

REIVINDICACIONES

Habiendo descrito la presente invención como antecede, se considera como novedad y, por lo tanto, se reclama como propiedad, lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

- 5** 1. Una composición farmacéutica para el tratamiento de un paciente humano con distrofia muscular de Duchenne, la composición farmacéutica que comprende un oligómero antisentido que consiste en una secuencia de bases complementaria a una secuencia que consiste en nucleótidos en
- 10** las posiciones 36 a 56 de la terminal 5' del exón 53 de una distrofina humana. gen o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo, donde
- el tratamiento comprende la administración intravenosa al paciente humano del oligómero antisentido, o una sal
- 15** farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo en una dosis de entre 40 mg/kg/semana inclusive y 80 mg/kg/semana inclusive.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el oligómero antisentido, o una
- 20** sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo se administra por vía intravenosa al paciente humano a una dosis de 40 mg/kg/semana.
3. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el oligómero antisentido, o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo se administra por vía intravenosa al paciente humano a una dosis de 80 mg/kg/semana.

4. La composición farmacéutica según la reivindicación 5 1, en la que el paciente humano tiene una mutación que da como resultado una deficiencia de cualquier exón seleccionado del grupo que consiste en los exones 43-52, 45-52, 47-52, 48-52, 49-52, 50-52, o 52, en un gen de distrofina.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con la 10 reivindicación 1, en la que la expresión de una proteína distrofina en el paciente humano antes del tratamiento es del 1% o menos en comparación con la de un sujeto sano, medida por Western Blot o espectrometría de masas.

6. La composición farmacéutica según la reivindicación 15 5, en la que la expresión de una proteína distrofina no se encuentra en el paciente humano antes del tratamiento.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la secuencia de bases del oligómero antisentido consiste en la secuencia establecida en 20 SEQ ID NO: 3.

8. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el oligómero antisentido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo, es Viltolarsen o un equivalente del mismo.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el oligómero antisentido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo, en una concentración entre 2.5 mg/ml inclusive y 500 mg/ml inclusive, o entre 10 mg/ml inclusive y 100 mg/ml inclusive.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el oligómero antisentido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo, en una concentración de 25 mg/ml.

11. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende el oligómero antisentido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo, en una concentración de 50 mg/ml.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en un agente de tonicidad, un ajustador de pH y un disolvente.

13. Composición farmacéutica según la reivindicación 12, en la que el agente de tonicidad es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en cloruro de sodio, cloruro de potasio, glucosa, fructosa, maltosa, sacarosa, lactosa, manitol, sorbitol, xilitol, trehalosa y glicerina.

14. La composición farmacéutica según la reivindicación

12 o 13, en la que el ajustador de pH es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, ácido cítrico, ácido láctico, fosfato (hidrogenofosfato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio y **5** dihidrogenofosfato de potasio) y monoetanolamina.

15. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en la que el disolvente es agua.

16. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende el oligómero antisentido en una **10** concentración de entre 2.5 mg/ml inclusive y 500 mg/ml inclusive, o entre 10 mg/ml inclusive y 100 mg/ml inclusive, y cloruro de sodio en una concentración de entre 8 mg/ml inclusive y 10 mg/ml inclusive, y que es una solución acuosa con pH de 7.2 a 7.4.

15 17. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el tratamiento proporciona al menos un efecto seleccionado del grupo que consta de los siguientes efectos (1) a (6):

(1) el valor medio del nivel de expresión de una **20** proteína distrofina en el músculo esquelético del paciente aumenta 9 veces o más en comparación con el valor inicial, después de la administración de la composición farmacéutica durante 24 semanas;

(2) un cambio en la velocidad obtenida desde el tiempo de reposo (TTSTAND) es de -0.055 veces/seg o más en comparación con la línea de base, en el momento de la semana 25 después de la administración de la composición farmacéutica durante 24 semanas;

(3) un cambio en la velocidad obtenida a partir del tiempo para correr/caminar 10 metros (TTRW) es de $-0,025$ metros/seg o más en comparación con la línea de base, en el momento de la semana 25 después de la administración de la composición farmacéutica durante 24 semanas;

(4) un cambio en la velocidad obtenida a partir del tiempo para subir 4 escaleras (TTCLIMB) es de -0.060 veces/seg o más en comparación con la línea de base, en el momento de la semana 25 después de la administración de la composición farmacéutica durante 24 semanas;

(5) un cambio en la puntuación de la Evaluación Ambulatoria North Star (NSAA) es -2.2 puntuaciones o más en comparación con el valor inicial, en el momento de la semana 25 después de la administración de la composición farmacéutica durante 24 semanas; y

(6) un cambio en la prueba de marcha de 6 minutos (6MWT) es de -7.5 metros o más en comparación con el valor inicial, en el momento de la semana 25 después de la administración de la composición farmacéutica durante 24 semanas.

18. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que cuando el tratamiento se realiza en pacientes humanos de 7 a 9 años con distrofia muscular de Duchenne durante 84 semanas, al menos un efecto seleccionado del grupo
5 que consiste en los siguientes efectos (1) a (6) se proporciona:

(1) el porcentaje de pacientes que pierden la capacidad de aumento es menos del 20% en el momento de la semana 85 después del inicio del tratamiento;

10 (2) el porcentaje de pacientes que pierden la capacidad para subir 4 escalones es menos del 10% en el momento de la semana 85 después del inicio del tratamiento;

(3) el porcentaje de pacientes que pierden la capacidad para caminar de forma independiente es inferior al 10% en el
15 momento de la semana 85 después del inicio del tratamiento;

(4) no se observa una reducción en la velocidad de correr/caminar 10 metros debido al envejecimiento en el momento de la semana 85 después del inicio del tratamiento;

(5) no se observa una reducción en la velocidad de subir
20 4 escalones debido al envejecimiento en el momento de la semana 85 después del inicio del tratamiento; y

(6) no se observa una reducción en la velocidad de aumento debido al envejecimiento en el momento de la semana 85 después del inicio del tratamiento.

19. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que cuando el tratamiento se realiza en pacientes humanos de 10 a 12 años con distrofia muscular de Duchenne durante 84 semanas, al menos un efecto seleccionado del grupo
5 que consiste en los siguientes efectos (1) a (6) se proporciona:

(1) el porcentaje de pacientes que pierden la capacidad de aumento es menos del 60% en el momento de la semana 85 después del inicio del tratamiento;

10 (2) el porcentaje de pacientes que pierden la capacidad para subir 4 escalones es menos del 50% en el momento de la semana 85 después del inicio del tratamiento;

(3) el porcentaje de pacientes que pierden la capacidad de caminar de forma independiente es inferior al 50% en el
15 momento de la semana 85 después del inicio del tratamiento;

(4) no se observa una reducción en la velocidad de correr/caminar 10 metros debido al envejecimiento en el momento de la semana 85 después del inicio del tratamiento;

(5) se observa un período en el que aumenta la velocidad
20 de subir 4 escaleras en el momento de la semana 85 después del inicio del tratamiento; y

(6) se observa un período en el que aumenta la velocidad de subida en el momento de la semana 85 después del inicio del tratamiento.

20. Un método para tratar la distrofia muscular de Duchenne, que comprende la administración intravenosa de una composición farmacéutica que comprende un oligómero antisentido que consta de una secuencia de bases complementaria a una secuencia que consta de nucleótidos en las posiciones 36 a 56 de la terminal 5' del exón 53 de un gen de distrofina humana, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo, a un paciente humano una vez a la semana a una dosis de entre 40 mg/kg/semana inclusive y 80 mg/kg/semana inclusive del oligómero antisentido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo.

21. Un oligómero antisentido que consiste en una secuencia de bases complementaria a una secuencia que consiste en nucleótidos en las posiciones 36 a 56 de la terminal 5' del exón 53 de un gen de distrofina humana, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo, para uso en un método para tratar a un paciente humano con distrofia muscular de Duchenne, en el que

el oligómero antisentido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo se administra por vía intravenosa al paciente humano una vez a la semana a una dosis de entre 40 mg/kg/semana inclusive y 80 mg/kg/semana inclusive.

22. El uso de un oligómero antisentido que consiste en una secuencia de bases complementaria a una secuencia que consiste en nucleótidos en las posiciones 36 a 56 del extremo 5 'del exón 53 de un gen de distrofina humana, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo, para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un paciente humano con distrofia muscular de Duchenne, en la que

el oligómero antisentido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo se administra por vía intravenosa al paciente humano una vez a la semana a una dosis de entre 40 mg/kg/semana inclusive y 80 mg/kg/semana inclusive.

15

20