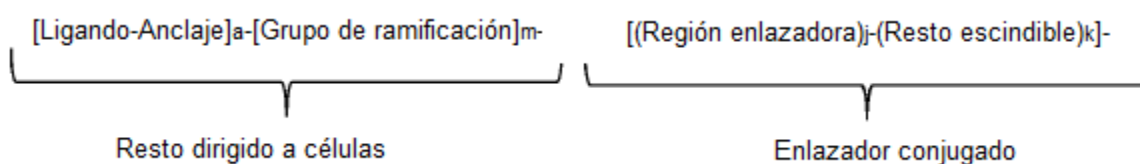
En determinadas modalidades, un enlace escindible se selecciona de entre: una amida, un éster, un éter, uno o ambos ésteres de un fosfodiéster, un éster de fosfato, un carbamato o un disulfuro. En determinadas modalidades, un enlace escindible es uno o ambos de los ésteres de un fosfodiéster. En determinadas modalidades, un resto escindible comprende un fosfato o fosfodiéster. En determinadas modalidades, el resto escindible es un enlace de fosfodiéster entre un oligonucleótido y un resto conjugado o grupo conjugado.

En determinadas modalidades, un resto escindible comprende o consiste en uno o más nucleósidos enlazadores. En algunas de dichas modalidades, el uno o más nucleósidos

enlazadores se enlazan entre sí y/o con el resto del compuesto oligomérico a través de enlaces escindibles. En determinadas modalidades, dichas uniones escindibles son uniones de fosfodiéster no modificadas. En determinadas modalidades, el resto escindible es un 2'-desoxi nucleósido que está acoplado al nucleósido terminal en 3' o 5' de un oligonucleótido mediante un enlace internucleósidos de fosfato y acoplado de forma covalente al resto del enlazador conjugado o resto conjugado mediante un enlace de fosfato o fosforotioato. En determinadas modalidades de estas, el resto escindible es 2'-desoxiadenosina.

3. Determinados restos conjugados dirigidos a células

En determinadas modalidades, un grupo conjugado comprende un resto conjugado dirigido a células. En determinadas modalidades, el grupo conjugado tiene la fórmula general:



en donde n es de 1 a alrededor de 3, m es 0 cuando n es 1, m es 1 cuando n es 2 o mayor, j es 1 o 0 y k es 1 o 0.

En determinadas modalidades, n es 1, j es 1 y k es 0. En determinadas modalidades, n es 1, j es 0 y k es 1. En determinadas modalidades, n es 1, j es 1 y k es 1. En determinadas modalidades, n es 2, j es 1 y k es 0. En determinadas modalidades, n es 2, j es 0 y k es 1. En determinadas modalidades, n es 2, j es 1 y k es 1. En determinadas modalidades, n es 3, j es 1 y k es 0. En determinadas modalidades, n es 3, j es 0 y k es 1. En determinadas modalidades, n es 3, j es 1 y k es 1.

En determinadas modalidades, los grupos conjugados comprenden restos dirigidos a células que tienen al menos un ligando anclado. En determinadas modalidades, los restos dirigidos a células comprende dos ligandos anclados acoplados de forma covalente a un grupo de ramificación. En determinadas modalidades, los restos dirigidos a células comprende tres ligandos anclados acoplados de forma covalente a un grupo de ramificación.

En determinadas modalidades, el resto dirigido a células comprende un grupo ramificado que comprende uno o más grupos seleccionados de grupos alquilo, amino, oxo, amida, disulfuro, polietilenglicol, éter, tioéter e hidroxilamino. En determinadas modalidades, el grupo ramificado comprende un grupo alifático ramificado que comprende grupos

seleccionados de grupos alquilo, amino, oxo, amida, disulfuro, polietilenglicol, éter, tioéter e hidroxilamino. En determinadas modalidades de estas, el grupo alifático ramificado comprende grupos seleccionados de grupos alquilo, amino, oxo, amida y éter. En determinadas de dichas modalidades, el grupo alifático ramificado comprende grupos seleccionados de grupos alquilo, amino y éter. En determinadas de dichas modalidades, el grupo alifático ramificado comprende grupos seleccionados de grupos alquilo y éter. En determinadas modalidades, el grupo ramificado comprende un sistema de anillo mono o policíclico.

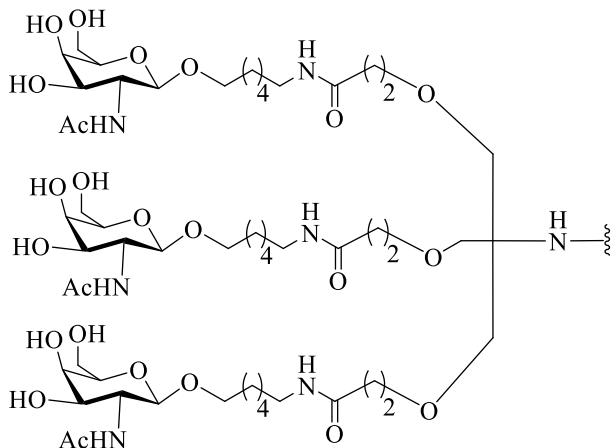
En determinadas modalidades, cada anclaje de un resto dirigido a células comprende uno o más grupos seleccionados de alquilo, alquilo sustituido, éter, tioéter, disulfuro, amino, oxo, amida, fosfodiéster y polietilenglicol, en cualquier combinación. En determinadas modalidades, cada anclaje es un grupo alifático lineal que comprende uno o más grupos seleccionados de alquilo, éter, tioéter, disulfuro, amino, oxo, amida y polietilenglicol, en cualquier combinación. En determinadas modalidades, cada anclaje es un grupo alifático lineal que comprende uno o más grupos seleccionados de alquilo, fosfodiéster, éter, amino, oxo y amida, en cualquier combinación. En determinadas modalidades, cada anclaje es un grupo alifático lineal que comprende uno o más grupos seleccionados de alquilo, éter, amino, oxo y amida, en cualquier combinación. En determinadas modalidades, cada anclaje es un grupo alifático lineal que comprende uno o más grupos seleccionados de alquilo, amino y oxo, en cualquier combinación. En determinadas modalidades, cada anclaje es un grupo alifático lineal que comprende uno o más grupos seleccionados de alquilo y oxo, en cualquier combinación. En determinadas modalidades, cada anclaje es un grupo alifático lineal que comprende uno o más grupos seleccionados de alquilo y fosfodiéster, en cualquier combinación. En determinadas modalidades, cada ligadura comprende al menos un grupo de unión a fósforo o grupo de unión neutro. En determinadas modalidades, cada anclaje comprende una cadena de alrededor de 6 a alrededor de 20 átomos de longitud. En determinadas modalidades, cada anclaje comprende una cadena de alrededor de 10 a alrededor de 18 átomos de longitud. En determinadas modalidades, cada anclaje comprende alrededor de 10 átomos de longitud de cadena.

En determinadas modalidades, cada ligando de un resto dirigido a células tiene una afinidad por al menos un tipo de receptor en una célula objetivo. En determinadas

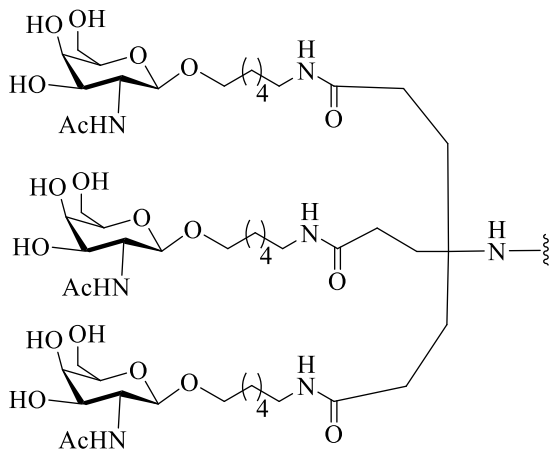
modalidades, cada ligando tiene una afinidad por al menos un tipo de receptor en la superficie de una célula hepática de mamífero. En determinadas modalidades, cada ligando tiene una afinidad por el receptor de asialoglicoproteína hepática (ASGP-R). En determinadas modalidades, cada ligando es un carbohidrato. En determinadas modalidades, cada ligando se selecciona independientemente de galactosa, N-acetilgalactosamina (GalNAc), manosa, glucosa, glucosamina y fucosa. En determinadas modalidades, cada ligando es una N-acetilgalactosamina (GalNAc). En determinadas modalidades, el resto dirigido a células comprende 3 ligandos GalNAc. En determinadas modalidades, el resto dirigido a células comprende 2 ligandos GalNAc. En determinadas modalidades, el resto dirigido a células comprende 1 ligando GalNAc.

En determinadas modalidades, cada ligando de un resto dirigido a células es un carbohidrato, derivado de carbohidrato, carbohidrato modificado, polisacárido, polisacárido modificado o derivado de polisacárido. En determinadas de dichas modalidades, el grupo conjugado comprende un racimo de carbohidrato (ver, por ejemplo, Maier et ál., «Synthesis of Antisense Oligonucleotides Conjugated to a Multivalent Carbohydrate Cluster for Cellular Targeting», *Bioconjugate Chemistry*, 2003, 14, 18-29, o Rensen et ál., «Design and Synthesis of Novel N-Acetylgalactosamine-Terminated Glycolipids for Targeting of Lipoproteins to the Hepatic Asialoglycoprotein Receptor», *J. Med. Chem.* 2004, 47, 5798-5808, que se incorporan a la presente por referencia en su totalidad). En determinadas modalidades de estas, cada ligando es un azúcar de amino o un azúcar de tio. Por ejemplo, los azúcares de amino se seleccionan del cualquier cantidad de compuestos conocidos en la técnica, tales como ácido siálico, α -D-galactosamina, ácido β -murámico, 2-desoxi-2-metilamino-L-glucopiranososa, 4,6-Didesoxi-4-formamido-2,3-di-O-metil-D-manopiranososa, 2-Desoxi-2-sulfoamino-D-glucopiranososa y N-sulfo-D-glucosamina y ácido N-Glicololil- α -neuramínico. Por ejemplo, los azúcares de tio se pueden seleccionar de 5-Tio- β -D-glucopiranososa, 2,3,4-tri-O-acetil-1-tio-6-O-tritil- α -D-glucopiranosido de metilo, 4-Tio- β -D-galactopiranososa y 3,4,6,7-tetra-O-acetil-2-desoxi-1,5-ditio- α -D-gluco-heptopiranosido de etilo.

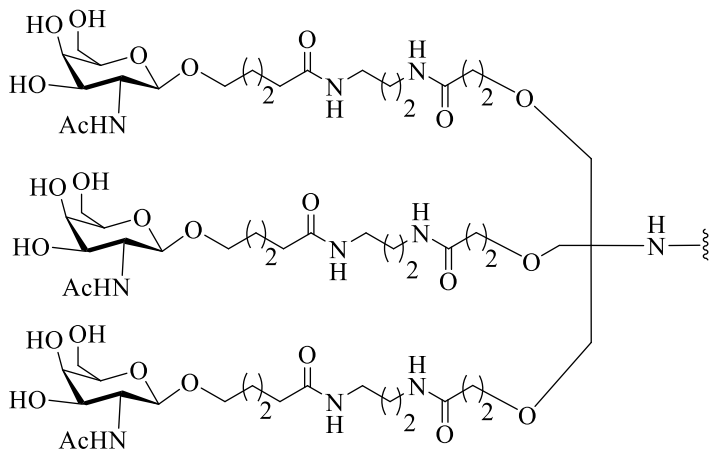
En determinadas modalidades, los grupos conjugados comprenden un resto dirigido a células que tiene la fórmula:



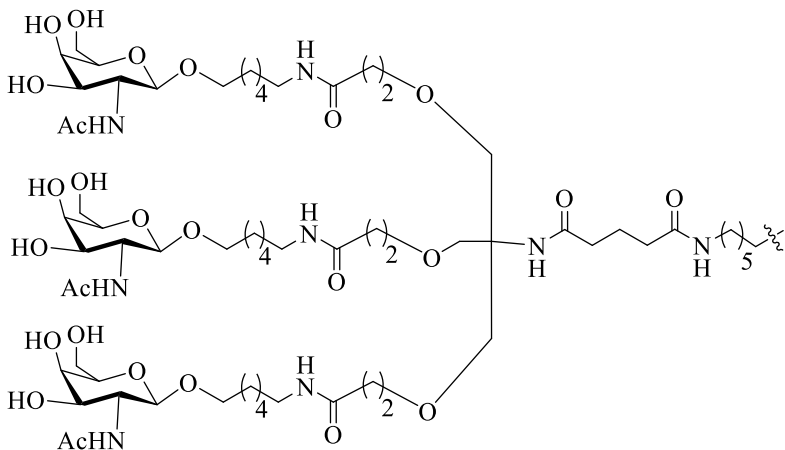
En determinadas modalidades, los grupos conjugados comprenden un resto dirigido a células que tiene la fórmula:



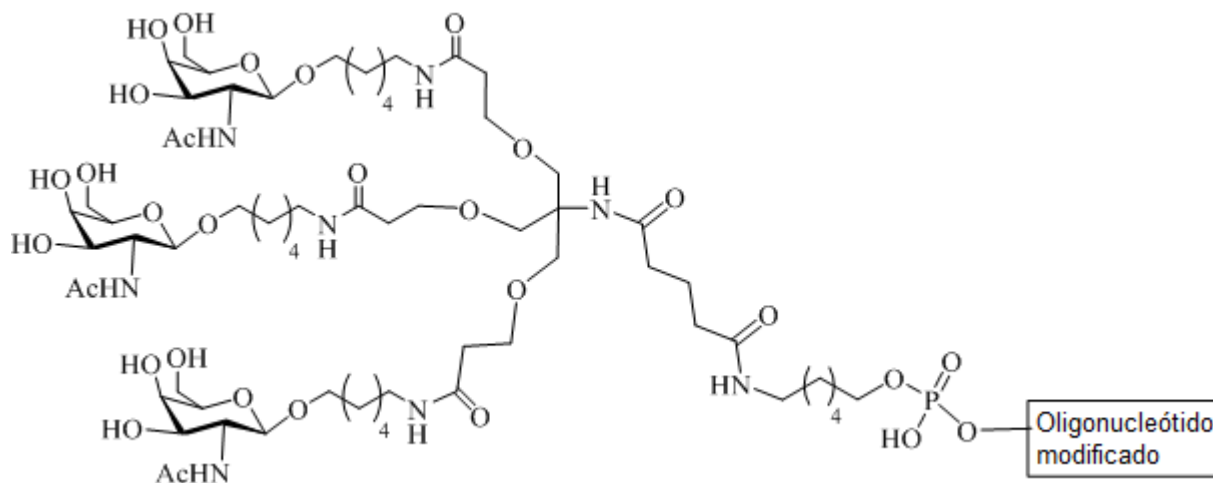
- 5 En determinadas modalidades, los grupos conjugados comprenden un resto dirigido a células que tiene la fórmula:



En determinadas modalidades, los compuestos descritos en la presente comprenden un grupo conjugado descrito en la presente como «THA-GalNAc₃». Más adelante se muestra THA-GalNAc₃ sin el resto escindible opcional en el extremo de la región enlazadora:



- 5 En determinadas modalidades, los compuestos descritos en la presente comprenden THA-GalNAc₃-fosfato, que también se representa como (THA-GalNAc₃)_o, con la fórmula:



en donde el oligonucleótido modificado representa un oligonucleótido modificado.

- 10 Las publicaciones representativas que indican la preparación de algunos de los grupos conjugados y compuestos que comprenden grupos conjugados, anclajes, enlazadores conjugados, grupos de ramificación, ligandos, restos escindibles indicados anteriormente, así como otras modificaciones incluyen, de modo no taxativo, US 5 994 517, US 6 300 319, US 6 660 720, US 6 906 182, US 7 262 177, US 7 491 805, US 8 106 022, US 7 723 509, US 9 127 276, US 2006/0148740, US 2011/0123520, WO 2013/033230 y WO 2012/037254,
- 15 Biessen et ál., *J. Med. Chem.* 1995, 38, 1846-1852, Lee et ál., *Bioorganic & Medicinal*

Chemistry 2011,19, 2494-2500, Rensen et ál., *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 37577-37584, Rensen et ál., *J. Med. Chem.* 2004, 47, 5798-5808, Slidregt et ál., *J. Med. Chem.* 1999, 42, 609-618, y Valentijn et ál., *Tetrahedron*, 1997, 53, 759-770, cada uno de los cuales se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia.

- 5 En determinadas modalidades, los compuestos descritos en la presente comprenden oligonucleótidos modificados que comprenden un gapmer o motivo completamente modificado y un grupo conjugado que comprende al menos uno, dos o tres ligandos GalNAc. En determinadas modalidades, los compuestos descritos en la presente comprenden un grupo conjugado que se encuentra en cualquiera de las siguientes referencias: Lee, *Carbohydr Res*, 10 1978, 67, 509-514; Connolly et ál., *J Biol Chem*, 1982, 257, 939-945; Pavia et ál., *Int J Pep Protein Res*, 1983, 22, 539-548; Lee et ál., *Biochem*, 1984, 23, 4255-4261; Lee et ál., *Glycoconjugate J*, 1987, 4, 317-328; Toyokuni et ál., *Tetrahedron Lett*, 1990, 31, 2673-2676; Biessen et ál., *J Med Chem*, 1995, 38, 1538-1546; Valentijn et ál., *Tetrahedron*, 1997, 53, 759-770; Kim et ál., *Tetrahedron Lett*, 1997, 38, 3487-3490; Lee et ál., *Bioconjug Chem*, 1997, 8, 15 762-765; Kato et ál., *Glycobiol*, 2001, 11, 821-829; Rensen et ál., *J Biol Chem*, 2001, 276, 37577-37584; Lee et ál., *Methods Enzymol*, 2003, 362, 38-43; Westerlind et ál., *Glycoconj J*, 2004, 21, 227-241; Lee et ál., *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16(19), 5132-5135; Maierhofer et ál., *Bioorg Med Chem*, 2007, 15, 7661-7676; Khorev et ál., *Bioorg Med Chem*, 2008, 16, 5216-5231; Lee et ál., *Bioorg Med Chem*, 2011, 19, 2494-2500; Kornilova et ál., *Analyt Biochem*, 20 2012, 425, 43-46; Pujol et ál., *Angew Chemie Int Ed Engl*, 2012, 51, 7445-7448; Biessen et ál., *J Med Chem*, 1995, 38, 1846-1852; Slidregt et ál., *J Med Chem*, 1999, 42, 609-618; Rensen et ál., *J Med Chem*, 2004, 47, 5798-5808; Rensen et ál., *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26, 169-175; van Rossenberg et ál., *Gene Ther*, 2004, 11, 457-464; Sato et ál., *J Am Chem Soc*, 2004, 126, 14013-14022; Lee et ál., *J Org Chem*, 2012, 77, 7564-7571; Biessen et ál., 25 *FASEB J*, 2000, 14, 1784-1792; Rajur et ál., *Bioconjug Chem*, 1997, 8, 935-940; Duff et ál., *Methods Enzymol*, 2000, 313, 297-321; Maier et ál., *Bioconjug Chem*, 2003, 14, 18-29; Jayaprakash et ál., *Org Lett*, 2010, 12, 5410-5413; Manoharan, *Antisense Nucleic Acid Drug Dev*, 2002, 12, 103-128; Merwin et ál., *Bioconjug Chem*, 1994, 5, 612-620; Tomiya et ál., *Bioorg Med Chem*, 2013, 21, 5275-5281; solicitudes internacionales WO1998/013381; 30 WO2011/038356; WO1997/046098; WO2008/098788; WO2004/101619; WO2012/037254; WO2011/120053; WO2011/100131; WO2011/163121; WO2012/177947; WO2013/033230;

WO2013/075035; WO2012/083185; WO2012/083046; WO2009/082607; WO2009/134487; WO2010/144740; WO2010/148013; WO1997/020563; WO2010/088537; WO2002/043771; WO2010/129709; WO2012/068187; WO2009/126933; WO2004/024757; WO2010/054406; WO2012/089352; WO2012/089602; WO2013/166121; WO2013/165816; patentes
 5 estadounidenses 4 751 219; 8 552 163; 6 908 903; 7 262 177; 5 994 517; 6 300 319; 8 106 022; 7 491 805; 7 491 805; 7 582 744; 8 137 695; 6 383 812; 6 525 031; 6 660 720; 7 723 509; 8 541 548; 8 344 125; 8 313 772; 8 349 308; 8 450 467; 8 501 930; 8 158 601; 7 262 177; 6 906 182; 6 620 916; 8 435 491; 8 404 862; 7 851 615; publicaciones de solicitudes de patentes estadounidenses US2011/0097264; US2011/0097265;
 10 US2013/0004427; US2005/0164235; US2006/0148740; US2008/0281044; US2010/0240730; US2003/0119724; US2006/0183886; US2008/0206869; US2011/0269814; US2009/0286973; US2011/0207799; US2012/0136042; US2012/0165393; US2008/0281041; US2009/0203135; US2012/0035115; US2012/0095075; US2012/0101148; US2012/0128760; US2012/0157509; US2012/0230938; US2013/0109817; US2013/0121954; US2013/0178512; US2013/0236968;
 15 US2011/0123520; US2003/0077829; US2008/0108801; y US2009/0203132; cada una de las cuales se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

B. Algunos grupos terminales

En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos comprenden uno o más grupos terminales. En determinadas de tales modalidades, los compuestos oligoméricos
 20 comprenden un 5'-fosfato estabilizado. Los 5'-fosfatos estabilizados incluyen, de modo no taxativo, 5'-fosfanatos, inclusive, de modo no taxativo, 5'-vinilfosfonatos. En determinadas modalidades, los grupos terminales comprenden uno o más nucleósidos abásicos y/o nucleósidos inversos. En determinadas modalidades, los grupos terminales comprenden uno o más nucleósidos enlazados en 2'. En determinadas de tales modalidades, el nucleósido
 25 enlazado en 2' es un nucleósido abásico.

III. Dúplex oligoméricos

En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos descritos en la presente comprenden un oligonucleótido, que tiene una secuencia de nucleobases complementaria a aquella de un ácido nucleico objetivo. En determinadas modalidades, un compuesto
 30 oligomérico se aparea con un segundo compuesto oligomérico para formar un dúplex oligomérico. Tales dúplex oligoméricos comprenden un primer compuesto oligomérico que

tiene una región complementaria respecto a un ácido nucleico objetivo y un segundo compuesto oligomérico que tiene una región complementaria respecto al primer compuesto oligomérico. En determinadas modalidades, el primer compuesto oligomérico de un dúplex oligomérico comprende o consiste en (1) un oligonucleótido modificado o no modificado y opcionalmente un grupo conjugado y (2) un segundo oligonucleótido modificado o no modificado y opcionalmente un grupo conjugado. Cualquiera o ambos de los compuestos oligoméricos de un dúplex oligomérico puede comprender un grupo conjugado. Los oligonucleótidos de cada compuesto oligomérico de un dúplex oligomérico pueden incluir nucleósidos excedentes no complementarios.

IV. Actividad antisentido

En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos y dúplex oligoméricos pueden hibridarse a un ácido nucleico objetivo, lo que produce al menos una actividad antisentido; tales compuestos oligoméricos y dúplex oligoméricos son compuestos antisentido. En determinadas modalidades, los compuestos antisentido tienen actividad antisentido cuando reducen o inhiben la cantidad o actividad de un ácido nucleico objetivo en 25 % o más en el ensayo celular estándar. En determinadas modalidades, los compuestos antisentido afectan de forma selectiva a uno o más ácidos nucleicos objetivo. Tales compuestos antisentido comprenden una secuencia de nucleobases que se hibrida a uno o más ácidos nucleicos objetivo, lo que produce una o más actividades antisentido deseadas y no se hibrida a uno o más ácidos nucleicos no objetivo o no se hibrida a uno o más ácidos nucleicos no objetivo de modo que genere una importante actividad antisentido no deseada.

En determinadas actividades antisentido, la hibridación de un compuesto antisentido con un ácido nucleico objetivo resulta en la incorporación de una proteína que escinde el ácido nucleico objetivo. Por ejemplo, determinados compuestos antisentido producen la escisión mediada por RNasa H del ácido nucleico objetivo. La RNasa H es una endonucleasa celular que escinde la cadena de ARN de un dúplex ARN:ADN. El ADN de dicho dúplex ARN:ADN no tiene por qué ser ADN no modificado. En determinadas modalidades, los compuestos antisentido que se describen en la presente son suficientemente «parecidos a ADN» para generar actividad de RNasa H. En determinadas modalidades, se tolera uno o más nucleósidos que no son tipo ADN en el hueco de un gapmer.

En determinadas actividades antisentido, un compuesto antisentido o una parte de un

compuesto antisentido se carga en un complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC, por sus siglas en inglés), que en última instancia resulta en la escisión del ácido nucleico objetivo. Por ejemplo, determinados compuestos antisentido producen la escisión del ácido nucleico objetivo mediante Argonauta. Los compuestos antisentido que se cargan en RISC son compuestos ARNi. Los compuestos ARNi pueden ser de cadena doble (ARNip) o de cadena simple (ARNcs).

En determinadas modalidades, la hibridación de un compuesto antisentido a un ácido nucleico objetivo no produce la incorporación de una proteína que escinda ese ácido nucleico objetivo. En determinadas modalidades, la hibridación del compuesto antisentido con el ácido nucleico objetivo produce la alteración del empalme del ácido nucleico objetivo. En determinadas modalidades, la hibridación de un compuesto antisentido con un ácido nucleico objetivo resulta en la inhibición de una interacción de unión entre el ácido nucleico objetivo y una proteína u otro ácido nucleico. En determinadas modalidades, la hibridación de un compuesto antisentido con un ácido nucleico objetivo produce la alteración de la traducción del ácido nucleico objetivo.

Las actividades antisentido se pueden observar de forma directa o indirecta. En determinadas modalidades, la observación o detección de una actividad antisentido implica la observación o detección de un cambio en una cantidad de un ácido nucleico objetivo o proteína codificada por dicho ácido nucleico objetivo, un cambio en la relación entre las variantes de empalme de un ácido nucleico o proteína y/o un cambio fenotípico en una célula o animal.

V. Algunos ácidos nucleicos objetivo

En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos comprenden o consisten en un oligonucleótido que comprende una región que es complementaria a un ácido nucleico objetivo. En determinadas modalidades, el ácido nucleico objetivo es una molécula de ARN endógena. En determinadas modalidades, el ácido nucleico objetivo codifica una proteína. En determinadas modalidades de estas, el ácido nucleico objetivo se selecciona de: un ARNm maduro y un pre-ARNm, inclusive regiones intrónicas, exónicas y no traducidas. En determinadas modalidades, el ARN objetivo es un ARNm maduro. En determinadas modalidades, el ácido nucleico objetivo es un pre-ARNm. En determinadas modalidades de estas, la región objetivo está completamente dentro de un intrón. En determinadas

modalidades, la región objetivo abarca una ligadura intrón/exón. En determinadas modalidades, la región objetivo está al menos 50 % dentro de un intrón. En determinadas modalidades, el ácido nucleico objetivo es el producto transcripcional de ARN de un retrogén. En determinadas modalidades, el ácido nucleico objetivo es un ARN no codificante. En determinadas de dichas modalidades, el ARN no codificante objetivo se selecciona de: un ARN no codificante largo, un ARN no codificante corto, una molécula de ARN intrónica.

A. Complementariedad/Errores de apareamiento con el ácido nucleico objetivo

Es posible introducir errores de apareamiento de bases sin eliminar la actividad. Por ejemplo, Gautschi et ál (J. Natl. Cancer Inst. 93:463-471, marzo 2001) demostraron la capacidad de un oligonucleótido de tener 100 % de complementariedad respecto al ARNm bcl-2 y tener 3 errores de apareamiento respecto al ARNm bcl-xL para reducir la expresión de bcl-2 y bcl-xL in vitro e in vivo. Además, este oligonucleótido demostró tener una potente actividad antitumoral *in vivo*. Maher y Dolnick (Nuc. Acid. Res. 16:3341-3358, 1988) analizaron una serie de oligonucleótidos en tándem de 14 nucleobases, y oligonucleótidos de 28 y 42 nucleobases que comprendían la secuencia de dos o tres de los oligonucleótidos en tándem, respectivamente, para determinar su capacidad de detener la traducción de DHFR humano en un ensayo de reticulocitos de conejo. Cada uno de los tres oligonucleótidos de 14 nucleobases por separado pudo inhibir la traducción, aunque a un nivel más modesto que los oligonucleótidos de 28 o 42 nucleobases.

En determinadas modalidades, los oligonucleótidos son complementarios respecto al ácido nucleico objetivo en la longitud total del oligonucleótido. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos son 99 %, 95 %, 90 %, 85 % u 80 % complementarios respecto al ácido nucleico objetivo. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos son al menos 80 % complementarios respecto al ácido nucleico objetivo en una longitud completa del oligonucleótido y comprenden una región que es 100 % o completamente complementaria a un ácido nucleico objetivo. En determinadas modalidades, la región de complementariedad absoluta es de una longitud de 6 a 20, 10 a 18 o 18 a 20 nucleobases.

En determinadas modalidades, los oligonucleótidos comprenden una o más nucleobases con errores de apareamiento respecto al ácido nucleico objetivo. En determinadas modalidades, la actividad antisentido contra el objetivo se reduce por dicho error

de apareamiento, pero la actividad contra algo que no es objetivo se reduce en mayor medida. Por lo tanto, en determinadas modalidades, se mejora la selectividad del oligonucleótido. En determinadas modalidades, el error de apareamiento se posiciona específicamente dentro de un oligonucleótido que tiene un motivo de gapmer. En determinadas modalidades, el error de apareamiento está en la posición 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 desde el extremo 5' de la región de hueco. En determinadas modalidades, el error de apareamiento está en la posición 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 desde el extremo 3' de la región de hueco. En determinadas modalidades, el error de apareamiento está en la posición 1, 2, 3, o 4 desde el extremo 5' de la región de ala. En determinadas modalidades, el error de apareamiento está en la posición 4, 3, 2, o 1 desde el extremo 3' de la región de ala.

B. FXI

En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos comprenden o consisten en un oligonucleótido que comprende una región que es complementaria a un ácido nucleico objetivo, donde el ácido nucleico objetivo es FXI. En determinadas modalidades, el ácido nucleico FXI tiene la secuencia que se establece en SEQ ID NO: 1 (el complemento de n.º de acceso de GENBANK: NT_022792.17 truncado a partir de las nucleobases 19598000 a 19624000) and SEQ ID NO: 2 (n.º de registro GENBANK: NM_000128.3).

En determinadas modalidades, los métodos comprenden poner una célula en contacto con un compuesto oligomérico descrito en la presente. En determinadas modalidades, los métodos comprenden la administración de un compuesto oligomérico descrito en la presente a un animal, de forma de ponerse en contacto con una célula en el animal. En determinadas modalidades, el contacto de una célula con un compuesto oligomérico que comprende un oligonucleótido complementario modificado con respecto a la SEQ ID NO: 1 o la SEQ ID NO: 2 reduce la cantidad de ARN de FXI y, en determinadas modalidades, reduce la cantidad de la proteína del FXI. En determinadas modalidades, el compuesto oligomérico consiste en un grupo conjugado unido al extremo 5' de un oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el contacto de una célula en un animal con un compuesto oligomérico que comprende un oligonucleótido complementario modificado con respecto a la SEQ ID NO: 1 o la SEQ ID NO: 2 trata, previene o mejora una afección tromboembólica. En determinadas modalidades, la afección tromboembólica es trombosis venosa profunda, trombosis venosa o arterial, embolia pulmonar, infarto de miocardio, apoplejía, trombosis asociada a la

enfermedad renal crónica o enfermedad renal terminal (ESRD), lo que incluye trombosis asociada con diálisis u otra afección procoagulante. En determinadas modalidades, el compuesto oligomérico consiste en un grupo conjugado unido al extremo 5' de un oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el contacto de una célula en un animal con un compuesto oligomérico que comprende un oligonucleótido complementario modificado con respecto a la SEQ ID NO: 1 o la SEQ ID NO: 2 trata, previene o mejora una afección tromboembólica sin aumentar el riesgo de hemorragia. En determinadas modalidades, la afección tromboembólica es trombosis venosa profunda, trombosis venosa o arterial, embolia pulmonar, infarto de miocardio, apoplejía, trombosis asociada a la enfermedad renal crónica o enfermedad renal terminal (ESRD), lo que incluye trombosis asociada con diálisis u otra afección procoagulante. En determinadas modalidades, el compuesto oligomérico consiste en un grupo conjugado unido al extremo 5' de un oligonucleótido modificado.

Un ARN de FXI se puede cuantificar, por ejemplo, mediante PCR cuantitativa. Las proteínas del FXI se pueden cuantificar con pruebas de cuantificación de proteínas estándares, por ejemplo, ELISA. La proteína del FXI se puede encontrar en una forma inactiva (zimógeno). La proteína del FXI se puede encontrar en una forma activa (FXIa). La forma activa de FXI puede promover la conversión de la forma FIX de su forma inactiva (FIX) a su forma activa (FIXa). Es posible evaluar la actividad de FXI con un análisis de sangre que caracteriza la coagulación de la sangre. Los ejemplos no taxativos de dichos análisis de sangre son un análisis de tiempo de tromboplastina parcial (PTT) o tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT o APTT). La actividad de FXI en una muestra de plasma de prueba se puede someter a ensayo mediante la adición de la muestra de plasma de prueba a una muestra de plasma que se somete a inmunodepleción de FXI y la comparación de la coagulación de la muestra combinada resultante con respecto a una muestra de referencia con una cantidad de FXI de referencia.

En determinadas modalidades, el contacto de una célula en un animal con un compuesto oligomérico que comprende un oligonucleótido complementario modificado con respecto a la SEQ ID NO: 1 o la SEQ ID NO: 2 trata, previene o mejora una afección tromboembólica. En determinadas modalidades, la afección tromboembólica es trombosis venosa profunda, trombosis venosa o arterial, embolia pulmonar, infarto de miocardio,

apoplejía, trombosis asociada a la enfermedad renal crónica o enfermedad renal terminal (ESRD), lo que incluye trombosis asociada con diálisis u otra afección procoagulante. En determinadas modalidades, el compuesto oligomérico consiste en un grupo conjugado unido al extremo 5' de un oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el contacto de una célula en un animal con un compuesto oligomérico que comprende un oligonucleótido complementario modificado con respecto a la SEQ ID NO: 1 o la SEQ ID NO: 2 trata, previene o mejora una afección tromboembólica sin aumentar el riesgo de hemorragia. En determinadas modalidades, la afección tromboembólica es trombosis venosa profunda, trombosis venosa o arterial, embolia pulmonar, infarto de miocardio, apoplejía, trombosis asociada a la enfermedad renal crónica o enfermedad renal terminal (ESRD), lo que incluye trombosis asociada con diálisis u otra afección procoagulante. En determinadas modalidades, el compuesto oligomérico consiste o consiste esencialmente en un grupo conjugado unido al extremo 5' de un oligonucleótido modificado.

C. Algunos ácidos nucleicos objetivo en determinados tejidos

En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos comprenden o constan de un oligonucleótido que comprende una región que es complementaria a un ácido nucleico objetivo, en donde el ácido nucleico objetivo se expresa en un tejido pertinente desde el punto de vista farmacológico. En determinadas modalidades, los tejidos pertinentes desde el punto de vista farmacológico son las células y tejidos que comprenden el sistema alimentario y/o excretor. Tales células y tejidos incluyen el hígado, riñón y páncreas.

VI. Algunas composiciones farmacéuticas

En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente comprenden uno o más compuestos oligoméricos. En determinadas modalidades, cada uno de uno o más compuestos oligoméricos comprende un oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, la composición farmacéutica comprende un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. En determinadas modalidades, una composición farmacéutica comprende o una solución salina estéril y uno o más compuestos oligoméricos. En determinadas modalidades, una composición farmacéutica consiste o consiste esencialmente en una solución salina estéril y uno o más compuestos oligoméricos. En determinadas modalidades, la solución salina estéril es una solución salina de grado farmacéutico. En determinadas modalidades, una composición farmacéutica comprende uno o

más compuestos oligoméricos y agua estéril. En determinadas modalidades, una composición farmacéutica consiste o consiste esencialmente en uno o más compuestos oligoméricos y agua estéril. En determinadas modalidades, el agua estéril es agua de grado farmacéutico. En determinadas modalidades, el portador o diluyente farmacéuticamente aceptable es agua destilada para la inyección. En determinadas modalidades, una composición farmacéutica comprende o consiste en uno o más compuestos oligoméricos y solución salina amortiguada con fosfato (PBS, por sus siglas en inglés). En determinadas modalidades, una composición farmacéutica consiste o consiste esencialmente en uno o más compuestos oligoméricos y PBS. En determinadas modalidades, el PBS estéril es PBS de grado farmacéutico. En determinadas modalidades, una composición farmacéutica comprende uno o más compuestos oligoméricos y líquido cefalorraquídeo artificial. En determinadas modalidades, el PBS estéril es PBS de grado farmacéutico. En determinadas modalidades, una composición farmacéutica consiste o consiste esencialmente en líquido cefalorraquídeo artificial. En determinadas modalidades, el líquido cefalorraquídeo artificial es de grado farmacéutico.

En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden uno o más compuestos oligoméricos descritos en la presente y uno o más excipientes. En determinadas modalidades, los excipientes se seleccionan de agua, soluciones salinas, alcohol polietilenglicoles, gelatina, lactosa, amilasa, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos 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 diversos criterios, inclusive, de modo no taxativo, la vía de administración, el grado de la enfermedad o la dosis que se desea administrar.

En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente comprenden un compuesto oligomérico abarcan cualquier sal farmacéuticamente aceptable del compuesto oligomérico, ésteres del compuesto oligomérico o sales de tales ésteres. En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos oligoméricos que comprenden uno o más oligonucleótidos, tras su administración a un animal, inclusive un ser humano, son capaces de proporcionar (directa o indirectamente)

el metabolito biológicamente activo o residuo de este. Por consiguiente, por ejemplo, la descripción también se orienta a sales farmacéuticamente aceptables de compuestos oligoméricos, profármacos, sales farmacéuticamente aceptables de dichos profármacos y otros bioequivalentes. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen, de modo no taxativo, sales de sodio y potasio. En determinadas modalidades, los profármacos comprenden uno o más grupos conjugados acoplados a un oligonucleótido, en donde el grupo conjugado se escinde mediante nucleasas endógenas dentro del cuerpo.

Los restos lipídicos se han utilizado en terapias de ácidos nucleicos en una variedad de métodos. En algunos de dichos métodos, el ácido nucleico, tal como un compuesto oligomérico, se introduce en liposomas preformados o lipoplexos de mezclas de lípidos catiónicos y lípidos neutros. En determinados métodos, los complejos de ADN con lípidos mono o policationicos se forman sin la presencia de un lípido neutro. En determinadas modalidades, se selecciona un resto lipídico para aumentar la distribución de un agente farmacéutico a un tejido o célula particular. En determinadas modalidades, se selecciona un resto lipídico para aumentar la distribución de un agente farmacéutico al tejido graso. En determinadas modalidades, se selecciona un resto lipídico para aumentar la distribución de un agente farmacéutico al tejido muscular.

En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente comprenden un sistema de administración. Los ejemplos de sistemas de administración incluyen, de modo no taxativo, liposomas y emulsiones. Algunos sistemas de administración son útiles para la preparación de determinadas composiciones farmacéuticas, inclusive aquellas que comprenden compuestos hidrofóbicos. En determinadas modalidades, se utilizan algunos solventes orgánicos, tales como dimetilsulfóxido.

En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden una o más moléculas de administración específicas del tejido diseñadas para administrar compuestos oligoméricos descritos en la presente a tipos de células o tejidos específicos. Por ejemplo, en determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas incluyen liposomas recubiertos con un anticuerpo específico del tejido.

En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden un sistema de cosolvente. Algunos de estos sistemas de cosolventes comprenden, por ejemplo, alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible en agua y una fase

acuosa. En determinadas modalidades, dichos sistemas de cosolventes se utilizan para compuestos hidrofóbicos. Un ejemplo no taxativo de dicho sistema de cosolventes es el sistema de cosolventes VPD, el cual es una solución de etanol absoluto que comprende 3 % p/v de alcohol bencílico, 8 % p/v del tensioactivo no polar Polisorbato 80™ y 65 % p/v de polietilenglicol 300. Las proporciones de dichos sistemas de cosolventes se pueden variar de manera considerable sin alterar significativamente sus características de toxicidad y solubilidad. Además, la identidad de los componentes cosolventes puede ser variada: por ejemplo, pueden utilizarse otros tensioactivos en vez de Polisorbato 80™; el tamaño de la fracción de polietilenglicol puede variar; otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar el polietilenglicol, por ejemplo, polivinilpirrolidona; y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituir a la dextrosa.

En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se preparan para administración oral. En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas se preparan para la administración bucal. En determinadas modalidades, una composición farmacéutica se prepara para la administración mediante inyección (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular, intratecal (IT), intracerebroventricular (ICV), etc.). En algunas de dichas modalidades, una composición farmacéutica comprende un portador y se formula en una solución acuosa, tal como agua o amortiguadores fisiológicamente compatibles, tales como una solución de Hank, una solución de Ringer o un amortiguador de solución salina fisiológica. En determinadas modalidades, se incluyen otros ingredientes (por ejemplo, ingredientes que auxilian en la solubilidad o funcionan como conservantes). En determinadas modalidades, las suspensiones inyectables se prepararon con agentes de suspensión, portadores líquidos adecuados y similares. Algunas composiciones farmacéuticas para inyección se presentan en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de dosis múltiple. Algunas composiciones farmacéuticas para inyección son suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes. Algunos solventes adecuados para su uso en composiciones farmacéuticas para inyección incluyen, de modo no taxativo, solventes lipofílicos y aceites grasos, tales como aceite de sésamo, ésteres de ácido graso sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos y liposomas. Las suspensiones para inyección

acuosas pueden contener.

En determinadas condiciones, determinados compuestos descritos en la presente actúan como ácidos. Si bien dichos compuestos se pueden esbozar o describir en forma protonada (ácido libre), en forma ionizada (anión) o ionizados y asociados a una forma de catión (sal), existen soluciones acuosas de dichos compuestos en equilibrio entre dichas formas. Por ejemplo, un enlace fosfato de un oligonucleótido en solución acuosa existe en equilibrio entre formas de ácido libre, anión y sal. A menos que se indique lo contrario, se pretende que los compuestos que se describen en la presente incluyan todas dichas formas. Además, determinados oligonucleótidos tienen varios de estos enlaces, cada uno de los cuales se encuentra en equilibrio. Por lo tanto, los oligonucleótidos en solución existen en un conjunto de formas y en múltiples posiciones, todas en equilibrio. El término «oligonucleótido» pretende incluir todas dichas formas. Las estructuras esbozadas ilustran necesariamente una forma única. No obstante, salvo que se indique lo contrario, dichos dibujos pretenden incluir de la misma manera las formas correspondientes. En la presente, una estructura que ilustra el ácido libre de un compuesto seguido de la expresión «o sales de este» incluye de forma expresa todas dichas formas que se pueden protonar/desprotonar completa o parcialmente en asociación con un catión. En determinados casos, se identifica uno o más cationes específicos.

En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos descritos en la presente se encuentran en solución acuosa con sodio. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos se encuentran en solución acuosa con potasio. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos se encuentran en PBS. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos se encuentran en agua. En dichas determinadas modalidades, el pH de la solución se ajusta con NaOH y/o HCl para lograr un pH deseado.

En la presente, se describen determinadas dosis específicas. Una dosis se puede encontrar en forma de una unidad de dosificación. Con fines de claridad, una dosis (o unidad de dosificación) de un compuesto oligomérico en miligramos indica la masa de la forma de ácido libre del compuesto oligomérico. Tal como se describe anteriormente, en la solución acuosa, el ácido libre se encuentra en equilibrio con formas aniónicas y de sal. Sin embargo, con el fin de calcular la dosis, se asume que el compuesto oligomérico existe como un ácido libre conjugado, anhídrido, libre de acetato de sodio y libre de solvente. Por ejemplo, donde un

compuesto oligomérico se encuentra en una solución que comprende sodio (por ejemplo, solución salina), el compuesto oligomérico se puede encontrar parcial o completamente desprotonado y en asociación con iones Na^+ . Sin embargo, la masa de los protones no se cuenta en el peso de la dosis y la masa de los iones Na^+ no se cuenta en el peso de la dosis.

- 5 Por lo tanto, por ejemplo, una dosis o unidad de dosificación de 80 mg del Compuesto n.º 957943 iguala la cantidad de moléculas completamente protonadas con un peso de 80 mg. Esto sería equivalente a 84 mg de Compuesto n.º 957943 anhidro de sodio, libre de acetato de sodio y libre de solvente. Cuando un compuesto oligomérico comprende un conjugado, la masa del conjugado se incluye en el cálculo de la dosis de dicho compuesto oligomérico.

10 VII. Algunas cantidades de dosificación

- En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se administran en forma de una unidad de dosificación. La unidad de dosificación se puede preparar para su inyección. La unidad de dosificación se puede preparar para su infusión. En determinadas modalidades, la unidad de dosificación comprende un compuesto
- 15 oligomérico descrito en la presente y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. En determinadas modalidades, la unidad de dosificación consiste o consiste esencialmente en un compuesto oligomérico descrito en la presente y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. En determinadas modalidades, el compuesto oligomérico comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de la SEQ ID NO: 3. En
- 20 determinadas modalidades, el compuesto oligomérico es el Compuesto n.º 957943.

- En determinadas modalidades, el compuesto oligomérico se encuentra presente en la unidad de dosificación en una cantidad seleccionada de 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145
- 25 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, 200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290 mg, 295 mg y 300 mg. En determinadas modalidades, el compuesto oligomérico se encuentra presente en la unidad de dosificación en una cantidad seleccionada de alrededor de 5 mg, alrededor de 10 mg,
- 30 alrededor de 15 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 25 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 35 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 45 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 55 mg,

alrededor de 60 mg, alrededor de 65 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 75 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 85 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 95 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 105 mg, alrededor de 110 mg, alrededor de 115 mg, alrededor de 120 mg, alrededor de 125 mg, alrededor de 130 mg, alrededor de 135 mg, alrededor de 140 mg, alrededor de 145 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 155 mg, alrededor de 160 mg, alrededor de 165 mg, alrededor de 170 mg, alrededor de 175 mg, alrededor de 180 mg, alrededor de 185 mg, alrededor de 190 mg, alrededor de 195 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 205 mg, alrededor de 210 mg, alrededor de 215 mg, alrededor de 220 mg, alrededor de 225 mg, alrededor de 230 mg, alrededor de 235 mg, alrededor de 240 mg, alrededor de 245 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 255 mg, alrededor de 260 mg, alrededor de 265 mg, alrededor de 270 mg, alrededor de 275 mg, alrededor de 280 mg, alrededor de 285 mg, alrededor de 290 mg, alrededor de 295 mg, y alrededor de 300 mg.

En determinadas modalidades, el compuesto oligomérico se encuentra presente en la unidad de dosificación en una cantidad seleccionada de 20 mg, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49 mg, 50 mg, 51 mg, 52 mg, 53 mg, 54 mg, 55 mg, 56 mg, 57 mg, 58 mg, 59 mg, 60 mg, 61 mg, 62 mg, 63 mg, 64 mg, 65 mg, 66 mg, 67 mg, 68 mg, 69 mg, 70 mg, 71 mg, 72 mg, 73 mg, 74 mg, 75 mg, 76 mg, 77 mg, 78 mg, 79 mg, 80 mg, 81 mg, 82 mg, 83 mg, 84 mg, 85 mg, 86 mg, 87 mg, 88 mg, 89 mg, 90 mg, 91 mg, 92 mg, 93 mg, 94 mg, 95 mg, 96 mg, 97 mg, 98 mg, 99 mg, 100 mg, 101 mg, 102 mg, 103 mg, 104 mg, 105 mg, 106 mg, 107 mg, 108 mg, 109 mg, 110 mg, 111 mg, 112 mg, 113 mg, 114 mg, 115 mg, 116 mg, 117 mg, 118 mg, 119 mg, 120 mg, 121 mg, 122 mg, 123 mg, 124 mg, 125 mg, 126 mg, 127 mg, 128 mg, 129 mg, 130 mg, 131 mg, 132 mg, 133 mg, 134 mg, 135 mg, 136 mg, 137 mg, 138 mg, 139 mg y 140 mg. En determinadas modalidades, el compuesto oligomérico se encuentra presente en la unidad de dosificación en una cantidad seleccionada de alrededor de 20 mg, alrededor de 21 mg, alrededor de 22 mg, alrededor de 23 mg, alrededor de 24 mg, alrededor de 25 mg, alrededor de 26 mg, alrededor de 27 mg, alrededor de 28 mg, alrededor de 29 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 31 mg, alrededor de 32 mg, alrededor de 33 mg, alrededor de 34 mg, alrededor de 35 mg, alrededor de 36 mg, alrededor de 37 mg, alrededor de 38 mg, alrededor de 39 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 41 mg, alrededor de 42 mg, alrededor de 43 mg, alrededor

de 44 mg, alrededor de 45 mg, alrededor de 46 mg, alrededor de 47 mg, alrededor de 48 mg, alrededor de 49 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 51 mg, alrededor de 52 mg, alrededor de 53 mg, alrededor de 54 mg, alrededor de 55 mg, alrededor de 56 mg, alrededor de 57 mg, alrededor de 58 mg, alrededor de 59 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 61 mg, alrededor de 62 mg, alrededor de 63 mg, alrededor de 64 mg, alrededor de 65 mg, alrededor de 66 mg, alrededor de 67 mg, alrededor de 68 mg, alrededor de 69 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 71 mg, alrededor de 72 mg, alrededor de 73 mg, alrededor de 74 mg, alrededor de 75 mg, alrededor de 76 mg, alrededor de 77 mg, alrededor de 78 mg, alrededor de 79 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 81 mg, alrededor de 82 mg, alrededor de 83 mg, alrededor de 84 mg, alrededor de 85 mg, alrededor de 86 mg, alrededor de 87 mg, alrededor de 88 mg, alrededor de 89 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 91 mg, alrededor de 92 mg, alrededor de 93 mg, alrededor de 94 mg, alrededor de 95 mg, alrededor de 96 mg, alrededor de 97 mg, alrededor de 98 mg, alrededor de 99 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 101 mg, alrededor de 102 mg, alrededor de 103 mg, alrededor de 104 mg, alrededor de 105 mg, alrededor de 106 mg, alrededor de 107 mg, alrededor de 108 mg, alrededor de 109 mg, alrededor de 110 mg, alrededor de 111 mg, alrededor de 112 mg, alrededor de 113 mg, alrededor de 114 mg, alrededor de 115 mg, alrededor de 116 mg, alrededor de 117 mg, alrededor de 118 mg, alrededor de 119 mg, alrededor de 120 mg, alrededor de 121 mg, alrededor de 122 mg, alrededor de 123 mg, alrededor de 124 mg, alrededor de 125 mg, alrededor de 126 mg, alrededor de 127 mg, alrededor de 128 mg, alrededor de 129 mg, alrededor de 130 mg, alrededor de 131 mg, alrededor de 132 mg, alrededor de 133 mg, alrededor de 134 mg, alrededor de 135 mg, alrededor de 136 mg, alrededor de 137 mg, alrededor de 138 mg, alrededor de 139 mg y alrededor de 140 mg.

En determinadas modalidades, el compuesto oligomérico se encuentra presente en la unidad de dosificación en una cantidad seleccionada de 75,0 mg, 75,1 mg, 75,2 mg, 75,3 mg, 75,4 mg, 75,5 mg, 75,6 mg, 75,7 mg, 75,8 mg, 75,9 mg, 76,0 mg, 76,1 mg, 76,2 mg, 76,3 mg, 76,4 mg, 76,5 mg, 76,6 mg, 76,7 mg, 76,8 mg, 76,9 mg, 77,0 mg, 77,1 mg, 77,2 mg, 77,3 mg, 77,4 mg, 77,5 mg, 77,6 mg, 77,7 mg, 77,8 mg, 77,9 mg, 78,0 mg, 78,1 mg, 78,2 mg, 78,3 mg, 78,4 mg, 78,5 mg, 78,6 mg, 78,7 mg, 78,8 mg, 78,9 mg, 79,0 mg, 79,1 mg, 79,2 mg, 79,3 mg, 79,4 mg, 79,5 mg, 79,6 mg, 79,7 mg, 79,8 mg, 79,9 mg, 80,0 mg, 80,1 mg, 80,2 mg, 80,3 mg, 80,4 mg, 80,5 mg, 80,6 mg, 80,7 mg, 80,8 mg, 80,9 mg, 81,0 mg, 81,1 mg, 81,2 mg, 81,3 mg,

81,4 mg, 81,5 mg, 81,6 mg, 81,7 mg, 81,8 mg, 81,9 mg, 82,0 mg, 82,1 mg, 82,2 mg, 82,3 mg, 82,4 mg, 82,5 mg, 82,6 mg, 82,7 mg, 82,8 mg, 82,9 mg, 83,0 mg, 83,1 mg, 83,2 mg, 83,3 mg, 83,4 mg, 83,5 mg, 83,6 mg, 83,7 mg, 83,8 mg, 83,9 mg, 84,0 mg, 84,1 mg, 84,2 mg, 84,3 mg, 84,4 mg, 84,5 mg, 84,6 mg, 84,7 mg, 84,8 mg, 84,9 mg y 85,0 mg. En determinadas

5 modalidades, el compuesto oligomérico se encuentra presente en la unidad de dosificación en una cantidad seleccionada de alrededor de 75,0 mg, alrededor de 75,1 mg, alrededor de 75,2 mg, alrededor de 75,3 mg, alrededor de 75,4 mg, alrededor de 75,5 mg, alrededor de 75,6 mg, alrededor de 75,7 mg, alrededor de 75,8 mg, alrededor de 75,9 mg, alrededor de 76,0 mg, alrededor de 76,1 mg, alrededor de 76,2 mg, alrededor de 76,3 mg, alrededor de

10 76,4 mg, alrededor de 76,5 mg, alrededor de 76,6 mg, alrededor de 76,6 alrededor de 76,7 mg, alrededor de 76,8 mg, alrededor de 76,9 mg, alrededor de 77,0 mg, alrededor de 77,1 mg, alrededor de 77,2 mg, alrededor de 77,3 mg, alrededor de 77,4 mg, alrededor de 77,5 mg, alrededor de 77,6 mg, alrededor de 77,7 mg, alrededor de 77,8 mg, alrededor de 77,9 mg, alrededor de 78,0 mg, alrededor de 78,1 mg, alrededor de 78,2 mg, alrededor de 78,3 mg,

15 alrededor de 78,4 mg, alrededor de 78,5 mg, alrededor de 78,6 mg, alrededor de 78,7 mg, alrededor de 78,8 mg, alrededor de 78,9 mg, alrededor de 79,0 mg, alrededor de 79,1 mg, alrededor de 79,2 mg, alrededor de 79,3 mg, alrededor de 79,4 mg, alrededor de 79,5 mg, alrededor de 79,6 mg, alrededor de 79,7 mg, alrededor de 79,8 mg, alrededor de 79,9 mg, alrededor de 80,0 mg, alrededor de 80,1 mg, alrededor de 80,2 mg, alrededor de 80,3 mg,

20 alrededor de 80,4 mg, alrededor de 80,5 mg, alrededor de 80,6 mg, alrededor de 80,7 mg, alrededor de 80,8 mg, alrededor de 80,9 mg, alrededor de 81,0 mg, alrededor de 81,1 mg, alrededor de 81,2 mg, alrededor de 81,3 mg, alrededor de 81,4 mg, alrededor de 81,5 mg, alrededor de 81,6 mg, alrededor de 81,7 mg, alrededor de 81,8 mg, alrededor de 81,9 mg, alrededor de 82,0 mg, alrededor de 82,1 mg, alrededor de 82,2 mg, alrededor de 82,3 mg,

25 alrededor de 82,4 mg, alrededor de 82,5 mg, alrededor de 82,6 mg, alrededor de 82,7 mg, alrededor de 82,8 mg, alrededor de 82,9 mg, alrededor de 83,0 mg, alrededor de 83,1 mg, alrededor de 83,2 mg, alrededor de 83,3 mg, alrededor de 83,4 mg, alrededor de 83,5 mg, alrededor de 83,6 mg, alrededor de 83,7 mg, alrededor de 83,8 mg, alrededor de 83,9 mg, alrededor de 84,0 mg, alrededor de 84,1 mg, alrededor de 84,2 mg, alrededor de 84,3 mg,

30 alrededor de 84,4 mg, alrededor de 84,5 mg, alrededor de 84,6 mg, alrededor de 84,7 mg, alrededor de 84,8 mg, alrededor de 84,9 mg y alrededor de 85,0 mg.

En determinadas modalidades, el compuesto oligomérico se encuentra presente en la unidad de dosificación en una cantidad comprendida por un intervalo. En determinadas modalidades, el intervalo se selecciona de 10 mg a 140 mg, de 10 mg a 130 mg, de 10 mg a 120 mg, de 10 mg a 110 mg, de 10 mg a 100 mg, de 10 mg a 90 mg, de 10 mg a 80 mg, de 10 mg a 70 mg, de 10 mg a 60 mg, de 10 mg a 50 mg, de 10 mg a 40 mg, de 10 mg a 30 mg, de 10 mg a 20 mg, de 20 mg a 140 mg, de 20 mg a 130 mg, de 20 mg a 120 mg, de 20 mg a 110 mg, de 20 mg a 100 mg, de 20 mg a 90 mg, de 20 mg a 80 mg, de 20 mg a 70 mg, de 20 mg a 60 mg, de 20 mg a 50 mg, de 20 mg a 40 mg, de 20 mg a 30 mg, de 30 mg a 140 mg, de 30 mg a 130 mg, de 30 mg a 120 mg, de 30 mg a 110 mg, de 30 mg a 100 mg, de 30 mg a 90 mg, de 30 mg a 80mg, de 30 mg a 70 mg, de 30 mg a 60 mg, de 30 mg a 50 mg, de 30 mg a 40 mg, de 40 mg a 140 mg, de 40 mg a 130 mg, de 40 mg a 120 mg, de 40 mg a 110 mg, de 40 mg a 100 mg, de 40 mg a 90 mg, de 40 mg a 80 mg, de 40 mg a 70 mg, de 40 mg a 60 mg, de 40 mg a 50 mg, de 50 mg a 140 mg, de 50 mg a 130 mg, de 50 mg a 120 mg, de 50 mg a 110 mg, de 50 mg a 100 mg, de 50 mg a 90 mg, de 50 mg a 80 mg, de 50 mg a 70 mg, de 50 mg a 60 mg, de 60 mg a 140 mg, de 60 mg a 130 mg, de 60 mg a 120 mg, de 60 mg a 110 mg, de 60 mg a 100 mg, de 60 mg a 90 mg, de 60 mg a 80 mg, de 60 mg a 70 mg, de 70 mg a 140 mg, de 70 mg a 130 mg, de 70 mg a 120 mg, de 70 mg a 110 mg, de 70 mg a 100 mg, de 70 mg a 90 mg, de 70 mg a 80 mg, de 80 mg a 140 mg, de 80 mg a 130 mg, de 80 mg a 120 mg, de 80 mg a 110 mg, de 80 mg a 100 mg, de 80 mg a 90 mg, de 90 mg a 140 mg, de 90 mg a 130 mg, de 90 mg a 120 mg, de 90 mg a 110mg, de 90 mg a 100 mg, de 100 mg a 140 mg, de 100 mg a 130 mg, de 100 mg a 120 mg, de 100 mg a 110 mg, de 110 mg a 140 mg, de 110 mg a 130 mg, de 110 mg a 120 mg, de 120 mg a 140 mg, de 120 mg a 130 mg, de 130 mg a 140 mg, de 65 mg a 95 mg, de 65 mg a 90 mg, de 65 mg a 85 mg de 65 mg a 80 mg, de 65 mg a 75 mg, de 65 mg a 70 mg, de 70 mg a 95 mg, de 70 mg a 85 mg, de 70 mg a 75 mg, de 75 mg a 100 mg, de 75 mg a 95 mg, de 75 mg a 90 mg, de 75 mg a 85 mg, de 75 mg a 80 mg, de 80 mg a 95 mg, de 80 mg a 85 mg, de 85 mg a 100 mg, de 85 mg a 90 mg, de 90 mg a 95 mg, de 95 mg a 100 mg, de 80 mg a 89 mg, de 80 mg a 88 mg, de 80 mg a 87 mg, de 80 mg a 86 mg, de 80 mg a 84 mg, de 80 mg a 83 mg, de 80 mg a 82 mg, de 80 mg a 81 mg, de 81 mg a 90 mg, de 82 mg a 89 mg, de 82 mg a 88 mg, de 82 mg a 87 mg, de 82 mg a 86 mg, de 82 mg a 85 mg, de 82 mg a 84 mg, de 82 mg a 83 mg, de 83 mg a 90 mg, de 83 mg a 89 mg, de 83 mg a 88 mg, de 83 mg a 87 mg, de 83 mg a 86 mg, de 83 mg a 85 mg, de 83 mg a

84 mg, de 84 mg a 90 mg, de 84 mg a 89 mg, de 84 mg a 88 mg, de 84 mg a 87 mg, de 84 mg a 86 mg, de 84 mg a 85 mg, de 85 mg a 89 mg, de 85 mg a 88 mg, de 85 mg a 87 mg, de 85 mg a 86 mg, de 86 mg a 90 mg, de 86 mg a 89 mg, de 86 mg a 88 mg, de 86 mg a 87 mg, de 87 mg a 90 mg, de 87 mg a 89 mg, de 87 mg a 88 mg, de 88 mg a 90 mg, de 88 mg a 89 mg y
5 de 89 mg a 90 mg.

En determinadas modalidades, el compuesto oligomérico se encuentra presente en la unidad de dosificación en una cantidad que es menos de alrededor de 300 mg, menos de alrededor de 295 mg, menos de alrededor de 290 mg, menos de alrededor de 285 mg, menos de alrededor de 280 mg, menos de alrededor de 275 mg, menos de alrededor de 270 mg,
10 menos de alrededor de 265 mg, menos de alrededor de 260 mg, menos de alrededor de 255 mg, menos de alrededor de 250 mg, menos de alrededor de 245 mg, menos de alrededor de 240 mg, menos de alrededor de 235 mg, menos de alrededor de 230 mg, menos de alrededor de 225 mg, menos de alrededor de 220 mg, menos de alrededor de 215 mg, menos de alrededor de 210 mg, menos de alrededor de 205 mg, menos de alrededor de 200 mg, menos
15 de alrededor de 195 mg, menos de alrededor de 190 mg, menos de alrededor de 185 mg, menos de alrededor de 180 mg, menos de alrededor de 175 mg, menos de alrededor de 170 mg, menos de alrededor de 165 mg, menos de alrededor de 160 mg, menos de alrededor de 150 mg, menos de alrededor de 145 mg, menos de alrededor de 140 mg, menos de alrededor de 135 mg, menos de alrededor de 130 mg, menos de alrededor de 125 mg, menos de
20 alrededor de 120 mg, menos de alrededor de 115 mg, menos de alrededor de 110 mg, menos de alrededor de 105 mg, menos de alrededor de 100 mg, menos de alrededor de 95 mg, menos de alrededor de 90 mg, menos de alrededor de 85 mg, menos de alrededor de 80 mg, menos de alrededor de 75 mg, menos de alrededor de 70 mg, menos de alrededor de 65 mg, menos de alrededor de 60 mg, menos de alrededor de 55 mg, menos de alrededor de 50 mg,
25 menos de alrededor de 45 mg, menos de alrededor de 40 mg, menos de alrededor de 35 mg, menos de alrededor de 30 mg, menos de alrededor de 25 mg o menos de alrededor de 20 mg de un compuesto oligomérico descrito en la presente. La unidad de dosificación puede contener más de alrededor de 5 mg o más de alrededor de 10 mg del compuesto oligomérico.

En determinadas modalidades, el compuesto oligomérico se encuentra presente en la
30 unidad de dosificación en una cantidad que es menos de 300 mg, menos de 295 mg, menos de 290 mg, menos de 285 mg, menos de 280 mg, menos de 275 mg, menos de 270 mg,

menos de 265 mg, menos de 260 mg, menos de 255 mg, menos de 250 mg, menos de 245 mg, menos de 240 mg, menos de 235 mg, menos de 230 mg, menos de 225 mg, menos de 220 mg, menos de 215 mg, menos de 210 mg, menos de 205 mg, menos de 200 mg, menos de 195 mg, menos de 190 mg, menos de 185 mg, menos de 180 mg, menos de 175 mg, menos de 170 mg, menos de 165 mg, menos de 160 mg, menos de 150 mg, menos de 145 mg, menos de 140 mg, menos de 135 mg, menos de 130 mg, menos de 125 mg, menos de 120 mg, menos de 115 mg, menos de 110 mg, menos de 105 mg, menos de 100 mg, menos de 95 mg, menos de 90 mg, menos de 85 mg, menos de 80 mg, menos de 75 mg, menos de 70 mg, menos de 65 mg, menos de 60 mg, menos de 55 mg, menos de 50 mg, menos de 45 mg, menos de 40 mg, menos de 35 mg, menos de 30 mg, menos de 25 mg o menos de 20 mg de un compuesto oligomérico descrito en la presente. La unidad de dosificación puede contener más de 5 mg o más de 10 mg del compuesto oligomérico.

En determinadas modalidades, el compuesto oligomérico se encuentra presente en la unidad de dosificación en una cantidad que es al menos alrededor de 10 mg, al menos alrededor de 15 mg, al menos alrededor de 20 mg, al menos alrededor de 25 mg, al menos alrededor de 30 mg, al menos alrededor de 35 mg, al menos alrededor de 40 mg, al menos alrededor de 45 mg, al menos alrededor de 50 mg, al menos alrededor de 55 mg, al menos alrededor de 60 mg, al menos alrededor de 65 mg, al menos alrededor de 70 mg, al menos alrededor de 75 mg, al menos alrededor de 80 mg, al menos alrededor de 85 mg, al menos alrededor de 90 mg, al menos alrededor de 95 mg, al menos alrededor de 100 mg, al menos alrededor de 105 mg, al menos alrededor de 115 mg, al menos alrededor de 120 mg, al menos alrededor de 125 mg, al menos alrededor de 130 mg, al menos alrededor de 135 mg, al menos alrededor de 140 mg, al menos alrededor de 145 mg o al menos alrededor de 150 mg de un compuesto oligomérico descrito en la presente.

En determinadas modalidades, el compuesto oligomérico se encuentra presente en la unidad de dosificación en una cantidad que es al menos 10 mg, al menos 15 mg, al menos 20 mg, al menos 25 mg, al menos 30 mg, al menos 35 mg, al menos 40 mg, al menos 45 mg, al menos 50 mg, al menos 55 mg, al menos 60 mg, al menos 65 mg, al menos 70 mg, al menos 75 mg, al menos 80 mg, al menos 85 mg, al menos 90 mg, al menos 95 mg, al menos alrededor de 100 mg, al menos 105 mg, al menos 115 mg, al menos 120 mg, al menos 125

mg, al menos 130 mg, al menos 135 mg, al menos 140 mg, al menos 145 mg o al menos 150 mg de un compuesto oligomérico descrito en la presente.

En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se proveen como un volumen de una solución que comprende un compuesto oligomérico y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. En determinadas modalidades, la solución consiste o consiste esencialmente en un compuesto oligomérico descrito en la presente y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. El volumen se puede proveer en un recipiente adecuado, tal como un vial o una jeringa. Dado que las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden estar sujetas a autoadministración, la jeringa puede ser una jeringa precargada, una jeringa de autoinyección o una combinación de estas. Por ejemplo, una unidad de dosificación descrita en la presente se puede proveer como un volumen fijo en una jeringa para una administración práctica. En determinadas modalidades, el volumen de la solución es 0,1 ml, 0,2 ml, 0,3 ml, 0,4 ml, 0,5 ml, 0,6 ml, 0,7 ml, 0,8 ml, 0,9 ml, 1,0 ml, 1,1 ml, 1,2 ml, 1,3 ml, 1,4 ml, 1,5 ml, 1,6 ml, 1,7 ml, 1,8 ml, 1,9 ml o 2,0 ml. En determinadas modalidades, el volumen de la solución es alrededor de 0,1 ml, alrededor de 0,2 ml, alrededor de 0,3 ml, alrededor de 0,4 ml, alrededor de 0,5 ml, alrededor de 0,6 ml, alrededor de 0,7 ml, alrededor de 0,8 ml, alrededor de 0,9 ml, alrededor de 1,0 ml, alrededor de 1,1 ml, alrededor de 1,2 ml, alrededor de 1,3 ml, alrededor de 1,4 ml, alrededor de 1,5 ml, alrededor de 1,6 ml, alrededor de 1,7 ml, alrededor de 1,8 ml, alrededor de 1,9 ml o alrededor de 2,0 ml. En determinadas modalidades, el volumen de la solución es menos de 1,0 ml, menos de 1,5 ml o 2,0 ml. En determinadas modalidades, el volumen de la solución es menos de 1,0 ml. Un volumen de menos de 2,0 ml puede ser útil para reducir o evitar el dolor de la inyección, eventos adversos en el sitio de la inyección y filtraciones en el sitio de la inyección.

En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se proveen como un volumen de una solución que comprende un compuesto oligomérico y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, en donde el volumen de la solución es 0,1 ml a 1,5 ml, 0,1 ml a 1,4 ml, 0,1 ml a 1,3 ml, 0,1 ml a 1,2 ml, 0,1 ml a 1,1 ml, 0,1 ml a 1,0 ml, 0,1 ml a 0,9 ml, 0,1 ml a 0,8 ml, 0,1 ml a 0,7 ml, 0,1 ml a 0,6 ml, 0,1 ml a 0,5 ml, 0,1 ml a 0,4 ml, 0,1 ml a 0,3 ml, 0,1 ml a 0,2 ml, 0,2 ml a 1,5 ml, 0,2 ml a 1,4 ml, 0,2 ml a 1,3 ml, 0,2 ml a 1,2 ml, 0,2 ml a 1,1 ml, 0,2 ml a 1,0 ml, 0,2 ml a 0,9 ml, 0,2 ml a 0,8 ml, 0,2 ml

a 0,7 ml, 0,2 ml a 0,6 ml, 0,2 ml a 0,5 ml, 0,2 ml a 0,4 ml, 0,2 ml a 0,3 ml, 0,3 ml a 1,5ml, 0,3 ml a 1,4 ml, 0,3 ml a 1,3 ml, 0,3 ml a 1,2 ml, 0,3 ml a 1,1 ml, 0,3 ml a 1,0 ml, 0,3 ml a 0,9 ml, 0,3 ml a 0,8 ml, 0,3 ml a 0,7 ml, 0,3 ml a 0,6 ml, 0,3 ml a 0,5 ml, 0,3 ml a 0,4 ml, 0,4 ml a 1,5 ml, 0,4 ml a 1,4 ml, 0,4 ml a 1,3 ml, 0,4 ml a 1,2 ml, 0,4 ml a 1,1 ml, 0,4 ml a 1,0 ml, 0,4 ml a 0,9 ml, 0,4 ml a 0,8 ml, 0,4 ml a 0,7 ml, 0,4 ml a 0,6 ml, 0,4 ml a 0,5 ml, 0,5 ml a 1,5 ml, 0,5 ml a 1,4 ml, 0,5 ml a 1,3 ml, 0,5 ml a 1,2 ml, 0,5 ml a 1,1 ml, 0,5 ml a 1,0 ml, 0,5 ml a 0,9 ml, 0,5 ml a 0,8 ml, 0,5 ml a 0,7 ml, 0,5 ml a 0,6 ml, 0,6 ml a 1,5 ml, 0,6 ml a 1,4 ml, 0,6 ml a 1,3 ml, 0,6 ml a 1,2 ml, 0,6 ml a 1,1 ml, 0,6 ml a 1,0 ml, 0,6 ml a 0,9 ml, 0,6 ml a 0,8 ml, 0,6 ml a 0,7 ml, 0,7 ml, a 1,5 ml, 0,7 ml a 1,4 ml, 0,7 ml a 1,3 ml, 0,7 ml a 1,2 ml, 0,7 ml a 1,1 ml, 0,7 ml a 1,0 ml, 0,7 ml a 0,9 ml, 0,7 ml a 0,8 ml, 0,8 ml a 1,5 ml, 0,8 ml a 1,4 ml, 0,8 ml a 1,3 ml, 0,8 ml a 1,2 ml, 0,8 ml a 1,1 ml, 0,8 ml a 1,0 ml. 0,8 ml a 0,9 ml, 0,9 ml, a 1,5 ml, 0,9 ml a 1,4 ml, 0,9 ml a 1,3 ml, 0,9 ml a 1,2 ml, 0,9 ml, a 1,1 ml, 0,9 ml a 1,0 ml, 1,0 ml a 1,5 ml, 1,0 ml a 1,4 ml, 1,0 ml a 1,3 ml, 1,0 ml a 1,2 ml, 1,0 ml a 1,1 ml, 1,1 ml a 1,5 ml, 1,1 ml a 1,4 ml, 1,1 ml a 1,3 ml, 1,1 ml a 1,2 ml, 1,2 ml a 1,5 ml, 1,2 ml a 1,4 ml, 1,2 ml a 1,3 ml, 1,3 ml a 1,5 ml, 1,3 ml a 1,4 ml, 1,4 ml a 1,5 ml.

En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden una solución de un compuesto oligomérico que se describe en la presente en un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable en una concentración de 5 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 35 mg/ml, 40 mg/ml, 45 mg/ml, 50 mg/ml, 55 mg/ml, 60 mg/ml, 65 mg/ml, 70 mg/ml, 75 mg/ml, 80 mg/ml, 85 mg/ml, 90 mg/ml, 95 mg/ml, 100 mg/ml, 105 mg/ml, 110 mg/ml, 115 mg/ml, 120 mg/ml, 125 mg/ml, 130 mg/ml, 135 mg/ml, 140 mg/ml, 145 mg/ml, 150 mg/ml, 155 mg/ml o 160 mg/ml. En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden una solución de un compuesto oligomérico que se describe en la presente en un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable en una concentración de alrededor de 5 mg/ml, alrededor de 10 mg/ml, alrededor de 15 mg/ml, alrededor de 20 mg/ml, alrededor de 25 mg/ml, alrededor de 30 mg/ml, alrededor de 35 mg/ml, alrededor de 40 mg/ml, alrededor de 45 mg/ml, alrededor de 50 mg/ml, alrededor de 55 mg/ml, alrededor de 60 mg/ml, alrededor de 65 mg/ml, alrededor de 70 mg/ml, alrededor de 75 mg/ml, alrededor de 80 mg/ml, alrededor de 85 mg/ml, alrededor de 90 mg/ml, alrededor de 95 mg/ml, alrededor de 100 mg/ml, alrededor de 105 mg/ml, alrededor de 110 mg/ml, alrededor de 115 mg/ml, alrededor de 120 mg/ml, alrededor de 125 mg/ml, alrededor de 130 mg/ml, alrededor de 135 mg/ml,

alrededor de 140 mg/ml, alrededor de 145 mg/ml, alrededor de 150 mg/ml, alrededor de 155 mg/ml o alrededor de 160 mg/ml.

En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden una solución de un compuesto oligomérico que se describe en la presente en un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable en una concentración de 20 mg/ml, 21 mg/ml, 22 mg/ml, 23 mg/ml, 24 mg/ml, 25 mg/ml, 26 mg/ml, 27 mg/ml, 28 mg/ml, 29 mg/ml, 30 mg/ml, 31 mg/ml, 32 mg/ml, 33 mg/ml, 34 mg/ml, 35 mg/ml, 36 mg/ml, 37 mg/ml, 38 mg/ml, 39 mg/ml, 40 mg/ml, 41 mg/ml, 42 mg/ml, 43 mg/ml, 44 mg/ml, 45 mg/ml, 46 mg/ml, 47 mg/ml, 48 mg/ml, 49 mg/ml, 50 mg/ml, 51 mg/ml, 52 mg/ml, 53 mg/ml, 54 mg/ml, 55 mg/ml, 56 mg/ml, 57 mg/ml, 58 mg/ml, 59 mg/ml, 60 mg/ml, 61 mg/ml, 62 mg/ml, 63 mg/ml, 64 mg/ml, 65 mg/ml, 66 mg/ml, 67 mg/ml, 68 mg/ml, 69 mg/ml, 70 mg/ml, 71 mg/ml, 72 mg/ml, 73 mg/ml, 74 mg/ml, 75 mg/ml, 76 mg/ml, 77 mg/ml, 78 mg/ml, 79 mg/ml, 80 mg/ml, 81 mg/ml, 82 mg/ml, 83 mg/ml, 84 mg/ml, 85 mg/ml, 86 mg/ml, 87 mg/ml, 88 mg/ml, 89 mg/ml, 90 mg/ml, 91 mg/ml, 92 mg/ml, 93 mg/ml, 94 mg/ml, 95 mg/ml, 96 mg/ml, 97 mg/ml, 98 mg/ml, 99 mg/ml, 100 mg/ml, 101 mg/ml, 102 mg/ml, 103 mg/ml, 104 mg/ml, 105 mg/ml, 106 mg/ml, 107 mg/ml, 108 mg/ml, 109 mg/ml, 110 mg/ml, 111 mg/ml, 112 mg/ml, 113 mg/ml, 114 mg/ml, 115 mg/ml, 116 mg/ml, 117 mg/ml, 118 mg/ml, 119 mg/ml, 120 mg/ml, 121 mg/ml, 122 mg/ml, 123 mg/ml, 124 mg/ml, 125 mg/ml, 126 mg/ml, 127 mg/ml, 128 mg/ml, 129 mg/ml, 130 mg/ml, 131 mg/ml, 132 mg/ml, 133 mg/ml, 134 mg/ml, 135 mg/ml, 136 mg/ml, 137 mg/ml, 138 mg/ml, 139 mg/ml y 140 mg/ml. En determinadas modalidades, el compuesto oligomérico se encuentra presente en la unidad de dosificación en una cantidad seleccionada de alrededor de 20 mg/ml, alrededor de 21 mg/ml, alrededor de 22 mg/ml, alrededor de 23 mg/ml, alrededor de 24 mg/ml, alrededor de 25 mg/ml, alrededor de 26 mg/ml, alrededor de 27 mg/ml, alrededor de 28 mg/ml, alrededor de 29 mg/ml, alrededor de 30 mg/ml, alrededor de 31 mg/ml, alrededor de 32 mg/ml, alrededor de 33 mg/ml, alrededor de 34 mg/ml, alrededor de 35 mg/ml, alrededor de 36 mg/ml, alrededor de 37 mg/ml, alrededor de 38 mg/ml, alrededor de 39 mg/ml, alrededor de 40 mg/ml, alrededor de 41 mg/ml, alrededor de 42 mg/ml, alrededor de 43 mg/ml, alrededor de 44 mg/ml, alrededor de 45 mg/ml, alrededor de 46 mg/ml, alrededor de 47 mg/ml, alrededor de 48 mg/ml, alrededor de 49 mg/ml, alrededor de 50 mg/ml, alrededor de 51 mg/ml, alrededor de 52 mg/ml, alrededor de 53 mg/ml, alrededor de 54 mg/ml, alrededor de 55 mg/ml, alrededor de 56 mg/ml, alrededor de 57 mg/ml, alrededor de 58 mg/ml, alrededor de 59 mg/ml, alrededor de 60 mg/ml, alrededor de 61 mg/ml,

alrededor de 62 mg/ml, alrededor de 63 mg/ml, alrededor de 64 mg/ml, alrededor de 65 mg/ml, alrededor de 66 mg/ml, alrededor de 67 mg/ml, alrededor de 68 mg/ml, alrededor de 69 mg/ml, alrededor de 70 mg/ml, alrededor de 71 mg/ml, alrededor de 72 mg/ml, alrededor de 73 mg/ml, alrededor de 74 mg/ml, alrededor de 75 mg/ml, alrededor de 76 mg/ml, alrededor de 77 mg/ml, alrededor de 78 mg/ml, alrededor de 79 mg/ml, alrededor de 80 mg/ml, alrededor de 81 mg/ml, alrededor de 82 mg/ml, alrededor de 83 mg/ml, alrededor de 84 mg/ml, alrededor de 85 mg/ml, alrededor de 86 mg/ml, alrededor de 87 mg/ml, alrededor de 88 mg/ml, alrededor de 89 mg/ml, alrededor de 90 mg/ml, alrededor de 91 mg/ml, alrededor de 92 mg/ml, alrededor de 93 mg/ml, alrededor de 94 mg/ml, alrededor de 95 mg/ml, alrededor de 96 mg/ml, alrededor de 97 mg/ml, alrededor de 98 mg/ml, alrededor de 99 mg/ml, alrededor de 100 mg/ml, alrededor de 101 mg/ml, alrededor de 102 mg/ml, alrededor de 103 mg/ml, alrededor de 104 mg/ml, alrededor de 105 mg/ml, alrededor de 106 mg/ml, alrededor de 107 mg/ml, alrededor de 108 mg/ml, alrededor de 109 mg/ml, alrededor de 110 mg/ml, alrededor de 111 mg/ml, alrededor de 112 mg/ml, alrededor de 113 mg/ml, alrededor de 114 mg/ml, alrededor de 115 mg/ml, alrededor de 116 mg/ml, alrededor de 117 mg/ml, alrededor de 118 mg/ml, alrededor de 119 mg/ml, alrededor de 120 mg/ml, alrededor de 121 mg/ml, alrededor de 122 mg/ml, alrededor de 123 mg/ml, alrededor de 124 mg/ml, alrededor de 125 mg/ml, alrededor de 126 mg/ml, alrededor de 127 mg/ml, alrededor de 128 mg/ml, alrededor de 129 mg/ml, alrededor de 130 mg/ml, alrededor de 131 mg/ml, alrededor de 132 mg/ml, alrededor de 133 mg/ml, alrededor de 134 mg/ml, alrededor de 135 mg/ml, alrededor de 136 mg/ml, alrededor de 137 mg/ml, alrededor de 138 mg/ml, alrededor de 139 mg/ml y alrededor de 140 mg/ml.

En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden una solución de un compuesto oligomérico descrito en la presente en un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable a una concentración de 20 mg/ml a 180 mg/ml, 20 mg/ml a 170 mg, 20 mg/ml a 160 mg/ml, 20 mg/ml a 150 mg/ml, 20 mg/ml a 140 mg/ml, 20 mg/ml a 130 mg/ml, 20 mg/ml a 120 mg/ml, 20 mg/ml a 110 mg/ml, 20 mg/ml a 100 mg/ml, 20 mg/ml a 90 mg/ml, 20 mg/ml a 80 mg/ml, 20 mg/ml a 70 mg/ml, 20 mg/ml a 60 mg/ml, 20 mg/ml a 50 mg/ml, 20 mg/ml a 40 mg/ml, 20 mg/ml a 30 mg/ml, 30 mg/ml a 180 mg/ml, 30 mg/ml a 170 mg, 30 mg/ml a 160 mg/ml, 30 mg/ml a 150 mg/ml, 30 mg/ml a 140 mg/ml, 30 mg/ml a 130 mg/ml, 30 mg/ml a 120 mg/ml, 30 mg/ml a 110 mg/ml, 30 mg/ml a 100 mg/ml, 30 mg/ml a 90 mg/ml, 30 mg/ml a 80 mg/ml, 30 mg/ml a 70 mg/ml, 30 mg/ml a 60 mg/ml, 30 mg/ml a 50

mg/ml, 30 mg/ml a 40 mg/ml, 40 mg/ml a 180 mg/ml, 40 mg/ml a 170 mg, 40 mg/ml a 160 mg/ml, 40 mg/ml a 150 mg/ml, 40 mg/ml a 140 mg/ml, 40 mg/ml a 130 mg/ml, 40 mg/ml a 120 mg/ml, 40 mg/ml a 110 mg/ml, 40 mg/ml a 100 mg/ml, 40 mg/ml a 90 mg/ml, 40 mg/ml a 80 mg/ml, 40 mg/ml a 70 mg/ml, 40 mg/ml a 60 mg/ml, 40 mg/ml a 50 mg/ml, 50 mg/ml a 180 mg/ml, 50 mg/ml a 170 mg, 50 mg/ml a 160 mg/ml, 50 mg/ml a 150 mg/ml, 50 mg/ml a 140 mg/ml, 50 mg/ml a 130 mg/ml, 50 mg/ml a 120 mg/ml, 50 mg/ml a 110 mg/ml, 50 mg/ml a 100 mg/ml, 50 mg/ml a 90 mg/ml, 50 mg/ml a 80 mg/ml, 50 mg/ml a 70 mg/ml, 50 mg/ml a 60 mg/ml, 60 mg/ml a 180 mg/ml, 60 mg/ml a 170 mg, 60 mg/ml a 160 mg/ml, 60 mg/ml a 150 mg/ml, 60 mg/ml a 140 mg/ml, 60 mg/ml a 130 mg/ml, 60 mg/ml a 120 mg/ml, 60 mg/ml a 110 mg/ml, 60 mg/ml a 100 mg/ml, 60 mg/ml a 90 mg/ml, 60 mg/ml a 80 mg/ml, 60 mg/ml a 70 mg/ml, 70 mg/ml a 180 mg/ml, 70 mg/ml a 170 mg, 70 mg/ml a 160 mg/ml, 70 mg/ml a 150 mg/ml, 70 mg/ml a 140 mg/ml, 70 mg/ml a 130 mg/ml, 70 mg/ml a 120 mg/ml, 70 mg/ml a 110 mg/ml, 70 mg/ml a 100 mg/ml, 70 mg/ml a 90 mg/ml, 70 mg/ml a 80 mg/ml, 80 mg/ml a 180 mg/ml, 80 mg/ml a 170 mg, 80 mg/ml a 160 mg/ml, 80 mg/ml a 150 mg/ml, 80 mg/ml a 140 mg/ml, 80 mg/ml a 130 mg/ml, 80 mg/ml a 120 mg/ml, 80 mg/ml a 110 mg/ml, 80 mg/ml a 100 mg/ml, 80 mg/ml a 90 mg/ml, 90 mg/ml a 180 mg/ml, 90 mg/ml a 170 mg, 90 mg/ml a 160 mg/ml, 90 mg/ml a 150 mg/ml, 90 mg/ml a 140 mg/ml, 90 mg/ml a 130 mg/ml, 90 mg/ml a 120 mg/ml, 90 mg/ml a 110 mg/ml, 90 mg/ml a 100 mg/ml, 100 mg/ml a 180 mg/ml, 100 mg/ml a 170 mg, 100 mg/ml a 160 mg/ml, 100 mg/ml a 150 mg/ml, 100 mg/ml a 140 mg/ml, 100 mg/ml a 130 mg/ml, 100 mg/ml a 120 mg/ml, 100 mg/ml a 110 mg/ml, 110 mg/ml a 180 mg/ml, 110 mg/ml a 170 mg, 110 mg/ml a 160 mg/ml, 110 mg/ml a 150 mg/ml, 110 mg/ml a 140 mg/ml, 110 mg/ml a 130 mg/ml, 110 mg/ml a 120 mg/ml, 120 mg/ml a 180 mg/ml, 120 mg/ml a 170 mg, 120 mg/ml a 160 mg/ml, 120 mg/ml a 150 mg/ml, 120 mg/ml a 140 mg/ml, 120 mg/ml a 130 mg/ml, 130 mg/ml a 180 mg/ml, 130 mg/ml a 170 mg, 130 mg/ml a 160 mg/ml, 130 mg/ml a 150 mg/ml, 130 mg/ml a 140 mg/ml, 140 mg/ml a 180 mg/ml, 140 mg/ml a 170 mg/ml, 140 mg/ml a 160 mg/ml, 140 mg/ml a 150 mg/ml, 150 mg/ml a 180 mg/ml, 150 mg/ml a 170 mg/ml, 150 mg/ml a 160 mg/ml, 160 mg/ml a 180 mg/ml, 160 mg/ml a 170 mg/ml o 170 mg/ml a 180 mg/ml.

En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente comprenden un compuesto oligomérico liofilizado estéril que se puede reconstituir con un diluyente adecuado para inyección. En determinadas modalidades, las composiciones

farmacéuticas descritas en la presente consisten o consisten esencialmente en un compuesto oligomérico liofilizado estéril que se puede reconstituir con un diluyente adecuado para inyección. En determinadas modalidades, el producto reconstituido se administra como una inyección subcutánea después de la dilución. En determinadas modalidades, un compuesto oligomérico liofilizado estéril puede consistir en el compuesto oligomérico que se preparó en agua destilada para inyección, se ajustó a pH 7,0-9,0 con ácido o base durante la preparación y luego se liofilizó. El compuesto oligomérico liofilizado estéril se puede envasar en un frasco de cristal traslúcido de tipo I (tratado con sulfato de amonio) tapado con un cierre de caucho de bromobutilo y sellado con un sobresello FLIP-OFF® de aluminio. En determinadas modalidades, el compuesto oligomérico liofilizado estéril comprende el compuesto n.º 957943. En determinadas modalidades, el compuesto oligomérico liofilizado estéril consiste o consiste esencialmente en el compuesto n.º 957943.

VIII. Determinados regímenes de dosificación

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden ser adecuadas para el tratamiento agudo, tratamiento (profiláctico) en curso, tratamiento crónico o una combinación de estos. En determinadas modalidades, los métodos comprenden administrar de forma continua una composición farmacéutica descrita en la presente como una medida profiláctica. En determinadas modalidades, los métodos comprenden administrar de forma temporal una composición farmacéutica descrita en la presente. Por ejemplo, los métodos pueden comprender administrar una composición farmacéutica descrita en la presente a un animal en un plazo de 24 horas desde que el animal experimente un evento tromboembólico. En determinadas modalidades, los métodos comprenden administrar una composición farmacéutica descrita en la presente a un animal antes de una cirugía, durante una cirugía, después de una cirugía o una combinación de estos. En determinadas modalidades, los métodos comprenden administrar de forma profiláctica una composición farmacéutica descrita en la presente mensualmente a un animal con una enfermedad o afección asociada a FXI vulnerable a un evento trombótico. En determinadas modalidades, la composición farmacéutica comprende el compuesto n.º 957943. En determinadas modalidades, la composición farmacéutica consiste o consiste esencialmente en el compuesto n.º 957943 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente son útiles para tratar un animal con una enfermedad o afección asociada con FXI. En determinadas modalidades, los métodos comprenden administrar una composición farmacéutica descrita en la presente a un animal una sola vez. En determinadas modalidades, los métodos comprenden administrar una composición farmacéutica descrita en la presente a un animal al menos dos veces. En determinadas modalidades, los métodos comprenden administrar una composición farmacéutica descrita en la presente al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 8 o al menos 10 veces. En determinadas modalidades, los métodos comprenden administrar una composición farmacéutica descrita en la presente menos de 20 veces, menos de 15 veces, menos de 10 veces o menos de 5 veces.

En determinadas modalidades, los métodos comprenden administrar a un animal una primera dosis y una segunda dosis de un compuesto oligomérico descrito en la presente. En determinadas modalidades, la primera dosis y la segunda dosis son iguales. En determinadas modalidades, la primera dosis y la segunda dosis son diferentes. En determinadas modalidades, la primera dosis es mayor que la segunda dosis. En determinadas modalidades, la segunda dosis es mayor que la primera dosis. En determinadas modalidades, la primera dosis es al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 % o al menos 100 % mayor que la segunda dosis. En determinadas modalidades, la segunda dosis es al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 % o al menos 100 % mayor que la primera dosis. En determinadas modalidades, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 o 40 días separan la primera dosis y la segunda dosis. En determinadas modalidades, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 meses separan la primera dosis y la segunda dosis. En determinadas modalidades, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 o 40 días separan la primera dosis y la segunda dosis. En determinadas modalidades, 20 a 40 días, 22 a 38 días, 24 a 36 días, 26 a 34 días, 27 a 32 días, 28 a 32 días o 29 a 31 días separan la primera dosis y la segunda dosis. En determinadas modalidades, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 semanas separan la primera dosis y la segunda dosis. En determinadas modalidades, 1 a 2 días, 2 a 4 días, 3 a 5 días, 4 a 6 días, 5 a 7 días, 6 a 8 días, 7 a 9 días, 8 a 10 días, 9 a 11 días, 10 a 12 días, 11 a 13 días, 12 a 14 días, 13 a 15 días, 14 a 16 días, 15 a 17 días, 16 a 18 días, 17 a 19 días o 18 a 20 días separan la

primera dosis y la segunda dosis.

En determinadas modalidades, los métodos comprenden administrar una composición farmacéutica descrita en la presente mensualmente o alrededor de mensualmente. En determinadas modalidades, los métodos comprenden administrar una composición descrita en la presente a un animal mensualmente o alrededor de mensualmente durante al menos dos meses, al menos tres meses, al menos cuatro meses, al menos cinco meses o al menos seis meses. En determinadas modalidades, los métodos comprenden administrar una composición farmacéutica descrita en la presente semanalmente o alrededor de semanalmente. En determinadas modalidades, los métodos comprenden administrar una composición descrita en la presente a un animal semanalmente o alrededor de semanalmente durante menos de 2 semanas, menos de 3 semanas, menos de 4 semanas, menos de 5 semanas, menos de 6 semanas, menos de 8 semanas, menos de 12 semanas menos de 16 semanas o menos de 20 semanas.

En determinadas modalidades, los métodos comprenden administrar un compuesto oligomérico de acuerdo con un primer régimen de dosificación y, posteriormente, administrar el compuesto oligomérico de acuerdo con un segundo régimen de dosificación. En determinadas modalidades, el primer régimen de dosificación comprende administrar el compuesto oligomérico en una primera dosis y a una primera frecuencia y el segundo régimen de dosificación comprende administrar el compuesto oligomérico en una segunda dosis y a una segunda frecuencia. En determinadas modalidades, la primera frecuencia es mayor que la segunda frecuencia. A modo de ejemplo no taxativo, la primera frecuencia puede ser mayor que una vez al mes (2 veces, 3 meses o 4 meses por mes) y la segunda frecuencia puede ser una vez al mes. En determinadas modalidades, la primera frecuencia es menor que la segunda frecuencia. En determinadas modalidades, la primera dosis es mayor que la segunda dosis y la primera frecuencia es mayor que la segunda frecuencia. En determinadas modalidades, la primera dosis es menor que la segunda dosis y la primera frecuencia es mayor que la segunda frecuencia. En determinadas modalidades, la primera dosis es mayor que la segunda dosis y la primera frecuencia es menor que la segunda frecuencia. En determinadas modalidades, la primera dosis es menor que la segunda dosis y la primera frecuencia es menor que la segunda frecuencia. En determinadas modalidades, la primera dosis y la segunda dosis son iguales y la primera frecuencia es mayor que la segunda

frecuencia. En determinadas modalidades, la primera dosis y la segunda dosis son iguales y la primera frecuencia es menor que la segunda frecuencia. En determinadas modalidades, la primera dosis es mayor que la segunda dosis y la primera frecuencia y la segunda frecuencia son iguales. En determinadas modalidades, la primera dosis es menor que la segunda dosis y la primera frecuencia y la segunda frecuencia son iguales. En determinadas modalidades, al menos una de la primera frecuencia y la segunda frecuencia se seleccionan de alrededor de cada 5, alrededor de cada 10, alrededor de cada 15, alrededor de cada 20, alrededor de cada 25, alrededor de cada 30, alrededor de cada 35 o alrededor de cada 40 días. En determinadas modalidades, al menos una de la primera frecuencia y la segunda frecuencia es mensual. En determinadas modalidades, al menos una de la primera frecuencia y la segunda frecuencia es semanal. En determinadas modalidades, la primera dosis es al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 % o al menos 100 % mayor que la segunda dosis. En determinadas modalidades, la segunda dosis es al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 % o al menos 100 % mayor que la primera dosis.

En determinadas modalidades, los métodos comprenden una autoadministración de un sujeto humano de una composición farmacéutica descrita en la presente. En determinadas modalidades, los métodos descritos en la presente comprenden una autoadministración de un sujeto humano de una composición farmacéutica descrita en la presente mediante Inyección subcutánea. En determinadas modalidades, los métodos descritos en la presente comprenden la autoadministración mensual. En general, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se preparan para administración subcutánea y se puede administrar una única dosis con una única inyección, lo cual hace que estas composiciones farmacéuticas sean adecuadas para autoadministración. Una única inyección es posible debido a que los compuestos oligoméricos descritos en la presente son muy potentes y solo es necesario disolver una cantidad pequeña en un volumen pequeño de un vehículo o diluyente para proveer una unidad de dosificación. Debido a la potencia y la eficacia de los compuestos oligoméricos descritos en la presente, en determinadas modalidades, puede solo ser necesario que el animal reciba a una dosis mensualmente para que experimente efectos terapéuticos. Los regímenes de dosificación que permiten la autoadministración

mensualmente son deseables para pacientes en comparación con regímenes de dosificación de otros tratamientos que apuntan al tratamiento de sujetos con afecciones y enfermedades asociadas con FXI y que pueden requerir inyección intravenosa en consultorio y administración más frecuente.

- 5 En determinadas modalidades, se acompaña la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica tal como se describe en la presente con monitoreo de una cantidad de un ARN de FXI, [una cantidad de una proteína de FXI](#) y/o [la actividad de FXI en el plasma o](#) suero de un animal para determinar la respuesta del animal a la administración de la composición farmacéutica. Un médico puede usar la respuesta de un
- 10 animal a la administración de la composición farmacéutica para determinar la cantidad y la duración de la intervención terapéutica.

IX. Determinados tratamientos combinados

- En determinadas modalidades, los métodos comprenden la administración conjunta de una o más composiciones descritas en la presente con uno o más agentes farmacéuticos
- 15 diferentes. En determinadas modalidades, tales uno o más agentes farmacéuticos diferentes se diseñan para tratar la misma enfermedad o afección que la composición o composiciones farmacéuticas descritas en la presente. En determinadas modalidades, tales uno o más agentes farmacéuticos diferentes se diseñan para tratar una enfermedad o afección diferente, como la o las composiciones farmacéuticas descritas en la presente. En determinadas
- 20 modalidades, tales uno o más agentes farmacéuticos diferentes se diseñan para tratar un efecto secundario no deseado de una o más composiciones farmacéuticas descritas en la presente. En determinadas modalidades, los métodos comprenden la administración conjunta de una o más composiciones descritas en la presente con uno o más agentes farmacéuticos diferentes para tratar un efecto no deseado de la otra composición farmacéutica. En
- 25 determinadas modalidades, los métodos comprenden la administración conjunta de una o más composiciones descritas en la presente con uno o más agentes farmacéuticos diferentes para producir un efecto combinado. En determinadas modalidades, los métodos comprenden la administración conjunta de una o más composiciones descritas en la presente con uno o más agentes farmacéuticos diferentes para producir un efecto sinérgico. En determinadas
- 30 modalidades, la composición farmacéutica comprende el compuesto n.º 957943. En determinadas modalidades, la composición farmacéutica consiste o consiste esencialmente

en el compuesto n.º 957943 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En determinadas modalidades, los métodos comprenden la administración conjunta de una o más composiciones descritas en la presente con uno o más agentes farmacéuticos diferentes en el mismo momento. En determinadas modalidades, los métodos comprenden la administración conjunta de una o más composiciones descritas en la presente con uno o más agentes farmacéuticos diferentes en momentos diferentes. En determinadas modalidades, una o más composiciones farmacéuticas descritas en la presente y uno o más agentes farmacéuticos diferentes se preparan juntos en una única formulación. En determinadas modalidades, una o más composiciones farmacéuticas descritas en la presente y uno o más agentes farmacéuticos diferentes se preparan por separado.

En determinadas modalidades, los agentes farmacéuticos que se pueden administrar en conjunto con una composición farmacéutica descrita en la presente incluyen agentes antiplaquetarios o anticoagulantes. En determinadas modalidades, los agentes farmacéuticos que se pueden administrar en conjunto con una composición farmacéutica descrita en la presente incluyen inhibidores de ciclooxigenasa/AINE, tales como aspirina. En determinadas modalidades, los agentes farmacéuticos que se pueden administrar en conjunto con una composición farmacéutica descrita en la presente incluyen inhibidores de receptores de difosfato de adenosina (ADP), tales como clopidogrel (PLAVIX) y ticlopidina (TICLID). En determinadas modalidades, los agentes farmacéuticos que se pueden administrar en conjunto con una composición farmacéutica descrita en la presente incluyen inhibidores de receptores de fosfodiesterasa, tales como cliostazol (PLETAL). En determinadas modalidades, los agentes farmacéuticos que se pueden administrar en conjunto con una composición farmacéutica descrita en la presente incluyen inhibidores de glicoproteína IIB/IIIA, tales como abciximab (REOPRO), eptifibatida (INTEGRILIN), tirofibán (AGGRASTAT) y defibrotida. En determinadas modalidades, los agentes farmacéuticos que se pueden administrar en conjunto con una composición farmacéutica descrita en la presente incluyen inhibidores de reabsorción de adenosina, tales como dipiridamol (PERSANTINE). En determinadas modalidades, los agentes farmacéuticos que se pueden administrar en conjunto con una composición farmacéutica descrita en la presente incluyen, de modo no taxativo, warfarina (y cumarinas relacionadas), heparina, inhibidores directos de trombina (tales como lepirudina, bivalirudina), apixabán, LOVENOX (enoxaparina), y compuestos moleculares pequeños que interfieren

directamente con la acción enzimática de factores de coagulación particulares (por ejemplo, rivaroxabán, el cual interfiere con el factor Xa). En determinadas modalidades, el agente antiplaquetario o anticoagulante se administra antes de la administración de una composición farmacéutica descrita en la presente. En determinadas modalidades, el agente antiplaquetario o anticoagulante se administra después de la administración de una composición farmacéutica descrita en la presente. En determinadas modalidades, el agente antiplaquetario o anticoagulante se administra en el mismo momento que una composición farmacéutica descrita en la presente. En determinadas modalidades, la unidad de dosificación de un agente antiplaquetario o anticoagulante que se administra en administración conjunta es la misma que la unidad de dosificación que se administraría si el agente antiplaquetario o anticoagulante se administrara solo. En determinadas modalidades, la unidad de dosificación de un agente antiplaquetario o anticoagulante que se administra en administración conjunta es menor que la unidad de dosificación que se administraría si el agente antiplaquetario o anticoagulante se administrara solo. En determinadas modalidades, la unidad de dosificación de agente antiplaquetario o anticoagulante que se administra en administración conjunta es mayor que la unidad de dosificación que se administraría si el agente antiplaquetario o anticoagulante se administrara solo.

En determinadas modalidades, los métodos pueden comprender la administración conjunta de una composición farmacéutica descrita en la presente con un agente antiinflamatorio. En determinadas modalidades, el agente antiinflamatorio modifica un síntoma de la enfermedad o afección inflamatoria. En determinadas modalidades, el agente antiinflamatorio modifica la evolución de la enfermedad o afección inflamatoria. Ejemplos no taxativos de enfermedades y afecciones inflamatorias son enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo, artritis, colitis o diabetes), traumatismo, cirugía, síndrome séptico, inflamación alérgica y asma. Ejemplos no taxativos de agentes antiinflamatorios incluyen, de modo no taxativo, metotrexato, abatacept, infliximab, ciclofosfamida, azatioprina, corticosteroides, ciclosporina A, aminosalicilatos, sulfasalazina, hidroxicloroquina, leflunomida, etanercept, efalizumab, 6-mercaptopurina (6-MP) y factor de necrosis tumoral alfa (TNFalfa), y otros antagonistas o bloqueadores de citocina. En determinadas modalidades, el agente antiinflamatorio comprende un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE). En determinadas modalidades, los AINE reducen las reacciones inflamatorias en un animal. Los

AINE incluyen, de modo no taxativo, ácido acetilsalicílico, salicilato de colina y magnesio, diflunisal, salicilato de magnesio, salsalato, salicilato de sodio, diclofenac, etodolac, fenoprofeno, flurbiprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, meclofenamato, naproxeno, nabumetona, fenilbutazona, piroxicam, sulindac, tolmetina, acetaminofeno, ibuprofeno, inhibidores de Cox-2, meloxicam y tramadol. En determinadas modalidades, los métodos comprenden la administración de una composición farmacéutica descrita en la presente y un agente antiinflamatorio de forma simultánea o secuencial. En determinadas modalidades, los métodos comprenden la administración del agente antiinflamatorio antes de la administración de la composición farmacéutica descrita en la presente. En determinadas modalidades, los métodos comprenden la administración del agente antiinflamatorio después de la administración de una composición farmacéutica descrita en la presente. En determinadas modalidades, los métodos comprenden la administración del agente antiinflamatorio y una composición farmacéutica descrita en la presente en el mismo momento. En determinadas modalidades, la unidad de dosificación de un agente antiinflamatorio que se administra en administración conjunta es igual que la unidad de dosificación que se administraría si el agente antiinflamatorio se administrara solo. En determinadas modalidades, la unidad de dosificación de un agente antiinflamatorio que se administra en administración conjunta es menor que la unidad de dosificación que se administraría si el agente antiinflamatorio se administrara solo. En determinadas modalidades, la unidad de dosificación de agente antiinflamatorio que se administra en administración conjunta es mayor que la unidad de dosificación que se administraría si el agente antiplaquetario o anticoagulante se administrara solo.

En determinadas modalidades, la administración conjunta de un segundo agente farmacéutico potencia el efecto anticoagulante o antiinflamatorio de una segunda composición farmacéutica descrita en la presente, de forma tal que la administración conjunta de los dos produce un efecto anticoagulante o antiinflamatorio que es mayor que el efecto de la administración de la composición farmacéutica descrita en la presente. En determinadas modalidades, la administración conjunta produce efectos anticoagulantes o antiinflamatorios que son aditivos de los efectos de los dos cuando se administran solos. En determinadas modalidades, la administración conjunta produce efectos anticoagulantes o antiinflamatorios que son mayores que la adición de los efectos de los dos cuando se administran solos. En

determinadas modalidades, la administración conjunta de un segundo agente farmacéutico aumenta una actividad antitrombótica o una actividad antiinflamatoria de la composición farmacéutica con respecto a la provista por la composición farmacéutica sola sin aumento de riesgo de hemorragia.

5 En determinadas modalidades, los métodos comprenden la administración conjunta de una composición farmacéutica descrita en la presente y un tratamiento antiplaquetario a un animal que lo necesita. En determinadas modalidades, el animal que lo necesita puede ser un animal con una afección seleccionada de tromboembolia, fibrilación auricular, un trastorno de válvula cardíaca, una valvulopatía cardíaca, accidente cerebrovascular, arteriopatía coronaria
10 (CAD) y una válvula cardíaca mecánica, y una combinación de estos. En determinadas modalidades, la administración de una composición farmacéutica descrita en la presente en combinación con un tratamiento antiplaquetario no produce o produce poco aumento del riesgo de hemorragia en comparación con el tratamiento antiplaquetario solo. En determinadas modalidades, el perfil de riesgo o las indicaciones de riesgo no varían con el
15 tratamiento antiplaquetario solo.

 En determinadas modalidades, los métodos comprenden la administración de una composición farmacéutica descrita en la presente a un paciente en diálisis que incluye, de modo no taxativo, un animal con insuficiencia renal terminal (ESRD) o insuficiencia renal crónica (CKD), en donde se administra al animal en administración conjunta al menos un
20 agente farmacéutico seleccionado de heparina, eritropoyetina, darbopoyetina, hierro, vitamina D o análogos de estos, aglutinantes de fosfato y una combinación de estos. En determinadas modalidades, el animal recibe diálisis. En determinadas modalidades, el agente farmacéutico se administra en una dosis que no difiere de una dosis comparativa que se indicaría en ausencia de la administración de la composición farmacéutica.

25 **X. Algunas indicaciones**

 En determinadas modalidades, los métodos comprenden la administración de una composición farmacéutica descrita en la presente a un animal con una afección tromboembólica. En determinadas modalidades, los métodos comprenden la administración de una composición farmacéutica descrita en la presente a un animal vulnerable a una
30 afección tromboembólica. Las afecciones tromboembólicas incluyen, de modo no taxativo, trombosis, embolia, tromboembolia, infarto, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar,

infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y arteriopatía coronaria (CAD). Los factores de riesgo para el desarrollo de una afección tromboembólica incluyen un factor genético, situacional, de enfermedad o de entorno, o una combinación de estos. En determinadas modalidades, dichos factores pueden incluir, de modo no taxativo, cirugía, cáncer, neoplasia maligna, embarazo, vejez, uso de anticonceptivos orales, inmovilidad, lo que incluye la inmovilidad debido a viajes, síndrome séptico, tener una válvula cardíaca mecánica, cardiopatía valvular, fibrilación auricular, fibrilación auricular de origen aterosclerótico, predisposición genético, síndrome antifosfolipídico y trastornos de coagulación protrombótica hereditaria o adquirida, tal como factor V de Leiden. Es posible identificar un animal vulnerable al desarrollo de una afección trombembólica mediante cualquier método que incluye evaluar la historia clínica de un animal y las evaluaciones o pruebas clínicas estándares. En determinadas modalidades, la composición farmacéutica comprende el compuesto n.º 957943. En determinadas modalidades, la composición farmacéutica consiste o consiste esencialmente en el compuesto n.º 957943 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En determinadas modalidades, los métodos comprenden la administración de una composición farmacéutica descrita en la presente a un animal con una enfermedad o afección renal. En determinadas modalidades, la afección es exposición a fármacos nefrotóxicos. En determinadas modalidades, la afección es una anomalía genética o congénita del riñón, tal como la provocada por una enfermedad renal quística. Ejemplos no taxativos de enfermedades renales poliquísticas son enfermedad renal poliquística dominante autosómica, enfermedad renal poliquística recesiva autosómica, enfermedad renal quística medular y enfermedad renal glomerulopática. En determinadas modalidades, la afección es reflujo vesicoureteral primario o secundario. En determinadas modalidades, la afección es estenosis uretral. En determinadas modalidades, la afección es un síndrome nefrótico primario o secundario. En determinadas modalidades, la afección es una glomerulonefritis primaria o secundaria. En determinadas modalidades, la afección es nefritis lúpica, arteritis de células gigantes, obstrucción urinaria crónica o nefrolitiasis. En determinadas modalidades, la afección es insuficiencia renal. En determinadas modalidades, la enfermedad es insuficiencia renal crónica (CKD). En determinadas modalidades, la enfermedad es insuficiencia renal terminal (ESRD). En determinadas modalidades, el animal es un sujeto humano vulnerable a

CKD o ESRD. Los sujetos vulnerables a CKD o ESRD incluyen sujetos humanos que fuman, son obesos (por ejemplo, con un índice de masa corporal mayor de 30), tienen hipertensión, tienen diabetes mellitus, reciben diálisis o una combinación de estos. En determinadas modalidades, el sujeto humano es un paciente en diálisis. El paciente en diálisis puede haber
5 recibido diálisis previamente, recibir diálisis, recibir diálisis en el futuro o una combinaciones de estas. En determinadas modalidades, el sujeto humano es un paciente en diálisis con ESRD o CKD. Los pacientes en diálisis pueden ser muy vulnerables a eventos trombóticos. Los pacientes en diálisis también pueden ser muy vulnerables a eventos hemorrágicos. Por ejemplo, los vasos sanguíneos de los pacientes con ESRD pueden estar afectados, lo que
10 aumenta el riesgo de un evento trombótico o un evento hemorrágico. Por lo tanto, los agentes terapéuticos anticoagulatorios pueden ser beneficiosos para los pacientes en diálisis sin aumentar el riesgo de hemorragias, tales como las composiciones farmacéuticas descritas en la presente. En determinadas modalidades, la composición farmacéutica comprende el compuesto n.º 957943. En determinadas modalidades, la composición farmacéutica consiste
15 o consiste esencialmente en el compuesto n.º 957943 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En determinadas modalidades, los métodos comprenden la administración de una composición farmacéutica descrita en la presente a un animal que se identificó que necesita tratamiento anticoagulante. Ejemplos de dichos animales incluyen, de modo no taxativo,
20 aquellos sometidos a cirugía ortopédica mayor (por ejemplo, reemplazo de cadera o rodilla o cirugía por fractura de cadera) y pacientes que necesitan tratamiento crónico, tal como aquellos que padecen de fibrilación auricular, para prevenir accidentes cerebrovasculares. En determinadas modalidades, los métodos comprenden administrar un compuesto oligomérico descrito en la presente, de forma de reducir profilácticamente un ARN de FXI o proteína en un
25 animal. Determinadas modalidades incluyen el tratamiento de un animal que lo necesita mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un oligonucleótido modificado complementario a un ácido nucleico que codifica FXI humano. En determinadas modalidades, la composición farmacéutica comprende el compuesto n.º 957943. En determinadas modalidades, la
30 composición farmacéutica consiste o consiste esencialmente en el compuesto n.º 957943 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En determinadas modalidades, los métodos comprenden administrar una o más composiciones farmacéuticas descritas en la presente a un animal que tiene una afección inflamatoria. En determinadas modalidades, una afección inflamatoria significa cualquier enfermedad o afección vinculada con una respuesta inflamatoria a una lesión o estímulo

5 caracterizado por signos clínicos de aumento de enrojecimiento (rubor), temperatura (calor), hinchazón (tumor), dolor y/o pérdida e función (*functio laesa*) en un tejido. En determinadas modalidades, ejemplos de dichas enfermedades, trastornos y afecciones incluyen, de modo no taxativo, artritis, colitis, diabetes, síndrome séptico, inflamación alérgica, asma, enfermedad inmunoproliferativa, síndrome antifosfolipídico, trastorno por injertos, traumatismo,

10 enfermedades autoinmunitarias, vasculitis o trastornos por cirugías. Ejemplos de artritis incluyen, de modo no taxativo, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artritis urática, gota, poliartritis crónica, periartrosis escapulohumeral, artritis cervicoclavicular, artritis lumbosacral, osteoartritis, artritis psoriásica, artritis enteropática y espondilitis anquilosante. Ejemplos de colitis incluyen, de modo no taxativo, colitis ulcerosa, enfermedad intestinal inflamatoria (IBD)

15 y enfermedad de Crohn. Ejemplos de trastornos por injertos incluyen, de modo no taxativo, enfermedad de injerto contra hospedador (GVHD), trastornos asociados con rechazo de trasplante de injerto, rechazo crónico y xenoinjertos o aloinjertos de tejidos o células. Ejemplos de enfermedades inmunoproliferativas incluyen, de modo no taxativo, cánceres (por ejemplo, cánceres pulmonares) e hiperplasias benignas. Ejemplos de enfermedades autoinmunitarias

20 incluyen, de modo no taxativo, lupus (por ejemplo, lupus eritematoso, nefritis lúpica), tiroiditis de Hashimoto, mixedema primario, enfermedad de Graves, gastritis atrófica autoinmunitaria, enfermedad de Addison, diabetes (por ejemplo, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II), síndrome de Goodpasture, miastenia grave, pénfigo, enfermedad de Crohn, oftalmia simpática, uveítis autoinmunitaria, esclerosis múltiple, anemia hemolítica autoinmunitaria,

25 trombocitopenia idiopática, cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica, colitis ulcerosa, síndrome de Sjogren, enfermedades reumáticas (por ejemplo, artritis reumatoide), polimiositis, escleroderma, psoriasis y enfermedad mixta del tejido conjuntivo. En determinadas modalidades, se ha identificado que tal animal es vulnerable al desarrollo de una afección inflamatoria. En determinadas modalidades, el animal tiene una deficiencia de proteína C o

30 una deficiencia de proteína S. En determinadas modalidades, dichos animales son vulnerables al desarrollo de una afección inflamatoria debido a varios factores genéticos,

situacionales, de enfermedad o ambientales. En determinadas modalidades, dichos factores pueden incluir, de modo no taxativo, una historia familiar de enfermedad inflamatoria tal como diabetes, colitis o artritis, exposición a alérgenos tales como polen, exposición a material tal como asbesto o contaminantes ambientales. Es posible identificar un animal vulnerable al desarrollo de una afección inflamatoria mediante cualquier método que incluye evaluar la historia clínica del animal y las evaluaciones o pruebas clínicas estándares. En determinadas modalidades, se ha identificado que el animal requiere tratamiento antiinflamatorio. Ejemplos de dichos animales incluyen, de modo no taxativo, aquellos animales con diagnóstico de una afección inflamatoria y aquellos animales con un factor de riesgo para el desarrollo de una afección inflamatoria. En determinadas modalidades, la composición farmacéutica comprende el compuesto n.º 957943. En determinadas modalidades, la composición farmacéutica consiste o consiste esencialmente en el compuesto n.º 957943 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

XI.Potencia y eficacia

En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente son suficientemente potentes para reducir ARN de FXI, proteína de FXI, actividad de FXI o una combinación de estos en un animal. En determinadas modalidades, una sola unidad de dosificación de una composición farmacéutica descrita en la presente es suficientemente potente para reducir ARN de FXI, proteína de FXI, actividad de FXI o una combinación de estos en un animal. En determinadas modalidades, es posible determinar la potencia mediante la determinación de una primera cantidad de un ARN de FXI, proteína de FXI o actividad de FXI antes de la administración de una composición farmacéutica que comprende un compuesto oligomérico descrito en la presente y la determinación de una segunda cantidad del ARN de FXI, proteína de FXI o actividad de FXI en un momento relativo posterior a la administración, y la comparación de la primera cantidad con la segunda cantidad. En determinadas modalidades, el momento relevante posterior a la administración es 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, 12 horas, 13 horas, 14 horas, 15 horas, 16 horas, 17 horas, 18 horas, 19 horas, 20 horas, 21 horas, 22 horas, 23 horas o 24 horas. En determinadas modalidades, el momento relevante posterior a la administración es 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20

días, 21 días, 22 días, 23 días, 24 días, 25 días, 26 días, 27 días, 28 días, 29 días o 30 días. En determinadas modalidades, el momento relevante posterior a la administración es mayor de 30 días. En determinadas modalidades, el momento relevante posterior a la administración es posterior a la administración de una unidad de dosificación final del compuesto oligomérico a un animal. En determinadas modalidades, el momento relevante es posterior a la administración de una unidad de dosificación intermedia del compuesto oligomérico al animal. Una cantidad de reducción en la segunda cantidad con respecto a la primera cantidad puede ser una indicación de la potencia. La cantidad de reducción se puede expresar como reducción porcentual tal como se demuestra en la presente.

En determinadas modalidades, los métodos comprenden reducir un ARN de FXI en un animal. En determinadas modalidades, los métodos comprenden reducir una proteína de FXI en un animal. El FXI se expresa en el hígado, pero se secreta a la sangre, donde se activa. Por lo tanto, es posible medir los niveles de ARN de FXI, proteína de FXI y actividad de FXI en plasma o en suero. En determinadas modalidades, los métodos descritos en la presente reducen un ARN de FXI, una proteína de FXI y/o una actividad de FXI. La actividad de FXI puede provocar un cambio en la actividad de coagulación sanguínea en el animal. La actividad de FXI puede provocar una reducción en la actividad de coagulación sanguínea en el animal. La coagulación sanguínea se puede medir mediante un ensayo estándar, por ejemplo, de modo no taxativo, una prueba de tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), prueba de tiempo de protrombina (PT), tiempo de trombina (TCT), tiempo de hemorragia o presencia de dímero D en una muestra de sangre del animal. En determinadas modalidades, se reduce en 1-100 % el ARN de FXI en el hígado o en plasma o suero de un animal o en un intervalo definido por cualesquiera dos de dichos valores. En determinadas modalidades, un ARN de FXI, proteína de FXI o actividad de FXI se reduce 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %, 51 %, 52 %, 53 %, 54 %, 55 %, 56 %, 57 %, 58 %, 59 %, 60 %, 61 %, 62 %, 63 %, 64 %, 65 %, 66 %, 67 %, 68 %, 69 %, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 %.

En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas y métodos descritos en la presente son eficaces porque mejoran un resultado cardiovascular en un animal. En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas y métodos mejoran un resultado en una población tratada con una composición farmacéutica descrita en la presente y/o de acuerdo con un método descrito en la presente con respecto a una población que no se trata con la composición farmacéutica y/o de acuerdo con el método. En determinadas modalidades, el resultado cardiovascular mejorado es una reducción del riesgo de desarrollo de una afección tromboembólica. En determinadas modalidades, el resultado cardiovascular mejorado es una reducción de la aparición de uno o más eventos cardiovasculares mayores. Los eventos cardiovasculares incluyen, de modo no taxativo, muerte, infarto de miocardio, reinfarto, accidente cerebrovascular, choque cardíaco, edema pulmonar, paro cardíaco y arritmia auricular. En determinadas modalidades, el evento cardiovascular es un accidente cerebrovascular isquémico. En determinadas modalidades, el evento cardiovascular es un evento isquémico arterial periférico, por ejemplo, isquemia por amputación o isquemia en extremidades. En determinadas modalidades, el resultado cardiovascular mejorado resulta evidente debido al grosor íntima-media carotídeo mejorado. En determinadas modalidades, el grosor íntima-media carotídeo mejorado es una reducción de grosor. En dichas modalidades determinadas, el grosor íntima-media carotídeo mejorado es la prevención de un aumento del grosor íntima-media.

XII. Algunas composiciones de comparación

En determinadas modalidades, el compuesto n.º: 416858, un gapmer MOE 5-10-5 que tiene una secuencia (de 5' a 3') ACGGCATTGGTGCACAGTTT (incorporada en la presente como la SEQ ID NO: 3), en donde cada enlace internucleósidos es un enlace entre nucleósidos fosforotioato, cada citosina es una 5-metil citosina y cada uno de los nucleósidos 1-5 y 16-20 (de 5' a 3') comprende un azúcar modificado 2'-MOE, que se describió anteriormente en WO 2010/045509, que se incorpora a la presente mediante esta referencia, es un compuesto de comparación. El compuesto n.º 416858 se seleccionó como compuesto de comparación debido a que se seleccionó para desarrollo clínico y se confirmó que era tolerable en ensayos clínicos de fase 1 y actualmente se encuentra en ensayos clínicos de fase 2. Vea, por ejemplo, BETHUNE et ál., «Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ionis-FXl_{RX}, an Antisense Inhibitor of Factor XI, in Patients with End-Stage Renal Disease on

Hemodialysis», *Blood* (2017)130:1116; BÜLLER et ál, «Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis». *N Engl J Med* (2015) 372(3): 232-240 y LIU et ál., «ISIS-FXI_{Rx}, A Novel and Specific Antisense Inhibitor of Factor XI, Caused Significant Reduction in FXI Antigen and Activity and Increased aPTT without Causing Bleeding in Healthy

5 Volunteers», *Blood* (2011)118:209.

En determinadas modalidades, el compuesto n.º 957943 descrito en la presente es superior con respecto al compuesto n.º 416858 debido a que demuestra una o más propiedades mejoradas, tales como potencia y tolerabilidad. El compuesto n.º 957943 se puede administrar en dosis menores que el compuesto n.º 416858. El compuesto n.º 957943

10 se puede administrar en dosis menos frecuentes que el compuesto n.º 416858. Por ejemplo, tal como se prevé en el Ejemplo 5 que se encuentra más adelante, en el ensayo clínico de fase 1 en humanos para el compuesto n.º 957943, se administró compuesto n.º 957943 a las personas una vez cada cuatro semanas.

Por ejemplo, tal como se indica en el Ejemplo 1 (más adelante), el compuesto n.º

15 957943 exhibió una ED₅₀ para reducción de ARN de FXI de 0,41 mg/kg en ratones transgénicos hFXI. El compuesto de comparación n.º 416858 exhibió una ED₅₀ para reducción de ARN de 8,35 mg/kg en el mismo ensayo. Por consiguiente, es posible demostrar que el compuesto n.º 957943 es más potente que el compuesto de comparación n.º 416858 en ratones transgénicos hFXI para reducción de ARN.

Por ejemplo, tal como se indica en el Ejemplo 1 (más adelante), el compuesto n.º

20 957943 exhibió mayor reducción de proteína de FXI en cada nivel de dosis en comparación con el compuesto n.º 416858 cuando se administraron dosis del compuesto n.º 957943 de un décimo la cantidad del compuesto n.º 416858.

Por ejemplo, tal como se indica en el Ejemplo 2 (más adelante), el compuesto n.º

25 957943 exhibió ausencia de reducción de plaquetas en macacos cangrejeros. Además, tal como se indica en Además 4 (más adelante), el compuesto n.º 957943 exhibió ausencia de reducción de plaquetas en sujetos humanos.

Por ejemplo, tal como se indica en el Ejemplo 3 (más adelante), el compuesto n.º

30 957943 exhibió una EC₅₀ para reducción de ARN de FXI de 0,02 µM con el conjunto de sondas de cebado RTS2966 y 0,03 µM con el conjunto de sondas de cebado RTS36807 en células HepatoPac®. El compuesto de comparación n.º 416858 exhibió una EC₅₀ para

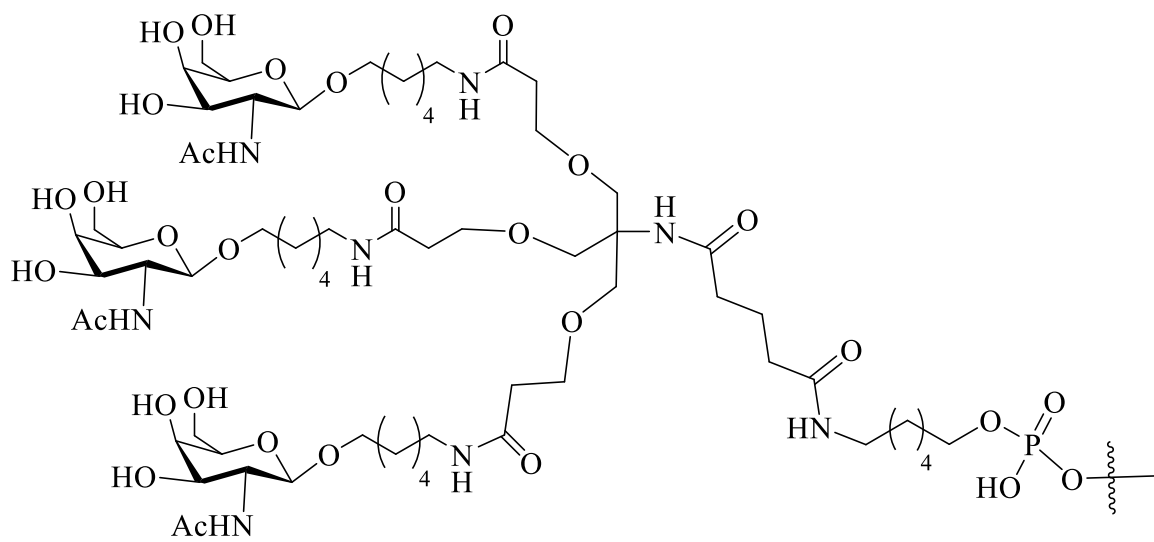
reducción de ARN de FXI de 0,98 μ M con el conjunto de sondas de cebado RTS2966 y 1,07 μ M con el conjunto de sondas de cebado RTS36807 en el mismo ensayo. Por consiguiente, se puede demostrar que el compuesto n.º 957943 es más potente que el compuesto de comparación n.º 416858 en este ensayo.

- 5 Por ejemplo, tal como se indica en los ejemplos 4 y 5 (que se encuentran más adelante), el compuesto n.º 957943 reduce efectivamente las concentraciones en plasma de la proteína de FXI y la actividad de FXI en sujetos humanos en todas las dosis y momentos evaluados con administraciones semanales y mensuales.

XIII.Determinadas composiciones

10 1. Compuesto n.º 957943

En determinadas modalidades, el compuesto n.º 957943 se caracteriza como un compuesto oligomérico que consiste en un grupo conjugado y un oligonucleótido modificado, en donde el grupo conjugado es un THA-GalNAc₃ que se une directamente al extremo 5' del oligonucleótido modificado a través de un enlace fosfodiéster, (THA-GalNAc₃)_o; en donde
 15 (THA-GalNAc₃)_o se representa mediante la estructura siguiente:



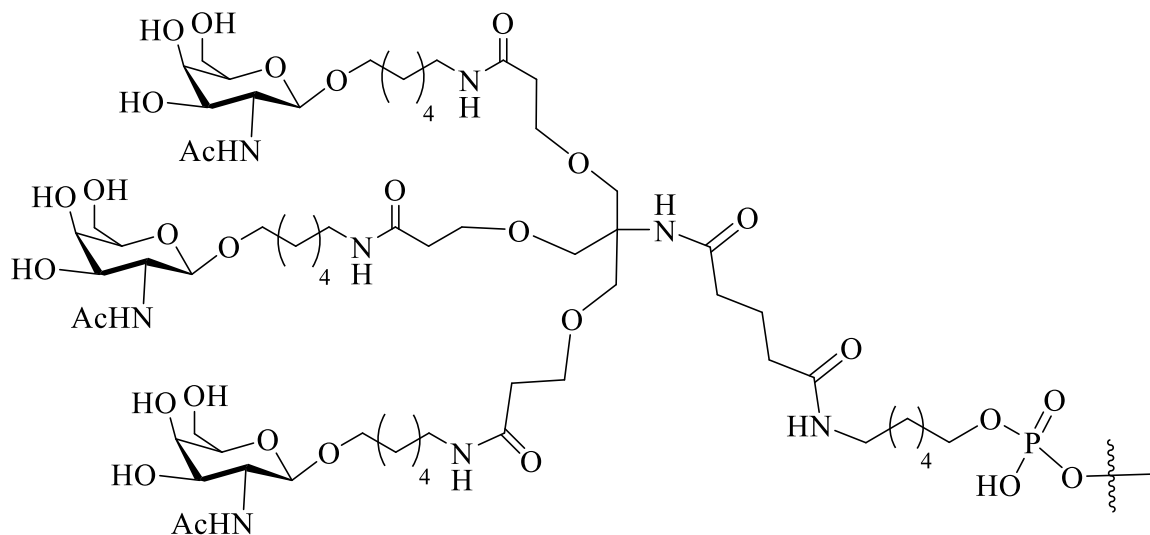
- y en donde el oligonucleótido modificado es un gapmer MOE 5-10-5 con una secuencia (de 5' a 3') ACGGCATTGGTGCACAGTTT (que se incorpora a la presente como la SEQ ID NO: 3), en donde cada uno de los nucleósidos 1-5 y 16-20 (de 5' a 3') comprende una modificación de
 20 2'-MOE y cada uno de los nucleósidos 6-15 son 2'-desoxinucleósidos, en donde los enlaces internucleósidos entre los nucleósidos 2 a 3, 3 a 4, 4 a 5, 5 a 6, 16 a 17 y 17 a 18 son enlaces internucleósidos fosfodiéster y enlaces internucleósidos entre los nucleósidos 1 a 2, 6 a 7, 7 a

8, 8 a 9, 9 a 10, 10 a 11, 11 a 12, 12 a 13, 13 a 14, 14 a 15, 15 a 16, 18 a 19 y 19 a 20 son enlaces internucleósidos fosforotioato y en donde cada citosina es una 5-metil citosina.

En determinadas modalidades, el compuesto n.º: 957943 se caracteriza por la siguiente anotación química: (THA-GalNAc₃)_o Aes mCeo Geo Geo mCeo Ads Tds Tds Gds Gds Tds

5 Gds mCds Ads mCds AeO Geo Tes Tes Te; en donde

(THA-GalNAc₃)_o se representa mediante la estructura siguiente:



y en donde,

A = una nucleobase de adenina,

10 mC = una nucleobase de 5-metil citosina,

G = una nucleobase de guanina,

T = una nucleobase de timina,

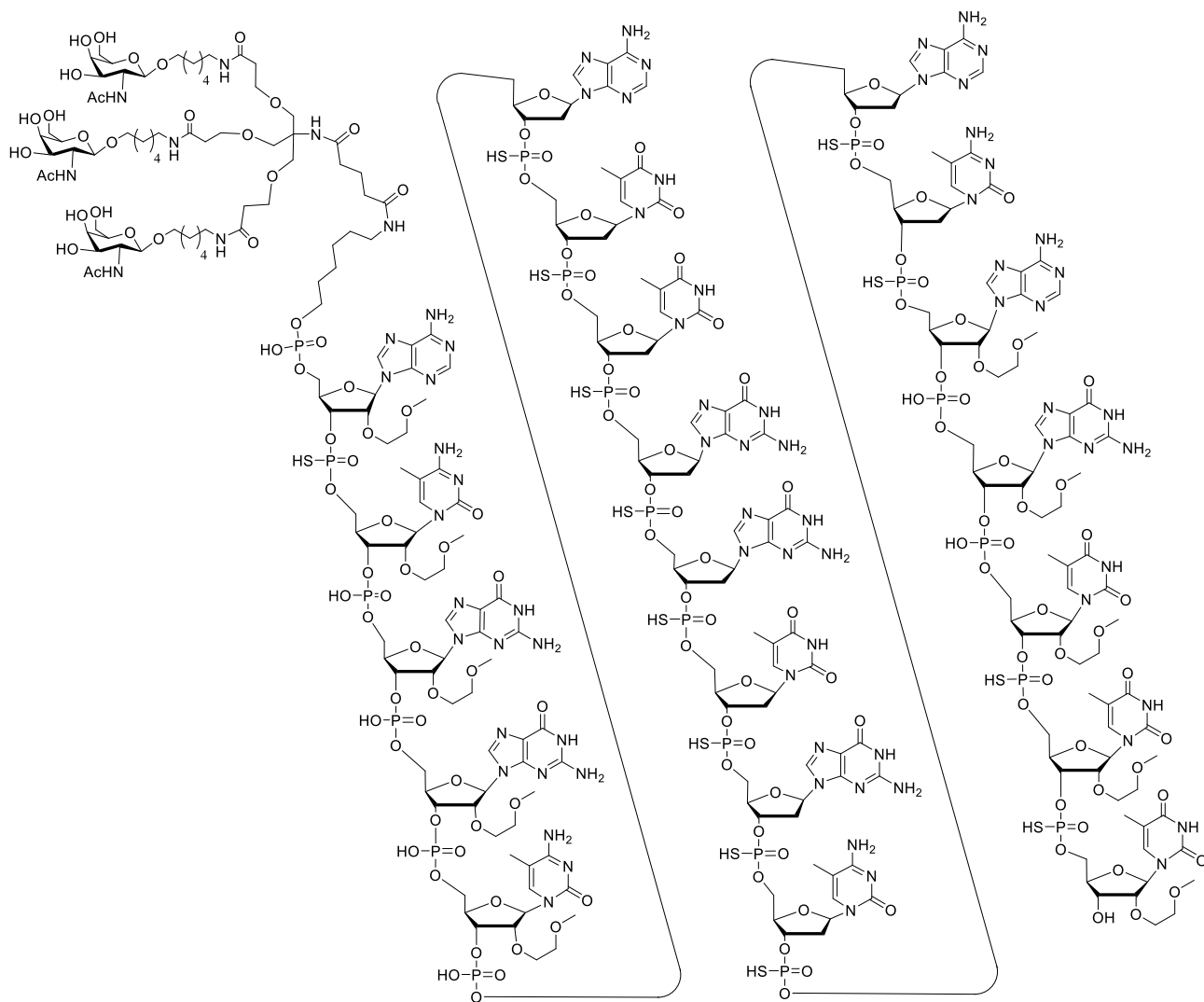
e = un resto de azúcar modificado 2'- MOE,

d = un resto de azúcar 2'- desoxirribosilo,

15 s = un enlace internucleósidos fosforotioato, y

o = un enlace internucleósidos fosfodiéster,

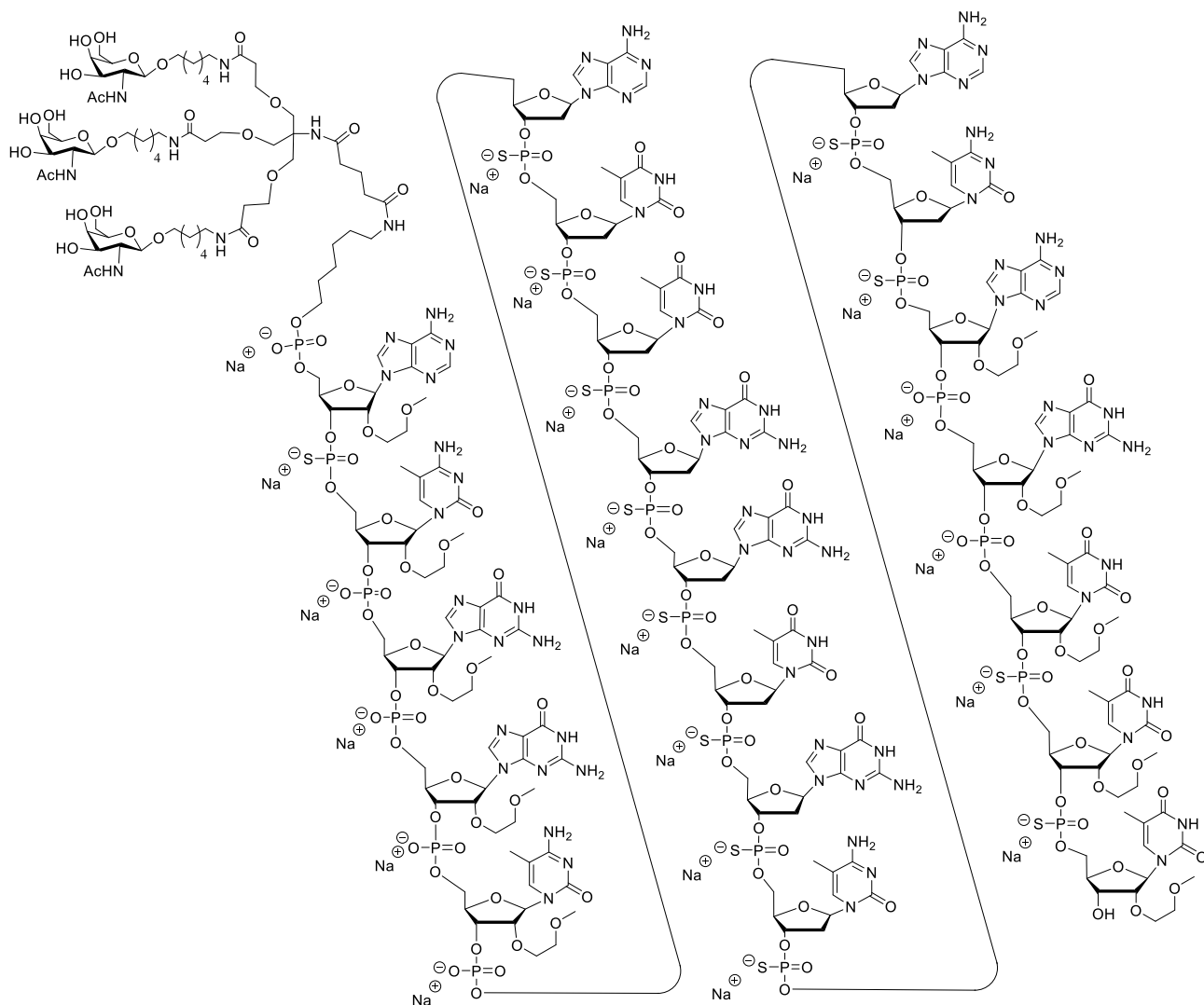
En determinadas modalidades, el compuesto n.º: 957943 se representa mediante la siguiente estructura química:



Estructura 1. Compuesto n.º 957943

(SEQ ID NO: 3)

En determinadas modalidades, la sal de sodio del Compuesto n.º 957943 se representa
5 mediante la siguiente estructura química:



Estructura 2. Sal de sodio del Compuesto n.º 957943

(SEQ ID NO: 3).

5 EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran determinadas modalidades de la presente descripción y no son taxativos. Adicionalmente, cuando se proporcionan modalidades específicas, los inventores han contemplado la aplicación genérica de esas modalidades específicas. Por ejemplo, la descripción de un oligonucleótido con un motivo particular proporciona un soporte razonable para otros oligonucleótidos con el mismo motivo o uno similar. Y, por ejemplo, cuando aparece una modificación particular de afinidad alta en una posición particular, se consideran adecuadas otras modificaciones de afinidad alta en la misma posición, a menos

que se indique lo contrario.

Ejemplo 1: Potencia del Compuesto n.º 416858 y el Compuesto n.º 957943 en ratones transgénicos

Se evaluaron los compuestos oligoméricos n.ºs 416858 y 957943 en un modelo de ratones transgénicos PAC para factor XI que usa el cromosoma artificial P1 (PAC) que contiene el gen de factor XI humano WT completo. El modelo de ratón se generó a partir un fragmento de gen de FXI humano que contiene el transgén de FXI humano de ~24 Kb completo, así como 9 Kb en dirección 5' y 6 Kb en dirección 3'. Se microinyectó el fragmento de gen en el pronúcleo de óvulos de ratón fertilizados y se confirmó la integración de BAC completa del transgén mediante PCR con conjuntos de sondas de cebado específicas humanas. El fundador establecido tiene expresión predominantemente hepática de ARN de FXI y FXI humano en circulación en plasma.

Tabla 1. Compuestos oligoméricos complementarios a FXI humano

Número de compuesto	Modificación 5'	Notación química (de 5' a 3')	SEQ ID NO:
416858	ninguno	A ^{es} _m C ^{es} G ^{es} G ^{es} _m C ^{es} A ^{ds} T ^{ds} T ^{ds} G ^{ds} G ^{ds} T _{ds} G ^{ds} _m C ^{ds} A ^{ds} _m C ^{ds} A ^{es} G ^{es} T ^{es} T ^{es} T ^e	3
957943	(THA-GalNAc ₃) _o	A ^{es} _m C ^{eo} G ^{eo} G ^{eo} _m C ^{eo} A ^{ds} T ^{ds} T ^{ds} G ^{ds} G ^{ds} T _{ds} G ^{ds} _m C ^{ds} A ^{ds} _m C ^{ds} A ^{eo} G ^{eo} T ^{es} T ^{es} T ^e	3

Subíndices: «d» representa un azúcar 2'-desoxirribosa; «e» representa un azúcar con modificación 2'-MOE. Todos los residuos de citosina a lo largo de cada gapmer son 5-metil citosinas representadas por un superíndice «m». Los enlaces entre nucleósidos se representan mediante un subíndice «o» o «s», en donde «o» representa un enlace entre nucleósidos fosfodiéster y «s» representa un enlace entre nucleósidos fosforotioato.

Tratamiento

Se dividió a los ratones transgénicos para hFXI en grupos de 8 ratones cada uno, 4 machos y 4 hembras. Se administraron 1,0, 2,5, 5,0, 10,0 o 25,0 mg/kg de compuesto n.º 416858 a cinco grupos de ratones. Se administraron 0,1, 0,25, 0,50, 1,00 o 2,50 mg/kg de compuesto n.º 957943 a cinco grupos de ratones. Se administraron compuestos oligoméricos a los ratones dos veces por semana durante dos semanas mediante inyección subcutánea y se los sacrificó al finalizar el ensayo. Se administró PBS dos veces por semana durante dos

semanas a un grupo de 6 ratones (3 machos y 3 hembras) y se sacrificaron al finalizar el ensayo. El grupo que recibió PBS mediante inyección sirvió como grupo de control con el que se compararon los grupos tratados con compuesto oligomérico.

Análisis de ARN

- 5 Luego de dos semanas, se sacrificó a los ratones y se extrajo ARN del hígado para análisis PCR en tiempo real de la medida de expresión de ARN de factor XI humano con el conjunto de sondas de cebado RTS2965 (secuencia directa ACGGTGTTTGCAGACAGCAA, indicada en la presente como SEQ ID NO: 4; secuencia inversa TGCAGATTCGGCCACAGA, indicada en la presente como SEQ ID NO: 5; secuencia de sonda
- 10 ACAGTGTCATGGCTCCCGATGCTTTT, indicada en la presente como SEQ ID NO: 6). Los resultados se presentan como cambio porcentual de ARN con respecto al control de PBS y normalizado para los niveles de ARN total determinados con Ribogreen®. El compuesto n.º 416858 logró una ED₅₀ de 8,35 mg/kg y el compuesto n.º 957943 logró una ED₅₀ de 0,41 mg/kg. Los valores de ED₅₀ informados en la Tabla 2 son un promedio de valores de
- 15 ED₅₀ que se calcularon con base en los datos de una única administración de dosis diaria.

Tabla 2. Porcentaje de reducción de ARN de factor XI en ratonas transgénicas

N.º de compuesto	Dosis diaria (mg/kg/dosis)	Factor XI hepático (% control)	ED ₅₀ (mg/kg)
PBS	-	100	
416858	1,0	80	8,35 mg/kg
	2,5	85	
	5,0	79	
	10,0	40	
	25,0	28	
957943	0,10	74	0,41 mg/kg
	0,25	62	
	0,50	56	
	1,00	27	
	2,50	7	

Análisis proteico

Se demostró la reducción de proteína de FXI en plasma mediante ELISA. Al finalizar el ensayo, se tomaron muestras de sangre con anestesia mediante punción cardíaca en tubos de muestra recubiertos con ácido cítrico. Se centrifugó la sangre a 4000g durante 15 minutos y se recogió el plasma con pocas plaquetas y se almacenó a -80 °C antes de su análisis. El conjunto de muestras de plasma de todos los grupos se analizó mediante kit de antígeno de FXI VisuLize (Affinity Biologicals INC). Los datos se presentan como el promedio de muestras individuales.

Tabla 3. Porcentaje de reducción de proteína de factor XI humano en el plasma de ratones transgénicos

N.º de compuesto	Dosis (mg/kg/dosis)	Factor XI en plasma (% control)
PBS	-	100
416858	1,0	81
	2,5	82
	5,0	71
	10,0	56
	25,0	30
957943	0,1	77
	0,25	72
	0,50	59
	1,00	33
	2,50	21

Ejemplo 2: Tolerabilidad de compuestos oligoméricos complementarios a factor XI humano en macacos cangrejeros

Se administró compuesto n.º 416858 a macacos cangrejeros a 4, 8, 12 y 40 mg/kg/semana mediante inyección subcutánea durante 13 semanas, tal como se describió en Husam et ál., «Antisense inhibition of coagulation factor XI prolongs APTT without

increased bleeding risk in cynomolgus monkeys», *Blood*, 2012, 119: 2401-2408, que se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia.

Se administró compuesto n.º 957943 a grupos de 14-18 macacos cangrejeros, mitad machos y mitad hembras, a 1, 6 y 25 mg/kg una vez por mes o 1,5 mg/kg por semana mediante inyección subcutánea. Se midieron los niveles de plaquetas durante medidas de CBC de rutina.

Tabla 4. Recuentos de plaquetas en macacos cangrejeros después del tratamiento con compuesto n.º 416858 medidos el día 93

Dosis (semanalmente)	Ninguno (PBS)	4 mg/kg	8 mg/kg	12 mg/kg	40 mg/kg
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	506	516	452	404	357

Tabla 5. Recuentos de plaquetas en macacos cangrejeros después del tratamiento con compuesto n.º 957943 durante hasta 87 días

Dosis	Ninguno (PBS)	1,5 mg/kg, semanalmente	1 mg/kg, mensualmente	6 mg/kg, mensual	25 mg/kg, mensualmente
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$) de referencia (9 días antes del tratamiento)	367	380	355	398	409
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$) el día 31	378	366	347	372	370
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$) el día 59	381	386	359	391	396
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$) el día 87	373	369	352	378	379

Ejemplo 3: Potencia del Compuesto n.º 416858 y el Compuesto n.º 957943 *in vitro* en células HepatoPac®

El kit HepatoPac® es un sistema de modelo hepático *in vitro* comercialmente disponible de BIOIVT que consiste en islas de hepatocitos con micropatrones en cultivo conjunto con células estromales de soporte. Se equilibró una placa HepatoPac de 96 pocillos durante 48 horas a 37 °C y CO₂ al 10 % en medio de mantenimiento fresco antes del tratamiento. Los

5 compuestos oligoméricos se diluyeron en medio de mantenimiento a 0,0002, 0,0020, 0,0200, 0,2000, 2,0000 o 20,0000 µM durante 48 horas. Después de 48 horas, se reemplazó el medio con medio de mantenimiento fresco sin compuesto adicional. Se recogieron lisados celulares 96 horas después de la adición del compuesto y se analizaron mediante RT-PCR con el

10 conjunto de sondas de cebado RTS2966 (secuencia directa CAGCCTGGAGCATCGTAACA, indicada en la presente como SEQ ID NO: 7; secuencia inversa TTTATCGAGCTTCGTTATTCTGGTT indicada en la presente como SEQ ID NO: 8; secuencia de sonda TTGTCTACTGAAGCACACCCAAACAGGGA indicada en la presente como SEQ ID NO. 9). Se calculó la IC₅₀ con una regresión lineal en una gráfica lineal/logarítmica de los

15 datos en Excel. El compuesto n.º 416858 exhibió una IC₅₀ de 0,98 µM y el compuesto n.º 957943 exhibió una IC₅₀ de 0,02 µM. Se confirmaron los datos con un segundo conjunto de sondas de cebado RTS36807 (secuencia directa GCCAGGTAGTCTGCACTTAC, indicada en la presente como SEQ ID NO: 10; secuencia inversa GTCCTATTCACTCTTGGCAGT, indicada en la presente como SEQ ID NO. 11; secuencia de sonda CCACCCGATGGTTTACTTGTGTCCT, indicada en la presente como SEQ ID No. 12.). Se

20 calculó IC₅₀ tal como se describió anteriormente. El compuesto n.º 416858 exhibió una IC₅₀ de 1,07 µM y el compuesto n.º 957943 exhibió una IC₅₀ de 0,03 µM.

Tabla 6. Porcentaje de reducción de ARNm de factor XI en células Hepatopac®

N.º de compuesto	Dosis (µM)	Factor XI (% control) RTS2966	IC ₅₀ (µM) RTS2966	Factor XI (% control) RTS36807	IC ₅₀ (µM) RTS36807
PBS	-	100		100	
416858	0,0002	104	0,98	125	1,07
	0,0020	107		110	
	0,0200	102		109	
	0,2000	93		100	

	2,0000	32		28	
	20,0000	8		6	
957943	0,0002	91	0,02	101	0,03
	0,0020	64		56	
	0,0200	62		63	
	0,2000	18		20	
	2,0000	9		7	
	20,0000	11		11	

Ejemplo 4: Ensayo clínico en humanos de fase 1 con el compuesto n.º 957943 - Cohortes de dosis única

Se evaluaron dosis variables de compuesto n.º 957943 en un ensayo aleatorizado doble ciego y controlado por placebo para evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinámica de dosis únicas del compuesto n.º 957943 en voluntarios sanos.

Los sujetos recibieron dosis de acuerdo con la Tabla 7. Se registraron cuatro cohortes de voluntarios sanos de forma secuencial y aleatorizada para recibir el compuesto n.º 957943 o placebo mediante inyección subcutánea.

Tabla 7. Cohortes con dosis única

Asignación de tratamiento	Voluntarios sanos	Dosis	Dosis total de Compuesto n.º 957943
Placebo	8	1	0 mg
A	6	1	40 mg
B	6	1	60 mg
C	6	1	80 mg
D	6	1	120 mg

Se midieron las concentraciones de proteína FXI en plasma en el momento de referencia, 8 días después del tratamiento, 15 días después del tratamiento, 30 días después del tratamiento y 60 días después del tratamiento. Se midieron las concentraciones de proteína de FXI en plasma mediante un ensayo ELISA estándar. Se agregaron muestras de plasma de sujetos de prueba a las muestras de plasma con inmunoadsorción de FXI para

evaluar la actividad de FXI y se realizaron ensayos de tiempo de coagulación para cada muestra. El tiempo de coagulación es proporcional al nivel de actividad de FXI en el plasma del paciente debido a que todos los otros factores se encuentran inicialmente presentes en niveles normales. Se determinó el contenido de FXI del plasma del paciente a partir de una curva de referencia preparada con el plasma con deficiencia de FXI y diluciones variables de plasma humano estándar. El valor de referencia, el cual se derivó del plasma de control, fue de 1,0 unidades por mililitro.

Los resultados del ensayo de dosis única se presentan en las **Tablas 9-10** y las **FIGS. 1A-1B**, y las **FIGS. 2A-2B**. La **Tabla 9** y las **FIGS. 1A-1B** muestran resultados del ensayo de actividad. La **Tabla 10** y las **FIGS. 2A-2B** muestran los resultados de los ensayos ELISA.

Tabla 9. Actividad de factor XI en plasma para cohortes con dosis única

		Referencia	Día 8	Día 15	Día 30	Día 60
Placebo (N=8)	Promedio	0,999	1,076	1,063	1,034	0,983
	SEM promedio	0,037	0,055	0,055	0,039	0,046
	% de cambio		8,2	6,2	3,6	0,7
	% de cambio de SEM		5,6	2,9	1,6	3,1
40 mg (N=6)	Promedio	1,07	0,718	0,605	0,593	0,702
	SEM promedio	0,042	0,057	0,098	0,103	0,07
	% de cambio		-33,1	-44,8	-45,9	-34,9
	% de cambio de SEM		3,6	7,5	8,3	5,3
	% cambio valor de P		<0,001	<0,001	<0,001	0,001
60 mg (N=6)	Promedio	0,978	0,642	0,487	0,52	0,656
	SEM promedio	0,041	0,057	0,071	0,087	0,074
	% de cambio		-34,5	-50,2	-47,2	-34,8
	% de cambio de SEM		4,8	6,8	8,2	6
	% cambio valor		<0,001	<0,001	<0,001	0,003

	de P					
80 mg (N=6)	Promedio	0,987	0,588	0,446	0,417	0,647
	SEM promedio	0,053	0,067	0,072	0,071	0,087
	% de cambio		-38,8	-54,0	-57,8	-34,7
	% de cambio de SEM		4,6	5,2	6,5	7,8
	% cambio valor de P		0,002	0,002	<0,001	0,001
120 mg (N=6)	Promedio	0,94	0,438	0,227	0,245	0,542
	SEM promedio	0,042	0,029	0,027	0,058	0,084
	% de cambio		-53,4	-75,9	-741,4	-43,1
	% de cambio de SEM		2,3	2,5	5,5	7,6
	% cambio valor de P		<0,001	<0,001	<0,001	0,001

Conjuntos de datos de entrada: ADSL y ADEFF.

Nota: La referencia se define como la última medida no faltante previa a la primera dosis de fármaco de estudio.

[A] Valor de P de ensayo ANOVA, [T] valor de P bilateral de prueba de Wilcoxon para datos independientes por aproximación, [E] valor de P bilateral de prueba de Wilcoxon para datos independientes exacta.

Tabla 10. Concentraciones de proteína de factor XI en plasma para cohortes con dosis única

		Referencia	Día 8	Día 15	Día 30	Día 60
Placebo (N=8)	Promedio	1,19	1,22	1,22	1,22	1,18
	SEM promedio	0,07	0,06	0,08	0,1	0,04
	% de cambio		3,3	3,1	3,9	3,0
	% de cambio de SEM		4,6	5,8	8,5	6,2
40 mg	Promedio	1,14	0,68	0,54	0,52	0,81

(N=6)	SEM promedio	0,03	0,09	0,1	0,09	0,1
	% de cambio		-41,2	-53,8	-55,1	-29,7
	% de cambio de SEM		6,8	7,6	7,6	8,6
	% cambio valor de P		<0,001	<0,001	<0,001	0,014
60 mg (N=6)	Promedio	0,93	0,61	0,45	0,44	0,68
	SEM promedio	0,04	0,07	0,08	0,1	0,08
	% de cambio		-35,0	-52,1	-53,5	-26,9
	% de cambio de SEM		5,3	7,4	9,5	6,8
	% cambio valor de P		<0,001	<0,001	0,003	0,018
80 mg (N=6)	Promedio	1,14	0,56	0,36	0,4	0,69
	SEM promedio	0,08	0,08	0,06	0,08	0,1
	% de cambio		-49,2	-67,0	-64,9	-38,9
	% de cambio de SEM		5,4	4,6	6,9	9,2
	% cambio valor de P		0,002	0,002	<0,001	0,005
120 mg (N=6)	Promedio	1,1	0,44	0,22	0,2	0,54
	SEM promedio	0,05	0,02	0,03	0,05	0,08
	% de cambio		-59,8	-80,0	-82,4	-51,5
	% de cambio de SEM		2,2	2,1	4,3	6,9
	% cambio valor de P		<0,001	<0,001	<0,001	0,001

Conjuntos de datos de entrada: ADSL y ADEFF.

Nota: La referencia se define como la última medida no faltante previa a la primera dosis de fármaco de estudio.

[A] Valor de P de ensayo ANOVA, [T] valor de P bilateral de prueba de Wilcoxon para datos independientes por aproximación, [E] valor de P bilateral de prueba de Wilcoxon para datos independientes exacta.

Cabe destacar que todas las dosis redujeron la actividad y la concentración de proteína de FXI en plasma en un promedio de al menos 30 % 8 días después de recibir la dosis única, lo que incluye la dosis más baja de 40 mg. Además, se observa que se redujo la actividad y la concentración de proteína de FXI en plasma en un promedio de al menos 50 % 8 días después de recibir la dosis única de 120mg. Además, se redujeron la actividad y la concentración de proteína de FXI en plasma en un promedio de al menos 30 % con respecto a los niveles de referencia 15 días después de recibir la dosis de 120 mg. Esta reducción se mantuvo 30 días después de la administración de la dosis. Estos datos sugieren que un régimen de dosificación mensual es suficiente para obtener efectos terapéuticos con una dosis única del compuesto n.º 957943.

Evaluaciones de seguridad y tolerabilidad

La seguridad del paciente se monitoreó de cerca durante el estudio. Las evaluaciones de seguridad y tolerabilidad incluyeron: examen físico, constantes vitales (frecuencia cardíaca, presión sanguínea, cambios ortostáticos, peso), ecocardiograma, eventos adversos y medicamentos concomitantes, análisis clínicos de plasma (química clínica, hematología), análisis de orina y recuentos sanguíneos completos (CBC). Se midieron los niveles de plaquetas durante medidas de CBC de rutina. En general, se toleró bien el compuesto n.º 957943. No se observaron problemas de seguridad en las constantes vitales, lo que incluye la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea, ni cambios clínicamente relevantes en la química hepática, función renal o valores de plaquetas. No se produjeron fallecimientos, eventos adversos graves o eventos hemorrágicos espontáneos.

Ejemplo 5: Ensayo clínico en humanos de fase 1 con el compuesto n.º 957943 - Cohortes con dosis múltiples

Se evaluaron dosis variables de compuesto n.º 957943 en un ensayo aleatorizado doble ciego y controlado por placebo para evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinámica de dosis múltiples de compuesto n.º 957943 en voluntarios sanos. Los sujetos recibieron dosis de acuerdo con la Tabla 11. Los voluntarios sanos incluidos en las cohortes de tratamiento con dosis múltiples semanalmente (AA, BB y CC) recibieron seis

dosis subcutáneas del fármaco del estudio (compuesto n.º 957943 o placebo) a partir del día 1 de la semana 1, seguidas de administración subcutánea una vez por semana durante las semanas 2 a 6 (días 8, 15, 22, 29 y 36). Los voluntarios sanos incluidos en la cohorte de tratamiento con dosis múltiples (DDD) recibieron cuatro dosis subcutáneas del fármaco del estudio a partir del día 1 de la semana 1, seguidas de cuatro semanas con administración subcutánea durante la semana 5 (día 29), la semana 9 (día 57) y la semana 13 (día 85).

Tabla 11. Cohortes con dosis múltiples

Cohorte y nivel de dosis	Voluntarios sanos	Dosis	Dosis total de Compuesto n.º 957943
AA: 10 mg semanalmente durante 6 semanas (3:1)	8	6	60 mg
BB: 20 mg semanalmente durante 6 semanas (3:1)	8	6	120 mg
CC: 30 mg semanalmente durante 6 semanas (3:1)	8	6	180 mg
DDD: 80 mg cada cuatro semanas durante 13 semanas (3:2)	10	4	320 mg

Las concentraciones de FXI en plasma para las cohortes AA, BB y CC se midieron mediante un ensayo ELISA estándar en varios momentos. Los resultados del ensayo ELISA se presentan en la **Tabla 12**, **FIG. 3A** y la **FIG. 3B**. También se midió la actividad de FXI en plasma (tal como se describe en el Ejemplo 4) en varios momentos. Los resultados del ensayo de actividad se presentan en la **Tabla 13**, **FIG. 4A** y la **Figura 4B**.

Tabla 12. Actividad de factor XI en plasma para cohortes con dosis múltiples AA, BB, CC

		Referencia	Día 15	Día 29	Día 43	Día 64	Día 78	Día 92
Placebo (N=6)	Promedio	0,962	0,96	0,91	0,91	0,89	0,856	0,906
	SEM promedio	0,074	0,078	0,06	0,07	0,041	0,07	0,073
	% de cambio		-0,2	-4,6	-5,1	-6,0	-11,4	-5,8

	% de cambio de SEM		2,9	3,5	2,2	4,1	5	7,3
10 mg semanalmente (N=6)	Promedio	1,035	0,89	0,635	0,515	0,615	0,637	0,75
	SEM promedio	0,089	0,099	0,095	0,113	0,119	0,101	0,092
	% de cambio		-13,8	-38,2	-51,3	-41,6	-38,1	-26,8
	% de cambio de SEM		7,8	9,6	8,6	9,1	10	8,9
	% cambio valor de P		0,093	0,065	0,002	0,009	0,082	0,126
20 mg semanalmente (N=6)	Promedio	0,98	0,775	0,608	0,498	0,494	0,568	0,822
	SEM promedio	0,083	0,091	0,14	0,136	0,082	0,096	0,091
	% de cambio		-20,6	-40,8	-51,4	-50,8	-43,7	-17,3
	% de cambio de SEM		7,3	10,2	11,6	7,7	6,8	8,2
	% cambio valor de P		0,065	0,017	0,004	0,004	0,008	0,31
30 mg semanalmente (N=6)	Promedio	0,812	0,448	0,22	0,15	0,215	0,372	0,49
	SEM promedio	0,054	0,036	0,028	0,021	0,03	0,053	0,069
	% de cambio		-44,6	-73,2	-81,7	-74,1	-55,1	-41,1
	% de cambio de SEM		2,1	2,6	2,2	2,2	4,7	5,6
	% cambio valor de P		0,004	0,004	0,002	0,002	0,004	0,004

Conjuntos de datos de entrada: ADSL y ADEFF.

Nota: La referencia se define como la última medida no faltante previa a la primera dosis de fármaco de estudio.

[A] Valor de P de ensayo ANOVA, [T] valor de P bilateral de prueba de Wilcoxon para datos independientes por aproximación, [E] valor de P bilateral de prueba de Wilcoxon para datos independientes exacta.

Tabla 13. Concentraciones de proteína de factor XI en plasma para cohortes con múltiples dosis AA, BB, CC

		Referencia	Día 15	Día 29	Día 43	Día 64	Día 78	Día 92
Placebo (N=6)	Promedio	1,13	1,08	1,08	1,08	1,08	1,01	1,03
	SEM promedio	0,06	0,08	0,08	0,08	0,08	0,05	0,06
	% de cambio		-4,6	-5,1	-4,9	-4,6	-9,1	-7,3
	% de cambio de SEM		3,5	3,6	3,4	4,6	3	1,6
10 mg semanalmente (N=6)	Promedio	1,17	0,94	0,74	0,54	0,68	0,78	0,9
	SEM promedio	0,12	0,12	0,13	0,11	0,14	0,14	0,12
	% de cambio		-20,1	-38,5	-55,8	-44,1	-35,0	-23,6
	% de cambio de SEM		5,3	5,9	5,8	7,1	7,1	4,2
	% cambio valor de P		0,041	0,002	0,002	0,004	0,017	0,017
20 mg semanalmente (N=6)	Promedio	1,24	0,84	0,64	0,56	0,58	0,72	0,89
	SEM promedio	0,16	0,14	0,2	0,15	0,11	0,11	0,14
	% de cambio		-31,5	-53,0	-57,1	-55,1	-43,9	-31,6

	% de cambio de SEM		8,3	10,1	10,6	7,3	6,2	4,6
	% cambio valor de P		0,065	0,004	0,004	0,004	0,008	0,008
30 mg semanalmente (N=6)	Promedio	1,05	0,51	0,23	0,15	0,23	0,39	0,57
	SEM promedio	0,08	0,04	0,04	0,03	0,04	0,06	0,07
	% de cambio		-51,0	-78,7	-85,5	-78,2	-63,0	-46,3
	% de cambio de SEM		2,3	2,8	2,3	2,9	4,1	5,3
	% cambio valor de P		0,004	0,004	0,002	0,002	0,004	0,004

Conjuntos de datos de entrada: ADSL y ADEFF.

Nota: La referencia se define como la última medida no faltante previa a la primera dosis de fármaco de estudio.

[A] Valor de P de ensayo ANOVA, [T] valor de P bilateral de prueba de Wilcoxon para datos independientes por aproximación, [E] valor de P bilateral de prueba de Wilcoxon para datos independientes exacta.

Las concentraciones de FXI en plasma para la cohorte DDD se midieron mediante un ensayo ELISA estándar en varios momentos. Los resultados del ensayo ELISA se presentan en la **Tabla 14** y la **FIG. 5A** y la **FIG. 5B**. La actividad de FXI en plasma se midió con un ensayo llevado a cabo en plasma con inmunoadsorción de FXI tal como se describe en el Ejemplo 4 en varios momentos. La actividad de FXI se presenta en la **Tabla 15**, la **FIG. 6A** y la **Figura 6B**.

Tabla 14. Actividad de factor XI en plasma para cohorte con múltiples dosis DDD

		Referencia	Día 15	Día 29	Día 43	Día 71	Día 99	Día 113
--	--	------------	--------	--------	--------	--------	--------	---------

Placebo (N=4)	Promedio	0,975	0,958	0,95	0,953	1,03	0,898	0,838
	SEM promedio	0,095	0,153	0,114	0,115	0,118	0,115	0,085
	% de cambio		-3,0	-3,0	-2,9	-2,1	-8,5	-14,1
	% de cambio de SEM		7,3	3,2	3,5	3,5	4,4	2
80 mg cada 4 semanas (N=6)	Promedio	1,145	0,467	0,422	0,238	0,192	0,147	0,198
	SEM promedio	0,073	0,099	0,085	0,048	0,051	0,028	0,039
	% de cambio		-60,8	-63,7	-79,6	-83,9	-87,3	-82,8
	% de cambio de SEM		6,4	7,2	3,9	3,9	2,4	3,4
	% cambio valor de P		0,01	0,01	0,01	0,024	0,01	0,01

Conjuntos de datos de entrada: ADSL y ADEFF.

Nota: La referencia se define como la última medida no faltante previa a la primera dosis de fármaco de estudio.

5 [A] Valor de P de ensayo ANOVA, [T] valor de P bilateral de prueba de Wilcoxon para datos independientes por aproximación, [E] valor de P bilateral de prueba de Wilcoxon para datos independientes exacta.

Tabla 15. Concentraciones de proteína de factor XI en plasma para cohorte de múltiples dosis DDD

		Referencia	Día 15	Día 29	Día 43	Día 71	Día 99	Día 113
Placebo (N=4)	Promedio	1,09	1,17	1,02	1,06	1,15	1,1	1,01
	SEM promedio	0,18	0,12	0,14	0,14	0,16	0,16	0,12
	% de cambio		12,0	-3,9	-0,7	-5,6	3,2	-4,4
	% de cambio de SEM		11,3	7,7	3,8	3,1	6,6	6
80 mg	Promedio	1,33	0,51	0,45	0,26	0,23	0,19	0,25

cada 4 semanas (N=6)	SEM promedio	0,15	0,13	0,1	0,06	0,08	0,05	0,05
	% de cambio		-63,8	-66,1	-81,1	-83,9	-85,5	-80,6
	% de cambio de SEM		6,9	7	3,7	4,5	3,1	3,9
	% cambio valor de P		0,01	0,01	0,01	0,024	0,01	0,01

Conjuntos de datos de entrada: ADSL y ADEFF.

Nota: La referencia se define como la última medida no faltante previa a la primera dosis de fármaco de estudio.

[A] Valor de P de ensayo ANOVA, [T] valor de P bilateral de prueba de Wilcoxon para datos por aproximación, [E] valor de P bilateral de prueba de Wilcoxon para datos independientes exacta.

Se redujo la actividad y la proteína FXI en plasma en todos los sujetos que reciben el compuesto n.º 957943 en todas las dosis y en todos los momentos. Los resultados de estos ensayos apoyaron un régimen de dosificación mensual.

10 *Evaluaciones de seguridad y tolerabilidad*

La seguridad del paciente se monitoreó de cerca durante el estudio. Las evaluaciones de seguridad y tolerabilidad incluyeron: examen físico, constantes vitales (frecuencia cardíaca, presión sanguínea, cambios ortostáticos, peso), ecocardiograma, eventos adversos y medicamentos concomitantes, análisis clínicos de plasma (química clínica, hematología), análisis de orina y recuentos sanguíneos completos (CBC). Se midieron los niveles de plaquetas durante medidas de CBC de rutina. En general, se toleró bien el compuesto n.º 975943. No se observaron problemas de seguridad en las constantes vitales, lo que incluye la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea, ni cambios clínicamente relevantes en la química hepática, función renal o valores de plaquetas. No se observaron fallecimientos, hemorragias espontáneas o eventos adversos graves.

Ejemplo 6: Ensayo clínico humano de fase 2 con compuesto n.º 957943

Se evalúan múltiples dosis del compuesto n.º 957943 en un ensayo aleatorizado controlado por placebo y multicéntrico de fase 2 en pacientes con ESRD que reciben hemodiálisis. Se asigna a los pacientes de forma aleatoria la recepción del tratamiento subcutáneo (dosis bajas, medias, elevadas) ya sea con el compuesto n.º 957943 o placebo.

Se continúan todos los tratamientos de hemodiálisis habituales, excepto por medicamentos anticoagulantes o antiplaquetarios diferentes al ácido acetilsalicílico (por ejemplo, aspirina) hasta 150 mg por día.

Todas las cohortes consisten en una preselección y un período de tratamiento de aproximadamente 6 meses seguido por un período de seguimiento posterior al tratamiento.

Se evaluaron la farmacodinámica y la eficacia en varios momentos. La seguridad del paciente se monitorea de cerca durante el estudio. Las evaluaciones de seguridad y tolerabilidad pueden incluir, por ejemplo, examen físico, constantes vitales, eventos adversos, medicamentos concomitantes y análisis clínicos de plasma.