

REIVINDICACIONES

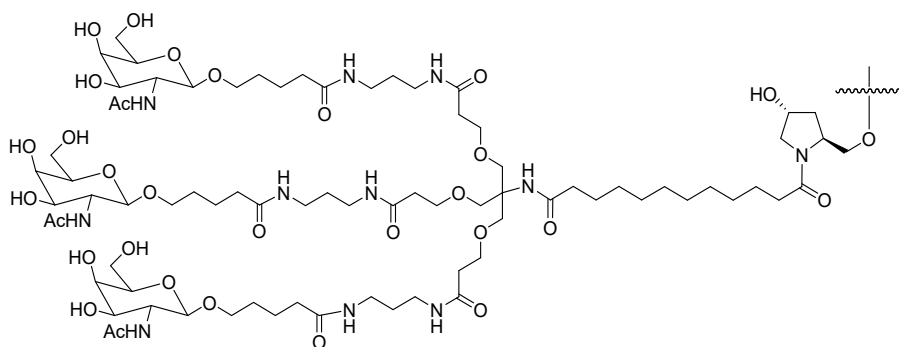
1. Una composición farmacéutica, que comprende una molécula de ácido ribonucleico de doble hebra (ARNdh) a una concentración de aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL y solución salina tamponada con fosfato (PBS) a una concentración de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 10 mM,

en donde el pH y la osmolalidad de la composición farmacéutica son adecuados para la administración subcutánea a un sujeto,

en donde la molécula de ARNdh comprende una hebra efectora que tiene la secuencia de nucleótidos 5'-GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf- 3' (SEQ ID NO: 941) y una hebra antisentido que tiene la secuencia de nucleótidos 5'-usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg - 3' (SEQ ID NO: 960),

en donde a, g, c y u son 2'-O-metilo (2'-OMe) A, G, C y U, respectivamente; Af, Gf, Cf y Uf son 2'-fluoro A, G, C, U, respectivamente; y s es un enlace fosforotioato, y

en donde un ligando está conjugado al extremo 3' de la hebra efectora a través de un conector, y en donde el ligando y el conector comprenden la siguiente estructura:



, en donde la molécula de ARNdh está en forma de ácido libre.

2. Una composición farmacéutica, que comprende una molécula de ácido ribonucleico de doble hebra (ARNdh) a una concentración de aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL y solución

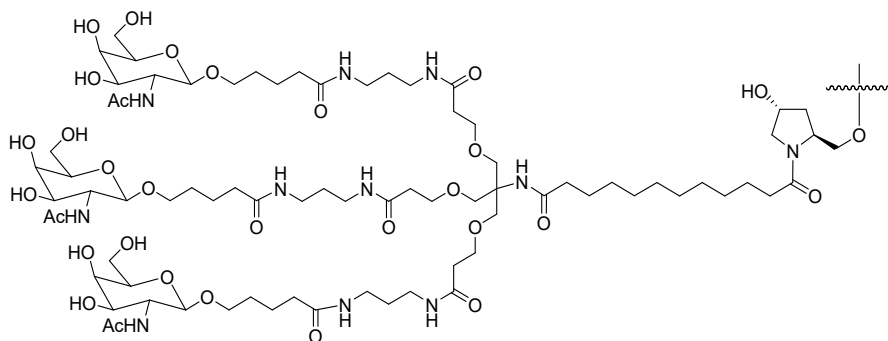
salina tamponada con fosfato (PBS) a una concentración de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 10 mM,

en donde el pH y la osmolalidad de la composición farmacéutica son adecuados para la administración subcutánea a un sujeto,

en donde la molécula de ARNdh comprende una hebra efectora que tiene la secuencia de nucleótidos 5'-GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf – 3' (ID NO: 941) y una hebra antisentido que tiene la secuencia de nucleótidos 5'-usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg – 3' (SEQ ID NO:960),

en donde a, g, c y u son 2'-O-metilo (2'-OMe) A, G, C y U, respectivamente; Af, Gf, Cf y Uf son 2'-fluoro A, G, C, U, respectivamente; y s es un enlace fosforotioato, y

en donde un ligando está conjugado al extremo 3' de la hebra efectora a través de un conector, y en donde el ligando y el conector comprenden la siguiente estructura:



, en donde la molécula de ARNdh está en forma de sal.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en donde la forma de sal es una forma de sal de sodio.

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en donde sustancialmente todos los grupos fosfodiéster y/o fosforotiotato en la molécula comprenden un contraión de sodio, opcionalmente en donde todos los grupos fosfodiéster y/o fosforotiotato en la molécula comprenden un contraión de sodio.

5. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la concentración de PBS está
- (i) entre aproximadamente 2 mM y aproximadamente 7 mM,
 - (ii) entre aproximadamente 3 y aproximadamente 6 mM, o
 - (iii) aproximadamente 5 mM.
6. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el pH de la composición está
- (i) entre aproximadamente 5,0 y aproximadamente 8,0,
 - (ii) entre aproximadamente 6,0 y aproximadamente 8,0,
 - (iii) entre aproximadamente 6,5 y aproximadamente 7,5, o
 - (iv) entre aproximadamente 6,8 y aproximadamente 7,2.
7. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la osmolalidad de la composición está
- (i) entre aproximadamente 50 y aproximadamente 400 mOsm/kg,
 - (ii) entre aproximadamente 100 y aproximadamente 400 mOsm/kg,
 - (iii) entre aproximadamente 240 y aproximadamente 390 mOsm/kg, o
 - (iv) entre aproximadamente 290 y aproximadamente 320 mOsm/kg.
8. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la concentración de la molécula de ARNdh en la composición farmacéutica está
- (i) entre aproximadamente 50 mg/mL y aproximadamente 150 mg/mL,
 - (ii) entre aproximadamente 80 mg/mL y aproximadamente 110 mg/mL, o
 - (iii) aproximadamente 100 mg/mL.
9. Una composición farmacéutica, que comprende una molécula de ácido ribonucleico de doble hebra (ARNdh) a una concentración de aproximadamente 100 mg/mL y solución salina tamponada con fosfato (PBS) a una concentración de aproximadamente 5 mM,

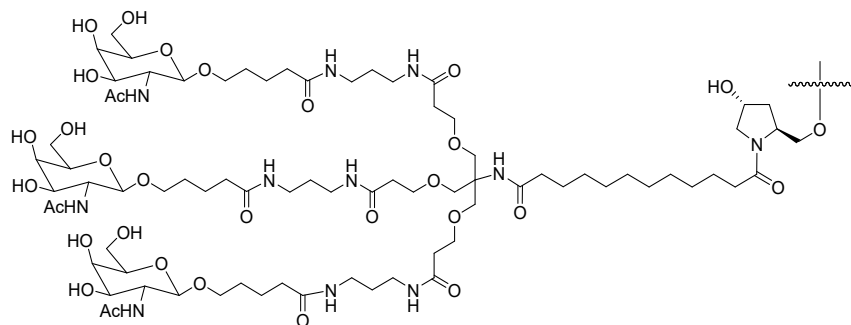
en donde el pH de la composición farmacéutica es de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 7,2,

en donde la osmolalidad de la composición farmacéutica es de aproximadamente 300 mOsm/kg,

5 en donde la molécula de ARNdH comprende una hebra efectora que tiene la secuencia de nucleótidos 5'-GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf – 3' (SEQ ID NO:941) y una hebra antisentido que tiene la secuencia de nucleótidos 5'-usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg – 3' (SEQ ID NO:960),

10 en donde a, g, c y u son 2'-O-metilo (2'-OMe) A, G, C y U, respectivamente; Af, Gf, Cf y Uf son 2'-fluoro A, G, C, U, respectivamente; y s es un enlace fosforotioato, y

en donde un ligando está conjugado al extremo 3' de la hebra efectora a través de un conector, y en donde el ligando y el conector comprenden la siguiente estructura:



, en donde la molécula de ARNdH está en forma de ácido libre.

10. Una composición farmacéutica, que comprende una molécula agente de ácido ribonucleico de doble hebra (ARNdH) a una concentración de

20 aproximadamente 106 mg/mL y solución salina tamponada con fosfato (PBS) a una concentración de aproximadamente 5 mM,

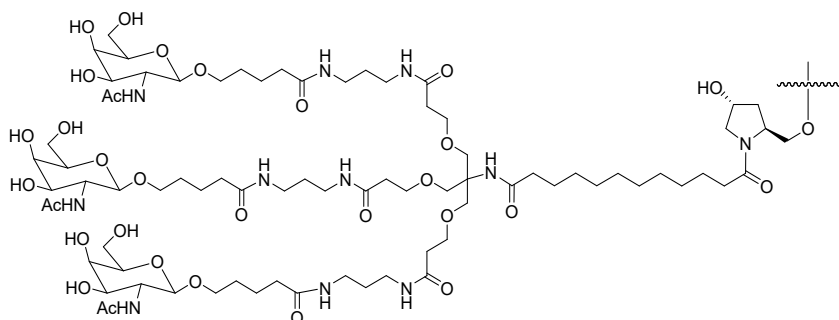
25 en donde el pH de la composición farmacéutica es de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 7,2,

en donde la osmolalidad de la composición farmacéutica es de aproximadamente 300 mOsm/kg,

en donde la molécula de ARNdh comprende una hebra efectora que tiene la secuencia de nucleótidos 5'-GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf – 3' (SEQ ID NO:941) y una hebra antisentido que tiene la secuencia de nucleótidos 5'-usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg – 3' (SEQ ID NO:960),

en donde a, g, c y u son 2'-O-metilo (2'-OMe) A, G, C y U, respectivamente; Af, Gf, Cf y Uf son 2'-fluoro A, G, C, U, respectivamente; y s es un enlace fosforotioato, y

en donde un ligando está conjugado al extremo 3' de la hebra efectora a través de un conector, y en donde el ligando y el conector comprenden la siguiente estructura:



, en donde la molécula de ARNdh está en forma de sal.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en donde la forma de sal es una forma de sal de sodio.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en donde sustancialmente todos los grupos fosfodiéster y/o fosforotioato en la molécula comprenden un contraión de sodio, opcionalmente en donde todos los grupos fosfodiéster y/o fosforotioato en la molécula comprenden un contraión de sodio.

13. Una composición farmacéutica, que comprende una molécula de ácido ribonucleico de doble hebra (ARNdh) a una concentración de

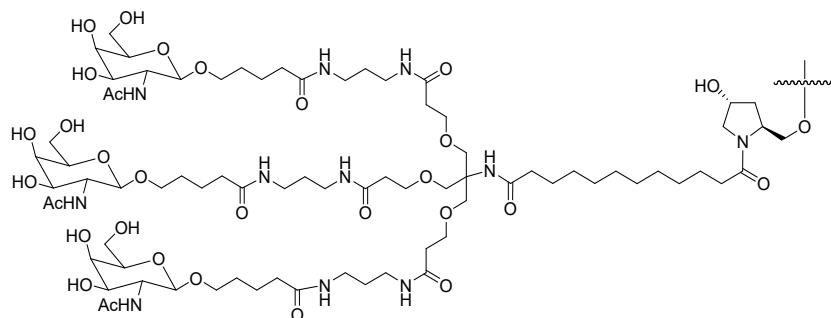
aproximadamente 100 mg/mL y solución salina tamponada con fosfato (PBS) a una concentración de aproximadamente 5 mM,

en donde el pH de la composición farmacéutica es de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 7,2,

5 en donde la molécula de ARNdh comprende una hebra efectora que tiene la secuencia de nucleótidos 5'-GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf – 3' (SEQ ID NO:941) y una hebra antisentido que tiene la secuencia de nucleótidos 5'-usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg – 3' (SEQ ID NO:960),

10 en donde a, g, c y u son 2'-O-metilo (2'-OMe) A, G, C y U, respectivamente; Af, Gf, Cf y Uf son 2'-fluoro A, G, C, U, respectivamente; y s es un enlace fosforotioato, y

en donde un ligando está conjugado al extremo 3' de la hebra efectora a través de un conector, y en donde el ligando y el conector comprenden la siguiente estructura:



, en donde la molécula de ARNdh está en forma de ácido libre.

14. Una composición farmacéutica, que comprende una molécula de ácido ribonucleico de doble hebra (ARNdh) a una concentración de aproximadamente 106 mg/mL y solución salina tamponada con fosfato (PBS) a una concentración de aproximadamente 5 mM,

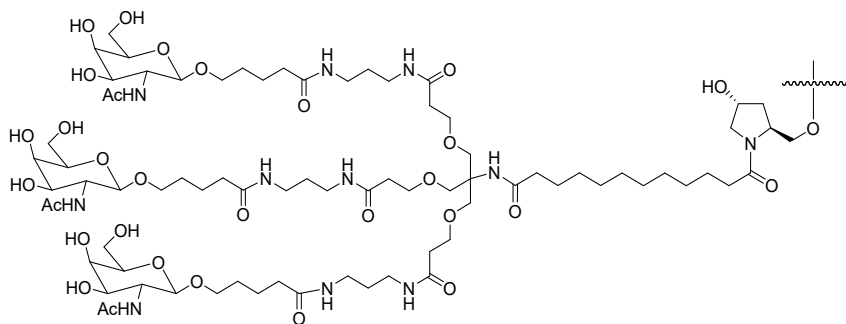
en donde el pH de la composición farmacéutica es de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 7,2,

25 en donde la molécula de ARNdh comprende una hebra efectora que tiene la secuencia de nucleótidos 5'-

GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf – 3' (SEQ ID NO:941) y una hebra antisentido que tiene la secuencia de nucleótidos 5'-usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg – 3' (SEQ ID NO:960),

en donde a, g, c y u son 2'-O-metilo (2'-OMe) A, G, C y U, respectivamente; Af, Gf, Cf y Uf son 2'-fluoro A, G, C, U, respectivamente; y s es un enlace fosforotioato, y

en donde un ligando está conjugado al extremo 3' de la hebra efectora a través de un conector, y en donde el ligando y el conector comprenden la siguiente estructura:



, en donde la molécula de ARNdh está en forma de sal.

15. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde la composición

(i) es estable hasta aproximadamente 36 meses cuando se almacena entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C,

(ii) es estable hasta aproximadamente 36 meses cuando se almacena a aproximadamente 25°C y 60% de humedad relativa (HR),

(iii) es estable hasta aproximadamente 6 meses cuando se almacena a aproximadamente 40°C y 75% de humedad relativa (HR),

(iv) comprende no menos de (NLT) aproximadamente 95,0% de área del dúplex y no más de (NMT) aproximadamente 5% de área de hebras sencillas según lo determinado mediante IPRP-HPLC no desnaturizante de pureza,

(v) comprende no menos de (NLT) aproximadamente 85,0% de área de hebras sencillas totales determinadas por AX-HPLC desnaturalizante de pureza, o

(vi) comprende no menos de (NLT) aproximadamente 80,0% de área de hebras sencillas totales determinada mediante IPRP-HPLC desnaturalizante de pureza.

16. Un vial que comprende la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, opcionalmente en donde

(i) el vial comprende de aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,0 mL de la composición farmacéutica, o

(ii) el vial comprende aproximadamente 0,8 mL de la composición farmacéutica.

17. Una jeringa que comprende la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, opcionalmente en donde

(i) la jeringa es una jeringa de 1 mL,

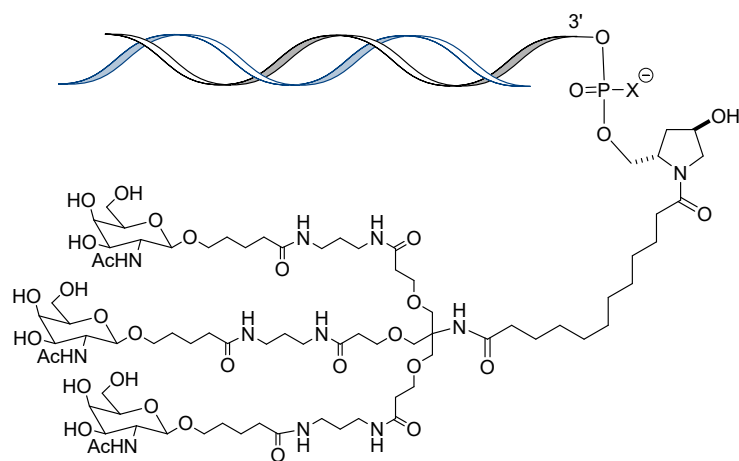
(ii) la jeringa es una jeringa de 3 mL,

(iii) la jeringa comprende una aguja de 29 G,

(iv) la jeringa comprende una aguja de 30 G, o

(v) la jeringa es una jeringa precargada.

18. La composición farmacéutica, el vial o la jeringa de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el ligando está conjugado al extremo 3' de la hebra efectora a través de un conector como se muestra en la siguiente estructura:



, en donde X es O.

19. La composición farmacéutica, el vial o la jeringa de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde el PBS comprende 0,64 mM NaH_2PO_4 ,
 5 aproximadamente 4,36 mM Na_2HPO_4 y aproximadamente 84 mM NaCl, opcionalmente pH 7,0.
20. La composición farmacéutica, el vial o la jeringa de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde el PBS se puede obtener mezclando
 10 0,0885 mg de fosfato monosódico monohidrato, 1,169 mg de fosfato disódico heptahidratado y 4,909 mg de cloruro de sodio por cada 1 ml del PBS, opcionalmente pH 7,0.
21. La composición farmacéutica, el vial o la jeringa de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición farmacéutica es
 15 para inhibir la expresión de un gen de Serpinc1.