

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un agente de iARN que se dirige al virus de la hepatitis B, en donde el agente de iARN comprende:
 - (a) una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con la SEQ ID NO: 171, y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con la SEQ ID NO: 302;
 - (b) una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con la SEQ ID NO: 179, y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con la SEQ ID NO: 302; o
 - (c) una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con la SEQ ID NO: 180, y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con la SEQ ID NO: 319.
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 todos los nucleótidos en la cadena codificante del agente de iARN son nucleótidos modificados y en donde 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 tetrámero 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: 229, 252, 253 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: 100, 126, 127, y 128.
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: 302 y SEQ ID NO: 171; SEQ ID NO: 319 y SEQ ID NO: 180; y SEQ ID NO: 302 y SEQ ID NO: 179.
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: 253 y SEQ ID NO: 128; SEQ ID NO: 229 y SEQ ID NO: 100; SEQ ID NO: 252 y SEQ ID NO: 126; SEQ ID NO: 273 y SEQ ID NO: 126; y SEQ ID NO: 252 y SEQ ID NO: 127.
18. La composición de la reivindicación 17, en donde el agente de iARN comprende una estructura dúplex de SEQ ID NO: 252 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)sguggacuuCfUfCfucaauuuucus(invAb) (SEQ ID NO: 252)
y una cadena no codificante que tiene la estructura
asGfsasAfaAfuUfgAfgAfaGfuCfcasc (SEQ ID NO: 126),

en donde Cf es 2'-fluorocitidina-3'-fosfato; Uf es 2'-fluorouridina-3'-fosfato; s es un enlace fosforotioato; g es 2'-O-metilguanosina-3'-fosfato; u es 2'-O-metiluridina-3'-fosfato; a es 2'-O-metiladenosina-3'-fosfato; c es 2'-O-metilcitidina-3'-fosfato; Gfs es 2'-fluoroguanosina-3'-fosforotioato; Gf es 2'-fluoroguanosina-3'-fosfato; y Af es 2'-fluoroadenosina-3'-fosfato.

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 que se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID NO: 102 y SEQ ID NO: 248; 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; y SEQ ID NO: 140 y SEQ ID NO: 262.
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)sguggacuuCfUfCfucaauuuucus(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)scgcuguagGfCfAfuauuugguas(invAb) (SEQ ID NO: 262) y una cadena

no codificante que tiene la estructura usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsg (SEQ ID NO: 140)

en donde Cf es 2'-fluorocitidina-3'-fosfato; Uf es 2'-fluorouridina-3'-fosfato; s es un enlace fosforotioato; g es 2'-O-metilguanosina-3'-fosfato; u es 2'-O-metiluridina-3'-fosfato; a es 2'-O-metiladenosina-3'-fosfato; c es 2'-O-metilcitidina-3'-fosfato; Gfs es 2'-fluoroguanosina-3'-fosforotioato; Gf es 2'-fluoroguanosina-3'-fosfato; y Af es 2'-fluoroadenosina-3'-fosfato.

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)sguggacuuCfUfCfucaauuuucus(invAb) (SEQ ID NO: 252) y una cadena no codificante que tiene la estructura asGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcasc (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),

en donde Cf es 2'-fluorocitidina-3'-fosfato; Uf es 2'-fluorouridina-3'-fosfato; s es un enlace fosforotioato; g es 2'-O-metilguanosina-3'-fosfato; u es 2'-O-metiluridina-3'-fosfato; a es 2'-O-metiladenosina-3'-fosfato; c es 2'-O-metilcitidina-3'-fosfato; Gfs es 2'-fluoroguanosina-3'-fosforotioato; Gf es 2'-fluoroguanosina-3'-fosfato; y Af es 2'-fluoroadenosina-3'-fosfato.

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)sguggacuuCfUfCfucaauuuucus(invAb) (SEQ ID NO: 252) y una cadena no codificante que tiene la estructura asGfsasAfaAfuUfgAfgAfgAfaGfuCfcasc (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 usAfscsCfaAfuuuauGfcCfuAfcAfgcsc (SEQ ID NO: 102),

en donde Cf es 2'-fluorocitidina-3'-fosfato; Uf es 2'-fluorouridina-3'-fosfato; s es un enlace fosforotioato; g es 2'-O-metilguanosina-3'-fosfato; u es 2'-O-metiluridina-3'-fosfato; a es 2'-O-metiladenosina-3'-fosfato; c es 2'-O-

metilcitidina-3'-fosfato; Gfs es 2'-fluoroguanosina-3'-fosforotioato; Gf es 2'-fluoroguanosina-3'-fosfato; y Af es 2'-fluoroadenosina-3'-fosfato.

27. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 26, 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.
28. La composición de la reivindicación 27, en donde la relación del primer agente de iARN al segundo agente de iARN en peso es de 2:1 o 3:1.
29. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.
30. La composición de la reivindicación 29, 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.
31. La composición de la reivindicación 29, en donde el agente terapéutico adicional es interferón.
32. La composición de la reivindicación 29, 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.
33. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, que comprende además un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
34. La composición de la reivindicación 29, en donde el agente terapéutico adicional es tenofovir disoproxil.
35. La composición de la reivindicación 29, en donde el agente terapéutico adicional es entecavir.
36. La composición de la reivindicación 22, en donde el segundo agente de iARN comprende:
 - (a) una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleótidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 140, y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con la SEQ ID NO: 262;

- (b) una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleobases acuerdo con la SEQ ID NO: 102 y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con la SEQ ID NO: 248; o
 - (c) una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleobases acuerdo con la SEQ ID NO: 137 y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleobases de acuerdo con la SEQ ID NO: 248.
37. La composición de la reivindicación 36, en donde la cadena codificante y/o la cadena no codificante del segundo agente de iARN comprende al menos un nucleótido modificado y/o al menos un enlace inter-nucleósido modificado.
38. La composición de la reivindicación 36, en donde el segundo agente de iARN comprende además un ligando dirigido que se conjuga con el primer o el segundo agente de iARN.
39. La composición de la reivindicación 38, 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.
40. La composición de la reivindicación 38, en donde el ligando dirigido está conjugado con el extremo 5' de la cadena codificante del segundo agente de iARN.
41. La composición de la reivindicación 36, en donde la cadena codificante en el segundo agente de iARN comprende además uno o dos nucleósidos abásicos invertidos.
42. La composición de la reivindicación 36, 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.
43. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 36-42, en donde el primer agente de iARN y el segundo agente de iARN están cada uno en forma de sal.

44. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 36-43, en la que el primer agente de iARN y el segundo agente de iARN están cada uno en forma de sal de sodio.
45. 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 el agente de iARN comprende:
- (a) una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO:171 y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO:302;
 - (b) una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO:179 y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO:302; o
 - (c) una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO:180 y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleobases de 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.
46. El método de la reivindicación 45, en donde el grupo reactivo es un nucleósido abásico.
47. El método de la reivindicación 45, 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.
48. El método de la reivindicación 45, en donde la cadena codificante comprende además uno o dos nucleósidos abásicos invertidos.