

REIVINDICACIONES

1. Un método para prevenir al menos un síntoma en un sujeto, que tiene un trastorno, que se beneficiaría de la reducción de la expresión de *Serpinc1*, que comprende administrar al sujeto una dosis fija de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 100 mg de un agente de un ácido ribonucleico de doble cadena (iRNA),

en el que el agente iRNA bicatenario comprende una cadena sentido y una cadena antisentido, la cadena antisentido comprende una región de complementariedad que comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de 5'-UUGAAGUAAAUGGUGUUAACCAG-3' (SEQ ID NO: 15), en donde sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena sentido y sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena antisentido son nucleótidos modificados, y en donde la cadena sentido está conjugada con un ligando unido al extremo 3',

evitando así al menos un síntoma en el sujeto, que tiene un trastorno, que se beneficiaría de la reducción en la expresión de *Serpinc1*.

2. Un método para tratar un sujeto, que tiene un trastorno, que se beneficiaría de la reducción en la expresión de *Serpinc1*, que comprende administrar al sujeto una dosis fija de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 100 mg de un agente de un ácido ribonucleico de doble cadena (iRNA),

en el que el agente iRNA bicatenario comprende una cadena sentido y una cadena antisentido, la cadena de antisentido comprende una región de

complementariedad que comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de 5'-UUGAAGUAAAUGGUGUUAACCCAG-3' (SEQ ID NO: 15), en donde sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena sentido y sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena antisentido son nucleótidos modificados, y en donde la cadena sentido está conjugada con un ligando unido al extremo 3',

tratando de este modo al sujeto que tiene un trastorno que se beneficiaría de la reducción en la expresión de Serpinc1.

3. El método de la reivindicación 1 o 2, en el que la dosis fija del agente iRNA bicatenario se administra al sujeto una vez al mes, una vez cada seis semanas, una vez cada 2 meses o trimestralmente.

4. El método de la reivindicación 1 o 2, en el que el agente iRNA bicatenario se administra al sujeto como una dosis fija de aproximadamente 25 mg.

5. El método de la reivindicación 1 o 2, en el que el agente iRNA bicatenario se administra al sujeto como una dosis fija de aproximadamente 50 mg.

6. El método de la reivindicación 1 o 2, en el que el agente iRNA bicatenario se administra al sujeto como una dosis fija de aproximadamente 80 mg.

7. El método de la reivindicación 1 o 2, en el que el agente iRNA bicatenario se administra al sujeto como una dosis fija de aproximadamente 100 mg.

8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 4-7, en el que el agente iRNA bicatenario se administra al sujeto por vía subcutánea.

9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que la administración del agente iRNA bicatenario al sujeto reduce la actividad de Serpinc1 en el sujeto en aproximadamente un 70% a aproximadamente un 95%.

10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que la administración del agente iRNA bicatenario al sujeto aumenta los niveles pico de trombina en un sujeto dentro del rango de los niveles pico de trombina en un sujeto que no tiene un trastorno que se beneficiaría de la reducción en la expresión de Serpinc1.

11. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que la administración del agente iRNA bicatenario al sujeto es suficiente para alcanzar niveles pico de generación de trombina en el sujeto hasta aproximadamente el mismo nivel alcanzado mediante la administración del Factor VIII al sujeto.

12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 en el que la administración del agente iRNA bicatenario al sujeto es suficiente para alcanzar

niveles pico de generación de trombina superiores a aproximadamente 40% en el sujeto.

13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que la administración del agente iRNA bicatenario al sujeto disminuye la tasa de sangrado anual (ABR) del sujeto en aproximadamente un 80 a aproximadamente un 95% en comparación con la mediana histórica sobre la demanda ABR de sujetos que tienen un trastorno que se beneficiaría de la reducción en la expresión de Serpinc1 a los que no se les administra el agente iRNA bicatenario.

14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que el sujeto es un ser humano.

15. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que el trastorno es un trastorno hemorrágico.

16. El método de la reivindicación 15, en el que el trastorno hemorrágico es un trastorno hemorrágico adquirido o un trastorno hemorrágico hereditario.

17. El método de la reivindicación 15, en el que el trastorno hemorrágico es una hemofilia.

18. El método de la reivindicación 17, en el que la hemofilia es hemofilia A, hemofilia B o hemofilia C; la hemofilia es hemofilia A y el sujeto es un sujeto

inhibidor; la hemofilia es hemofilia B y el sujeto es un sujeto inhibidor; o la hemofilia es hemofilia C y el sujeto es un sujeto inhibidor.

19. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en el que el agente iRNA bicatenario se administra al sujeto por vía subcutánea.

20. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en el que todos los nucleótidos de la cadena sentido y todos los nucleótidos de la cadena antisentido son nucleótidos modificados.

21. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en el que los nucleótidos modificados se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un nucleótido 2'-desoxi-2'-flúor modificado, un nucleótido 2'-desoxi-modificado, un nucleótido bloqueado, un nucleótido abásico, un nucleótido 2'-amino-modificado, un nucleótido 2'-alquil-modificado, un nucleótido morfolino, un fosforamidato, y un nucleótido que comprende una base no natural.

22. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en el que la región de complementariedad tiene al menos 17 nucleótidos de longitud.

23. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en el que la región de complementariedad tiene entre 19 y 21 nucleótidos de longitud.

24. El método de la reivindicación 23, en el que la región de complementariedad tiene 19 nucleótidos de longitud.

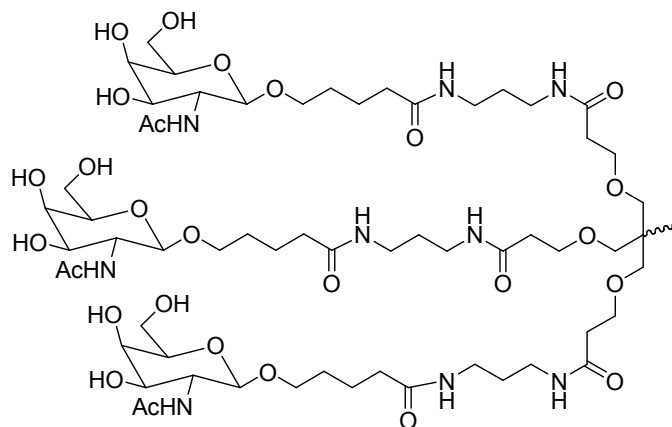
25. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en el que cada cadena no tiene más de 30 nucleótidos de longitud.

26. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en el que al menos una cadena comprende un saliente 3' de al menos 1 nucleótido.

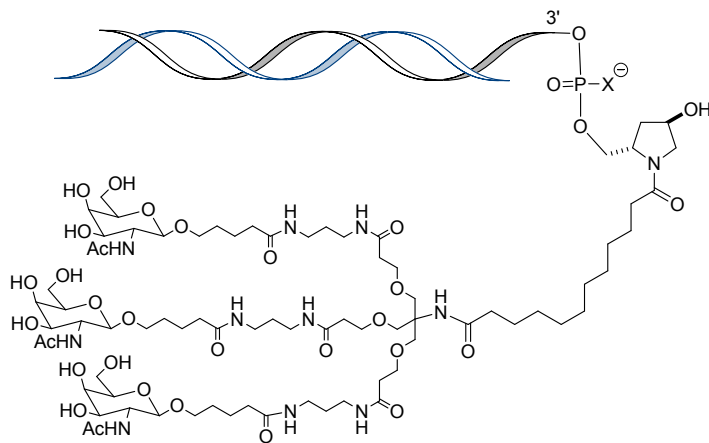
27. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en el que al menos una cadena comprende un saliente 3' de al menos 2 nucleótidos.

28. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en el que el ligando es un derivado de N-acetilgalactosamina (GalNAc).

29. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-28, en el que el ligando es



30. El método de la reivindicación 29, en el que el agente iRNA bicatenario se conjuga con el ligando como se muestra en el siguiente esquema



y, en donde X es O o S.

31. El método de la reivindicación 30, en el que X es O.

32. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-31, en el que la región de complementariedad consiste en la secuencia de nucleótidos de 5'-UUGAAGUAAAUGGUGUUAACCAG-3' (SEQ ID NO: 15).

33. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-32, en el que el agente iRNA bicatenario comprende una cadena sentido que comprende la secuencia de nucleótidos de 5'-GGUUAACACCAUUUACUUCAA-3' (SEQ ID NO: 16) y una cadena antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos de 5'-UUGAAGUAAAUGGUGUUAACCAG-3' (SEQ ID NO: 15).

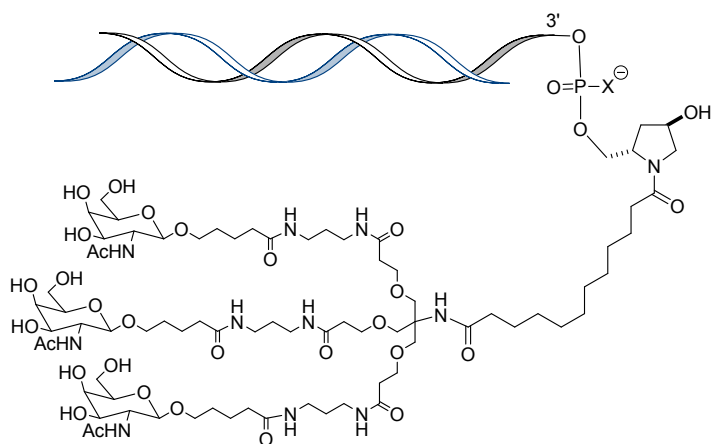
34. El método de la reivindicación 33, en el que la cadena sentido comprende 5'-GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf-3'(SEQ ID NO: 13) y la cadena antisentido comprende 5'-usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg-3' (SEQ ID NO: 14),

donde A, C, G y U son ribosa A, C, G o U; a, c, g y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, C, G o U; Af, Cf, Gf o Uf son 2'-flúor A, C, G o U; y s es un enlace fosforotioato.

35. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-34, en el que la cadena sentido comprende 5'-GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf-3' (SEQ ID NO: 13) y la cadena antisentido comprende 5'-usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg-3' (SEQ ID NO: 14),

donde A, C, G y U son ribosa A, C, G o U; a, c, g y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, C, G o U; Af, Cf, Gf o Uf son 2'-flúor A, C, G o U; y s es un enlace fosforotioato;
y

donde la cadena sentido está conjugada con el ligando como se muestra en el siguiente esquema



, en donde X es O o S.

36. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-35, en el que el agente iRNA bicatenario se administra al sujeto como una composición farmacéutica.

37. El método de la reivindicación 36, en el que el agente iRNA bicatenario se administra en una solución no tamponada.

38. El método de la reivindicación 37, en el que la solución no tamponada es solución salina o agua.

39. El método de la reivindicación 36, en el que el agente iRNA bicatenario se administra al sujeto con una solución tampón.

40. El método de la reivindicación 39, en el que la solución tampón comprende acetato, citrato, prolamina, carbonato o fosfato o cualquier combinación de los mismos.

41. El método de la reivindicación 40, en el que la solución tampón es solución salina tamponada con fosfato (PBS).

42. Un kit para realizar el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-41, que comprende

- a) el agente iRNA bicatenario, y
- b) instrucciones de uso, y
- c) opcionalmente, medios para administrar el agente iRNA bicatenario al sujeto.

43. Un método para prevenir al menos un síntoma en un sujeto, que tiene un trastorno, que se beneficiaría de la reducción de la expresión de *Serpinc1*, que comprende administrar al sujeto una dosis fija de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 90 mg de un agente de un ácido ribonucleico de doble cadena (iRNA),

en el que el agente iRNA bicatenario comprende una cadena sentido y una cadena antisentido, la cadena antisentido comprende una región de complementariedad que comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de 5'-UUGAAGUAAAUGGUGUUAACCAG-3'(SEQ ID NO: 15), en donde sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena sentido y sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena antisentido son nucleótidos modificados, y en donde la cadena sentido está conjugada con un ligando unido al extremo 3',

evitando así al menos un síntoma en el sujeto, que tiene un trastorno, que se beneficiaría de la reducción en la expresión de Serpinc1.

44. Un método para tratar un sujeto, que tiene un trastorno, que se beneficiaría de la reducción en la expresión de Serpinc1, que comprende administrar al sujeto una dosis fija de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 90 mg de un agente de ácido ribonucleico de doble cadena (iRNA),

en el que el agente iRNA bicatenario comprende una cadena sentido y una cadena antisentido, la cadena antisentido comprende una región de complementariedad que comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de 5'-UUGAAGUAAAUGGUGUUAACCAG-3' (SEQ ID NO: 15), en donde sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena sentido y sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena antisentido son nucleótidos modificados, y en donde la cadena sentido está conjugada con un ligando unido al extremo 3',

tratando de este modo al sujeto que tiene un trastorno que se beneficiaría de la reducción en la expresión de Serpinc1.

45. El método de la reivindicación 43 o 44, en el que la dosis fija del agente iRNA bicatenario se administra al sujeto una vez al mes, una vez cada seis semanas, una vez cada 2 meses o trimestralmente.

46. El método de la reivindicación 43 o 44, en el que el agente iRNA bicatenario se administra al sujeto como una dosis fija de aproximadamente 25 mg.

47. El método de la reivindicación 43 o 44, en el que el agente iRNA bicatenario se administra al sujeto como una dosis fija de aproximadamente 50 mg.

48. El método de la reivindicación 43 o 44, en el que el agente iRNA bicatenario se administra al sujeto como una dosis fija de aproximadamente 80 mg.

49. El método de la reivindicación 43 o 44, en el que el agente iRNA bicatenario se administra al sujeto como una dosis fija de aproximadamente 100 mg.

50. El método de cualquiera de las reivindicaciones 46-49, en el que el agente iRNA bicatenario se administra al sujeto por vía subcutánea.

51. El método de cualquiera de las reivindicaciones 43-50, en el que la administración del agente iRNA bicatenario al sujeto reduce la actividad de Serpinc1 en el sujeto en aproximadamente un 70% a aproximadamente un 95%.

52. El método de cualquiera de las reivindicaciones 43-51, en el que la administración del agente iRNA bicatenario al sujeto aumenta los niveles pico de trombina en el sujeto dentro del rango de los niveles pico de trombina en un sujeto que no tiene un trastorno que podría beneficiarse de la reducción en la expresión de Serpinc1.

53. El método de cualquiera de las reivindicaciones 43-52, en el que la administración del agente iRNA bicatenario al sujeto es suficiente para alcanzar niveles pico de generación de trombina en el sujeto hasta aproximadamente el mismo nivel alcanzado mediante la administración del Factor VIII al sujeto.

54. El método de cualquiera de las reivindicaciones 43-53, en el que la administración del agente iRNA bicatenario al sujeto es suficiente para alcanzar niveles pico de generación de trombina superiores a aproximadamente 40% en el sujeto.

55. El método de cualquiera de las reivindicaciones 43-54, en el que la administración del agente iRNA bicatenario al sujeto disminuye la tasa de sangrado anual (ABR) del sujeto en aproximadamente 80 a aproximadamente 95% en comparación con la mediana histórica de demanda de ABR de sujetos que tienen un trastorno que se beneficiaría de la reducción en la expresión de Serpinc1 a los que no se les administra el agente iRNA bicatenario.

56. El método de cualquiera de las reivindicaciones 43-55, en el que el sujeto es un ser humano.

57. El método de cualquiera de las reivindicaciones 43-56, en el que el trastorno es un trastorno hemorrágico.

58. El método de la reivindicación 57, en el que el trastorno hemorrágico es un trastorno hemorrágico adquirido o un trastorno hemorrágico hereditario.

59. El método de la reivindicación 57, en el que el trastorno hemorrágico es una hemofilia.

60. El método de la reivindicación 59, en el que la hemofilia es hemofilia A, hemofilia B o hemofilia C; la hemofilia es hemofilia A y el sujeto es un sujeto inhibidor; la hemofilia es hemofilia B y el sujeto es un sujeto inhibidor; o la hemofilia es hemofilia C y el sujeto es un sujeto inhibidor.

61. El método de cualquiera de las reivindicaciones 43-60, en el que el agente iRNA bicatenario se administra al sujeto por vía subcutánea.

62. El método de cualquiera de las reivindicaciones 43-61, en el que todos los nucleótidos de la cadena sentido y todos los nucleótidos de la cadena antisentido son nucleótidos modificados.

63. El método de cualquiera de las reivindicaciones 43-62, en el que los nucleótidos modificados se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un nucleótido 2'-deoxi-2'-flúor modificado, un nucleótido 2'-desoxi-modificado, un nucleótido bloqueado, un nucleótido abásico, un nucleótido 2'-amino-modificado, un nucleótido 2'-alquil-modificado, un nucleótido morfolino, un fosforamidato, y un nucleótido que comprende una base no natural.

64. El método de cualquiera de las reivindicaciones 43-63, en el que la región de complementariedad tiene al menos 17 nucleótidos de longitud.

65. El método de cualquiera de las reivindicaciones 43-64, en el que la región de complementariedad tiene entre 19 y 21 nucleótidos de longitud.

66. El método de la reivindicación 65, en el que la región de complementariedad tiene 19 nucleótidos de longitud.

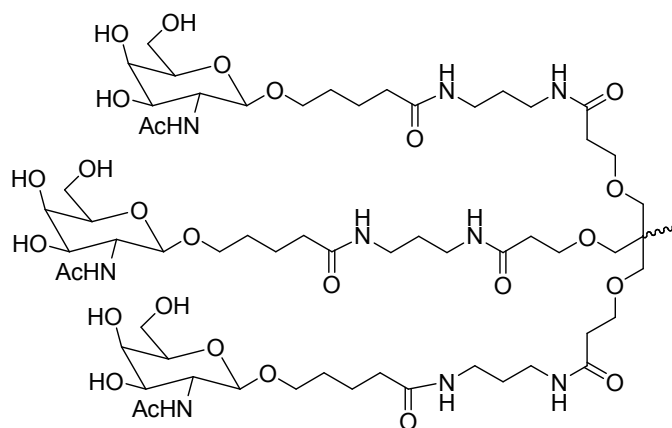
67. El método de cualquiera de las reivindicaciones 43-66, en el que cada cadena no tiene más de 30 nucleótidos de longitud.

68. El método de cualquiera de las reivindicaciones 43-67, en el que al menos una cadena comprende un saliente 3' de al menos 1 nucleótido.

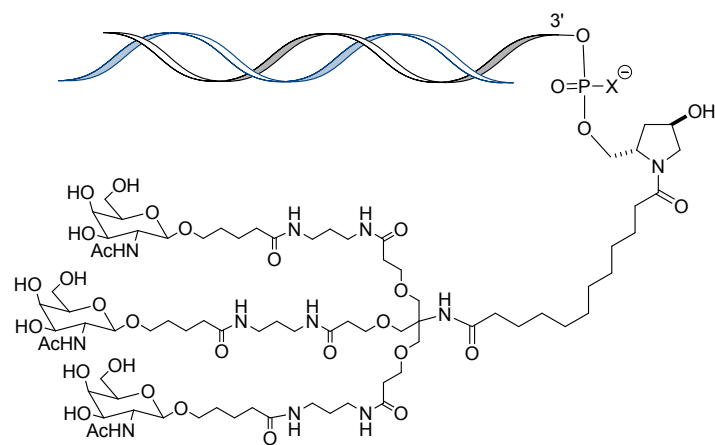
69. El método de cualquiera de las reivindicaciones 43-68, en el que al menos una cadena comprende un saliente 3' de al menos 2 nucleótidos.

70. El método de cualquiera de las reivindicaciones 43-69, en el que el ligando es un derivado de N-acetilgalactosamina (GalNAc).

71. El método de cualquiera de las reivindicaciones 43-70, en el que el ligando es



72. El método de la reivindicación 71, en el que el agente iRNA bicatenario se conjuga con el ligando como se muestra en el siguiente esquema



y, en donde X es O o S.

73. El método de la reivindicación 72, en el que X es O.

74. El método de cualquiera de las reivindicaciones 43-31, en el que la región de complementariedad consiste en la secuencia de nucleótidos de 5'-UUGAAGUAAAUGGUGUUAACCAG-3' (SEQ ID NO: 15).

75. El método de cualquiera de las reivindicaciones 43-74, en el que el agente iRNA bicatenario comprende una cadena sentido que comprende la secuencia de nucleótidos de 5'-GGUUAACACCAUUUACUUCAA-3' (SEQ ID NO: 16), y una cadena antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos de 5'-UUGAAGUAAAUGGUGUUAACCAG-3' (SEQ ID NO: 15).

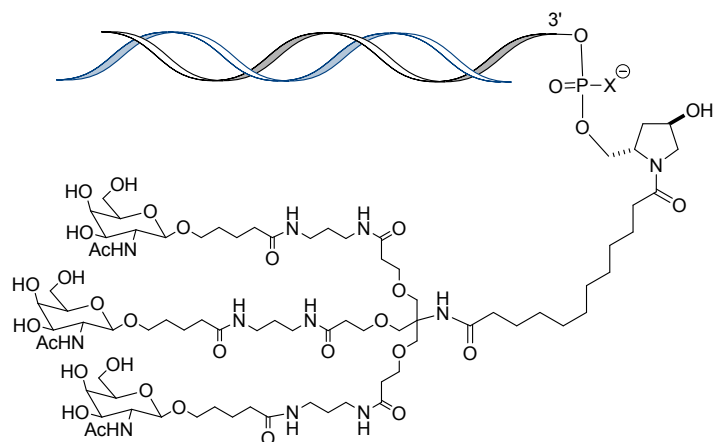
76. El método de la reivindicación 75, en el que la cadena sentido comprende 5'-GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf-3' (SEQ ID NO: 13) y la cadena antisentido comprende 5'-usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg-3' (SEQ ID NO: 14),

donde A, C, G y U son ribosa A, C, G o U; a, c, g y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, C, G o U; Af, Cf, Gf o Uf son 2'-flúor A, C, G o U; y s es un enlace fosforotioato.

77. El método de cualquiera de las reivindicaciones 43-76, en el que la cadena sentido comprende 5'-GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf-3' (SEQ ID NO: 13) y la cadena antisentido comprende 5'-usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg-3' (SEQ ID NO: 14),

donde A, C, G y U son ribosa A, C, G o U; a, c, g y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, C, G o U; Af, Cf, Gf o Uf son 2'-flúor A, C, G o U; y s es un enlace fosforotioato;
y

donde la cadena sentido está conjugada con el ligando como se muestra en el siguiente esquema



, en donde X es O o S.

78. El método de cualquiera de las reivindicaciones 43-77, en el que el agente iRNA bicatenario se administra al sujeto como una composición farmacéutica.

79. El método de la reivindicación 78, en el que el agente iRNA bicatenario se administra en una solución no tamponada.

80. El método de la reivindicación 79, en el que la solución no tamponada es solución salina o agua.

81. El método de la reivindicación 78, en el que el agente iRNA bicatenario se administra al sujeto con una solución tampón.

82. El método de la reivindicación 81, en el que la solución tampón comprende acetato, citrato, prolamina, carbonato o fosfato o cualquier combinación de los mismos.

83. El método de la reivindicación 82, en donde la solución tampón es solución salina tamponada con fosfato (PBS).

84. Un kit para realizar el método de cualquiera de las reivindicaciones 43-83, que comprende

- a) el agente iRNA bicatenario, y
- b) instrucciones de uso, y
- c) opcionalmente, medios para administrar el agente iRNA bicatenario al sujeto.