

REIVINDICACIONES

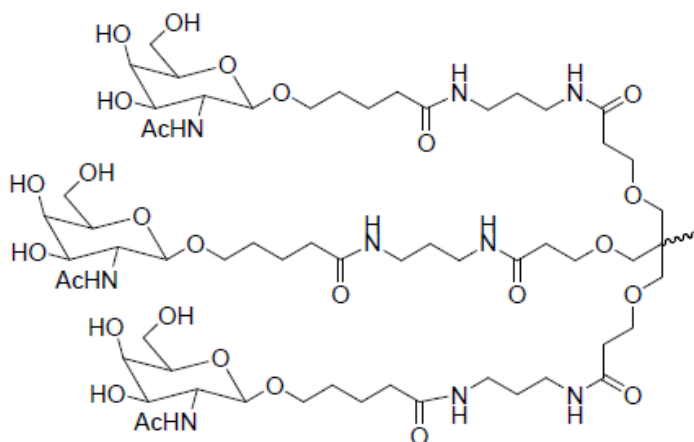
1. Un kit para reducir la expresión de Serpinc1, que comprende
 - a) una composición que comprende de 50 mg a 80 mg de un agente de un ácido ribonucleico de doble cadena (iRNA),
en el que el agente iRNA bicatenario comprende una cadena sentido y una cadena antisentido, la cadena antisentido comprende una región de complementariedad que comprende de 15 a 30 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 no más de cinco de los nucleótidos de la cadena sentido son nucleótidos no modificados y no más de cinco de los nucleótidos de la cadena antisentido son nucleótidos no modificados, y
en donde la cadena sentido está conjugada con un ligando unido al extremo 3';
y
 - b) medios para la administración subcutánea de la composición.
2. El kit de la reivindicación 1, en el que la composición comprende 50 mg del agente iRNA bicatenario.
3. El kit de la reivindicación 1, en el que la composición comprende 80 mg del agente iRNA bicatenario.
4. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 3, en el que todos los nucleótidos de la cadena sentido y todos los nucleótidos de la cadena antisentido son nucleótidos modificados.
5. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 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'-alquilmodificado, un nucleótido morfolino, un fosforamidato, y un nucleótido que comprende una base no natural.
6. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que la región de complementariedad tiene de 17-30 nucleótidos de longitud.
7. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que la región de complementariedad tiene entre 19 y 21 nucleótidos de longitud.
8. El kit de la reivindicación 7, en el que la región de complementariedad tiene 19 nucleótidos de longitud.
9. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que cada cadena no tiene más de 30 nucleótidos de longitud.

10. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que una o ambas cadenas comprenden un saliente 3' de 1-6 nucleótidos.

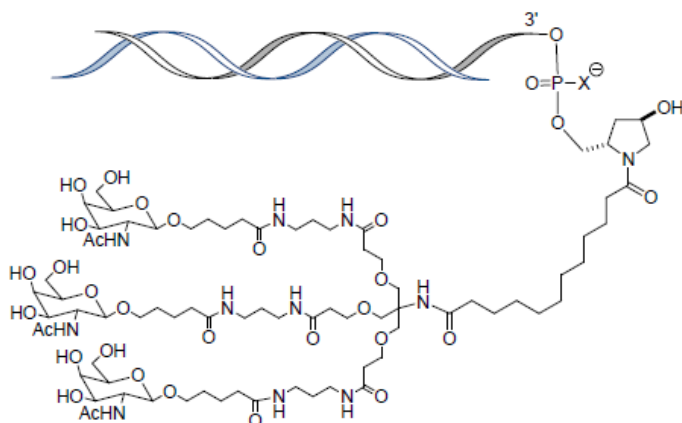
11. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que una o ambas cadenas comprenden un saliente 3' de 2-6 nucleótidos.

12. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que el ligando es un derivado de N-acetilgalactosamina (GalNAc).

13. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que el ligando es



14. El kit de la reivindicación 13, 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.

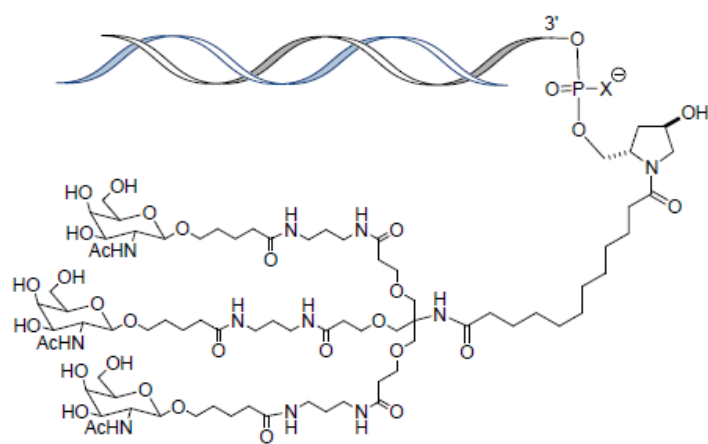
15. El kit de la reivindicación 14, en el que X es O.

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

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

18. El kit de la reivindicación 17, 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 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.

19. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, 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 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.

20. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en el que la composición a) comprende una solución no tamponada.

21. El kit de la reivindicación 20, en el que la solución no tamponada es solución salina o agua.

22. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en el que la composición a) comprende una solución tampón.

23. El kit de la reivindicación 22, en el que la solución tampón comprende acetato, citrato, prolamina, carbonato o fosfato o cualquier combinación de los mismos.

24. El kit de la reivindicación 23, en el que la solución tampón es solución salina tamponada con fosfato (PBS).

25. Una composición para reducir la expresión de Serpinc1, que comprende de 50 mg a 80 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 de 15 a 30 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 no más de cinco de los nucleótidos de la cadena sentido son nucleótidos no modificados y no más de cinco de los nucleótidos de la cadena antisentido son nucleótidos no modificados, y

en donde la cadena sentido está conjugada con un ligando unido al extremo 3'.

26. La composición de la reivindicación 25, en el que la composición comprende 50 mg del agente iRNA bicatenario.

27. La composición de la reivindicación 25, en el que la composición comprende 80 mg del agente iRNA bicatenario.

28. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 25-27, en el que todos los nucleótidos de la cadena sentido y todos los nucleótidos de la cadena antisentido son nucleótidos modificados.

29. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 25-28, 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.

30. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 25-29, en el que la región de complementariedad es de 17 a 30 nucleótidos de longitud.

31. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 25-30, en el que la región de complementariedad tiene entre 19 y 21 nucleótidos de longitud.

32. La composición de la reivindicación 31, en el que la región de complementariedad tiene 19 nucleótidos de longitud.

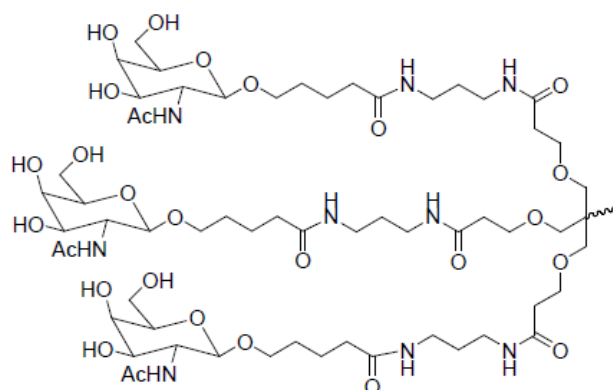
33. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 25-32, en el que cada cadena no tiene más de 30 nucleótidos de longitud.

34. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 25-33, en el que una o ambas cadenas comprenden un saliente 3' de 1-6 nucleótidos.

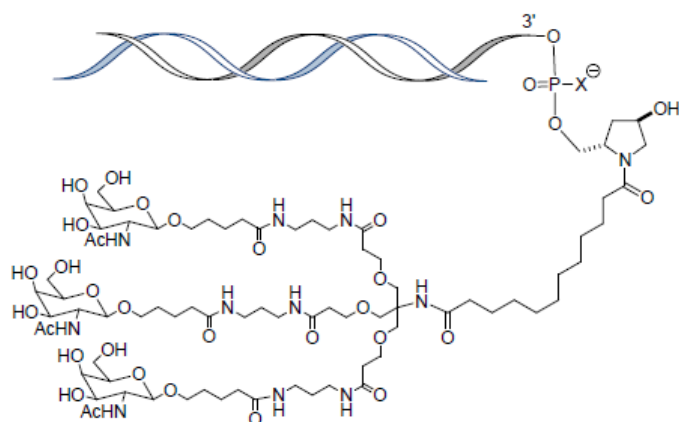
35. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 25-34, en el que una o ambas cadenas comprenden un saliente 3' de 2-6 nucleótidos.

36. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 25-35, en el que el ligando es un derivado de N-acetilgalactosamina (GalNAc).

37. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 25-36, en el que el ligando es



38. La composición de la reivindicación 37, 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.

39. La composición de la reivindicación 38, en el que X es O.

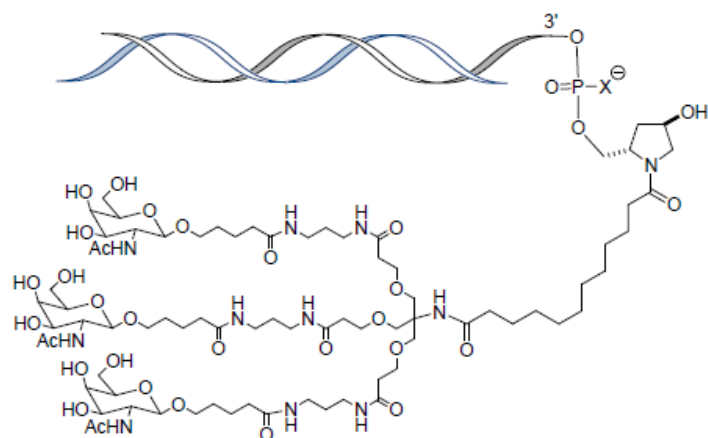
40. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 25-39, en el que la región de complementariedad consiste en la secuencia de nucleótidos de 5'-UUGAAGUAAAUGGUGUUAACCAAG-3' (SEQ ID NO: 15).

41. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 25-40, 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'-UUGAAGUAAAUGGUGUUAACCAAG-3' (SEQ ID NO: 15).

42. La composición de la reivindicación 41, 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.

43. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 25-42, 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 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.

44. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 25-43, en el que la composición comprende una solución no tamponada.
45. La composición de la reivindicación 44, en el que la solución no tamponada es solución salina o agua.
46. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 25-43, en el que el agente iRNA bicatenario se administra al sujeto con una solución tampón.
47. La composición de la reivindicación 46, en el que la solución tampón comprende acetato, citrato, prolamina, carbonato o fosfato o cualquier combinación de los mismos.
48. La composición de la reivindicación 47, en donde la solución tampón es solución salina tamponada con fosfato (PBS).