

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NOS: 160, 168, 170, 171, 174, 175, y 179 a 181, y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID Nos: 289, 300, 302, 306-309, 319, y 321.
2. La composición de la reivindicación 1, en donde la cadena codificante y/o la cadena no codificante del agente de iARN comprende al menos un nucleótido modificado y/o al menos un enlace inter-nucleósido modificado.
3. La composición de la reivindicación 2, en donde sustancialmente todos los nucleótidos en la cadena codificante del agente de iARN son nucleótidos modificados y/o en donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos en la cadena no codificante del agente de iARN son nucleótidos modificados.
4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el agente de iARN comprende además un ligando dirigido que se conjuga con el agente de iARN.
5. La composición de la reivindicación 4, en donde el ligando dirigido comprende N-acetil-galactosamina (NAG).
6. La composición de la reivindicación 5, en donde el ligando dirigido comprende un trímero N-acetil-galactosamina o un tetramero de N-acetil-galactosamina.
7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en donde el ligando dirigido es seleccionado del grupo que consiste en (NAG13), (NAG13)s, (NAG18), (NAG18)s, (NAG24), (NAG24)s, (NAG25), (NAG25)s, (NAG26), (NAG26)s, (NAG27), (NAG27)s, (NAG28), (NAG28)s, (NAG29), (NAG29)s, (NAG30), (NAG30)s, (NAG31), (NAG31)s, (NAG32), (NAG32)s, (NAG33), (NAG33)s, (NAG34), (NAG34)s, (NAG35), (NAG35)s, (NAG36), (NAG36)s, (NAG37), (NAG37)s, (NAG38), (NAG38)s, (NAG39), y (NAG39)s.

8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 4-7, en donde el ligando dirigido está conjugado con la cadena codificante del agente de iARN.
9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 4-7, en donde el ligando dirigido está conjugado con la cadena no codificante del agente de iARN.
10. La composición de la reivindicación 8, en donde el ligando dirigido está conjugado con el extremo 5' de la cadena codificante del agente de iARN.
11. La composición de la reivindicación 8, en donde el ligando dirigido está conjugado con el extremo 3' de la cadena codificante del agente de iARN.
12. La composición de la reivindicación 9, en donde el ligando dirigido está conjugado con el extremo 3' de la cadena no codificante del agente de iARN.
13. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde la cadena codificante comprende además uno o dos nucleósidos abásicos invertidos.
14. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 211, 226, 229, 234-238, 244, 245, 252, 253, 255, y 273.
15. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 93-95, 98-100, 108-113, 119-122, 124, 126-128, y 130.
16. La composición de la reivindicación 1, en donde el agente de iARN comprende un par de secuencias codificantes y no codificantes seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NO: 307 y SEQ ID NO: 175; SEQ ID NO: 302 y SEQ ID NO: 171; SEQ ID NO: 319 y SEQ ID NO: 180; SEQ ID NO: 302 y SEQ ID NO: 179; y SEQ ID NO: 307 y SEQ ID NO: 162.

17. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el agente de iARN comprende una estructura dúplex seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 211 y SEQ ID NO: 79; SEQ ID NO: 226 y SEQ ID NO: 98; SEQ ID NO: 226 y SEQ ID NO: 99; SEQ ID NO: 229 y SEQ ID NO: 100; SEQ ID NO: 211 y SEQ ID NO: 108; SEQ ID NO: 234 y SEQ ID NO: 109; SEQ ID NO: 234 y SEQ ID NO: 110; SEQ ID NO: 235 y SEQ ID NO: 111; SEQ ID NO: 235 y SEQ ID NO: 112; SEQ ID NO: 236 y SEQ ID NO: 109; SEQ ID NO: 237 y SEQ ID NO: 110; SEQ ID NO: 211 y SEQ ID NO: 113; SEQ ID NO: 238 y SEQ ID NO: 108; SEQ ID NO: 235 y SEQ ID NO: 119; SEQ ID NO: 244 y SEQ ID NO: 120; SEQ ID NO: 245 y SEQ ID NO: 121; SEQ ID NO: 244 y SEQ ID NO: 122; SEQ ID NO: 244 y SEQ ID NO: 124; SEQ ID NO: 252 y SEQ ID NO: 126; SEQ ID NO: 252 y SEQ ID NO: 127; SEQ ID NO: 253 y SEQ ID NO: 128; SEQ ID NO: 255 y SEQ ID NO: 130; SEQ ID NO: 244 y SEQ ID NO: 111; o SEQ ID NO: 273 y SEQ ID NO: 126;.
18. La composición de la reivindicación 17, en donde el agente de iARN comprende una estructura dúplex seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 235 y SEQ ID NO: 111; SEQ ID NO: 252 y SEQ ID NO: 126; SEQ ID NO: 244 y SEQ ID NO: 111; SEQ ID NO: 253 y SEQ ID NO: 128; y SEQ ID NO: 273 y SEQ ID NO: 126.
19. La composición de la reivindicación 18, en donde el agente iARN comprende una cadena codificante unida en el extremo 5' terminal a NAG37s y que tiene la estructura (NAG37)s(invAb) sguggacuuCfUfCf ucaauuuuucus(invAb) (SEQ ID NO: 252) y una cadena no codificante que tiene la estructura asGfsasAfaAfuUfgAfgAfaGfuCfcasc (SEQ ID NO: 126).
20. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde el agente de iARN está en forma de sal.
21. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde el agente iARN está en forma de sal de sodio.
22. Una composición que comprende un primer agente de iARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, y un segundo agente de iARN.

23. La composición de la reivindicación 22, en donde el segundo agente de iARN comprende una cadena no codificante y una cadena codificante que tienen secuencias de nucleótido modificadas, en donde el segundo agente de iARN tiene una estructura dúplex de SEQ ID NO: 61 y SEQ ID NO: 196; SEQ ID NO: 62 y SEQ ID NO: 195; SEQ ID NO: 63 y SEQ ID NO: 195; SEQ ID NO: 64 y SEQ ID NO: 195; SEQ ID NO: 66 y SEQ ID NO: 197; SEQ ID NO: 67 y SEQ ID NO: 197; SEQ ID NO: 64 y SEQ ID NO: 198; SEQ ID NO: 68 y SEQ ID NO: 198; SEQ ID NO: 64 y SEQ ID NO: 199; SEQ ID NO: 68 y SEQ ID NO: 203; SEQ ID NO: 69 y SEQ ID NO: 199; SEQ ID NO: 64 y SEQ ID NO: 200; SEQ ID NO: 64 y SEQ ID NO: 201; SEQ ID NO: 64 y SEQ ID NO: 202; SEQ ID NO: 70 y SEQ ID NO: 199; SEQ ID NO: 71 y SEQ ID NO: 203; SEQ ID NO: 70 y SEQ ID NO: 201; SEQ ID NO: 70 y SEQ ID NO: 195; SEQ ID NO: 80 y SEQ ID NO: 213; SEQ ID NO: 64 y SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 68 y SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 68 y SEQ ID NO: 215; SEQ ID NO: 68 y SEQ ID NO: 216; SEQ ID NO: 81 y SEQ ID NO: 215; SEQ ID NO: 68 y SEQ ID NO: 217; SEQ ID NO: 82 y SEQ ID NO: 218; SEQ ID NO: 83 y SEQ ID NO: 218; SEQ ID NO: 84 y SEQ ID NO: 218; SEQ ID NO: 85 y SEQ ID NO: 218; SEQ ID NO: 86 y SEQ ID NO: 218; SEQ ID NO: 87 y SEQ ID NO: 218; SEQ ID NO: 68 y SEQ ID NO: 230; SEQ ID NO: 101 y SEQ ID NO: 230; SEQ ID NO: 102 y SEQ ID NO: 230; SEQ ID NO: 103 y SEQ ID NO: 231; SEQ ID NO: 104 y SEQ ID NO: 231; SEQ ID NO: 105 y SEQ ID NO: 232; SEQ ID NO: 106 y SEQ ID NO: 232; SEQ ID NO: 68 y SEQ ID NO: 233; SEQ ID NO: 102 y SEQ ID NO: 232; SEQ ID NO: 71 y SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 107 y SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 102 y SEQ ID NO: 248; SEQ ID NO: 106 y SEQ ID NO: 249; SEQ ID NO: 106 y SEQ ID NO: 250; SEQ ID NO: 82 y SEQ ID NO: 248; SEQ ID NO: 131 y SEQ ID NO: 256; SEQ ID NO: 132 y SEQ ID NO: 257; SEQ ID NO: 133 y SEQ ID NO: 258; SEQ ID NO: 134 y SEQ ID NO: 259; SEQ ID NO: 135 y SEQ ID NO: 260; SEQ ID NO: 107 y SEQ ID NO: 216; SEQ ID NO: 136 y SEQ ID NO: 248; SEQ ID NO: 137 y SEQ ID NO: 248; SEQ ID NO: 138 y SEQ ID NO: 248; SEQ ID NO: 139 y SEQ ID NO: 261; SEQ ID NO: 140 y SEQ ID NO: 262; SEQ ID NO: 141 y SEQ ID NO: 263; SEQ ID NO: 68 y SEQ ID NO: 264; SEQ ID NO: 142 y SEQ ID NO: 265; SEQ ID NO: 143 y SEQ ID NO: 248; SEQ ID NO: 144 y SEQ ID NO: 266; SEQ ID NO: 145 y SEQ ID NO: 267; SEQ ID NO: 146 y SEQ ID NO: 268; SEQ ID NO: 147 y SEQ ID NO: 269; SEQ ID NO: 148 y SEQ ID NO: 270; SEQ ID NO: 140 y SEQ ID

NO: 271; SEQ ID NO: 148 y SEQ ID NO: 272; SEQ ID NO: 140 y SEQ ID NO: 274.

24. La composición de la reivindicación 23, en donde:

el primer agente de iARN comprende una cadena codificante unida en el extremo terminal 5' a NAG37s y tiene la estructura (NAG37)s (invAb)sguggacuuCfUfCfucaauuuuucus(invAb) (SEQ ID NO: 252) y una cadena no codificante que tiene la estructura asGfsasAfaAfuUfgAfgAfaGfuCfcasc (SEQ ID N°: 126), y

el segundo agente de iARN comprende una cadena codificante unida en el extremo terminal 5' a NAG37s y tiene la estructura (NAG37)s (invAb)scgcuguagGfCfAfuaaaauugguas(invAb) (SEQ ID NO: 262) y una cadena no codificante que tiene la estructura usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcscg (SEQ ID NO: 140).

25. La composición de la reivindicación 23, en donde:

el primer agente de iARN comprende una cadena codificante unida en el extremo terminal 5' a NAG37s y tiene la estructura (NAG37)s (invAb)sguggacuuCfUfCfucaauuuuucus(invAb) (SEQ ID NO: 252) y una cadena no codificante que tiene la estructura asGfsasAfaAfuUfgAfgAfaGfuCfcasc (SEQ ID NO: 126), y

el segundo agente de iARN comprende una cadena codificante unida en el extremo terminal 5' a NAG37s y tiene la estructura (NAG37)s-(invAb)sggcuguagGfCfAfuaaaauugguas(invAb) (SEQ ID NO: 248) y una cadena no codificante que tiene la estructura usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgscsc (SEQ ID NO: 137).

26. La composición de la reivindicación 23, en donde:

el primer agente de iARN comprende una cadena codificante unida en el extremo terminal 5' a NAG37s y tiene la estructura (NAG37)s (invAb)sguggacuuCfUfCfucaauuuuucus(invAb) (SEQ ID NO: 252) y una cadena no codificante que tiene la estructura asGfsasAfaAfuUfgAfgAfaGfuCfcasc (SEQ ID N°: 126), y

el segundo agente de iARN comprende una cadena codificante unida en el extremo terminal 5' a NAG37s y tiene la estructura (NAG37)s-(invAb)sggcuguagGfCfAfuaaaauugguas(invAb) (SEQ ID NO: 248) y una cadena no codificante que tiene la estructura usAfscsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgcsc (SEQ ID NO: 102).

27. La composición de la reivindicación 23, en donde:
- el primer agente de IARN comprende una cadena codificante unida en el extremo terminal 5' a NAG25s y tiene la estructura (NAG25)s-(invAb)sgugguggAfCfUfucucucaauausu(invAb) (SEQ ID NO: 235) y una cadena no codificante que tiene la estructura usAfsusUfgAfgagaaGfuCfcAfcCfacsusu (SEQ ID NO: 111), y
- el segundo agente de IARN comprende una cadena codificante unida en el extremo terminal 5' a NAG31s y tiene la estructura (NAG31)s-(invAb)scuguagGfCfAfuaaaauugguas(invAb) (SEQ ID NO: 214) y una cadena no codificante que tiene la estructura cPrpusAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgusu (SEQ ID NO: 107).
28. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 27, en donde la relación del primer agente de iARN al segundo agente de iARN en peso está en el rango de 1:2 a 5:1.
29. La composición de la reivindicación 28, en donde la relación del primer agente de iARN al segundo agente de iARN en peso es de 2:1 o 3:1.
30. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.
31. La composición de la reivindicación 30, en donde el uno o más agentes terapéuticos adicionales son seleccionados del grupo que consiste en lamivudina, tenofovir, tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil, y entecavir, o una mezcla de los mismos.
32. La composición de la reivindicación 30, en donde el agente terapéutico adicional es interferón.
33. La composición de la reivindicación 30, en donde el uno o más agentes terapéuticos adicionales es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un fármaco de molécula pequeña, un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo y una vacuna.
34. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, que comprende además un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

35. La composición de la reivindicación 30, en donde el agente terapéutico adicional es tenofovir disoproxil.
36. La composición de la reivindicación 30, en donde el agente terapéutico adicional es entecavir.
37. Una composición que comprende un primer agente de iARN y un segundo agente de iARN, en donde:
 - (a) el primer agente de iARN comprende: una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las siguientes: SEQ ID NO:100, SEQ ID NO:126, SEQ ID NO:127, SEQ ID NO:128, SEQ ID NO:171, SEQ ID NO:179, y SEQ ID NO:180, y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las siguientes: SEQ ID NO:229, SEQ ID NO:252, SEQ ID NO:253, SEQ ID NO:273, SEQ ID NO:302, y SEQ ID NO:319; y
 - (b) el segundo agente de iARN comprende: una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las siguientes: SEQ ID NO:140, SEQ ID NO:102, SEQ ID NO:137, SEQ ID NO:162 y SEQ ID NO:188, y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las siguientes: SEQ ID NO:248, SEQ ID NO:294, SEQ ID NO:262, SEQ ID NO:271, SEQ ID NO:274, y SEQ ID NO:328.
38. La composición de la reivindicación 37, en donde la cadena codificante y/o la cadena no codificante del primer o el segundo agente de iARN comprende al menos un nucleótido modificado y/o al menos un enlace inter-nucleósido modificado.
39. La composición de la reivindicación 37, en donde el primer o el segundo agente de iARN comprende además un ligando dirigido que se conjuga con el primer o el segundo agente de iARN.
40. La composición de la reivindicación 39, en donde el ligando dirigido es seleccionado del grupo que consiste en (NAG13), (NAG13)s, (NAG18), (NAG18)s, (NAG24), (NAG24)s, (NAG25), (NAG25)s, (NAG26), (NAG26)s, (NAG27), (NAG27)s, (NAG28), (NAG28)s, (NAG29), (NAG29)s, (NAG30), (NAG30)s, (NAG31), (NAG31)s, (NAG32),

(NAG32)s, (NAG33), (NAG33)s, (NAG34), (NAG34)s, (NAG35),
(NAG35)s, (NAG36), (NAG36)s, (NAG37), (NAG37)s, (NAG38),
(NAG38)s, (NAG39), y (NAG39)s.

41. La composición de la reivindicación 39, en donde el ligando dirigido está conjugado con el extremo 5' de la cadena codificante del primer o el segundo agente de iARN.
42. La composición de la reivindicación 37, en donde la cadena codificante en el primer o el segundo agente de iARN comprende además uno o dos nucleósidos abásicos invertidos.
43. La composición de la reivindicación 37, en donde la relación del primer agente de iARN al segundo agente de iARN en peso está en el rango de 1:2 a 5:1.
44. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 37-43, en donde el primer agente de iARN y el segundo agente de iARN están cada uno en forma de sal.
45. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 37-44, en la que el primer agente de iARN y el segundo agente de iARN están cada uno en forma de sal de sodio.
46. Un método para preparar un agente de iARN que comprende conjugar un grupo de direccionamiento a un grupo reactivo en el extremo 5'- o 3'- de una cadena codificante o una cadena no codificante, en donde:
la una cadena no codificante comprende una secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las siguientes: SEQ ID NO:100, SEQ ID NO:126, SEQ ID NO:127, SEQ ID NO:128, SEQ ID NO:171, SEQ ID NO:179, y SEQ ID NO:180, y la cadena codificante comprende una secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las siguientes: SEQ ID NO:229, SEQ ID NO:252, SEQ ID NO:253, SEQ ID NO:273, SEQ ID NO:302, y SEQ ID NO:319;
el grupo reactivo está presente en el extremo 5'- o 3'- de la cadena codificante o la cadena no codificante, y el grupo reactivo es seleccionado del grupo que consiste en amina, alquino, alquilo, nucleósido abásico, ribitol y PEG; y
el grupo de direccionamiento comprende N-acetil-galactosamina.

47. El método de la reivindicación 46, en donde el grupo reactivo es un nucleósido abásico.
48. El método de la reivindicación 46, en donde el grupo de direccionamiento es seleccionado del grupo que consiste en (NAG13), (NAG13)s, (NAG18), (NAG18)s, (NAG24), (NAG24)s, (NAG25), (NAG25)s, (NAG26), (NAG26)s, (NAG27), (NAG27)s, (NAG28), (NAG28)s, (NAG29), (NAG29)s, (NAG30), (NAG30)s, (NAG31), (NAG31)s, (NAG32), (NAG32)s, (NAG33), (NAG33)s, (NAG34), (NAG34)s, (NAG35), (NAG35)s, (NAG36), (NAG36)s, (NAG37), (NAG37)s, (NAG38), (NAG38)s, (NAG39), y (NAG39)s.
49. El método de la reivindicación 46, en donde la cadena codificante comprende además uno o dos nucleósidos abásicos invertidos.
50. Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende:
 - (a) una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las siguientes: SEQ ID NO:100, SEQ ID NO:126, SEQ ID NO:127, SEQ ID NO:128, SEQ ID NO:171, SEQ ID NO:179, y SEQ ID NO:180, y
 - (b) una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las siguientes: SEQ ID NO:229, SEQ ID NO:252, SEQ ID NO:253, SEQ ID NO:273, SEQ ID NO:302, y SEQ ID NO:319.
51. La composición de la reivindicación 50, en donde la cadena codificante y/o la cadena no codificante del agente de iARN comprende al menos un nucleótido modificado y/o al menos un enlace inter-nucleósido modificado.
52. La composición de la reivindicación 51, en donde sustancialmente todos los nucleótidos en el agente de iARN son nucleótidos modificados.
53. La composición de la reivindicación 50, en donde el agente de iARN comprende además un ligando dirigido que se conjuga con el agente de iARN.
54. La composición de la reivindicación 53, en donde el ligando dirigido comprende N-acetil-galactosamina (NAG).

55. La composición de la reivindicación 54, en donde el ligando dirigido es seleccionado del grupo que consiste en (NAG13), (NAG13)s, (NAG18), (NAG18)s, (NAG24), (NAG24)s, (NAG25), (NAG25)s, (NAG26), (NAG26)s, (NAG27), (NAG27)s, (NAG28), (NAG28)s, (NAG29), (NAG29)s, (NAG30), (NAG30)s, (NAG31), (NAG31)s, (NAG32), (NAG32)s, (NAG33), (NAG33)s, (NAG34), (NAG34)s, (NAG35), (NAG35)s, (NAG36), (NAG36)s, (NAG37), (NAG37)s, (NAG38), (NAG38)s, (NAG39), y (NAG39)s.
56. La composición de la reivindicación 53, en donde el ligando dirigido está conjugado con el extremo 5' de la cadena codificante del agente de iARN.
57. La composición de la reivindicación 50, que comprende además un agente de iARN adicional, en donde el agente de iARN adicional comprende: una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las siguientes: SEQ ID NO:140, SEQ ID NO:137, SEQ ID NO:102, SEQ ID NO:162 y SEQ ID NO:188, y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las siguientes: SEQ ID NO:248, SEQ ID NO:294, SEQ ID NO:262, SEQ ID NO:271, SEQ ID NO:274, y SEQ ID NO:328.
58. La composición de la reivindicación 57, en donde la composición comprende un primer agente de iARN independientemente seleccionados del grupo que consiste en: AD04872 (SEQ ID NO: 126 y SEQ ID NO:252), AD04873 (SEQ ID NO: 127 y SEQ ID NO:252), AD04874 (SEQ ID NO: 128 y SEQ ID NO:253), y AD05164 (SEQ ID NO:126 y SEQ ID NO:273); y el agente de iARN adicional se selecciona independientemente seleccionado del grupo que consiste en: AD04571 (SEQ ID NO: 100 y SEQ ID NO:229), AD04776 (SEQ ID NO: 102 y SEQ ID NO:248), AD04982 (SEQ ID NO: 137 y SEQ ID NO:248), AD05070 (SEQ ID NO:140 y SEQ ID NO:262), AD05148 (SEQ ID NO:140 y SEQ ID NO:271), y AD05165 (SEQ ID NO:140 y SEQ ID NO:274).
59. La composición de la reivindicación 58, en donde la relación del agente de iARN al agente de iARN adicional en peso está en el rango de 1:2 a 5:1.

60. Una composición farmacéutica que comprende la composición de la reivindicación 50 y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.