

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un agente de ARNi bicatenario que comprende una hebra sentido y una hebra antisentido que forman una región bicatenaria, en el que dicha hebra sentido comprende 15 nucleótidos contiguos de la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 1, y dicha hebra antisentido comprende 15 nucleótidos contiguos de la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 6,
- 10 en donde cada una de las hebras sentido y antisentido comprende 15 nucleótidos contiguos de cada una de las secuencias apareadas sentido y antisentido seleccionadas entre SEQ ID NO: 223 y 292,
- en donde cada hebra tiene 19-30 nucleótidos,
- 15 en el que sustancialmente todos los nucleótidos de dicha hebra sentido y sustancialmente todos los nucleótidos de dicha hebra antisentido son nucleótidos modificados,
- en donde un nucleótido modificado es seleccionado entre un nucleótido de desoxi-timina (dT) del extremo 3', un 2'-O-metilo, un nucleótido modificado con 2'-flúor, un nucleótido modificado con 2'-desoxi, un nucleótido bloqueado, un nucleótido abásico, un nucleótido modificado con 2'-amino, un nucleótido modificado con 2'-alquilo, un nucleótido de morfolino, un fosforamidato, un nucleótido
- 20 que comprende base no natural, un nucleótido que comprende un grupo 5'-fosforotioato, un nucleótido que comprende un fosfato en 5' o mimético de fosfato en 5', y un nucleótido terminal asociado a un derivado de colesterilo o un grupo bisdecilamida del ácido dodecanoico, y
- 25 en el que dicha hebra sentido está conjugada con un ligando unido en el extremo 3, en donde el ligando es un ligando GalNAc.
- 30

2. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1, en el que todos los nucleótidos de dicha hebra sentido y todos los nucleótidos de dicha hebra antisentido son
5 nucleótidos modificados.

3. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1, en el que dicha hebra sentido y dicha hebra antisentido comprenden una región de complementariedad que comprende 15
10 nucleótidos contiguos de una cualquiera de las secuencias antisentido enumeradas en la reivindicación 1.

4. El agente de ARNi bicatenario de cualquier reivindicación 1, en el que una o ambas hebras comprende
15 nucleótidos protuberantes en 3' de un nucleótido.

5. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1, en el que una o ambas hebras comprende nucleótidos protuberantes en 3' de dos nucleótidos.

20

6. Un agente de ARNi bicatenario que comprende una hebra sentido complementaria a una hebra antisentido, en el que dicha hebra antisentido comprende un ARNidh de la reivindicación 1, en el que cada hebra tiene
25 aproximadamente 14 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en el que dicho agente de ARNi bicatenario se representa por la fórmula (III):

sentido: $5' \text{ } n_p \text{ } -N_a - (XXX)_i - N_b - YYY - N_b - (ZZZ)_j - N_a - n_q \text{ } 3'$
30 antisentido: $3' \text{ } n_p' - N_a' - (X'X'X')_k - N_b' - Y'Y'Y' - N_b' - (Z'Z'Z')_l - N_a' - n_q' \text{ } 5'$ (III)
en la que:

i, j, k y l son cada uno independientemente 0 o 1;
 p, p', q y q' son cada uno independientemente 0-6;
 cada N_a y N_a' representa independientemente una
 secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25
 5 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar
 o combinaciones de los mismos, comprendiendo cada secuencia
 dos nucleótidos modificados de forma diferente;
 cada N_b y N_b' representa independientemente una
 secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10
 10 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar
 o combinaciones de los mismos;
 cada n_p , n_p' , n_q y n_q' , cada uno de los cuales puede o
 puede no estar presente, representa independientemente un
 nucleótido protuberante;
 15 XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' y Z'Z'Z' representan
 cada uno independientemente un motivo de tres
 modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos;
 modificaciones en N_b se diferencian de la modificación
 en Y y modificaciones en N_b' se diferencian de la
 20 modificación en Y'; y
 en el que la hebra sentido está conjugada con un
 ligando.

7. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 6,
 25 en el que i es 0; j es 0; i es 1; j es 1; tanto i como j
 son 0; o tanto i como j son 1.

8. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 6,
 en el que k es 0; l es 0; k es 1; l es 1; tanto k como l
 30 son 0; o tanto k como l son 1.

9. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 6,
 GPZ-289793-v2

en el que XXX es complementario a X'X'X', YYY es complementario a Y'Y'Y' y ZZZ es complementario a Z'Z'Z'.

10. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 6,
5 en el que el motivo YYY se produce en o cerca del sitio de escisión de la hebra sentido.

11. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 6,
en el que el motivo Y'Y'Y' se produce en las posiciones 11,
10 12 y 13 de la hebra antisentido desde el extremo 5'.

12. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 11,
en el que Y' es 2'-O-metilo.

15 13. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 6,
en el que la fórmula (III) se representa por la fórmula (IIIa):

sentido: 5' n_p -N_a -YYY -N_a - n_q 3'
antisentido: 3' n_p'-N_a'- Y'Y'Y'- N_a'- n_q' 5' (IIIa).

20

14. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 6,
en el que la fórmula (III) se representa por la fórmula (IIIb):

sentido: 5' n_p -N_a -YYY -N_b -ZZZ -N_a - n_q 3'
25 antisentido: 3' n_p'-N_a'- Y'Y'Y'-N_b'-Z'Z'Z'- N_a'- n_q' 5'
(IIIb)

en la que cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 1-5 nucleótidos modificados.

30

15. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 6,
en el que la fórmula (III) se representa por la fórmula

(IIIc):

sentido: 5' n_p -N_a -XXX -N_b -YYY -N_a - n_q 3'

antisentido: 3' n_p, -N_a, - X'X'X' -N_b, - Y'Y'Y' - N_a, - n_q,
5' (IIIc)

5 en la que cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 1-5 nucleótidos modificados.

16. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 6,
10 en el que la fórmula (III) se representa por la fórmula (IIIId):

sentido: 5' n_p -N_a -XXX- N_b -YYY -N_b -ZZZ -N_a - n_q
3'

antisentido: 3' n_p, -N_a, - X'X'X' - N_b, -Y'Y'Y' -N_b, -Z'Z'Z' -
15 N_a, - n_q, 5' (IIIId)

en la que cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 1-5 nucleótidos modificados y cada N_a y N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que
20 comprende 2-10 nucleótidos modificados.

17. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 6,
en el que la región bicatenaria tiene 15-30 pares de nucleótidos de longitud.

25

18. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 17,
en el que la región bicatenaria tiene 17-23 pares de nucleótidos de longitud.

30 19. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 17,
en el que la región bicatenaria tiene 17-25 pares de nucleótidos de longitud.

20. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 17, en el que la región bicatenaria tiene 23-27 pares de nucleótidos de longitud.

5

21. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 17, en el que la región bicatenaria tiene 19-21 pares de nucleótidos de longitud.

10 22. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 17, en el que la región bicatenaria tiene 21-23 pares de nucleótidos de longitud.

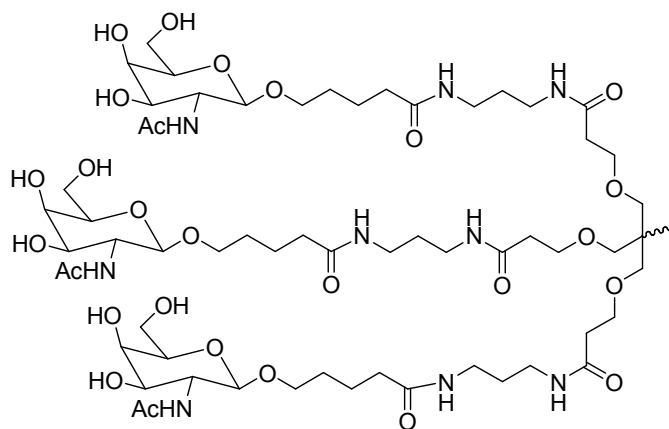
15 23. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 6, en el que cada hebra tiene 15-30 nucleótidos.

24. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 6, en el que las modificaciones en los nucleótidos están seleccionadas del grupo que consiste en LNA, HNA, CeNA, 2'-metoxietilo, 2'-O-alquilo, 2'-O-alilo, 2'-C-alilo, 2'-flúor, 2'-desoxi, 2'-hidroxilo, y combinaciones de los mismos.

25 25. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 24, en el que las modificaciones en los nucleótidos son modificaciones de 2'-O-metilo o 2'-flúor.

30 26. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1 o 6, en el que el ligando comprende derivados de GalNAc unidos mediante un conector ramificado bivalente o trivalente.

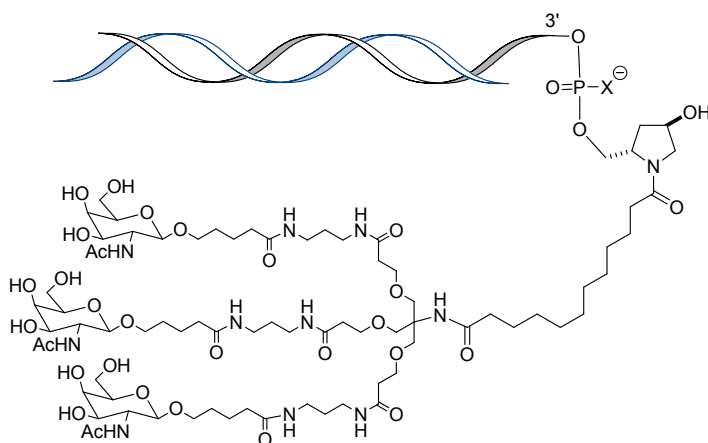
27. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1 o 6, en el que el ligando es



5

28. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1 o 6, en el que el ligando está unido al extremo 3' de la hebra sentido.

10 29. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 28, en el que el agente de ARNi está conjugado con el ligando como se muestra en el siguiente esquema



en el que X es O o S.

15

30. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1 o 6, en el que dicho agente comprende además un enlace

internucleotídico fosforotioato o metilfosfonato.

31. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 30,
en el que el enlace internucleotídico fosforotioato o
5 metilfosfonato está en el extremo 3' de una hebra.

32. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 31,
en el que dicha hebra es la hebra antisentido.

10 33. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 33,
en el que dicha hebra es la hebra sentido.

34. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 30,
en el que el enlace internucleotídico fosforotioato o
15 metilfosfonato está en el extremo 5' de una hebra.

35. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 34,
en el que dicha hebra es la hebra antisentido.

20 36. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 34,
en el que dicha hebra es la hebra sentido.

37. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 30,
en el que el enlace internucleotídico fosforotioato o
25 metilfosfonato está en tanto el extremo 5' como el extremo
3' de una hebra.

38. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 37,
en el que dicha hebra es la hebra antisentido.

30

39. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 30,
en el que dicho agente de ARNi comprende 6-8 enlaces

internucleotídicos de fosforotioato.

40. El ARNi bicatenario de la reivindicación 39, en la que la hebra antisentido comprende dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 5' y dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 3', y la hebra sentido comprende dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en tanto el extremo 5' como el extremo 3'.
41. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1 o 6, en el que el par de bases en la posición 1 del extremo 5' de la hebra antisentido del dúplex es un par de bases AU.
42. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 6, en el que los nucleótidos Y contienen una modificación de 2'-flúor.
43. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 6, en el que los nucleótidos Y' contienen una modificación de 2'-O-metilo.
44. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 6, en el que $p' > 0$.
45. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 6, en el que $p' = 2$.
46. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 45, en el que $q' = 0$, $p = 0$, $q = 0$ y p' nucleótidos protuberantes son complementarios al ARNm diana.

47. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 45, en el que $q'=0$, $p=0$, $q=0$, y p' nucleótidos protuberantes son no complementarios al ARNm diana.

5

48. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 39, en el que la hebra sentido tiene un total de 21 nucleótidos y la hebra antisentido tiene un total de 23 nucleótidos.

10 49. El agente de ARNi bicatenario de una cualquiera de las reivindicaciones 44-48, en el que un n_p' está ligado a un nucleótido vecino mediante un enlace fosforotioato.

15 50. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 49, en el que todos los n_p' están ligados a nucleótidos vecinos mediante enlaces fosforotioato.

20 51. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1 o 6, en el que dicho agente de ARNi consiste en la SEQ ID NO: 223 y 292.

25 52. Un agente de ARNi bicatenario según la reivindicación 1, en el que sustancialmente todos los nucleótidos de dicha hebra sentido comprenden una modificación seleccionada del grupo que consiste en una modificación de 2'-O-metilo y una modificación de 2'-flúor,

en el que dicha hebra sentido comprende dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 5',

30 en el que sustancialmente todos los nucleótidos de dicha hebra antisentido comprenden una modificación seleccionada del grupo que consiste en una modificación de 2'-O-metilo y una modificación de 2'-flúor,

en el que dicha hebra antisentido comprende dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 5' y dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 3', y

5 en el que dicha hebra sentido está conjugada con uno o más derivados de GalNAc unidos mediante un conector bivalente o trivalente ramificado en el extremo 3'.

53. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 52,
10 en el que todos los nucleótidos de dicha hebra sentido y todos los nucleótidos de dicha hebra antisentido comprenden una modificación.

54. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1,
15 que es capaz de inhibir la expresión de TMPRSS6 (matriptasa-2) en una célula, en el que dicho agente de ARNi bicatenario comprende una hebra sentido complementaria a una hebra antisentido, en el que dicha hebra antisentido comprende una región complementaria a parte de un ARNm que
20 codifica TMPRSS6, en el que cada hebra tiene aproximadamente 14 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en el que dicho agente de ARNi bicatenario se representa por la fórmula (III):

sentido: $5' \text{ } n_p \text{ } -N_a \text{ } -(XXX)_i \text{ } -N_b \text{ } -YYY \text{ } -N_b \text{ } -(ZZZ)_j \text{ } -N_a \text{ } -$
25 $n_q \text{ } 3'$

antisentido: $3' \text{ } n_p' \text{ } -N_a' \text{ } -(X'X'X')_k \text{ } -N_b' \text{ } -Y'Y'Y' \text{ } -N_b' \text{ } -$
 $(Z'Z'Z')_l \text{ } -N_a' \text{ } -n_q' \text{ } 5' \text{ } (III)$

en la que:

i, j, k y l son cada uno independientemente 0 o 1;

30 p, p', q y q' son cada uno independientemente 0-6;

cada N_a y N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25

nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos, comprendiendo cada secuencia dos nucleótidos modificados de forma diferente;

5 cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos;

10 cada n_p , n_p' , n_q y n_q' , cada uno de los cuales puede o puede no estar presente, representa independientemente un nucleótido protuberante;

15 XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' y Z'Z'Z' representan cada uno independientemente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, y en los que las modificaciones son modificaciones de 2'-O-metilo o 2'-flúor;

modificaciones en N_b se diferencian de la modificación en Y y modificaciones en N_b' se diferencian de la modificación en Y'; y

20 en el que la hebra sentido está conjugada con un ligando.

55. El agente de ARNi bicatenario de ña reivindicación 1 que puede inhibir la expresión de TMPRSS6 (matriptasa-2) en una célula, en el que dicho agente de ARNi bicatenario
25 comprende una hebra sentido complementaria a una hebra antisentido, en el que dicha hebra antisentido comprende una región complementaria a parte de un ARNm que codifica TMPRSS6, en el que cada hebra tiene aproximadamente 14 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en el que dicho
30 agente de ARNi bicatenario se representa por la fórmula (III):

sentido: $5' n_p - N_a - (XXX)_i - N_b - YYY - N_b - (ZZZ)_j - N_a -$

n_q 3'

antisentido: 3' $n_p' - N_a' - (X'X'X')_k - N_b' - Y'Y'Y' - N_b' -$
(Z'Z'Z')_l - $N_a' - n_q'$ 5' (III)

en la que:

5 i, j, k y l son cada uno independientemente 0 o 1;

cada n_p , n_q y n_q' , cada uno de los cuales puede o puede no estar presente, representa independientemente un nucleótido protuberante;

p, q y q' son cada uno independientemente 0-6;

10 $n_p' > 0$ y un n_p' está ligado a un nucleótido vecino mediante un enlace fosforotioato;

cada N_a y N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos, comprendiendo cada secuencia dos nucleótidos modificados de forma diferente;

15 cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos;

20 XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' y Z'Z'Z' representan cada uno independientemente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, y en los que las modificaciones son modificaciones de 2'-O-metilo o 2'-flúor;

25 modificaciones en N_b se diferencian de la modificación en Y y modificaciones en N_b' se diferencian de la modificación en Y'; y

30 en el que la hebra sentido está conjugada con un ligando.

que puede inhibir la expresión de TMPRSS6 (matriptasa-2) en una célula, en el que dicho agente de ARNi bicatenario comprende una hebra sentido complementaria a una hebra antisentido, en la que dicha hebra antisentido comprende una
5 región complementaria a parte de un ARNm que codifica TMPRSS6, en el que cada hebra tiene aproximadamente 14 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en el que dicho agente de ARNi bicatenario se representa por la fórmula (III):

10 sentido: 5' n_p - N_a - (XXX)_i - N_b -YYY - N_b - (ZZZ)_j - N_a -
 n_q 3'

 antisentido: 3' n_p' - N_a' - (X'X'X')_k - N_b' -Y'Y'Y' - N_b' -
(Z'Z'Z')_l - N_a' - n_q' 5' (III)

 en la que:

15 i, j, k y l son cada uno independientemente 0 o 1;

 cada n_p , n_q y n_q' , cada uno de los cuales puede o puede no estar presente, representa independientemente un nucleótido protuberante;

 p, q y q' son cada uno independientemente 0-6;

20 $n_p' > 0$ y un n_p' está ligado a un nucleótido vecino mediante un enlace fosforotioato;

 cada N_a y N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar
25 o combinaciones de los mismos, comprendiendo cada secuencia dos nucleótidos modificados de forma diferente;

 cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar
30 o combinaciones de los mismos;

 XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' y Z'Z'Z' representan cada uno independientemente un motivo de tres

modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, y en los que las modificaciones son modificaciones de 2'-O-metilo o 2'-flúor;

modificaciones en N_b se diferencian de la modificación en Y y modificaciones en N_b' se diferencian de la modificación en Y'; y

en el que la hebra sentido está conjugada con un ligando, en el que el ligando comprende derivados de GalNAc unidos mediante un conector ramificado bivalente o trivalente.

57. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1 que puede inhibir la expresión de TMPRSS6 (matriptasa-2) en una célula, en el que dicho agente de ARNi bicatenario comprende una hebra sentido complementaria a una hebra antisentido, en el que dicha hebra antisentido comprende una región complementaria a parte de un ARNm que codifica TMPRSS6, en el que cada hebra tiene aproximadamente 14 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en el que dicho agente de ARNi bicatenario se representa por la fórmula (III):

sentido: $5' \quad n_p - N_a - (XXX)_i - N_b - YYY - N_b - (ZZZ)_j - N_a - n_q \quad 3'$

antisentido: $3' \quad n_p' - N_a' - (X'X'X')_k - N_b' - Y'Y'Y' - N_b' - (Z'Z'Z')_l - N_a' - n_q' \quad 5' \quad (III)$

en la que:

i, j, k y l son cada uno independientemente 0 o 1;

cada n_p , n_q y n_q' , cada uno de los cuales puede o puede no estar presente, representa independientemente un nucleótido protuberante;

p, q y q' son cada uno independientemente 0-6;

$n_p' > 0$ y un n_p' está ligado a un nucleótido vecino

mediante un enlace fosforotioato;

5 cada N_a y N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos, comprendiendo cada secuencia dos nucleótidos modificados de forma diferente;

10 cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos;

15 XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' y Z'Z'Z' representan cada uno independientemente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, y en los que las modificaciones son modificaciones de 2'-O-metilo o 2'-flúor;

modificaciones en N_b se diferencian de la modificación en Y y modificaciones en N_b' se diferencian de la modificación en Y';

20 en el que la hebra sentido comprende un enlace fosforotioato; y

en el que la hebra sentido está conjugada con un ligando, en el que el ligando comprende derivados de GalNAc unidos mediante un conector ramificado bivalente o trivalente.

25

58. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1 que puede inhibir la expresión de TMPRSS6 (matriptasa-2) en una célula, en el que dicho agente de ARNi bicatenario comprende una hebra sentido complementaria a una hebra antisentido, en el que dicha hebra antisentido comprende una región complementaria a parte de un ARNm que codifica TMPRSS6, en el que cada hebra tiene aproximadamente 14 a

30

aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en el que dicho agente de ARNi bicatenario se representa por la fórmula (III):

5 sentido: $5' n_p - N_a - YYY - N_a - n_q 3'$
antisentido: $3' n_p' - N_a' - Y'Y'Y' - N_a' - n_q' 5'$ (IIIa)

en la que:

cada n_p , n_q y n_q' , cada uno de los cuales puede o puede no estar presente, representa independientemente un nucleótido protuberante;

10 p , q y q' son cada uno independientemente 0-6;

$n_p' > 0$ y un n_p' está ligado a un nucleótido vecino mediante un enlace fosforotioato;

15 cada N_a y N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos, comprendiendo cada secuencia dos nucleótidos modificados de forma diferente;

20 YYY e $Y'Y'Y'$ representan cada uno independientemente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, y en los que las modificaciones son modificaciones de 2'-O-metilo o 2'-flúor;

en el que la hebra sentido comprende un enlace fosforotioato; y

25 en el que la hebra sentido está conjugada con al menos un ligando, en el que el ligando comprende derivados de GalNAc unidos mediante un conector ramificado bivalente o trivalente.

30 59. Una composición farmacéutica que comprende el agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1, formulada para inyección o infusión.

60. La composición farmacéutica de la reivindicación 59,
GPZ-289793-v2

que además comprende una disolución no tamponada.

61. La composición farmacéutica de la reivindicación 60,
en la que dicha disolución no tamponada es solución salina
5 o agua.

62. La composición farmacéutica de la reivindicación 59,
que además comprende una disolución de tampón.

10 63. La composición farmacéutica de la reivindicación 62,
en la que dicha disolución de tampón comprende acetato,
citrato, prolamina, carbonato, o fosfato o cualquier
combinación de los mismos.

15 64. La composición farmacéutica de la reivindicación 63,
en la que dicha disolución de tampón es solución salina
tamponada con fosfato (PBS).