

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un agente de iARN de doble hebra que comprende una hebra sentido complementaria a una hebra antisentido, en donde dicha hebra antisentido comprende una secuencia que es complementaria a los nucleótidos 502 a 526 del gen de la transtiretina (TTR) (SEQ ID N:1), en donde la hebra sentido tiene una longitud de 21 nucleótidos y la hebra antisentido tiene una longitud de 23 nucleótidos, en donde dicho agente de iARN de doble hebra está representado por la fórmula (III):

sentido: 5' n_p - N_a - (X X X)_i - N_b - Y Y Y - N_b - (Z Z Z)_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'

Fórmula (III)

en donde:

$j = 1$, y i , k y l son 0;

p' es 2; p , q y q' son 0;

cada N_a y N_a' independientemente representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-10 nucleótidos que son nucleótidos modificados;

cada N_b y N_b' independientemente representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-7 nucleótidos que son nucleótidos modificados;

n_p' representa un nucleótido saliente;

cada YYY, ZZZ, e Y'Y'Y' independientemente representa un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, en donde los nucleótidos Y contienen una modificación 2'-fluoro, los nucleótidos Y' 5 contienen una modificación 2'-O-Metilo, y los nucleótidos Z contienen una modificación 2'-O-Metilo,

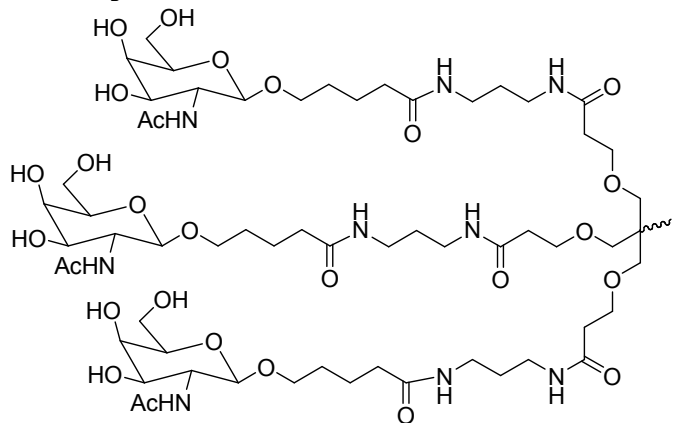
en donde la hebra sentido se conjuga con al menos un ligando, en donde el ligando es uno o más derivados de GalNAc unidos a través de un enlazante ramificado bivalente 10 o trivalente,

en donde el motivo YYY ocurre en los nucleótidos 9 a 11 de la hebra sentido, y en donde el sitio de escisión ocurre específicamente en el sitio unido por los 15 nucleótidos 10 y 11 de la cadena antisentido

2. El agente de iARN de la reivindicación 1, en donde cada una de las modificaciones en los nucleótidos N_a , N_a' , N_b y N_b' está independientemente seleccionada del grupo 20 que consiste en LNA, HNA, CeNA, 2'-metoxietilo, 2'-O-alquilo, 2'-O-alilo, 2'-C- alilo, 2'-fluoro, 2'-desoxi, 2'-hidroxilo y combinaciones de los mismos.

3. El agente de iARN de la reivindicación 2, en 25 donde las modificaciones en los nucleótidos N_a , N_a' , N_b y N_b' son 2'-O-metilo, 2'-fluoro o ambos.

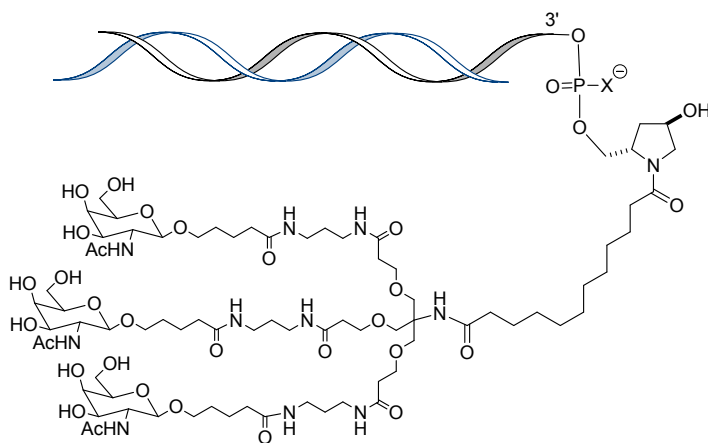
4. El agente de iARN de la reivindicación 1, en donde el ligando es



5

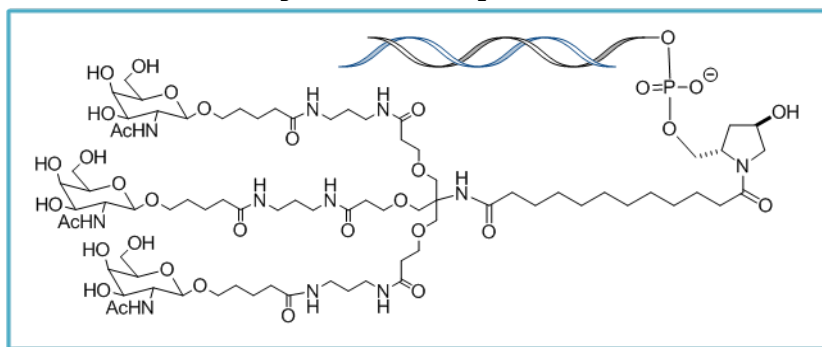
5. El agente de iARN de la reivindicación 1, en donde el ligando está unido al extremo 3' de la hebra sentido.

10 6. El agente de iARN de la reivindicación 5, en donde el agente de iARN se conjuga con el ligando tal como se muestra en el siguiente esquema



en donde X es O o S.

7. El agente de iARN de la reivindicación 6, en donde el agente de iARN se conjuga con el ligando tal como se muestra en el siguiente esquema



8. El agente de iARN de la reivindicación 1 que adicionalmente comprende al menos una conexión internucleótidos de fosforotioato o metilfosfonato.

9. El agente de iARN de la reivindicación 8, en donde la conexión internucleótidos de fosforotioato o metilfosfonato está en el extremo terminal 3' de una hebra.

10. El agente de iARN de la reivindicación 9, en donde dicha hebra es la hebra antisentido.

11. El agente de iARN de la reivindicación 1, en donde los nucleótidos salientes p' son complementarios al ARNm objetivo.

12. El agente de iARN de la reivindicación 1, en donde los los nucleótidos salientes p' no son complementarios al ARNm objetivo.

5 13. El agente de iARN de la reivindicación 1, en donde al menos un np' está unido a un nucleótido cercano mediante una conexión de fosforotioato.

10 14. El agente de iARN de la reivindicación 13, en donde todos los np' están unidos a nucleótidos cercanos mediante conexiones de fosforotioato.

15 15. Una línea celular aislada que contiene el agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

16. Una composición farmacéutica que comprende un agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

20 17. La composición farmacéutica de la reivindicación 16, en donde el agente de iARN está en una solución sin tamponar.

25 18. La composición farmacéutica de la reivindicación 17, en donde dicha solución sin tamponar es solución salina o agua.

19. La composición farmacéutica de la reivindicación 16, en donde dicho agente iARN está en una solución tamponadora.

5 20. La composición farmacéutica de la reivindicación 19, en donde dicha solución tamponadora comprende acetato, citrato, prolamina, carbonato o fosfato o cualquier combinación de los mismos.

10 21. La composición farmacéutica de la reivindicación 20, en donde dicha solución tamponadora es solución salina tamponada con fosfato (PBS).

15 22. El agente de iARN de la reivindicación 1, en donde la hebra sentido comprende la secuencia de nucleótidos 5' - UGGGAUUUCAUGUAACCAAGA - 3' (SEQ ID NO:2211).

20 23. El agente de iARN de la reivindicación 1, en donde la hebra sentido comprende la secuencia de nucleótidos 5'- UfgGfgAfuUfuCfAfUfgUfaacCfaAfgAfL96-3' (SEQ ID NO:2) y la hebra antisentido comprende la secuencia de nucleótidos 5'- uCfuUfgGfUfUfaCfaugAfaAfuCfcCfasUfsc-3' (SEQ ID NO:3),

en donde a, g, c y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, G, C, y U; Af, Gf, Cf, y Uf son 2'-fluoro A, G, C y U; s es una unión fosforotioato; y L96 es un ligando GalNAc3.

5 24. Un agente de iARN de doble hebra, que comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde la hebra sentido comprende la secuencia de nucleótidos 5'-UfgGfgAfuUfuCfAfUfgUfaacCfaAfgAfL96-3' (SEQ ID NO:2) y la hebra antisentido comprende la secuencia de nucleótidos 5'-
10 uCfuUfgGfUfUfaCfaugAfaAfuCfcCfasUfsc-3' (SEQ ID NO:3),

en donde a, g, c, y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, G, C, y U; Af, Gf, Cf, y Uf son 2'-fluoro A, G, C, y U; s es una unión fosforotioato; y L96 es un ligando GalNAc3.