

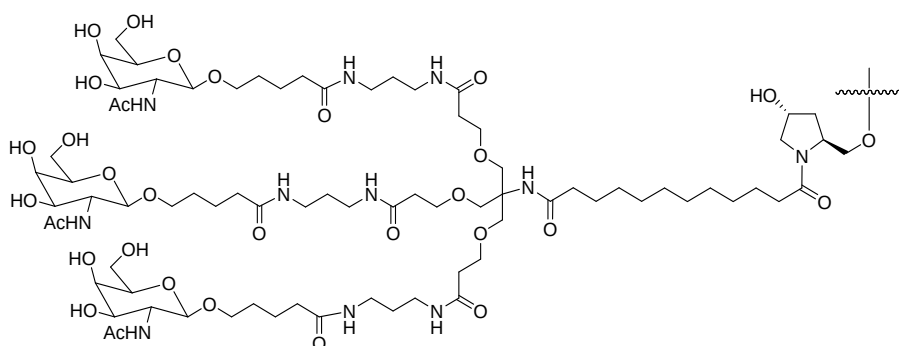
REIVINDICACIONES

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 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.

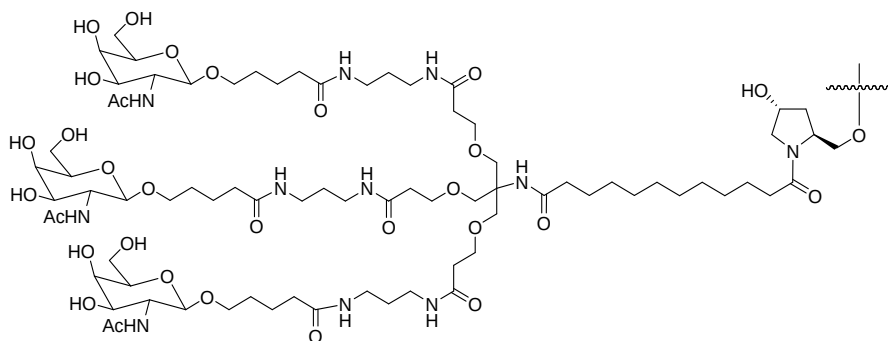
2. Una composición farmacéutica, que comprende una molécula de ácido ribonucleico de doble hebra (ARNdh) a una concentración de 50 mg/mL a 200 mg/mL y solución salina tamponada con fosfato (PBS) a una concentración de 1 mM a 10 mM,

en donde 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.

5. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la concentración de PBS está

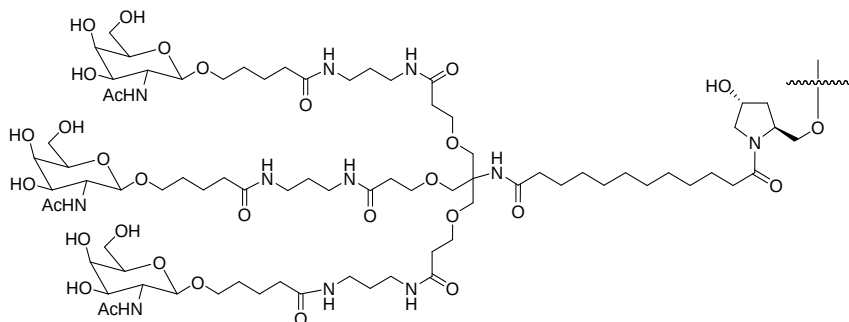
- (i) entre 2 mM y 7 mM,
- (ii) entre 3 y 6 mM, o
- (iii) 5 mM.

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,
5 (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
10 (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.
- 15 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
20 (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,
25 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'-
30 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,

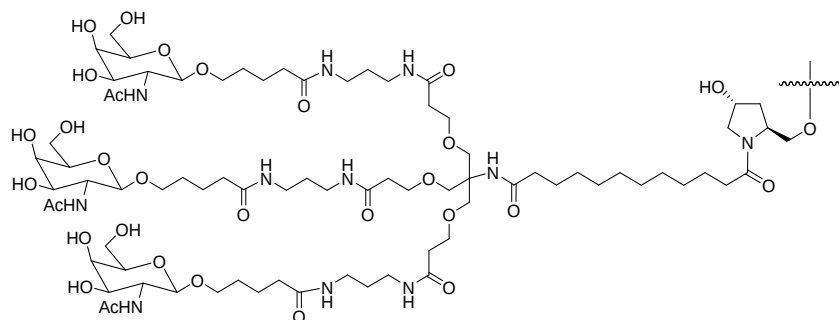
en donde el pH de la composición farmacéutica es de 6,8 a 7,2,

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

5 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.

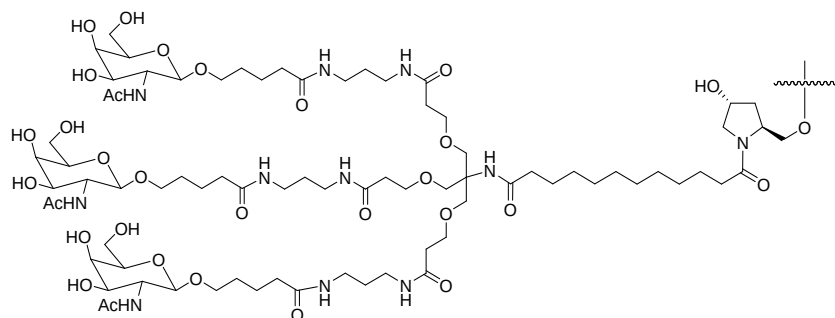
10 12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en donde los grupos fosfodiéster y/o fosforotioato en la molécula comprenden un contraión de sodio.

13. Una composición farmacéutica, que comprende una molécula de ácido
15 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'-
20 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
25 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

5 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,

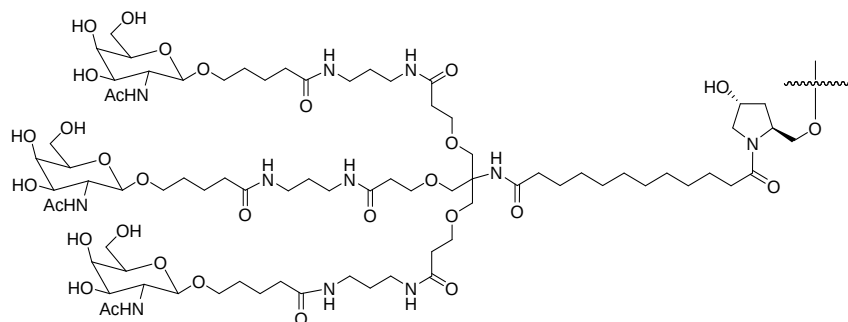
10 en donde el pH de la composición farmacéutica es de 6,8 a 7,2,

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),

15 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

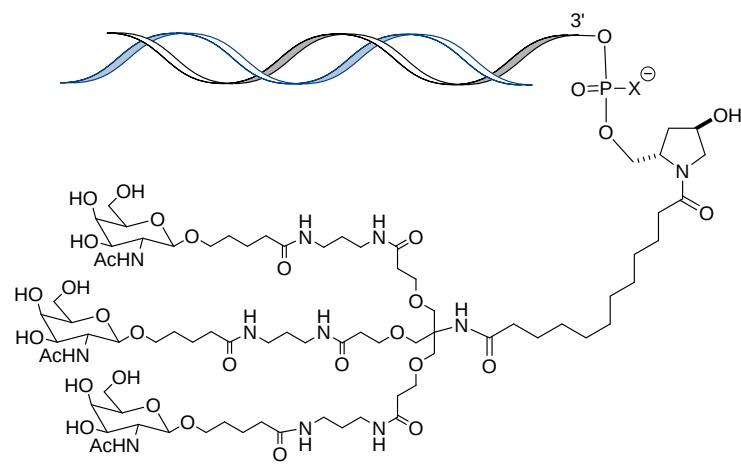
en donde un ligando está conjugado al extremo 3' de la hebra efectora a través de un conector, y en donde el ligando y el conector comprenden la siguiente estructura:

20



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

15. La composición farmacéutica 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.

16. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde el PBS comprende 0,64 mM NaH_2PO_4 , 4,36 mM Na_2HPO_4 y 84 mM NaCl , pH 7,0.