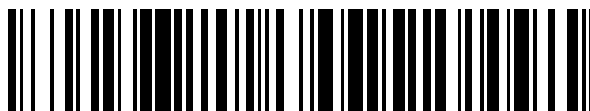


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 810**

51 Int. Cl.:

A61K 48/00 (2006.01)

C12N 15/11 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2005 E 15177512 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017 EP 2997980**

54 Título: **Métodos para modular los niveles de lipoproteínas y colesterol en humanos**

30 Prioridad:

10.08.2004 US 600785 P

23.09.2004 US 612831 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.04.2018

73 Titular/es:

KASTLE THERAPEUTICS, LLC (100.0%)
181 West Madison Street, Suite 3745
Chicago, IL 60602, US

72 Inventor/es:

GEARY, RICHARD S.;
YU, ZHENGRONG y
CROOKE, ROSANNE M.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 663 810 T3

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

Métodos para modular los niveles de lipoproteínas y colesterol en humanos**Descripción****5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION**Campo de la Invención

10 La presente invención se refiere a un oligonucleótido que comprende la base nitrogenada de la ID SEC. N°:2 para su uso en el tratamiento de hipercolesterolemia familiar homocigota de acuerdo con las reivindicaciones. En este documento se divulgan composiciones y métodos para reducir el colesterol LDL y el tratamiento de afecciones asociadas con niveles de colesterol elevados. Más específicamente, se divulgan composiciones y métodos para inhibir la expresión de apolipoproteína B en el hígado.

15 Descripción de las técnicas relacionadas

20 La cardiopatía coronaria (CHD, por sus siglas en inglés) ha sido la causa principal de muertes en los Estados Unidos durante un siglo y las causas de muertes más habituales en las sociedades occidentales son complicaciones derivadas de la aterosclerosis (Knopp, New Engl. J. Medicine, 1999, 341,498-511; Davis y Hui, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2001,21,887-898; Bonow, Circulation, 2002, 106, 3140-3141). Un nivel alto de colesterol de lipoproteína de baja densidad (colesterol LDL) está ampliamente reconocido como factor de riesgo de CHD. De todas formas, a pesar de la intervención farmacológica, muchos individuos no consiguen reducir los niveles de colesterol LDL.

25 Las directrices para la terapia de reducción de lípidos las estableció el Panel de Tratamiento de Adultos III del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP, por sus siglas en inglés) en 2001. El Comité Coordinador del NCEP recomendó modificaciones a estas directrices en 2004 e incluyó objetivos de tratamientos más agresivos (Grundty et al., Circulation, 2004, 110, 227-239). Estas directrices definen 3 categorías de riesgo de accidentes coronarios graves y proporcionan unos objetivos de niveles aceptables de colesterol LDL. Los que tienen un riesgo mayor son los pacientes con riesgo de CHD o equivalentes a CHD y deberían mantener el colesterol LDL por debajo de 100 mg/dL. Las directrices de NCEP más recientes recomiendan que los pacientes con alto riesgo de CHD usen terapia con medicamentos para conseguir niveles de colesterol LDL de menos de 70 mg/dL. El CHD equivalente se define como sujetos con diabetes, enfermedad vascular periférica, aneurisma aórtico abdominal, enfermedad de las arterias carótidas sintomáticas y los que tienen factores de riesgo múltiples que confieren un riesgo para 10 años de CHD de más del 20 %. Para la segunda categoría, los pacientes que tienen riesgo moderadamente alto para CHD con factores de riesgo múltiples (2 o más) en los cuales el riesgo para 10 años de CHD del 20 %, el objetivo es un colesterol LDL de menos de 130 mg/dL. Las recomendaciones más recientes incluyen una opción terapéutica para reducir los niveles de colesterol LDL a menos de 100 mg/dL en la categoría de riesgo moderadamente alto. La tercera categoría incluye individuos con 0-1 factores de riesgo y el colesterol LDL objetivo es de menos de 160mg/dL. Los factores de riesgo incluyen la edad, fumar, hipertensión, colesterol HDL bajo e historial familiar de CHD. La terapia con medicamentos debería iniciarse cuando el colesterol LDL en suero se mantenga por encima de 130, 160 y 190 mg/dL en los 3 grupos de riesgo, respectivamente, independientemente de cambios en los hábitos terapéuticos (Grundty et al., Circulation, 2004, 110, 227-239).

45 Las lipoproteínas de baja densidad son una de las cinco grandes clases de lipoproteínas, que incluyen las siguientes: quilomicrones, responsables del transporte de lípidos de la dieta del intestino a los tejidos; lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL); lipoproteínas de densidad intermedia (IDL); lipoproteínas de baja densidad (LDL); todas ellas transportan triacilgliceroles y colesterol desde el hígado a los tejidos; y lipoproteínas de alta densidad (HDL), que transportan colesterol endógeno a partir de tejidos al hígado. Las partículas de las lipoproteínas pasan por un procesamiento metabólico continuo y tienen propiedades y composiciones variadas. Los componentes de proteína de las lipoproteínas son conocidos como apolipoproteínas. Por lo menos nueve apolipoproteínas, una de las cuales es la apolipoproteína B, se distribuyen en cantidades significativas entre las diversas lipoproteínas humanas.

55 La apolipoproteína B (también conocida como ApoB, apolipoproteína B-100; ApoB-100, apolipoproteína B-48; ApoB-48 y antígeno Ag(x)), es una gran glicoproteína implicada en el ensamblaje y secreción de lípidos y en el transporte y absorción mediada por receptores y la administración de distintas clases de lipoproteínas. La apolipoproteína B lleva a cabo varias funciones, incluida la absorción y procesamiento de lípidos de la dieta, así como la regulación de los niveles de lipoproteína circulante (Davidson and Shelness, Annu. Rev. Nutr., 2000, 20, 169-193).

60 En los mamíferos existen dos formas de apolipoproteína B. ApoB-100 representa la proteína de largo completo que contiene 4536 residuos de aminoácidos, sintetizados primariamente en el hígado humano (Davidson y Shelness, Annu. Rev. Nutr., 2000, 20, 169-193). Una forma truncada conocida como apoB-48 es colineal con los residuos de amino terminal 2152 y se sintetiza en el intestino delgado de todos los mamíferos (Davidson y Shelness, Annu. Rev. Nutr., 2000, 20, 169-193). En humanos, apoB-48 circula en asociación con quilomicrones y restos y esas

partículas se despejan por un receptor independiente conocido como proteína relacionada con receptor de LDL (Davidson y Shelness, Annu. Rev. Nutr., 2000, 20, 169-193). ApoB-48 puede entenderse como una adaptación en la que el lípido de la dieta se suministra a partir del intestino delgado al hígado, mientras que apoB-100 participa en el transporte y suministro de colesterol (Davidson y Shelness, Annu. Rev. Nutr., 2000, 20, 169-193). ApoB-100 es el principal componente proteico del LDL y contiene el dominio necesario para la interacción de esta especie de lipoproteína con el receptor de LDL. Además, apoB-100 contiene un residuo de cisteína no apareado que media una interacción con apolipoproteína(a) y genera lipoproteína(a) o Lp(a), otra lipoproteína independiente con potencial aterogénico (Davidson y Shelness, Annu. Rev. Nutr., 2000, 20, 169-193). Los niveles elevados de plasma de apoB-100 que contenga lipoproteína Lp(a) se asocian con un alto riesgo de aterosclerosis y sus manifestaciones, que podrían incluir hipercolesterolemia (Seed et al., N. Engl. J. Med., 1990, 322, 1494-1499), infarto de miocardio (Sandkamp et al., Clin. Chem., 1990, 36, 20-23) y trombosis (Nowak-Gottl et al., Pediatrics, 1997, 99, E11).

La apolipoproteína B implica homeostasis de colesterol y su sobreproducción se ha asociado con varias enfermedades, incluida la hipercolesterolemia familiar, apoB-100 defectuoso familiar e hipercolesterolemia familiar combinada (Kane y Havel, The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases [Bases metabólica y molecular de enfermedades hereditarias], 2001, 8ª edición, 2717-2751). También se observan perturbaciones del metabolismo de apoB-100 que se corresponden con un alto riesgo de CHD en diabetes y obesidad (Grundy, Am. J. Cardiol., 1998, 81, 18B-25B; Chan et al., Diabetes, 2002, 51, 2377-2386; Chan et al., Metabolism, 2002, 51, 1041-1046). Además, se ha demostrado por medio de estudios genéticos en modelos de ratón que existe una correlación entre la apolipoproteína B elevada, niveles elevados de colesterol y aterosclerosis (Kim y Young, J. Lipid Res., 1998, 39, 703-723; Nishina et al., J. Lipid Res., 1990, 31, 859-869).

En estudios de pacientes con hipobetalipoproteínaemia familiar (FHBL), estos pacientes mostraron una reducción de los niveles de apolipoproteína B en suero, niveles reducidos de colesterol LDL en suero y una reducción de la incidencia de enfermedad de la arteria coronaria (Schonfeld et al., J. Lipid Res., 2003, 44, 878-883). Los estudios en murinos han demostrado que los ratones que tienen deficiencias heterocigóticas en la apolipoproteína B muestran una reducción del colesterol LDL en suero y de la apolipoproteína B y, además, están protegidos contra la hipercolesterolemia inducida por la dieta. (Farese et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 1995, 92, 1774-1778).

SUMARIO DE LA INVENCION

Algunas realizaciones de la presente divulgación se describen en los siguientes párrafos numerados:

1. Un método para reducir los niveles de colesterol en suero en un sujeto humano, que incluye la administración a dicho sujeto de varias dosis de un oligonucleótido dirigido a la apolipoproteína B, donde dichos resultados de administración en un AUC mínimo en plasma están entre aproximadamente 2 mg/hr/mL y aproximadamente 20 mg/hr/mL para el oligonucleótido en dicho sujeto humano.
2. El método del Párrafo 1, donde dichos resultados de administración en AUC mínimo de AUC están entre aproximadamente 2 mg/hr/mL hasta aproximadamente 10 mg/hr/mL.
3. El método del Párrafo 1, donde dichos resultados de administración en un AUC mínimo en plasma están entre aproximadamente 4 mg/hr/mL hasta aproximadamente 6 mg/hr/mL.
4. El método del Párrafo 1, donde dichos resultados de administración en AUC mínimo en plasma son de aproximadamente 5 mg/hr/mL.
5. El método de los Párrafos 1, 2, 3 o 4, donde dicho AUC mínimo en plasma se obtiene a partir de aproximadamente 3 a aproximadamente 33 días posteriores a la administración de una dosis de dicho grupo de dosis del oligonucleótido.
6. El método del Párrafo 1, donde dichos niveles de colesterol en suero se reducen en dicho sujeto humano en por lo menos aproximadamente un diez por cien.
7. El método del Párrafo 1, donde dichos niveles de colesterol en suero se reducen en dicho sujeto humano en por lo menos aproximadamente un treinta por cien.
8. El método del Párrafo 1, donde dichos niveles de colesterol en suero son niveles de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL).
9. El método del Párrafo 1, donde dichos niveles de colesterol en suero son niveles de colesterol de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL).
10. El método del Párrafo 1, donde dicho oligonucleótido incluye la secuencia de la base «GCCTCAGTCT-GCTTCGCACC» (ID DE SECUENCIA N°: 2).
11. El método del Párrafo 1, donde por lo menos una dosis de dicho grupo de dosis se administra aproximadamente una vez por semana.
12. El método del Párrafo 1, donde por lo menos una dosis de dicho grupo de dosis se administra aproximadamente una vez al mes.
13. El método del Párrafo 1, donde dicho sujeto humano padece hipercolesterolemia.
14. El método del Párrafo 1, donde cada dosis de dicho grupo de dosis incluye desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg del oligonucleótido.
15. El método del Párrafo 1, donde cada dosis de dicho grupo de dosis incluye aproximadamente 200 mg del

oligonucleótido.

16. Un método para reducir los niveles de colesterol en suero en un sujeto humano, que incluye la administración a dicho sujeto de un grupo de dosis de un oligonucleótido dirigido a la apolipoproteína B, donde dichos resultados de administración en un concentración mínima en plasma de aproximadamente 5 ng/mL hasta aproximadamente 40 ng/mL del oligonucleótido en dicho sujeto humano.
17. El método del Párrafo 16, donde dichos resultados de administración en una concentración mínima en plasma de entre aproximadamente 5 ng/mL y aproximadamente 20 ng/mL.
18. El método de los Párrafos 16 o 17, donde dicho concentración mínima en plasma se obtiene aproximadamente 7 días tras la administración de una dosis de dicho conjunto de dosis del oligonucleótido.
19. El método del Párrafo 16, donde dichos niveles de colesterol en suero se reducen en dicho sujeto humano en por lo menos aproximadamente un diez por cien.
20. El método del Párrafo 16, donde dichos niveles de colesterol en suero se reducen en dicho sujeto humano en por lo menos aproximadamente un treinta por cien.
21. El método del Párrafo 16, donde dichos niveles de colesterol en suero son niveles de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL).
22. El método del Párrafo 16, donde dichos niveles de colesterol en suero son niveles de colesterol en suero de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL).
23. El método del Párrafo 16, donde dicho oligonucleótido incluye la secuencia de base «GCCTCAGTCTGCTTCGCACC» (ID DE SECUENCIA N°: 2).
24. El método del Párrafo 16, donde por lo menos una dosis de dicho grupo de dosis se administra aproximadamente una vez por semana.
25. El método del Párrafo 16, donde por lo menos una dosis de dicho grupo de dosis se administra aproximadamente una vez al mes.
26. El método del Párrafo 16, donde dicho sujeto humano padece hipercolesterolemia.
27. El método del Párrafo 16, donde cada dosis de dicho grupo de dosis incluye desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 400 mg del oligonucleótido.
28. El método del Párrafo 16, donde cada dosis de dicho grupo de dosis incluye aproximadamente 200 mg del oligonucleótido.
29. Un método para reducir Colesterol LDL en suero en un sujeto humano, que incluye la administración al sujeto humano de una dosis de un oligonucleótido que incluye la secuencia de base «GCCTCAGTCTGCTTCGCACC» (ID DE SECUENCIA N°: 2), suficiente para obtener un plasma mínimo AUC de por lo menos aproximadamente 2 mghr/mL.
30. El método del Párrafo 29, donde dicha dosis es suficiente para obtener un AUC mínimo en plasma en un rango de aproximadamente 2 mghr/mL hasta aproximadamente 20 mghr/mL.
31. El método de los Párrafos 29 o 30, donde dicho plasma mínimo AUC se obtiene a partir de aproximadamente 3 a aproximadamente 33 días posteriores a la administración de dicha dosis del oligonucleótido.
32. El método del Párrafo 31, donde dicha dosis se administra aproximadamente una vez por semana, aproximadamente una vez al mes o aproximadamente una vez cada tres meses.
33. Un método para reducir el Colesterol LDL en suero en un sujeto humano, que incluye la administración al sujeto humano de una dosis de un oligonucleótido que incluye la secuencia de base «GCCTCAGTCTGCTTCGCACC» (ID DE SECUENCIA N°: 2), suficiente para obtener un plasma por medio de concentración de por lo menos aproximadamente 5 ng/mL.
34. El método del Párrafo 33, donde dicha dosis es suficiente para obtener un concentración mínima en plasma en un rango de aproximadamente 5 ng/mL a aproximadamente 40 ng/mL.
35. El método de los Párrafos 33 o 34, donde dicho concentración mínima en plasma se obtiene aproximadamente 7 días tras la administración de dicha dosis del oligonucleótido.
36. El método del Párrafo 33, donde dicha dosis se administra aproximadamente una vez por semana, aproximadamente una vez al mes o aproximadamente una vez cada tres meses.
37. Un método para reducir el Colesterol LDL en suero en un sujeto humano, que incluye la administración al sujeto humano de una dosis de un oligonucleótido que incluye la secuencia de base «GCCTCAGTCTGCTTCGCACC» (ID DE SECUENCIA N°: 2), suficiente para obtener una concentración aproximada en el hígado de por lo menos aproximadamente 10 mg/g.
38. El método del Párrafo 37, donde dicha dosis es suficiente para obtener una concentración aproximada en el hígado en un rango de aproximadamente 10 mg/g a aproximadamente 150 mg/g.
39. El método del Párrafo 37, donde dicha dosis se administra aproximadamente una vez por semana, aproximadamente una vez al mes o aproximadamente una vez cada tres meses.
40. Un método para reducir el Colesterol LDL en suero en un sujeto humano que incluye la administración a dicho sujeto humano de un oligonucleótido que incluye la secuencia de base «GCCTCAGTCTGCTTCGCACC» (ID DE SECUENCIA N°: 2), donde dicho oligonucleótido se administra durante un período de carga y un período de mantenimiento.
41. El método del Párrafo 40, donde dicho oligonucleótido es de 20 a 30 bases nitrogenadas en longitud.
42. El método del Párrafo 40, donde período de carga incluye la administración del oligonucleótido al sujeto humano una vez al día hasta 10 días.
43. El método del Párrafo 42, donde el oligonucleótido durante el período de carga se administra de forma

- intravenosa o de forma subcutánea.
44. El método del Párrafo 40, donde el período de mantenimiento incluye la administración del oligonucleótido por lo menos una vez aproximadamente cada 3 meses.
- 5 45. El método del Párrafo 44, donde el oligonucleótido durante el período de mantenimiento se administra aproximadamente una vez al mes.
46. El método del Párrafo 44, donde el oligonucleótido se administra aproximadamente una vez cada 2 semanas.
47. El método del Párrafo 44, donde el oligonucleótido se administra aproximadamente una vez cada 7 días.
- 10 48. El método del Párrafo 44, donde el oligonucleótido durante el período de mantenimiento se administra de forma subcutánea.
49. El método del Párrafo 42 o 44, donde se administra una dosis de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día.
50. El método del Párrafo 49, donde la dosis es entre aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 1,2 mg/kg/día.
- 15 51. El método del Párrafo 42 o 44, donde la dosis es entre aproximadamente 50 mg por semana a aproximadamente 600 mg por semana.
52. El método del Párrafo 51, donde la dosis es aproximadamente de 50 mg por semana.
53. El método del Párrafo 51, donde la dosis es aproximadamente de 100 mg por semana.
- 20 54. El método del Párrafo 51, donde la dosis es aproximadamente de 200 mg por semana.
55. El método del Párrafo 51, donde la dosis es aproximadamente de 400 mg por semana.
56. El método del Párrafo 40, donde dicho oligonucleótido incluye ISIS 301012.
57. El método del Párrafo 40, donde dicho método tiene como resultado una reducción en el colesterol VLDL en suero, triglicéridos en suero, lipoproteína(a) en suero o cualquier combinación de colesterol VLDL en suero, triglicéridos en suero y lipoproteína(a) en suero.
- 25 58. El método del Párrafo 40, donde dicho sujeto humano exhibe por lo menos una indicación seleccionada a partir del grupo que consta de: un nivel total de colesterol en suero elevado, una proporción colesterol:HDL total elevada y una proporción LDL:HDL elevada.
59. El método del Párrafo 40, donde dicho sujeto humano ha padecido o padece hipercolesterolemia homocigótica familiar o hipercolesterolemia heterocigótica familiar.
- 30 60. El método del Párrafo 40, donde dicho sujeto humano ha padecido, padece tiene un riesgo elevado de hipercolesterolemia no familiar.
61. El método del Párrafo 40, donde el sujeto humano tiene niveles de Colesterol LDL en suero por encima de aproximadamente 70 mg/dL antes de la administración de dicho oligonucleótido.
- 35 62. El método del Párrafo 40, donde el sujeto humano tiene niveles de Colesterol LDL en suero por encima de aproximadamente 100 mg/dL antes de la administración de dicho oligonucleótido.
63. El método del Párrafo 40, donde el sujeto humano tiene niveles de Colesterol LDL en suero de por encima de aproximadamente 130 mg/dL antes de la administración de dicho oligonucleótido.
- 40 64. El método del Párrafo 61, 62, o 63, donde la administración de dicho oligonucleótido reduce los niveles de colesterol LDL en suero en el sujeto humano hasta menos de aproximadamente 70 mg/dL.
65. El método del Párrafo 62 o 63, donde la administración de dicho oligonucleótido reduce los niveles de Colesterol LDL en suero en el sujeto humano hasta menos de aproximadamente 100 mg/dL.
66. El método del Párrafo 63, donde la administración de dicho oligonucleótido reduce los niveles de colesterol LDL en suero en el sujeto humano hasta menos de aproximadamente 130 mg/dL.
- 45 67. Un método para reducir los niveles de colesterol en suero en un sujeto humano, que incluye la selección de un sujeto humano que haya sido tratado previamente sin éxito con una estatina; y la administración a dicho sujeto humano de un oligonucleótido que incluye la secuencia de base «GCCTCAGTCTGCTTCGCACC» (ID DE SECUENCIA N°: 2).
68. El método del Párrafo 67, donde dichos niveles de colesterol en suero incluyen los niveles de Colesterol LDL.
- 50 69. El método del Párrafo 67, donde el sujeto humano es intolerante a una estatina.
70. El método del Párrafo 67, donde el sujeto ha experimentado efectos adversos derivados del tratamiento con dicha estatina.
71. El método del Párrafo 70, donde el sujeto ha sufrido miopatía, fatiga, efectos sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) como resultado del tratamiento con dicha estatina o cualquier combinación de miopatía, fatiga y efectos sobre el SNC como resultado del tratamiento con dicha estatina.
- 55 72. El método del Párrafo 67, donde el sujeto humano tiene una actividad de receptores de LDL insuficiente.
73. El método del Párrafo 67, donde dicho oligonucleótido incluye ISIS 301012.
74. Un método para usar un oligonucleótido que incluya la secuencia de base «GCCTCAGTCTGCTTCGCACC» (ID DE SECUENCIA N°: 2) en un tratamiento para reducir el Colesterol LDL en suero en un sujeto humano, que incluya la información a dicho sujeto humano de que la administración de dicho oligonucleótido tiene como resultado un AUC mínimo en plasma de por lo menos aproximadamente 2 mghr/mL.
- 60 75. El método del Párrafo 74, donde se informa a dicho sujeto humano de que la administración de dicho oligonucleótido tiene como resultado un AUC mínimo en plasma en un rango de aproximadamente 2 mghr/mL a aproximadamente 20 mghr/mL.
- 65

76. El método de los Párrafos 74 o 75, donde dicho AUC mínimo en plasma se obtiene a partir de aproximadamente 3 a aproximadamente 33 días tras la administración de dicha dosis del oligonucleótido.

77. El método del Párrafo 74, donde la información a dicho sujeto humano incluye proporcionar material impreso que informe de que la administración de dicho oligonucleótido tenga como resultado un AUC mínimo en plasma de por lo menos aproximadamente 2 mg/hr/mL.

78. El método del Párrafo 77, donde dicho material impreso sea una etiqueta.

79. Un método para usar un oligonucleótido que incluya la secuencia de base «GCCTCAGTCTGCTTCGCACC» (ID DE SECUENCIA N°: 2) en un tratamiento para reducir el Colesterol LDL en suero en un sujeto humano, que incluye informar a dicho sujeto humano de que la administración de dicho oligonucleótido tiene como resultado una concentración mínima en plasma de por lo menos aproximadamente 5 ng/mL.

80. El método del Párrafo 79, donde se informa a dicho sujeto humano de que la administración de dicho oligonucleótido tiene como resultado una concentración mínima en plasma en un rango de aproximadamente 5 ng/mL a aproximadamente 40 ng/mL.

81. El método de los Párrafos 79 o 80, donde dicha concentración mínima en plasma se obtiene aproximadamente 7 días tras la administración de dicha dosis del oligonucleótido.

82. El método del Párrafo 79, donde informar a dicho sujeto humano incluye entregarle material impreso que informe de que la administración de dicho oligonucleótido tiene como resultado una concentración mínima en plasma de lo menos aproximadamente 5 ng/mL.

83. El método del Párrafo 82, donde dicho material impreso es una etiqueta.

84. Un método para usar un oligonucleótido que incluye la secuencia de base «GCCTCAGTCTGCTTCGCACC» (ID DE SECUENCIA N°: 2) en un tratamiento para reducir el Colesterol LDL en suero en un sujeto humano, que incluye informar a dicho sujeto humano de que la administración de dicho oligonucleótido tiene como resultado una concentración en hígado estimada de dicho oligonucleótido de por lo menos aproximadamente 10 mg/g.

85. El método del Párrafo 84, donde se informa a dicho sujeto humano de que la administración de dicho oligonucleótido tiene como resultado una concentración estimada en hígado de dicho oligonucleótido en un rango de aproximadamente 10 mg/g a aproximadamente 150 mg/g.

86. El método del Párrafo 84, donde informar a dicho sujeto humano incluye entregarle documentación impresa que informe de que la administración de dicho oligonucleótido tiene como resultado una concentración estimada en hígado de dicho oligonucleótido de por lo menos aproximadamente 10 mg/g.

87. El método del Párrafo 86, donde dicha documentación impresa es una etiqueta.

88. Un compuesto farmacéutico que incluye una o más dosis de un oligonucleótido que es de 14 a 30 bases nitrogenadas en longitud y que se hibrida a una secuencia de ácido nucleico que codifica apolipoproteína B, donde cada una de dichas una o más dosis está en un rango de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg, y donde la administración intravenosa a un sujeto humano de dicho oligonucleótido a aproximadamente 0,7 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 5,9 mg/kg de peso corporal es suficiente para obtener un plasma AUC₀₋₄₈ de aproximadamente 11 mg/hr/mL a aproximadamente 148 mg/hr/mL.

89. La composición farmacéutica del Párrafo 88, donde la administración intravenosa a un sujeto humano de dicho oligonucleótido a aproximadamente 0,7 mg/kg de peso corporal es suficiente para obtener un plasma AUC₀₋₄₈ de 11 mg/hr/mL $\pm$ 3 mg/hr/mL.

90. La composición farmacéutica del Párrafo 88, donde la administración intravenosa a un sujeto humano de dicho oligonucleótido a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal es suficiente para obtener un plasma AUC₀₋₄₈ de 24 mg/hr/mL $\pm$ 3 mg/hr/mL.

91. La composición farmacéutica del Párrafo 88, donde la administración intravenosa a un sujeto humano de dicho oligonucleótido a aproximadamente 2,7 mg/kg de peso corporal es suficiente para obtener un plasma AUC₀₋₄₈ de 68 mg/hr/mL $\pm$ 14 mg/hr/mL.

92. La composición farmacéutica del Párrafo 88, donde la administración intravenosa a un sujeto humano de dicho oligonucleótido a aproximadamente 5,9 mg/kg de peso corporal es suficiente para obtener un plasma AUC₀₋₄₈ de 148 mg/hr/mL $\pm$ 14 mg/hr/mL.

93. La composición farmacéutica de cualquiera de los Párrafos 88 a 92, donde dicho oligonucleótido hibrida a una región de una secuencia de dicho ácido nucleico que codifica apolipoproteína B que incluye nucleótidos 2920 a 3420 del ID DE SECUENCIA N°: 1.

94. La composición farmacéutica de cualquiera de los Párrafos 88 a 92, donde dicho oligonucleótido hibrida a una región de dicha secuencia de ácido nucleico que codifica la apolipoproteína B que incluye nucleótidos 3230 a 3288 del ID DE SECUENCIA N°: 1.

95. La composición farmacéutica de cualquiera de los Párrafos del 88 al 92, donde dicho oligonucleótido incluye la secuencia de base «GCCTCAGTCTGCTTCGCACC» (ID DE SECUENCIA N°: 2).

96. La composición farmacéutica del Párrafo 95, donde dicho oligonucleótido incluye ISIS 301012.

97. Una composición farmacéutica que incluye una o más dosis de un oligonucleótido que es de 14 a 30 bases nitrogenadas en longitud y que se hibrida a una secuencia de ácido nucleico que codifica la apolipoproteína B, donde cada una de dichas una o más dosis está en un rango entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 400 mg, y donde la administración subcutánea a un sujeto humano de dicho oligonucleótido a aproximadamente 0,7 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 5,9 mg/kg de peso corporal, posterior a la administración de una o más dosis de carga, es suficiente para obtener un plasma AUC de desde

aproximadamente 19 mg/hr/mL a aproximadamente 160 mg/hr/mL.

98. La composición farmacéutica del Párrafo 97, donde la administración subcutánea a un sujeto humano de dicho oligonucleótido a aproximadamente 0,7 mg/kg de peso corporal es suficiente para obtener un plasma AUC de 19 mg/hr/mL $\pm$ 9 mg/hr/mL.

99. La composición farmacéutica del Párrafo 97, donde la administración subcutánea a un sujeto humano de dicho oligonucleótido a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal es suficiente para obtener un plasma AUC de 28 mg/hr/mL $\pm$ 5 mg/hr/mL.

100. La composición farmacéutica del Párrafo 97, donde la administración subcutánea a un sujeto humano de dicho oligonucleótido a aproximadamente 2,7 mg/kg de peso corporal es suficiente para obtener un plasma AUC de 63 mg/hr/mL $\pm$ 13 mg/hr/mL.

101. La composición farmacéutica del Párrafo 97, donde la administración subcutánea a un sujeto humano de dicho oligonucleótido a aproximadamente 5,9 mg/kg de peso corporal es suficiente para obtener un plasma AUC de 160 mg/hr/mL.

102. La composición farmacéutica de cualquiera de los Párrafos 97 al 101, donde dicho oligonucleótido se hibrida a una región de dicha secuencia de ácido nucleico que codifica apolipoproteína B que incluye nucleótidos del 2920 a 3420 del ID DE SECUENCIA N°: 1.

103. La composición farmacéutica de cualquiera de los Párrafos 97 al 101, donde dicho oligonucleótido se hibrida a una región de dicha secuencia de ácido nucleico que codifique la apolipoproteína B que incluye nucleótidos del 3230 a 3288 del ID DE SECUENCIA N°: 1.

104. La composición farmacéutica de cualquiera de los Párrafos de 97 al 101, donde dicho oligonucleótido incluye la secuencia de base «GCCTCAGTCTGCTTCGCACC» (ID DE SECUENCIA N°: 2).

105. La composición farmacéutica del Párrafo 104, donde dicho oligonucleótido incluye ISIS 301012.

106. Una composición farmacéutica que incluya una o más dosis de un oligonucleótido que es de 14 a 30 bases nitrogenadas en longitud y que se hibrida a una secuencia de ácido nucleico que codifica la apolipoproteína B, donde cada una de dichas una o más dosis está en un rango entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 400 mg, y donde la administración subcutánea a un sujeto humano de dicho oligonucleótido a aproximadamente 0,7 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 5,9 mg/kg de peso corporal, posterior a la administración de una o más dosis de carga, es suficiente para obtener una concentración mínima en plasma de entre aproximadamente 2 ng/mL y aproximadamente 40 ng/mL.

107. La composición farmacéutica del Párrafo 106, donde dicho oligonucleótido se hibrida a una región de dicha secuencia de ácido nucleico que codifica apolipoproteína B que incluye los nucleótidos del 2920 a 3420 del ID DE SECUENCIA N°: 1.

108. La composición farmacéutica del Párrafo 106, donde dicho oligonucleótido se hibrida a una región de dicha secuencia de ácido nucleico que codifica apolipoproteína B que incluye los nucleótidos del 3230 al 3288 del ID DE SECUENCIA N°: 1.

109. La composición farmacéutica del Párrafo 106, donde dicho oligonucleótido incluye la secuencia de base «GCCTCAGTCTGCTTCGCACC» (ID DE SECUENCIA N°: 2).

110. Una composición farmacéutica que incluye una o más dosis de un oligonucleótido que es entre 14 y 30 bases nitrogenadas en longitud y que se hibrida a una secuencia de ácido nucleico que codifica la apolipoproteína B, donde cada una de dichas una o más dosis está en un rango entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 400 mg y donde la administración subcutánea a un sujeto humano de dicho oligonucleótido a aproximadamente 0,7 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 5,9 mg/kg de peso corporal, posterior a la administración de una o más dosis de carga, es suficiente para obtener una biodisponibilidad de por lo menos aproximadamente el 54 %.

111. La composición farmacéutica del Párrafo 110, donde dicho oligonucleótido se hibrida a una región de dicha secuencia de ácido nucleico que codifica la apolipoproteína B que incluye los nucleótidos del 2920 al 3420 del ID DE SECUENCIA N°: 1.

112. La composición farmacéutica del Párrafo 110, donde dicho oligonucleótido se hibrida a una región de dicha secuencia de ácido nucleico que codifica la apolipoproteína B que incluye los nucleótidos del 3230 al 3288 del ID DE SECUENCIA N°: 1.

113. La composición farmacéutica del Párrafo 110, donde dicho oligonucleótido incluye la secuencia de base «GCCTCAGTCTGCTTCGCACC» (ID DE SECUENCIA N°: 2).

114. Una composición farmacéutica que incluye una o más dosis de un oligonucleótido que es entre 14 y 30 bases nitrogenadas en longitud y que se hibrida a una secuencia de ácido nucleico que codifica B, donde cada una de dichas una o más está en un rango entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 400 mg, y donde la administración subcutánea a un sujeto humano de dicho oligonucleótido a aproximadamente 0,7 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 5,9 mg/kg de peso corporal, posterior a la administración de una o más dosis de carga, es suficiente para obtener una eliminación terminal $t_{1/2}$ entre aproximadamente 23 y aproximadamente 47 días.

115. La composición farmacéutica del Párrafo 114, donde la administración subcutánea a un sujeto humano de dicho oligonucleótido a aproximadamente 0,7 mg/kg de peso corporal es suficiente para obtener una eliminación terminal $t_{1/2}$ de aproximadamente 23 días $\pm$ 1 día.

116. La composición farmacéutica del Párrafo 114, donde la administración subcutánea a un sujeto humano de dicho oligonucleótido a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal es suficiente para obtener una eliminación terminal $t_{1/2}$ de aproximadamente 27 días $\pm$ 12 días.

117. La composición farmacéutica del Párrafo 114, donde la administración subcutánea a un sujeto humano de dicho oligonucleótido a aproximadamente 2,7 mg/kg de peso corporal es suficiente para obtener una eliminación terminal $t_{1/2}$ de aproximadamente 31 días $\pm$ 11 días.
- 5 118. La composición farmacéutica del Párrafo 114, donde la administración subcutánea a un sujeto humano de dicho oligonucleótido a aproximadamente 5,9 mg/kg de peso corporal es suficiente para obtener una eliminación terminal $t_{1/2}$ de aproximadamente 47 días.
119. La composición farmacéutica de cualquiera de los Párrafos del 114 al 118, donde dicho oligonucleótido hibrida a una región de dicha secuencia de ácido nucleico que codifica la apolipoproteína B que incluye los nucleótidos del 2920 al 3420 del ID DE SECUENCIA N°: 1.
- 10 120. La composición farmacéutica de cualquiera de los Párrafos del 114 al 118, donde dicho oligonucleótido hibrida a una región de dicha secuencia de ácido nucleico que codifica apolipoproteína B que incluye los nucleótidos del 3230 al 3288 del ID DE SECUENCIA N°: 1.
121. La composición farmacéutica de cualquiera de los Párrafos del 114 al 118, donde dicho oligonucleótido incluye la secuencia de base «GCCTCAGTCTGCTTCGCACC» (ID DE SECUENCIA N°: 2).
- 15 122. La composición farmacéutica del Párrafo 121, donde dicho oligonucleótido incluye ISIS 301012.
123. Un conjunto de dosis de un oligonucleótido dirigido a la apolipoproteína B para reducir los niveles de colesterol en suero donde la administración de dicho conjunto de dosis de dicho oligonucleótido tiene como resultado un AUC mínimo en plasma para dicho oligonucleótido de aproximadamente 2 mghr/mL a aproximadamente 20 mghr/mL.
- 20 124. El conjunto de dosis del Párrafo 123, donde dicha administración tiene como resultado un AUC mínimo en plasma de aproximadamente 2 mghr/mL a aproximadamente 10 mghr/mL.
125. El conjunto de dosis del Párrafo 123, donde dicha administración tiene como resultado un AUC mínimo en plasma de entre aproximadamente 4 mghr/mL y aproximadamente 6 mghr/mL.
- 25 126. El conjunto de dosis del Párrafo 123, donde dicha administración tiene como resultado un AUC mínimo en plasma de aproximadamente 5 mghr/mL.
127. El conjunto de dosis de los Párrafos 123, 124, 125 o 126, donde dicho AUC mínimo en plasma se obtiene a partir de aproximadamente 3 a aproximadamente 33 días posteriores a la administración de una dosis de dicho conjunto de dosis del oligonucleótido.
- 30 128. El conjunto de dosis del Párrafo 123, donde dichos niveles de colesterol en suero se reducen por lo menos en un diez por cien.
129. El conjunto de dosis del Párrafo 123, donde dichos niveles de colesterol en suero se reducen por lo menos en un treinta por cien.
- 35 130. El conjunto de dosis del Párrafo 123, donde dichos niveles de colesterol en suero son niveles de Colesterol LDL en suero.
131. El conjunto de dosis del Párrafo 123, donde dichos niveles de colesterol en suero son niveles de colesterol VLDL en suero.
- 40 132. El conjunto de dosis del Párrafo 123, donde dicho oligonucleótido incluye la secuencia de base «GCCTCAGTCTGCTTCGCACC» (ID DE SECUENCIA N°: 2).
133. El conjunto de dosis del Párrafo 127, donde la administración es aproximadamente una vez por semana.
134. El conjunto de dosis del Párrafo 127, donde la administración es aproximadamente una vez al mes.
135. El conjunto de dosis del Párrafo 127, donde cada una de dicho conjunto de dosis incluye entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 400 mg de dicho oligonucleótido.
- 45 136. El conjunto de dosis del Párrafo 127, donde cada una de dicho conjunto de dosis incluye aproximadamente 200 mg de dicho oligonucleótido.
137. Un conjunto de dosis de un oligonucleótido dirigido a apolipoproteína B para reducir los niveles de colesterol en suero donde la administración de dicho conjunto de dosis de dicho oligonucleótido tiene como resultado una concentración mínima en plasma de aproximadamente 5 ng/mL a aproximadamente 40 ng/mL.
- 50 138. El conjunto de dosis del Párrafo 137, donde la administración tiene como resultado una concentración mínima en plasma de aproximadamente 5 ng/mL a aproximadamente 20 ng/mL.
139. El conjunto de dosis de los Párrafos 137 o 138, donde dicho concentración mínima en plasma se obtiene aproximadamente 7 días tras la administración de una dosis de dicho conjunto de dosis del oligonucleótido.
140. El conjunto de dosis del Párrafo 137, donde dichos niveles de colesterol en suero se reducen por lo menos al diez por cien.
- 55 141. El conjunto de dosis del Párrafo 137, donde dichos niveles de colesterol en suero se reducen por lo menos un treinta por cien.
142. El conjunto de dosis del Párrafo 137, donde dichos niveles de colesterol en suero son niveles de Colesterol LDL en suero.
143. El conjunto de dosis del Párrafo 137, donde dichos niveles de colesterol en suero son niveles de Colesterol VLDL en suero.
- 60 144. El conjunto de dosis del Párrafo 137, donde dicho oligonucleótido incluye la secuencia de base «GCCTCAGTCTGCTTCGCACC» (ID DE SECUENCIA N°: 2).
145. El conjunto de dosis del Párrafo 137, donde la administración es aproximadamente una vez por semana.
146. El conjunto de dosis del Párrafo 137, donde la administración es aproximadamente una vez al mes.
- 65 147. El conjunto de dosis del Párrafo 137, donde cada una de dicho grupo de dosis incluye entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 400 mg de dicho oligonucleótido.

148. El conjunto de dosis del Párrafo 137, donde cada una de dicho grupo de dosis incluye aproximadamente 200 mg de dicho oligonucleótido.
149. El uso de un grupo de dosis de un oligonucleótido dirigido a la apolipoproteína B para la preparación de un medicamento para reducir los niveles de colesterol en suero, donde la administración de dicho medicamento tiene como resultado un AUC mínimo en plasma para dicho oligonucleótido de aproximadamente 2 mghr/mL a aproximadamente 10 mghr/mL.
150. El uso del párrafo 149, donde la administración de dicho medicamento tiene como resultado un AUC mínimo en plasma de entre aproximadamente 2 mghr/mL y aproximadamente 10 mghr/mL.
151. El uso del párrafo 149, donde la administración de dicho medicamento tiene como resultado un AUC mínimo en plasma de entre aproximadamente 4 mghr/mL y aproximadamente 6 mghr/mL.
152. El uso del párrafo 149, donde la administración de dicho medicamento tiene como resultado un AUC mínimo en plasma de aproximadamente 5 mghr/mL.
153. El uso de los párrafos 149, 150, 151 o 152, donde dicho AUC mínimo en plasma se consigue a partir de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 33 días tras la administración de una dosis de dicho medicamento.
154. El uso del Párrafo 149, donde dichos niveles de colesterol en suero se reducen por lo menos aproximadamente en un diez por cien.
155. El uso del Párrafo 149, donde dichos niveles de colesterol en suero se reducen al menos en aproximadamente un treinta por cien.
156. El uso del Párrafo 149, donde dichos niveles de colesterol en suero son niveles de Colesterol LDL en suero.
157. El uso del Párrafo 149, donde dichos niveles de colesterol en suero son niveles de colesterol VLDL en suero.
158. El uso del párrafo 149, donde dicho oligonucleótido incluye la secuencia de base «GCCTCAGTCT-GCTTCGCACC» (ID DE SECUENCIA N°: 2).
159. El uso del Párrafo 149, donde dicha administración es aproximadamente una vez por semana.
160. El uso del Párrafo 149, donde dicha administración es aproximadamente una vez al mes.
161. El uso del Párrafo 149, donde cada una de dicho conjunto de dosis incluye entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 400 mg de dicho oligonucleótido.
162. El uso del párrafo 149, donde cada una de dicho conjunto de dosis incluye aproximadamente 200 mg de dicho oligonucleótido.
163. El uso de un grupo de dosis de un oligonucleótido dirigido a apolipoproteína B para la preparación de un medicamento para reducir los niveles de colesterol en suero, donde la administración de dicho medicamento tiene como resultado un concentración mínima en plasma de dicho oligonucleótido a partir de entre aproximadamente 5 ng/mL y aproximadamente 40 ng/mL.
164. El uso del párrafo 163, donde la administración de dicho medicamento tiene como resultado una concentración mínima en plasma de entre aproximadamente 5 ng/mL y aproximadamente 20 ng/mL.
165. El uso de los párrafos 163 o 164, donde dicho concentración mínima en plasma se obtiene aproximadamente 7 días tras la administración de una dosis de dicho medicamento.
166. El uso del Párrafo 163, donde dichos niveles de colesterol en suero se reducen por lo menos en un diez por cien.
167. El uso del Párrafo 163, donde dichos niveles de colesterol en suero se reducen por lo menos aproximadamente en un treinta por cien.
168. El uso del Párrafo 163, donde dichos niveles de colesterol en suero son niveles de Colesterol LDL en suero.
169. El uso del Párrafo 163, donde dichos niveles de colesterol en suero son niveles de colesterol VLDL en suero.
170. El uso del párrafo 163, donde dicho oligonucleótido incluye la secuencia de base «GCCTCAGTCT-GCTTCGCACC» (ID DE SECUENCIA N°: 2).
171. El uso del Párrafo 163, donde la administración es aproximadamente una vez por semana.
172. El uso del Párrafo 163, donde la administración es aproximadamente una vez al mes.
173. El uso del Párrafo 163, donde cada una de las siguientes dosis incluye entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 400 mg de dicho oligonucleótido.
174. El uso del párrafo 163, donde cada una de dichas varias dosis incluye aproximadamente 200 mg de dicho oligonucleótido.
175. El uso de un oligonucleótido que incluye la secuencia de base «GCCTCAGTCTGCTTCGCACC» (ID DE SECUENCIA N°: 2) para la preparación de un medicamento para reducir los niveles de Colesterol LDL en suero, donde la administración de dicho medicamento es suficiente para obtener un AUC mínimo en plasma para dicho oligonucleótido de por lo menos aproximadamente 2 mghr/mL.
176. El uso del párrafo 175, donde dicha administración de dicho medicamento es suficiente para obtener un AUC mínimo en plasma en un rango de entre aproximadamente 2 mghr/mL y aproximadamente 20 mghr/mL.
177. El uso de los párrafos 175 o 176, donde dicho AUC mínimo en plasma se obtiene a partir de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 33 días tras la administración de dicho medicamento.
178. El uso del párrafo 175, donde la administración de dicho medicamento se produce aproximadamente una vez por semana, aproximadamente una vez al mes o aproximadamente una vez cada tres meses.

179. El uso de un oligonucleótido que incluye la secuencia de base «GCCTCAGTCTGCTTCGCACC» (ID DE SECUENCIA N°: 2) para la preparación de un medicamento para reducir el Colesterol LDL en suero, donde la administración de dicho medicamento es suficiente para obtener un plasma mínimo de la concentración para dicho oligonucleótido de por lo menos aproximadamente 5 ng/mL.
- 5 180. El uso del párrafo 179, donde dicha administración de dicho medicamento es suficiente para obtener un plasma mínimo de la concentración en un rango de entre aproximadamente 5 ng/mL y aproximadamente 40 ng/mL.
181. El uso de los párrafos 179 o 180, donde dicha concentración mínima en plasma se obtiene aproximadamente 7 días tras la administración de dicho medicamento.
- 10 182. El uso del párrafo 179, donde la administración de dicho medicamento se produce aproximadamente una vez por semana, aproximadamente una vez al mes o aproximadamente una vez cada tres meses.
183. El uso de un oligonucleótido que incluye la secuencia de base «GCCTCAGTCTGCTTCGCACC» (ID DE SECUENCIA N°: 2) para la preparación de un medicamento para reducir el Colesterol LDL en suero, donde la administración de dicho medicamento es suficiente para obtener una concentración estimada en hígado de por lo menos aproximadamente 10 mg/g.
- 15 184. El uso del párrafo 183, donde dicha administración de dicho medicamento es suficiente para obtener una concentración estimada en hígado en un rango de entre aproximadamente 10 mg/g y aproximadamente 150 mg/g.
185. El uso del párrafo 183, donde la administración de dicho medicamento se produce aproximadamente una vez por semana, aproximadamente una vez al mes o aproximadamente una vez cada tres meses.
- 20 186. El uso de un oligonucleótido que incluye la secuencia de base «GCCTCAGTCTGCTTCGCACC» (ID DE SECUENCIA N°: 2) para la preparación de un medicamento para reducir el Colesterol LDL en suero, donde dicho medicamento se administra durante un período de carga y un período de mantenimiento.
187. El uso del párrafo 186, donde dicho oligonucleótido es entre 20 y 30 bases nitrogenadas en longitud.
- 25 188. El uso del párrafo 186, donde el período de carga incluye la administración del medicamento una vez al día durante hasta 10 días.
189. El uso del párrafo 188, donde dicho medicamento se administra de forma intravenosa o de forma subcutánea.
- 30 190. El uso del párrafo 186, donde el período de mantenimiento incluye la administración del medicamento por lo menos una vez aproximadamente cada 3 meses.
191. El uso del Párrafo 190, donde el medicamento se administra aproximadamente una vez al mes.
192. El uso del Párrafo 190, donde el medicamento se administra aproximadamente una vez cada 2 semanas.
193. El uso del Párrafo 190, donde el medicamento se administra aproximadamente una vez cada 7 días.
- 35 194. El uso del Párrafo 190, donde dicho medicamento se administra de forma intravenosa o de forma subcutánea.
195. El uso de los párrafos 188 o 190, donde el oligonucleótido presente en el medicamento se administra en una dosis de entre aproximadamente 0,1 mg/kg/día y aproximadamente 5 mg/kg/día.
196. El uso del párrafo 195, donde el oligonucleótido presente en el medicamento se administra en una dosis de entre aproximadamente 0,1 mg/kg/día y aproximadamente 1,2 mg/kg/día.
- 40 197. El uso de los párrafos 188 o 190, donde el oligonucleótido presente en el medicamento se administra en una dosis de entre aproximadamente 50 mg por semana y aproximadamente 600 mg por semana.
198. El uso del párrafo 197, donde el oligonucleótido presente en el medicamento se administra en una dosis de aproximadamente 50 mg por semana.
- 45 199. El uso del Párrafo 197, donde la dosis es aproximadamente de 100 mg por semana.
200. El uso del Párrafo 197, donde la dosis es aproximadamente de 200 mg por semana.
201. El uso del Párrafo 197, donde la dosis es aproximadamente de 400 mg por semana.
202. El uso del Párrafo 186, donde el oligonucleótido incluye ISIS 301012.
203. El uso del párrafo 186, donde la administración del medicamento tiene como resultado una reducción en el colesterol VLDL en suero, triglicéridos en suero, lipoproteína(a) en suero o cualquier combinación de colesterol VLDL en suero, triglicéridos en suero y lipoproteína(a) en suero.
- 50 204. El uso del párrafo 186, donde el medicamento se administra a un sujeto humano que exhibe por lo menos una indicación seleccionada a partir del grupo que consta de un nivel total de colesterol en suero elevado, un nivel de colesterol LDL en suero, una proporción elevada total de colesterol:HDL y una proporción elevada de LDL:HDL.
- 55 205. El uso del párrafo 186, donde el medicamento se administra a un sujeto humano que ha padecido o padece hipercolesterolemia homocigótica familiar o hipercolesterolemia heterocigótica familiar.
206. El uso del párrafo 186, donde el medicamento se administra a un sujeto humano que ha padecido, padece o tiene un mayor riesgo de hipercolesterolemia no familiar.
- 60 207. El uso del párrafo 186, donde el medicamento se administra a un sujeto humano que tiene niveles de colesterol LDL en suero por encima de aproximadamente 70 mg/dL antes de su administración.
208. El uso del párrafo 186, donde el medicamento se administra a un sujeto humano que tiene niveles de colesterol LDL en suero por encima de aproximadamente 100 mg/dL antes de su administración.
209. El uso del párrafo 186, donde el medicamento se administra a un sujeto humano que tiene niveles de colesterol LDL en suero por encima de aproximadamente 130 mg/dL antes de su administración.
- 65 210. El uso de los párrafos 207, 208 o 209, donde la administración de dicho medicamento reduce los niveles

de colesterol LDL en suero a menos de aproximadamente 70 mg/dL.

211. El uso de los párrafos 208 o 209, donde la administración de dicho medicamento reduce los niveles de colesterol LDL en suero a menos de aproximadamente 100 mg/dL.

212. El uso del párrafo 209, donde la administración de dicho medicamento reduce los niveles de Colesterol LDL en suero a menos de aproximadamente 130 mg/dL.

213. El método de los Párrafos 29, 33, 37, 74, 79 o 84, donde dicho oligonucleótido incluye ISIS 301012.

214. La composición farmacéutica de los Párrafos 109 o 113, donde dicho oligonucleótido incluye ISIS 301012.

215. El conjunto de dosis de los Párrafos 132 o 144, donde dicho oligonucleótido incluye ISIS 301012.

216. El uso de los párrafos 158, 170, 175, 179, 183, 186, donde dicho oligonucleótido incluye ISIS 301012.

También se divulgan en el presente documento métodos para reducir el colesterol en suero por medio de la administración de un oligonucleótido dirigido a apolipoproteína B, como el oligonucleótido antisentido ISIS 301012 y un segundo agente de reducción de lípidos a una dosis menor que la necesaria para obtener un efecto terapéutico o profiláctico si el segundo agente se administra solo. Por ejemplo, los segundos agentes de reducción de lípidos pueden seleccionarse a partir del grupo que consta de secuestradores de ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina, colestipol e clorhidrato de colesevelam), fibratos (por ejemplo, clofibrato, gemfibrozil, fenofibrato, bezafibrato y ciprofibrato), niacina, estatinas (por ejemplo, lovastatina, prevastatina, atorvastatina, simvastatina y fluvastatina) e inhibidores de la absorción del colesterol (por ejemplo, ezetimiba).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **Figura 1** es un gráfico lineal que muestra el cambio porcentual a partir de la base de referencia de apolipoproteína B (ApoB-100), colesterol LDL en suero (LDL) y colesterol total en suero en relación con los niveles de AUC mínimo en plasma en sujetos humanos aproximadamente 3 días tras el final del período de tratamiento de múltiples dosis (MD25) descrito en el Ejemplo 3.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Se divulgan composiciones y métodos para reducir los niveles de Colesterol LDL en suero en un humano que padece o tiene riesgo de padecer hipercolesterolemia por medio de la administración al humano de un oligonucleótido dirigido a apolipoproteína B. En este documento, «dirigir» o «dirigido a» se refiere a un oligonucleótido capaz de hibridarse con una molécula de ácido nucleico seleccionado o una región de una molécula de un ácido nucleico. Dicha hibridación de un oligonucleótido con su ácido nucleico meta modula (inhibe o estimula) la función normal del ácido nucleico a través de un mecanismo que generalmente se denomina «antisentido». En una realización, el oligonucleótido incluye la secuencia de base «GCCTCAGTCTGCTTCG- CACC» (ID DE SECUENCIA N°: 2). En otras realizaciones, el oligonucleótido es ISIS 301012. Se ha descubierto que el oligonucleótido ISIS 301012 fue eficaz en la reducción del nivel de apolipoproteína B en suero y Colesterol LDL en suero en humanos durante un período extendido tras su administración. Por ejemplo, el tratamiento de humanos con ISIS 301012 provocó una reducción de los niveles de colesterol LDL y apolipoproteína B durante varias semanas tras el cese del tratamiento. Por este motivo, ISIS 301012 proporciona una extensión de la duración del efecto sobre la hipercolesterolemia y por lo tanto es útil para el tratamiento de esta enfermedad.

Una realización adicional de esta divulgación se refiere a la administración de un oligonucleótido dirigido a la apolipoproteína B a un sujeto humano de forma que el AUC mínimo en plasma está entre aproximadamente 2 y 20 mg/hr/mL, 2 y 10 mg/hr/mL, o 2 y 7 mg/hr/mL. En una realización, el oligonucleótido se administra de forma que el AUC mínimo en plasma es aproximadamente entre 4 y 6 mg/hr/mL. En otra realización, el oligonucleótido se administra de forma que el AUC mínimo en plasma sea aproximadamente 5 mg/hr/mL. En otras realizaciones, el oligonucleótido se administra de forma que el AUC mínimo en plasma sea de aproximadamente 2 mg/hr/mL, aproximadamente 3 mg/hr/mL, aproximadamente 4 mg/hr/mL, aproximadamente 5 mg/hr/mL, aproximadamente 6 mg/hr/mL, aproximadamente 7 mg/hr/mL, aproximadamente 8 mg/hr/mL, aproximadamente 9 mg/hr/mL, aproximadamente 10 mg/hr/mL, aproximadamente 11 mg/hr/mL, aproximadamente 12 mg/hr/mL, aproximadamente 13 mg/hr/mL, aproximadamente 14 mg/hr/mL, aproximadamente 15 mg/hr/mL, aproximadamente 16 mg/hr/mL, aproximadamente 17 mg/hr/mL, aproximadamente 18 mg/hr/mL, aproximadamente 19 mg/hr/mL o aproximadamente 20 mg/hr/mL. En la invención, se trata al sujeto con una dosis semanal de mantenimiento de 200 mg del oligonucleótido y el oligonucleótido es ISIS 301012. En otras realizaciones, se trata al sujeto solo una vez al mes con una concentración del oligonucleótido que se selecciona para obtener como resultado el AUC mínimo en plasma que se busca. De forma alternativa, el sujeto puede tratarse solo una vez cada dos o cada tres meses con una concentración del oligonucleótido que se selecciona para obtener el AUC mínimo en plasma que se busca.

Otra realización de la divulgación se refiere al uso de ISIS 301012 como tratamiento para un humano que padece o que tiene un alto riesgo de hipercolesterolemia, donde el oligonucleótido ISIS 301012 se administra durante un período de carga y un período de mantenimiento. Las dosis durante el período de carga normalmente son más altas o más frecuentes que durante el período de mantenimiento y tanto la cantidad y frecuencia de la dosificación se seleccionan de forma que los niveles en el tejido del hígado de ISIS 301012 se acercan a los niveles en tejido con los que se obtienen beneficios terapéuticos. Las concentraciones de plasma del oligonucleótido están

en equilibrio con las concentraciones de medicamento en tejido y de esa forma se usan como realización de las concentraciones en tejido de hígado. Por ejemplo, una dosis de 200 mg de ISIS 301012 administrada de forma intravenosa 3 veces durante un período de carga de 1 semana obtuvieron una concentración mínima de plasma de aproximadamente 18 ng/mL. Se observó una reducción en el Colesterol LDL en suero, el colesterol total en suero y apolipoproteína B en suero. Las dosis durante el período de mantenimiento normalmente son más bajas o menos frecuentes que durante el período de carga y se administran una vez por semana, una vez cada 2 semanas, una vez al mes o una vez cada 3 meses. Esta dosis podría ser igual o menor que la dosis administrada durante el período de carga. En la invención, una dosis de 200 mg de ISIS 301012 se administra una vez por semana durante el período de mantenimiento.

Como se usa en el presente documento, un oligonucleótido podría proporcionar beneficios terapéuticos a un sujeto humano cuando se encuentre una reducción de por lo menos un 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % de apolipoproteína B en suero o niveles de colesterol LDL en suero. De todas formas, cualquier reducción en apolipoproteína B en suero o en los niveles de Colesterol LDL en suero podría ser beneficiosa terapéuticamente para un sujeto, por lo que los porcentajes de reducciones antes mencionadas son ilustrativos y no limitativos de realizaciones de la invención. Un oligonucleótido podría proporcionar un beneficio terapéutico a un sujeto humano cuando el nivel de Colesterol LDL se reduzca a aproximadamente 70 mg/dL o menos hasta aproximadamente 100 mg/dL o menos o hasta aproximadamente 130 mg/dL o menos.

En el presente documento, «padecer hipercolesterolemia» hace referencia a un sujeto humano que tiene niveles de Colesterol LDL o de colesterol total más elevados que los niveles de Colesterol LDL o de colesterol total recomendados por el National Cholesterol Education Panel (Programa Nacional para la Educación sobre el Colesterol). En el presente documento, «con riesgo de hipercolesterolemia» hace referencia a un sujeto humano que muestra uno o más factores de riesgo de cardiopatía coronaria, como, por ejemplo, los factores de riesgo definidos por el Programa Nacional para la Educación sobre el Colesterol. En el presente documento, «con necesidad del mismo» es intercambiable con «que sufre de hipercolesterolemia» o «en riesgo de hipercolesterolemia». «Sujeto» y «sujeto humano» son intercambiables en el presente documento.

Otra realización de la divulgación se refiere a la reducción del nivel de lipoproteínas que contienen apolipoproteína B en un sujeto humano. En el presente documento, «lipoproteína que contiene apolipoproteína B» hace referencia a cualquier lipoproteína que tenga apolipoproteína B como componente proteico, y se entiende que incluye LDL, VLDL, IDL y lipoproteína(a). Tanto LDL, VLDL, IDL como lipoproteína(a) contienen una molécula de apolipoproteína B, por lo que una medición de apolipoproteína B en suero refleja el número total de estas lipoproteínas. Como es conocido en este ámbito, cada una de las anteriormente mencionadas lipoproteínas es aterogénica. Así, reducir una o más lipoproteínas que contienen apolipoproteína Bs en suero podría proporcionar beneficios terapéuticos a un sujeto humano. Se considera que las pequeñas partículas LDL son especialmente aterogénico en relación con las grandes partículas LDL, por lo que la reducción de las pequeñas partículas LDL puede proporcionar beneficios terapéuticos a un sujeto humano. Al seguir tratamiento con ISIS 301012, se ha descubierto que los niveles de pequeñas partículas LDL en suero, el colesterol VLDL en suero o la lipoproteína(a) en suero se reducen en humanos.

Otra realización de la divulgación se refiere a la reducción de parámetros lípidos adicionales en un sujeto. Al seguir un tratamiento con ISIS 301012, se ha descubierto que los triglicéridos en suero, la proporción LDL:HDL o la proporción de colesterol total:HDL se reducen en humanos. La reducción de la proporción de colesterol total:HDL o la proporción LDL:HDL es una mejora clínicamente deseable en cuanto a la proporción del colesterol. De forma similar, es deseable clínicamente reducir los triglicéridos en suero en humanos que muestran niveles elevados de lípidos.

Otras realizaciones de la divulgación abarcan métodos para reducir Colesterol LDL en suero en un humano por medio de la administración de una dosis de un oligonucleótido que inhibe la expresión de apolipoproteína B. En esta realización, el oligonucleótido se administra en una dosis que proporciona una concentración predeterminada en el plasma del humano, donde la concentración mínima predeterminada de plasma tiene como resultado una reducción del nivel de Colesterol LDL en suero. En una realización, la concentración mínima en plasma está en un rango entre aproximadamente 5 ng/mL y aproximadamente 40 ng/mL. En una realización, el oligonucleótido es ID DE SECUENCIA N°: 2. Preferiblemente, la reducción del nivel de Colesterol LDL en suero proporciona beneficios terapéuticos al humano. Esta realización incluye la reducción de parámetros adicionales de lípidos, como el colesterol total en suero, pequeñas partículas de LDL en suero, triglicéridos en suero, lipoproteína(a) en suero y colesterol VLDL en suero.

En otra realización, el oligonucleótido se administra en una dosis que proporciona una concentración predeterminada en el plasma del humano, donde la concentración mínima de plasma predeterminada se mide como un «área bajo la curva» de plasma mínimo (AUC, según sus siglas en inglés), como se detalla de forma más completa más adelante y donde el plasma AUC predeterminado tiene como resultado una reducción del nivel de colesterol LDL en suero. Dicho plasma mínimo AUC está en un rango entre aproximadamente 2 mg·hr/mL y aproximadamente 20 mg·hr/mL. En una realización, el oligonucleótido es ID DE SECUENCIA N°: 2. Esta realización

incluye la reducción de los parámetros adicionales de lípidos, como pequeñas partículas de LDL en suero, colesterol total en suero, triglicéridos en suero, lipoproteína(a) en suero y colesterol VLDL en suero.

Otras realizaciones de la presente divulgación se refieren a una pluralidad de dosis o una o más composiciones farmacéuticas que incluyen un grupo de dosis de un oligonucleótido dirigido a la apolipoproteína B para la reducción de los niveles de colesterol en suero. En ciertas realizaciones, el colesterol en suero es Colesterol LDL en suero o colesterol VLDL en suero. La administración de dicho grupo de dosis a un sujeto, como un humano, tiene como resultado un plasma mínimo AUC para el oligonucleótido o para entre aproximadamente 2 mg/hr/mL y aproximadamente 20 mg/hr/mL, entre aproximadamente 2 mg/hr/mL y aproximadamente 10 mg/hr/mL y entre aproximadamente 4 mg/hr/mL y aproximadamente 6 mg/hr/mL. En otras realizaciones, el plasma mínimo AUC es de aproximadamente 5 mg/hr/mL. En otras realizaciones, la administración del grupo de dosis tiene como resultado un plasma mínimo AUC para el oligonucleótido de aproximadamente 2 mg/hr/mL, aproximadamente 3 mg/hr/mL, aproximadamente 4 mg/hr/mL, aproximadamente 5 mg/hr/mL, aproximadamente 6 mg/hr/mL, aproximadamente 7 mg/hr/mL, aproximadamente 8 mg/hr/mL, aproximadamente 9 mg/hr/mL, aproximadamente 10 mg/hr/mL, aproximadamente 11 mg/hr/mL, aproximadamente 12 mg/hr/mL, aproximadamente 13 mg/hr/mL, aproximadamente 14 mg/hr/mL, aproximadamente 15 mg/hr/mL, aproximadamente 16 mg/hr/mL, aproximadamente 17 mg/hr/mL, aproximadamente 18 mg/hr/mL, aproximadamente 19 mg/hr/mL o aproximadamente 20 mg/hr/mL. En cualquiera de las anteriores realizaciones, el plasma mínimo AUC se obtiene a partir de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 33 días tras la administración de por lo menos una dosis del grupo de dosis del oligonucleótido. En algunas realizaciones, el colesterol en suero es Colesterol LDL en suero. En algunas de las realizaciones más adecuadas, el oligonucleótido que se usa en el conjunto de dosis es la ID DE SECUENCIA N°: 2.

En otras realizaciones, la administración de un grupo de dosis de un oligonucleótido dirigido a apolipoproteína B tiene como resultado una concentración de plasma mínima de entre aproximadamente 5 ng/mL y aproximadamente 40 ng/mL, mientras que en otras realizaciones la concentración de plasma mínima es entre aproximadamente 5 ng/mL y aproximadamente 20 ng/mL. En otras realizaciones la concentración de plasma es aproximadamente 5 ng/mL, aproximadamente 6 ng/mL, aproximadamente 7 ng/mL, aproximadamente 8 ng/mL, aproximadamente 9 ng/mL, aproximadamente 10 ng/mL, aproximadamente 11 ng/mL, aproximadamente 12 ng/mL, aproximadamente 13 ng/mL, aproximadamente 14 ng/mL, aproximadamente 15 ng/mL, aproximadamente 16 ng/mL, aproximadamente 17 ng/mL, aproximadamente 18 ng/mL, aproximadamente 19 ng/mL, aproximadamente 20 ng/mL, aproximadamente 21 ng/mL, aproximadamente 22 ng/mL, aproximadamente 23 ng/mL, aproximadamente 24 ng/mL, aproximadamente 25 ng/mL, aproximadamente 26 ng/mL, aproximadamente 27 ng/mL, aproximadamente 28 ng/mL, 29 ng/mL, aproximadamente 30 ng/mL, aproximadamente 31 ng/mL, aproximadamente 32 ng/mL, aproximadamente 33 ng/mL, aproximadamente 34 ng/mL, aproximadamente 35 ng/mL, aproximadamente 36 ng/mL, aproximadamente 37 ng/mL, aproximadamente 38 ng/mL, aproximadamente 39 ng/mL o aproximadamente 40 ng/mL. En dichas realizaciones, la concentración de plasma mínimo se obtiene aproximadamente 7 días tras la administración de por lo menos una dosis del grupo de dosis del oligonucleótido. En algunas de las realizaciones más adecuadas, el oligonucleótido utilizado en el conjunto de dosis e ID DE SECUENCIA N°: 2.

Las realizaciones descritas en este documento también tratan del uso de un grupo de dosis de un oligonucleótido dirigido a la apolipoproteína B para la preparación de un medicamento para reducir los niveles de colesterol en suero. La administración de dicho medicamento a un sujeto, como un humano, tiene como resultado un plasma mínimo AUC para el oligonucleótido o entre aproximadamente 2 mg/hr/mL y aproximadamente 20 mg/hr/mL, entre aproximadamente 2 mg/hr/mL y aproximadamente 10 mg/hr/mL y entre aproximadamente 4 mg/hr/mL y aproximadamente 6 mg/hr/mL. En otras realizaciones, el plasma mínimo AUC es de aproximadamente 5 mg/hr/mL. En otras realizaciones, la administración del medicamento tiene como resultado un plasma mínimo AUC para el oligonucleótido de aproximadamente 2 mg/hr/mL, aproximadamente 3 mg/hr/mL, aproximadamente 4 mg/hr/mL, aproximadamente 5 mg/hr/mL, aproximadamente 6 mg/hr/mL, aproximadamente 7 mg/hr/mL, aproximadamente 8 mg/hr/mL, aproximadamente 9 mg/hr/mL, aproximadamente 10 mg/hr/mL, aproximadamente 11 mg/hr/mL, aproximadamente 12 mg/hr/mL, aproximadamente 13 mg/hr/mL, aproximadamente 14 mg/hr/mL, aproximadamente 15 mg/hr/mL, aproximadamente 16 mg/hr/mL, aproximadamente 17 mg/hr/mL, aproximadamente 18 mg/hr/mL, aproximadamente 19 mg/hr/mL o aproximadamente 20 mg/hr/mL. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el plasma mínimo AUC se obtiene a partir de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 33 días tras la administración del medicamento que contiene el oligonucleótido. En algunas de las realizaciones más adecuadas, el oligonucleótido utilizado en la preparación del medicamento es el ID DE SECUENCIA N°: 2.

En ciertas otras realizaciones, la administración de un grupo de dosis de un oligonucleótido dirigido a apolipoproteína B tiene como resultado una concentración de plasma mínimo de entre aproximadamente 5 ng/mL y aproximadamente 40 ng/mL, mientras que en otras realizaciones la concentración de plasma mínimo es de entre aproximadamente 5 ng/mL y aproximadamente 20 ng/mL. En otras realizaciones, la concentración de plasma es de aproximadamente 5 ng/mL, aproximadamente 6 ng/mL, aproximadamente 7 ng/mL, aproximadamente 8 ng/mL, aproximadamente 9 ng/mL, aproximadamente 10 ng/mL, aproximadamente 11 ng/mL, aproximadamente 12 ng/mL, aproximadamente 13 ng/mL, aproximadamente 14 ng/mL, aproximadamente 15 ng/mL, aproximadamente 16 ng/mL, aproximadamente 17 ng/mL, aproximadamente 18 ng/mL, aproximadamente 19 ng/mL, aproximadamente 20 ng/mL, aproximadamente 21 ng/mL, aproximadamente 22 ng/mL, aproximadamente 23 ng/mL, aproximadamente 24 ng/mL, aproximadamente

25 ng/mL, aproximadamente 26 ng/mL, aproximadamente 27 ng/mL, aproximadamente 28 ng/mL, 29 ng/mL, aproximadamente 30 ng/mL, aproximadamente 31 ng/mL, aproximadamente 32 ng/mL, aproximadamente 33 ng/mL, aproximadamente 34 ng/mL, aproximadamente 35 ng/mL, aproximadamente 36 ng/mL, aproximadamente 37 ng/mL, aproximadamente 38 ng/mL, aproximadamente 39 ng/mL o aproximadamente 40 ng/mL. En dichas realizaciones, la concentración de plasma mínimo se obtiene aproximadamente 7 días tras la administración del medicamento que contiene el oligonucleótido. En algunas de las realizaciones más adecuadas, el oligonucleótido utilizado en la preparación del medicamento es ID DE SECUENCIA N°: 2.

Otras realizaciones más de la presente divulgación se refieren al uso del oligonucleótido de ID DE SECUENCIA N°: 2 para la preparación de un medicamento para reducir el Colesterol LDL en suero, donde la administración del medicamento es suficiente para obtener una o una combinación de las siguientes propiedades farmacocinéticas: un plasma mínimo AUC de por lo menos aproximadamente 2 mg·h/mL, una concentración de plasma mínimo de por lo menos aproximadamente 5 ng/mL o una concentración en hígado estimada de por lo menos aproximadamente 10 mg/g de hígado.

Las realizaciones adicionales que se describen en el presente documento tratan del uso de un oligonucleótido que incluye el ID DE SECUENCIA N°: 2 para la preparación de un medicamento para la reducción del Colesterol LDL en suero, donde el medicamento se administra durante un período de carga y un período de mantenimiento. Por ejemplo, en el período de carga, el medicamento puede administrarse a aproximadamente 1 dosis por día durante aproximadamente 10 días. El medicamento podría administrarse por forma intravenosa o por forma subcutánea. En algunas realizaciones, el período de mantenimiento incluye la administración del medicamento por lo menos una vez aproximadamente cada 3 meses. De todas formas, durante el mantenimiento, el medicamento podría administrarse con más frecuencia. Por ejemplo, el medicamento puede administrarse una vez aproximadamente cada mes, una vez aproximadamente cada dos semanas o una vez aproximadamente cada semana. La dosis de mantenimiento del medicamento podría administrarse de forma intravenosa o de forma subcutánea. En algunas realizaciones la dosis de carga y/o la dosis de mantenimiento del medicamento se administran a una tasa de entre aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día. En algunas realizaciones, la administración se produce a una tasa de entre aproximadamente 0,1 mg/kg/día y aproximadamente 1,2 mg/kg/día. En otras realizaciones, el medicamento se administra en una dosis de entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 600 mg por semana.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, el oligonucleótido que incluye el ID DE SECUENCIA N°: 2 es ISIS 301012. ISIS 301012 se dirige a la apolipoproteína humana B mRNA y es un oligonucleótido quimérico («gapmer») de 20 nucleótidos en longitud, compuesto de una zona de «hueco» central que consta de diez 2'-desoxinucleótidos, flanqueada por ambos lados (direcciones de 5' y 3') por cinco «alas» nucleótidas. Las alas están compuestas por 2'-O-metoxietilo (2'-MOE)nucleótidos. Los enlaces internucleósidos (de columna) son fosforotioato (P=S) a través del oligonucleótido. Todos los residuos de citidina son 5-metilcitidinas. ISIS 301012 se sintetiza usando los métodos descritos en la Solicitud de Patente de los EE. UU. con n° de serie 10/712,795.

Oligonucleótidos

En el contexto de esta invención, el término «oligonucleótido» hace referencia a un oligómero o polímero de ácido ribonucleico (ARN) o ácido desoxirribonucleico (ADN) o miméticos de los mismos. Así, este término incluye los enlaces (ARN y ADN) de oligonucleótidos compuestos de bases nitrogenadas de procedencia natural, azúcares y internucleósido covalente (de la columna), así como oligonucleótidos que tienen porciones de procedencia natural que funcionan de forma similar (miméticos de oligonucleótido). Con frecuencia se prefieren los miméticos de oligonucleótido antes que las formas nativas debido a algunas propiedades adecuadas como, por ejemplo, la absorción celular mejorada, la afinidad mejorada para objetivo de ácido nucleico y el aumento de la estabilidad en presencia de las nucleasas. En este documento, el término «modificación» incluye sustitución y/o cualquier cambio a partir de un oligonucleótido de inicio o natural.

Tal y como se conoce en la técnica, un nucleósido es una combinación base-azúcar. La porción de base del nucleósido normalmente es una base heterocíclica. Las dos clases más comunes de dichas bases heterocíclicas son las purinas y las pirimidinas. Los nucleótidos son nucleósidos que también incluyen un grupo de fosfato unido covalentemente a la porción de azúcar del nucleósido. Para los nucleósidos que incluyen un azúcar de pentofuranosilo, el grupo de fosfato puede estar unido a la fracción de 2', 3' o 5' hidroxilo. En la formación de oligonucleótidos, los grupos de fosfato unen covalentemente los nucleósidos adyacentes entre sí para formar un compuesto lineal polimérico. Dentro de la estructura del oligonucleótido, se hace referencia comúnmente a los grupos de fosfato como que forman la columna internucleósida del oligonucleótido. La unión normal o columna del ARN y del ADN es una unión de fosfodiéster de 3' a 5'.

Los oligonucleótidos incluyen oligonucleótidos que contienen columnas modificadas o enlaces de internucleósidos no naturales. En su uso en este documento, un «mimético de oligonucleótido» o «mimético» hace referencia a cualquier compuesto que se modifica a partir de ácidos nucleicos de ARN o ADN de procedencia natural.

Tal y como se define en este documento, los oligonucleótidos que tienen columnas modificadas incluyen los que retienen un átomo de fósforo en la columna y los que no tienen un átomo de fósforo en la columna. Para el propósito de esta especificación y como se referencia a veces en esta técnica, los oligonucleótidos modificados que no tienen un átomo de fósforo en su columna internucleósida también pueden considerarse oligonucleósidos. Las columnas de oligonucleótido modificadas incluyen, por ejemplo, fosforotioatos. Los enlazadores de fosforotioato proporcionan estabilidad a la nucleasa así como características de unión de proteína de plasma al oligonucleótido. La estabilidad de la nucleasa es útil para aumentar el tiempo de vida *in vivo* de oligonucleótidos, mientras que la unión de proteína de plasma disminuye la tasa de despeje de primera pasada de oligonucleótido por vía de excreción renal.

En otra mimética del oligonucleótido, grupos noveles modifican o sustituyen el azúcar. Las unidades de base se mantienen para su hibridación con un compuesto de objetivo de ácido nucleico adecuado. Las modificaciones de azúcar podrían otorgar estabilidad a la nucleasa, afinidad de unión o alguna otra propiedad biológica beneficiosa para el oligonucleótido. Una de dichas modificaciones del azúcar incluye 2'-metoxietoxi (2'-O-CH₂CH₂OCH₃, también conocido como 2'-O-(2-metoxietilo) o 2'-MOE) (Martin et al., *Helv. Chim. Acta*, 1995, 78, 486-504) o sea, un grupo de alcoxialkoxi.

La mimética del oligonucleótido también podría incluir modificaciones o sustituciones de la base del núcleo (en este ámbito, frecuentemente denominada simplemente «base»). En su uso en este documento, las bases nitrogenadas «no modificadas» o «naturales» incluyen las bases de purínicas adenina (A) y guanina (G) y las bases de pirimidina timina (T), citosina (C) y uracil (U). Las bases nitrogenadas modificadas incluyen otras bases nitrogenadas sintéticas y naturales como 5-metilcitosina (5-me-C). Ciertas sustituciones de base nitrogenada, incluidas las sustituciones de 5-metilcitosinas, son especialmente útiles para aumentar la afinidad de unión del oligonucleótido de la invención. Por ejemplo, se ha demostrado que las sustituciones de 5-metilcitosina aumentan la estabilidad bidireccional de ácido nucleico en 0,6-1,2°C (Sanghvi, Y.S., Crooke, S.T. y Lebleu, B., eds., *Antisense Research and Applications [Investigación y aplicaciones del antisentido]*, CRC Press, Boca Raton, 1993, pp. 276-278) y son las sustituciones de base que se prefieren actualmente, incluso más concretamente cuando se combinan con modificaciones de azúcar de 2'-O-metoxietilo.

No es necesario que todas las posiciones en un determinado oligonucleótido o mimético oligonucleótido se modifiquen uniformemente y, de hecho, una o más de las mencionadas modificaciones podría incorporarse en un único oligonucleótido o incluso en un único nucleósido en el interior de un oligonucleótido.

Realizaciones de la divulgación también incluyen oligonucleótidos o miméticos que son compuestos quiméricos. Los oligonucleótidos «quiméricos» o «quimeras», en el contexto de esta invención, son compuestos, especialmente oligonucleótidos, que contienen por lo menos dos regiones químicamente independientes, cada una de ellas conformada por como mínimo una unidad de monómero, como un nucleótido en el caso de un oligonucleótido. Estos oligonucleótidos normalmente contienen por lo menos una región químicamente independiente donde se modifica el oligonucleótido de forma que confiere al oligonucleótido un aumento de la resistencia a la degradación de nucleasa, un aumento de la absorción celular y/o un aumento de la afinidad de unión para el ácido nucleico objetivo. Otra región químicamente independiente del oligonucleótido podría servir como sustrato para las enzimas capaces de adherir híbridos ARN:ADN o ARN:ARN. A modo de ejemplo, la RNasa H es una endonucleasa celular que adhiere la cadena de ARN de un dúplex de ARN:ADN. Las modificaciones que activan, consiguen o activan ARasa H y tienen como resultado la división del objetivo de ARN aumentando de esa forma en gran medida la eficacia del oligonucleótido para la inhibición de la expresión genética. En consecuencia, con frecuencia pueden obtenerse resultados comparables con oligonucleótidos más cortos cuando se usan oligonucleótidos quiméricos que incorporan modificaciones que facilitan la división dúplex, en comparación con los fosforotioato desoxioligonucleótidos de fosforotioato que hibridan a la misma región objetivo. La división del objetivo de ARN puede detectarse rutinariamente por medio de electroforesis de gel y, si fuese necesario, técnicas de hibridación de ácido nucleico asociadas, conocidas en este ámbito.

Los oligonucleótidos quiméricos podrían formarse como estructuras compuestas de dos o más oligonucleótidos, oligonucleótidos modificados, oligonucleósidos y/o oligonucleótido mimético como se ha descrito antes. Los oligonucleótidos quiméricos pueden ser de varios tipos diferentes. Entre ellos se incluye un primer tipo donde el segmento «hueco» de los nucleósidos ligados está situado entre los segmentos «ala» de 5' y 3' de los nucleósidos ligados y un segundo tipo «de extremo abierto» donde el segmento de «hueco» está situado en el término 3' o 5' del oligonucleótido quimérico. Los compuestos del primer tipo también son conocidos en este ámbito como «gapmers» o oligonucleótidos espaciados. Los compuestos del segundo tipo también se conocen en este ámbito como «hemimer» o «wingmer». En este ámbito también se ha hecho referencia a dichos compuestos como híbridos.

En un gapmer que tiene 20 nucleótidos de longitud, un hueco o ala puede ser de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 o 18 nucleótidos en longitud. En una realización, un gapmer de 20 nucleótidos está comprendido por un hueco de 8 nucleótidos en longitud, flanqueado por los lados de 5' y 3' por nucleótidos de 6 alas en longitud. En otra realización, un gapmer de 20 nucleótidos está comprendido por un hueco de 10 nucleótidos en

longitud, flanqueado por los lados de 5' y 3' por nucleótidos de 5 alas en longitud. En otra realización, un gapmer de 20 nucleótidos está comprendido por un hueco de 12 nucleótidos en longitud flanqueados en los lados de 5' y 3' por nucleótidos de 4 alas en longitud. En otra realización, un gapmer de 20 nucleótidos está comprendido por un hueco de 14 nucleótidos en longitud flanqueado en los lados de 5' y 3' por nucleótidos de 3 alas en longitud. En otra realización, un gapmer de 20 nucleótidos está comprendido por un hueco de 16 nucleótidos en longitud flanqueado en los lados de 5' y 3' por nucleótidos de 2 alas en longitud. En otra realización, un gapmer de 20 nucleótidos está comprendido por un hueco de 18 nucleótidos en longitud flanqueado en los lados de 5' y 3' por nucleótido de 1 ala en longitud. De forma alternativa, las alas tienen diferentes longitudes, por ejemplo, un gapmer de 20 nucleótidos podría estar comprendido por un hueco de 10 nucleótidos en longitud, flanqueado por un ala de 6 nucleótidos por un lado (5' o 3') y un ala de 4 nucleótidos por el otro lado (5' o 3').

En un hemímero, un oligonucleótido quimérico «de extremo abierto» que tiene dos regiones químicamente independientes, un área químicamente independiente, o el segmento del hueco en un compuesto de 20 nucleótidos en longitud puede ubicarse en el término de 5' del oligonucleótido y puede ser de 1,2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 o 19 nucleótidos en longitud. Además, una segunda región químicamente independiente en un compuesto de 20 nucleótidos en longitud puede localizarse en el término de 3' del oligonucleótido y puede ser de 1,2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 o 19 nucleótidos en longitud. Por ejemplo, un hemímero de 20 nucleótidos puede tener una primera región químicamente independiente o un segmento de hueco de 10 nucleótidos al extremo de 5' y una segunda región químicamente independiente de 10 nucleótidos en el extremo de 3'.

Entre las patentes de los Estados Unidos representativas que muestran la preparación de dichas estructuras híbridas se incluyen, entre otras, los números: 5.013.830; 5.149.797; 5.220.007; 5.256.775; 5.366.878; 5.403.711; 5.491.133; 5.565.350; 5.623.065; 5.652.355; 5.652.356; y 5.700.922.

Los oligonucleótidos comprenden de aproximadamente 14 a aproximadamente 30 bases nitrogenadas (entre aproximadamente 14 y aproximadamente 30 nucleósidos ligados). Alguien que tenga un conocimiento normal en la materia apreciará que esto representa oligonucleótidos que tienen 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 bases nitrogenadas. También se presentan en este documento oligonucleótidos que tienen 1, 2 o 3 bases nitrogenadas añadidas o retiradas de alguno de los términos de un oligonucleótido de aproximadamente entre 14 y 30 bases nitrogenadas en longitud, donde los oligonucleótidos no pierden su eficacia terapéutica.

En una realización adicional, los oligonucleótidos comprenden de aproximadamente 20 a aproximadamente 30 bases nitrogenadas. Un experto en la técnica apreciará que esto representa oligonucleótidos que tienen 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 bases nitrogenadas. Realizaciones de la divulgación incluyen oligonucleótidos que tienen 1, 2 o 3 bases nitrogenadas añadidas o retiradas de alguno de los términos de un oligonucleótido de entre aproximadamente 20 y 30 bases nitrogenadas en longitud, donde los oligonucleótidos no pierden su eficacia terapéutica.

Los oligonucleótidos podrían fabricarse de forma sencilla y rutinaria por medio de la bien conocida técnica de síntesis de fase sólida. Los equipos para una síntesis de este tipo pueden adquirirse a varios proveedores, como por ejemplo, Applied Biosystems (Foster City, CA). Cualquier otro medio para dicha síntesis conocida en este ámbito podría usarse además de esta o de forma alternativa. Es bien conocido el uso de técnicas similares para preparar oligonucleótidos como los fosforotioatos y los derivados alquilados.

Los oligonucleótidos descritos en el presente documento, especialmente los oligonucleótidos relacionados con ISIS 301012 y ISIS 301012, incluyen cualquier sal, éster o sales de dichos ésteres que sean aceptables farmacéuticamente, o cualquier otro compuesto que, tras su administración a un humano, sea capaz de proporcionar (directa o indirectamente) el metabolito activo biológicamente o residuo del oligonucleótido administrado. En consecuencia, por ejemplo, la realización también va dirigida a promedicamentos y sales aceptables farmacéuticamente del oligonucleótido, sales farmacéuticamente aceptables de dichos promedicamentos y otros bioequivalentes. En su uso en este documento, «bioequivalencia» significa la ausencia de una diferencia significativa en la proporción y medida en la que el ingrediente activo de los equivalentes farmacéuticos se vuelva disponible en la ubicación de la acción del medicamento cuando se administre en la misma dosis molar en afecciones similares. En su uso en este documento, «oligonucleótidos relacionados con ISIS 301012» incluye oligonucleótidos que tienen la secuencia de ISIS 301012 que están truncados en 1 o 2 incrementos de base a partir del extremo de 5' y/o 3'.

El término «profármaco» indica un agente terapéutico que se prepara de forma inactiva que se convierte a forma activa (como un medicamento) dentro del cuerpo o de células del mismo por la acción de enzimas endógenas o de otros químicos y/o afecciones. En concreto, las versiones de profármaco del oligonucleótido se preparan como derivados de SATE [(S-acetilo-2-tioetilo) fosfato] de acuerdo con los métodos descritos en WO 93/24510 en Gosselin et al., publicado el 9 de diciembre de 1993 o en WO 94/26764 y U.S. 5.770.713 en Imbach et al.

El término «sales farmacéuticamente aceptables» se refiere a sales fisiológicamente y farmacéuticamente aceptables del oligonucleótido: sales que retienen la actividad biológica que se busca del compuesto original y no

transmiten efectos toxicológicos no deseados al mismo.

Para los oligonucleótidos, entre los ejemplos preferibles de sales farmacéuticamente aceptables se incluyen, entre otros (a) sales formadas con cationes como sodio, potasio, amonio, magnesio, calcio, poliaminas como espermina y espermidina, etc.; (b) sales de adición ácida formados con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido hidrocórico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares; (c) sales formadas con ácidos orgánicos como, por ejemplo, ácido cáprico, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido cítrico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido palmítico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido naftalenesulfónico, ácido metanesulfónico, ácido p-toluenesulfónico, ácido naftalenedisulfónico, ácido poligalacturónico y similares; y (d) sales formadas a partir de uniones de aniones elementales como cloro, bromo e yodo.

Indicaciones clínicas

Se divulgan métodos para tratar, prevenir o mejorar afecciones asociadas con un nivel alto de Colesterol LDL en suero, que incluye la administración a un sujeto humano de una cantidad eficaz terapéuticamente o profilácticamente de un oligonucleótido que inhibe la expresión de apolipoproteína B. Uno de dichos compuestos es ISIS 301012. Dichas afecciones incluyen hipercolesterolemia homocigótica familiar, hipercolesterolemia heterocigótica familiar, hipercolesterolemia no familiar, hipercolesterolemia familiar combinada y apolipoproteína B defectuosa familiar. En su uso en el presente documento, el término «cantidad terapéuticamente eficaz» significa una dosis que, cuando se administra a un humano, reduce uno o más parámetros lípidos que incluyen Colesterol LDL en suero, apolipoproteína B en suero, colesterol VLDL en suero, colesterol total en suero, lipoproteína(a), triglicéridos en suero, proporción de colesterol total:HDL en suero o proporción de LDL:HDL en suero. En su uso en el presente documento, el término «cantidad profilácticamente eficaz» significa una dosis que, cuando se administra a un humano, evita el aumento de uno o más parámetros lípidos, incluido el Colesterol LDL en suero, apolipoproteína B en suero, colesterol VLDL en suero, colesterol total en suero, lipoproteína(a) en suero, triglicéridos en suero, proporción de colesterol total:HDL en suero o proporción LDL:HDL en suero.

En una realización adicional, los métodos abarcan métodos para tratar, prevenir o mejorar afecciones asociadas con Colesterol LDL en suero elevado en un sujeto humano que ha sido tratado previamente sin éxito con agentes de reducción de lípidos. En una realización, el sujeto humano fue tratado previamente sin éxito por una estatina. Se entiende que dichos sujetos incluyen sujetos que padecen hipercolesterolemia homocigótica familiar, que no responden a estatina o muestran una respuesta limitada a una estatina, debido a una actividad insuficiente de receptores de LDL. Así, los pacientes de hipercolesterolemia homocigótica familiar, así como de hipercolesterolemia heterocigótica, con frecuencia no obtienen niveles de lípidos deseables clínicamente de, por ejemplo, colesterol total en suero o Colesterol LDL en suero. Alguien que conozca estas técnicas también entenderá que los sujetos tratados previamente sin éxito por agentes terapéuticos de reducción de lípidos incluyen los a los que son intolerantes a ciertos agentes de reducción de lípidos. Por ejemplo, los que experimentan efectos secundarios graves tras el tratamiento con una estatina, por ejemplo, rabdomiolisis, son intolerantes a una estatina y en consecuencia no obtienen niveles de lípidos clínicamente deseables con terapia de estatina. Otros sujetos incluyen los que sufren de efectos secundarios tras la administración de agentes de reducción de lípidos actuales, por ejemplo, miopatía, fatiga o efectos sobre el sistema nervioso central (por ejemplo, insomnio) tras tratamiento con una estatina y asimismo no consiguen niveles de lípidos clínicamente deseables con terapia de estatina. En una realización, los sujetos humanos tratados previamente sin éxito con una estatina reciben una dosis de ISIS 301012 que producen beneficios terapéuticos, como una reducción de apolipoproteína B en suero, una reducción de Colesterol LDL en suero o una reducción de colesterol total en suero.

En el presente documento, «tratado previamente sin éxito con una estatina» se entiende que incluye sujetos humanos que no consiguen niveles de lípidos clínicamente deseables (por ejemplo, Colesterol LDL en suero, colesterol VLDL en suero, colesterol total en suero) debido a una o más de los siguientes: insuficiente actividad de receptores de LDL; intolerancia a una estatina; reacciones adversas tras el tratamiento con una estatina; o un mal seguimiento de la terapia por estatina recomendada clínicamente.

En su uso en el presente documento, un sujeto humano que tiene «actividad de receptor de LDL insuficiente» se entiende que incluye un sujeto que cumple con uno o más de los siguientes criterios: test genético que confirme 2 genes mutados de receptores de LDL; historial documentado de Colesterol LDL en suero no tratado de más de 500 mg/dL; xantoma tendinoso y/o cutáneo antes de 10 años de edad; o que ambos padres tengan un nivel elevado documentado de Colesterol LDL en suero antes de recibir terapia de reducción de lípidos de acuerdo con hipercolesterolemia heterocigótica familiar. En algunas realizaciones, el sujeto ha sido diagnosticado de hipercolesterolemia homocigótica o heterocigótica familiar.

Con respecto a algunos aspectos, se divulgan métodos para tratar, prevenir o mejorar trastornos relacionados con apolipoproteína B. En su uso en el presente documento, «trastorno relacionado con apolipoproteína B» indica afecciones o enfermedades que están asociadas con apolipoproteína B en suero elevada e incluyen hipercolesterolemia familiar, apoB-100 familiar defectuoso, hipercolesterolemia familiar combinada,

hipercolesterolemia no familiar (o poligénica), hipertrigliceridemia, síndrome metabólico y diabetes del Tipo 2.

Con respecto a algunos aspectos, se divulgan métodos para tratar sujetos humanos que presentan niveles elevados de pequeñas partículas LDL. Estos sujetos portarían más Colesterol LDL en pequeñas partículas LDL a respecto de las partículas LDL grandes, que incluye la administración a un sujeto de una cantidad eficaz terapéuticamente o profilácticamente de un oligonucleótido que inhibe la expresión de apolipoproteína B. Uno de dichos compuestos es ISIS 301012. Los niveles totales de Colesterol LDL en dichos sujetos podrían ser elevados o no.

Algunas realizaciones se refieren a un método de uso de un oligonucleótido que incluye la secuencia de base «GCCT- CAGTCTGCTTCGCACC» (ID DE SECUENCIA N°: 2) en un tratamiento para la reducción de Colesterol LDL en suero en un sujeto humano. El método incluye la información al sujeto humano de que la administración de dicho oligonucleótido tiene como resultado una concentración de plasma mínimo AUC de por lo menos aproximadamente 2 mg·hr/mL, tiene como resultado una concentración de plasma mínimo de por lo menos aproximadamente 5 ng/mL o tiene como resultado una concentración estimada en hígado de dicho oligonucleótido de lo menos aproximadamente 10 mg/g. En algunas realizaciones, el oligonucleótido incluye ISIS 301012.

En su uso en el presente documento, «informar» hace referencia a proporcionar información relativa a las actividades farmacológicas, farmacocinéticas y/o farmacodinámicas de un oligonucleótido. Puede llevarse a cabo esta información, por ejemplo, proporcionando una descripción verbal o documentación impresa. En los casos en los que se use documentación impresa, la documentación impresa podría incluir, por ejemplo, información relacionada con los efectos del oligonucleótido sobre el Colesterol LDL en suero, colesterol VLDL en suero, colesterol total en suero, pequeñas partículas LDL en suero, proporción de colesterol total:HDL en suero o proporción de LDL:HDL en suero. La documentación impresa también podría facilitar información relacionada con el perfil farmacocinético de un oligonucleótido, como, por ejemplo, plasma mínimo AUC, concentraciones mínimas de plasma, semivida de eliminación, concentraciones estimadas en tejido o C_{max}. En una realización, la documentación impresa proporciona información relacionada con los efectos farmacodinámicos y farmacocinéticos de ISIS 301012. En su uso en el presente documento, «informar» solo implica el mero acto de proporcionar la información. No es necesario que los destinatarios previstos de la información acepten, acusen recibo o entiendan la información.

En su uso en el presente documento, «etiqueta» se refiere a la documentación impresa que está asociada con un envase para almacenar los oligonucleótidos y/o los compuestos farmacéuticos que incluyen los oligonucleótidos descritos aquí. A modo de ejemplo no limitativo, la etiqueta y el envase pueden colocarse conjuntamente en una caja o paquete retráctilado. De forma alternativa, la etiqueta puede estar pegada directamente al envase. En otras realizaciones, la etiqueta no tiene que estar unida físicamente o físicamente cerca del envase aunque la etiqueta debe suministrarse en el mismo momento o en un momento razonablemente próximo al momento de suministro del envase.

Compuestos farmacéuticos

Los compuestos farmacéuticos que incluyen oligonucleótidos (por ejemplo, el compuesto farmacéutico que incluye oligonucleótidos relacionados con ISIS 301012 o ISIS 301012), pueden administrarse por varias vías, incluida la parenteral. Se entiende que la administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular. En un aspecto, la administración de oligonucleótidos como ISIS 301012 a un sujeto humano se lleva a cabo por parte de un profesional de la salud. En otro aspecto, la administración de oligonucleótidos la lleva a cabo una persona designada, como, por ejemplo, el sujeto. En un aspecto, un oligonucleótido se administra de forma subcutánea en forma de inyección única en el abdomen o muslo. De forma alternativa, la dosis se divide y administra en 2 o 3 inyecciones no contiguas en el abdomen o muslo.

Los compuestos y formulaciones para administración parenteral podrían incluir soluciones acuosas estériles, que también podrían contener tampones, disolventes y otros aditivos adecuados como, entre otros, facilitadores de la penetración, compuestos portadores y otros portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas líquidas del oligonucleótido pueden prepararse combinando el oligonucleótido con un portador adecuado, por ejemplo agua estéril libre de pirógeno o solución salina. Se entiende que el agua estéril libre de pirógeno incluye agua estéril para su inyección.

Las formulaciones farmacéuticas, que podrían presentarse de convenientemente en forma de dosificación unitaria, podrían prepararse de acuerdo con técnicas convencionales bien conocidas en la industria farmacéutica. Dichas técnicas incluyen el paso de asociar los ingredientes activos con el portador o portadores o excipiente/excipientes farmacéuticos. En general, se preparan las formulaciones asociando los ingredientes activos con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos y entonces, si fuese necesario, se da forma al producto.

Las composiciones farmacéuticas también se podrían formular en forma de suspensiones acuosas, no-acuosas o en medio mixto. Las composiciones farmacéuticas podría incluir tampones fisiológicamente compatibles,

incluido, por ejemplo, salino de tampón de fosfato (PBS). Las suspensiones acuosas también podrían contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión incluyendo, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y/o dextrano. La suspensión también podría contener estabilizadores.

Un «portador farmacéutico» o «excipiente» es un disolvente aceptable farmacéuticamente, agente de suspensión o cualquier otro vehículo inerte farmacológicamente para proporcionar uno o más oligonucleótidos a un animal. El excipiente podría ser líquido o sólido y se selecciona, teniendo en cuenta la forma de administración prevista, de forma que proporcione el volumen y consistencia deseados cuando se combine con un oligonucleótido y cualquier otro componente de una determinada composición farmacéutica. Entre los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados se incluyen, entre otros, agua, soluciones salinas, alcoholes, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, amilosa, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, hidroximetil-celulosa, polivinilpirrolidona y similares.

Las composiciones farmacéuticas pueden incluir varios productos de medicamentos activos. En un aspecto, un producto de medicamento activo es una solución de oligonucleótido estéril en agua para inyección que puede administrarse como inyección subcutánea tras su dilución en salino. La concentración del ingrediente activo del medicamento es 250 mg/mL. Esta formulación incluye oligonucleótido en agua para su inyección ajustado a pH 7.0-9.0 con ácido o base durante la preparación. El oligonucleótido en agua se empaqueta en un vial de Tipo I, de vidrio transparente (tratado con sulfato de amonio), taponado con una capa de TEFLON®, cierre de goma de bromobutilo y sellado con un sobresello de aluminio FLIP-OFF®. En una realización, el oligonucleótido estéril en agua para solución de inyección incluye ISIS 301012.

En otro aspecto, un producto de medicamento activo es un oligonucleótido liofilizado estéril reconstituido con un disolvente adecuado, por ejemplo, agua estéril para su inyección. El producto reconstituido podría administrarse como inyección subcutánea o en infusión intravenosa tras su dilución en salino. El producto de medicamento liofilizado consiste en el oligonucleótido que ha sido preparado en agua para su inyección, ajustado al pH 7.0-9.0 con ácido o base durante la preparación y a continuación liofilizado. El producto de medicamento liofilizado podría ser de 50-125 mg del oligonucleótido. Se entiende que esto incluye 50, 75, 100 y 125 mg de oligonucleótido liofilizado. El producto de medicamento liofilizado podría estar envasado en un vial de 2 mL de vidrio transparente de Tipo I, vial de vidrio transparente (tratado con sulfato de amonio), taponado con un cierre de goma de bromobutilo y sellado con un sobresello de aluminio FLIP-OFF®. En una realización, el producto de medicamento liofilizado incluye ISIS 301012.

Las composiciones para su uso de acuerdo con la presente invención también podrían contener otros componentes adjuntos que se encuentran convencionalmente en composiciones farmacéuticas, en sus niveles de uso establecidos en esta técnica. Así, por ejemplo, las composiciones podrían contener materiales adicionales, compatibles, farmacéuticamente activos como, por ejemplo, antipruríticos, astringentes, anestésicos locales o agentes antiinflamatorios o podrían contener materiales adicionales útiles en la formulación física de varias formas de dosificación de las composiciones, como colorantes, agentes saborizantes, conservantes, antioxidantes, opacificantes, agentes espesantes y estabilizadores. De todas formas, dichos materiales, cuando se suman, no deberían interferir excesivamente con las actividades biológicas de los componentes de las composiciones. Las formulaciones pueden esterilizarse y, si se desea, mezclarse con agentes auxiliares, por ejemplo, lubricantes, conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsificantes, sales para influir la presión osmótica, tampones, colorantes, saborizantes y/o sustancias aromáticas y similares que no interactúan de forma nociva con el oligonucleótido(s) de la formulación.

Dosificación

En su uso en el presente documento, una «dosis» hace referencia a la cantidad de medicamento suministrada a un sujeto humano en un día; por ejemplo, por administración intravenosa o subcutánea, en una única administración o dividido en varias administraciones. Una dosis adecuada para un sujeto de 70 kg normal es de aproximadamente 25-800 mg. Otros rangos adecuados incluyen aproximadamente 25-600 mg, aproximadamente 25-400 mg, aproximadamente 25-200 mg, aproximadamente 50-600 mg, aproximadamente 50-400 mg, o aproximadamente 50-200 mg en un día. Otros rangos incluyen aproximadamente 0,1-5 mg/kg, aproximadamente 0,5-3 mg/kg, aproximadamente 0,5-8 mg/kg, aproximadamente 0,25-3 mg/kg, o aproximadamente 0,25-2 mg/kg. En su uso en el presente documento, la cantidad de medicamento proporcionada como dosis está en un rango de entre 50-600 mg por semana. Se entiende que las dosis de 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550 y 600 mg por semana se encuentran en el interior del rango de 50-600 mg/semana. En su uso en el presente documento, los términos «paciente» y «sujeto» son intercambiables.

Los regímenes de dosificación podrían incluir dosis durante un período de carga y un período de mantenimiento. Durante el período de carga, que normalmente o con más frecuencia se produce al inicio de la terapia y que dura aproximadamente una semana (aunque podría ser más o menos, por ejemplo 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días), podría darse una única administración o múltiples administraciones todos los días, cada 2 días, cada 3 días, cada 4 días, cada 5 días, cada 6 días o cada semana. De forma alternativa, el período de carga podría durar

aproximadamente 28 días, aunque podría ser más o menos, por ejemplo, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 o 35 días y podría darse una administración única todos los días, cada 2 días, cada 3 días, cada 4 días, cada 5 días, cada 6 días o cada 7 días. Durante un período de mantenimiento, que sigue al período de carga y podría durar varios años o toda la vida del sujeto, la dosis podría darse a una frecuencia que está en un rango entre todos los días y cada 3 meses, que se entiende que incluye todos los días, cada 2 días, cada 3 días, cada 4 días, cada 5 días, cada 6 días, todas las semanas, cada 2 semanas, cada 3 semanas, cada 4 semanas, todos los meses, cada 2 meses, o cada 3 meses. Las dosis del período de mantenimiento son normalmente, pero no siempre, menores que las dosis del período de carga y podrían estar en un rango entre 10-50 mg/día. Los niveles de lípidos reducidos, como de apolipoproteína B en suero, colesterol total en suero, Colesterol LDL en suero, colesterol VLDL en suero, lipoproteína(a) en suero, proporción de LDL:HDL en suero y/o proporción de colesterol:HDL en suero pueden mantenerse durante por lo menos 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 semanas (o 1, 2, 3, o 4 meses) tras una dosis del medicamento.

Un régimen de dosificación alternativo podría incluir dosis administradas durante un período de mantenimiento, sin un período de carga precedente. Las dosis podrían administrarse en un rango de frecuencia entre todos los días y cada tres meses, que se entiende que incluye todos los días, cada 2 días, cada 3 días, cada 4 días, cada 5 días, cada 6 días, todas las semanas, cada 2 semanas, cada 3 semanas, cada 4 semanas, todos los meses, cada 2 meses, o cada 3 meses.

El término «biodisponibilidad» hace referencia a una medición de la porción de un medicamento administrado que alcanza el sistema circulatorio (por ejemplo, sangre, especialmente plasma de la sangre) cuando se use un modo concreto de administración para proporcionar el medicamento. Por ejemplo, cuando se use un modo subcutáneo de administración para introducir el medicamento en un sujeto humano, la biodisponibilidad de ese modo de administración podría compararse con un modo diferente de administración (por ejemplo, un modo intravenoso de administración) y podrían hacerse extrapolaciones para facilitar la determinación de la terapia adecuada. En general, puede evaluarse la biodisponibilidad midiendo el área bajo la curva (AUC) de la concentración máxima de suero o plasma (C_{max}) de la forma no modificada de un medicamento tras la administración del medicamento a un sujeto humano. AUC es una determinación del Área bajo la curva (Area Under the Curve, en inglés) que esquematiza la concentración de suero o plasma de un medicamento a lo largo de la ordenada (eje Y) contra el tiempo a lo largo de la abscisa (eje X). Generalmente, el AUC de un medicamento concreto puede calcularse usando métodos conocidos por quien tenga un conocimiento normal de esta técnica y como se describen en G. S. Banker, *Modern Pharmaceutics, Medicaments and the Pharmaceutical Sciences* [Farmacéutica moderna, medicamentos y ciencias farmacéuticas], 4ª Ed, (mayo de 2002). En algunas realizaciones, el área bajo una curva de concentración de plasma de la sangre (AUC_{sc}) tras la administración subcutánea podría dividirse por el área bajo la curva de concentración de plasma del medicamento tras su administración intravenosa (AUC_{iv}) para proporcionar un cociente adimensional (biodisponibilidad relativa, RB) que represente la fracción del medicamento absorbido por medio de la ruta subcutánea en comparación a la ruta intravenosa.

En su uso en el presente documento, «AUC» o «AUC₀-(X)» indica el área bajo la curva concentración-tiempo a partir del tiempo 0 (en el momento o previamente a la administración del oligonucleótido) hasta infinito. «AUC₀-48» hace referencia al área bajo la curva concentración-tiempo a partir del tiempo 0 (en el momento o previamente a la administración del oligonucleótido) hasta 48 horas tras la administración del oligonucleótido. En una realización, el oligonucleótido es ISIS 301012.

Se determina una medición mínima en un momento tras la dosificación cuando las concentraciones de medicamento en plasma estén en equilibrio con las concentraciones de medicamentos en tejido y cuando las concentraciones de medicamento dejen de estar afectadas por las funciones de absorción o eliminación, como la distribución de una dosis inyectada a varios tejidos. Por ejemplo, en el caso de oligonucleótidos como ISIS 301012, se realizan cálculos mínimos por lo menos 3 días tras la administración del oligonucleótido a un sujeto humano. En su uso en el presente documento, «C_{mínimo}» o «concentración mínima de plasma» hace referencia a una concentración mínima de plasma cuando las concentraciones de oligonucleótido en plasma están en equilibrio con las concentraciones en tejido oligonucleótido. En su uso en el presente documento, «AUC_{mínimo}» or «AUC mínimo en plasma» indica el área bajo la curva concentración-tiempo en un momento en el que las concentraciones de oligonucleótido en plasma estén en equilibrio con las concentraciones de oligonucleótido en tejido. En una realización, el oligonucleótido es ISIS 301012. La media vida de un medicamento puede calcularse usando métodos conocidos para los expertos en este ámbito. La media vida del oligonucleótido se determina durante la fase de distribución o la fase de eliminación tras la administración del oligonucleótido. La media vida de la distribución aparente se calcula usando una regresión log-lineal de las concentraciones de oligonucleótido en plasma durante la fase de distribución. A modo de ejemplo, la fase de distribución para un oligonucleótido podría durar hasta 3 días tras la administración del oligonucleótido a un sujeto humano. En su uso en el presente documento, «media vida de la eliminación terminal» o «media vida de la eliminación» representa el momento en el que aproximadamente el 50 % del oligonucleótido administrado se elimina de los tejidos y se calcula usando la regresión log-lineal de las concentraciones de oligonucleótido en plasma durante la fase de eliminación terminal de la administración.

Alguien que tenga un conocimiento normal de estas técnicas entenderá que los oligonucleótidos, el plasma

AUC, C_{max}, C_{mínimo} y otros parámetros relacionados se miden en la fracción de plasma de la sangre, en lugar de en la fracción de suero, porque la medición de la fracción de plasma refleja la cantidad más relevante clínicamente de oligonucleótido unido y portado por las proteínas del plasma. Las concentraciones de oligonucleótido en plasma podrían determinarse por métodos rutinarios en este ámbito, por ejemplo, por ELISA basada en hibridación.

Asimismo, también se entiende que los parámetros lípidos, incluida la apolipoproteína B, el colesterol LDL, colesterol total, colesterol VLDL, lipoproteína(a), colesterol HDL o los triglicéridos se miden en la fracción de suero o plasma de la sangre.

En general, la biodisponibilidad está correlacionada con la eficacia terapéutica cuando la eficacia terapéutica de un compuesto está relacionada con la concentración en sangre (o plasma) obtenida, incluso si la localización definitiva de acción del medicamento fuese intracelular (van Berge-Henegouwen et al., Gastroenterol., 1977, 73, 300). La eficacia terapéutica de ISIS 301012 está determinada por la comparación de la concentración de plasma de ISIS 301012 con, por ejemplo, las reducciones de Colesterol LDL en suero.

La biodisponibilidad de órganos se refiere a la concentración de un oligonucleótido en un órgano. La biodisponibilidad de órganos puede medirse en sujetos humanos por varios medios, como radiografía de cuerpo completo. La biodisponibilidad de órganos puede modificarse, por ejemplo, mejorarse, por medio de una o más modificaciones en un oligonucleótido, por medio del uso de uno o más compuestos portadores o excipientes, etc. como se explica más detalladamente en este documento. En general, un aumento de la biodisponibilidad tendrá como resultado un aumento de la biodisponibilidad de órganos. Las concentraciones mínimas de oligonucleótido en plasma, incluida la concentración mínima de ISIS 301012 en plasma, están en equilibrio con las concentraciones de medicamento en tejido y por lo tanto se usan como realización de las concentraciones de tejido en hígado.

Los efectos de tratamientos con oligonucleótidos como ISIS 301012 pueden evaluarse tras la obtención de tejidos o fluidos de un sujeto humano que reciba dichos tratamientos. En este ámbito se conoce que una muestra de biopsia puede obtenerse a partir de ciertos tejidos sin tener como resultado efectos perjudiciales en un sujeto. En determinadas realizaciones, un tejido y las células que lo componen incluyen, entre otros, sangre (por ejemplo, células hematopoyéticas, como células progenitoras hematopoyéticas humanas, células madre hematopoyéticas humanas, células CD34+, CD4+), linfocitos y otras células sanguíneas, médula ósea, mama, cérvix, colon, esófago, ganglio linfático, músculo, sangre periférica, mucosa oral y piel. En otras realizaciones, un fluido y las células que lo componen incluyen, entre otros, sangre, orina, semen, fluido sinovial, fluido linfático y fluido cerebro-espinal.

Se puede evaluar los niveles de expresión de tejidos o fluidos de sujetos ARNm o proteína objetivo. Adicionalmente, pueden evaluarse los niveles de expresión de ARNm o proteína de otros genes conocidos o que se sospeche que están asociados con el estado de la enfermedad específica, afección o fenotipo. Los niveles de ARNm pueden medirse o evaluarse por medio de PCR en tiempo real, Northern blot, hibridación *in situ* or análisis de matriz de ADN. Los niveles de proteína pueden medirse o evaluarse por medio de ELISA, inmunotransferencia, ensayos de proteína cuantitativa, ensayos de actividad proteica (por ejemplo, ensayos de activación de caspasa) inmunohistoquímica o inmunocitoquímica.

Además, los efectos del tratamiento pueden evaluarse por medio de la medición de parámetros lípidos, como se describe en este documento (colesterol, lipoproteínas y triglicéridos, etc.) o biomarcadores asociados con la enfermedad o afección en los mencionados tejidos y fluidos, obtenidos a partir de un paciente o sujeto que recibe tratamiento, por medios clínicos rutinarios conocidos en este ámbito. Estos biomarcadores incluyen, entre otros: glucosa, ácidos grasos libres y otros marcadores de glucosa y metabolismo lípido;; transaminasas del hígado, bilirrubina, albúmina, nitrógeno ureico en sangre, creatina y otros marcadores de la función del riñón e hígado; interleuquinas, factores de necrosis tumoral, moléculas de adhesión intracelular, proteína C-reactiva y otros marcadores de inflamación; testosterona, estrógeno y otras hormonas; marcadores tumorales; vitaminas, minerales y electrolitos.

Además, la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (NMR) se utiliza para determinar las concentraciones de partículas de lipoproteína en sangre, incluidas las partículas VLDL (total, grande/quilomicro, mediana y pequeña), partículas LDL (total, grande, pequeña, mediana-pequeña y muy pequeña) y partículas HDL (grande, mediana y pequeña). Dichas mediciones del tamaño de partícula de lipoproteína permiten la determinación de Colesterol LDL, colesterol VLDL y subclases de colesterol HDL, por ejemplo la fracción de Colesterol LDL que se transporta en pequeñas partículas LDL en oposición a las grandes partículas LDL.

Las mediciones *in situ* de los parámetros de lípidos en tejidos y fluidos también podría llevarse a cabo usando técnicas de imagen del cuerpo completo, incluidos ultrasonidos, escáner de tomografía computerizada (CT) o imagen de resonancia magnética.

Mientras que se ha descrito la presente invención con especificidad de acuerdo con determinadas realizaciones, los siguientes ejemplos solo sirven para ilustrar la invención y no pretenden limitarlo.

EJEMPLOS

Ejemplo 15 Inhibición antisentido de la expresión de apolipoproteína B humana por medio de un fosforotioato oligonucleótido quimérico que tenga alas de 2'-MOE y un hueco desoxi (ISIS 301012)

10 Se designó un oligonucleótido para apuntar al ARN de apolipoproteína B humana, usando la secuencia publicada (número de acceso de GenBank NM_000384.1, incorporado como ID DE SECUENCIA N°: 1) y a continuación se hará referencia a él en este documento como ISIS 301012 (GCCTCAGTCTGCTTCGCACC; ID DE SECUENCIA N°: 2). ISIS 301012 es un oligonucleótido quimérico sintetizado usando métodos como los descritos en WO 2004044181. El oligonucleótido quimérico ISIS 301012 es un «gapmer» de 20 nucleótidos en longitud, compuesto por una región de «hueco» central que consta de diez 2'-desoxinucleótidos, y está flanqueado por los dos lados (direcciones 5' y 3') por «alas» de cinco nucleótidos. Las alas están compuestas por nucleótidos de 2'-O-metoxietilo (2'-MOE). ISIS 301012 se muestra en la Tabla 1, donde, en la secuencia del nucleótido, se indican 2'-desoxinucleótidos (bases nitrogenadas 6-15) en tipografía normal y los nucleótidos 2'-MOE (bases nitrogenadas 1-5 y 16-20) se indican con negrita y subrayado. Los enlaces internucleósidos (columna) son fosforotioato (P=S) a lo largo del oligonucleótido. Todos los residuos de citidina son 5-metilcitidinas.

20 ISIS 301012 redujo la apolipoproteína B humana *in vitro* e *in vivo*. En la Tabla 1, «Sitio de destino» indica el primer número (5'-most) de nucleótido de la secuencia destino concreta al que se une el oligonucleótido.

Tabla 1

ISIS 301012 Sitio de destino y secuencia					
ISIS #	REGIÓN	N° ID DE SECUENCIA DE DESTINO	SITIO DE DESTINO	SECUENCIA	N° ID DE SECUENCIA
301012	<u>Región de codificación</u>	<u>2</u>	<u>3249</u>	<u>GCCTCAGTCTGCTTCGCACC</u>	<u>2</u>

Ejemplo 235 Efectos de la inhibición de la apolipoproteína B antisentido en monos Cynomolgus

Se usaron monos Cynomolgus (machos o hembras) para evaluar el potencial de los oligonucleótidos antisentido de reducir los niveles de ARNm de apolipoproteína B o los niveles de proteína *in vivo*, así como para evaluar terminales fenotípicos asociados con la expresión de apolipoproteína B. Como parte de este ejemplo, se determinaron los niveles de Colesterol LDL y de colesterol total de los monos tratados.

40 ISIS 301012 en monos Cynomolgus delgados

Se investigó el oligonucleótido ISIS 301012 en un estudio de largo plazo para ver sus efectos sobre la expresión de apolipoproteína B y los niveles de lípidos en suero de los monos Cynomolgus.

Se trató a monos Cynomolgus machos y hembras con 2, 4 o 12 mg/kg de ISIS 301012 de forma intravenosa, o 2 o 20 mg/kg de forma subcutánea, a una frecuencia de cada dos días la primera semana y cada 4 días a continuación, en períodos de tratamiento de 1 y 3 meses. Los animales tratados con salino sirvieron como controles negativos. Cada grupo de tratamiento incluyó entre 2 y 3 animales de cada sexo.

En intervalos de un mes y a la terminación del estudio de 3 meses, se sacrificaron los animales y se evaluó la expresión de apolipoproteína B en el hígado, los niveles de lípidos en suero y los indicadores de toxicidad. Se aisló el ARN a partir del tejido del hígado y se midió la expresión de ARNm de apolipoproteína B por medio de PCR en tiempo real como se describe en la Solicitud de los EE. UU. con N° de serie 10/712,795. Se evaluaron los lípidos séricos, incluyendo colesterol total, Colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos, por medio de análisis clínicos rutinarios, por ejemplo, usando un Olympus Clinical Analyzer (Olympus America Inc., Melville, NY). También se calcularon las proporciones de Colesterol LDL y colesterol HDL y de colesterol total y colesterol HDL. Los análisis de aminotransferasa de alanina de suero (ALT) y de aminotransferasa de aspartato de suero (AST), infiltrados inflamatorios en tejido y gránulos basofílicos en tejido facilitaron una evaluación de las toxicidades relacionadas con el tratamiento. La esteatosis hepática o acumulación de lípidos en el hígado, se evaluó por medio de un análisis histológico rutinario con tinte de aceite rojo O y medición de los triglicéridos del tejido del hígado usando un Triglyceride GPO Assay (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO).

Los resultados del intervalo de un mes del tratamiento a largo plazo se muestran en la Tabla 2 y se normalizaron para los animales tratados con salino para ARNm y para los valores de base de referencia no tratada

para los niveles de lípidos. Se midieron la concentración de partículas del colesterol total, Colesterol LDL, colesterol HDL, partícula LDL partícula concentración y los niveles de triglicéridos en suero por medio de un espectroscopio de resonancia magnética nuclear por Liposcience (Raleigh, NC). Además, la concentración de oligonucleótido intacto en hígado se midió por medio de electroforesis capilar en gel y se presenta como microgramos de oligonucleótido por gramo de tejido de hígado. Cada resultado representa la media de datos a partir de 4 animales (2 machos y 2 hembras). Cuando esté presente, «N.D.» indica «no determinado».

Tabla 2

Efectos de ISIS 301012 en monos Cynomolgus delgados tras 4 semanas de tratamiento						
		Administración intravenosa			Inyección subcutánea	
		2 mg/kg	4 mg/kg	12 mg/kg	3.5 mg/kg	20 mg/kg
Expresión de apolipoproteína B (% cambio de normalizado a salino)		<u>-45</u>	<u>-76</u>	<u>-96</u>	<u>N.D.</u>	<u>-94</u>
Concentración de oligonucleótido antisentido en hígado (mg/g)		<u>92</u>	<u>179</u>	<u>550</u>	<u>N.D.</u>	<u>855</u>
Parámetros lípidos (% cambio de normalizado a no tratado – valor de referencia base)	Salino	2 mg/kg	4 mg/kg	12 mg/kg	3.5 mg/kg	20 mg/kg
Colesterol total	<u>+ 1</u>	<u>-6</u>	<u>-2</u>	<u>-2</u>	<u>+5</u>	<u>-5</u>
Colesterol LDL	<u>+17</u>	<u>+ 15</u>	<u>+9</u>	<u>+3</u>	<u>-4</u>	<u>-16</u>
Colesterol HDL	<u>-11</u>	<u>-23</u>	<u>-15</u>	<u>-8</u>	<u>+ 13</u>	<u>+5</u>
LDL/HDL	<u>+62</u>	<u>+94</u>	<u>+38</u>	<u>+44</u>	<u>-15</u>	<u>-19</u>
Colesterol total/HDL	<u>+30</u>	<u>+44</u>	<u>+22</u>	<u>+21</u>	<u>-7</u>	<u>-10</u>
Triglicérido	<u>+37</u>	<u>+26</u>	<u>+32</u>	<u>+15</u>	<u>+1</u>	<u>-3</u>
Concentración de partícula LDL	<u>+15</u>	<u>+8</u>	<u>+8</u>	<u>-11</u>	<u>-14</u>	<u>-21</u>

Estos datos muestran que la expresión de apolipoproteína B en ISIS 301012 inhibida de forma dependiente de la dosis en una especie de primate y simultáneamente reducción de niveles de lípidos a dosis más altas de ISIS 301012. Además, estos resultados demuestran que ISIS 301012 se acumuló en el hígado de forma dependiente de la dosis.

Tras 13 semanas de tratamiento con una dosis intravenosa de 2 mg/kg de ISIS 301012 o una dosis subcutánea de 20 mg/kg de ISIS 301012, se midieron los niveles de concentración de partículas en suero de colesterol total, Colesterol LDL, colesterol HDL, LDL y de triglicéridos en suero por medio de espectroscopio de resonancia magnética nuclear de LipoScience, Inc. (Raleigh, NC). Estos datos se muestran en la Tabla 3 y se normalizan a los valores de referencia de base no tratada base. Cada resultado representa la media de los datos a partir de 4 animales (2 machos and 2 hembras).

Tabla 3

Efectos de ISIS 301012 en monos Cynomolgus delgados tras 13 semanas de tratamiento			
Parámetros lípidos, % cambiar valor de referencia de base normalizada a no tratada	Salino	2 mg/kg	20 mg/kg
Total colesterol	+ 11	+7	+ 11
Colesterol LDL	+36	+4	-3
Colesterol HDL	-8	+ 18	+5
LDL/HDL	+64	-6	-20
Colesterol total/HDL	+30	+5	-11
Triglicérido	+36	+5	+ 10
Concentración de partículas LDL	+31	-3	-7

20 Estos datos ilustran un descenso significativo del Colesterol LDL y de las proporciones de colesterol total/HDL y LDL/HDL tras 13 semanas de tratamiento con ISIS 301012. Además, los niveles de Colesterol HDL aumentaron de forma significativa.

25 No se observó esteatosis hepática, o acumulación de lípidos en el hígado, tras 4 semanas de tratamiento con las dosis indicadas. Las toxicidades esperadas relacionadas con la dosis se observaron a la dosis más alta de 12 y 20 mg/kg, incluyendo un aumento transitorio 1.2-1.3 en el tiempo de troboplastina parcial activada (APTT) durante las primeras 4 horas y gránulos basofílicos en el hígado y el riñón (como se analizó por medio del examen histológico rutinario de muestras de tejido). No se observaron cambios funcionales en el riñón.

30 En un experimento similar, monos *Cynomolgus* macho y hembra recibieron una dosis intravenosa de ISIS 301012 a 4 mg/kg, cada dos días la primera semana y cada 4 días posteriormente. Se sacrificaron grupos de animales tras la primera dosis y la cuarta dosis, así como 11, 15 y 23 días tras la cuarta y la dosis final. Se aisló el ARN del hígado y los niveles de ARNm en apolipoproteína B se evaluaron por medio de PCR de tiempo real como se describe en la solicitud de los EE. UU. con nº de serie 10/712,795. Los resultados de este experimento demostraron una reducción del 40 % en la expresión de ARNm en alipoproteína B tras una dosis intravenosa única de 4 mg/kg de ISIS 301012. Además, tras 4 dosis de ISIS 301012 a 4 mg/kg, se redujo el ARNm en alipoproteína B en aproximadamente un 85 % y un 50 %. La reducción de ARNm en alipoproteína B se mantuvo hasta 16 días tras el cese del tratamiento con ISIS 301012.

40 ISIS 326358 en monos *Cynomolgus* alimentados con alto nivel de grasa

45 En otra realización, se analizaron los efectos de la inhibición antisentido de apolipoproteína B en monos *Cynomolgus* alimentados con alto nivel de grasa. ISIS 326358 (GCCTCAGTCTGCTTTACACC; ID DE SECUENCIA Nº: 3) es un oligonucleótido y el equivalente de mono *Cynomolgus* de ISIS 301012. El oligonucleótido ISIS 326356 difiere de ISIS 301012 en las 2 posiciones de base nitrogenada. Como ISIS 301012, ISIS 326358 es un gapmer, que tiene una porción de hueco central de 10 2'-desoxinucleótidos, flanqueada por los dos lados (5' y 3') por porciones de ala de 5 2'-MOE nucleótidos. Todos los enlaces de internucleósido son fosforotioato, y todos los residuos de citidina son 5-metilcitidinas.

50 La actividad farmacológica de ISIS 326358 se caracterizó en monos *Cynomolgus* alimentados con una dieta de alto nivel de grasa (aproximadamente 17 % de manteca y aproximadamente 25 % de colesterol) durante 3 semanas antes del tratamiento con ISIS 326358, y a lo largo del estudio. ISIS 326358 se administró de forma subcutánea en dosis de 2,5, 5 o 17,5 mg/kg durante 5 semanas. Las dosis se suministraron en días alternos para las primeras 3 dosis (dosis de carga; 7,5, 12,5 o 37,5 mg/kg/semana) y dos veces por semana a continuación (dosis de mantenimiento; 5, 10 o 35 mg/kg/semana).

60 La dieta con alto nivel de grasa aumentó el colesterol en suero aproximadamente 400 mg/dL, en relación con el nivel de aproximadamente 150 mg/dL observado en los monos que recibieron una dieta estándar. Tras el tratamiento con ISIS 326358, Colesterol LDL, apolipoproteína B en hígado (ARNm y proteína), y colesterol total se redujeron significativamente tanto como un 70 %, 50 % y 50 %, respectivamente. Las reducciones del Colesterol LDL y colesterol total fueron dependientes de la dosis y del tiempo. No se observaron cambios significativos estadísticamente en la apolipoproteína B ni en las lipoproteínas en el grupo de control de salino, en relación con los valores previos a la dosis. No se observaron cambios en los niveles de transaminasas en el hígado ni de triglicéridos en el hígado en monos tratados con ISIS 326358.

Conjuntamente, estos datos demuestran que la inhibición antisentido de la apolipoproteína B usando ISIS 326358 en primates que reciben una dieta de alto nivel de grasa reduce la expresión de apolipoproteína B en hígado y disminuye de forma significativa el colesterol total en suero y el Colesterol LDL.

5 Ejemplo 3

Evaluación de ISIS 301012 en un Estudio Clínico de Fase I

10 Como se describe a continuación, se testó ISIS 301012 en un estudio de doble ciego, con control placebo, de Fase I y de escalamiento de dosis para el objeto de evaluar la seguridad y tolerancia de dosis simple y múltiples de ISIS 301012 administrada a humanos de forma intravenosa y de forma subcutánea. Además, estos estudios evaluaron el perfil farmacocinético de dosis sencilla y múltiples de ISIS 301012 administradas de forma intravenosa y de forma subcutánea; y también evaluaron la farmacodinámica de ISIS 301012 administrada de forma intravenosa y de forma subcutánea.

15 Para este Ejemplo, se proporcionó una solución de ISIS 301012 (250 mg/mL, 0,5 mL) en salino estéril, no conservado, tamponado contenido en viales de vidrio taponado de 2-mL. El medicamento del estudio se almacenó de forma segura a entre 2° C y 8°C y protegido de la luz. El placebo fue un salino estéril al 0,9 %.

20 Diseño del estudio

Los sujetos, de 18 a 65 años de edad con un colesterol total entre 200 y 300 mg/dL tras ayuno nocturno y un índice de masa corporal (IMC) de menos de 30 kg/m², se aleatorizaron en grupos de edad para recibir ISIS 301012 o placebo en una proporción de 3:1. Los grupos de edad de dosificación fueron los siguientes: Grupo de edad A, 50 mg ISIS 301012 o placebo; Grupo de edad B, 100 mg ISIS 301012 o placebo; Grupo de edad C, 200 mg ISIS 301012 o placebo; Grupo de edad D, 400 mg ISIS 301012 o placebo.

El estudio consistió en un componente de dosis única (SD) seguido de un componente de dosis múltiple (MD). En el componente de dosis única, cada sujeto recibió una dosis subcutánea del medicamento del estudio, seguido de un período de observación e 4 semanas. Los sujetos que completaron el componente de dosis única y el período de observación del estudio siguieron en el componente de dosis múltiple del estudio. Se reclutaron sujetos adicionales únicamente para el componente de dosis múltiple del estudio. El período de dosis múltiples se siguió con un período de evaluación post-tratamiento (PD).

35 Durante el componente de dosis múltiples, los sujetos del componente de dosis única del estudio siguieron recibiendo el medicamento del estudio (ISIS 301012 o placebo) del que se habían aleatorizado previamente. Durante la primera semana del período de dosis múltiples del tratamiento, los sujetos recibieron tres dosis intravenosas a los niveles de dosis de grupo de sus respectivos grupos de edad en días alternos seguidos de una dosis única semanal subcutánea durante tres semanas. Este régimen de dosificación tuvo como resultado concentraciones en tejido estimadas que fueron de aproximadamente entre un 70 y un 80 % de los niveles de estado estable.

45 El Día SD1 (día 1 del período de dosis única), se recogió sangre para un perfil lipídico (colesterol total, Colesterol LDL, colesterol HDL, Colesterol VLDL, apolipoproteína B, triglicérido, lipoproteína(a) y CRP de alta sensibilidad) tras un ayuno nocturno (por lo menos 12 horas). Estas mediciones representan las mediciones de referencia de base. El medicamento del estudio se administró vía inyección subcutánea (s.c.) con el extremo de la inyección designado como Tiempo 0 (t = cero). Las muestras de sangre para análisis farmacocinético (PK) se obtuvieron en los siguientes puntos temporales: 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8 y 12 horas tras la administración del medicamento del estudio. Se recogieron muestras de orina para análisis de PK tras un período de 24 horas, desde el Tiempo 0 (t = cero) el Día SD1 hasta el Día SD2. El SD4, se recogieron muestras de sangre para análisis de PK y análisis de perfil lipídico.

50 Los tratamientos del grupo de edad individual para el período de administración de dosis única se resumen en la Tabla 4. Los sujetos del grupo de placebo reciben el mismo volumen de inyección del Grupo de edad al que fueron asignados.

55

60

65

Tabla 4

Período de tratamiento de dosis única		
Dosis total	# Sujetos	Todas las inyecciones SQ a 250 mg/mL SD1
Placebo	7	De acuerdo con grupo de edad
50 mg	8	1 inyección, 0.2 mL
100 mg	8	1 inyección, 0.4 mL
200 mg	9	1 inyección, 0.8 mL
400 mg	4	2 inyecciones, 0.8 mL

Durante el componente de dosis múltiples, el medicamento del estudio se administró de forma intravenosa como infusión de 2 horas los días MD1, MD3 y MD5 de la Semana 1 y como inyección(s) subcutánea de un máximo de 200 mg por inyección los Días MD8, MD15 y MD22. Todos los sujetos tuvieron que ayunar por lo menos 12 horas antes de la muestra de sangre para el perfil lipídico en MD1, MD8, MD15, MD22, MD25, PD14, PD30 y, si fuese aplicable, los Días PD44, PD58, PD72 y PD86.

El Día MD1 (día 1 del período de dosis múltiples), el medicamento del estudio se administró vía una infusión intravenosa de 2 horas (i.v.) con el inicio de la infusión designado en Tiempo 0 (t = cero). Se obtuvieron muestras de sangre para su análisis farmacocinético (PK) 0,5, 1, 2, 2,25, 2,5, 3, 4, 6 y 8 horas tras el inicio de la infusión del medicamento del estudio. La muestra de PK de 2 horas se obtuvo justo antes del final de la infusión del medicamento del estudio. Además, se llevó a cabo una recogida de orina de 24 horas empezando en el Tiempo 0 (t = cero) para el análisis de PK.

Los Días MD3 y el Día MD5, el medicamento del estudio se administró por medio de infusión intravenosa y se obtuvieron muestras de sangre para análisis PK 5 minutos antes del inicio de la infusión del medicamento del estudio y 2 horas tras el inicio de la infusión medicamento del estudio.

Los Días MD2, MD4, MD6, se recogieron muestras de sangre para PK 24 horas tras el inicio de la infusión del medicamento del estudio.

Los Días MD8, MD15, el medicamento del estudio se administró por vía de una inyección subcutánea. Se obtuvieron muestras de sangre para análisis de PK y muestras de orina para su análisis.

El Día MD22, el medicamento del estudio se administró por medio de una inyección subcutánea. Se obtuvieron muestras de sangre para análisis por PK antes y a 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8 y 12 horas tras la administración del medicamento del estudio. Se obtuvo una muestra de orina para su análisis en un período de 24 horas, que comenzó en el momento de la dosificación el Día MD22 y terminó el Día MD23.

El Día MD23, se recogieron muestras de sangre para PK 24 horas tras la dosificación del medicamento del estudio el Día MD22.

El Día MD25, 3 días tras la dosis final el Día MD22, se obtuvieron muestras de sangre para análisis PK.

En la Tabla 5 se muestra un resumen del calendario de dosificación del período de dosis múltiples. Los grupos de 50 mg y 200 mg tenían cada uno de ellos un sujeto menos que durante el período de dosis única. Los sujetos del grupo de placebo reciben el mismo volumen de inyección que en el Grupo de edad al que estaban asignados.

Tabla 5

Período de tratamiento de dosis múltiples								
5			<u>Semana de carga- infusiones I.V. 2 horas</u>			<u>Dosificación una vez por semana – inyecciones SQ a 250 mg/mL</u>		
	<u>Dosis</u>	<u># Sujetos</u>	<u>MD1</u>	<u>MD3</u>	<u>MD5</u>	<u>MD8</u>	<u>Mod15</u>	<u>MD22</u>
10	<u>Placebo</u>	<u>7</u>	<u>N/A</u>	<u>N/A</u>	<u>N/A</u>	<u>De acuerdo con grupo de edad</u>		
	<u>50 mg</u>	<u>7</u>	<u>50 mg</u>	<u>50 mg</u>	<u>50 mg</u>	<u>1 iny. 0.2 mL</u>	<u>1 iny. 0.2 mL</u>	<u>1 iny. 0.2 mL</u>
	<u>100 mg</u>	<u>8</u>	<u>100 mg</u>	<u>100 mg</u>	<u>100 mg</u>	<u>1 iny. 0.4 mL</u>	<u>1 iny. 0.4 mL</u>	<u>1 iny. 0.4 mL</u>
	<u>200 mg</u>	<u>8</u>	<u>200 mg</u>	<u>200 mg</u>	<u>200 mg</u>	<u>1 iny. 0.8 mL</u>	<u>1 iny. 0.8 mL</u>	<u>1 iny. 0.8 mL</u>
15	<u>400 mg</u>	<u>2</u>	<u>400 mg</u>	<u>400 mg</u>	<u>400 mg</u>	<u>2 iny. 0.8 mL</u>	<u>2 iny. 0.8 mL</u>	<u>2 iny. 0.8 mL</u>

Durante el período de evaluación post-tratamiento, los Días PD14 (o PD39, 39 días desde MD1) y PD30 (o PD55, 55 días desde MD1) se recogieron muestras de sangre para el perfil lipídico y análisis de PK. Todos los sujetos que tenían niveles totales de colesterol en suero de menos o igual al 90 % de sus valores de base de referencia el PD30 siguieron un período de seguimiento ampliado. Las mediciones de perfil lipídico en ayunas se realizaron cada 2 semanas hasta PD86 (o PD111, 111 días tras MD1) o hasta que los niveles de colesterol total en suero volvieron a ser de más del 90 % de la base de referencia. Los Días PD44, PD58, PD72 y PD 86 (o PD69, PD83, PD97 y PD111, respectivamente), se recogieron muestras de sangre para su perfil lipídico y análisis de PK.

Análisis Farmacodinámico

Los efectos farmacodinámicos de ISIS 301012 se evaluaron comparando los niveles de parámetros lípidos al inicio del tratamiento con los que se obtuvieron tras dosis múltiples de ISIS 301012; esos datos se muestran en las siguientes tablas. Los datos se presentan como porcentaje del cambio medio a partir de la base de referencia, donde la base de referencia es la medición del parámetro lípido respectivo realizada el primer día de la primera dosis de medicamento del estudio administrado, que era o bien el primer día del período del tratamiento de dosis única (SD1) o el primer día del período de tratamiento de dosis múltiples tratamiento (MD1).

El colesterol total, el Colesterol LDL, el Colesterol HDL y los triglicéridos se midieron por medio de procedimientos clínicos rutinarios en MDS Pharma Services (Belfast, Irlanda). Los niveles de apolipoproteína B y lipoproteína(a) se midieron por medio de procedimientos de laboratorio rutinarios en MDS Pharma Services (Belfast, Irlanda). Los datos se presentan en las siguientes Tablas como cambio medio porcentual en relación con los valores de base de referencia de SD1 (Tablas 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 y 19) o MD1 (Tablas 7, 9, 11, 13, 15, 17 y 21). La media representa el promedio de datos a partir de 5 sujetos del grupo de edad de placebo, a partir de 3 sujetos del grupo de edad de 50 mg, a partir de 3 sujetos del grupo de edad de 100 mg, a partir de 6 a 7 sujetos del grupo de edad de 200 mg y a partir de 2 sujetos del grupo de edad de 400 mg.

El valor de base de referencia al que se normalizaron los datos se indica para cada Tabla. Los valores de base de referencia se establecieron al 100 % y los valores por encima o por debajo del 100 % indican un aumento o disminución, respectivamente, en el parámetro lípido medido. Los datos se presentan para mediciones de parámetros lipídicos realizadas durante los períodos de dosis múltiples, por ejemplo, MD8 indica una medición realizada 8 días tras la administración de la primera dosis durante los períodos de dosis múltiples. También se muestran datos a partir de mediciones de parámetros lipídicos realizadas durante el período de evaluación post-tratamiento, por ejemplo, una medición se realizó una medición del PD39 el día 14 del período de evaluación post-tratamiento, que es equivalente a 39 días tras la primera administración de la primera dosis durante el período de dosis múltiples. Cuando esté presente, «ND» indica que la medición concreta «no está determinada». Los análisis de otros biomarcadores de suero no revelaron ninguna tendencia clínica adversa, y tampoco hubo ningún cambio en el conteo de glóbulos blancos, conteo de plaquetas ni función renal. Tampoco se observó ninguna toxicidad tras la administración de ISIS 301012.

Colesterol LDL. Las mediciones de Colesterol LDL, que se indican en las Tablas 6 y 7, mostraron reducciones en esta lipoproteína en los grupos de edades de 100 mg, 200 mg y 400 mg a lo largo del período de dosis múltiples. Por ejemplo, en la Tabla 6, en MD25, los niveles de Colesterol LDL medios fueron del 73 %, 66 % y 60 % de los valores de la base de referencia en los grupos de edad de 100 mg, 200 mg y 400 mg, respectivamente. Los efectos se vieron en el grupo de edad de 400 mg, en el que los niveles de Colesterol LDL se redujeron tanto como en un 39 % (61 % de la base de referencia MD1 el día MD22) o un 45 % (55 % del valor de la base de referencia de SD1 el día MD15). Además, se observó una reducción del Colesterol LDL en el día PD83 en el grupo de edad de 100 mg, aproximadamente 2 meses tras la administración de la dosis final de ISIS 301012.

Tabla 6

Porcentaje medio de Colesterol LDL de la base de referencia (SD1)					
	Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
MD1	<u>99</u>	<u>120</u>	<u>89</u>	<u>83</u>	<u>91</u>
MD8	<u>99</u>	<u>99</u>	<u>75</u>	<u>83</u>	<u>79</u>
MD15	<u>100</u>	<u>106</u>	<u>63</u>	<u>68</u>	<u>61</u>
MD22	<u>94</u>	<u>109</u>	<u>69</u>	<u>65</u>	<u>55</u>
MD25	<u>92</u>	<u>108</u>	<u>73</u>	<u>66</u>	<u>60</u>
PD39	<u>87</u>	<u>ND</u>	<u>68</u>	<u>58</u>	<u>ND</u>
PD55	<u>96</u>	<u>95</u>	<u>69</u>	<u>58</u>	<u>ND</u>
PD83	<u>ND</u>	<u>ND</u>	<u>78</u>	<u>ND</u>	<u>ND</u>

Tabla 7

Porcentaje medio de Colesterol LDL de la base de referencia (MD1)					
	Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
MD8	<u>100</u>	<u>83</u>	<u>84</u>	<u>92</u>	<u>87</u>
MD15	<u>102</u>	<u>89</u>	<u>70</u>	<u>75</u>	<u>67</u>
MD22	<u>96</u>	<u>92</u>	<u>78</u>	<u>72</u>	<u>61</u>
MD25	<u>93</u>	<u>90</u>	<u>82</u>	<u>73</u>	<u>66</u>
PD39	<u>88</u>	<u>ND</u>	<u>76</u>	<u>64</u>	<u>ND</u>
PD55	<u>97</u>	<u>79</u>	<u>78</u>	<u>64</u>	<u>ND</u>
PD83	<u>ND</u>	<u>ND</u>	<u>87</u>	<u>ND</u>	<u>ND</u>

Apolipoproteína B. Las mediciones de apolipoproteína B en suero, que se muestran en las Tablas 8 y 9, revelaron una reducción dependiente de la dosis de esta apolipoproteína, concretamente en los grupos de edad de 100 mg, 200 mg y 400 mg. Las reducciones de la apolipoproteína B en suero se mantuvieron hasta el día PD111 en los grupos de edades de 100 mg y 200 mg, aproximadamente 3 meses tras la administración de la dosis final de ISIS 301012. Las reducciones llegaron a ser de hasta 56 % o 52 % (o 44 % del valor de base de referencia SD1 el día MD22 o 48 % del valor de base de referencia MD1 el día MD22, respectivamente) en el grupo de edad de 400 mg; se observó una reducción similar en el porcentaje medio en relación con la base de referencia SD1 el día PD83. Además, se también se observaron efectos prolongados en los grupos de edad de 100 mg y 200 mg, donde los niveles de apolipoproteína B en suero fueron de 90 % y 79 %, respectivamente, de los valores de base de referencia de SD1 el día PD111, aproximadamente 3 meses tras la administración de la dosis final de ISIS 301012.

Tabla 8

Porcentaje medio de Alipoproteína B de la base de referencia (SD1)					
	Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
MD1	<u>111</u>	<u>111</u>	<u>90</u>	<u>99</u>	<u>92</u>
MD8	<u>113</u>	<u>86</u>	<u>80</u>	<u>94</u>	<u>76</u>
MD15	<u>109</u>	<u>100</u>	<u>67</u>	<u>66</u>	<u>56</u>
MD22	<u>102</u>	<u>89</u>	<u>80</u>	<u>63</u>	<u>44</u>
MD25	<u>98</u>	<u>89</u>	<u>90</u>	<u>44</u>	<u>52</u>
PD39	<u>115</u>	<u>89</u>	<u>80</u>	<u>58</u>	<u>48</u>
PD55	<u>104</u>	<u>86</u>	<u>80</u>	<u>53</u>	<u>52</u>
PD69	<u>ND</u>	<u>ND</u>	<u>ND</u>	<u>61</u>	<u>52</u>
PD83	<u>ND</u>	<u>ND</u>	<u>90</u>	<u>69</u>	<u>56</u>
PD97	<u>ND</u>	<u>ND</u>	<u>90</u>	<u>72</u>	<u>ND</u>
PD111	<u>ND</u>	<u>ND</u>	<u>90</u>	<u>79</u>	<u>ND</u>

Tabla 9

Porcentaje medio de Apolipoproteína B de la base de referencia (MD1)					
	Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
MD8	<u>102</u>	<u>77</u>	<u>89</u>	<u>96</u>	<u>83</u>
MD15	<u>98</u>	<u>90</u>	<u>74</u>	<u>67</u>	<u>61</u>
MD22	<u>92</u>	<u>81</u>	<u>89</u>	<u>64</u>	<u>48</u>
MD25	<u>88</u>	<u>81</u>	<u>100</u>	<u>45</u>	<u>57</u>
PD39	<u>104</u>	<u>81</u>	<u>89</u>	<u>58</u>	<u>52</u>
PD55	<u>94</u>	<u>77</u>	<u>89</u>	<u>53</u>	<u>57</u>
PD69	<u>ND</u>	<u>62</u>	<u>ND</u>	<u>62</u>	<u>57</u>
PD83	<u>ND</u>	<u>70</u>	<u>100</u>	<u>70</u>	<u>61</u>
PD97	<u>ND</u>	<u>73</u>	<u>100</u>	<u>73</u>	<u>ND</u>
PD111	<u>ND</u>	<u>80</u>	<u>100</u>	<u>80</u>	<u>ND</u>

Colesterol total. El análisis del colesterol total reveló una reducción del cambio porcentual medio a partir de la base de referencia, dependiendo de si los datos se normalizaron a SD1 (Tabla 10) o MD1 (Tabla 11). Por ejemplo, en MD1, MD8, MD15, MD22 y MD25, el colesterol total medio en el grupo de edad de 200 mg se redujo al 97 %, 89 %, 74 %, 71 % y 76 % de los valores de base de referencia SD1. Además, estos efectos se mantuvieron tras el cese de la dosificación en MD 22. Por ejemplo, en el grupo de edad de 200 mg, el colesterol total medio fue del 88 % de los valores de base de referencia de SD1 en PD111, aproximadamente 3 meses tras la administración de la dosis final en ISIS 301012.

Tabla 10

Porcentaje medio de colesterol total de la base de referencia (SD1)					
	Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
MD1	<u>103</u>	<u>113</u>	<u>87</u>	<u>97</u>	<u>88</u>
MD8	<u>103</u>	<u>93</u>	<u>88</u>	<u>89</u>	<u>79</u>

Porcentaje medio de colesterol total de la base de referencia (SD1)					
	Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
MD15	<u>104</u>	<u>96</u>	<u>75</u>	<u>74</u>	<u>63</u>
MD22	<u>99</u>	<u>103</u>	<u>76</u>	<u>71</u>	<u>60</u>
MD25	<u>98</u>	<u>97</u>	<u>89</u>	<u>76</u>	<u>63</u>
PD39	<u>109</u>	<u>100</u>	<u>85</u>	<u>70</u>	<u>61</u>
PD55	<u>114</u>	<u>105</u>	<u>90</u>	<u>74</u>	<u>68</u>
PD69	<u>ND</u>	<u>ND</u>	<u>84</u>	<u>69</u>	<u>62</u>
PD83	<u>ND</u>	<u>ND</u>	<u>95</u>	<u>78</u>	<u>ND</u>
PD97	<u>ND</u>	<u>ND</u>	<u>96</u>	<u>78</u>	<u>ND</u>
PD111	<u>ND</u>	<u>ND</u>	<u>105</u>	<u>88</u>	<u>ND</u>

Tabla 11

Porcentaje medio de colesterol total de la base de referencia (MD1)					
	Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
MD8	<u>101</u>	<u>83</u>	<u>101</u>	<u>91</u>	<u>90</u>
MD15	<u>102</u>	<u>85</u>	<u>86</u>	<u>76</u>	<u>72</u>
MD22	<u>97</u>	<u>91</u>	<u>88</u>	<u>73</u>	<u>68</u>
MD25	<u>96</u>	<u>86</u>	<u>102</u>	<u>78</u>	<u>72</u>
PD39	<u>106</u>	<u>89</u>	<u>98</u>	<u>72</u>	<u>69</u>
PD55	<u>111</u>	<u>93</u>	<u>103</u>	<u>75</u>	<u>78</u>
PD69	<u>ND</u>	<u>ND</u>	<u>97</u>	<u>71</u>	<u>70</u>
PD83	<u>ND</u>	<u>ND</u>	<u>109</u>	<u>80</u>	<u>ND</u>
PD97	<u>ND</u>	<u>ND</u>	<u>110</u>	<u>80</u>	<u>ND</u>
PD111	<u>ND</u>	<u>ND</u>	<u>120</u>	<u>91</u>	<u>ND</u>

Colesterol HDL. Como se muestra en las Tablas 12 y 13, estos datos revelan algunos cambios en Colesterol HDL en el grupo de edad de 400 mg. De todas formas, en los grupos de edades de 50, 100 y 200 mg, los cambios de Colesterol HDL no son significativos. Los niveles de Colesterol HDL aumentaron en el grupo de edad de 100 mg, en relación con la base de referencia del día MD1.

Tabla 12

Porcentaje medio de colesterol HDL de la base de referencia (SD1)					
	Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
MD1	<u>101</u>	<u>102</u>	<u>92</u>	<u>102</u>	<u>87</u>
MD8	<u>94</u>	<u>78</u>	<u>102</u>	<u>91</u>	<u>71</u>
MD15	<u>95</u>	<u>92</u>	<u>91</u>	<u>96</u>	<u>67</u>
MD22	<u>103</u>	<u>99</u>	<u>102</u>	<u>104</u>	<u>87</u>
MD25	<u>103</u>	<u>100</u>	<u>109</u>	<u>102</u>	<u>94</u>
PD39	<u>103</u>	<u>ND</u>	<u>99</u>	<u>102</u>	<u>ND</u>
PD55	<u>99</u>	<u>98</u>	<u>101</u>	<u>106</u>	<u>ND</u>

Tabla 13

Porcentaje medio de colesterol HDL de la base de referencia (MD1)					
	Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
MD8	<u>93</u>	<u>76</u>	<u>110</u>	<u>89</u>	<u>82</u>
MD15	<u>94</u>	<u>90</u>	<u>98</u>	<u>94</u>	<u>77</u>
MD22	<u>102</u>	<u>96</u>	<u>110</u>	<u>102</u>	<u>100</u>
MD25	<u>102</u>	<u>98</u>	<u>118</u>	<u>100</u>	<u>108</u>
PD39	<u>114</u>	<u>ND</u>	<u>108</u>	<u>99</u>	<u>ND</u>
PD55	<u>98</u>	<u>96</u>	<u>109</u>	<u>104</u>	<u>ND</u>

Triglicéridos. Los niveles de triglicéridos, que se muestran en las Tablas 14 y 15, se redujeron con la administración de ISIS 301012 en los grupos de edad de 100 mg, 200 mg y 400 mg. Como se muestra en la Tabla 14, en los grupos de edad de 100 mg y 200 mg, se obtuvo la reducción de triglicéridos en MD8 y MD15, respectivamente, y se mantuvieron hasta el día PD55, aproximadamente 1 mes tras la administración de la dosis final de ISIS 301012.

Tabla 14

Porcentaje medio de triglicéridos de la base de referencia (SD1)					
	Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
MD1	<u>148</u>	<u>100</u>	<u>110</u>	<u>121</u>	<u>103</u>
MD8	<u>153</u>	<u>180</u>	<u>81</u>	<u>107</u>	<u>105</u>
MD15	<u>157</u>	<u>103</u>	<u>91</u>	<u>94</u>	<u>87</u>
MD22	<u>122</u>	<u>89</u>	<u>87</u>	<u>90</u>	<u>91</u>
MD25	<u>109</u>	<u>100</u>	<u>83</u>	<u>91</u>	<u>64</u>
PD39	<u>129</u>	<u>ND</u>	<u>70</u>	<u>83</u>	<u>ND</u>
PD55	<u>96</u>	<u>115</u>	<u>92</u>	<u>66</u>	<u>ND</u>

Tabla 15

Porcentaje medio de triglicéridos de la base de referencia (MD1)					
	Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
MD8	<u>103</u>	<u>180</u>	<u>73</u>	<u>89</u>	<u>102</u>
MD15	<u>106</u>	<u>103</u>	<u>82</u>	<u>78</u>	<u>85</u>
MD22	<u>82</u>	<u>89</u>	<u>79</u>	<u>75</u>	<u>89</u>
MD25	<u>74</u>	<u>100</u>	<u>75</u>	<u>75</u>	<u>62</u>
PD39	<u>87</u>	<u>ND</u>	<u>64</u>	<u>69</u>	<u>ND</u>
PD55	<u>65</u>	<u>115</u>	<u>83</u>	<u>55</u>	<u>ND</u>

Lipoproteínas(a). Los niveles en suero de lipoproteínas(a), que se muestran en las Tablas 16 y 17, se redujeron tras el tratamiento con ISIS 301012. Por ejemplo, en el grupo de edad de 400 mg, se redujo la lipoproteína(a) durante el período de dosis múltiples a un 71 %, 83 %, 76 % y 84 % de la base de referencia de SD1 o un 66 %, 85 %, 70 % y 72 % de la base de referencia de MD1 los días MD8, MD15, MD22 y MD25, respectivamente. Las reducciones de aproximadamente el 12 % al 15 % (normalizadas a la base de referencia SD1 o MD1) se mantuvieron hasta el día PD55 en los grupos de edad de 100 mg y 200 mg, aproximadamente un mes tras la administración de la dosis final de ISIS 301012.

Tabla 16

Porcentaje medio de Lipoproteína(a) de la base de referencia (SD1)					
	Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
MD1	<u>104</u>	<u>130</u>	<u>99</u>	<u>97</u>	<u>108</u>
MD8	<u>93</u>	<u>99</u>	<u>107</u>	<u>109</u>	<u>71</u>
MD15	<u>100</u>	<u>103</u>	<u>84</u>	<u>89</u>	<u>93</u>
MD22	<u>104</u>	<u>95</u>	<u>75</u>	<u>82</u>	<u>76</u>
MD25	<u>111</u>	<u>109</u>	<u>90</u>	<u>84</u>	<u>78</u>
PD39	<u>140</u>	<u>ND</u>	<u>93</u>	<u>88</u>	<u>ND</u>
PD55	<u>122</u>	<u>97</u>	<u>88</u>	<u>85</u>	<u>ND</u>

Tabla 17

Porcentaje medio de Lipoproteína(a) de la base de referencia (MD1)					
	Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
MD8	<u>89</u>	<u>76</u>	<u>108</u>	<u>112</u>	<u>66</u>
MD15	<u>96</u>	<u>79</u>	<u>84</u>	<u>91</u>	<u>85</u>
MD22	<u>100</u>	<u>74</u>	<u>75</u>	<u>84</u>	<u>70</u>
MD25	<u>106</u>	<u>84</u>	<u>91</u>	<u>86</u>	<u>72</u>
PD39	<u>134</u>	<u>ND</u>	<u>94</u>	<u>91</u>	<u>ND</u>
PD55	<u>118</u>	<u>75</u>	<u>88</u>	<u>87</u>	<u>ND</u>

Proporción colesterol total:HDL. Como se muestra en la Tabla 18, se calcularon las proporciones de colesterol total y Colesterol HDL, revelando una mejora en estas relaciones, que es un efecto deseable clínicamente. Se observó una reducción de las proporciones relativas a los valores de la base de referencia, por ejemplo, en el grupo de edad de 200 mg, empezando el MD8 y hasta el PD55. También se observaron mejoras en la proporción de colesterol total y Colesterol HDL en los grupos de edad de 100 mg y 400 mg.

Tabla 18

Proporción Colesterol total:HDL, porcentaje medio de la Base de referencia (SD1)					
	Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
MD8	<u>109</u>	<u>123</u>	<u>91</u>	<u>97</u>	<u>106</u>
MD15	<u>112</u>	<u>101</u>	<u>86</u>	<u>80</u>	<u>91</u>
MD22	<u>100</u>	<u>93</u>	<u>87</u>	<u>74</u>	<u>63</u>
MD25	<u>95</u>	<u>91</u>	<u>85</u>	<u>75</u>	<u>64</u>
PD39	<u>95</u>	<u>ND</u>	<u>91</u>	<u>69</u>	<u>ND</u>
PD55	<u>108</u>	<u>97</u>	<u>90</u>	<u>68</u>	<u>ND</u>

Colesterol LDL frente a Colesterol HDL. Como se muestra en la Tabla 19, la reducción clínicamente deseable de la proporción LDL:HDL se observó en los grupos de edad de 100 mg, 200 mg y 400 mg durante el período de tratamiento de dosis múltiples. Estas reducciones se mantuvieron hasta el día PD55 en los grupos de edad de 100 mg y 200 mg, en cuyo día las proporciones fueron del 68 % y el 55 %, respectivamente, de los valores de la base de referencia de SD1.

Tabla 19

Porcentaje medio de Proporción LDL: HDL de la base de referencia (SD1)					
	Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
MD8	<u>102</u>	<u>130</u>	<u>74</u>	<u>88</u>	<u>100</u>
MD15	<u>109</u>	<u>116</u>	<u>68</u>	<u>68</u>	<u>82</u>
MD22	<u>95</u>	<u>103</u>	<u>70</u>	<u>62</u>	<u>54</u>
MD25	<u>88</u>	<u>101</u>	<u>67</u>	<u>63</u>	<u>55</u>
PD39	<u>81</u>	<u>ND</u>	<u>69</u>	<u>55</u>	<u>ND</u>
PD55	<u>93</u>	<u>97</u>	<u>68</u>	<u>55</u>	<u>ND</u>

Colesterol VLDL. Como se muestra en las Tablas 20 y 21, se mostró que los niveles de Colesterol VLDL se redujeron en todos los grupos de edad en relación con la base de referencia del día MD1 y en los grupos de edad de 100 mg, 200 mg y 400 mg en relación con la base de referencia del día SD1. Por ejemplo, el día MD25, los niveles de Colesterol VLDL niveles del grupo de edad de 200 mg se redujeron en un 63 % de la base de referencia de MD1, y estos efectos se mantuvieron hasta el día del estudio PD55, en cuyo momento los niveles de Colesterol VLDL fueron del 49 % de la base de referencia del día MD1. Se observaron reducciones de sostenidas en el tiempo de Colesterol VLDL hasta PD55 en los grupos de edad de 100 y 200 mg, normalizados a la base de referencia de los días SD1 o MD1.

Tabla 20

Porcentaje medio de colesterol VLDL de la base de referencia (SD1)					
	Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
MD1	<u>144</u>	<u>125</u>	<u>106</u>	<u>122</u>	<u>84</u>
MD8	<u>149</u>	<u>222</u>	<u>79</u>	<u>101</u>	<u>88</u>
MD15	<u>153</u>	<u>118</u>	<u>90</u>	<u>87</u>	<u>62</u>
MD22	<u>122</u>	<u>103</u>	<u>91</u>	<u>83</u>	<u>70</u>
MD25	<u>106</u>	<u>121</u>	<u>87</u>	<u>77</u>	<u>44</u>
PD39	<u>126</u>	<u>ND</u>	<u>83</u>	<u>77</u>	<u>ND</u>
PD55	<u>87</u>	<u>127</u>	<u>86</u>	<u>60</u>	<u>ND</u>

Tabla 21

Porcentaje medio de Colesterol VLDL de la base de referencia (MD1)					
	Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
MD8	<u>104</u>	<u>178</u>	<u>74</u>	<u>83</u>	<u>106</u>
MD15	<u>107</u>	<u>95</u>	<u>85</u>	<u>71</u>	<u>74</u>
MD22	<u>85</u>	<u>82</u>	<u>86</u>	<u>68</u>	<u>83</u>
MD25	<u>74</u>	<u>97</u>	<u>82</u>	<u>63</u>	<u>52</u>
PD39	<u>88</u>	<u>ND</u>	<u>78</u>	<u>63</u>	<u>ND</u>
PD55	<u>60</u>	<u>102</u>	<u>81</u>	<u>49</u>	<u>ND</u>

Efectos farmacodinámicos con análisis estadístico

En las Tablas entre la 22 y la 43 hay resúmenes de los parámetros lípidos que se evalúan en 7 sujetos que se reciben en el placebo y 8, 8, 9 y 4 sujetos que recibieron 50 mg, 100 mg, 200 mg y 400 mg de ISIS 301012, respectivamente. En las tablas de resumen están los niveles medios de cada parámetro lipídico, por ejemplo, Colesterol LDL mg/dL, de grupo de edad por dosis. En la segunda tabla se muestra para cada parámetro lipídico la tabla de cambio porcentual y representa el cambio porcentual a partir de la base de referencia para cada grupo de edad, por ejemplo, el cambio medio porcentual a MD25 en relación con la base de referencia. «Día del estudio» indica el día del estudio en el que se midió el parámetro lipídico, por ejemplo, el Colesterol LDL. La medición de «base de referencia» es el nivel del parámetro lipídico, por ejemplo, Colesterol LDL, antes de la dosis inicial de ISIS 301012 el día del estudio SD1. Si no estuviese disponible una medición a partir de SD1, se usó una medición de MD 1 en su lugar. «MD» indica una medición realizada durante el período de dosis múltiples, por ejemplo, MD15 es el día 15 del período de dosis múltiples. El período de dosis múltiples fue de 25 días de duración, por lo que la medición de MD25 es a partir de una muestra tomada el día de la dosis final del medicamento del estudio. «PD» es una medición obtenida durante el período de evaluación post-tratamiento. Por ejemplo, PD39 es una medición obtenida 14 días tras la dosis final, que es equivalente a 39 días tras la primera dosis del período de dosis múltiples. «N» indica el número de muestras utilizadas para el cálculo de los niveles medios y medianos; N para mediciones realizadas durante los períodos de MD o PD podría ser menos que N en la base de referencia. «Std» es la desviación estándar. Los valores P se aplican a la diferencia entre medias en grupos de dosificación y medias en el grupo de placebo y se determinaron utilizando la prueba de suma de clasificación Wilcoxon. «NC» indica un nivel de parámetro lipídico o valor P que no se ha calculado.

Colesterol LDL. La Tabla 22 contiene el resumen del nivel de Colesterol LDL, en la que los niveles se muestran en mg/dL. Los cambios porcentuales medio y mediano en Colesterol LDL, en relación con los valores de base de referencia, se presentan en la Tabla 23. Se observaron reducciones prolongadas y dependientes de la dosis en los niveles de Colesterol LDL en suero. La reducción del porcentaje máximo de Colesterol LDL fue de aproximadamente un 35 % para el grupo de 200 mg y de aproximadamente un 48 % para el grupo de 400 mg (Tabla 23). La reducción de Colesterol LDL se mantuvo, permaneciendo por debajo de la base de referencia durante 90 días en el 50 % de los sujetos del grupo de 200 mg.

Tabla 22

Resumen del nivel de colesterol LDL, mg/dL						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
Base de referencia	N	7	8	8	9	4
	Media	131	126	131	123	133
	Mediana	123	118	136	121	130
	Std	27	24	24	16	23
	Min - Max	95 - 171	100 - 173	91 - 160	103- 153	109 - 164
	Valor P		0.7789	1	0.6597	0.7879
MD8	N	7	8	8	8	2
	Media	126	118	119	105	105
	Mediana	121	116	111	102	105
	Std	19	17	25	14	14
	Min - Max	107 - 160	104- 155	94 - 164	88 - 126	95-115
	Valor P		0.197	0.414	0.0401	0.2222
MD15	N	7	8	8	8	2
	Media	132	124	101	85	82
	Mediana	116	121	99	86	82
	Std	29	20	29	14	21
	Min - Max	109 - 175	99 - 166	59 - 151	67 - 107	67 - 96
	Valor P		0.9302	0.0774	0.0003	0.0556

(sigue)

Resumen del nivel de colesterol LDL, mg/dL						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
MD22	N	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>8</u>	<u>8</u>	<u>2</u>
	Media	<u>124</u>	<u>125</u>	<u>102</u>	<u>82</u>	<u>74</u>
	Mediana	<u>112</u>	<u>125</u>	<u>98</u>	<u>85</u>	<u>74</u>
	Std	<u>29</u>	<u>15</u>	<u>20</u>	<u>11</u>	<u>5</u>
	Min - Max	<u>93 - 167</u>	<u>96 - 149</u>	<u>79 - 144</u>	<u>58 - 92</u>	<u>70-77</u>
	Valor P		<u>0.4443</u>	<u>0.0881</u>	<u>0.0003</u>	<u>0.0556</u>
MD25	N	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>8</u>	<u>8</u>	<u>2</u>
	Media	<u>122</u>	<u>128</u>	<u>105</u>	<u>83</u>	<u>80</u>
	Mediana	<u>115</u>	<u>121</u>	<u>102</u>	<u>86</u>	<u>80</u>
	Std	<u>32</u>	<u>16</u>	<u>16</u>	<u>13</u>	<u>6</u>
	Min - Max	<u>76 - 170</u>	<u>117- 163</u>	<u>84 - 139</u>	<u>54 - 95</u>	<u>76-84</u>
	Valor P		<u>0.143</u>	<u>0.128</u>	<u>0.0126</u>	<u>0.1389</u>
PD39	N	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>8</u>	<u>8</u>	<u>2</u>
	Media	<u>128</u>	<u>119</u>	<u>106</u>	<u>77</u>	<u>79</u>
	Mediana	<u>118</u>	<u>115</u>	<u>98</u>	<u>81</u>	<u>79</u>
	Std	<u>22</u>	<u>17</u>	<u>24</u>	<u>18</u>	<u>1</u>
	Min - Max	<u>107 - 160</u>	<u>103 - 155</u>	<u>90 - 158</u>	<u>51 - 107</u>	<u>78-80</u>
	Valor P		<u>0.4797</u>	<u>0.0362</u>	<u>0.0005</u>	<u>0.0556</u>
PD55	N	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>8</u>	<u>8</u>	<u>2</u>
	Media	<u>127</u>	<u>117</u>	<u>103</u>	<u>79</u>	<u>85</u>
	Mediana	<u>120</u>	<u>114</u>	<u>96</u>	<u>82</u>	<u>85</u>
	Std	<u>25</u>	<u>16</u>	<u>25</u>	<u>17</u>	<u>13</u>
	Min - Max	<u>103 - 179</u>	<u>100- 151</u>	<u>72 - 154</u>	<u>59 - 114</u>	<u>76 - 94</u>
	Valor P		<u>0.3357</u>	<u>0.0376</u>	<u>0.0009</u>	<u>0.0556</u>
PD69	N	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>5</u>	<u>7</u>	<u>2</u>
	Medianaa	<u>127</u>	<u>111</u>	<u>106</u>	<u>85</u>	<u>84</u>
	Mediana	<u>127</u>	<u>111</u>	<u>105</u>	<u>87</u>	<u>84</u>
	Std	<u>24</u>	<u>25</u>	<u>23</u>	<u>7</u>	<u>7</u>
	Min - Max	<u>110 - 144</u>	<u>93 - 128</u>	<u>81-141</u>	<u>73-93</u>	<u>79-89</u>
	Valor P		<u>0.6667</u>	<u>0.381</u>	<u>0.0278</u>	<u>0.3333</u>
PD83	N	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>2</u>
	Media	<u>144</u>	<u>115</u>	<u>108</u>	<u>92</u>	<u>99</u>
	Mediana	<u>144</u>	<u>111</u>	<u>106</u>	<u>92</u>	<u>99</u>
	Std	<u>40</u>	<u>25</u>	<u>23</u>	<u>12</u>	<u>2</u>
	Min - Max	<u>116 - 172</u>	<u>92 - 141</u>	<u>73 - 150</u>	<u>72 - 115</u>	<u>97 - 100</u>
	Valor P		<u>0.4</u>	<u>0.2222</u>	<u>0.0444</u>	<u>0.3333</u>

(sigue)

Resumen del nivel de colesterol LDL, mg/dL						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
PD97	N	0	2	5	8	0
	Media	NC	114	111	95	NC
	Mediana	NC	114	116	95	NC
	Std	NC	21	36	10	NC
	Min - Max	NC	99 - 128	65 - 160	75 - 109	NC
PD111	N	0	1	2	6	0
	Media	NC	90	121	101	NC
	Mediana	NC	90	121	100	NC
	Std	NC	NC	13	11	NC
	Min - Max	NC		112 - 130	85 - 119	NC

Tabla 23

Resumen del nivel de colesterol LDL, % cambio a partir de la Base de referencia						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
MD8	N	7	7	8	8	2
	Media	-2	-8	-8	-14	-27
	Mediana	1	-8	-14	-14	-27
	Std	16	7	15	10	5
	Min - Max	-20 - 27	-19 - 2	-23 - 20	-27 - 3	-30 - -23
	Valor P		0.6200	0.3357	0.1893	0.0556
MD15	N	7	8	8	8	2
	Media	1	-0.2	-23	-29	-44
	Mediana	4	-3	-24	-26	-44
	Std	11	13	19	17	3
	Min - Max	-19 - 16	-14 - 29	-46 - 9	-50 - -7	-46 - -43
	Valor P		0.5358	0.0205	0.0022	0.0556
MD22	N	7	8	8	8	2
	Media	-5	1	-21	-32	-48
	Mediana	-2	-2	-23	-28	-48
	Std	12	15	12	15	7
	Min - Max	-31 - 7	-14 - 25	-33 - 0.0	-52 - -11	-53 - -44
	Valor P		0.8665	0.0289	0.0037	0.0556

(sigue)

Resumen del nivel de Colesterol LDL, % cambio a partir de la Base de referencia						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
MD25	N	7	8	8	8	2
	Media	-6	3	-19	-31	-44
	Mediana	-4	1	-20	-26	-44
	Std	19	16	11	16	7
	Min - Max	-43 - 21	-15 - 37	-32 - 2	-55 - -12	-49 - -39
	Valor P		0.6126	0.0939	0.0093	0.1111
PD39	N	7	8	8	8	2
	Media	-1	-4	-19	-35	-44
	Mediana	-3	-8	-18	-35	-44
	Std	13	16	14	19	10
	Min - Max	-19 - 20	-21 - 30	-36 - -1	-67 - -7	-51 - -37
	Valor P		0.6126	0.0721	0.0022	0.0556
PD55	N	7	8	8	8	2
	Media	-1	-6	-20	-34	-41
	Mediana	5	-7	-23	-37	-41
	Std	15	8	17	19	3
	Min - Max	-18 - 21	-15 - 9	-40 - 10	-58 - -1	-43 - -39
	Valor P		0.8665	0.0939	0.0022	0.0556
PD69	N	2	2	5	7	2
	Media	4	-13	-18	-29	-41
	Mediana	4	-13	-17	-24	-41
	Std	18	14	9	12	7
	Min - Max	-8 - 17	-23 - -3	-33 - -11	-48 - -16	-46 - -36
	Valor P		0.6667	0.0952	0.0556	0.3333
PD83	N	2	3	7	8	2
	Media	-1	-1	-19	-24	-30
	Mediana	-1	-4	-20	-18	-30
	Std	3	16	8	15	12
	Min - Max	-3 - 0.6	-15 - 17	-26 - -6	-45 - -6	-39 - -22
	Valor P		0.8000	0.0556	0.0444	0.3333
PD97	N	0	2	5	8	0
	Media	NC	2	-15	-21	NC
	Mediana	NC	2	-18	-16	NC
	Std	NC	14	11	13	NC
	Min - Max	NC	-8 - 11	-29 - 0	-46 - -11	NC
	Valor P	0	1	2	6	0

(sigue)

Resumen de nivel de Colesterol LDL, % cambio a partir de Base de referencia						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
PD111	N	NC	-17	7	-19	NC
	Media	NC	-17	7	-19	NC
	Mediana	NC	0	23	8	NC
	Std	NC	-17 - -17	-9 - 23	-30 - -6	NC
	Min - Max	7	7	8	8	2
	Valor P	-2	-8	-8	-14	-27

Apolipoproteína B. En las Tablas 24 y 25 se muestran los niveles medio de apolipoproteína B en suero por grupo de edad y porcentaje medio de la base de referencia por grupo de edad, respectivamente. La administración de ISIS 301012 tuvo como resultado una reducción de los niveles de apolipoproteína B en suero dependiente de la dosis y prolongada. El grupo de dosificación de 200 mg mostró una reducción máxima del 50 %, en relación con la base de referencia (Tabla 25), en MD25, 72 horas tras la dosis final. Los niveles reducidos de apolipoproteína B permanecieron por debajo de la base de referencia 90 días tras el tratamiento en el 75 % de los sujetos de 200 mg. Debido al efecto prolongado de ISIS 301012, los niveles de apolipoproteína B en suero se midieron en PD125 y PD139 para 2 sujetos y 1 sujeto, respectivamente. El Día PD125, los niveles medio y mediano de apolipoproteína B en suero para 2 sujetos del grupo de edad de 200 mg fueron de 90 mg/dL (std = 28), lo que representa un cambio del -17 % en relación con la base de referencia (std = 12). El Día PD139, la apolipoproteína B total en suero en 1 sujeto fue de 86 mg/dL, lo que representa un cambio del -28 % en relación con la base de referencia.

Tabla 24

Resumen de nivel de Apolipoproteína B, mg/dL						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
Base de referencia	N	7	8	8	9	4
	Media	102	101	105	101	113
	Mediana	93	101	99	98	110
	Std	22	20	22	17	27
	Min – Max	84 - 147	77 - 142	68 - 141	76 - 133	86 - 145
	Valor P		0.9312	0.2671	0.4684	0.4939
MD8	N	7	8	8	8	2
	Media	107	86	95	93	90
	Mediana	105	83	83	89	90
	Std	18	24	24	15	21
	Min – Max	86 - 132	56 - 136	75 - 142	76 - 117	75 - 105
	Valor P		0.058	0.1807	0.152	0.3889
MD15	N	7	8	8	8	3
	Media	103	94	78	67	70
	Mediana	94	89	71	69	70
	Std	28	20	21	13	16
	Min – Max	68 - 143	72 - 138	57 - 122	47 - 84	54 - 86
	Valor P		0.2939	0.0323	0.0034	0.0583
MD22	N	7	8	8	8	2
	Media	99	91	82	66	56

(sigue)

Resumen del nivel de Apolipoproteína B, mg/dL						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
	Mediana	93	89	77	70	56
	Std	23	16	20	11	6
	Min - Max	76 - 143	65 - 118	63 - 124	41 - 76	52 - 60
	Valor P		0.6943	0.113	0.0005	0.0556
MD25	N	7	8	8	8	2
	Media	94	87	87	50	66
	Mediana	95	84	87	51	66
	Std	22	10	18	16	6
	Min – Max	67 - 123	74- 106	61- 122	21 - 73	61 - 70
	Valor P		0.4634	0.5358	0.0012	0.1111
PD39	N	7	8	8	8	2
	Media	102	86	81	61	59
	Mediana	101	82	79	62	59
	Std	19	12	23	13	4
	Min – Max	66 - 120	78 - 113	51- 126	43 - 81	56 - 61
	Valor P		0.0503	0.0774	0.002	0.0556
PD55	N	7	8	8	8	2
	Media	86	86	76	57	62
	Mediana	95	81	72	58	62
	Std	21	19	25	9	8
	Min – Max	44 - 100	59 - 113	53- 131	41 - 72	56 - 67
	Valor P		0.7573	0.2319	0.0166	0.2222
PD69	N	3	5	5	7	2
	Media	109	90	74	62	64
	Mediana	112	86	75	61	64
	Std	20	26	24	7	10
	Min – Max	88 - 127	70 - 133	39- 106	50 - 70	57 - 71
	Valor P		0.2857	0.0714	0.0083	0.2
PD83	N	2	4	7	8	2
	Media	120	96	72	67	70
	Mediana	120	88	76	68	70
	Std	28	25	28	11	10
	Min – Max	100 - 139	76 - 131	30- 104	47 - 85	63 - 77
	Valor P		0.2667	0.1111	0.0444	0.3333
PD97	N	0	2	4	8	1
	Media	NC	96	90	72	81
	Mediana	NC	96	88	74	81

(sigue)

Resumen de Apolipoproteína B, mg/dL						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
	Std	NC	8	42	12	NC
	Min - Max	NC	90-101	45- 139	56 - 85	81 – 81
PD111	N	0	1	3	6	2
	Media	NC	76	81	77	95
	Mediana	NC	76	87	74	95
	Std	NC	NC	14	14	21
	Min - Max	NC	76 - 76	65 - 90	66- 105	80- 110

Tabla 25

Apolipoproteína B, % cambio a partir de la Base de referencia						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
MD8	N	7	8	8	8	2
	Media	7	-14	-9	-8	-24
	Mediana	11	-13	-11	-7	-24
	Std	12	22	14	12	5
	Min - Max	-10 - 24	-46 - 17	-24 - 19	-27 - 10	-28 - -21
	Valor P		0.0721	0.0401	0.0401	0.0556
MD15	N	7	8	8	8	3
	Media	1	-6	-25	-32	-43
	Mediana	1	-4	-28	-32	-43
	Std	14	14	13	18	2
	Min - Max	-24 - 21	-27 - 14	-41 - -2	-61 - -14	-44 - -41
	Valor P		0.3969	0.0059	0.0022	0.0167
MD22	N	7	8	8	8	2
	Media	-3	-9	-22	-34	-52
	Mediana	0	-10	-20	-33	-52
	Std	10	11	11	16	9
	Min - Max	-16 - 10	-23 - 7	-43 - -7	-56 - -11	-59 - -45
	Valor P		0.1893	0.0037	0.0012	0.0556
MD25	N	7	8	8	8	2
	Media	-7	-13	-16	-50	-44
	Mediana	-3	-11	-12	-50	-44
	Std	16	12	13	17	11
	Min - Max			-37 - 3	-78 - -26	-52 - -36
	Valor P		0.4634	0.281	0.0006	0.0556
PD39	N	7	8	8	8	2

(sigue)

Apolipoproteína B, % cambio a partir de la Base de referencia						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
	Media	2	-14	-22	-39	-50
	Mediana	4	-16	-19	-37	-50
	Std	21	9	15	18	12
	Min - Max	-26 - 37	-26 - 3	-57 - -10	-61 - -17	-58 - -41
	Valor P		0.0939	0.0541	0.0059	0.0556
PD55	N	7	8	8	8	2
	Media	-11	-14	-28	-42	-47
	Mediana	4	-16	-22	-45	-47
	Std	29	13	15	14	9
	Min - Max	-70 - 12	-33 - 4	-49 - -7	-59 - -21	-54 - -41
	Valor P		0.1893	0.0541	0.0205	0.2222
PD69	N	3	5	5	7	2
	Media	6	-16	-34	-38	-46
	Mediana	-1	-11	-34	-40	-46
	Std	24	16	7	12	8
	Min - Max	-14 - 33	-33 - 4	-43 - -25	-55 - -20	-51 - -40
	Valor P		0.3929	0.0357	0.0167	0.2
PD83	N	2	4	7	8	2
	Media	4	-12	-31	-33	-40
	Mediana	4	-9	-21	-34	-40
	Std	13	13	26	16	9
	Min - Max	-5 - 12	-30 - 0	-67 - -5	-52 - -8	-47 - -34
	Valor P		0.2667	0.1111	0.0444	0.3333
PD97	N	0	2	4	8	1
	Media	NC	3	-19	-28	-15
	Mediana	NC	3	-20	-25	-15
	Std	NC	27	15	14	
	Min - Max	NC	-17 - 22	-34 - -1	-58 - -13	-15 - -15
PD111	N	0	1	3	6	2
	Media	NC	-30	-3	-23	-20
	Mediana	NC	-30	-8	-25	-20
	Std	NC		33	16	6
	Min - Max	NC	-30 - -30	-32 - 32	-48 - -3	-24 - -16

Colesterol total. Los niveles medios de colesterol total y porcentaje medio de la base de referencia se muestran en las Tablas 26 y 27, respectivamente. Las reducciones máximas medias observadas fueron del 27 % en el grupo de 200 mg y del 40 % en el grupo de 400 mg (Tabla 27). Debido a los efectos prolongados de ISIS 301012, los niveles de colesterol total en suero se midieron el Día PD125 para 2 sujetos y el Día PD139 para 1 sujeto. El día PD125, el nivel medio y mediano de colesterol total en suero para 2 sujetos a partir del grupo de edad de 200 mg fue

de 170 mg/dL (std = 16), lo que representa un cambio del -17 % relativo a la base de referencia (std = 6). El día PD139, el colesterol total en suero en 1 sujeto fue de 193 mg/dL, lo que representa un cambio del -7 % relativo a la base de referencia.

5

Tabla 26

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Resumen del nivel de colesterol total, mg/dL						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
Base de referencia	N	7	8	8	9	4
	Media	216	221	218	211	239
	Mediana	213	217	220	201	240
	Std	33	33	24	18	30
	Min - Max	174 - 271	186 - 290	182 -251	193-244	201 - 275
	Valor P		0.9324	0.8056	0.7378	0.2182
MD8	N	7	8	8	8	2
	Media	214	205	201	187	203
	Mediana	209	195	199	182	203
	Std	18	29	29	22	14
	Min - Max	190 - 240	166 - 255	155-251	166-232	193-213
	Valor P		0.285	0.1961	0.0126	0.6389
MD15	N	7	8	8	8	2
	Media	220	212	177	160	174
	Mediana	217	211	182	159	174
	Std	24	35	33	27	16
	Min - Max	193 - 259	170-282	135 - 240	120- 197	162 - 186
	Valor P		0.4848	0.0071	0.0006	0.0556
MD22	N	7	8	8	8	2
	Media	211	214	173	151	155
	Mediana	201	219	172	153	155
	Std	37	23	25	20	6
	Min - Max	159 - 263	166 - 240	139 - 220	124- 178	151-159
	Valor P		0.8005	0.0266	0.0022	0.0833
MD25	N	7	8	8	8	2
	Media	211	217	188	160	162
	Mediana	209	209	191	157	162
	Std	39	26	24	22	6
	Min - Max	143 - 271	186 - 267	143 - 224	120- 190	159 - 166
	Valor P		0.8838	0.1125	0.0099	0.2222
PD39	N	7	8	8	8	2
	Media	230	218	190	153	157
	Mediana	224	213	190	164	157
	Std	27	28	25	27	14
	Min - Max	197 - 263	186 - 275	162 - 244	104- 178	147 - 166

(sigue)

Resumen del nivel de colesterol total, mg/dL						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
	Valor P		0.4127	0.0047	0.0002	0.0556
PD55	N	7	8	8	8	2
	Media	235	224	185	161	176
	Mediana	228	220	186	168	176
	Std	31	26	28	26	3
	Min - Max	201 - 298	193 - 275	132 -232	128- 190	174- 178
	Valor P		0.3804	0.0044	0.0003	0.0556
PD69	N	3	5	7	7	2
	Media	241	222	193	154	159
	Mediana	248	209	186	155	159
	Std	26	58	24	21	11
	Min - Max	213 - 263	166- 313	162 - 240	128- 178	151-166
	Valor P		0.3929	0.025	0.0167	0.2
PD83	N	2	4	7	8	2
	Media	259	226	201	168	182
	Mediana	259	219	201	172	182
	Std	33	50	27	25	16
	Min - Max	236 - 282	174-294	170-251	132 -209	170 - 193
	Valor P		0.5333	0.1111	0.0444	0.3333
PD97	N	0	2	5	8	1
	Media	NC	205	201	166	190
	Mediana	NC	205	209	166	190
	Std	NC	27	49	20	NC
	Min - Max	NC	186 - 224	155-271	143-201	190 - 190
PD111	N	0	1	3	6	2
	Media	NC	162	209	186	203
	Mediana	NC	162	228	188	203
	Std	NC	NC	34	10	14
	Min - Max	NC	162 - 162	170 - 228	170- 197	193 - 213

Tabla 27

Colesterol Total, % cambio a partir de la Base de referencia						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
MD8	N	7	8	8	8	2
	Media	1	-7	-8	-11	-21
	Mediana	-6	-10	-11	-12	-21

(sigue)

Colesterol Total, % cambio a partir de la base de referencia						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
	Std	13	7	8	6	2
	Min - Max	-13 - 20	-16 - 5	-16 - 4	-21 - -2	-23 - -19
	Valor P		0.281	0.127	0.0721	0.0556
MD15	N	7	8	8	8	2
	Media	3	-4	-19	-23	-32
	Mediana	0	-2	-21	-22	-32
	Std	11	7	12	15	0
	Min - Max	-9 - 19	-14 - 4	-35 - 0	-51 - -8	-32 - -32
	Valor P		0.281	0.0061	0.0012	0.0556
MD22	N	7	8	8	8	2
	Media	-2	-2	-21	-27	-40
	Mediana	2	-2	-21	-26	-40
	Std	12	11	9	12	8
	Min - Max	-26 - 11	-17 - 19	-34 - -6	-46 - -12	-45 - -34
	Valor P		0.6943	0.014	0.0037	0.0556
MD25	N	7	8	8	8	2
	Media	-2	-2	-14	-24	-37
	Mediana	0	-1	-13	-23	-37
	Std	17	7	8	12	8
	Min - Max	-33 - 18	-14 - 8	-29 - -2	-40 - -6	-42 - -31
	Valor P		0.9554	0.0502	0.0132	0.0833
PD39	N	7	8	8	8	2
	Media	7	-1	-12	-27	-39
	Mediana	9	0	-13	-28	-39
	Std	10	9	8	14	11
	Min - Max	-7 - 20	-11 - 8	-24 - -2	-50 - -12	-47 - -31
	Valor P		0.0721	0.0025	0.0003	0.0556
PD55	N	7	8	8	8	2
	Media	10	2	-15	-23	-31
	Mediana	5	4	-13	-27	-31
	Std	14	7	8	14	6
	Min - Max	-6 - 31	-11 - 9	-28 - 7	-39 - -4	-35 - -27
	Valor P		0.4634	0.0003	0.0006	0.0556
PD69	N	3	5	7	7	2
	Media	1	-3	-12	-27	-38
	Mediana	0	0	-12	-25	-38
	Std	5	11	6	11	10

(sigue)

Colesterol Total, % cambio a partir de la Base de referencia						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
	Min - Max	-3 - 7	-20 - 8	-20 - -4	-39 - -10	-45 - -31
	Valor P		0.8571	0.0167	0.0167	0.2
PD83	N	2	4	7	8	2
	Media	8	1	-8	-20	-29
	Mediana	8	3	-7	-15	-29
	Std	5	8	6	12	13
	Min - Max	4 - 11	-10 - 7	-17-0	-35 - -6	-38 - -19
	Valor P		0.2667	0.0556	0.0444	0.3333
PD97	N	0	2	5	8	1
	Media	NC	3	-8	-20	-21
	Mediana	NC	3	-9	-17	-21
	Std	NC	10	10	11	
	Min - Max	NC	-4 - 9	-18 - 8	-41 - -4	-21 - -21
PD111	N	0	1	3	6	2
	Media	NC	-16	5	-13	-21
	Mediana	NC	-16	0	-12	-21
	Std	NC		14	8	2
	Min - Max	NC	-16 - -16	-6 - 20	-25 - -4	-23 - -19

Colesterol HDL. En las Tablas 28 y 29 se presentan los niveles de Colesterol HDL medio y el cambio medio porcentual relativo a la base de referencia Colesterol HDL, respectivamente. No se ha observado ningún cambio significativo en los niveles de Colesterol HDL, como podría esperarse ya que HDL no incluye un componente de apolipoproteína B. Como un nivel de colesterol LDL elevado es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, el Colesterol HDL bajo también es un factor de riesgo que se tiene en cuenta cuando se determina si es necesario un individuo en la terapia de reducción de lípidos. De esa forma, que ISIS 301012 no afectase negativamente a los niveles de Colesterol HDL es un resultado terapéutico positivo.

Tabla 28

Resumen del nivel de Colesterol HDL, mg/dL						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
Base de referencia	N	7	8	8	9	4
	Media	51	59	49	53	59
	Mediana	44	52	45	48	57
	Std	19	18	11	13	17
	Min - Max	29 - 83		39 - 72	33 - 70	
	Valor P		0.1893	0.7789	0.4869	0.6485
MD8	N	7	7	8	8	2
	Media	48	49	47	47	44
	Mediana	53	52	44	45	44
	Std	13	13	10	10	21

Resumen del nivel de Colesterol HDL, mg/dL						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
	Min - Max	29 - 68	28 - 68	36 - 64	35 - 62	29 - 59
	Valor P		0.9015	0.7789	0.8665	1
MD15	N	7	8	8	8	2
	Media	48	56	45	48	42
	Mediana	53	53	43	43	42
	Std	15	18	8	13	18
	Min - Max	29 - 67	36 - 94	36 - 64	35 - 68	29 - 54
	Valor P		0.5358	0.8429	0.7789	0.5
MD22	N	7	8	8	8	2
	Media	51	57	46	52	54
	Mediana	52	52	42	48	54
	Std	18	14	11	15	21
	Min - Max	28 - 78	45 - 87	37 - 65	34 - 74	39 - 69
	Valor P		0.7789	0.7542	1	0.8889
MD25	N	7	8	8	8	2
	Media	52	60	49	52	58
	Mediana	55	55	46	46	58
	Std	17	15	11	14	23
	Min - Max	28 - 75		37 - 69	34 - 73	42 - 74
	Valor P		0.6126	0.8665	0.9551	0.8889
PD39	N	7	8	8	8	2
	Media	55	62	50	53	63
	Mediana	56	58	49	52	63
	Std	19	17	11	14	25
	Min - Max	27 - 82	43 - 99	38 - 73	29 - 71	45 - 80
	Valor P		0.5358	0.5358	1	0.6667
PD55	N	7	8	8	8	2
	Media	55	65	50	56	72
	Mediana	56	63	49	54	72
	Std	18	19	11	16	17
	Min - Max	33 - 86	41 - 100	38 - 74	33 - 80	60 - 84
	Valor P		0.3357	0.4634	0.9551	0.5
PD69	N	3	4	5	7	2
	Media	61	67	49	52	66
	Mediana	73	65	46	54	66
	Std	26	12	13	15	27
	Min - Max	32 - 79	57 - 83	35 - 68	30 - 73	47 - 85

(sigue)

Resumen del nivel de Colesterol HDL, mg/dL						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
	Valor P		1	0.5714	0.3833	0.8
PD83	N	2	4	7	8	2
	Media	56	65	49	53	66
	Mediana	56	63	44	54	66
	Std	33	6	13	15	31
	Min - Max	32 - 79	62 - 75	38 - 75	31 - 77	45 - 88
	Valor P		1	1	0.8889	0.6667
PD97	N	0	2	5	8	1
	Media	NC	62	52	52	87
	Mediana	NC	62	53	54	87
	Std	NC	3	16	13	-
	Min - Max	NC	59 - 64	37 - 77	32 - 71	87 - 87
PD111	N	0	1	2	6	2
	Media	NC	55	63	56	65
	Mediana	NC	55	63	61	65
	Std	NC		11	13	27
	Min - Max	NC	55 - 55	56 - 71	31 - 68	46-84

Tabla 29

Colesterol HDL, % Cambio a partir de la Base de referencia						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
MD8	N	7	7	8	8	2
	Media	-2	-9	-5	-7	-28
	Mediana	-5	-5	-5	-8	-28
	Std	19	16	10	11	2
	Min - Max	-31 - 22	-35 - 9	-19 - 11	-27 - 8	-29 - -27
	Valor P		0.7104	0.7789	0.7789	0.2222
MD15	N	7	8	8	8	2
	Media	-3	-6	-8	-6	-31
	Mediana	-10	-7	-9	-6	-31
	Std	20	8	10	8	3.
	Min - Max	-22 - 24	-17 - 5	-22 - 3	-23 - 6	-33 - -29
	Valor P		0.6943	0.9551	0.9551	0.0556
MD22	N	7	8	8	8	2
	Media	1	-2	-6	-1	-10
	Mediana	-7	-5	-6	3	-10

(sigue)

Colesterol HDL, % Cambio a partir de la Base de referencia						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
	Std	19	10	12	10	7
	Min - Max	-21 - 37	-11 - 16	-27 - 9	-21 - 10	-15 - -5
	Valor P		0.8665	0.6126	0.7789	0.6667
MD25	N	7	8	8	8	2
	Media	2	3	0	0	-3
	Mediana	-5	2	-2	2	-3
	Std	19	6	13	5	7
	Min - Max	-17 - 30	-4 - 11	-22 - 15	-10 - 5	-8 - 2
	Valor P		0.1893	0.8665	0.3969	1.0000
PD39	N	7	8	8	8	2
	Media	7	6	1	1	5
	Mediana	-2	6	-1	1	5
	Std	20	10	13	10	8
	Min - Max	-9 - 42	-12 - 19	-17 - 21	-12 - 20	0 - 11
	Valor P		0.4634	0.7789	0.9551	0.5000
PD55	N	7	8	8	8	2
	Media	10	11	1	7	25
	Mediana	3	7	3	11	25
	Std	18	17	9	9	30
	Min - Max	-11 - 40	-7 - 45	-13 - 15	-12 - 15	4 - 46
	Valor P		0.8421	0.4448	0.9294	0.3056
PD69	N	3	4	5	7	2
	Media	2	19	-2	-1	10
	Mediana	2	19	-5	2	10
	Std	7	7	19	9	6
	Min - Max	-5-9	12 - 28	-20 - 29	-15 - 13	5 - 14
	Valor P		0.0571	0.3929	0.5167	0.4000
PD83	N	2	4	7	8	2
	Media	10	26	0	2	9
	Mediana	10	26	2	2	9
	Std	0	11	15	13	0
	Min - Max	10- 10	12 - 38	-22 - 28	-15 - 27	9 - 9
PD97	Valor P		0.1333	0.2222	0.1778	0.3333
	N	0	2	5	8	1
	Media	NC	18	5	1	8
	Mediana	NC	18	-2	0	8
	Std	NC	0	14	10	NC

(sigue)

Colesterol HDL, % cambio a partir de la base de referencia						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
PD111	Min - Max	NC	18 - 18	-5 - 29	-9 - 17	8 - 8
	N	0	1	2	6	2
	Media	NC	9	-1	3	8
	Mediana	NC	9	-1	-1	8
	Std	NC	NC	1	15	5
	Min - Max	NC	9 - 9	-2 - 0	-10 - 31	5 - 12

Triglicérido. Los resúmenes de nivel de triglicéridos y cambios porcentuales se presentan en las Tablas 30 y 31, respectivamente. Se observaron reducciones dependientes de la dosis en los niveles de triglicéridos, con reducciones máximas del 27 % en el grupo de 200 mg y el 43 % en el grupo de 400 mg (Tabla 31). Los niveles altos de triglicéridos en suero podrían considerarse un factor de riesgo independiente de cardiopatía coronaria, por lo que una reducción de los niveles de triglicéridos es un resultado deseable terapéuticamente.

Tabla 30

Resumen de nivel de triglicéridos, mg/dl						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
Base de referencia	N	7	8	8	9	4
	Media	104	95	105	103	127
	Mediana	76	94	88	88	108
	Std	90	29	47	44	57
	Min - Max	56 - 307	55 - 139	65-212	51-179	82 - 209
	Valor P		0.3512	0.0875	0.3652	0.0727
MD8	N	7	7	8	8	2
	Media	127	114	116	112	149
	Mediana	99	69	112	88	149
	Std	82	71	48	63	86
	Min - Max	41 - 286	51 - 239	37 - 209	57 - 232	88 - 209
	Valor P		0.6200	0.8906	0.9551	0.6667
MD15	N	7	8	8	8	2
	Media	146	109	126	100	123
	Mediana	108	98	117	84	123
	Std	113	46	61	39	4
	Min - Max	50 - 371	46 - 178	34 - 231	72 - 172	120 - 126
	Valor P		0.6943	1.0000	0.6733	0.8889
MD22	N	7	8	8	8	2
	Media	118	104	122	99	129
	Mediana	78	101	137	77	129
	Std	84	20	48	51	28
	Min - Max	56-291	80 - 133	56 - 204	50 - 199	109- 149
	Valor P		0.5142	0.6319	1.0000	0.6111

(sigue)

Resumen del nivel de Triglicéridos, mg/dl						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
MD25	N	7	8	8	8	2
	Media	110	95	114	101	91
	Mediana	90	86	108	97	91
	Std	83	24	47	47	32
	Min - Max	45 - 288	72 - 136	69-218	48 - 196	68 - 113
	Valor P		1.0000	0.4634	0.7167	0.9444
PD39	N	7	8	8	8	2
	Media	113	116	114	91	83
	Mediana	63	99	98	84	83
	Std	89	46	61	36	26
	Min - Max	56 - 297	75 - 207	45 - 240	49 - 138	
	Valor P		0.3201	0.5894	0.9336	0.8333
PD55	N	7	8	8	8	2
	Media	97	93	146	77	103
	Mediana	59	81	115	77	103
	Std	65	41	103	23	51
	Min - Max	52 - 226	49 - 168	56 - 389	41 - 109	67 - 139
	Valor P		0.8026	0.1520	0.8665	0.5000
PD69	N	3	4	5	7	2
	Media	219	110	197	103	106
	Mediana	92	110	135	90	106
	Std	248	36	146	57	6
	Min - Max	61 - 505	67 - 152	98 - 451	41 - 222	101-110
	Valor P		0.8571	0.5714	0.8333	0.8000
PD83	N	2	4	7	8	2
	Media	237	94	131	134	148
	Mediana	237	96	108	107	148
	Std	199	36	72	74	59
	Min - Max	96 - 378	47 - 135	38 - 243	55 - 262	106- 190
	Valor P		0.4667	0.6667	0.5333	1.0000
PD97	N	0	2	5	8	1
	Media	NC	147	149	99	83
	Mediana	NC	147	128	85	83
	Std	NC	50	112	56	NC
	Min - Max	NC	111-182	59 - 337	60 - 232	83 - 83
PD111	N	0	1	2	6	2
	Media	NC	151	96	118	109

(sigue)

Resumen de nivel de Triglicéridos, mg/dl						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
	Mediana	NC	151	96	80	109
	Std	NC	NC	68	106	34
	Min - Max	NC	151-151	48 - 144	46 - 326	85 - 133

Tabla 31

Media de Triglicéridos, % a partir de la Base de referencia						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
MD8	N	7	7	8	8	2
	Media	32	8	17	-1	-5
	Mediana	17	0	11	-4	-5
	Std	53	44	49	27	7
	Min - Max	-27 - 108	-41 - 72	-54 - 117	-34 - 52	-9 - 0
	Valor P		0.3829	0.9551	0.3357	0.5
MD15	N	7	8	8	8	2
	Media	45	17	34	-6	-6
	Mediana	21	25	8	0	-6
	Std	64	37	97	20	51
	Min - Max	-24 - 166	-47 - 50	-58 - 255	-42 - 22	-43 - 30
	Valor P		0.9551	0.6126	0.0289	0.5
MD22	N	7	8	8	8	2
	Media	21	18	21	-8	-8
	Mediana	0	13	8	-6	-8
	Std	41	38	47	28	29
	Min - Max	-13 - 101	-35 - 91	-30 - 117	-64 - 30	-29 - 12
	Valor P		1	0.9551	0.1206	0.5
MD25	N	7	8	8	8	2
	Media	10	4	12	-7	-38
	Mediana	17	4	1	-7	-38
	Std	32	26	29	26	11
	Min - Max	-38 - 47	-34 - 35	-14 - 69	-46 - 28	-46 - -30
	Valor P		0.6943	1	0.281	0.1111
PD39	N	7	8	8	8	2
	Media	12	23	10	-15	-43
	Mediana	-3	16	4	-20	-43
	Std	43	35	44	23	13
	Min - Max	-18 - 99	-13 - 92	-44 - 106	-44 - 30	-52 - -34

(sigue)

Media de Triglicéridos, % a partir de la Base de referencia						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
	Valor P		0.281	0.7789	0.152	0.0556
PD55	N	7	8	8	8	2
	Media	1	-1	37	-27	-32
	Mediana	-11	-6	20	-34	-32
	Std	38	30	60	20	2
	Min - Max	-30 - 70	-52 - 56	-30 - 160	-43 - 18	-34 - -31
	Valor P		0.7789	0.2319	0.0541	0.0556
PD69	N	3	4	5	7	2
	Media	30	12	99	-9	-19
	Mediana	17	17	14	-11	-19
	Std	30	21	176	34	46
	Min - Max	9 - 65	-16 - 29	-14 - 407	-54 - 45	-52 - 13
	Valor P		0.6286	1	0.1833	0.4
PD83	N	2	4	7	8	2
	Media	22	-2	31	17	23
	Mediana	22	-1	21	22	23
	Std	1	26	70	30	103
	Min - Max	22 - 23	-32 - 25	-53 - 170	-25 - 71	-49 - 96
	Valor P		0.5333	0.8889	1	1
PD97	N	0	2	5	8	1
	Media	NC	57	24	-9	-14
	Mediana	NC	57	6	-16	-14
	Std	NC	6	43	31	NC
	Min - Max	NC	53 - 61	-26 - 78	-39 - 52	-14 - -14
PD111	N	0	1	2	6	2
	Media	NC	27	41	6	-24
	Mediana	NC	27	41	-16	-24
	Std	NC	NC	114	57	17
	Min - Max	NC	27 - 27	-40 - 122	-45 - 113	-36 - -12

Lipoproteína(a). Las Tablas 32 y 33 muestran los niveles medios de lipoproteína(a) y los cambios de la media de lipoproteína(a) en relación con la base de referencia, respectivamente. La lipoproteína(a) se ha relacionado con el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis, por lo tanto su reducción puede ser un objetivo de las terapias de reducción de lípidos. Se observó una reducción máxima de aproximadamente el 22 % en el grupo de 200 mg el MD22. De todas formas, no se observaron otras reducciones de lipoproteína(a) dependientes de la dosis significativas estadísticamente.

Tabla 32

Resumen del nivel de lipoproteína(a), mg/dL						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
Base de referencia	N	7	8	8	9	4
	Media	12	16	10	24	6
	Mediana	4	7	7	11	5
	Std	16	24	11	27	4
	Min - Max	1 - 45	1 - 71	1 - 29	3 - 73	1 - 10
	Valor P		0.6876	0.9549	0.2507	0.8242
MD8	N	7	7	8	8	2
	Media	12	6	11	25	4
	Mediana	6	3	6	10	4
	Std	15	7	13	29	4
	Min - Max	1 - 43	1 - 21	1 - 32	4 - 84	1 - 7
	Valor P		0.5973	0.8291	0.2213	0.6389
MD15	N	7	8	8	8	2
	Media	13	17	10	22	5
	Mediana	5	5	7	8	5
	Std	15	27	11	26	6
	Min - Max	1 - 41	1 - 81	1 - 30	6 - 67	1 - 9
	Valor P		0.8379	0.7739	0.2681	0.6389
MD22	N	7	8	8	8	2
	Media	13	15	8	21	4
	Mediana	3	3	3	8	4
	Std	16	26	11	26	4
	Min - Max	1 - 44	1 - 75	1 - 31	3 - 63	1 - 7
	Valor P		0.8632	0.6061	0.2674	0.6389
MD25	N	7	8	8	8	2
	Media	14	17	10	22	4
	Mediana	5	6	4	9	4
	Std	18	30	12	26	5
	Min - Max	1 - 50	1 - 89	1 - 31	2-65	1 - 7
	Valor P		0.9549	0.7629	0.3340	0.7500
PD39	N	7	8	8	8	2
	Media	14	14	8	23	3
	Mediana	9	3	4	11	3
	Std	15	27	9	27	3
	Min - Max	1 - 38	1 - 80	1 - 21	2-70	1 - 6
	Valor P		0.6876	0.5820	0.4434	0.5000
PD55	N	7	8	8	8	2

(sigue)

Resumen de nivel de lipoproteína(a), mg/dL						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
	Media	13	14	8	21	1
	Mediana	4	3	1	8	1
	Std	15	25	11	24	0
	Min - Max	1 - 42	1 - 74	1 - 28	4 - 60	1 - 1
	Valor P		0.6061	0.2211	0.2810	0.1389
PD69	N	3	4	5	7	2
	Media	2	4	9	23	3
	Mediana	1	3	6	13	3
	Std	2	3	11	25	2
	Min - Max	1 - 4	1 - 8	1 - 27	3 - 61	1 - 4
	Valor P		0.5429	0.3214	0.0333	0.7000
PD83	N	2	4	7	8	2
	Media	3	3	9	21	4
	Mediana	3	1	4	13	4
	Std	2	4	10	26	4
	Min - Max	1 - 4	1 - 9	1 - 23	1 - 65	1 - 7
	Valor P		1.0000	0.5000	0.4000	1.0000
PD97	N	0	2	5	8	1
	Media	NC	1	14	22	1
	Mediana	NC	1	10	12	1
	Std	NC	0	11	25	
	Min - Max	NC	1 - 1	1 - 27	1 - 66	1 - 1
PD111	N	0	1	2	6	2
	Media	NC	3	28	23	5
	Mediana	NC	3	28	10	5
	Std	NC		2	33	5
	Min - Max	NC	3 - 3	27 - 30	4 - 90	1 - 9

Tabla 33

Lipoproteína(a), % de cambio a partir de la Base de referencia						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
MD8	N	7	7	8	8	2
	Media	32	-12	-6	1	-17
	Mediana	0	-21	0	-7	-17
	Std	75	61	31	22	25
	Min - Max	-21 - 190	-82 - 110	-60 - 41	-24 - 40	-35 - 0

(sigue)

Lipoproteína(a), % cambio a partir de la Base de referencia						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
	Valor P		0.2063	0.8432	0.4448	0.4722
MD15	N	7	8	8	8	2
	Media	26	29	-5	-8	-5
	Mediana	0	27	0	-15	-5
	Std	56	77	20	34	6
	Min - Max	-9 - 150	-80 - 140	-41 - 28	-37 - 74	-9 - 0
	Valor P		1	0.3893	0.0138	0.4444
MD22	N	7	8	8	8	2
	Media	25	6	-24	-22	-14
	Mediana	0	-9	-20	-23	-14
	Std	65	110	27	15	20
	Min - Max	-18 - 170	-89 - 250	-66 - 5	-49 - -3	-29 - 0
	Valor P		0.4625	0.0476	0.0034	0.3333
MD25	N	7	8	8	8	2
	Media	11	-9	-14	-20	-13
	Mediana	9	-6	-6	-15	-13
	Std	14	32	28	13	19
	Min - Max	0 - 39	-50 - 38	-60 - 24	-41 - -4	-27 - 0
	Valor P		0.1377	0.0659	0.0003	0.1667
PD39	N	7	8	8	8	2
	Media	46	-31	-19	-15	-22
	Mediana	7	-30	-17	-9	-22
	Std	65	35	23	27	32
	Min - Max	-17 - 139	-78 - 13	-59 - 8	-75 - 9	-45 - 0
	Valor P		0.0176	0.0253	0.0499	0.2222
PD55	N	7	8	8	8	2
	Media	41	-26	-30	-14	-45
	Mediana	8	-4	-22	-16	-45
	Std	65	41	33	28	64
	Min - Max	-7 - 140	-89 - 16	-91 - 0	-52 - 41	-90 - 0
	Valor P		0.039	0.0034	0.014	0.1389
PD69	N	3	4	5	7	2
	Media	3	-16	-12	-5	-29
	Mediana	0	-20	-5	-10	-29
	Std	4	66	20	38	41
	Min - Max	0 - 8	-89 - 67	-48 - 0	-68 - 43	-57 - 0
	Valor P		0.6286	0.125	0.7833	0.6

(sigue)

Lipoproteína(a), % cambio a partir de la Base de referencia						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
PD83	N	2	4	7	8	2
	Media	4	-22	-28	-20	-18
	Mediana	4	0	-20	-17	-18
	Std	5	45	26	55	25
	Min - Max	0 - 8	-89 - 2	-60 - 0	-91 - 81	-36 - 0
	Valor P		0.4667	0.1389	0.4	0.6667
PD97	N	0	2	5	8	1
	Media	NC	-45	-15	4	0
	Mediana	NC	-45	-20	-13	0
	Std	NC	63	20	69	
	Min - Max	NC	-89 - 0	-38 - 12	-91 - 141	0.0 - 0.0
PD111	N	0	1	2	6	2
	Media	NC	-70	8	24	-7
	Mediana	NC	-70	8	5	-7
	Std	NC		23	80	11
	Min - Max	NC	-70 - -70	-8 - 24	-63 - 156	-15 - 0

Colesterol total en comparación con Colesterol HDL. Las mejoras de los niveles de lipoproteína pueden evaluarse comparando la relación entre el colesterol total y el Colesterol HDL. Una disminución en esta relación indica una mejora en un perfil de lipoproteína y una disminución de esas características puede producirse por medio de la reducción del colesterol total, el aumento de Colesterol HDL, o una combinación de cambios de los dos parámetros. Tal y como se esperaba tras una disminución del colesterol total y ningún cambio del colesterol HDL, esta proporción mejoró tras el tratamiento con ISIS 301012. Por ejemplo, en el grupo de 200 mg, se observó una reducción máxima de aproximadamente 29 % el PD55 (Tabla 35).

Tabla 34

Relación Colesterol Total - Colesterol HDL, Resumen						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
Base de referencia	N	7	8	8	9	4
	Media	5	4	4	4	4
	Mediana	4	4	4	4	4
	Std	2	1	1	1	2
	Min - Max	3 - 9	2 - 5	2 - 6	3 - 6	3 - 7
	Valor P		0.8665	0.9551	0.7577	1
MD8	N	7	7	8	8	2
	Media	5	4	4	4	5
	Mediana	4	4	4	4	5
	Std	2	1	1	1	2
	Min - Max	3 - 8	3 - 6	3 - 7	3 - 6	3 - 7
	Valor P		0.8316	0.6943	0.3357	1

(sigue)

Relación Colesterol Total - Colesterol HDL, Resumen						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
MD15	N	7	8	8	8	2
	Media	5	4	4	3	4
	Mediana	4	4	4	3	4
	Std	2	1	1	0	2
	Min - Max	3 - 9	2 - 5	3 - 6	3 - 4	3 - 6
	Valor P		0.6126	0.3514	0.0289	0.6667
MD22	N	7	8	8	8	2
	Media	5	4	4	3	3
	Mediana	4	4	4	3	3
	Std	2	1	1	1	1
	Min - Max	3 - 9	2 - 5	3 - 6	2 - 4	2 - 4
	Valor P		0.843	0.8665	0.0939	0.5
MD25	N	7	8	8	8	2
	Media	5	4	4	3	3
	Mediana	4	4	4	3	3
	Std	2	1	1	1	1
	Min - Max	3 - 10	3 - 5	3 - 6	2 - 4	2 - 4
	Valor P		0.7559	0.9312	0.0876	0.6389
PD39	N	7	8	8	8	2
	Media	5	4	4	3	3
	Mediana	4	4	4	3	3
	Std	2	1	1	1	1
	Min - Max	3 - 9	3 - 5	3 - 6	2 - 4	2 - 4
	Valor P		0.2949	0.7169	0.0541	0.0556
PD55	N	7	8	8	8	2
	Media	5	4	4	3	2
	Mediana	4	3	4	3	2
	Std	2	1	1	1	1
	Min - Max	3 - 8	3 - 5	3 - 6	2 - 4	2 - 3
	Valor P		0.2438	0.4634	0.0225	0.1111
PD69	N	3	4	5	7	2
	Media	5	3	4	3	3
	Mediana	3	3	4	3	3
	Std	3	1	2	1	1
	Min - Max	3 - 7	3 - 4	3 - 6	2 - 4	2 - 3
	Valor P		0.4	0.7857	0.35	0.8
PD83	N	2	4	7	8	2

(sigue)

Relación Colesterol Total - Colesterol HDL, Resumen						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
	Media	5	3	4	3	3
	Mediana	5	3	4	3	3
	Std	3	1	1	1	1
	Min - Max	3 - 8	3 - 4	2 - 6	2 - 4	2 - 4
	Valor P		0.5333	0.8889	0.4	0.6667
PD97	N	0	2	5	8	1
	Media	NC	3	4	3	2
	Mediana	NC	3	4	3	2
	Std	NC	0	2	1	NC
	Min - Max	NC	3 - 3	2 - 6	2 - 5	2 - 2
PD111	N	0	1	2	6	2
	Media	NC	3	4	3	3
	Mediana	NC	3	4	3	3
	Std	NC	NC	1	1	1
	Min - Max	NC	3 - 3	3 - 4	3 - 6	2 - 4

Tabla 35

Relación de Colesterol total:HDL, % cambio a partir de la Base de referencia						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
MD8	N	7	7	8	8	2
	Media	6	3	2	-2	6
	Mediana	2	-3	-0.7	-7	6
	Std	14	16	8	13	5
	Min - Max	-12 - 29	-10 - 35	-6 - 20	-14 - 23	3 - 10
	Valor P		0.7104	0.6943	0.2319	0.6667
MD15	N	7	8	8	8	2
	Media	10	-1	-6	-18	-9
	Mediana	11	-2	-6	-19	-9
	Std	11	6	14	14	1
	Min - Max	-3 - 28	-9 - 9	-28 - 17	-37 - 1	-10 - -9
	Valor P		0.0541	0.0721	0.0022	0.0556
MD22	N	7	8	8	8	2
	Media	0.5	-3	-8	-24	-34
	Mediana	-1	-3	-10	-25	-34
	Std	12	7	8	11	13
	Min - Max	-14 - 21	-14 - 8	-18 - 5	-38 - -10	-43 - -25

(sigue)

Relación de Colesterol Total:HDL, % cambio a partir de la Base de referencia						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
	Valor P		0.7789	0.1206	0.0012	0.0556
MD25	N	7	8	8	8	2
	Media	-3	-6	-10	-24	-33
	Mediana	-2	-4	-10	-21	-33
	Std	9	7	9	11	12
	Min - Max	-16 - 7	-15 - 7	-23 - 5	-39 - -11	-42 - -25
	Valor P		0.5358	0.1206	0.0022	0.0556
PD39	N	7	8	8	8	2
	Media	0.8	-9	-10	-27	-43
	Mediana	5	-8	-6	-26	-43
	Std	10	14	12	14	17
	Min - Max	-15 - 11	-34 - 11	-35 - 3	-45 - -8	-55 - -31
	Valor P		0.1893	0.0939	0.0037	0.0556
PD55	N	7	8	8	8	2
	Media	-1	-9	-11	-29	-45
	Mediana	-0.7	-12	-7	-28	-45
	Std	6	18	15	12	17
	Min - Max	-10 - 6	-38 - 11	-44 - 7	-42 - -9	-57 - -33
	Valor P		0.5358	0.152	0.0006	0.0556
PD69	N	3	4	5	7	2
	Media	-2	-27	-6	-26	-41
	Mediana	-0.7	-25	-0.4	-26	-41
	Std	14.2	7.3	17.4	15.5	12
	Min - Max	-17 - 11	-38 - -22	-37 - 5	-53 - -6	-50 - -33
	Valor P		0.0571	1	0.0667	0.2
PD83	N	2	4	7	8	2
	Media	-8	-26	-5	-20	-35
	Mediana	-8	-27	-5	-19	-35
	Std	10	4	14	18	12
	Min - Max	-15 - -1	-29 - -20	-31 - 11	-54 - 2	-43 - -26
	Valor P		0.1333	0.6667	0.4	0.3333
PD97	N	0	2	5	8	1
	Media	NC	-15	-9	-17	-31
	Mediana	NC	-15	-4	-13	-31
	Std	NC	6	17	18	0
	Min - Max	NC	-19 - -11	-36 - 5	-56 - 2	-31 - -31
PD111	N	0	1	2	6	2

(sigue)

Relación de Colesterol Total:HDL, % cambio a partir de la Base de referencia						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
	Media	NC	-22	15	-18	-32
	Mediana	NC	-22	15	-13	-32
	Std	NC	NC	16	15	10
	Min - Max	NC	-22 - -22	4-26		-39 - -25

Colesterol LDL en comparación con Colesterol HDL. También se evaluaron los perfiles lipídicos comparando el nivel de colesterol LDL y el nivel de Colesterol HDL. Una disminución en esta relación es un resultado positivo e indica una reducción del Colesterol LDL, un aumento del Colesterol HDL, o una combinación de cambios en ambos parámetros. Tal y como se esperaba de las disminuciones en el Colesterol LDL y ningún cambio en el Colesterol HDL tras el tratamiento con ISIS 301012, esta proporción se redujo. Por ejemplo, la proporción media en el grupo de 200 mg fue aproximadamente un 38 % menor que los niveles de la base de referencia en el PD39.

Tabla 36

Relación LDL:HDL, resumen						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
Base de referencia	N	7	8	8	9	4
	Media	3	2	3	3	3
	Mediana	3	2	3	3	2
	Std	2	1	1	1	1
	Min - Max	2 - 6	1 - 3	1 - 4	2 - 5	2 - 4
	Valor P		0.4634	0.9315	0.5913	0.6848
MD8	N	7	7	8	8	2
	Media	3	3	3	2	3
	Mediana	2	2	3	2	3
	Std	1	1	1	1	2
	Min - Max	2 - 5	2 - 4	2 - 5	2 - 3	2 - 4
	Valor P		0.8048	0.9551	0.5565	0.6667
MD15	N	7	8	8	8	2
	Media	3	2	2	2	2
	Mediana	2	2	2	2	2
	Std	2	1	1	0	2
	Min - Max	2 - 6	1 - 3	2 - 4	1 - 3	1 - 3
	Valor P		0.7789	0.3357	0.0401	0.6667
MD22	N	7	8	8	8	2
	Media	3	2	2	2	2
	Mediana	2	2	2	2	2
	Std	2	1	1	1	1
	Min - Max	2 - 6	1 - 3	1 - 4	1 - 2	1 - 2
	Valor P		0.8019	0.9551	0.1284	0.5
MD25	N	7	8	8	8	2

(sigue)

Relación LDL:HDL, resumen						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
	Media	3	2	2	2	2
	Mediana	2	2	2	2	2
	Std	2	1	1	0	1
	Min - Max	2 - 6	2 - 3	1 - 4	1 - 2	1 - 2
	Valor P		0.7789	0.9551	0.152	0.5
PD39	N	7	8	8	8	2
	Media	3	2	2	2	1
	Mediana	2	2	2	2	1
	Std	2	1	1	0	1
	Min - Max	2 - 6	1 - 3	1 - 4	1 - 2	1 - 2
	Valor P		0.5542	0.841	0.0135	0.2222
PD55	N	7	8	8	8	2
	Media	3	2	2	2	1
	Mediana	2	2	2	1	1
	Std	1	1	1	1	1
	Min - Max	2 - 6	1 - 3	1 - 4	1 - 2	1 - 2
	Valor P		0.3201	0.5358	0.0401	0.1111
PD69	N	2	2	5	7	2
	Media	2	2	2	2	1
	Mediana	2	2	2	2	1
	Std	0	0	1	1	1
	Min - Max	2 - 2	2 - 2	1 - 4	1 - 3	1 - 2
	Valor P		1	0.5714	0.8889	1
PD83	N	2	3	7	8	2
	Media	3	2	2	2	2
	Mediana	3	2	3	2	2
	Std	3	0	1	1	1
	Min - Max	2 - 5	2 - 2	1 - 4	1 - 3	1 - 2
	Valor P		1	0.8889	0.8889	0.6667
PD97	N	0	2	5	8	0
	Media	NC	2	2	2	NC
	Mediana	NC	2	2	2	NC
	Std	NC	0	1	1	NC
	Min - Max	NC	2 - 2	1 - 4	1 - 3	NC
PD111	N	0	1	2	6	0
	Media	NC	2	2	2	NC
	Mediana	NC	2	2	2	NC

(sigue)

Relación LDL:HDL, resumen						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
	Std	NC		1	1	NC
	Min - Max	NC	2 - 2	2 - 2	1 - 4	NC

Tabla 37

Relación LDL: HDL, % cambio a partir de la base de referencia						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
MD8	N	7	7	8	8	2
	Media	2	3	-3	-5	1
	Mediana	5	-3	-3	-6	1
	Std	17	19	20	19	4
	Min - Max	-15 - 28	-12 - 44	-25 - 34	-30 - 28	-2 - 4
	Valor P	0	0.8048	0.5358	0.637	0.8889
MD15	N	7	8	8	8	2
	Media	7	6	-16	-24	-19
	Mediana	2	0	-18	-24	-19
	Std	19	15	21	18	2
	Min - Max	-16 - 41	-8 - 33	-44 - 22	-50 - 0	-20 - -18
	Valor P	0	0.8665	0.0289	0.0093	0.0556
MD22	N	7	8	8	8	2
	Media	-4	3	-16	-31	-42
	Mediana	1	2	-19	-28	-42
	Std	19	16	14	16	12
	Min - Max	-27 - 27	-13 - 39	-36 - 11	-56 - -12	-51 - -34
	Valor P	0	0.6126	0.3969	0.0103	0.0556
MD25	N	7	8	8	8	2
	Media	-7	0.6	-18	-31	-42
	Mediana	0	-4	-19	-26	-42
	Std	15	18	13	15	12
	Min - Max	-32 - 4	-14 - 42	-35 - 6	-56 - -15	-50 - -34
	Valor P	0	0.9551	0.2319	0.0205	0.0556
PD39	N	7	8	8	8	2
	Media	-6	-9	-19	-36	-47
	Mediana	-8	-13	-23	-34	-47
	Std	16	16	12	20	13
	Min - Max	-25 - 22	-28 - 28	-33 - 2	-62 - -8	-56 - -37
	Valor P	0	0.8665	0.0721	0.0093	0.0556

(sigue)

Relación LDL: HDL, % cambio a partir de la base de referencia						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
5	PD55	N	7	8	8	2
	Media	-10	-14	-21	-38	-51
10	Mediana	-14	-17	-27	-35	-51
	Std	8	12	17	16	14
	Min - Max	-18 - 2	-32 - 6	-42 - 6	-59 - -10	-61 - -41
	Valor P	0	0.3969	0.1893	0.0037	0.0556
15	PD69	N	2	2	5	7
	Media	6	-26	-15	-28	-46
20	Mediana	6	-26	-15	-24	-46
	Std	23	15	13	14	9
	Min - Max	-10 - 23	-37 - -16	-36 - -2	-50 - -10	-53 - -40
	Valor P	0	0.3333	0.381	0.1111	0.3333
25	PD83	N	2	3	7	8
	Media	-10	-24	-18	-24	-36
30	Mediana	-10	-30	-23	-17	-36
	Std	2	12	9	19	11
	Min - Max	-12 - -9	-30 - -10	-28 - -4	-52 - 5	-44 - -28
	Valor P	0	0.4	0.5	0.2667	0.3333
35	PD97	N	0	2	5	8
	Media	NC	-14	-18	-21	NC
	Mediana	NC	-14	-16	-13	NC
40	Std	NC	12	18	18	NC
	Min - Max	NC	-22 - -6	-37 - 5	-54 - -3	NC
	N	0	1	2	6	0
45	Media	NC	-24	7	-20	NC
	Mediana	NC	-24	7	-16	NC
	Std	NC	0	24	14	NC
50	Min - Max	NC	-24 - -24	-10 - 24	-46 - -7	NC

Colesterol VLDL. Se observaron reducciones en el Colesterol VLDL, tal y como demuestran las Tablas 38 y 39. Las reducciones máximas fueron del 30 % en el grupo de 200 mg y del 60 % en el grupo de 400 mg (Tabla 39).

Tabla 38

Resumen del nivel de VLDL total, mg/dL						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
Base de referencia	N	7	8	8	9	4
	Media	77	59	78	71	107
	Mediana	47	66	66	59	88

(sigue)

Resumen del nivel de VLDL total, mg/dL						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
	Std	83	31	43	36	48
	Min - Max	36 - 264	16 - 95	45 - 179	34 - 136	73- 177
	Valor P		0.9807	0.1604	0.5177	0.0727
MD8	N	7	7	8	8	2
	Media	91	83	89	75	118
	Mediana	56	54	81	56	118
	Std	75	68	42	48	81
	Min - Max	24 - 242	18 - 210	34- 174	37 - 177	61-175
	Valor P		0.8048	0.6126	0.9551	0.5
MD15	N	7	8	8	8	2
	Media	108	78	100	65	83
	Mediana	72	63	97	53	83
	Std	104	48	58	25	10
	Min - Max	25 - 326	29- 146	21-190	41 - 105	76 - 90
	Valor P		0.8665	0.7167	0.5913	0.8889
MD22	N	7	8	8	8	2
	Media	86	79	95	66	93
	Mediana	52	74	100	57	93
	Std	75	40	43	31	35
	Min - Max	30 - 244	28 - 141	43 - 166	29 - 129	68- 118
	Valor P		0.7789	0.3969	0.9551	0.5
MD25	N	7	8	8	8	2
	Media	79	65	89	63	59
	Mediana	61	60	86	54	59
	Std	78	33	34	39	46
	Min - Max	20 - 246	19- 121	60 - 163	29 - 153	26 - 91
	Valor P		0.843	0.2303	0.8887	0.8611
PD39	N	7	8	8	8	2
	Media	83	85	94	62	66
	Mediana	46	77	81	60	66
	Std	76	43	49	28	34
	Min - Max	28 - 239	24- 157	50 - 195	23 - 97	42 - 90
	Valor P		0.5358	0.281	1	0.9444
PD55	N	7	8	8	8	2
	Media	67	58	105	50	66
	Mediana	41	47	85	51	66
	Std	58	35	74	21	50

(sigue)

Resumen del nivel de VLDL total, mg/dL						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
	Min - Max	23 - 191	22 - 115	42 - 279	18 - 77	30 - 101
	Valor P		1	0.0671	0.7789	1
PD69	N	3	4	5	7	2
	Media	150	66	130	70	83
	Mediana	48	59	104	61	83
	Std	184	27	73	43	23
	Min - Max	40 - 363	44- 102	67 - 255	21 - 156	66 - 99
	Valor P		1	0.5714	1	0.8
PD83	N	2	4	7	8	2
	Media	190	50	90	89	109
	Mediana	190	52	80	82	109
	Std	187	25	54	54	55
	Min - Max	57 - 322	21 - 74	23- 176	29-185	70 - 148
	Valor P		0.5333	0.6667	0.5333	1
PD97	N	0	2	5	8	1
	Media	NC	82	112	67	43
	Mediana	NC	82	95	52	43
	Std	NC	45	87	46	NC
	Min - Max	NC	50 - 114	42 - 260	34 - 176	43 - 43
PD111	N	0	1	2	6	2
	Media	NC	94	76	78	82
	Mediana	NC	94	76	48	82
	Std	NC	-	60	77	48
	Min - Max	NC	94 - 94	33 - 118	19-225	48- 116

Tabla 39

VLDL Total, % cambio a partir de la base de referencia						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
MD8	N	7	7	8	8	2
	Media	37	18	23	-2	-17
	Mediana	18	0	12	-10	-17
	Std	69	57	52	29	22
	Min - Max	-58 - 149	-45 - 121	-37 - 135	-41 - 55	-32 - -1
	Valor P		0.535	0.7789	0.2319	0.3333
MD15	N	7	8	8	8	2
	Media	47	39	45	-8	-32

(sigue)

VLDL Total, % cambio a partir de la base de referencia						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
	Mediana	51	56	16	-15	-32
	Std	72	48	106	29	24
	Min - Max	-44 - 155	-36 - 88	-68 - 273	-47 - 50	-49 - -16
	Valor P		0.9551	0.8665	0.152	0.2222
MD22	N	7	8	8	8	2
	Media	27	53	30	-6	-29
	Mediana	11	40	15	3	-29
	Std	59	68	54	32	6
	Min - Max	-47 - 134	-30 - 171	-35 - 128	-70 - 35	-33 - -24
	Valor P		0.6126	1	0.3969	0.2222
MD25	N	7	8	8	8	2
	Media	14	25	23	-13	-60
	Mediana	14	6	17	-7	-60
	Std	60	57	33	34	16
	Min - Max	-64 - 102	-37 - 125	-9 - 84	-57 - 34	-71 - -49
	Valor P		0.7789	0.8023	0.3969	0.2222
PD39	N	7	8	8	8	2
	Media	16	61	25	-12	-51
	Mediana	-11	26	14	-15	-51
	Std	55	75	41	36	3
	Min - Max	-22 - 113	5 - 225	-9 - 120	-56 - 51	-53 - -49
	Valor P		0.0721	0.1206	0.4634	0.0556
PD55	N	7	8	8	8	2
	Media	-1	5	33	-30	-55
	Mediana	-26	20	20	-44	-55
	Std	50	34	45	31	17
	Min - Max	-36 - 76	-57 - 38	-22 - 124	-51 - 42	-67 - -43
	Valor P		0.6126	0.1206	0.0721	0.0556
PD69	N	3	4	5	7	2
	Media	4	35	83	-8	-35
	Mediana	-11	20	49	-4	-35
	Std	30	55	124	39	12
	Min - Max	-16 - 38	-15 - 114	-27 - 292	-69 - 39	-44 - -27
	Valor P		0.6286	0.3929	0.8333	0.2
PD83	N	2	4	7	8	2
	Media	24	-7	21	13	2
	Mediana	24	-16	6	9	2

(sigue)

VLDL Total, % cambio a partir de la base de referencia						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
	Std	3	52	63	36	88
	Min - Max	22 - 27	-60 - 64	-57 - 126	-31 - 62	-61 - 64
	Valor P		0.5333	0.8889	0.7111	1
PD97	N	0	2	5	8	1
	Media	NC	14	35	-8	-52
	Mediana	NC	14	8	-10	-52
	Std	NC	25	62	37	
	Min - Max	NC	-4 - 31	-18 - 138	-52 - 54	-52 - -52
PD111	N	0	1	2	6	2
	Media	NC	8	46	-3	-41
	Mediana	NC	8	46	-16	-41
	Std	NC		120	53	9
	Min - Max	NC	8 - 8	-39 - 131	-44 - 97	-47 - -35

Tamaño de las partículas LDL. Existen pruebas de que las altas concentraciones de partículas LDL pequeñas y densas pueden ser proporcionar un pronóstico fiable de riesgo cardiovascular. Para evaluar los efectos de ISIS 301012 sobre el tamaño de las partículas LDL en los participantes del estudio, se determinó la concentración de partícula LDL total, partículas de subclase grande y pequeña LDL y partículas de tamaño medio LDL se vieron determinadas por NMR (Liposcience, Raleigh, NC). La apolipoproteína B es un componente de Colesterol LDL, los niveles de apolipoproteína B en plasma proporcionaron una medición independiente de concentración de partícula LDL. Además de las reducciones en la apolipoproteína B en suero y Colesterol LDL en el grupo de la dosis de 200 mg, se observaron reducciones significativas del número de partículas de LDL, principalmente LDL pequeñas densas. Se observaron reducciones en la concentración de pequeñas partículas LDL (Tablas 40 y 41), así como en la fracción de Colesterol LDL de Colesterol LDL pequeño (Tablas 42 y 43). La duración de la respuesta fue coherente con la longitud de la media vida del tejido hepático de ISIS 301012. Estos resultados indican que la reducción de Colesterol LDL tras la inhibición antisentido de apolipoproteína B es en parte debida a la reducción de partículas de LDL pequeño, denso, aterogénico.

Tabla 40

Concentración de partículas de LDL pequeño, nmol/L						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
Base de referencia	N	7	8	8	9	4
	Media	913	401	848	821	869
	Mediana	593	454	646	856	758
	Std	859	306	583	277	511
	Min - Max	409 - 2824	0 - 859	243-2134	446- 1363	389- 1569
	Valor P		0.152	0.6943	0.351	0.7879
MD8	N	7	7	8	8	2
	Media	1157	463	946	780	695
	Mediana	989	484	828	687	695
	Std	662	252	565	409	809
	Min - Max	656 - 2582	8 - 775	416-2177	450- 1709	123 - 1267
	Valor P		0.0023	0.3969	0.1206	0.8889

(sigue)

Concentración de partículas pequeñas de LDL, nmol/L						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
MD15	N	7	8	8	8	2
	Media	1181	465	825	582	390
	Mediana	876	426	618	594	390
	Std	844	391	545	212	465
	Min - Max	245-2699	2 - 1107	397 - 2089	322 - 914	61 - 719
	Valor P		0.0939	0.281	0.0939	0.2222
MD22	N	7	8	8	8	2
	Media	979	449	816	520	265
	Mediana	849	423	726	461	265
	Std	693	367	607	246	375
	Min - Max	93 - 2310	0 - 935	217-2134	236- 1023	0 - 530
	Valor P		0.152	0.6126	0.1206	0.1111
MD25	N	7	8	8	8	2
	Mean	993	434	862	514	272
	Median	634	416	723	471	272
	Std	861	273	597	210	343
	Min - Max	327 - 2846	15 - 825	244 -2193	308 - 900	29 - 514
	Valor P		0.0721	0.7789	0.1893	0.1111
PD39	N	7	8	8	8	2
	Media	887	507	688	344	172
	Mediana	646	487	644	344	172
	Std	652	387	564	148	155
	Min - Max	346 - 2226	19 - 1112	6 - 1948	98 - 571	62 - 281
	Valor P		0.281	0.5911	0.014	0.0556
PD55	N	7	8	8	8	2
	Media	876	479	791	289	280
	Mediana	646	474	580	281	280
	Std	668	361	540	231	339
	Min - Max	124 - 2205	7 - 1032	458 - 2061	6 - 657	40 - 519
	Valor P		0.2319	0.6943	0.0401	0.2222
PD69	N	3	4	5	7	2
	Media	1096	345	881	589	232
	Mediana	590	393	869	551	232
	Std	897	234	576	281	242
	Min - Max	566 - 2131	19 - 576	286- 1809	352 - 1189	61 - 403
	Valor P		0.1143	0.7857	0.1833	0.2
PD83	N	2	4	7	8	2

(sigue)

Concentración de partículas pequeñas de LDL, nmol/L						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
	Media	1478	522	919	509	196
	Mediana	1478	636	912	422	196
	Std	1600	358	621	292	277
	Min - Max	346 - 2609	0 - 816	291 - 2185	100 - 1060	0 - 392
	Valor P		0.8	0.8889	0.6889	0.6667
PD97	N	0	2	5	8	1
	Media	NC	1051	879	592	0
	Mediana	NC	1051	685	455	0
	Std	NC	292	671	395	NC
	Min - Max	NC	844 - 1257	301 - 1891	232 - 1376	0 - 0
PD111	N	0	1	2	6	2
	Media	NC	320	448	694	386
	Mediana	NC	320	448	541	386
	Std	NC	NC	54	470	506
	Min - Max	NC	320 - 320	409 - 486	382 - 1642	28 - 743

Tabla 41

Pequeñas partículas LDL, media % cambio						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
MD8	N	7	7	8	8	2
	Media	50	11	20	-9	-50
	Mediana	60	-11	17	-21	-50
	Std	42	49	29	39	43
	Min - Max	-9 - 115	-44 - 90	-22 - 71	-48 - 80	-80 - -19
	Valor P	0	0.1282	0.1893	0.0205	0.0556
MD15	N	7	7	8	8	2
	Media	48	28	8	-30	-72
	Mediana	25	29	0.6	-22	-72
	Std	78	41	43	26	26
	Min - Max	-40 - 161	-27 - 89	-34 - 100	-63 - 2	-90 - -54
	Valor P	0	0.9015	0.5358	0.0541	0.0556
MD22	N	7	7	8	8	2
	Media	18	5	-6	-39	-83
	Mediana	25	9	-3	-45	-83
	Std	55	35	18	24	24
	Min - Max	-77 - 79	-44 - 50	-45 - 13	-74 - 8	-100 - -66

(sigue)

Pequeñas partículas LDL, media % cambio						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
	Valor P	0	0.62	0.3357	0.0401	0.1111
MD25	N	7	7	8	8	2
	Media	11	18	6	-40	-81
	Mediana	13	6	2	-39	-81
	Std	24	41	33	20	20
	Min - Max	-20 - 49	-24 - 77	-36 - 67	-66 - -5	-95 - -67
	Valor P	0	1	0.6126	0.0012	0.0556
PD39	N	7	7	8	8	2
	Media	9	40	-25	-58	-86
	Mediana	-15	12	-23	-60	-86
	Std	48	45	38	22	6
	Min - Max	-27 - 99	-5 - 111	-98 - 17	-89 - -15	-90 - -82
	Valor P	0	0.1282	0.3357	0.0037	0.0556
PD55	N	7	7	8	8	2
	Media	2	16	3	-63	-80
	Mediana	17	19	-13	-65	-80
	Std	42	24	42	32	19
	Min - Max	-70 - 43	-22 - 55	-25- 103	-99 - -2	-94 - -67
	Valor P	0	0.8048	0.7789	0.0093	0.1111
PD69	N	3	4	5	7	2
	Mean	13	40	-5	-27	-82
	Median	26	41	-8	-41	-82
	Std	33	66	16	35	11
	Min - Max	-25 - 38	-35 - 111	-23 - 18	-62 - 25	-90 - -74
	Valor P	0	0.8571	0.5714	0.1167	0.2
PD83	N	2	4	7	8	2
	Media	-17	7	9	-39	-88
	Mediana	-17	30	2	-49	-88
	Std	13	74	26	33	18
	Min - Max	-26 - -8	-100 - 67	-22 - 59	-89 - 12	-100 - -75
	Valor P	0	0.5333	0.1111	0.5333	0.3333
PD97	N	0	2	5	8	1
	Media	NC	131	-0.2	-33	-100
	Mediana	NC	131	2	-46	-100
	Std	NC	4	28	40	0
	Min - Max	NC	128- 134	-41 - 34	-69 - 45	-100 - -100
PD111	N	0	1	2	6	2

(sigue)

Pequeñas partículas LDL, media % cambio						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
	Media	NC	-40	32	-15	-74
	Mediana	NC	-40	32	-38	-74
	Std	NC	0	51	48	30
	Min - Max	NC				-96 - -53

Tabla 42

Resumen de Colesterol LDL, subclase de LDL pequeño, mg/dL						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
Base de referencia	N	7	8	8	9	4
	Media	54	24	51	50	52
	Mediana	35	28	39	51	45
	Std	51	18	35	17	31
	Min - Max	23 - 168	0 - 52	15-127	27 - 83	24 - 94
	Valor P		0.2319	0.7167	0.351	0.6485
MD8	N	7	7	8	8	2
	Media	70	28	57	47	42
	Mediana	60	30	51	41	42
	Std	40	15	34	25	50
	Min - Max	39 - 157	1 - 47	25- 132	29- 105	7 - 77
	Valor P		0.0023	0.3969	0.1206	0.8889
MD15	N	7	8	8	8	2
	Media	71	28	50	35	23
	Mediana	53	26	37	36	23
	Std	52	23	32	13	28
	Min - Max	14 - 166	0 - 67	24 - 124	20 - 57	3 - 44
	Valor P		0.0939	0.281	0.1206	0.2222
MD22	N	7	8	8	8	2
	Media	59	27	49	31	16
	Mediana	51	26	44	28	16
	Std	41	22	35	15	23
	Min - Max	6 - 136	0 - 57	12 - 122	14 - 62	0 - 32
	Valor P		0.152	0.6126	0.1206	0.1111
MD25	N	7	8	8	8	2
	Media	59	26	52	31	17
	Mediana	38	24	44	30	17
	Std	52	17	35	13	21

(sigue)

Resumen de colesterol LDL, pequeñas partículas de LDL, mg/dL						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
	Min - Max	19 - 170	2 - 49	15- 130	19 - 55	2 - 32
	Valor P	0	0.0721	0.9551	0.2319	0.3333
PD39	N	7	8	8	8	2
	Media	54	31	42	21	10
	Mediana	38	30	38	21	10
	Std	42	24	34	9	10
	Min - Max	20 - 141	2 - 70	0 - 119	6 - 36	3 - 17
	Valor P		0.3357	0.7789	0.0154	0.0556
PD55	N	7	8	8	8	2
	Media	53	29	49	18	17
	Mediana	39	28	35	17	17
	Std	42	22	35	14	20
	Min - Max	7- 136	1 - 62	28- 132	1 - 41	2 - 31
	Valor P		0.2319	0.6943	0.0541	0.2222
PD69	N	3	4	5	7	2
	Media	67	21	54	35	15
	Mediana	35	23	54	33	15
	Std	58	14	34	16	14
	Min - Max	33 - 134	2 - 35	17- 108	21 - 67	6 - 25
	Valor P		0.2286	1	0.4167	0.2
PD83	N	2	4	7	8	2
	Media	92	32	56	31	12
	Mediana	92	39	56	25	12
	Std	102	22	37	17	17
	Min - Max	20 - 164	0 - 51	18 - 131	6 - 63	0 - 24
	Valor P		0.8	0.8889	0.7111	0.6667
PD97	N	0	2	5	8	1
	Media	NC	63	55	36	0
	Mediana	NC	63	43	27	0
	Std	NC	17	43	23	NC
	Min - Max	NC	51 - 75	19 - 121	14 - 81	0 - 0
PD111	N	0	1	2	6	2
	Media	NC	19	28	42	24
	Mediana	NC	19	28	33	24
	Std	NC		3	28	31
	Min - Max	NC	19 - 19	26 - 30	24 - 99	2 - 45

Tabla 43

Colesterol LDL, subclase de LDL pequeño, % de la base de referencia						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
MD8	N	7	7	8	8	2
	Media	54	13	21	-8	-50
	Mediana	70	0	16	-21	-50
	Std	43	51	27	41	45
	Min - Max	-7 - 117	-48 - 92	-16 - 70	-50 - 85	-82 - -18
	Valor P		0.1282	0.152	0.0205	0.0556
MD15	N	7	7	8	8	2
	Media	49	30	8	-30	-72
	Mediana	27	30	-0.7	-22	-72
	Std	78	43	42	27	26
	Min - Max	-40 - 160	-29 - 90	-31 - 97	-64 - 3	-91 - -54
	Valor P		0.9015	0.4634	0.0541	0.0556
MD22	N	7	7	8	8	2
	Media	19	5	-7	-39	-83
	Mediana	28	10	-4	-44	-83
	Std	56	33	18	25	24
	Min - Max	-75 - 80	-40 - 51	-41 - 13	-74 - 10	-100 - -66
	Valor P		0.62	0.351	0.0401	0.1111
MD25	N	7	7	8	8	2
	Media	11	19	6	-39	-81
	Mediana	11	0.9	0	-38	-81
	Std	22	43	34	20	21
	Min - Max	-14 - 48	-24 - 80	-36 - 68	-66 - -3	-96 - -66
	Valor P		1	0.7789	0.0012	0.0556
PD39	N	7	7	8	8	2
	Media	10	42	-22	-57	-86
	Mediana	-12	13	-19	-61	-86
	Std	47	47	37	23	7
	Min - Max	-28 - 100	-5 - 110	-97 - 17	-89 - -12	-91 - -82
	Valor P		0.1282	0.2319	0.0037	0.0556
PD55	N	7	7	8	8	2
	Media	2	15	3	-62	-80
	Mediana	17	19	-12	-64	-80
	Std	43	24	39	33	19
	Min - Max	-70 - 45	-20 - 56	-26 - 93	-99 - 1	-94 - -67
	Valor P		0.8048	0.9551	0.0093	0.1111

(sigue)

Colesterol LDL, subclase de LDL pequeño, % de la base de referencia						
Día del estudio		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
PD69	N	3	4	5	7	2
	Media	18	40	-4	-27	-79
	Mediana	28	43	-2	-40	-79
	Std	35	67	16	35	8
	Min - Max	-20 - 47	-37 - 110	-23 - 16	-64 - 18	-85 - -74
	Valor P		0.8571	0.3929	0.1167	0.2
PD83	N	2	4	7	8	2
	Media	-15	6	11	-39	-87
	Mediana	-15	30	4	-48	-87
	Std	18	73	26	33	18
	Min - Max	-28 - -3	-100 - 65	-21 - 62	-88 - 10	-100 - -74
	Valor P		0.5333	0.2222	0.4	0.3333
PD97	N	0	2	5	8	1
	Media	NC	124	3	-33	-100
	Mediana	NC	124	2	-46	-100
	Std	NC	7	28	39	NC
	Min - Max		120 - 129	-38 - 36	-68 - 42	-100 - -100
PD111	N	0	1	2	6	2
	Media	NC	-42	35	-14	-74
	Mediana	NC	-42	35	-37	-74
	Std	NC	0	53	48	31
	Min - Max		-42 - -42	-3 - 72	-47 - 75	-95 - -52

Resumen Farmacodinámico.

Los datos que se presentan en este documento demuestran que el tratamiento con ISIS 301012 tuvo como resultado una reducción dependiente de la dosis de apolipoproteína B en suero, Colesterol LDL y colesterol total. Las reducciones de Colesterol LDL en suero, como se muestra en las Tablas 22 y 23, se observaron a lo largo del período del tratamiento, y al final del período del tratamiento se mostraron en un rango de entre aproximadamente 20 % en el grupo de 100 mg y más del 30 % en los grupos de 200 mg y 400 mg. También se observaron reducciones de la apolipoproteína B en suero, como se muestra en las Tablas 24 y 25, a lo largo del período de tratamiento y estuvieron en un rango de entre aproximadamente el 15 % en el grupo de 50 mg y más del 40 % en los grupos de 200 mg y 400 mg al final del período del tratamiento. Los niveles de colesterol total en suero se redujeron de forma similar al final del tratamiento, aproximadamente un 15 % en el grupo de 100 mg y más de aproximadamente un 25 % en los grupos de 200 mg y 400 mg. Los individuos con una base de referencia más alta de Colesterol LDL en suero y los niveles de apolipoproteína B experimentaron unas reducciones porcentuales mayores en estos lípidos, en comparación con los individuos con una menor base de referencia de Colesterol LDL en suero y niveles de apolipoproteína B.

Duración del Efecto: 2 Semanas

Las reducciones en los niveles de Colesterol LDL en suero, colesterol total en suero, y apolipoproteína B en suero se mantuvieron el PD39, dos semanas tras el MD25. El colesterol LDL en suero se redujo aproximadamente en un 20 %, un 35 % y un 45 % en los grupos de 100 mg, 200 mg y 400 mg, respectivamente. La apolipoproteína B en suero se redujo en aproximadamente un 20 %, 35 % y 50 % en los grupos de 100 mg, 200 mg y 400 mg, respectivamente. El colesterol total en suero se redujo de forma similar, aproximadamente en un 15 %, 25 % y 30 %

en los grupos de 100 mg, 200 mg y 400 mg, respectivamente.

Duración del Efecto: 30 Días

La duración del efecto se prolongó, con reducciones significativas en varios parámetros lípidos observados 30 días tras MD25. En la Tabla 44 se ilustra un resumen de estas reducciones, donde se muestra el cambio medio porcentual a partir de la base de referencia para varios parámetros lípidos. Se expresan los datos en forma de cambio medio porcentual en relación con la base de referencia. «Std» indica la desviación estándar. No se ha realizado ninguna estadística formal para el grupo de edad de 400 mg debido a que las muestras eran de pequeño tamaño (n=2). «N» indica el número de sujetos evaluados dentro de cada grupo de edad.

Tabla 44

Cambio medio % el PD55						
Parámetro lipídico		Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
	N	7	8	8	8	2
Colesterol LDL	Media	-1	-6	-20	-34	-41
	Std	15	8	17	19	3
	Valor P		0.8665	0.0939	0.0022	0.0556
Apolipoproteína B	Media	-11	-14	-28	-42	-47
	Std	29	13	15	14	9
	Valor P		0.1893	0.0541	0.0205	0.2222
Colesterol Total	Media	10	2	-15	-23	-31
	Std	14	7	8	14	6
	Valor P		0.4634	0.0003	0.0006	0.0556
Colesterol HDL	Media	10	11	1	7	25
	Std	18	17	9	9	30
	Valor P		0.8421	0.4448	0.9294	0.3056
Triglicéridos	Media	1	-1	37	-27	-32
	Std	38	30	60	20	2
	Valor P		0.7789	0.2319	0.0541	0.0556

Duración del efecto: tres meses

Durante el período de evaluación post-tratamiento, la apolipoproteína B y el Colesterol LDL en suero estuvieron un 20-25 % por debajo de la base de referencia tres meses tras MD25 en los grupos de edad de dosis de 200 mg y 400 mg. Estos resultados son coherentes con la media vida larga del tejido de ISIS 301012, que se calculó que sería de aproximadamente 31 días en el grupo de edad de dosificación de 200 mg. Los triglicéridos, Colesterol VLDL y lipoproteína(a) en suero también se muestran reducidos. El Colesterol HDL en suero no se vio afectado.

Análisis Farmacocinético

Se llevó a cabo un análisis farmacocinético no compartimental de ISIS 301012 en cada conjunto de datos del sujeto individual. Las concentraciones de plasma de ISIS 301012 se midieron por medio de ELISA basada en hibridación en PPD Development (Richmond, VA). La concentración máxima del medicamento (C_{max}) y el momento necesario para alcanzar C_{max} (T_{max}) se obtuvieron directamente a partir de los datos de concentración-tiempo. La media vida de la disposición del plasma (t_{1/2λz}) asociada con la fase de eliminación terminal aparente se calculó a partir de la ecuación $t_{1/2\lambda z} = 0.693/X_z$, donde X_z es la constante de la tasa terminal asociada con la fase de eliminación terminal aparente. La constante de la tasa de eliminación terminal se calcula usando una regresión log-lineal de los últimos 3 o más puntos temporales de la concentración. La media vida de la distribución aparente se calculó a partir de una ecuación similar, usando la constante de la tasa de distribución aparente en lugar de la constante de la tasa de eliminación terminal. La constante de la tasa de distribución aparente se calcula usando la regresión log-lineal de los puntos temporales de la fase de distribución. Tras la dosificación

individual, se calculó una zona bajo la curva de concentración de plasma-tiempo a partir del tiempo cero (pre-dosis) hasta tiempo infinito (AUC_∞) usando la regla trapezoidal lineal y la extrapolación hasta infinito dividiendo la concentración final medible (C_{last}) por X_z. Tras la dosificación múltiple, se calculó la zona bajo la curva de concentración de plasma-tiempo durante el tiempo del intervalo de cada dosificación (tau, T) en su estado estable (AUC_T) usando la regla trapezoidal lineal. Además, se calcularon áreas parciales bajo la curva de concentración de plasma-tiempo a partir del tiempo cero (pre-dosis) hasta tiempos seleccionados (t) tras el inicio de la infusión intravenosa o la administración subcutánea (AUC_t) usando la regla trapezoidal lineal. La eliminación de plasma (CL) se calculó a partir de $CL = \text{Dosis real} / AUC_{Civ}$. También se calculó el volumen de estado estable de la distribución [$V_{ss} = (AUM_{Civ} * \text{Dosis real}) / (AUC_{Civ})^2$; donde AUM_{Civ} es el área bajo la curva del primer momento tras la infusión intravenosa]. El tiempo medio de absorción tras la inyección subcutánea se calculó sustrayendo el plasma AUM_{Csc} (curva del primer momento para inyección subcutánea) a partir de AUM_{Civ} (curva del primer momento para infusión intravenosa) calculado para cada sujeto y hace referencia al alcance de la distribución de ISIS 301012 a lo largo del cuerpo en concentraciones en estado estable. Además, se usaron proporciones de plasma AUC subcutánea sobre intravenosa para calcular la biodisponibilidad subcutánea (F) para cada sujeto.

La cantidad de ISIS 301012 y oligonucleótido total excretada en la orina se determinó a partir de la siguiente expresión:

$$A_{et} = \text{Corina} \times V_{\text{orina}}$$

Donde A_{et} es la cantidad excretada hasta un momento fijo t (por ejemplo, 24 horas), Corina es la concentración de orina del analito y V_{orina} es el volumen total de orina. El porcentaje de la dosis administrada excretado en la orina (intacto o en forma de oligonucleótido total) se calculó a continuación a partir de la siguiente expresión:

$$\% \text{ dosis excretada} = (A_{et} / \text{Dosis administrada}) \times 100 \%$$

Resumen Farmacocinético

El perfil farmacocinético de plasma de ISIS 301012 se determinó a partir del muestreo de sangre tras las primeras 2- hr de infusión intravenosa (MD1) y se resume en la Tabla 45. Los datos se presentan como desviación estándar media ± para cada grupo de dosificación. C_{max} = concentración máxima de plasma; T_{max} = tiempo para llegar a la C_{max}; AUC_{0-48hr} = área bajo la curva de concentración de plasma-tiempo a partir del momento 0 a 48 tras el inicio de la administración de la dosis; CL = eliminación de plasma; V_{ss} = volumen en estado estable de la distribución. Se asume que la biodisponibilidad tras una administración intravenosa es del 100 %.

Tabla 45

ISIS 301012 dosificada de forma intravenosa: Farmacocinéticos en Plasma				
Grupo de dosificación	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
Dosis, mg/kg para 70 kg	0.7 ± 0.1	1 ± 0.1	2.7 ± 0.5	5.9 ± 1.2
N	8	8	8	3
C_{max} (ug/ml)	5 ± 1	9 ± 1	22 ± 4	38 ± 5
T_{max} (hr)	2 ± 0.1	2 ± 0.1	2 ± 0.2	2 ± 0.2
AUC_{0-48hr}(ug*hr/mL)	11 ± 3	24 ± 3	68 ± 14	148 ± 14
CL (L/hr)	5 ± 1	4 ± 0.6	3 ± 0.7	3 ± 0.3
V_{ss} (L)	6 ± 3	7 ± 1	7 ± 1	8.6 ± 0.8
Distribución aparente de t_{1/2} (hr)	0.7 ± 0.1	0.8 ± 0.1	1 ± 0.2	1.7 ± 0.4

Se vieron concentraciones máximas de plasma dependientes de la dosis (C_{max}) tras infusiones intravenosas de 2-horas al final de la infusión seguido de un descenso bifásico. Una fase inicial relativamente rápida (distribución aparente media de la media vida en un rango entre 0,7 y 1,7 horas) dominó la eliminación del plasma y fue seguida por una fase de eliminación aparente más lenta.

Los farmacocinéticos de plasma determinados a partir del muestreo de sangre tras la inyección subcutánea final (MD22) se resumen en la Tabla 46. Los datos se presentan como desviación media estándar ±. C_{max} = concentración máxima de plasma; T_{max} = tiempo para llegar a C_{max}; AUC_{0-48hr} = área debajo de la curva de concentración de plasma-tiempo a partir del tiempo 0 a 48 horas tras el inicio de la administración de la dosis; AUC_{0-∞} (X) a ss = área bajo la curva de concentración de plasma-tiempo a partir del tiempo 0 a infinito en su estado estable;

%BAV = biodisponibilidad de plasma (%) tras la administración subcutánea.

Tabla 46

ISIS 301012 dosificada de forma subcutánea: Farmacocinéticos en plasma				
Grupo de dosificación	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
Dosis, mg/kg para 70 kg	0.7 ± 0.1	1.3 ± 0.1	2.7 ± 0.5	5.9 ± 1.2
N	7	8	8	2
C_{max} (µg/ml)	1 ± 0.3	2 ± 1	3 ± 1	7
T_{max} (hr)	4 ± 2	4 ± 2	3 ± 2	7
AUC_{0-48hr} (ug*hr/mL)	8 ± 2	18 ± 4	35 ± 7	109
AUC_{0-∞} en ss (ug*hr/mL)	19 ± 9	28 ± 5	63 ± 13	160
Distribución aparente t_{1/2} (hr)	4 ± 1	5 ± 3	7 ± 3	8
Eliminación t_{1/2} (hr)	23 ± 1	27 ± 12	31 ± 11	47
%BAV	69 ± 9	76 ± 18	54 ± 11	78

El tiempo medio para las máximas concentraciones de plasma (T_{max}) tras la inyección subcutánea final (MD22) de ISIS 301012 fue de aproximadamente 4 horas tras la administración de las dosis de 50 y 100 mg y aproximadamente 3 horas tras la administración de la dosis de 200 mg. Las concentraciones de plasma disminuyeron más lentamente a partir de la concentración máxima de plasma (C_{max}) tras la inyección subcutánea, en comparación con la infusión intravenosa, lo que indica una absorción continuada de ISIS 301012 tras conseguir C_{max}. Las concentraciones máximas de plasma (C_{max}) estuvieron en un rango entre aproximadamente 1 y 3 µg/mL (50 mg a 200 mg) y fueron dependientes de la dosis sobre el rango de la dosis subcutánea estudiada, pero fueron mucho más bajas en comparación con la dosis de infusión intravenosa equivalente. C_{max}, T_{max}, plasma AUC tras la primera dosis subcutánea de ISIS 301012 fueron similares a los mostrados en la Tabla 46, tras la dosis subcutánea final. La concentración de medicamento en plasma disminuyó en por lo menos 10 veces en 24 horas. La fase de eliminación terminal que se observa en el plasma proporcionó una medición de la tasa de eliminación del tejido, por lo tanto la eliminación de media vida representa el tiempo en el que aproximadamente el 50 % de ISIS 301012 fue eliminado de los tejidos. La caracterización de la fase terminal de eliminación produjo una vida media de aproximadamente 23 (±1) a 31 (±11) días (véase la Tabla 46). Este resultado es coherente con la lenta eliminación de ISIS 301012 que se ha observado a partir de los tejidos del mono y por lo tanto parece reflejar un equilibrio de oligonucleótido entre el plasma y el tejido. La biodisponibilidad absoluta de plasma (BAV) de ISIS 301012 tras la administración subcutánea estuvo en un rango entre el 54 % y el 78 %, en comparación con la infusión intravenosa y fue dependiente de la dosis. La BAV de plasma podría subestimar la absorción completa final de ISIS 301012, ya que algunos estudios en primates no humanos han demostrado que la dosis completa se distribuye en última instancia a los tejidos de forma que no hay diferencia entre la administración intravenosa y subcutánea en relación con las concentraciones finales de medicamento en los órganos.

La excreción urinaria media del oligonucleótido total fue de menos del 8 % dentro de las primeras 24 horas. La excreción de metabolitos con reducción de cadena fue evidente. Los datos de excreción urinaria indican que ISIS 301012 se distribuye principalmente a los tejidos. La eliminación final es una combinación de metabolismo de nucleasa y excreción en la orina.

Relación exposición-respuesta

La correlación entre las concentraciones de plasma, proteína de apolipoproteína B en suero y colesterol LDL de ISIS 301012 se muestra en la Tabla 47. La apolipoproteína B en suero, Colesterol LDL y el colesterol total se presentan en forma de porcentaje de la base de referencia. Las cifras en paréntesis a continuación del porcentaje de apolipoproteína B sobre la base de referencia indica el número de muestras que se han utilizado para calcular la media; todas las otras medias se calcularon usando el número de muestras de la columna «N».

Tabla 47

Relación exposición-respuesta: Nivel de plasma ISIS 301012, apolipoproteína B proteína y Colesterol LDL en el grupo de tratamiento de 200 mg					
Día del estudio	N	ISIS 301012 ng/mL	Apolipoproteína B % Base de referencia	Colesterol LDL % Base de referencia	Colesterol Total % Base de referencia
MD1	9	0.5	96	93	99
MD8	8	18	92	86	90
MD15	8	16	68	71	77
MD22	8	21	66	68	76
MD25	8	30	50	69	76
PD39	8	15	61	65	74
PD55	8	8.7	58	66	76
PD69	6	6.1	64	73	76
PD83	7	5.2	70	79	83
PD97	5	4.7	76 (7)	82	87
PD111	4	5.1	77 (6)	80	81

Tal y como se muestra en la Tabla 47, la exposición total del tejido, representada por las concentraciones de plasma ISIS 301012 (medidas por lo menos 72 hr tras la dosificación durante y tras el período de tratamiento de dosis múltiples) tuvo una alta correlación con los niveles de proteína de apolipoproteína B en suero y los niveles de Colesterol LDL, y ambos respondieron de forma similar en cuanto a la respuesta a la dosificación. Los aumentos en plasma AUC fueron ligeramente mayores que los proporcionales a la dosis. Se obtuvo una reducción significativa en la proteína de apolipoproteína B ($p < 0.02$) a partir de la base de referencia para el grupo de tratamiento de 200 mg a partir del día 15 (MD 15) hasta el día 97 (PD 72, o 75 días tras la última dosis), coherente con la eliminación lenta de ISIS 301012 en plasma (eliminación terminal $t_{1/2}$ de aproximadamente 31 días).

Una comparación de las reducciones de suero en oposición al plasma mínimo de AUC para 26 sujetos tratados con ISIS 301012 al final del período de dosificación múltiple (MD25) reveló una correlación directa entre AUC mínimo y las reducciones observadas en los niveles de proteína de alipoproteína B en suero, Colesterol LDL y colesterol total ($r = 0.67$, $p < 0.0002$) (Figura 1). Una correlación de este tipo es coherente con el hecho de que el AUC mínimo es una representación de las concentraciones en hígado, como resultado del equilibrio alcanzado entre la concentración de medicamento en plasma y en hígado. También se ha observado una correlación entre las concentraciones de plasma mínimo y las reducciones en suero, cuando las concentraciones de plasma mínimo ($C_{\text{mínimo}}$; la concentración mínima media determinada a partir de los niveles de plasma justo antes de la dosificación de los días MD15 y MD22) se compararon con las reducciones de la apolipoproteína B en suero, Colesterol LDL en suero y colesterol total en suero. $C_{\text{mínimo}}$ y AUC mínimo se correlacionan con reducciones en los parámetros lípidos, demostrando que al aumentar la exposición a ISIS 301012, la apolipoproteína B en suero, el Colesterol LDL y el colesterol total disminuyeron.

La relación entre los niveles de proteína de apolipoproteína B en suero y las concentraciones de plasma mínimo de ISIS 301012 se describe con un modelo de efecto inhibitorio sigmoidal E_{max} usando los datos obtenidos 3 días tras la dosificación. El sigmoidal inhibitorio estimado en plasma EC_{50} y las concentraciones de hígado precedidas basadas en las concentraciones basadas en estudios previos sobre primates no humanos fueron de 18 (± 2) ng/mL y 60 ug/g, respectivamente. La concentración de plasma mínimo aumenta tras dosis múltiples de ISIS 301012, reflejando una acumulación de ISIS 301012 en el hígado; los aumentos fueron por duplicado tras la dosis de carga de ISIS 301012, y x5 tras la dosis final de ISIS 301012. Los farmacocinéticos de mono y humanos para ISIS 301012 son esencialmente superponibles a dosis equivalentes en mg/kg. Usando estas semejanzas conocidas de PK, puede usarse la medición de las concentraciones de medicamento en la fase de eliminación terminal en estudios clínicos humanos para analizar la acumulación en el hígado. Dichas estimaciones se muestran en la Tabla 48. Las concentraciones de ISIS 301012 en el hígado se estiman con base en los datos de los monos. Las concentraciones medias de plasma en mono representan una media a partir de 6 animales y se midieron entre 48 y 72 horas tras la última dosis en un estudio toxicológico de repetición de 13 semanas (por ejemplo, el estudio descrito en el Ejemplo 2). Los datos de concentración de plasma humano mínimo se obtuvieron 72 horas tras la última dosis de carga intravenosa; el número de sujetos del estudio se indica en paréntesis. Las concentraciones de hígado de mono representan una media de 4-6 animales y se midieron en tejidos obtenidos 48 horas tras la última dosis en un estudio toxicológico de repetición de 13 semanas.

Tabla 48

ISIS 301012: Farmacocinéticos de plasma de mono y humano		
Dosis/ruta	Plasma C _{mínimo} (ng/mL)	Concentración real en hígado (mg/g)
Mono		
3.5 mg/kg/semana/i.v.	28	100 ± 59
7 mg/kg/semana/i.v.	107	293 ± 105
21 mg/kg/semana/i.v.	292	584 ± 129
35 mg/kg/semana/s.c.	570	1129 ± 242
Humano		
50 mg/semana/i.v./s.c.	24 (n=5)	10
100 mg/semana/i.v./s.c.	8 (n=3)	28
200 mg/semana/i.v./s.c.	18 (n=6)	60
400 mg/semana/i.v./s.c.	40 (n=2)	150

Se descubrió que el plasma AUC mínimo para los grupos de dosificación de 50 mg, 100 mg, 200 mg y 400 mg era de 3, 5, 12 y 18 mg·h/mL, respectivamente, el MD25 (tres días tras la dosis final durante el período de dosificación múltiple).

La reducción de los niveles de Colesterol LDL en un humano proporciona un medio para tratar, prevenir y/o mejorar la cardiopatía coronaria. Tal y como se ha descrito, el oligonucleótido ISIS 301012 produjo reducciones sustanciales y prolongadas de apolipoproteína B en suero y Colesterol LDL, así como de otros parámetros lípidos, y de esa forma es un agente útil para el tratamiento de la hipercolesterolemia.

Ejemplo 4

Tratamientos de carga y mantenimiento

Para tratar sujetos que sufren de enfermedades relacionadas con la producción de apolipoproteína B o Colesterol LDL, se analiza la eficacia terapéutica de una serie de diferentes regímenes de carga y mantenimiento. Se trata a los sujetos con ISIS 301012 como se describe a continuación:

El Grupo A recibe una fase de carga lenta, durante la cual se administran 4 dosis de 200 mg de ISIS 301012 durante 11 días. Esta fase de carga lenta viene seguida de una fase de mantenimiento de 11 semanas, durante la cual se administra una dosis de 200 mg de ISIS 301012 cada dos semanas.

El Grupo B recibe una fase de carga lenta, durante la cual se administran 4 dosis de 200 mg de ISIS 301012 durante 11 días. Esta fase de carga lenta viene seguida de una fase de mantenimiento de 11 semanas, durante la cual se administra una dosis de 100 mg de ISIS 301012 cada dos semanas.

El Grupo C recibe una fase de carga lenta, durante la cual se administran 3 dosis de 200 mg de ISIS 301012 semanalmente durante tres semanas. Esta fase de carga lenta viene seguida de una fase de mantenimiento de 3 meses, durante la cual se administra una dosis de 200 mg de ISIS 301012 una vez al mes.

El Grupo D recibe una fase de carga rápida, durante la cual se administran 3 dosis de 200 mg de ISIS 301012 durante 7 días. Esta fase de carga rápida viene seguida de una fase de mantenimiento de 11 semanas, durante la cual se administra una dosis de 200 mg de ISIS 301012 cada dos semanas.

El Grupo E recibe una fase de carga rápida, durante la cual se administran 3 dosis de 200 mg de ISIS 301012 durante 7 días. Esta fase de carga rápida viene seguida de una fase de mantenimiento de 3 meses, durante la cual se administra una dosis de 200 mg de ISIS 301012 una vez al mes.

El Grupo F recibe solo una fase de mantenimiento, durante la cual se administra una dosis de 200 mg de ISIS 301012 una vez a la semana durante 13 semanas.

El Grupo G recibe solo una fase de mantenimiento, durante la cual se administra una dosis de 200 mg de ISIS 301012 una vez cada dos semanas durante 13 semanas.

Se ha descubierto que el tratamiento de los sujetos de los Grupos A, B, C, D, E, F y G con ISIS 301012 proporciona beneficios terapéuticos. Los beneficios terapéuticos incluyen la reducción del Colesterol LDL en suero, la apolipoproteína B en suero, triglicéridos, colesterol total, colesterol no HDL, Colesterol VLDL, lipoproteína(a), la proporción LDL:HDL y la proporción apolipoproteína B:apolipoproteína A-1 en relación con la base de referencia. Se ha descubierto que no hay cambios en los niveles de Colesterol HDL. Las diferencias en la aparición y el grado de

beneficios terapéuticos se usan para evaluar la eficacia terapéutica de cada régimen de dosificación.

Ejemplo 5

5 Hipercolesterolemia Homocigótica Familiar

La hipercolesterolemia familiar (FH) es un trastorno metabólico autosómico dominante caracterizado por un Colesterol LDL marcadamente alto e inicio prematuro de aterosclerosis. Los síntomas clínicos son resultado del desarrollo de depósitos de Colesterol LDL en la piel, tendones (xantoma) y placas arteriales (ateromata). El defecto genético primario en FH es una mutación en el gene de receptor de LDL (LDL-R). El LDL-R facilita la absorción de Colesterol LDL en las células del hígado, donde se metaboliza, lo que tiene como resultado la liberación de colesterol para su uso metabólico. Los defectos en LDL-R tienen como resultado una absorción ineficaz de Colesterol LDL, que a su vez provoca un retraso en la eliminación de plasma del Colesterol LDL. La permanencia más prolongada de Colesterol LDL en plasma permite su absorción por parte de células fagocitarias y de otros tipos, que depositan el colesterol LDL externo y producen xantoma y ateromata.

La prevalencia de los individuos homocigóticos en el mundo es de 1:1,000,000; aproximadamente 300 sujetos FH homocigóticos residen en los Estados Unidos. Debido a los efectos fundadores, ciertos países tienen una tasa de prevalencia más alta, por ejemplo, el Canadá francés, Sudáfrica, Finlandia e Islandia. Casi todos los sujetos con FH homocigótica desarrollarán xantomata a los 5 años de edad y aterosclerosis antes de la edad adulta. A pesar del tratamiento con las terapias existentes de reducción del colesterol, pocos sujetos de FH homocigótica alcanzan los objetivos de tratamiento. De esa forma, los sujetos de FH homocigótica necesitan opciones terapéuticas alternativas.

Se proporciona ISIS 301012 a los sujetos FH en forma de solución de 200 mg/mL en 1 mL de volumen total y se administra de forma subcutánea en forma de inyección única en el abdomen o muslo. En algunos individuos, la dosis se divide y se administra en forma de 2 o 3 inyecciones no continuas en el abdomen o muslo.

Se administra un total de 12 dosis de ISIS 301012 por vía subcutánea o por vía intravenosa. La primera dosis se administra el día 1 del estudio, mientras que las restantes 11 dosis se administran comenzando el día 8 y a continuación semanalmente. En esos momentos, los sujetos reciben una dosis de 200 mg de ISIS 301012.

También se trató a un grupo de sujetos pediátricos FH (de entre 8 y 17 años de edad) donde la dosificación se basa en el peso corporal en el momento de la investigación. Los sujetos pediátricos que tenían por lo menos 25 kg pero menos de 37,5 kg reciben una primera dosis de 50 mg de ISIS 301012, seguido de una dosis de 100 mg de ISIS 301012 el resto del estudio. Los sujetos que tienen por lo menos 37,5 kg pero menos de 50 kg reciben una primera dosis de 100 mg, seguido de una dosis semanal de 150 mg durante el resto del estudio. Los sujetos pediátricos de más de 50 kg reciben la dosis de adulto antes descrita.

Tras el régimen del tratamiento, se ha observado que cada sujeto tiene una reducción de los niveles de colesterol LDL terapéuticamente relevantes, en relación con la base de referencia (pre-tratamiento) de Colesterol LDL. También se ha descubierto que los sujetos tuvieron una reducción de los niveles de proteína de apolipoproteína B en suero, triglicérido, Colesterol VLDL, lipoproteína(a) y colesterol total en comparación con la base de referencia. En consecuencia, ISIS 301012 proporciona beneficios terapéuticos a los individuos tratados con este compuesto.

Ejemplo 6

50 Hipercolesterolemia Heterocigótica Familiar

La prevalencia de individuos heterocigóticos para hipercolesterolemia familiar es de aproximadamente 1:500, con aproximadamente 500.000 sujetos heterocigóticos FH que residen en los Estados Unidos. Mientras que los sujetos homocigóticos FH tienen dos copias de un alelo de receptor LDL mutado, los sujetos heterocigóticos FH tienen un alelo de receptor de LDL mutado. Los sujetos de FH heterocigótica normalmente desarrollan xantomata en la 3ª década de la vida y aterosclerosis en la 4ª década. Aproximadamente, el 30 % de los sujetos diagnosticados con FH ya tenían un historial de enfermedad cardiovascular. A pesar de la terapia máxima, aproximadamente un 20 % de estos sujetos fueron incapaces de alcanzar los objetivos del tratamiento. Por lo tanto, los sujetos de FH heterocigótica se consideran una población que necesita tratamientos alternativos para la reducción del colesterol. Por este motivo, se eligen los sujetos de FH heterocigótica para su tratamiento con ISIS 301012.

Las dosis de ISIS 301012 se administran en forma de inyección subcutánea en el abdomen o muslo una vez por semana durante 12 semanas. La primera dosis de ISIS 301012 se administra en forma de dosis de 100 mg. Siempre y cuando los sujetos toleren el medicamento del estudio durante la primera semana, todas las dosis posteriores de ISIS 301012 son de 200 mg (dosis de las semanas de la 2 a la 12). ISIS 301012 se suministra en forma de 1 mL de una solución de 200 mg/mL y dosis de 100 y 200 mg de ISIS 301012 se administran en volúmenes

de 0,5 y 1,0 mL, respectivamente.

Tras el régimen del tratamiento, se ha observado que cada sujeto tiene una reducción de los niveles de colesterol LDL terapéuticamente relevante, en relación con la base de referencia (pre-tratamiento) de Colesterol LDL. También se ha observado que los sujetos tienen una reducción de los niveles de proteína de apolipoproteína B en suero, triglicérido, Colesterol VLDL, lipoproteína(a) y colesterol total en comparación con la base de referencia. En consecuencia con esto, ISIS 301012 proporciona beneficios terapéuticos a los individuos tratados con este compuesto.

Ejemplo 7

Concentración mínima de plasma dirigida

Se trata a un sujeto humano que padece altos niveles de colesterol con el oligonucleótido ISIS 301012 dirigido a la apolipoproteína B. El sujeto recibe en primer lugar dosis de carga de ISIS 301012, calculadas para que tenga como resultado una concentración de plasma mínimo de por lo menos 5 ng/mL. En este caso, el sujeto recibe una fase de carga lenta, durante la cual se administran 4 dosis de 200 mg de ISIS 301012 durante 11 días. Tras la fase de carga lenta, se trata al sujeto con una dosis de mantenimiento de ISIS 301012, que se calcula para tener como resultado una concentración de plasma mínimo de lo menos 5 ng/ml. En este caso, se trata al sujeto con una dosis de mantenimiento semanal de 200 mg de ISIS 301012. Las concentraciones de plasma se determinan por medio de análisis farmacocinético de muestras de sangre obtenidas durante y tras los períodos de dosificación. Tras varios meses de tratamiento, el sujeto solo recibe tratamientos mensuales o trimestrales con concentraciones adecuadas de ISIS 301012 para mantener una concentración de plasma mínimo de por lo menos 5 ng/ml.

Otros sujetos adicionales reciben dosis de una fase de carga rápida, que se calculan para obtener como resultado una concentración de plasma mínimo de por lo menos 5 ng/mL. En este caso, el sujeto recibe 3 dosis de 200 mg de ISIS 301012 que se administran durante 7 días. Tras la fase de carga rápida, se trata al sujeto con una dosis de mantenimiento de ISIS 301012, que se calcula para obtener como resultado una concentración de plasma mínimo de por lo menos 5 ng/mL. En este caso, se trata al sujeto con una dosis de mantenimiento semanal de 200 mg de ISIS 301012. Se determinan las concentraciones de plasma por medio de análisis farmacocinético de muestras de sangre obtenidas durante y tras los períodos de dosificación. Tras varios meses de tratamiento, el sujeto solo recibe tratamientos mensuales o trimestrales con concentraciones adecuadas de ISIS 301012 para mantener una concentración de plasma mínimo de por lo menos 5 ng/ml. Se ha descubierto que tratar al sujeto para que tenga una concentración mínima de 5 ng/ml tiene como resultado una reducción de más del 10 % en los niveles de apolipoproteína B en suero, Colesterol LDL en suero, triglicérido en suero y colesterol total en suero.

A continuación se describen realizaciones adicionales de la invención.

1. Un método para reducir los niveles de colesterol en suero en un sujeto humano, que comprende administrar a dicho sujeto una pluralidad de dosis de un oligonucleótido dirigido a la apolipoproteína B, en donde dicha administración da como resultado un AUC mínimo en plasma de aproximadamente 2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ y aproximadamente 20 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ para el oligonucleótido en dicho sujeto humano.

2. El método de la realización 1, en donde dicha administración da como resultado un AUC mínimo en plasma de aproximadamente 2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ a aproximadamente 10 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$.

3. El método de la realización 1, en donde dicha administración da como resultado un AUC mínimo en plasma de aproximadamente 4 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ a aproximadamente 6 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$.

4. El método de la realización 1, en donde dicha administración da como resultado un AUC mínimo en plasma de aproximadamente 5 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$.

5. El método de las realizaciones 1, 2, 3 o 4, en donde dicho AUC mínimo en plasma se obtiene a partir de aproximadamente 3 a aproximadamente 33 días posteriores a la administración de una dosis de dicha pluralidad de dosis del oligonucleótido.

6. El método de la realización 1, en donde dichos niveles de colesterol en suero se reducen en dicho sujeto humano en por lo menos aproximadamente un diez por ciento.

7. El método de la realización 1, en donde dichos niveles de colesterol en suero se reducen en dicho sujeto humano en por lo menos aproximadamente un treinta por ciento.

8. El método de la realización 1, en donde dichos niveles de colesterol en suero son niveles de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL).

9. El método de la realización 1, en donde dichos niveles de colesterol en suero son niveles de colesterol de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL).
- 5 10. El método de la realización 1, en donde dicho oligonucleótido comprende la secuencia de la base nitrogenada « GCCTCAGTCTGCTTCGCACC » (ID DE SECUENCIA N°: 2).
11. El método de la realización 1, en donde por lo menos una dosis de dicha pluralidad de dosis se administra aproximadamente una vez a la semana.
- 10 12. El método de la realización 1, en donde por lo menos una dosis de dicha pluralidad de dosis se administra aproximadamente una vez al mes.
13. El método de la realización 1, en donde dicho sujeto humano padece hipercolesterolemia.
- 15 14. El método de la realización 1, en donde cada dosis de dicha pluralidad de dosis comprende de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg del oligonucleótido.
- 20 15. El método de la realización 1, en donde cada dosis de dicha pluralidad de dosis comprende aproximadamente 200 mg del oligonucleótido.
- 25 16. Un método para reducir los niveles de colesterol en suero en un sujeto humano, que comprende administrar a dicho sujeto una pluralidad de dosis de un oligonucleótido dirigido a la apolipoproteína B, en donde dicha administración da como resultado una concentración mínima en plasma de aproximadamente 5 ng/mL a aproximadamente 40 ng/mL del oligonucleótido en dicho sujeto humano.
- 30 17. El método de la realización 16, en donde dicha administración da como resultado una concentración mínima en plasma de entre aproximadamente 5 ng/mL y aproximadamente 20 ng/mL.
18. El método de las realizaciones 16 o 17, en donde dicha concentración mínima en plasma se obtiene aproximadamente 7 días tras la administración de una dosis de dicha pluralidad de dosis del oligonucleótido.
- 35 19. El método de la realización 16, en donde dichos niveles de colesterol en suero se reducen en dicho sujeto humano en por lo menos aproximadamente un diez por ciento.
- 40 20. El método de la realización 16, en donde dichos niveles de colesterol en suero se reducen en dicho sujeto humano en por lo menos aproximadamente un treinta por ciento.
21. El método de la realización 16, en donde dichos niveles de colesterol en suero son niveles de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL).
- 45 22. El método de la realización 16, en donde dichos niveles de colesterol en suero son niveles de colesterol en suero de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL).
23. El método de la realización 16, en donde dicho oligonucleótido comprende la secuencia de base nitrogenada "GCCTCAGTCTGCTTCGCACC" (ID DE SECUENCIA N°: 2).
24. El método de la realización 16, en donde por lo menos una dosis de dicha pluralidad de dosis se administra aproximadamente una vez a la semana.
- 50 25. El método de la realización 16, en donde por lo menos una dosis de dicha pluralidad de dosis se administra aproximadamente una vez al mes.
26. El método de la realización 16, en donde dicho sujeto humano padece hipercolesterolemia.
- 55 27. El método de la realización 16, en donde cada dosis de dicha pluralidad de dosis incluye desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 400 mg del oligonucleótido.
28. El método de la realización 16, en donde cada dosis de dicha pluralidad de dosis incluye aproximadamente 200 mg del oligonucleótido.
- 60 29. Un método para reducir colesterol LDL en suero en un sujeto humano, que comprende administrar al sujeto humano una dosis de un oligonucleótido que comprende la secuencia de base nitrogenada "GCCTCAGTCTGCTTCGCACC" (ID DE SECUENCIA N°: 2), suficiente para obtener un plasma mínimo AUC de por lo menos aproximadamente 2 µg·hr/mL.
- 65

30. El método de la realización 29, en donde dicha dosis es suficiente para obtener un AUC mínimo en plasma en un rango de aproximadamente 2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ a aproximadamente 20 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$.
- 5 31. El método de las realizaciones 29 o 30, en donde dicho AUC mínimo en plasma se obtiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 33 días tras la administración de dicha dosis del oligonucleótido.
32. El método de la realización 31, en donde dicha dosis se administra aproximadamente una vez a la semana, aproximadamente una vez al mes o aproximadamente una vez cada tres meses.
- 10 33. Un método para reducir el colesterol LDL en suero en un sujeto humano, que comprende administrar al sujeto humano una dosis de un oligonucleótido que comprende la secuencia de base nitrogenada "GCCTCAGTCTGCTTCGCACC" (ID DE SECUENCIA N°: 2), suficiente para obtener una concentración mínima en plasma de por lo menos aproximadamente 5 ng/mL.
- 15 34. El método de la realización 33, en donde dicha dosis es suficiente para obtener una concentración mínima en plasma en el intervalo de aproximadamente 5 ng/mL a aproximadamente 40 ng/mL.
- 20 35. El método de las realizaciones 33 o 34, en donde dicha concentración mínima en plasma se obtiene aproximadamente 7 días tras la administración de dicha dosis del oligonucleótido.
36. El método de la realización 33, en donde dicha dosis se administra aproximadamente una vez a la semana, aproximadamente una vez al mes o aproximadamente una vez cada tres meses.
- 25 37. Un método para reducir el colesterol LDL en suero en un sujeto humano, que comprende administrar al sujeto humano una dosis de un oligonucleótido que comprende la secuencia de base nitrogenada "GCCTCAGTCTGCTTCGCACC" (ID DE SECUENCIA N°: 2), suficiente para obtener una concentración estimada en el hígado de por lo menos aproximadamente 10 $\mu\text{g/g}$.
- 30 38. El método de la realización 37, en donde dicha dosis es suficiente para obtener una concentración estimada en el hígado en un intervalo de aproximadamente 10 $\mu\text{g/g}$ a aproximadamente 150 $\mu\text{g/g}$.
39. El método de la realización 37, en donde dicha dosis se administra aproximadamente una vez a la semana, aproximadamente una vez al mes o aproximadamente una vez cada tres meses.
- 35 40. Un método para reducir el colesterol LDL en suero en un sujeto humano que comprende administrar a dicho sujeto humano un oligonucleótido que comprende la secuencia de base nitrogenada "GCCTCAGTCTGCTTCGCACC" (ID DE SECUENCIA N°: 2), en donde dicho oligonucleótido se administra durante un período de carga y un período de mantenimiento.
- 40 41. El método de la realización 40, en donde dicho oligonucleótido es de 20 a 30 bases nitrogenadas de longitud.
42. El método de la realización 40, en donde período de carga comprende administrar el oligonucleótido al sujeto humano una vez al día hasta 10 días.
- 45 43. El método de la realización 42, en donde el oligonucleótido durante el período de carga se administra de manera intravenosa o de manera subcutánea.
- 50 44. El método de la realización 40, en donde el período de mantenimiento comprende administrar el oligonucleótido por lo menos una vez aproximadamente cada 3 meses.
45. El método de la realización 44, en donde el oligonucleótido durante el período de mantenimiento se administra aproximadamente una vez al mes.
- 55 46. El método de la realización 44, en donde el oligonucleótido se administra aproximadamente una vez cada 2 semanas.
47. El método de la realización 44, en donde el oligonucleótido se administra aproximadamente una vez cada 7 días.
- 60 48. El método de la realización 44, en donde el oligonucleótido durante el período de mantenimiento se administra de manera subcutánea.
- 65 49. El método de la realización 42 o 44, en donde se administra una dosis de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día.

50. El método de la realización 49, en donde la dosis es de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 1,2 mg/kg/día.
- 5 51. El método de la realización 42 o 44, donde la dosis es de aproximadamente 50 mg por semana a aproximadamente 600 mg por semana.
52. El método de la realización 51, en donde la dosis es aproximadamente de 50 mg por semana.
- 10 53. El método de la realización 51, en donde la dosis es aproximadamente de 100 mg por semana.
54. El método de la realización 51, en donde la dosis es aproximadamente de 200 mg por semana.
- 15 55. El método de la realización 51, en donde la dosis es aproximadamente de 400 mg por semana.
56. El método de la realización 40, en donde dicho oligonucleótido comprende ISIS 301012.
- 20 57. El método de la realización 40, en donde dicho método da como resultado una reducción en el colesterol VLDL en suero, triglicéridos en suero, lipoproteína(a) en suero o cualquier combinación de colesterol VLDL, triglicéridos en suero y lipoproteína(a) en suero.
58. El método de la realización 40, en donde dicho sujeto humano muestra por lo menos una indicación seleccionada del grupo que consiste de: un nivel de colesterol total en suero elevado, un nivel de colesterol LDL en suero elevado, una proporción colesterol total:HDL elevada y una proporción LDL:HDL elevada.
- 25 59. El método de la realización 40, en donde dicho sujeto humano ha padecido o padece hipercolesterolemia homocigótica familiar o hipercolesterolemia heterocigótica familiar.
- 30 60. El método de la realización 40, en donde dicho sujeto humano ha padecido de, padece de o tiene un riesgo incrementado de hipercolesterolemia no familiar.
61. El método de la realización 40, en donde el sujeto humano tiene niveles de colesterol LDL en suero por encima de aproximadamente 70 mg/dL antes de la administración de dicho oligonucleótido.
- 35 62. El método de la realización 40, en donde el sujeto humano tiene niveles de colesterol LDL en suero por encima de aproximadamente 100 mg/dL antes de la administración de dicho oligonucleótido.
63. El método de la realización 40, en donde el sujeto humano tiene niveles de colesterol LDL en suero por encima de aproximadamente 130 mg/dL antes de la administración de dicho oligonucleótido.
- 40 64. El método de la realización 61, 62, o 63, en donde administrar dicho oligonucleótido reduce los niveles de colesterol LDL en suero en el sujeto humano a menos de aproximadamente 70 mg/dL.
- 45 65. El método de la realización 62 o 63, en donde administrar dicho oligonucleótido reduce los niveles de colesterol LDL en suero en el sujeto humano a menos de aproximadamente 100 mg/dL.
66. El método de la realización 63, en donde administrar dicho oligonucleótido reduce los niveles de colesterol LDL en suero en el sujeto humano a menos de aproximadamente 130 mg/dL.
- 50 67. Un método para reducir los niveles de colesterol en suero en un sujeto humano, que comprende: seleccionar un sujeto humano que haya sido tratado sin éxito anteriormente con una estatina; y administrar a dicho sujeto humano un oligonucleótido que comprende la secuencia de base nitrogenada "GCCTCAGTCTGCTTCGCACC" (ID DE SECUENCIA N°: 2).
- 55 68. El método de la realización 67, en donde dichos niveles de colesterol en suero comprenden los niveles de Colesterol LDL.
69. El método de la realización 67, en donde el sujeto humano es intolerante a una estatina.
- 60 70. El método de la realización 67, en donde el sujeto ha experimentado efectos adversos derivados del tratamiento con dicha estatina.
71. El método de la realización 70, en donde el sujeto ha sufrido miopatía, fatiga, efectos sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) como resultado del tratamiento con dicha estatina o cualquier combinación de miopatía, fatiga y efectos sobre el SNC como resultado del tratamiento con dicha estatina.
- 65

72. El método de la realización 67, en donde el sujeto humano tiene actividad de receptores de LDL insuficiente.
- 5 73. El método de la realización 67, en donde dicho oligonucleótido comprende ISIS 301012.
74. Un método para usar un oligonucleótido que comprende la secuencia de la base nitrogenada "GCCTCAGTCTGCTTCGCACC" (ID DE SECUENCIA N°: 2) en un tratamiento para reducir el Colesterol LDL en suero en un sujeto humano, que comprende informar a dicho sujeto humano de que la administración de dicho oligonucleótido da como resultado un AUC mínimo en plasma de por lo menos aproximadamente 2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$.
- 10 75. El método de la realización 74, en donde se informa a dicho sujeto humano de que la administración de dicho oligonucleótido da como resultado un AUC mínimo en plasma en un intervalo de aproximadamente 2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ a aproximadamente 20 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$.
- 15 76. El método de las realizaciones 74 o 75, en donde dicho AUC mínimo en plasma se obtiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 33 días después de la administración de dicha dosis del oligonucleótido.
- 20 77. El método de la realización 74, en donde la información a dicho sujeto humano comprende proporcionar material impreso que informe de que la administración de dicho oligonucleótido da como resultado un AUC mínimo en plasma de por lo menos aproximadamente 2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$.
- 25 78. El método de la realización 77, en donde dicho material impreso es una etiqueta.
79. Un método para usar un oligonucleótido que comprende la secuencia de base nitrogenada "GCCTCAGTCTGCTTCGCACC" (ID DE SECUENCIA N°: 2) en un tratamiento para reducir el Colesterol LDL en suero en un sujeto humano, dicho método comprendiendo informar a dicho sujeto humano de que la administración de dicho oligonucleótido da como resultado un concentración mínima en plasma de por lo menos aproximadamente 5 ng/mL.
- 30 80. El método de la realización 79, en donde se informa a dicho sujeto humano de que la administración de dicho oligonucleótido da como resultado un concentración mínima en plasma en un intervalo de aproximadamente 5 ng/mL a aproximadamente 40 ng/mL.
- 35 81. El método de las realizaciones 79 o 80, en donde dicha concentración mínima en plasma se obtiene aproximadamente 7 días después de la administración de dicha dosis del oligonucleótido.
82. El método de la realización 79, en donde informar a dicho sujeto humano comprende proporcionar material impreso que informe de que la administración de dicho oligonucleótido da como resultado una concentración mínima en plasma de por lo menos aproximadamente 5 ng/mL.
- 40 83. El método de la realización 82, en donde dicho material impreso es una etiqueta.
84. Un método para usar un oligonucleótido que comprende la secuencia de base nitrogenada "GCCTCAGTCTGCTTCGCACC" (ID DE SECUENCIA N°: 2) en un tratamiento para reducir el colesterol LDL en suero en un sujeto humano, dicho método comprendiendo informar a dicho sujeto humano de que la administración de dicho oligonucleótido da como resultado una concentración en hígado estimada de dicho oligonucleótido de por lo menos aproximadamente 10 $\mu\text{g/g}$.
- 50 85. El método de la realización 84, en donde se informa a dicho sujeto humano de que la administración de dicho oligonucleótido da como resultado una concentración en hígado estimada de dicho oligonucleótido en un intervalo de aproximadamente 10 $\mu\text{g/g}$ a aproximadamente 150 $\mu\text{g/g}$.
- 55 86. El método de la realización 84, en donde informar a dicho sujeto humano comprende proporcionar documentación impresa que informe de que la administración de dicho oligonucleótido da como resultado una concentración estimada en hígado de dicho oligonucleótido de por lo menos aproximadamente 10 $\mu\text{g/g}$.
- 60 87. El método de la realización 86, en donde dicha documentación impresa es una etiqueta.
88. Una composición farmacéutica que comprende una o más dosis de un oligonucleótido que es de 14 a 30 bases nitrogenadas de longitud y que hibrida a una secuencia de ácido nucleico que codifica apolipoproteína B, en donde cada una de dichas una o más dosis está en un intervalo de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg, y en donde la administración intravenosa a un sujeto humano de dicho oligonucleótido a aproximadamente 0,7 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 5,9 mg/kg of peso corporal
- 65

es suficiente para obtener un AUC_{0-48} en plasma de aproximadamente $11 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ a aproximadamente $148 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$.

- 5 89. La composición farmacéutica de la realización 88, en donde la administración intravenosa a un sujeto humano de dicho oligonucleótido a aproximadamente $0,7 \text{ mg/kg}$ de peso corporal es suficiente para obtener un AUC_{0-48} en plasma de $11 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL} \pm 3 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$.
- 10 90. La composición farmacéutica de la realización 88, en donde la administración intravenosa a un sujeto humano de dicho oligonucleótido a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal es suficiente para obtener un AUC_{0-48} en plasma de $24 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL} \pm 3 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$.
- 15 91. La composición farmacéutica de la realización 88, en donde la administración intravenosa a un sujeto humano de dicho oligonucleótido a aproximadamente $2,7 \text{ mg/kg}$ de peso corporal es suficiente para obtener un AUC_{0-48} en plasma de $68 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL} \pm 14 \text{ mg}\cdot\text{hr}/\text{mL}$.
- 20 92. La composición farmacéutica de la realización 88, en donde la administración intravenosa a un sujeto humano de dicho oligonucleótido a aproximadamente $5,9 \text{ mg/kg}$ de peso corporal es suficiente para obtener un AUC_{0-48} en plasma de $148 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL} \pm 14 \text{ mg}\cdot\text{hr}/\text{mL}$.
- 25 93. La composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones 88 a 92, en donde dicho oligonucleótido hibrida a una región de dicha secuencia de ácido nucleico que codifica la apolipoproteína B que comprende los nucleótidos 2920 a 3420 del ID DE SECUENCIA N°: 1.
- 30 94. La composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones 88 a 92, en donde dicho oligonucleótido hibrida a una región de dicha secuencia de ácido nucleico que codifica la apolipoproteína B que comprende los nucleótidos 3230 a 3288 del ID DE SECUENCIA N°: 1.
- 35 95. La composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones 88 a 92, en donde dicho oligonucleótido comprende la secuencia de base nitrogenada "GCCTCAGTCTGCTTCGCACC" (ID DE SECUENCIA N°: 2).
- 40 96. La composición farmacéutica de la realización 95, en donde dicho oligonucleótido comprende ISIS 301012.
- 45 97. Una composición farmacéutica que comprende una o más dosis de un oligonucleótido que es de 14 a 30 bases nitrogenadas de longitud y que hibrida a una secuencia de ácido nucleico que codifica la apolipoproteína B, en donde cada una de dichas una o más dosis varía de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg , y en donde la administración subcutánea a un sujeto humano de dicho oligonucleótido a aproximadamente $0,7 \text{ mg/kg}$ de peso corporal a aproximadamente $5,9 \text{ mg/kg}$ de peso corporal, posterior a la administración de una o más dosis de carga, es suficiente para obtener un AUC en plasma de aproximadamente $19 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ a aproximadamente $160 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$.
- 50 98. La composición farmacéutica de la realización 97, en donde la administración subcutánea a un sujeto humano de dicho oligonucleótido a aproximadamente $0,7 \text{ mg/kg}$ de peso corporal es suficiente para obtener un AUC en plasma de $19 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL} \pm 9 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$.
- 55 99. La composición farmacéutica de la realización 97, en donde la administración subcutánea a un sujeto humano de dicho oligonucleótido a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal es suficiente para obtener un AUC en plasma de $28 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL} \pm 5 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$.
- 60 100. La composición farmacéutica de la realización 97, en donde la administración subcutánea a un sujeto humano de dicho oligonucleótido a aproximadamente $2,7 \text{ mg/kg}$ de peso corporal es suficiente para obtener un AUC en plasma de $63 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL} \pm 13 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$.
- 65 101. La composición farmacéutica de la realización 97, en donde la administración subcutánea a un sujeto humano de dicho oligonucleótido a aproximadamente $5,9 \text{ mg/kg}$ de peso corporal es suficiente para obtener un AUC en plasma de $160 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$.
102. La composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones 97 a 101, en donde dicho oligonucleótido hibrida a una región de dicha secuencia de ácido nucleico que codifica la apolipoproteína B que comprende los nucleótidos 2920 a 3420 del ID DE SECUENCIA N°: 1.
103. La composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones 97 a 101, en donde dicho oligonucleótido hibrida a una región de dicha secuencia de ácido nucleico que codifica la apolipoproteína B que comprende los nucleótidos del 3230 a 3288 del ID DE SECUENCIA N°: 1.
104. La composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones de 97 a 101, en donde dicho

oligonucleótido comprende la secuencia de base nitrogenada "GCCTCAGTCTGCTTCGCACC" (ID DE SECUENCIA N°: 2).

- 5 105. La composición farmacéutica de la realización 104, en donde dicho oligonucleótido comprende ISIS 301012.
- 10 106. Una composición farmacéutica que comprende una o más dosis de un oligonucleótido que es de 14 a 30 bases nitrogenadas de longitud y que hibrida a una secuencia de ácido nucleico que codifica la apolipoproteína B, en donde cada una de dichas una o más dosis varía de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg, y en donde la administración subcutánea a un sujeto humano de dicho oligonucleótido a aproximadamente 0,7 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 5,9 mg/kg de peso corporal, posterior a la administración de una o más dosis de carga, es suficiente para obtener una concentración mínima en plasma de aproximadamente 2 ng/mL a aproximadamente 40 ng/mL.
- 15 107. La composición farmacéutica de la realización 106, en donde dicho oligonucleótido hibrida a una región de dicha secuencia de ácido nucleico que codifica la apolipoproteína B que comprende los nucleótidos 2920 a 3420 del ID DE SECUENCIA N°: 1.
- 20 108. La composición farmacéutica de la realización 106, en donde dicho oligonucleótido hibrida a una región de dicha secuencia de ácido nucleico que codifica la apolipoproteína B que comprende los nucleótidos 3230 a 3288 del ID DE SECUENCIA N°: 1.
- 25 109. La composición farmacéutica de la realización 106, en donde dicho oligonucleótido comprende la secuencia de base nitrogenada "GCCTCAGTCTGCTTCGCACC" (ID DE SECUENCIA N°: 2).
- 30 110. Una composición farmacéutica que comprende una o más dosis de un oligonucleótido que es de 14 a 30 bases nitrogenadas de longitud y que hibrida a una secuencia de ácido nucleico que codifica la apolipoproteína B, en donde cada una de dichas una o más dosis varía de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg y en donde la administración subcutánea a un sujeto humano de dicho oligonucleótido a aproximadamente 0,7 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 5,9 mg/kg de peso corporal, posterior a la administración de una o más dosis de carga, es suficiente para obtener una biodisponibilidad de por lo menos aproximadamente el 54 %.
- 35 111. La composición farmacéutica de la realización 110, en donde dicho oligonucleótido hibrida a una región de dicha secuencia de ácido nucleico que codifica la apolipoproteína B que comprende los nucleótidos 2920 a 3420 del ID DE SECUENCIA N°: 1.
- 40 112. La composición farmacéutica de la realización 110, en donde dicho oligonucleótido hibrida a una región de dicha secuencia de ácido nucleico que codifica la apolipoproteína B que comprende los nucleótidos 3230 a 3288 del ID DE SECUENCIA N°: 1.
- 45 113. La composición farmacéutica de la realización 110, en donde dicho oligonucleótido comprende la secuencia de base nitrogenada "GCCTCAGTCTGCTTCGCACC" (ID DE SECUENCIA N°: 2).
- 50 114. Una composición farmacéutica que comprende una o más dosis de un oligonucleótido que es de 14 a 30 bases nitrogenadas de longitud y que hibrida a una secuencia de ácido nucleico que codifica la apolipoproteína B, en donde cada una de dichas una o más dosis varía de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg, y en donde la administración subcutánea a un sujeto humano de dicho oligonucleótido a aproximadamente 0,7 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 5,9 mg/kg de peso corporal, posterior a la administración de una o más dosis de carga, es suficiente para obtener una eliminación terminal $t_{1/2}$ de aproximadamente 23 a aproximadamente 47 días.
- 55 115. La composición farmacéutica de la realización 114, en donde la administración subcutánea a un sujeto humano de dicho oligonucleótido a aproximadamente 0,7 mg/kg de peso corporal es suficiente para obtener una eliminación terminal $t_{1/2}$ de aproximadamente 23 días $\pm$ 1 día.
- 60 116. La composición farmacéutica de la realización 114, en donde la administración subcutánea a un sujeto humano de dicho oligonucleótido a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal es suficiente para obtener una eliminación terminal $t_{1/2}$ de aproximadamente 27 días $\pm$ 12 días.
- 65 117. La composición farmacéutica de la realización 114, en donde la administración subcutánea a un sujeto humano de dicho oligonucleótido a aproximadamente 2,7 mg/kg de peso corporal es suficiente para obtener una eliminación terminal $t_{1/2}$ de aproximadamente 31 días $\pm$ 11 días.
118. La composición farmacéutica de la realización 114, en donde la administración subcutánea a un sujeto humano de dicho oligonucleótido a aproximadamente 5,9 mg/kg de peso corporal es suficiente para obtener una

eliminación terminal $t_{1/2}$ de aproximadamente 47 días.

- 5 119. La composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones 114 a 118, en donde dicho oligonucleótido hibrida a una región de dicha secuencia de ácido nucleico que codifica la apolipoproteína B que comprende los nucleótidos 2920 a 3420 del ID DE SECUENCIA N°: 1.
- 10 120. La composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones 114 a 118, en donde dicho oligonucleótido hibrida a una región de dicha secuencia de ácido nucleico que codifica apolipoproteína B que comprende los nucleótidos 3230 a 3288 del ID DE SECUENCIA N°: 1.
- 15 121. La composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones 114 a 118, en donde dicho oligonucleótido comprende la secuencia de base nitrogenada "GCCTCAGTCTGCTTCGCACC" (ID DE SECUENCIA N°: 2).
- 20 122. La composición farmacéutica de la realización 121, en donde dicho oligonucleótido comprende ISIS 301012.
- 25 123. Una pluralidad de dosis de un oligonucleótido dirigido a la apolipoproteína B para reducir los niveles de colesterol en suero en donde la administración de dicha pluralidad de dosis de dicho oligonucleótido da como resultado un AUC mínimo en plasma para dicho oligonucleótido de aproximadamente 2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ a aproximadamente 20 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$.
- 30 124. La pluralidad de dosis de la realización 123, en donde dicha administración tiene como resultado un AUC mínimo en plasma de aproximadamente 2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ a aproximadamente 10 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$.
- 35 125. La pluralidad de dosis de la realización 123, en donde dicha administración tiene como resultado un AUC mínimo en plasma de entre aproximadamente 4 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ y aproximadamente 6 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$.
- 40 126. La pluralidad de dosis de la realización 123, en donde dicha administración tiene como resultado un AUC mínimo en plasma de aproximadamente 5 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$.
- 45 127. La pluralidad de dosis de las realizaciones 123, 124, 125 o 126, en donde dicho AUC mínimo en plasma se obtiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 33 días tras la administración de una dosis de dicha pluralidad de dosis del oligonucleótido.
- 50 128. La pluralidad de dosis de la realización 123, en donde dichos niveles de colesterol en suero se reducen por lo menos en un diez por ciento.
- 55 129. La pluralidad de dosis de la realización 123, en donde dichos niveles de colesterol en suero se reducen por lo menos en un treinta por ciento.
- 60 130. La pluralidad de dosis de la realización 123, en donde dichos niveles de colesterol en suero son niveles de Colesterol LDL en suero.
- 65 131. La pluralidad de dosis de la realización 123, en donde dichos niveles de colesterol en suero son niveles de colesterol VLDL en suero.
132. La pluralidad de dosis de la realización 123, en donde dicho oligonucleótido comprende la secuencia de base nitrogenada "GCCTCAGTCTGCTTCGCACC" (ID DE SECUENCIA N°: 2).
133. La pluralidad de dosis de la realización 127, en donde la administración es aproximadamente una vez a la semana.
134. La pluralidad de dosis de la realización 127, en donde la administración es aproximadamente una vez al mes.
135. La pluralidad de dosis de la realización 127, en donde cada una de dicha pluralidad de dosis comprende de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg de dicho oligonucleótido.
136. La pluralidad de dosis de la realización 127, en donde cada una de dicha pluralidad de dosis comprende aproximadamente 200 mg de dicho oligonucleótido.
137. Una pluralidad de dosis de un oligonucleótido dirigido a la apolipoproteína B para reducir los niveles de colesterol en suero en donde la administración de dicha pluralidad de dosis de dicho oligonucleótido da como resultado una concentración mínima en plasma de aproximadamente 5 ng/mL a aproximadamente 40 ng/mL.

138. La pluralidad de dosis de la realización 137, en donde la administración da como resultado una concentración mínima en plasma de aproximadamente 5 ng/mL a aproximadamente 20 ng/mL.
- 5 139. La pluralidad de dosis de las realizaciones 137 o 138, en donde dicha concentración mínima en plasma se obtiene aproximadamente 7 días tras la administración de una dosis de dicha pluralidad de dosis del oligonucleótido.
- 10 140. La pluralidad de dosis de la realización 137, en donde dichos niveles de colesterol en suero se reducen por lo menos al diez por ciento.
- 15 141. La pluralidad de dosis de la realización 137, en donde dichos niveles de colesterol en suero se reducen por lo menos un treinta por ciento.
142. La pluralidad de dosis de la realización 137, en donde dichos niveles de colesterol en suero son niveles de colesterol LDL en suero.
- 20 143. La pluralidad de dosis de la realización 137, en donde dichos niveles de colesterol en suero son niveles de colesterol VLDL en suero.
144. La pluralidad de dosis de la realización 137, en donde dicho oligonucleótido comprende la secuencia de base nitrogenada "GCCTCAGTCTGCTTCGCACC" (ID DE SECUENCIA N°: 2).
- 25 145. La pluralidad de dosis de la realización 137, en donde la administración es aproximadamente una vez a la semana.
146. La pluralidad de dosis de la realización 137, en donde la administración es aproximadamente una vez al mes.
- 30 147. La pluralidad de dosis de la realización 137, en donde cada una de dicha pluralidad de dosis comprende de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg de dicho oligonucleótido.
148. La pluralidad de dosis de la realización 137, en donde cada una de dicha pluralidad de dosis comprende aproximadamente 200 mg de dicho oligonucleótido.
- 35 149. El uso de una pluralidad de dosis de un oligonucleótido dirigido a la apolipoproteína B para la preparación de un medicamento para reducir los niveles de colesterol en suero, en donde la administración de dicho medicamento da como resultado un AUC mínimo en plasma para dicho oligonucleótido de aproximadamente 2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ a aproximadamente 10 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$.
- 40 150. El uso de la realización 149, en donde la administración de dicho medicamento da como resultado un AUC mínimo en plasma de aproximadamente 2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ a aproximadamente 10 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$.
- 45 151. El uso de la realización 149, en donde la administración de dicho medicamento da como resultado un AUC mínimo en plasma de aproximadamente 4 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ a aproximadamente 6 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$.
152. El uso de la realización 149, en donde la administración de dicho medicamento da como resultado un AUC mínimo en plasma de aproximadamente 5 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$.
- 50 153. El uso de las realizaciones 149, 150, 151 o 152, en donde dicho AUC mínimo en plasma se consigue de aproximadamente 3 yaaproximadamente 33 días tras la administración de una dosis de dicho medicamento.
154. El uso de la realización 149, en donde dichos niveles decolesterol en suero se reducen por lo menos aproximadamente en un diez por ciento.
- 55 155. El uso de la realización 149, en donde dichos niveles de colesterol en suero se reducen al menos en aproximadamente un treinta por ciento.
156. El uso de la realización 149, en donde dichos niveles de colesterol en suero son niveles de Colesterol LDL en suero.
- 60 157. El uso de la realización 149, en donde dichos niveles de colesterol en suero son niveles de colesterol VLDL en suero.
- 65 158. El uso de la realización 149, en donde dicho oligonucleótido comprende la secuencia de base nitorgenada GCCTCAGTCTGCTTCGCACC" (ID DE SECUENCIA N°: 2).

159. El uso de la realización 149, en donde dicha administración es aproximadamente una vez a la semana.
- 5 160. El uso de la realización 149, en donde dicha administración es aproximadamente una vez al mes.
161. El uso de la realización 149, en donde cada una de dicha pluralidad de dosis comprende de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg de dicho oligonucleótido.
- 10 162. El uso de la realización 149, en donde cada una de dicha pluralidad de dosis comprende aproximadamente 200 mg de dicho oligonucleótido.
163. El uso de una pluralidad de dosis de un oligonucleótido dirigido a la apolipoproteína B para la preparación de un medicamento para reducir los niveles de colesterol en suero, en donde la administración de dicho medicamento da como resultado una concentración mínima en plasma de dicho oligonucleótido de aproximadamente 5 ng/mL a aproximadamente 40 ng/mL.
- 15 164. El uso de la realización 163, en donde la administración de dicho medicamento da como resultado una concentración mínima en plasma de aproximadamente 5 ng/mL a aproximadamente 20 ng/mL.
- 20 165. El uso de las realizaciones 163 o 164, en donde dicha concentración mínima en plasma se obtiene aproximadamente 7 días tras la administración de una dosis de dicho medicamento.
166. El uso de la realización 163, en donde dichos niveles de colesterol en suero se reducen por lo menos en un diez por ciento.
- 25 167. El uso de la realización 163, en donde dichos niveles de colesterol en suero se reducen por lo menos aproximadamente en un treinta por ciento.
- 30 168. El uso de la realización 163, en donde dichos niveles de colesterol en suero son niveles de Colesterol LDL en suero.
169. El uso de la realización 163, en donde dichos niveles de colesterol en suero son niveles de colesterol VLDL en suero.
- 35 170. El uso de la realización 163, en donde dicho oligonucleótido comprende la secuencia de base nitrogenada "GCCTCAGTCTGCTTCGCACC" (ID DE SECUENCIA N°: 2).
171. El uso de la realización 163, en donde la administración es aproximadamente una vez a la semana.
- 40 172. El uso de la realización 163, en donde la administración es aproximadamente una vez al mes.
173. El uso de la realización 163, en donde cada una de dicha pluralidad de dosis comprende de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg de dicho oligonucleótido.
- 45 174. El uso de la realización 163, en donde cada una de dicha pluralidad de dosis comprende aproximadamente 200 mg de dicho oligonucleótido.
175. El uso de un oligonucleótido que comprende la secuencia de base nitrogenada "GCCTCAGTCTGCTTCGCACC" (ID DE SECUENCIA N°: 2) para la preparación de un medicamento para reducir los niveles de colesterol LDL en suero, en donde la administración de dicho medicamento es suficiente para obtener un AUC mínimo en plasma para dicho oligonucleótido de por lo menos aproximadamente 2 µg·hr/mL.
- 50 176. El uso de la realización 175, en donde dicha administración de dicho medicamento es suficiente para obtener un AUC mínimo en plasma en un intervalo de aproximadamente 2 µg·hr/mL a aproximadamente 20 µg·hr/mL.
- 55 177. El uso de las realizaciones 175 o 176, en donde dicho AUC mínimo en plasma se obtiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 33 días tras la administración de dicho medicamento.
- 60 178. El uso de la realización 175, en donde la administración de dicho medicamento se produce aproximadamente una vez a la semana, aproximadamente una vez al mes o aproximadamente una vez cada tres meses.
- 65 179. El uso de un oligonucleótido que comprende la secuencia de base nitrogenada

"GCCTCAGTCTGCTTCGCACC" (ID DE SECUENCIA N°: 2) para la preparación de un medicamento para reducir el colesterol LDL en suero, en donde la administración de dicho medicamento es suficiente para obtener una concentración mínima en plasma para dicho oligonucleótido de por lo menos aproximadamente 5 ng/mL.

- 5 180. El uso de la realización 179, en donde dicha administración de dicho medicamento es suficiente para obtener una p concentración mínima en plasma en el intervalo de aproximadamente 5 ng/mL a aproximadamente 40 ng/mL.
- 10 181. El uso de las realizaciones 179 o 180, en donde dicha concentración mínima en plasma se obtiene aproximadamente 7 días tras la administración de dicho medicamento.
- 15 182. El uso de la realización 179, en donde la administración de dicho medicamento se produce aproximadamente una vez a la semana, aproximadamente una vez al mes o aproximadamente una vez cada tres meses.
- 20 183. El uso de un oligonucleótido que comprende la secuencia de base nitrogenada "GCCTCAGTCTGCTTCGCACC" (ID DE SECUENCIA N°: 2) para la preparación de un medicamento para reducir el colesterol LDL en suero, en donde la administración de dicho medicamento es suficiente para obtener una concentración estimada en hígado de por lo menos aproximadamente 10 µg/g.
- 25 184. El uso de la realización 183, en donde dicha administración de dicho medicamento es suficiente para obtener una concentración estimada en hígado en un intervalo de aproximadamente 10 µg/g a aproximadamente 150 µg/g.
- 30 185. El uso de la realización 183, en donde la administración de dicho medicamento se produce aproximadamente una vez a la semana, aproximadamente una vez al mes o aproximadamente una vez cada tres meses.
- 35 186. El uso de un oligonucleótido que comprende la secuencia de base nitrogenada "GCCTCAGTCTGCTTCGCACC" (ID DE SECUENCIA N°: 2) para la preparación de un medicamento para reducir el colesterol LDL en suero, en donde dicho medicamento se administra durante un período de carga y un período de mantenimiento.
- 40 187. El uso de la realización 186, en donde dicho oligonucleótido es de 20 a 30 bases nitrogenadas de longitud.
- 45 188. El uso de la realización 186, en donde el período de carga comprende la administración del medicamento una vez al día durante hasta 10 días.
- 50 189. El uso de la realización 188, en donde dicho medicamento se administra de manera intravenosa o de manera subcutánea.
- 55 190. El uso de la realización 186, en donde el período de mantenimiento comprende la administración del medicamento por lo menos una vez aproximadamente cada 3 meses.
- 60 191. El uso de la realización 190, en donde el medicamento se administra aproximadamente una vez al mes.
- 65 192. El uso de la realización 190, en donde el medicamento se administra aproximadamente una vez cada 2 semanas.
193. El uso de la realización 190, en donde el medicamento se administra aproximadamente una vez cada 7 días.
194. El uso de la realización 190, en donde dicho medicamento se administra de manera intravenosa o de manera subcutánea.
195. El uso de las realizaciones 188 o 190, en donde el oligonucleótido presente en el medicamento se administra en una dosis de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día.
196. El uso de la realización 195, en donde el oligonucleótido presente en el medicamento se administra en una dosis de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 1,2 mg/kg/día.
197. El uso de las realizaciones 188 o 190, en donde el oligonucleótido presente en el medicamento se administra en una dosis de aproximadamente 50 mg por semana a aproximadamente 600 mg por semana.

198. El uso de la realización 197, en donde el oligonucleótido presente en el medicamento se administra en una dosis de aproximadamente 50 mg por semana.
- 5 199. El uso de la realización 197, en donde la dosis es aproximadamente de 100 mg por semana.
200. El uso de la realización 197, en donde la dosis es aproximadamente de 200 mg por semana.
201. El uso de la realización 197, en donde la dosis es aproximadamente de 400 mg por semana.
- 10 202. El uso de la realización 186, en donde el oligonucleótido comprende ISIS 301012.
203. El uso de la realización 186, en donde la administración del medicamento da como resultado una reducción en el colesterol VLDL en suero, triglicéridos en suero, lipoproteína(a) en suero o cualquier combinación de colesterol VLDL en suero, triglicéridos en suero y lipoproteína(a) en suero.
- 15 204. El uso de la realización 186, en donde el medicamento se administra a un sujeto humano que muestra por lo menos una indicación seleccionada a partir del grupo que consiste de un nivel total de colesterol en suero elevado, un nivel de colesterol LDL en suero elevado, una proporción de colesterol total:HDL elevada y una proporción de LDL:HDL elevada.
- 20 205. El uso de la realización 186, en donde el medicamento se administra a un sujeto humano que ha padecido de o padece hipercolesterolemia homocigótica familiar o hipercolesterolemia heterocigótica familiar.
- 25 206. El uso de la realización 186, en donde el medicamento se administra a un sujeto humano que ha padecido de, padece o tiene un riesgo aumentado de hipercolesterolemia no familiar.
207. El uso de la realización 186, en donde el medicamento se administra a un sujeto humano que tiene niveles de colesterol LDL en suero por encima de aproximadamente 70 mg/dL antes de su administración.
- 30 208. El uso de la realización 186, en donde el medicamento se administra a un sujeto humano que tiene niveles de colesterol LDL en suero por encima de aproximadamente 100 mg/dL antes de su administración.
209. El uso de la realización 186, en donde el medicamento se administra a un sujeto humano que tiene niveles de colesterol LDL en suero por encima de aproximadamente 130 mg/dL antes de su administración.
- 35 210. El uso de las realizaciones 207, 208 o 209, en donde la administración de dicho medicamento reduce los niveles de colesterol LDL en suero a menos de aproximadamente 70 mg/dL.
211. El uso de las realizaciones 208 o 209, en donde la administración de dicho medicamento reduce los niveles de colesterol LDL en suero a menos de aproximadamente 100 mg/dL.
- 40 212. El uso de la realización 209, en donde la administración de dicho medicamento reduce los niveles de colesterol LDL en suero a menos de aproximadamente 130 mg/dL.
- 45 213. El método de las realizaciones 29, 33, 37, 74, 79 o 84, en donde dicho oligonucleótido comprende ISIS 301012.
214. La composición farmacéutica de las realizaciones 109 o 113, en donde dicho oligonucleótido comprende ISIS 301012.
- 50 215. La pluralidad de dosis de las realizaciones 132 o 144, en donde dicho oligonucleótido comprende ISIS 301012.
- 55 216. El uso de las realizaciones 158, 170, 175, 179, 183, 186, donde dicho oligonucleótido comprende ISIS 301012.

LISTA DE SECUENCIAS

- 60 <110> GENZYME CORPORATION
- <120> METODOS PARA MODULAR LOS NIVELES DE LIPOPROTEINAS Y COLESTEROL EN HUMANOS
- <130> P066292EP
- <150> US60612831
- 65 <151> 2004-09-23

<150> US60600785
<151> 2004-08-10

5 <150> PCT/US2005/028342
<151> 2005-08-10

<150> EP05784428.4
<151> 2005-08-10

10 <150> EP11171206.3
<151> 2005-08-10

<160> 3

15 <170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

<210> 1
<211> 14121
<212> ADN
20 <213> H. sapiens

<400> 1

25	attcccaccg	ggacctgcgg	ggctgagtg	ccttctcggt	tgctgccgct	gaggagcccc	60
	cccagccagc	cagggccgcg	agggccgagg	cagggccgag	cccaggagcc	gccccaccgc	120
	agctggcgat	ggaccgcg	agggccgcgc	tgctggcgct	gctggcgctg	cctgcgctgc	180
	tgctgctgct	gctggcgggc	gccaggggccg	aagaggaaat	gctggaaaat	gtcagcctgg	240
	tctgtccaaa	agatgcgacc	cgattcaagc	acctccggaa	gtacacatac	aactatgagg	300
30	ctgagagttc	cagtggagtc	cctgggactg	ctgattcaag	aagtgccacc	aggatcaact	360
	gcaaggttga	gctggagggt	ccccagctct	gcagcttcat	cctgaagacc	agccagtgca	420
	ccctgaaaga	ggtgtatggc	ttcaaccctg	agggcaaagc	cttgctgaag	aaaaccaaga	480
	actctgagga	gtttgctgca	gccatgtcca	ggtatgagct	caagctggcc	attccagaag	540
	ggaagcaggt	tttcctttac	ccggagaaag	atgaacctac	ttacatcctg	aacatcaaga	600
35	ggggcatcat	ttctgccctc	ctggttcccc	cagagacaga	agaagccaag	caagtgttgt	660
	ttctggatac	cgtgtatgga	aactgctcca	ctcactttac	cgtcaagacg	aggaagggca	720
	atgtggcaac	agaaatatcc	actgaaagag	acctggggca	gtgtgatcgc	ttcaagccca	780
	tccgcacagg	catcagccca	cttgctctca	tcaaaggcat	gacccgcccc	ttgtcaactc	840
	tgatcagcag	cagccagtcc	tgtcagtaca	cactggacgc	taagagggaag	catgtggcag	900
40	aagccatctg	caaggagcaa	cacctcttcc	tgcccttctc	ctacaacaat	aagtatggga	960
	tggtagcaca	agtgcacacg	actttgaaac	ttgaagacac	accaaagatc	aacagccgct	1020
	tctttggtga	aggtactaag	aagatggggc	tcgcatttga	gagcaccaaa	tccacatcac	1080
	ctccaaagca	ggccgaagct	gttttgaaga	ctctccagga	actgaaaaaa	ctaaccatct	1140
45	ctgagcaaaa	tatccagaga	gctaattctc	tcaataagct	ggttactgag	ctgagaggcc	1200
	tcagtgatga	agcagtcaca	tctctcttgc	cacagctgat	tgagggtgtcc	agcccatca	1260
	ctttacaagc	cttggttcag	tgtggacagc	ctcagtgtct	cactcacatc	ctccagtggc	1320
	tgaaacgtgt	gcatgccaac	ccccttctga	tagatgtggt	cacctacctg	gtggccctga	1380
	tccccgagcc	ctcagcacag	cagctgcgag	agatcttcaa	catggcgagg	gatcagcgca	1440
50	gccgagccac	cttgtatgcy	ctgagccacg	cggctcaaca	ctatcataag	acaaacccta	1500
	cagggaccca	ggagctgctg	gacattgcta	attacctgat	ggaacagatt	caagatgact	1560
	gcactgggga	tgaagattac	acctatttga	ttctgcgggt	cattggaaat	atgggcaaaa	1620
	ccatggagca	gttaactcca	gaactcaagt	cttcaatcct	caaagtgtgc	caaagtacaa	1680
	agccatcact	gatgatccag	aaagctgcca	tccaggctct	gcggaaaatg	gagcctaaag	1740
55	acaaggacca	ggagggttctt	cttcagactt	tccttgatga	tgcttctccg	ggagataaag	1800

60

65

ES 2 663 810 T3

	gactggctgc	ctatcttatg	ttgatgagga	gtccttcaca	ggcagatatt	aacaaaattg	1860
	tccaaattct	accatgggaa	cagaatgagc	aagtgaagaa	ctttgtggct	tcccatattg	1920
	ccaatatctt	gaactcagaa	gaattggata	tccaagatct	gaaaaagtta	gtgaaagaag	1980
5	ctctgaaaga	atctcaactt	ccaactgtca	tggacttcag	aaaattctct	cggaactatc	2040
	aactctacaa	atctgtttct	cttccatcac	ttgacccagc	ctcagccaaa	atagaaggga	2100
	atcttatatt	tgatccaaat	aactaccttc	ctaaagaaag	catgctgaaa	actaccctca	2160
	ctgccttttg	atttgcttca	gctgacctca	tcgagattgg	cttggaagga	aaaggctttg	2220
	agccaacatt	ggaagctctt	tttgggaagc	aaggattttt	cccagacagt	gtcaacaaaag	2280
10	ctttgtactg	ggttaatggt	caagttcctg	atggtgtctc	taaggtctta	gtggaccact	2340
	ttggctatac	caaagatgat	aaacatgagc	aggatatggt	aaatggaata	atgctcagtg	2400
	ttgagaagct	gattaaagat	ttgaaatcca	aagaagtcct	ggaagccaga	gcctacctcc	2460
	gcatcttggg	agaggagctt	ggttttgcca	gtctccatga	cctccagctc	ctgggaaagc	2520
	tgcttctgat	gggtgcccgc	actctgcagg	ggatccccc	gatgattgga	gaggctcatca	2580
15	ggaagggctc	aaagaatgac	ttttttcttc	actacatctt	catggagaat	gcctttgaac	2640
	tccccactgg	agctggatta	cagttgcaaa	tatcttcctc	tggagtcatt	gctcccggag	2700
	ccaaggctgg	agtaaaactg	gaagttagcca	acatgcaggc	tgaactggtg	gcaaaaccct	2760
	ccgtgtctgt	ggagtttgtg	acaaatatgg	gcatcatcat	tccggacttc	gctaggagtg	2820
	gggtccagat	gaacaccaac	ttcttccacg	agtcgggtct	ggaggctcat	gttgccctaa	2880
20	aagctgggaa	gctgaagttt	atcattcctt	ccccaaagag	accagtcaag	gagctcagtg	2940
	gaggaacac	attacatttg	gtctctacca	ccaaaacgga	ggtgatccca	cctctcattg	3000
	agaacaggca	gtcctggtca	gtttgcaagc	aagtctttcc	tggcctgaat	tactgcacct	3060
	caggcgctta	ctccaacgcc	agctccacag	actccgcctc	ctactatccg	ctgaccgggg	3120
	acaccagatt	agagctggaa	ctgaggccta	caggagagat	tgagcagtat	tctgtcagcg	3180
25	caacctatga	gctccagaga	gaggacagag	ccttggtgga	taccctgaag	tttgtaaactc	3240
	aagcagaagg	tgcgaagcag	actgaggcta	ccatgacatt	caaataata	cggcagagta	3300
	tgacctgtgc	cagtgaagtc	caaattccgg	atthttgatgt	tgacctcgga	acaatcctca	3360
	gagttaatga	tgaatctact	gagggcaaaa	cgtcttacag	actcaccctg	gacattcaga	3420
	acaagaaaat	tactgaggtc	gccctcatgg	gccacctaa	ttgtgacaca	aaggaagaaa	3480
30	gaaaaatcaa	gggtgttatt	tccatacccc	gtttgcaagc	agaagccaga	agtgagatcc	3540
	tgcgccactg	gtcgctgcc	aaactgcttc	tccaaatgga	ctcatctgct	acagcttatg	3600
	gctccacagt	ttccaagagg	gtggcatggc	attatgatga	agagaagatt	gaatttgaat	3660
	ggaacacagg	caccaatgta	gataccaaaa	aatgacttcc	caatttccct	gtggatctct	3720
	ccgattatcc	taagagcttg	catatgtatg	ctaatagact	cctggatcac	agagtccctg	3780
35	aaacagacat	gactttccgg	cacgtgggtt	ccaaattaat	agttgcaatg	agctcatggc	3840
	ttcagaaggc	atctgggagt	cttccttata	cccagacttt	gcaagaccac	ctcaatagcc	3900
	tgaaggaggt	caacctccag	aacatgggat	tgcagacttt	ccacatccca	gaaaacctct	3960
	tcttaaaaaag	cgatggccgg	gtcaaata	ccttgaacaa	gaacagtttg	aaaattgaga	4020
	ttcctttggc	ttttggtggc	aaatcctcca	gagatctaaa	gatgttagag	actgttagga	4080
40	caccagccct	ccacttcaag	tctgtgggat	tccatctgcc	atctcgagag	ttccaagtcc	4140
	ctacttttac	cattcccaag	ttgtatcaac	tgcaagtgcc	tctcctgggt	gttctagacc	4200
	tctccacgaa	tgtctacagc	aacttgtaca	actggtccgc	ctcctacagt	ggtggcaaca	4260
	ccagcacaga	ccatttccagc	cttcgggctc	gttaccacat	gaaggctgac	tctgtggttg	4320
45	acctgctttc	ctacaatgtg	caaggatctg	gagaaacaac	atatgaccac	aatggaatcgt	4380
	tcacactatc	atgtgatggg	tctctacgcc	acaaatttct	agattcgaat	atcaaatcca	4440
	gtcatgtaga	aaaacttgga	aacaaccag	tctcaaaagg	tttactaata	ttcgatgcat	4500
	ctagtccctg	gggaccacag	atgtctgctt	cagttcattt	ggactccaaa	aagaacacgc	4560
	atthgtttgt	caaagaagtc	aagattgatg	ggcagttcag	agtctcttcg	ttctatgcta	4620
50	aaggcacata	tggcctgtct	tgtcagaggg	atcctaacac	tggccggctc	aatggagagt	4680
	ccaacctgag	gttttaactcc	tcctacctcc	aaggcaccaa	ccagataaca	ggaagatatg	4740
	aagatggaac	cctctccctc	acctccacct	ctgatctgca	aagtggcatc	attaaaaata	4800
	ctgcttccct	aaagtatgag	aactacgagc	tgactttaaa	atctgacacc	aatggggaagt	4860
	ataagaactt	tgccacttct	aacaagatgg	atatgacctt	ctctaagcaa	aatgcactgc	4920
	tgcgttctga	atatcaggct	gattacgagt	cattgaggtt	cttcagcctg	ctttctggat	4980
55	cactaaattc	ccatggtctt	gagttaaatg	ctgacatctt	aggcactgac	aaaattaata	5040
	gtggtgctca	caaggcgaca	ctaaggattg	gccaaagatg	aatatctacc	agtgcacaga	5100
	ccaacttgaa	gtgtagtctc	ctggtgctgg	agaatgagct	gaatgcagag	cttggcctct	5160
	ctggggcatc	tatgaaatta	acaacaaatg	gccgcttcag	ggaacacaat	gcaaaattca	5220
60	gtctggatgg	gaaagccgcc	ctcacagagc	tatcactggg	aagtgcctta	caggccatga	5280
	ttctgggtgt	cgacagcaaa	aacattttca	acttcaaggt	cagtcagaaa	ggactttaagc	5340
	tctcaaatga	catgatgggc	tcatatgctg	aaatgaaatt	tgaccacaca	aacagtctga	5400
	acattgcagg	cttatcactg	gacttctctt	caaaacttga	caacatttac	agctctgaca	5460
	agttttataa	gcaaactggt	aatttacagc	tacagcccta	ttctctggta	actactttta	5520
65	acagtgcact	gaaatacaat	gctctggatc	tcaccaacaa	tgggaaacta	cggctagaac	5580

	ccctgaagct	gcatgtggct	ggtaacctaa	aaggagccta	ccaaaataat	gaaataaaac	5640
	acatctatgc	catctcttct	gctgccttat	cagcaagcta	taaagcagac	actggttgcta	5700
	aggttcaggg	tgtggagttt	agccatcggc	tcaacacaga	catcgctggg	ctggcttcag	5760
	ccattgacat	gagcacaac	tataattcag	actcactgca	tttcagcaat	gtcttccgtt	5820
5	ctgtaatggc	cccgtttacc	atgaccatcg	atgcacatac	aaatggcaat	gggaaactcg	5880
	ctctctgggg	agaacatact	gggcagctgt	atagcaaatt	cctggtgaaa	gcagaacctc	5940
	tggcattttac	tttctctcat	gattacaaag	gctccacaag	tcatcatctc	gtgtctagga	6000
	aaagcatcag	tgcagctctt	gaacacaaag	tcagtgcctt	gcttactcca	gctgagcaga	6060
	caggcacctg	gaaactcaag	acccaattta	acaacaatga	atacagccag	gacttggtatg	6120
10	cttacaacac	taaagataaa	attggcgtgg	agcttactgg	acgaactctg	gctgacctaa	6180
	ctctactaga	ttccccaatt	aaagtgccac	ttttactcag	tgagcccatc	aatatcattg	6240
	atgcttttga	gatgagagat	gccgttgaga	agccccaaga	atttacaatt	gttgcttttg	6300
	taaagtatga	taaaaaccaa	gatgttcaact	ccattaacct	cccatttttt	gagaccttgc	6360
	aagaatatatt	tgagaggaat	cgacaaacca	ttatagttgt	agtggaaaac	gtacagagaa	6420
15	acctgaagca	catcaatatt	gatcaatttg	taagaaaata	cagagcagcc	ctgggaaaac	6480
	tcccacagca	agctaattgat	tatctgaatt	cattcaattg	ggagagacaa	gtttcacatg	6540
	ccaaggagaa	actgactgct	ctcacaaaaa	agtatagaat	tacagaaaat	gatatacaaa	6600
	ttgcattaga	tgatgccaaa	atcaacttta	atgaaaaact	atctcaactg	cagacatata	6660
	tgatacaatt	gtatcagtat	attaaagata	gttatgattt	aaatgatttg	aaatgatttg	6720
20	ttgctaatat	tattgatgaa	atcattgaaa	aattaaaaag	tcttgatgag	cactatcata	6780
	tccgtgtaaa	tttagtaaaa	acaatccatg	atctacattt	gtttattgaa	aatattgatt	6840
	ttaacaaaag	tggaagtagt	actgcatcct	ggattcaaaa	tgtggatact	aagtaccaa	6900
	tcagaatcca	gatacaagaa	aaactgcagc	agcttaagag	acacatacag	aatatagaca	6960
25	tccagcacct	agctggaaaag	ttaaaaacaac	acattgaggc	tattgatgtt	agagtgcctt	7020
	tagatcaatt	gggaactaca	atttcatttg	aaagaataaa	tgatgttctt	gagcatgtca	7080
	aacactttgt	tataaatctt	attggggatt	ttgaagtagc	tgagaaaatc	aatgccttca	7140
	gagccaaaag	ccatgagtta	atcgagaggt	atgaagtaga	ccaacaaatc	cagggttttaa	7200
	tggataaatt	agtagagttg	accaccaa	acaagttgaa	ggagactatt	cagaagctaa	7260
30	gcaatgtcct	acaacaagtt	aagataaaaag	attactttga	gaaattgggt	ggattttattg	7320
	atgatgctgt	gaagaagctt	aatgaattat	cttttaaaac	attcattgaa	gatgttaaca	7380
	aattccttga	catgttgata	aagaaattaa	agtcatttga	ttaccaccag	tttgtagatg	7440
	aaaccaatga	caaaatccgt	gaggtgactc	agagactcaa	tggtgaaatt	caggctcttg	7500
	aactaccaca	aaaagctgaa	gcattaaaac	tgttttttaga	ggaaaccaag	gccacagttg	7560
35	cagtgtatct	ggaaagccta	caggacacca	aaataacctt	aatcatcaat	tggttacagg	7620
	aggcttttaag	ttcagcatct	ttggctcaca	tgaaggccaa	attccgagag	actctagaa	7680
	atacacgaga	ccgaatgtat	caaatggaca	ttcagcagga	acttcaacga	tacctgtctc	7740
	tggtaggcca	ggtttatagc	acacttgctc	cctacatttc	tgattgggtg	actcttgctg	7800
	ctaagaacct	tactgacttt	gcagagcaat	attctatcca	agattgggct	aaacgtatga	7860
40	aagcattggg	agagcaaggg	ttcactgttc	ctgaaatcaa	gaccatcctt	gggaccatgc	7920
	ctgcctttga	agtcagtcct	caggctcttc	agaaagctac	cttcagaca	cctgatttta	7980
	tagtccccct	aacagatttg	aggattccat	cagttcagat	aaacttcaaa	gacttaaaaa	8040
	atataaaaa	cccatccagg	ttttccacac	cagaatttac	catccttaac	accttccaca	8100
	ttccttcctt	tacaattgac	tttgtcgaaa	tgaagtaaa	gatcatcaga	accattgacc	8160
45	agatgcagaa	cagtgcagctg	cagtggcccg	ttccagatat	atatctcagg	gatctgaagg	8220
	tggaggacat	tcctctagcg	agaatcacc	tgccagactt	ccgtttacca	gaaatcgcaa	8280
	ttccagaatt	cataatccca	actctcaacc	ttaatgattt	tcaagttcct	gaccttcaca	8340
	taccagaatt	ccagcttccc	cacatctcac	acacaattga	agtaccta	tttggaagc	8400
	tatacagtat	tctgaaaatc	caatctcctc	ttttcacatt	agatgcaaat	gctgacatag	8460
50	ggaatggaac	cacctcagca	aacgaagcag	gtatcgcagc	ttccatcact	gccaaaggag	8520
	agtccaaatt	agaagttctc	aattttgatt	ttcaagcaaa	tgcaaaactc	tcaaacccta	8580
	agattaatcc	gtggctctg	aaggagtcag	tgaagttctc	cagcaagtac	ctgagaacgg	8640
	agcatgggag	tgaaatgctg	ttttttggaa	atgctattga	gggaaaatca	aacacagtg	8700
	caagttttaca	cacagaaaaa	aatacactgg	agcttagtaa	tggagtgatt	gtcaagataa	8760
55	acaatcagct	taccctggat	agcaacacta	aatacttcca	caaattgaac	atcccaaac	8820
	tggacttctc	tagtcaggct	gacctgcgca	acgagatcaa	gacactgttg	aaagctggcc	8880
	acatagcatg	gacttcttct	ggaaaagggt	catggaaatg	ggcctgcccc	agattctcag	8940
	atgagggaa	acatgaatca	caaattagtt	tcaccataga	aggacccctc	acttctcttg	9000
	cagtgtccaa	taagatcaat	agcaaacac	taagagtaaa	ccaaaacttg	gtttatgatt	9060
60	ctggctccct	caacttttct	aaacttgaaa	ttcaatcaca	agtcgattcc	cagcatgttg	9120
	gccacagtgt	tctaactgct	aaaggcatgg	cactgttttg	agaagggaag	gcagagttta	9180
	ctgggaggca	tgatgctcat	ttaaatggaa	aggttatttg	aactttgaaa	aattctcttt	9240
	tcttttcagc	ccagccattt	gagatcacgg	catccacaaa	caatgaagg	aatttgaaag	9300
65	ttcgttttcc	attaaggtta	acagggaaga	tagacttcct	gaataactat	gcactgtttc	9360

ES 2 663 810 T3

	tgaggtcccag	tgcccagcaa	gcaagttggc	aagtaagtgc	taggttcaat	cagtataagt	9420
	acaacccaaaa	tttctctgct	ggaaacaacg	agaacattat	ggaggcccat	gtaggaataa	9480
	atggagaagc	aatctcgat	ttctttaaca	ttcctttaac	aattcctgaa	atgcgtctac	9540
	cttacacaat	aatcacaaact	cctccactga	aagattttctc	tctatgggaa	aaaacaggct	9600
5	tgaaggaatt	cttgaaaaacg	acaaagcaat	catttgattt	aagtgtaaaa	gctcagtata	9660
	agaaaaacaa	acacaggcat	tccatcacaa	atcctttggc	tgtgctttgt	gagtttatca	9720
	gtcagagcat	caaatccttt	gacaggcatt	ttgaaaaaaa	cagaaacaat	gcattagatt	9780
	ttgtcaccaa	atcctataat	gaaacaaaaa	ttaagtttga	taagtacaaa	gctgaaaaat	9840
	ctcacgacga	gctccccagg	acctttcaaa	ttcctggata	cactgttcca	gttgtcaatg	9900
10	ttgaagtgtc	tccattcacc	atagagatgt	cggcattcgg	ctatgtgttc	cctaaagcag	9960
	tcagcatgcc	tagtttctcc	atcctagggt	ctgacgtccg	tgtgccttca	tacacattaa	10020
	tcctgccatc	attagagctg	ccagtccttc	atgtccctag	aaatctcaag	ctttctcttc	10080
	cacatttcaa	ggaattgtgt	accataagcc	atatttttat	tctgcatg	ggcaatatta	10140
	cctatgattt	ctcctttaaa	tcaagtgtca	tcacactgaa	taccaatgct	gaacttttta	10200
15	accagtcaga	tattgttgct	catctccttt	cttcatcttc	atctgtcatt	gatgcactgc	10260
	agtacaaaatt	agagggcacc	acaagattga	caagaaaaag	gggattgaag	ttagccacag	10320
	ctctgtctct	gagcaacaaa	tttgtggagg	gtagtcatat	cagtactgtg	agcttaacca	10380
	cgaaaaatat	ggaagtgtca	gtggcaaaaa	ccacaaaagc	cgaaattcca	atcttgagaa	10440
20	tgaattttcaa	gcaagaactt	aatggaaata	ccaagtcaaa	acctactgtc	tcttcctcca	10500
	tggaattttaa	gtatgatttc	aattcttcaa	tgctgtactc	taccgctaaa	ggagcagttg	10560
	accacaagct	tagcttgga	agcctcacct	cttacttttc	cattgagtca	tctaccaaag	10620
	gagatgtcaa	gggttcgggt	ctttctcggg	aatattcagg	aactattgct	agtgaggcca	10680
	acacttactt	gaattccaag	agcacacggg	cttcagtga	gctgcagggc	acttccaaaa	10740
25	ttgatgatat	ctggaacctt	gaagtataag	aaaattttgc	tggagaagcc	acactccaac	10800
	gcataatattc	cctctgggag	cacagtacga	aaaaccactt	acagctagag	ggcctctttt	10860
	tcaccaacgg	agaacatata	agcaaaagcca	ccctggaact	ctctccatgg	caaattgtcag	10920
	ctcttgttca	ggtccatgca	agtcagccca	gttccttcca	tgatttccct	gaccttggcc	10980
	aggaagtggc	cctgaatgct	aacactaaga	accagaagat	cagatggaaa	aatgaagtcc	11040
30	ggattcattc	tgggtctttc	cagagccagg	tcgagctttc	caatgaccaa	gaaaaggcac	11100
	accttgacat	tgcaggatcc	ttagaaggac	acctaagggt	cctcaaaaat	atcatcctac	11160
	cagtctatga	caagagctta	tgggattttc	taaagctgga	tgtaaccacc	agcattggta	11220
	ggagacagca	tcttcgtgtt	tcaactgcct	ttgtgtacac	caaaaacccc	aatggctatt	11280
	cattctccat	ccctgtaaaa	gttttggctg	ataaattcat	tactcctggg	ctgaaactaa	11340
35	atgatctaaa	ttcagttcct	gtcatgccta	cgttccatgt	cccatttaca	gatcttcagg	11400
	ttccatcgtg	caaaacttgac	ttcagagaaa	tacaaatcta	taagaagctg	agaacttcat	11460
	catttgccct	caacctacca	acactccccg	aggtaaaaatt	ccctgaagtt	gatgtgttaa	11520
	caaaatatct	tcaaccagaa	gactccttga	ttcccttttt	tgaataaacc	gtgcctgaat	11580
	ctcagttaac	tgtgtcccag	ttcacgcttc	caaaaagtgt	ttcagatggc	attgtctgct	11640
40	tggatctaaa	tgcagtagcc	aacaagatcg	cagactttga	gttgcccacc	atcatcgtgc	11700
	ctgagcagac	cattgagatt	ccctccatta	agttctctgt	acctgctgga	attgtcattc	11760
	cttcctttca	agcactgact	gcacgctttg	aggtagactc	tcccgtgtat	aatgccactt	11820
	ggagtgcag	tttgaaaaac	aaagcagatt	atgttgaaac	agtcctggat	tccacatgca	11880
	gctcaaccgt	acagttccta	gaatatgaac	taaattgttt	gggaacacac	aaaatcgaag	11940
45	atggtacgtt	agcctctaag	actaaaggaa	cacttgacac	ccgtgacttc	agtgcagaat	12000
	atgaagaaga	tggcaaat	gaaggacttc	aggaatggga	aggaaaagcg	cacctcaata	12060
	tcaaaagccc	agcgttcacc	gatctccatc	tgcgctacca	gaaagacaag	aaaggcatct	12120
	ccacctcagc	agcctcccca	gccgtaggca	ccgtgggcat	ggatatggat	gaagatgacg	12180
	acttttctaa	atggaacttc	tactacagcc	ctcagtcctc	tccagataaa	aaactcacca	12240
50	tattcaaaac	tgagttgagg	gtccgggaat	ctgatgagga	aactcagatc	aaagttaatt	12300
	gggaagaaga	ggcagcttct	ggcttgctaa	cctctctgaa	agacaacgtg	cccaaggcca	12360
	caggggtcct	ttatgattat	gtcaacaagt	acactggga	acacacaggg	ctcacctga	12420
	gagaagtgtc	ttcaaaagctg	agaagaaatc	tgcagaacaa	tgtgtgagtg	gtttatcaag	12480
	gggccattag	gcaaattgat	gatatcgacg	tgaggttcca	gaaagcagcc	agtggcacca	12540
55	ctgggaccta	ccaagagtgg	aaggacaagg	cccagaatct	gtaccaggaa	ctggtgactc	12600
	aggaaggcca	agccagtttc	cagggaactca	aggataacgt	gtttgatggc	ttggtacgag	12660
	ttactcaaaa	attccatatg	aaagtcaagc	atctgattga	ctcactcatt	gattttctga	12720
	acttccccag	attccagttt	ccggggaaac	ctgggatata	cactagggag	gaacttttga	12780
	cattgttcag	aaggagggtta	gggacgggtac	tgtcccaggt	atattcgaaa	gtccataatg	12840
60	gttcagaaat	actgttttcc	tatttccaag	acctagtgat	tacacttccct	ttcgagttaa	12900
	ggaaacataa	actaatagat	gtaatctcga	tgtataggga	actgttgaaa	gatttatcaa	12960
	aagaagccca	agaggtattt	aaagccattc	agtctctcaa	gaccacagag	gtgctacgta	13020
	atcttcagga	ccttttcaaa	ttcattttcc	aactaataga	agataacatt	aaacagctga	13080
65	aagagatgaa	atttacttat	cttattaatt	atatccaaga	tgagatcaac	acaatcttca	13140

ES 2 663 810 T3

	atgattatat	cccatatggt	tttaaattgt	tgaagaaaa	cctatgcctt	aatcttcata	13200
	agttcaatga	at ttattcaa	aacgagcttc	aggaagcttc	tcaagagtta	cagcagatcc	13260
	atcaatacat	tatggccctt	cgtgaagaat	at tttgatcc	aagtatagtt	ggctggacag	13320
5	tgaatatatta	tgaacttgaa	gaaaagatag	tcagtctgat	caagaacctg	ttagttgctc	13380
	ttaaggactt	ccattctgaa	tatattgtca	gtgcctctaa	ctttacttcc	caactctcaa	13440
	gtcaagttga	gcaatttctg	cacagaaata	ttcaggaata	tcttagcatc	cttaccgatc	13500
	cagatggaaa	agggaaagag	aagattgcag	agctttctgc	caactgctcag	gaaataatta	13560
	aaagccaggc	cattgcgacg	aagaaaataa	tttctgatta	ccaccagcag	tttagatata	13620
10	aactgcaaga	tttttcagac	caactctctg	attactatga	aaaatttatt	gctgaatcca	13680
	aaagattgat	tgacctgtcc	attcaaaaact	accacacatt	tctgatatac	atcacggagt	13740
	tactgaaaaa	gctgcaatca	accacagtca	tgaaccccta	catgaagctt	gctccaggag	13800
	aacttactat	catcctctaa	tttttttaaaa	gaaatcttca	tttattcttc	ttttccaatt	13860
	gaactttcac	atagcacaga	aaaaattcaa	actgcctata	ttgataaaaac	catacagtga	13920
15	gccagccttg	cagtaggcag	tagactataa	gcagaagcac	atatgaactg	gacctgcacc	13980
	aaagctggca	ccagggctcg	gaaggtctct	gaactcagaa	ggatggcatt	ttttgcaagt	14040
	taaagaaaat	caggatctga	gttattttgc	taaacttggg	ggaggaggaa	caaataaatg	14100
	gagtctttat	tgtgtatcat	a				14121
20	<210> 2						
	<211> 20						
	<212> ANA						
	<213> Secuencia Artificial						
25	<220>						
	<223> Oligonucleótido						
	<400> 2						
30	gcctcagtct gcttcgacc 20						
	<210> 3						
	<211> 20						
	<212> ADN						
35	<213> Secuencia Artificial						
	<220>						
	<223> Oligonucleótido						
40	<400> 3						
	gcctcagtct gctttacacc 20						
45							
50							
55							
60							
65							

Reivindicaciones

- 5 1. Un oligonucleótido que comprende la secuencia de base nitrogenada de la ID DE SECUENCIA N°:2, para su uso en el tratamiento de hipercolesterolemia homocigótica familiar.
2. El oligonucleótido para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cantidad de oligonucleótido administrado por semana es de 50-600 mg, como 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550 o 600 mg.
- 10 3. El oligonucleótido para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el oligonucleótido se administra en dosis individuales o múltiples de 0,1-5 mg/kg, 0,5-3 mg/kg, 0,5-8 mg/kg, 0,25-3 mg/kg, o 0,25-2 mg/kg.
- 15 4. El oligonucleótido para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el oligonucleótido se administra en dosis individuales o múltiples de 25-800 mg, 25-600 mg, 25-400 mg, 25-200 mg, 50-600 mg, 50-400 mg, o 50-200 mg por día.
- 20 5. El oligonucleótido para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido se administra por inyección intravenosa o subcutánea.
6. El oligonucleótido para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido consiste de la secuencia de base nitrogenada de la ID DE SECUENCIA N°:2.
- 25 7. El oligonucleótido para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido es un gapmer de oligonucleótido quimérico de 20 nucleótidos de longitud y está compuesto de una región hueco central que consiste de diez 2'-desoxinucleótidos flanqueados en ambos lados por alas de cinco nucleótidos compuestas por nucleótidos de 2'-metoxietilo (2'MOE), en donde los enlaces estructurales internucleósido son fosforotioato a lo largo del oligonucleótido y todos los residuos de citosina son 5-metilcitosias.
- 30 8. El oligonucleótido para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el tratamiento disminuye uno o más parámetros de lípidos seleccionado del grupo que consiste de: colesterol LDL en suero, apolipoproteína B en suero, colesterol VLDL en suero, colesterol total en suero, lipoproteína(a) en suero, triglicéridos en suero, proporción colesterol total:HDL en suero, y proporción LDL:HDL en suero.
- 35 9. El oligonucleótido para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el tratamiento es en un sujeto humano tratado previamente sin éxito por una estatina.
- 40 10.. El oligonucleótido para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido se administra con un segundo agente reductor de lípidos.
- 45 11. El oligonucleótido para el uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el segundo agente reductor de lípidos se selecciona del grupo que consiste de: secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina, colestipol e hidrocloreto de colestevlam), fibratos (por ejemplo, clofibrato, gemfibrozilo, fenofibrato, bezafibrato y ciprofibrato), niacina, estatinas (por ejemplo, lovastatina, prevastatina, atorvastatina, simvastatina y fluvastatina) e inhibidores de la absorción de colesterol (por ejemplo, ezetimiba).
- 50 12. El oligonucleótido para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido es una sal farmacéuticamente aceptable.
- 55 13. El oligonucleótido para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el tratamiento comprende medir uno o más biomarcadores seleccionados del grupo que consiste de: glucosa, ácidos grasos libres, transaminasas hepáticas, bilirrubina, albúmina, nitrógeno ureico en sangre, creatina, interleuquinas, factores de necrosis tumoral, moléculas de adhesión intracelular, proteína C-reactiva, testosterona, estrógeno, marcadores tumorales, vitaminas, minerales y electrolitos.
- 60 14. El oligonucleótido para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el tratamiento comprende medir uno o más parámetros de lípidos seleccionados del grupo que consiste de: apolipoproteína B, colesterol LDL, colesterol total, colesterol VLDL, lipoproteína(a), colesterol HDL y triglicéridos.
- 65 15. Una composición farmacéutica que comprende un oligonucleótido que comprende la secuencia de base nitrogenada de la ID DE SECUENCIA N°:2, para su uso en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigótica.

Figura 1

