

Reivindicaciones

1. Se proporciona un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión del factor de coagulación XI (FXI), en donde el agente de ARNbc incluye una cadena sentido y una cadena antisentido, las posiciones de
5 nucleótidos 2 a 18 en la cadena antisentido comprenden una región de complementariedad con un transcrito de ARN del FXI, en donde la región de complementariedad incluye al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21 nucleótidos contiguos que difieren en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de una de las secuencias antisentido enumeradas en una de las Tablas 1 a 3, y que opcionalmente
10 comprende un ligando diana.
2. Se proporciona un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión del factor de coagulación XI (FXI), en donde el agente de ARNbc incluye una cadena sentido y una cadena antisentido, en donde la cadena sentido comprende al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21 nucleótidos
15 contiguos que difieren en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de los nucleótidos 143-173, 150-180, 380-410, 384-414, 389-419, 402-432, 419-449, 536-566, 1141-1171, 1488-1518, 1561-1591, 2111-2141, 2112-2142, 2113-2143, 2115-2145, 2111-2145 de SEC ID N.º 1 y la cadena antisentido comprende al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21 nucleótidos contiguos
20 que difieren en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos correspondiente de SEC ID N.º 2, en donde la cadena sentido y la cadena antisentido pueden ser parcial, sustancial o totalmente complementarias entre sí.
3. El agente de ARNbc de la reivindicación 2, en donde la cadena sentido comprende al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21 nucleótidos contiguos que
25 difieren en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de los nucleótidos 148-168, 155-175, 385-405, 389-409, 394-414, 407-427, 424-444, 541-561, 1146-1166, 1493-1513, 1566-1586, 2116-2136, 2117-2137, 2118-2138, 2120-2140, 2116-2140 de SEC ID N.º 1 y la cadena antisentido comprende

al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21 nucleótidos contiguos que difieren en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos correspondiente de SEC ID N.º 2.

5 4. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la cadena antisentido de ARNbc es sustancial o totalmente complementaria a cualquiera de una región diana de SEC ID N.º 1 y preferiblemente el agente de ARNbc comprende una secuencia de cadena antisentido establecida en cualquiera de las Tablas 1 a 3.

10 5. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la secuencia de la cadena sentido es al menos sustancialmente complementaria o totalmente complementaria a la secuencia de la cadena antisentido en el agente de ARNbc, preferiblemente, en donde el agente de ARNbc comprende una secuencia de la cadena sentido establecida en cualquiera de las Tablas 1 a 3.

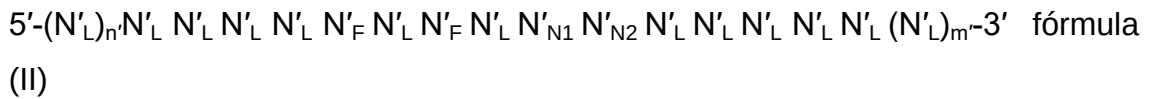
15 6. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el agente de ARNbc comprende las secuencias establecidas como una secuencia dúplex en cualquiera de las Tablas 1 a 3.

7. El ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el agente de ARNbc comprende al menos un nucleótido modificado.

20 8. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena sentido y/o la cadena antisentido son nucleótidos modificados.

25 9. Se proporciona un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión del factor de coagulación XI (FXI), en donde el agente de ARNbc incluye una cadena sentido y una cadena antisentido, en donde la cadena sentido es complementaria a la cadena antisentido, en donde la cadena antisentido comprende una región complementaria a un transcrito de ARN del FXI, en donde cada cadena tiene una longitud de aproximadamente 15 a aproximadamente 30 nucleótidos, en donde la secuencia de la cadena sentido

puede estar representada por la fórmula (II):



en donde:

- 5 cada N'_F representa un nucleótido modificado con 2'-fluoro; cada N'_{N1} y N'_{N2} representa independientemente un nucleótido modificado o no modificado, N'_{N1} y N'_{N2} incluye solo nucleótidos modificados con 2'-flúor; cada N'_L representa independientemente un nucleótido modificado o no modificado pero no un nucleótido modificado con 2'-fluoro; y m' y n' son cada uno independientemente
10 un número entero de 0 a 7.

10. Se proporciona un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión del factor de coagulación XI (FXI), en donde el agente de ARNbc incluye una cadena sentido y una cadena antisentido, en donde la cadena sentido es complementaria a la cadena antisentido, en donde la
15 antisentido comprende una región complementaria a un transcrito de ARN del FXI, en donde cada cadena tiene una longitud de aproximadamente 18 a aproximadamente 30 nucleótidos, en donde la secuencia de la cadena antisentido puede estar representada por la fórmula (III):



- 20 fórmula (III)

en donde:

- cada N_F representa un nucleótido modificado con 2'-fluoro; cada N_{M1} , N_{M2} , N_{M3} , N_{M4} y N_{M5} representa independientemente un nucleótido modificado o no modificado; N_{M1} , N_{M2} , N_{M3} , N_{M4} y N_{M5} tienen solo tres nucleótidos modificados
25 con 2'-fluoro; cada N_L representa independientemente un nucleótido modificado o no modificado pero no un nucleótido modificado con 2'-fluoro, y n es un número entero de 0 a 7.

11. Se proporciona un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión del factor de coagulación XI (FXI), en donde el agente de ARNbc incluye una cadena sentido y una cadena antisentido, en donde la cadena sentido y la cadena antisentido forman un dúplex de ARNbc, en donde
 5 dicha cadena sentido es complementaria a la cadena antisentido, en donde dicha cadena antisentido comprende una región de complementariedad a un ARNm que codifica FXI, en donde la región de complementariedad comprende al menos 15 nucleótidos contiguos, en donde el dúplex de ARNbc está representado por la fórmula (IV):

10 sentido: 5'-(N'_L)_nN'_L N'_L N'_L N'_L N'_F N'_L N'_F N'_L N'_{N1} N'_{N2} N'_L N'_L N'_L N'_L (N'_L)_m-3'
 antisentido: 3'-(N_L)_n N_{M1} N_L N_{M2} N_L N_F N_L N_{M3} N_L N_L N_L N_{M4} N_L N_{M5} N_L N_L N_F N_L-
 5'

fórmula (IV)

en donde:

15 cada cadena tiene entre aproximadamente 18 y aproximadamente 30 nucleótidos de longitud;

cada N_F y N'_F representa independientemente un nucleótido modificado con 2'-fluoro; N_{M1}, N_{M2}, N_{M3}, N_{M4}, N_{M5}, N'_{N1} y N'_{N2} cada uno representa independientemente un nucleótido modificado o no modificado; N_{M1}, N_{M2}, N_{M3},
 20 N_{M4} y N_{M5} tienen solo tres nucleótidos modificados con 2'-fluoro; N'_{N1} y N'_{N2} incluye solo un nucleótido modificado con 2'-flúor; cada N_L y N'_L representa independientemente un nucleótido modificado o no modificado pero no un nucleótido modificado con 2'-fluoro y m', n' y n son cada uno independientemente un número entero de 0 a 7.

25 12. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en donde el uno o más nucleótidos modificados se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: un nucleótido 2'-O-metil, un nucleótido 2'-fluoro, un

nucleótido 2'-desoxi, un mimético de nucleótido 2'3'-seco, un nucleótido bloqueado, un nucleótido de ácido nucleico desbloqueado (UNA), un nucleótido de ácido nucleico de glicol (GNA), un nucleótido 2'-F-arabino, un nucleótido 2'-metoxietilo, un nucleótido abásico, un ribitol, un nucleótido invertido, un
5 nucleótido abásico invertido, un nucleótido isomanida, un nucleótido 2'-Ome invertido, un nucleótido 2'-desoxi invertido, un nucleótido modificado con 2'-amino, un nucleótido modificado con 2'-alquilo, un nucleótido mofolino, un nucleótido 3'-OMe, un nucleótido que comprende un grupo 5'-fosforotioato, un nucleótido terminal unido a un derivado de colesterilo o a un grupo bisdecilamida
10 del ácido dodecanoico, un nucleótido modificado con 2'-amino, un fosforamidato o un nucleótido que comprende una base no natural.

13. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, comprende un nucleótido de E-vinilfosfonato en el extremo 5' de la cadena guía.

14. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde
15 el agente de ARNbc comprende al menos un enlace internucleosídico fosforotioato.

15. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde la cadena sentido comprende al menos un enlace internucleosídico fosforotioato.

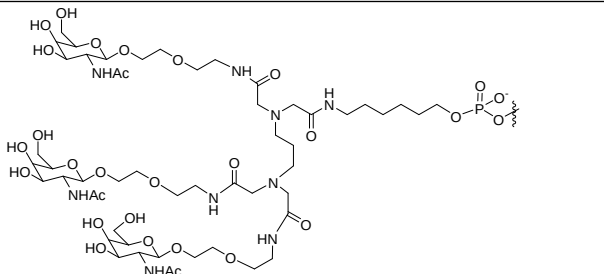
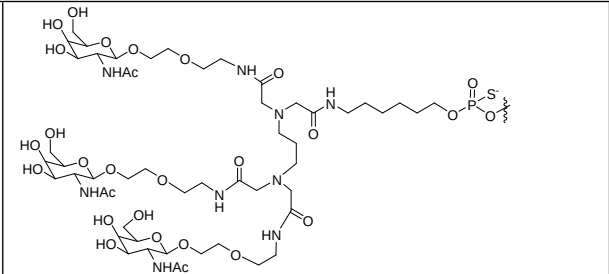
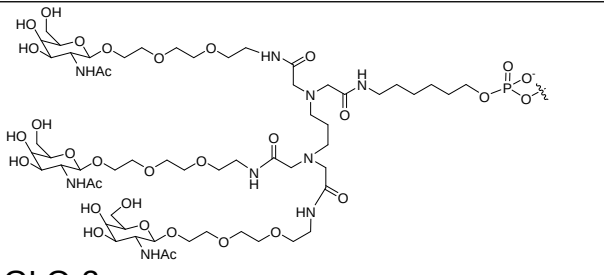
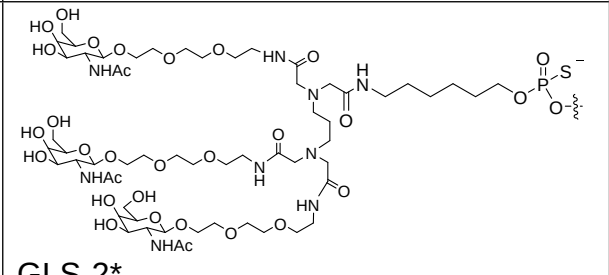
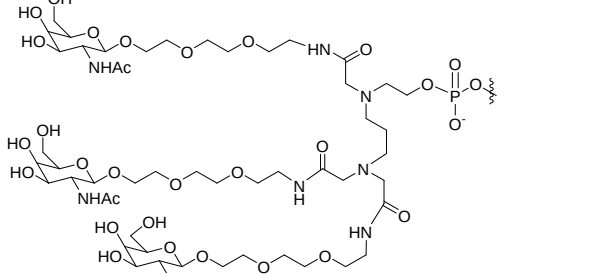
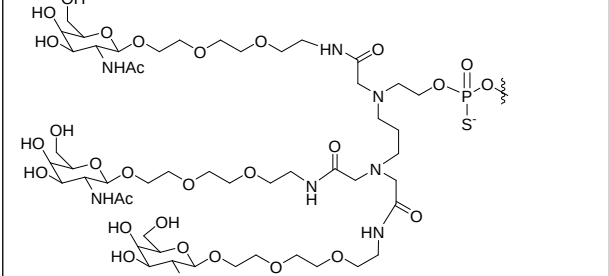
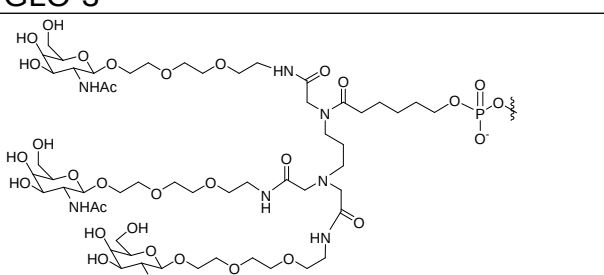
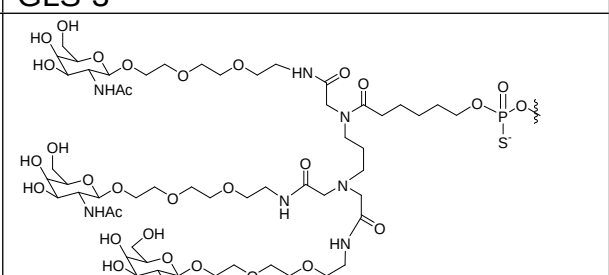
16. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde
20 la cadena antisentido comprende al menos un enlace internucleosídico fosforotioato.

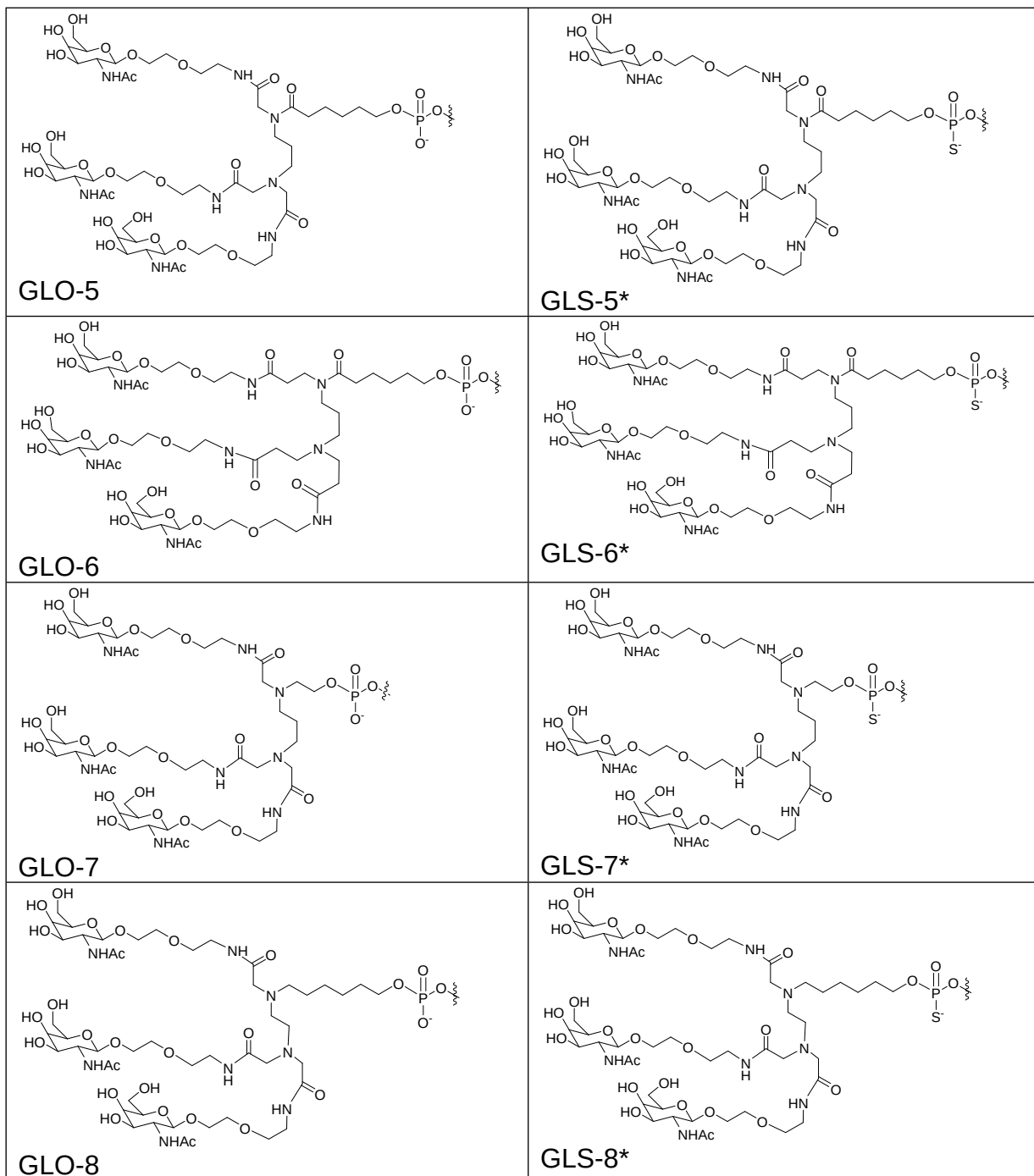
17. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde la cadena sentido comprende 1, 2, 3, 4, 5 o 6 enlaces internucleosídicos fosforotioato.

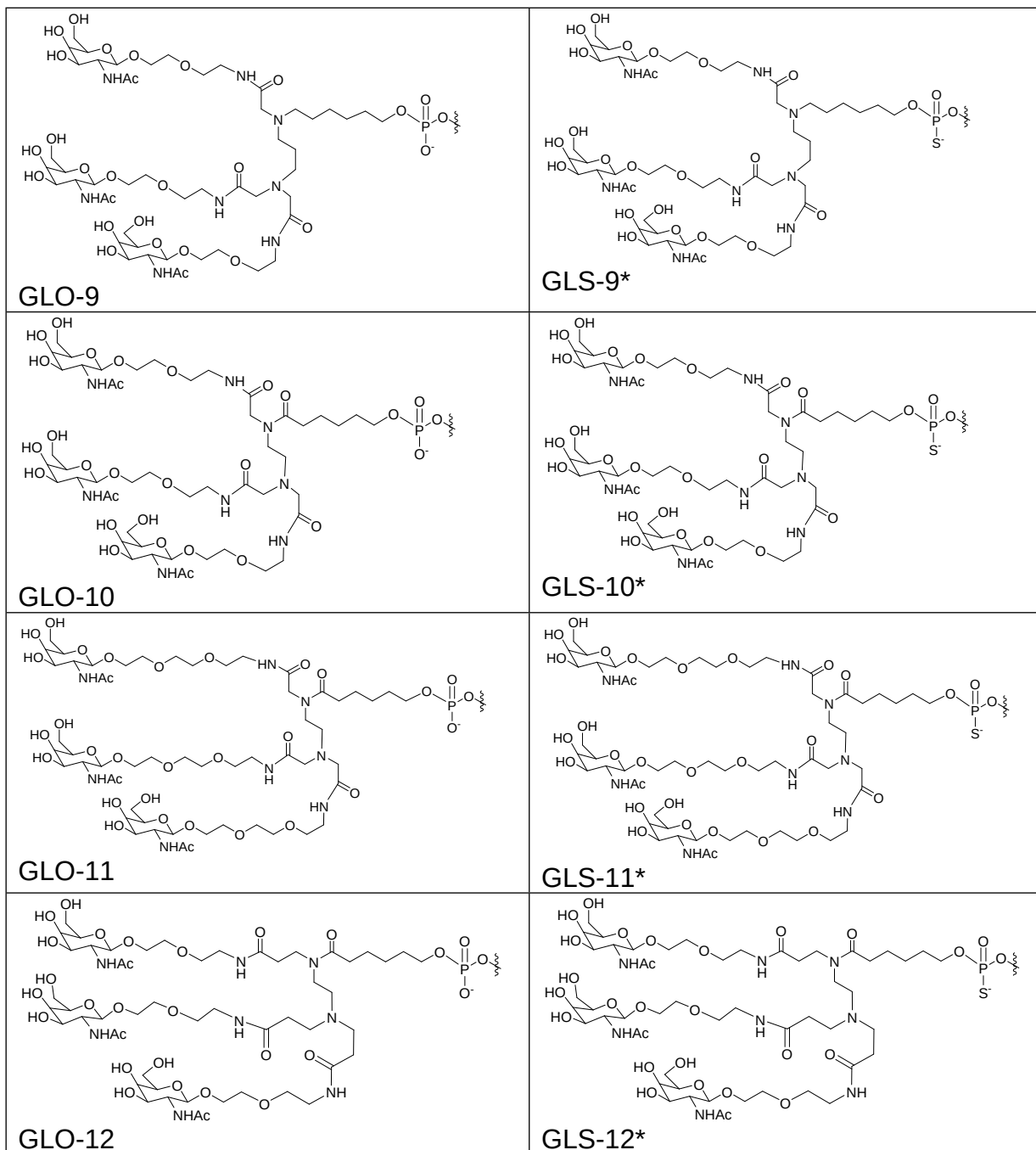
18. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde
25 la cadena antisentido comprende 1, 2, 3, 4, 5 o 6 enlaces internucleosídicos fosforotioato.

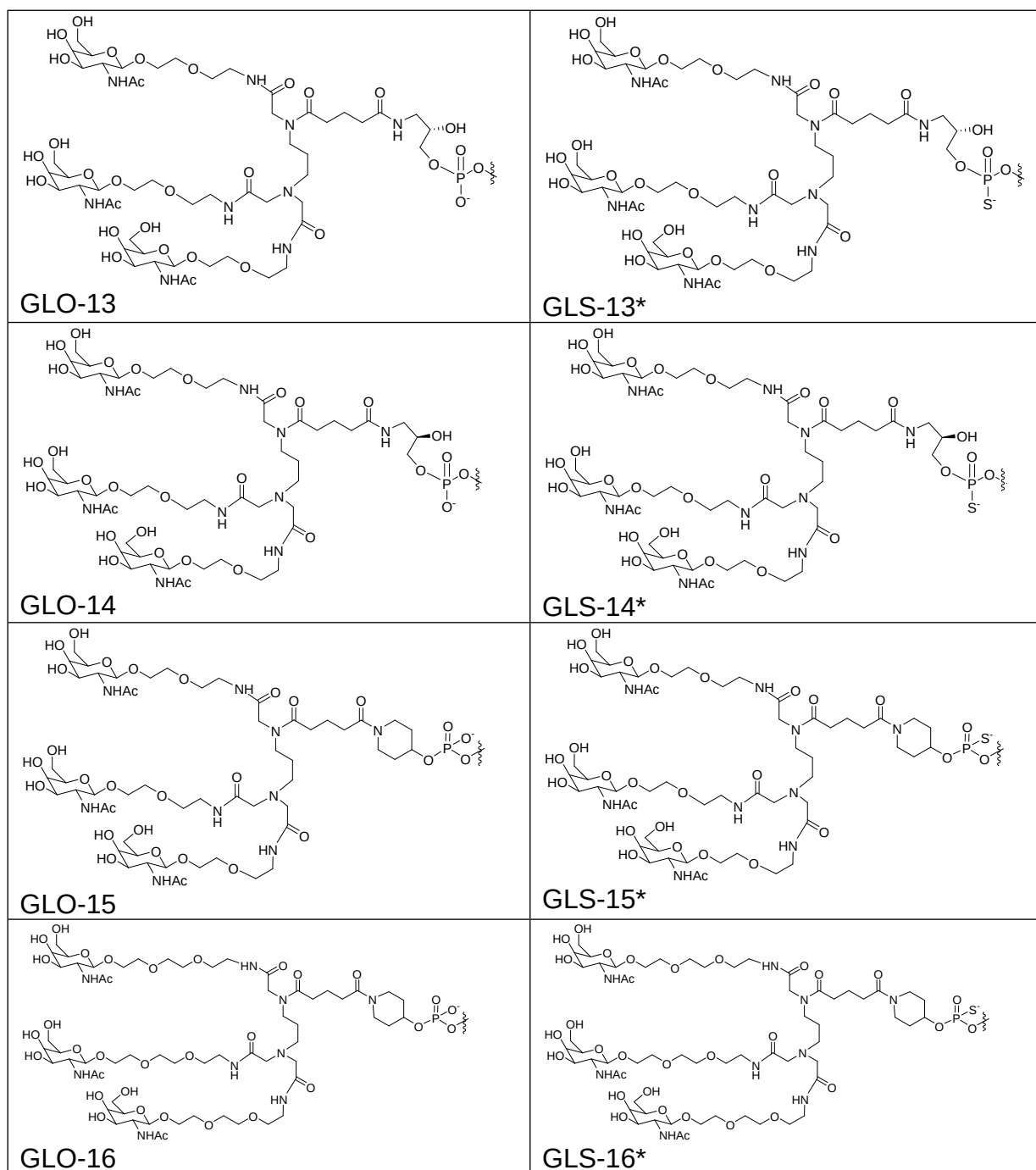
19. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde la cadena sentido modificada es una secuencia de una cadena sentido modificada establecida en una de las Tablas 2 y 3.
- 5 20. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde la cadena antisentido modificada es una secuencia de una cadena antisentido modificada establecida en una de las Tablas 2 y 3.
- 10 21. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde la cadena sentido es complementaria o sustancialmente complementaria a la cadena antisentido, y la región de complementariedad tiene entre 16 y 23 nucleótidos de longitud.
22. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde la región de complementariedad tiene una longitud de 19 a 21 nucleótidos.
23. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde cada cadena no tiene más de 30 nucleótidos de longitud.
- 15 24. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde cada cadena no tiene más de 25 nucleótidos de longitud.
25. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en donde cada cadena no tiene más de 23 nucleótidos de longitud.
- 20 26. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde el agente de ARNbc comprende al menos un nucleótido modificado y comprende además uno o más grupos diana o grupos de enlace.
27. El agente de ARNbc de la reivindicación 26, en donde el uno o más grupos diana o grupos de enlace se conjugan a la cadena sentido.
28. El agente de ARNbc de la reivindicación 26 o 27, en donde el grupo diana o grupo de enlace comprende N-acetil-galactosamina (GalNAc).
- 25 29. El agente de ARNbc de la reivindicación 28 o 29, en donde el grupo diana

tiene una estructura:

 GLO-1	 GLS-1*
 GLO-2	 GLS-2*
 GLO-3	 GLS-3*
 GLO-4	 GLS-4*







30. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, en donde el agente de ARNbc comprende un grupo diana que está conjugado al extremo 5'-terminal de la cadena sentido.

31. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, en donde el agente de ARNbc comprende un grupo diana que está conjugado al extremo 3'-terminal de la cadena sentido.
32. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, en donde
5 la cadena antisentido comprende un residuo abásico invertido en el extremo 3'-terminal.
33. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, en donde la cadena sentido comprende uno o dos residuos abásicos invertidos o residuos imano en el extremo terminal 3' o/y 5'.
- 10 34. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, en donde el agente de ARNbc tiene dos extremos romos.
35. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, en donde al menos una cadena comprende una protuberancia en 3' de al menos 1 nucleótido.
- 15 36. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, en donde al menos una cadena comprende una protuberancia en 3' de al menos 2 nucleótidos.
37. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, en donde el transcrito de ARN del FXI es SEC ID N.º 1.
- 20 38. Una composición que comprende uno, dos, tres o más agentes de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37.
39. La composición de la reivindicación 38, que comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.
40. La composición de la reivindicación 39, que comprende además uno o más
25 agentes terapéuticos adicionales.
41. La composición de la reivindicación 40, en donde la composición está

envasada en un kit, recipiente, paquete, dosificador, jeringa precargada o vial.

42. La composición de la reivindicación 38, en donde la composición está formulada para la administración subcutánea o está formulada para la administración intravenosa (IV).

5 43. Una célula que comprende un agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37.

44. La célula de la reivindicación 43, en donde la célula es una célula de mamífero, opcionalmente una célula humana.

10 45. Un método para inhibir la expresión de un gen FXI en una célula, el método comprende:

(i) preparar una célula o pluralidad de células que comprenden una cantidad eficaz de uno o más agentes de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37 o una composición de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 42.

15 46. El método de la reivindicación 45, que comprende además:

(ii) mantener la célula o pluralidad de células preparadas en la reivindicación 45(i) durante un tiempo suficiente para obtener la degradación del transcrito de ARNm de un gen FXI, inhibiendo así la expresión del gen FXI en la célula o pluralidad de células y reduciendo un nivel del polipéptido FXI en la célula o pluralidad de
20 células.

47. El método de la reivindicación 45 o 46, en donde la célula o pluralidad de células está en un sujeto y el agente de ARNbc se administra al sujeto por vía subcutánea o por administración IV, o la célula o pluralidad de células está fuera de un sujeto y se pone en contacto con el agente de ARNbc.

25 48. El método de cualquiera de las reivindicaciones 45 a 47, en donde 2, 3, 4 o más agentes de ARNbc se administran al sujeto o se ponen en contacto con la célula o pluralidad de células.

49. El método de cualquiera de las reivindicaciones 45 a 48, que comprende además evaluar la inhibición del gen FXI en el sujeto, después de la administración del (de los) agente(s) de ARNbc al sujeto, en donde un medio para la evaluación comprende:

- 5 (i) determinar una o más características fisiológicas de una enfermedad o afección asociada al FXI en el sujeto y
- (ii) comparar la(s) característica(s) fisiológica(s) determinada(s) con una característica fisiológica de referencia previa a la administración, de la enfermedad o afección asociada al FXI y/o con una característica fisiológica de control de la enfermedad o afección asociada al FXI, en donde la comparación indica una o más de las siguientes situaciones: presencia o ausencia de inhibición de la expresión del gen FXI en el sujeto.

50. El método de cualquiera de las reivindicaciones 45 a 48, que comprende además evaluar la inhibición del gen FXI en la célula o pluralidad de células, después de poner en contacto el(los) agente(s) de ARNbc con la célula o pluralidad de células, en donde un medio para la evaluación comprende:

- 15 (i) determinar una o más características fisiológicas de una enfermedad o afección asociada al FXI en la célula o pluralidad de células y
- (ii) comparar la(s) característica(s) fisiológica(s) determinada(s) con una característica fisiológica de referencia previa al contacto, de la enfermedad o afección asociada al FXI y/o con una característica fisiológica de control de la enfermedad o afección asociada al FXI, en donde la comparación indica una o más de las siguientes situaciones: presencia o ausencia de inhibición de la expresión del gen FXI en la célula o pluralidad de células.

25 51. El método de la reivindicación 49 o 50, en donde la característica fisiológica de control es la característica fisiológica en un sujeto con una enfermedad o afección asociada al FXI y al que no se ha administrado el(los) agente(s) de ARNbc o es la característica fisiológica en una célula con una enfermedad o

afección asociada al FXI y que no ha estado en contacto con el(los) agente(s) de ARNbc.

52. El método de cualquiera de las reivindicaciones 49 a 51, en donde la característica fisiológica determinada en el sujeto es una o más de: un nivel de ARNm de FXI en plasma, el nivel de proteína FXI o el nivel de forma activa (FXIa), prueba de tiempo de tromboplastina parcial (PTT), prueba de tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT o APTT).

53. El método de la reivindicación 49, en donde la característica fisiológica se determina en una muestra biológica obtenida del sujeto.

54. El método de la reivindicación 53, en donde la muestra biológica comprende uno o más de: una muestra de sangre, una muestra de suero, una muestra de tejido, una muestra de células y una muestra de hígado.

55. El método de la reivindicación 49, en donde la característica fisiológica determinada en el sujeto es anormal en comparación con un nivel de control de la característica fisiológica.

56. El método de la reivindicación 49 o 50, en donde la característica fisiológica de control en el sujeto es la característica fisiológica en un sujeto con la enfermedad o afección asociada al FXI y al que no se ha administrado el(los) agente(s) de ARNbc contra FXI y la característica fisiológica de control en la célula o pluralidad de células es la característica fisiológica en una célula con la enfermedad o afección asociada al FXI y que no ha estado en contacto con el(los) agente(s) de ARNbc contra FXI.

57. Un método para inhibir la expresión de un gen FXI en un sujeto, el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37 o una composición de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 42.

58. El método de la reivindicación 57, en donde el agente de ARNbc se

administra al sujeto por vía subcutánea o mediante administración intravenosa (i.v.).

59. El método de cualquiera de las reivindicaciones 57 o 58, que comprende además evaluar la inhibición del gen FXI, después de la administración del agente de ARNbc, en donde un medio para la evaluación comprende:

(i) determinar una o más características fisiológicas de una enfermedad o afección asociada al FXI en el sujeto y

(ii) comparar la(s) característica(s) fisiológica(s) determinada(s) con una característica fisiológica de referencia previa al tratamiento, de la enfermedad o afección asociada al FXI y/o con una característica fisiológica de control de la enfermedad o afección asociada al FXI,

en donde la comparación indica una o más de una presencia o ausencia de inhibición de la expresión del gen FXI en el sujeto.

60. El método de la reivindicación 59, en donde la característica fisiológica determinada es una o más de: el nivel de ARNm de FXI, el nivel de proteína FXI en el sujeto, o el nivel de forma activa (FXIa), prueba del tiempo de tromboplastina parcial (PTT), prueba del tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT o APTT).

61. Un método para tratar una enfermedad o afección asociada con la presencia de la proteína FXI, el método comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, o una composición de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 42, para inhibir la expresión del gen FXI.

62. El método de la reivindicación 61, en donde la enfermedad o afección es una o más de: afección tromboembólica, tal como trombosis venosa profunda, trombosis venosa o arterial, embolia pulmonar, infarto de miocardio, trombosis asociada con enfermedad renal crónica o enfermedad renal terminal (ESRD) y

accidente cerebrovascular.

63. El método de la reivindicación 62, que comprende además administrar un régimen terapéutico adicional al sujeto.

64. El método de la reivindicación 63, en donde el régimen terapéutico adicional
5 comprende: administrar al sujeto uno o más polinucleótidos antisentido de FXI de la invención, administrar al sujeto un agente terapéutico de ARNbc no FXI y una modificación del comportamiento en el sujeto.

65. El método de la reivindicación 64, en donde el agente terapéutico de ARNbc no FXI es uno o más de: AINE/inhibidores de ciclooxigenasa, tales como aspirina;
10 inhibidores del receptor de difosfato de adenosina (ADP), tales como clopidogrel (PLAVIX) y ticlopidina (TICLID); inhibidores de la fosfodiesterasa, tales como cilostazol (PLETAL); inhibidores de la glucoproteína IIB/IIIA, tales como abciximab (REOPRO), eptifibatida (INTEGRILIN), tirofibán (AGGRASTAT) y defibrotida; inhibidores de la recaptación de adenosina, tales como dipiridamol
15 (PERSANTINE); warfarina (y cumarinas relacionadas); heparina; inhibidores directos de la trombina, tales como lepirudina, bivalirudina; apixabán, LOVENOX (enoxaparina); compuestos moleculares pequeños que interfieren directamente con la acción enzimática de factores de coagulación particulares (p. ej., rivaroxabán, que interfiere con el factor Xa).

20 66. El método de cualquiera de las reivindicaciones 61 a 65, en donde el agente de ARNbc se administra al sujeto por vía subcutánea o por administración i.v.

67. El método de cualquiera de las reivindicaciones 61 a 65, que comprende además determinar una eficacia del agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) administrado en el sujeto.

25 68. Un método para disminuir un nivel de proteína FXI en un sujeto en comparación con un nivel de referencia previo al tratamiento de proteína FXI en el sujeto, el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) de las reivindicaciones 1 a 37,

o una composición de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 42, para disminuir el nivel de expresión del gen FXI.

69. El método de la reivindicación 68, en donde el agente de ARNbc se administra al sujeto por vía subcutánea o se administra al sujeto mediante
5 administración i.v.

70. Un método para alterar una característica fisiológica de una enfermedad o afección asociada al FXI en un sujeto en comparación con una característica fisiológica de referencia previa al tratamiento de la enfermedad o afección asociada al FXI en el sujeto, el método comprende administrar al sujeto una
10 cantidad eficaz de un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, o una composición de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 42, para alterar la característica fisiológica de la enfermedad o afección asociada al FXI en el sujeto.

71. El método de la reivindicación 70, en donde el agente de ARNbc se
15 administra al sujeto por vía subcutánea o se administra al sujeto mediante administración i.v.

72. El método de cualquiera de las reivindicaciones 70 a 71, en donde la característica fisiológica es una o más de las siguientes: el nivel de ARNm de FXI, el nivel de proteína FXI en el sujeto o el nivel de forma activa (FXIa), prueba
20 del tiempo de tromboplastina parcial (PTT), prueba del tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT o APTT).