REIVINDICACIONES

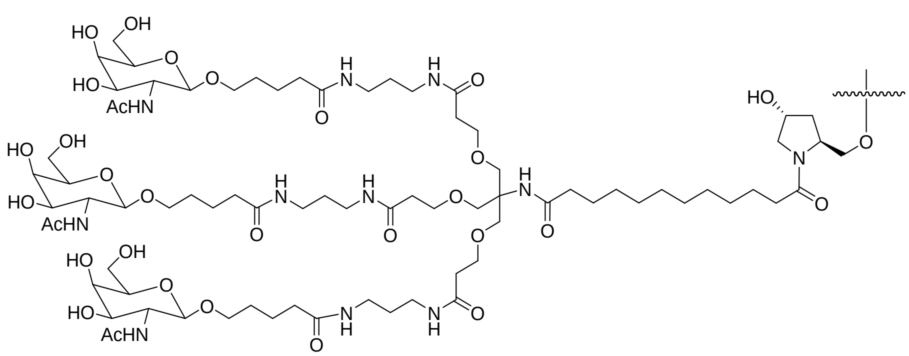
1. Una composición farmacéutica, que comprende una molécula de ácido ribonucleico de doble hebra (ARNdh) a una concentración de 50 mg/mL a 200 mg/mL y solución salina tamponada con fosfato (PBS) a una concentración de 1 mM a 10 mM,

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.

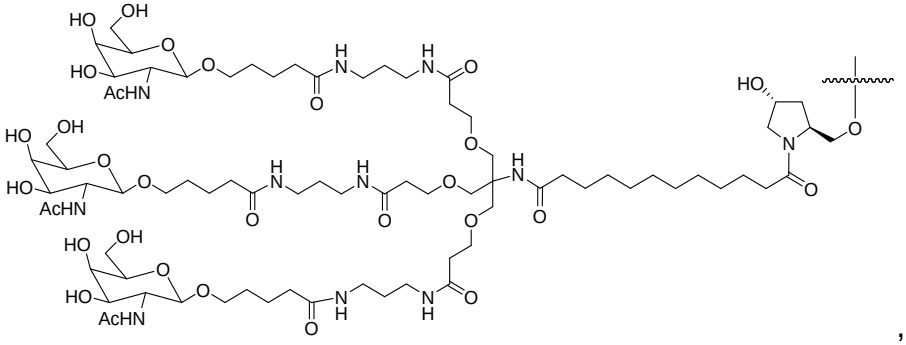
2. Una composición farmacéutica, que comprende una molécula de ácido ribonucleico de doble hebra (ARNdh) a una concentración de 50 mg/mL a 200 mg/mL y solución salina tamponada con fosfato (PBS) a una concentración de 1 mM a 10 mM,

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 los grupos fosfodiéster y/o fosforotiotato en la molécula comprenden un contraión de sodio, 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 2 mM y 7 mM,
(ii) entre 3 y 6 mM, o
(iii) 5 mM.

6. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el pH de la composición está
(i) entre 5,0 y 8,0,
(ii) entre 6,0 y 8,0,
(iii) entre 6,5 y 7,5, o
(iv) entre 6,8 y 7,2.

7. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la osmolalidad de la composición está
(i) entre 50 y 400 mOsm/kg,
(ii) entre 100 y 400 mOsm/kg,
(iii) entre 240 y 390 mOsm/kg, o
(iv) entre 290 y 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 50 mg/mL y 150 mg/mL,
(ii) entre 80 mg/mL y 110 mg/mL, o
(iii) 100 mg/mL.

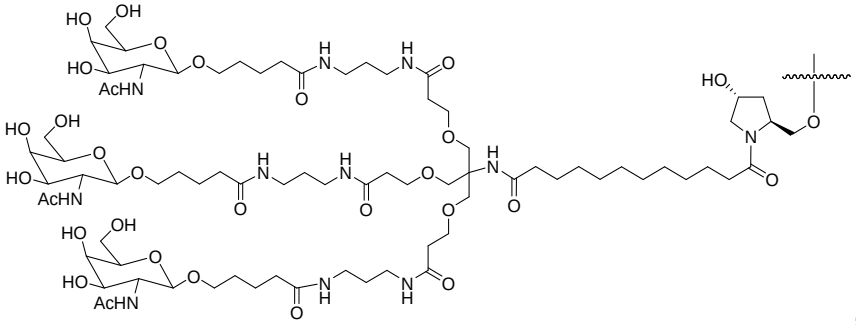
9. Una composición farmacéutica, que comprende una molécula de ácido ribonucleico de doble hebra (ARNdh) a una concentración de 100 mg/mL y solución salina tamponada con fosfato (PBS) a una concentración de 5 mM,
en donde el pH de la composición farmacéutica es de 6,8 a 7,2,

en donde la osmolalidad de la composición farmacéutica es de 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 ácido libre.

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

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

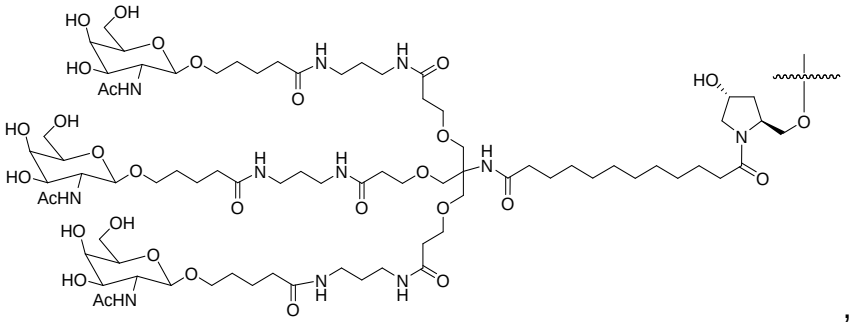
en donde la osmolalidad de la composición farmacéutica es de 300 mOsm/kg,

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

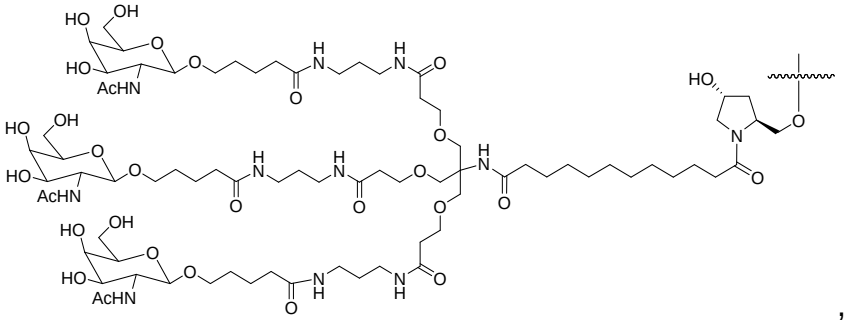
en donde el pH de la composición farmacéutica es de 6,8 a 7,2,

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

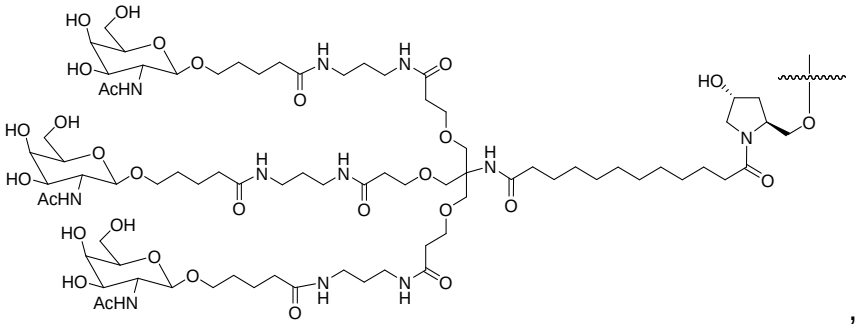
14. Una composición farmacéutica, que comprende una molécula de ácido ribonucleico de doble hebra (ARNdh) a una concentración de 106 mg/mL y solución salina tamponada con fosfato (PBS) a una concentración de 5 mM,

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

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 36 meses cuando se almacena entre 2ºC y 8ºC,

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

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

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

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

(vi) comprende no menos de (NLT) 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, en donde

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

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

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

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

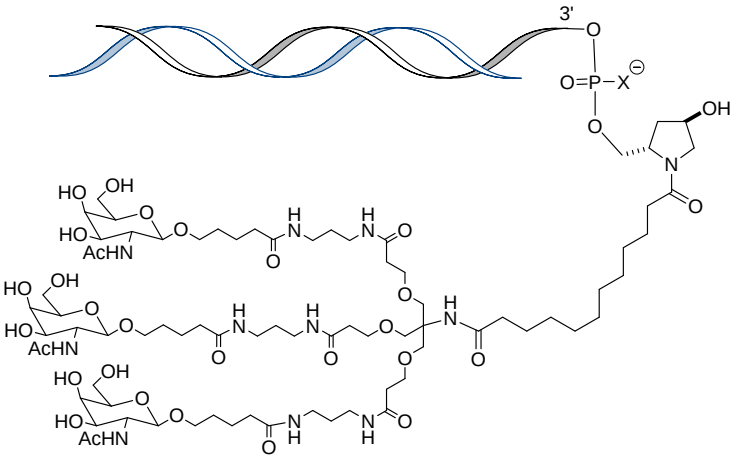
(ii) la jeringa es una jeringa de 3 mL,

(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, 4,36 mM Na_2HPO_4 y 84 mM NaCl, 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 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, pH 7,0.