

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de ácido nucleico aislada seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:27 y SEQ ID NO:29.

2. Una molécula de ácido nucleico aislada seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:28 y SEQ ID NO:30.

3. Una molécula de ARNip de doble cadena, aislada, seleccionada del grupo que consiste en 1m (SEQ ID NO:1 y 2), 2m (SEQ ID NO:3 y 4), 3m (SEQ ID NO:5 y 6), 4m (SEQ ID NO:7 y 8), 5m (SEQ ID NO:9 y 10), 6m (SEQ ID NO:11 y 12), 7m (SEQ ID NO:13 y 14), 8m (SEQ ID NO:15 y 16), 9m (SEQ ID NO:17 y 18), 10m (SEQ ID NO:19 y 20), 11m (SEQ ID NO:21 y 22), 12m (SEQ ID NO:23 y 24), 13m (SEQ ID NO:25 y 26), 14m (SEQ ID NO:27 y 28) y 15m (SEQ ID NO:29 y 30).

4. Una composición que comprende una molécula de ARNip de doble cadena, aislada, de acuerdo con la reivindicación 3.

5. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende dos moléculas de ARNip de doble cadena, diferentes, seleccionadas del grupo que consiste en 1m (SEQ ID NO:1 y 2), 2m (SEQ ID NO:3 y 4), 3m (SEQ ID NO:5 y 6), 4m (SEQ ID NO:7 y 8), 5m (SEQ ID NO:9 y 10), 6m (SEQ ID NO:11 y 12), 7m (SEQ ID NO:13 y 14), 8m (SEQ ID NO:15 y 16), 9m (SEQ ID NO:17 y 18), 10m (SEQ ID NO:19 y 20), 11m (SEQ ID NO:21 y 22), 12m (SEQ ID NO:23 y 24), 13m (SEQ ID NO:25 y 26), 14m (SEQ ID NO:27 y 28) y 15m (SEQ ID NO:29 y 30).

6. La composición de acuerdo con la reivindicación 5, en donde una combinación de las dos moléculas de ARNip de doble cadena, diferentes, está seleccionada entre cualquiera de las combinaciones descritas en el Ejemplo 2.

7. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende tres moléculas de ARNip de doble cadena, diferentes,

seleccionadas del grupo que consiste en 1m (SEQ ID NO:1 y 2), 2m (SEQ ID NO:3 y 4), 3m (SEQ ID NO:5 y 6), 4m (SEQ ID NO:7 y 8), 5m (SEQ ID NO:9 y 10), 6m (SEQ ID NO:11 y 12), 7m (SEQ ID NO:13 y 14), 8m (SEQ ID NO:15 y 16), 9m (SEQ ID NO:17 y 18), 10m (SEQ ID NO:19 y 20), 11m (SEQ ID NO:21 y 22), 12m (SEQ ID NO:23 y 24), 13m (SEQ ID NO:25 y 26), 14m (SEQ ID NO:27 y 28) y 15m (SEQ ID NO:29 y 30).

8. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, en donde una combinación de las tres moléculas de ARNip de doble cadena está seleccionada entre cualquiera de las combinaciones descritas en el Ejemplo 3.

9. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-8, en donde la composición es una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable.

10. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-9 en donde el ARNip silencia la expresión de un gen del virus de hepatitis B.

11. Una partícula de ácido nucleico-lípido, que comprende:
(a) una o más moléculas de ARNip de doble cadena, aisladas, seleccionadas entre las moléculas de ARNip de doble cadena, aisladas de acuerdo con la reivindicación 3;
(b) un lípido catiónico: y
(c) un lípido no catiónico.

12. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el lípido catiónico es seleccionado del grupo que consiste en 1,2-dilinoileiloxi-N,N-dimetilaminopropano (DLinDMA), 1,2-dilinolenoiloxi-N,N-dimetilaminopropano (DLenDMA), 1,2-di- γ -linoleniloxi-N,N-dimetilaminopropano (γ -DLenDMA; Compuesto (15)), 3-((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina (DLin-MP-DMA; Compuesto (8)), (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il 4-(dimetilamino)butanoato (Compuesto (7)), (6Z,16Z)-12-((Z)-dec-4-enil)docosa-6,16-dien-11-il 5-(dimetilamino)pentanoato (Compuesto (13)), una de sus sales, y una de sus mezclas.

13. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-12, en donde el lípido no catiónico es colesterol o un derivado de este.

14. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-12, en donde el lípido no catiónico es un fosfolípido.

15. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-12, en donde el lípido no catiónico es una mezcla de un fosfolípido y colesterol o un derivado de este.

16. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con la reivindicación 14 o 15, en donde el fosfolípido está seleccionado del grupo que consiste en dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), distearoilfosfatidilcolina (DSPC), y una de sus mezclas.

17. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el fosfolípido es DPPC.

18. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el fosfolípido es DSPC.

19. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-18, que además comprende un conjugado de lípidos que inhibe la agregación de las partículas.

20. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el conjugado de lípidos que inhibe la agregación de las partículas es un conjugado de polietilenglicol (PEG)-lípido.

21. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el conjugado de PEG-lípido está seleccionado del grupo que consiste en un conjugado de PEG-diacilglicerol (PEG-DAG), un conjugado de PEG-dialquiloxypropilo (PEG-DAA), un conjugado de PEG-fosfolípido, un conjugado de PEG-ceramida (PEG-Cer), y una de sus mezclas.

22. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el conjugado de PEG-lípido es un conjugado de PEG-DAA.

23. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con la reivindicación 22, en donde el conjugado de PEG-DAA está seleccionado del grupo que consiste en un conjugado de PEG-dideciloxypropilo (C10), un conjugado de PEG-dilauryloxypropilo (C12), un conjugado de PEG-dimiristiloxypropilo (C14), un conjugado de PEG-dipalmitiloxypropilo (C16), un conjugado de PEG-disteariloxypropilo (C18), y una de sus mezclas.

24. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-23, en donde el ARNip está completamente encapsulado en la partícula.

25. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-24, en donde la partícula tiene una relación entre masas totales lípido:ARNip de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 15:1.

26. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-25, en donde la partícula tiene un diámetro medio de aproximadamente 30 nm a aproximadamente 150 nm.

27. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-26, en donde la partícula tiene un núcleo denso en electrones.

28. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-27, en donde el lípido catiónico comprende de aproximadamente 48 % mol a aproximadamente 62 % mol del lípido total presente en la partícula.

29. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15-28, que comprende un fosfolípido y colesterol o derivado de colesterol, en donde el fosfolípido comprende de aproximadamente 7 % mol a aproximadamente 17 % mol del lípido total presente en la partícula y el colesterol o su derivado comprende de aproximadamente 25 % mol a aproximadamente 40 % mol del lípido total presente en la partícula.

30. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19-29, en donde el conjugado de lípidos que inhibe la agregación de las partículas comprende

de aproximadamente 0,5 % mol a aproximadamente 3 % mol del lípido total presente en la partícula.

31. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28-30, en donde los lípidos están formulados como se describe en cualquiera de las formulaciones A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W, X, Y o Z.

32. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-31, que comprende dos moléculas de ARNip de doble cadena, diferentes, seleccionadas del grupo que consiste en 1m (SEQ ID NO:1 y 2), 2m (SEQ ID NO:3 y 4), 3m (SEQ ID NO:5 y 6), 4m (SEQ ID NO:7 y 8), 5m (SEQ ID NO:9 y 10), 6m (SEQ ID NO:11 y 12), 7m (SEQ ID NO:13 y 14), 8m (SEQ ID NO:15 y 16), 9m (SEQ ID NO:17 y 18), 10m (SEQ ID NO:19 y 20), 11m (SEQ ID NO:21 y 22), 12m (SEQ ID NO:23 y 24), 13m (SEQ ID NO:25 y 26), 14m (SEQ ID NO:27 y 28) y 15m (SEQ ID NO:29 y 30).

33. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con la reivindicación 32, en donde una combinación de las dos moléculas de ARNip de doble cadena, diferentes, está seleccionada entre cualquiera de las combinaciones descritas en el Ejemplo 2.

34. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-31, que comprende tres moléculas de ARNip de doble cadena, diferentes, seleccionadas del grupo que consiste en 1m (SEQ ID NO:1 y 2), 2m (SEQ ID NO:3 y 4), 3m (SEQ ID NO:5 y 6), 4m (SEQ ID NO:7 y 8), 5m (SEQ ID NO:9 y 10), 6m (SEQ ID NO:11 y 12), 7m (SEQ ID NO:13 y 14), 8m (SEQ ID NO:15 y 16), 9m (SEQ ID NO:17 y 18), 10m (SEQ ID NO:19 y 20), 11m (SEQ ID NO:21 y 22), 12m (SEQ ID NO:23 y 24), 13m (SEQ ID NO:25 y 26), 14m (SEQ ID NO:27 y 28) y 15m (SEQ ID NO:29 y 30).

35. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con la reivindicación 34, en donde una combinación de las tres moléculas de ARNip de doble cadena, diferentes, está seleccionada entre cualquiera de las combinaciones descritas en el Ejemplo 3.

36. Una composición farmacéutica que comprende una partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-35 y un portador farmacéuticamente aceptable.

37. Un método para silenciar la expresión de un gen de virus de hepatitis B en una célula, en donde el método comprende la etapa de poner en contacto una célula que comprende un gen expresado del virus de hepatitis B con una partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-35 o con una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36 en condiciones por las que el ARNip ingresa en la célula y silencia la expresión del gen del virus de hepatitis B dentro de la célula.

38. El método de acuerdo con la reivindicación 37, en donde la célula se halla en un mamífero.

39. El método de acuerdo con la reivindicación 38, en donde la célula es puesto en contacto mediante la administración de la partícula al mamífero por intermedio de una vía sistémica.

40. El método de acuerdo con la reivindicación 38 o 39, en donde el mamífero es un ser humano.

41. El método de acuerdo con la reivindicación 40, en donde al ser humano se le ha diagnosticado una enfermedad hepática causada por una infección por el virus de hepatitis B o por una infección por el virus de hepatitis B/virus de hepatitis D.

42. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 38-41, en donde el silenciamiento de la expresión del virus de la hepatitis B reducen la carga de las partículas de virus de la hepatitis B y/o del virus de la hepatitis D en el mamífero en por lo menos aproximadamente 50 % respecto a la carga de partículas de virus de hepatitis B virus y/o del virus de la hepatitis D en ausencia de la partícula de ácido nucleico-lípido.

43. Una partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-35 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36 destinadas a ser utilizadas en el silenciamiento de la expresión de un virus de hepatitis B en una célula en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

44. La utilización de una partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-35 o

de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36 para preparar un medicamento para el silenciamiento de la expresión del gen del virus de hepatitis B en una célula en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

45. Un método para mejorar uno o más síntomas asociados con la infección por virus de hepatitis B y/o por virus de hepatitis D en un mamífero, en donde el método comprende la etapa de administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-35 o de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36.

46. El método de acuerdo con la reivindicación 45, en donde la partícula se administra por una vía sistémica.

47. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 45-46, en donde el ARNip de la partícula de ácido nucleico-lípido inhibe la expresión de un gen del virus de hepatitis B en el mamífero.

48. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 45-47, en donde el mamífero es un ser humano.

49. El método de acuerdo con la reivindicación 48, en donde el ser humano tiene una enfermedad hepática.

50. Una partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-35 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36 para ser utilizada para mejorar uno o más síntomas asociados con una infección por virus de hepatitis B y/o de hepatitis D en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

51. La utilización de una partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-35 o de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36 para preparar un medicamento para mejorar uno o más síntomas asociados con una infección por virus de hepatitis B y/o de hepatitis D en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

52. Un método para tratar una infección por virus de hepatitis B y/o de hepatitis D en un mamífero, en donde el método comprende la etapa de administrar al mamífero una cantidad

terapéuticamente eficaz de una partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-35 o de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36.

53. Una partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-35 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36 destinada a ser utilizada en el tratamiento de una infección por virus de hepatitis B y/o de hepatitis D en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

54. La utilización de una partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-35 o de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36 a efectos de preparar un medicamento para tratar una infección por virus de hepatitis B y/o de hepatitis D en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

55. Una partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-35 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36 para ser utilizada en terapia médica.

56. Un método para silenciar la expresión de un gen del virus de hepatitis B en una célula, en donde el método comprende la etapa de poner en contacto una célula que comprende un gen expresado del virus de hepatitis B con una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-10 en condiciones con lo que el ARNip ingresa en la célula y silencia la expresión del gen del virus de hepatitis B dentro de la célula.

57. El método de acuerdo con la reivindicación 56, en donde la célula se halla en un mamífero.

58. El método de acuerdo con la reivindicación 57, en donde la célula es puesta en contacto mediante la administración de la composición al mamífero por medio de una vía sistémica.

59. El método de acuerdo con la reivindicación 57 o 58, en donde el mamífero es un ser humano.

60. El método de acuerdo con la reivindicación 59, en donde al ser humano se le diagnosticado una enfermedad hepática causado por una infección por el virus de la hepatitis B o por una

infección por el virus de la hepatitis B/virus de la hepatitis D.

61. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 57-60, en donde el silenciamiento de la expresión del gen del virus de la hepatitis B reduce la carga de partículas de virus de hepatitis B y/o de virus de hepatitis D en el mamífero en por lo menos aproximadamente 50 % respecto a la carga de partículas por virus de hepatitis B y/o virus de hepatitis D en ausencia de la partícula de ácido nucleico-lípido.

62. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-10 destinada a ser utilizada en el silenciamiento de la expresión de un gen del virus de hepatitis B en una célula en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

63. La utilización de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-10 para preparar un medicamento para el silenciamiento de la expresión del gen del virus de hepatitis B en una célula en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

64. Un método para mejorar uno o más síntomas asociados con la infección por virus de hepatitis B y/o por virus de hepatitis D en un mamífero, en donde el método comprende la etapa de administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-10.

65. El método de acuerdo con la reivindicación 64, en donde la composición es administrada por una vía sistémica.

66. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 64-65, en donde el ARNip de la composición inhibe la expresión del gen del virus de la hepatitis B en el mamífero.

67. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 64-66, en donde el mamífero es un ser humano.

68. El método de acuerdo con la reivindicación 67, en donde el ser humano tiene una enfermedad hepática.

69. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-10 destinada a ser utilizada para mejorar uno

o más síntomas asociados con una infección por virus de hepatitis B y/o de hepatitis D en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

70. La utilización de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-10 para preparar un medicamento para mejorar uno o más síntomas asociados con una infección por virus de hepatitis B y/o de hepatitis D en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

71. Un método para tratar una infección por virus de hepatitis B y/o de hepatitis D en un mamífero, en donde el método comprende la etapa de administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-10.

72. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-10 destinada a ser utilizada en el tratamiento de una infección por virus de hepatitis B y/o de hepatitis D en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

73. La utilización de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-10 para preparar un medicamento destinado al tratamiento de una infección por virus de hepatitis B y/o de hepatitis D en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

74. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-10 para ser utilizada en terapia médica.

75. Un método para inhibir la replicación del virus de hepatitis D y/o para mejorar uno o más síntomas de una infección por virus de hepatitis D en un mamífero (por ejemplo, en un ser humano), en donde el método comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-10, de una partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-35 o de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36 al mamífero, en donde la partícula de ácido nucleico-lípido o la composición inhibe la síntesis del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.

76. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-10, una partícula de ácido nucleico-lípido de

acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-35 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36 destinada a ser utilizada para inhibir la replicación del virus de hepatitis D y/o para mejorar uno o más síntomas causados por la infección del virus de hepatitis D en un mamífero (por ejemplo, un ser humano), en donde la partícula de ácido nucleico-lípido o la composición inhibe la síntesis del antígeno de superficie del virus de hepatitis B.

77. La utilización de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-10, de una partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-35 o de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36 para preparar un medicamento para inhibir la replicación del virus de la hepatitis D y/o para mejorar uno o más síntomas de la infección por virus de hepatitis D en un mamífero (por ejemplo, un ser humano), en donde la partícula de ácido nucleico-lípido o la composición inhibe la síntesis del antígeno de superficie del virus de hepatitis B.