

Respuesta a Requerimientos

1	Datos del Solicitante				
Nombre:	MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO		Dirección Electrónica:	mjaramillo@gpzlegal.com	
Dirección:	Calle 67 No. 7-35 Piso 12		Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - CUNDINAMARCA - BOGOTA D.C.	
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 80421942-					
2	Dato de la Creación				
Identificación de la Creación	No. de Certificado	Vigencia	No. de Expediente	Tipo Trámite	
COMPOSICIONES DE ARNI DE TMRSS6 Y MÉTODOS DE USO DE LAS MISMAS	000000		15305046	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	
3	Texto de la Comunicación	Doy respuesta al Oficio No. 2957, de conformidad con el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.			

4	Anexos
☒ Anexos	

Doctor
José Luis Salazar López
Director de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Asunto: Radicación
No.: 15-305046
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 430
Oficio No.: 2957
Referencia: Respuesta Oficio de forma

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO, abogado, identificado con la cédula de ciudadanía No. 80.421.942 de Bogotá y con la tarjeta profesional No. 74.555 del Consejo Superior de la Judicatura, en calidad de apoderado del solicitante **ALNYLAM PHARMACEUTICALS INC**, doy respuesta al **Oficio No. 2957**, de conformidad con el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y de acuerdo con los siguientes argumentos:

1. Poder (Art. 26 D486)

En respuesta al numeral 1, se adjunta el poder otorgado por **ALNYLAM PHARMACEUTICALS INC**, que me faculta para actuar en su representación.

2. Excepción de la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El Examinador ha rechazado las reivindicaciones 74-101 por no ser patentables de acuerdo con el art. 20 D 486, toda vez que hacen alusión a la utilización de los conjugados de ARNi en el tratamiento de diversas dolencias. Al respecto se destaca que las reivindicaciones 74-101 han sido todas eliminadas.

3. Reivindicaciones (Art. 30 D486)

Con respecto a las objetadas reivindicaciones 1, 7, 56, 58-62, 65 y 67 que contenían la expresión "*capaz de inhibir la expresión de...*", se informa al

Examinador que aun a pesar de no estar de acuerdo con su conclusión dicha expresión ha sido eliminada.

Más particularmente, con relación a la expresión "*capaz de inhibir la expresión de TMPRSS6 en una célula,*" la solicitante no está de acuerdo con que esta expresión sea un resultado a alcanzar, que no define al objeto de la solicitud, como dice el Examinador, sin embargo, con el fin de hacer más expedito el trámite de la solicitud la solicitante ha enmendado las reivindicaciones. La Reivindicación 1, por ejemplo, ha sido enmendada de manera tal que está dirigida a pares específicos de dobleces (duplexes) que han demostrado, como se describe en el capítulo descriptivo, inhibir la expresión de TMPRSS6. Los datos provistos en la solicitud demuestran la actividad de los dobleces, véase por ejemplo las Tablas 3, 6 y 13 de la Descripción. De esta manera, las reivindicaciones están dirigidas a características estructurales específicas de los compuestos reivindicados. Por ello se le solicita al Examinador la reconsideración de sus objeciones.

También se ha eliminado la expresión: "*al menos*" de las reivindicaciones 1, 4-7, 28, 32, 42, 51, 56 y 60-62, sin embargo debe destacarse que la invención no debe limitarse estrictamente a un valor puntual y bien pueden cubrirse rangos, por ejemplo superiores o inferiores a un umbral. Así, por ejemplo cuando se habla de "*comprende al menos 15 nucleótidos contiguos*", debe entenderse que se pueden comprender 15 o más nucleótidos así como que los valores cercanos también estarán incluidos.

Continuando con la idea del párrafo anterior, es válido aclarar que el término "*al menos*" se utiliza con el término "*comprende*" siendo este último un término amplio no taxativo. En ese contexto el término "*al menos*" no limita la reivindicación al valor o número indicado dado que la terminología "*comprende*" no excluye la incorporación de otros elementos no citados. En vista de esto, aun cuando los términos "*al menos*" y "*una o más*" han sido eliminados de las reivindicaciones 4, 7, 28, 32, 51, 56, y 58-62, el concepto no limitativo de los mismos perdura en las Reivindicaciones, soportado por la Descripción. Por

ejemplo, el término “*al menos*” ha sido reemplazado por “*una o ambas*” en las reivindicaciones 5 y 6 dado que claramente se define el número de posibles hebras.

Con el mismo criterio manifestado arriba, la solicitante, sin aceptar las objeciones emitidas por el Examinador, particularmente aquellas referidas a la falta de claridad y/o falta de sustento de las reivindicaciones, ha enmendado el juego reivindicatorio extensamente. Así, también las reivindicaciones 63 y 66 han sido eliminadas y las reivindicaciones 64 y 65 originales son ahora las reivindicaciones 63 y 64. También, las reivindicaciones 67-73 han sido reenumeradas ahora como reivindicaciones 64-70.

Eventualmente, en el caso que sea necesario con respecto a la futura patente, los términos empleados en inglés en la solicitud de Patente original WO2014190157, serán de utilidad en apoyo a la descripción y reivindicaciones de esta Patente. Por ejemplo, se tendrá presente lo indicado por la Ley de Patentes de US que dice: “*The transitional term “comprising”, which is synonymous with “including,” “containing,” or “characterized by,” is inclusive or open-ended and does not exclude additional, unrecited elements or method steps.” Ver Mars Inc. v. H.J. Heinz Co., 377 F.3d 1369, 1376, 71 USPQ2d 1837, 1843 (Fed. Cir. 2004). (Ver <http://www.uspto.gov/web/offices/pac/mpep/s2111.html>, especialmente MPEP 2111.03 Transitional Phrases, Segundo párrafo)*

Lo mismo sucede con los términos en inglés “a” y “an” que no tienen exacta traducción al Español pero tal como se usan en la descripción de la solicitud de patente se refieren a “uno o más que uno” (es decir a al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo “an element” significa “un” elemento o “más de un” elemento, es decir, una pluralidad de elementos. (Ver WO2014190157 página 16, líneas 19-21). El hecho que no exista la misma interpretación o terminología en español no significa que la invención deba ser limitada indebidamente porque algunos términos no son aceptados.

El Examinador también ha objetado las reivindicaciones 3 y 53 por hacer referencia a las Tablas de la descripción. Para subsanar esta objeción las reivindicaciones en cuestión han sido modificadas haciendo referencia a la Reivindicación 1 donde están listadas los SEQ ID NOs.

La reivindicación 11 ha sido también objetada porque dice que “el motivo YYY se produce en o cerca del sitio de escisión de la hebra codificante”, lo cual, en opinión del Examinador permite un sin número de posibilidades que no se encuentran descritas. La solicitante disiente respetuosamente con el Examinador. El sitio de escisión inducido por los ARNis es bien claro para un experto el arte, sobre todo si se tiene en cuenta lo descrito en la solicitud, página 38, líneas 9 a 21, donde se lee:

Como se usa en el presente documento, el término “región de escisión” se refiere a una región que se localiza inmediatamente adyacente al sitio de escisión. El sitio de escisión es el sitio sobre la diana en el que se produce la escisión. En algunas realizaciones, la región de escisión comprende tres bases en cualquier extremo de, y inmediatamente adyacentes a, el sitio de escisión. En algunas realizaciones, la región de escisión comprende dos bases en cualquier extremo de, e inmediatamente adyacentes a, el sitio de escisión. En algunas realizaciones, el sitio de escisión se produce específicamente en el sitio unido por los nucleótidos 10 y 11 de la hebra no codificante, y la región de escisión comprende nucleótidos 11, 12 y 13.

Por lo tanto, dado que con las enseñanzas de la Descripción una persona experta en el arte entenderá claramente cual la ubicación del sitio de la escisión, se le solicita respetuosamente al Examinador la reconsideración de su objeción.

El Examinador también objetó la reivindicación 28 por falta de claridad y por no estar sustentada al hacer referencia a la expresión “conector ramificado bivalente o trivalente”, lo cual permite un sinnúmero de estructuras químicas que no se encuentran descritas en la solicitud. La solicitante sostiene que los “conectores bivalentes y trivalentes” son muy bien conocidos en el arte ahora y con anterioridad a la presentación de la solicitud. Además, el Capítulo Descriptivo proporciona una clara descripción de conectores bivalentes y trivalentes comenzando en la página 102, línea 4 de la solicitud original. Con esta información, un experto en el arte tiene un claro conocimiento de cuáles son los conectores apropiados con lo cual queda descartada la interpretación del Examinador acerca de un sin número de estructuras químicas que no se encuentran descritas. Se le solicita entonces respetuosamente al Examinador reconsiderar esta objeción.

Finalmente, la reivindicación 31 ha sido rechazada porque, en opinión del Examinador, no se encuentra sustentada porque no existen ejemplos que contengan el sustituyente $X = S$, en la fórmula definida en dicha reivindicación. La solicitante desea disentir respetuosamente con esta conclusión y manifestar que esto no es así porque la realización, cuando $X = S$, la conexión es fósforotioato. Esas conexiones están ampliamente y extendidamente descritas en la Descripción.

Con base en las nuevas Reivindicaciones que se presentan y en los argumentos arriba discutidos, se le solicita al Examinador la reconsideración de sus objeciones y la aceptación de la presente solicitud de patente para su debida concesión.

Anexos

Adjunto al presente escrito:

1. Poder
2. Capítulo reivindicatorio modificado.

Notificaciones

Recibiré notificaciones en la secretaría de su Despacho; en mis oficinas de abogado ubicadas en la Calle 67 No. 7 – 35, oficina 1204, teléfono 3192900, fax 3210295, Bogotá D.C., Colombia, o; al correo electrónico dbotero@gpzlegal.com.

Atentamente,



MAURICIO JARAMILLO C.

C.C. 80.421.942 de Bogotá

T.P. 74.555 del C.S. de la J.

cmr

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes
 5 reivindicaciones:

1. Un agente de ARNi bicatenario que comprende una hebra sentido y una hebra antisentido que forman una región bicatenaria, en el que dicha hebra sentido comprende 15
 10 nucleótidos contiguos de la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 1, y dicha hebra antisentido comprende 15 nucleótidos contiguos de la secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 6,

en donde cada una de las hebras sentido y antisentido
 15 comprende 15 nucleótidos contiguos de cada una de las secuencias apareadas sentido y antisentido seleccionadas entre SEQ ID NO: 115 y 163; 123 y 171; 124 y 172; 139 y 187; 143 y 191; 148 y 196; 150 y 198; 151 y 191; 160 y 208; 213 y 327; 273 y 342; 211 y 318; 251 y 320; 222 y 291; 275
 20 y 344; 220 y 289; 226 y 295; 227 y 296; 274 y 343; 268 y 337; 223 y 292; 254 y 323; 218 y 287; 255 y 324; 214 y 283; 242 y 311; 733 y 1067; 734 y 1068; 737 y 1071; 738 y 1072; 741 y 1075; 742 y 1076; 743 y 1077; 744 y 1078; 745 y 1079; 747 y 1081; 748 y 1082; 749 y 1083; 750 y 1084; 751 y 1085;
 25 752 y 1086; 753 y 1087; 754 y 1088; 755 y 1089; 756 y 1090; 759 y 1093; 760 y 1094; 761 y 1095; 767 y 1101; 769 y 1103; 770 y 1104; 771 y 1105; 772 y 1106; 774 y 1108; 775 y 1109; 776 y 1110; 777 y 1111; 778 y 1112; 779 y 1113; 780 y 1114; 781 y 1115; 782 y 1116; 783 y 1117; 784 y 1118; 785 y 1119;
 30 786 y 1120; 787 y 1121; 788 y 1122; 789 y 1123; 790 y 1124; 791 y 1125; 792 y 1126; 793 y 1127; 794 y 1128; 795 y 1129;

797 y 1131; 798 y 1132; 799 y 1133; 802 y 1136; 804 y 1138;
 805 y 1139; 806 y 1140; 809 y 1143; 810 y 1144; 811 y 1145;
 812 y 1146; 813 y 1147; 814 y 1148; 818 y 1152; 822 y 1156;
 824 y 1158; 825 y 1159; 826 y 1160; 829 y 1163; 833 y 1167;
 5 834 y 1168; 835 y 1169; 837 y 1171; 838 y 1172; 841 y 1175;
 842 y 1176; 844 y 1178; 845 y 1179; 846 y 1180; 847 y 1181;
 848 y 1182; 849 y 1183; 850 y 1184; 851 y 1185; 852 y 1186;
 854 y 1188; 856 y 1190; 857 y 1191; 859 y 1193; 860 y 1194;
 861 y 1195; 862 y 1196; 863 y 1197; 864 y 1198; 865 y 1199;
 10 867 y 1201; 868 y 1202; 869 y 1203; 870 y 1204; 871 y 1205;
 873 y 1207; 758 y 1209; 876 y 1210; 877 y 1211; 878 y 1212;
 879 y 1213; 881 y 1215; 882 y 1216; 883 y 1217; 884 y 1218;
 885 y 1219; 886 y 1220; 778 y 1221; 888 y 1222; 889 y 1223;
 890 y 1224; 892 y 1226; 893 y 1227; 894 y 1228; 895 y 1229;
 15 896 y 1230; 897 y 1231; 898 y 1232; 900 y 1234; 901 y 1235;
 902 y 1236; 903 y 1237; 904 y 1238; 905 y 1239; 906 y 1240;
 907 y 1241; 908 y 1242; 909 y 1243; 910 y 1244; 911 y 1245;
 912 y 1246; 915 y 1249; 916 y 1250; 917 y 1251; 919 y 1253;
 920 y 1254; 921 y 1255; 923 y 1257; 924 y 1258; 925 y 1259;
 20 929 y 1263; 930 y 932 y 1266; 935 y 1269; 936 y 1270; 937 y
 1271; 938 y 1272; 939 y 1273; 940 y 1274; 941 y 1275; 943 y
 1277; 944 y 1278; 945 y 1279; 946 y 1280; 947 y 1281; 948 y
 1282; 949 y 1283; 952 y 1286; 953 y 1287; 954 y 1288; 955 y
 1289; 956 y 1290; 957 y 1291; 961 y 1295; 962 y 1296; 963 y
 25 1297; 964 y 1298; 965 y 1299; 966 y 1300; 968 y 1302; 969 y
 1303; 971 y 1305; 972 y 1306; 973 y 1307; 975 y 1309; 978 y
 1312; 979 y 1313; 983 y 1317; 984 y 1318; 985 y 1319; 986 y
 1320; 987 y 1321; 988 y 1322; 989 y 1323; 991 y 1325; 992 y
 1326; 993 y 1327; 995 y 1329; 996 y 1330; 1002 y 1336; 1003
 30 y 1337; 1004 y 1338; 1006 y 1340; 1007 y 1341; 1008 y 1324;
 1010 y 1344; 1011 y 1345; 1012 y 1346; 1013 y 1347; 1014 y

1348; 1015 y 1349; 1017 y 1351; 1019 y 1353; 1021 y 1355;
1022 y 1356; 1023 y 1357; 1024 y 1358; 1025 y 1359; 1026 y
1360; 1028 y 1362; 1031 y 1365; 1034 y 1368; 1035 y 1369;
1036 y 1370; 1037 y 1371; 1042 y 1376; 1043 y 1377; 1046 y
5 1380; or 1048 y 1382,

en el que sustancialmente todos los nucleótidos de
dicha hebra sentido y sustancialmente todos los nucleótidos
de dicha hebra antisentido son nucleótidos modificados, y

en el que dicha hebra sentido está conjugada con un
10 ligando unido en el extremo 3'.

2. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1,
en el que todos los nucleótidos de dicha hebra sentido y
todos los nucleótidos de dicha hebra antisentido son
15 nucleótidos modificados.

3. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1,
en el que dicha hebra sentido y dicha hebra antisentido
comprenden una región de complementariedad que comprende 15
20 nucleótidos contiguos de una cualquiera de las secuencias
antisentido enumeradas en la reivindicación 1.

4. El agente de ARNi bicatenario de una cualquiera de las
reivindicaciones 1-3, en el que uno de dichos nucleótidos
25 modificados está seleccionado entre un nucleótido de
desoxi-timina (dT) del extremo 3', un nucleótido modificado
con 2'-O-metilo, un nucleótido modificado con 2'-flúor, un
nucleótido modificado con 2'-desoxi, un nucleótido
bloqueado, un nucleótido abásico, un nucleótido modificado
30 con 2'-amino, un nucleótido modificado con 2'-alquilo, un
nucleótido de morfolino, un fosforamidato, un nucleótido

que comprende base no natural, un nucleótido que comprende un grupo 5'-fosforotioato, un nucleótido que comprende un fosfato en 5' o mimético de fosfato en 5', y un nucleótido terminal asociado a un derivado de colesterilo o un grupo
5 bisdecilamida del ácido dodecanoico.

5. El agente de ARNi bicatenario de cualquier reivindicación 1, en el que una o ambas hebras comprende nucleótidos protuberantes en 3' de un nucleótido.

10

6. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1, en el que una o ambas hebras comprende nucleótidos protuberantes en 3' de dos nucleótidos.

15 7. Un agente de ARNi bicatenario que comprende una hebra sentido complementaria a una hebra antisentido, en el que dicha hebra antisentido comprende un ARNidh de la reivindicación 1, en el que cada hebra tiene aproximadamente 14 a aproximadamente 30 nucleótidos de
20 longitud, en el que dicho agente de ARNi bicatenario se representa por la fórmula (III):

sentido: $5' \text{ } n_p \text{ } -N_a \text{ } -(XXX)_i \text{ } -N_b \text{ } -YYY \text{ } -N_b \text{ } -(ZZZ)_j \text{ } -N_a \text{ } -n_q \text{ } 3'$

antisentido: $3' \text{ } n_p' \text{ } -N_a' \text{ } -(X'X'X')_k \text{ } -N_b' \text{ } -Y'Y'Y' \text{ } -N_b' \text{ } -(Z'Z'Z')_l \text{ } -N_a' \text{ } -n_q' \text{ } 5' \text{ } (III)$

25 en la que:

i, j, k y l son cada uno independientemente 0 o 1;

p, p', q y q' son cada uno independientemente 0-6;

cada N_a y N_a' representa independientemente una
30 secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar

o combinaciones de los mismos, comprendiendo cada secuencia dos nucleótidos modificados de forma diferente;

cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10
 5 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos;

cada n_p , n_p' , n_q y n_q' , cada uno de los cuales puede o puede no estar presente, representa independientemente un nucleótido protuberante;

10 XXX, YYY, ZZZ, $X'X'X'$, $Y'Y'Y'$ y $Z'Z'Z'$ representan cada uno independientemente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos;

modificaciones en N_b se diferencian de la modificación en Y y modificaciones en N_b' se diferencian de la
 15 modificación en Y' ; y

en el que la hebra sentido está conjugada con un ligando.

8. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 7,
 20 en el que i es 0; j es 0; i es 1; j es 1; tanto i como j son 0; o tanto i como j son 1.

9. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 7,
 en el que k es 0; l es 0; k es 1; l es 1; tanto k como l
 25 son 0; o tanto k como l son 1.

10. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 7,
 en el que XXX es complementario a $X'X'X'$, YYY es complementario a $Y'Y'Y'$ y ZZZ es complementario a $Z'Z'Z'$.

30

11. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 7,

en el que el motivo YYY se produce en o cerca del sitio de escisión de la hebra sentido.

12. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 7,
5 en el que el motivo Y'Y'Y' se produce en las posiciones 11, 12 y 13 de la hebra antisentido desde el extremo 5'.

13. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 12,
en el que Y' es 2'-O-metilo.

10

14. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 7,
en el que la fórmula (III) se representa por la fórmula (IIIa):

sentido: 5' n_p -N_a -YYY -N_a - n_q 3'
15 antisentido: 3' n_p'-N_a'- Y'Y'Y'- N_a'- n_q' 5' (IIIa).

15. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 7,
en el que la fórmula (III) se representa por la fórmula (IIIb):

20 sentido: 5' n_p -N_a -YYY -N_b -ZZZ -N_a - n_q 3'
antisentido: 3' n_p'-N_a'- Y'Y'Y'-N_b'-Z'Z'Z'- N_a'- n_q' 5'
(IIIb)

en la que cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 1-5
25 nucleótidos modificados.

16. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 7,
en el que la fórmula (III) se representa por la fórmula (IIIc):

30 sentido: 5' n_p -N_a -XXX -N_b -YYY -N_a - n_q 3'
antisentido: 3' n_p'-N_a'- X'X'X'-N_b'- Y'Y'Y'- N_a'- n_q'

5' (IIIc)

en la que cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 1-5 nucleótidos modificados.

5

17. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 7, en el que la fórmula (III) se representa por la fórmula (IIIId):

sentido: 5' n_p - N_a -XXX- N_b -YYY - N_b -ZZZ - N_a - n_q
 10 3'
 antisentido: 3' n_p ,- N_a ,- X'X'X'- N_b ,-Y'Y'Y'- N_b ,-Z'Z'Z'-
 N_a ,- n_q , 5' (IIIId)

en la que cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 1-5
 15 nucleótidos modificados y cada N_a y N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-10 nucleótidos modificados.

18. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 7,
 20 en el que la región bicatenaria tiene 15-30 pares de nucleótidos de longitud.

19. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 18,
 en el que la región bicatenaria tiene 17-23 pares de
 25 nucleótidos de longitud.

20. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 18,
 en el que la región bicatenaria tiene 17-25 pares de
 nucleótidos de longitud.

30

21. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 18,

en el que la región bicatenaria tiene 23-27 pares de nucleótidos de longitud.

22. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 18,
5 en el que la región bicatenaria tiene 19-21 pares de nucleótidos de longitud.

23. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 18,
10 en el que la región bicatenaria tiene 21-23 pares de nucleótidos de longitud.

24. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 7,
en el que cada hebra tiene 15-30 nucleótidos.

15 25. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1 o 7, en el que cada hebra tiene 19-30 nucleótidos.

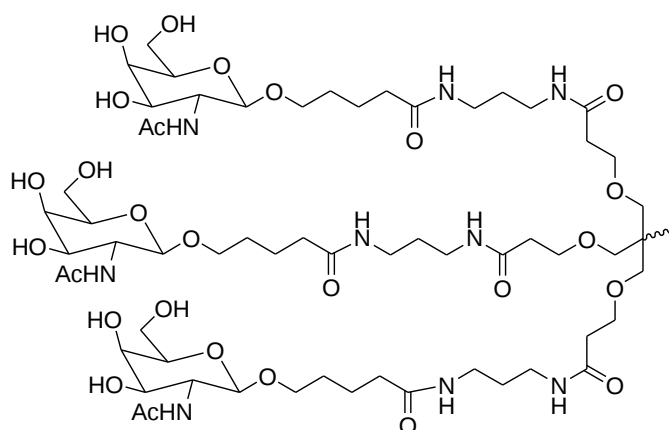
26. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 7,
20 en el que las modificaciones en los nucleótidos están seleccionadas del grupo que consiste en LNA, HNA, CeNA, 2'-metoxietilo, 2'-O-alquilo, 2'-O-alilo, 2'-C-alilo, 2'-flúor, 2'-desoxi, 2'-hidroxilo, y combinaciones de los mismos.

25 27. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 26, en el que las modificaciones en los nucleótidos son modificaciones de 2'-O-metilo o 2'-flúor.

28. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1 o
30 7, en el que el ligando comprende derivados de GalNAc unidos mediante un conector ramificado bivalente o

trivalente.

29. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1 o 7, en el que el ligando es

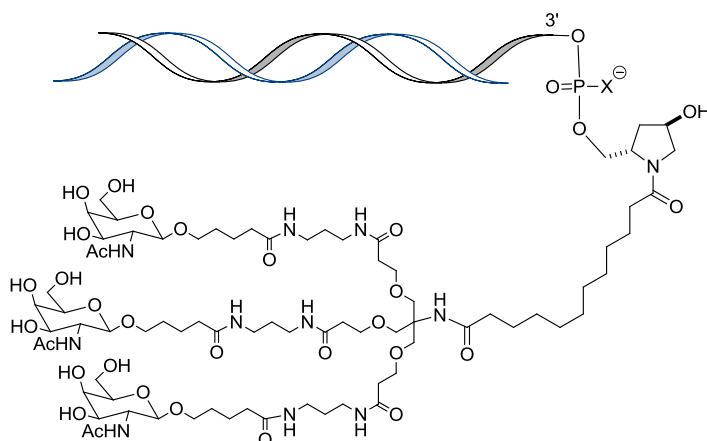


5

30. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1 o 7, en el que el ligando está unido al extremo 3' de la hebra sentido.

10

31. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 30, en el que el agente de ARNi está conjugado con el ligando como se muestra en el siguiente esquema



15 en el que X es O o S.

32. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1 o

7, en el que dicho agente comprende además un enlace internucleotídico fosforotioato o metilfosfonato.

33. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 32,
5 en el que el enlace internucleotídico fosforotioato o metilfosfonato está en el extremo 3' de una hebra.

34. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 33,
10 en el que dicha hebra es la hebra antisentido.

35. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 33,
en el que dicha hebra es la hebra sentido.

36. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 32,
15 en el que el enlace internucleotídico fosforotioato o metilfosfonato está en el extremo 5' de una hebra.

37. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 36,
20 en el que dicha hebra es la hebra antisentido.

38. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 36,
en el que dicha hebra es la hebra sentido.

39. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 32,
25 en el que el enlace internucleotídico fosforotioato o metilfosfonato está en tanto el extremo 5' como el extremo 3' de una hebra.

40. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 39,
30 en el que dicha hebra es la hebra antisentido.

41. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 32, en el que dicho agente de ARNi comprende 6-8 enlaces internucleotídicos de fosforotioato.

5 42. El ARNi bicatenario de la reivindicación 41, en la que la hebra antisentido comprende dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 5' y dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 3', y la hebra sentido comprende dos enlaces
10 internucleotídicos de fosforotioato en tanto el extremo 5' como el extremo 3'.

43. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1 o 7, en el que el par de bases en la posición 1 del extremo
15 5' de la hebra antisentido del dúplex es un par de bases AU.

44. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 7, en el que los nucleótidos Y contienen una modificación de
20 2'-flúor.

45. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 7, en el que los nucleótidos Y' contienen una modificación de 2'-O-metilo.

25

46. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 7, en el que $p' > 0$.

47. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 7,
30 en el que $p' = 2$.

48. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 47, en el que $q'=0$, $p=0$, $q=0$ y p' nucleótidos protuberantes son complementarios al ARNm diana.
- 5 49. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 47, en el que $q'=0$, $p=0$, $q=0$, y p' nucleótidos protuberantes son no complementarios al ARNm diana.
50. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 41,
10 en el que la hebra sentido tiene un total de 21 nucleótidos y la hebra antisentido tiene un total de 23 nucleótidos.
51. El agente de ARNi bicatenario de una cualquiera de las reivindicaciones 46-50, en el que un n_p' está ligado a un
15 nucleótido vecino mediante un enlace fosforotioato.
52. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 51, en el que todos los n_p' están ligados a nucleótidos vecinos mediante enlaces fosforotioato.
20
53. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1 o 7, en el que dicho agente de ARNi está seleccionado de las secuencias apareadas sentido y antisentido de la reivindicación 1.
25
54. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1 o 7, en el que el agente de ARNi está seleccionado del grupo que consiste en AD-59743, AD-60940 y AD-61002.
- 30 55. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1 o 7, en el que dicho agente de ARNi es AD-60940.

56. Un agente de ARNi bicatenario según la reivindicación 1,

5 en el que sustancialmente todos los nucleótidos de dicha hebra sentido comprenden una modificación seleccionada del grupo que consiste en una modificación de 2'-O-metilo y una modificación de 2'-flúor,

en el que dicha hebra sentido comprende dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 5',

10 en el que sustancialmente todos los nucleótidos de dicha hebra antisentido comprenden una modificación seleccionada del grupo que consiste en una modificación de 2'-O-metilo y una modificación de 2'-flúor,

15 en el que dicha hebra antisentido comprende dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 5' y dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 3', y

20 en el que dicha hebra sentido está conjugada con uno o más derivados de GalNAc unidos mediante un conector bivalente o trivalente ramificado en el extremo 3'.

57. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 56, en el que todos los nucleótidos de dicha hebra sentido y todos los nucleótidos de dicha hebra 25 antisentido comprenden una modificación.

58. Un agente de ARNi bicatenario capaz de inhibir la expresión de TMPRSS6 (matriptasa-2) en una célula, en el que dicho agente de ARNi bicatenario comprende una hebra 30 sentido complementaria a una hebra antisentido, en el que dicha hebra antisentido comprende una región complementaria

a parte de un ARNm que codifica TMRSS6, en el que cada hebra tiene aproximadamente 14 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en el que dicho agente de ARNi bicatenario se representa por la fórmula (III):

5 sentido: 5' n_p - N_a - (XXX)_i - N_b -YYY - N_b - (ZZZ)_j - N_a -
 n_q 3'

antisentido: 3' n_p' - N_a' - (X'X'X')_k - N_b' -Y'Y'Y' - N_b' -
 (Z'Z'Z')_l - N_a' - n_q' 5' (III)

en la que:

10 i, j, k y l son cada uno independientemente 0 o 1;

p, p', q y q' son cada uno independientemente 0-6;

cada N_a y N_a' representa independientemente una
 secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25
 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar
 15 o combinaciones de los mismos, comprendiendo cada secuencia
 dos nucleótidos modificados de forma diferente;

cada N_b y N_b' representa independientemente una
 secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10
 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar
 20 o combinaciones de los mismos;

cada n_p , n_p' , n_q y n_q' , cada uno de los cuales puede o
 puede no estar presente, representa independientemente un
 nucleótido protuberante;

XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' y Z'Z'Z' representan
 25 cada uno independientemente un motivo de tres
 modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos,
 y en los que las modificaciones son modificaciones de 2'-O-
 metilo o 2'-flúor;

modificaciones en N_b se diferencian de la modificación
 30 en Y y modificaciones en N_b' se diferencian de la
 modificación en Y'; y

en el que la hebra sentido está conjugada con un ligando.

59. Un agente de ARNi bicatenario que puede inhibir la expresión de TMPRSS6 (matriptasa-2) en una célula, en el que dicho agente de ARNi bicatenario comprende una hebra sentido complementaria a una hebra antisentido, en el que dicha hebra antisentido comprende una región complementaria a parte de un ARNm que codifica TMPRSS6, en el que cada hebra tiene aproximadamente 14 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en el que dicho agente de ARNi bicatenario se representa por la fórmula (III):

sentido: $5' n_p - N_a - (XXX)_i - N_b - YYY - N_b - (ZZZ)_j - N_a - n_q 3'$

antisentido: $3' n_p' - N_a' - (X'X'X')_k - N_b' - Y'Y'Y' - N_b' - (Z'Z'Z')_l - N_a' - n_q' 5'$ (III)

en la que:

i, j, k y l son cada uno independientemente 0 o 1;

cada n_p, n_q y n_q' , cada uno de los cuales puede o puede no estar presente, representa independientemente un nucleótido protuberante;

p, q y q' son cada uno independientemente 0-6;

$n_p' > 0$ y un n_p' está ligado a un nucleótido vecino mediante un enlace fosforotioato;

cada N_a y N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos, comprendiendo cada secuencia dos nucleótidos modificados de forma diferente;

cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10

nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos;

XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' y Z'Z'Z' representan cada uno independientemente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, y en los que las modificaciones son modificaciones de 2'-O-metilo o 2'-flúor;

modificaciones en N_b se diferencian de la modificación en Y y modificaciones en N_b' se diferencian de la modificación en Y'; y

en el que la hebra sentido está conjugada con un ligando.

60. Un agente de ARNi bicatenario que puede inhibir la expresión de TMPRSS6 (matriptasa-2) en una célula, en el que dicho agente de ARNi bicatenario comprende una hebra sentido complementaria a una hebra antisentido, en el que dicha hebra antisentido comprende una región complementaria a parte de un ARNm que codifica TMPRSS6, en el que cada hebra tiene aproximadamente 14 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en el que dicho agente de ARNi bicatenario se representa por la fórmula (III):

sentido: $5' n_p - N_a - (XXX)_i - N_b - YYY - N_b - (ZZZ)_j - N_a - n_q 3'$

antisentido: $3' n_p' - N_a' - (X'X'X')_k - N_b' - Y'Y'Y' - N_b' - (Z'Z'Z')_l - N_a' - n_q' 5'$ (III)

en la que:

i, j, k y l son cada uno independientemente 0 o 1;

cada n_p , n_q y n_q' , cada uno de los cuales puede o puede no estar presente, representa independientemente un nucleótido protuberante;

p, q y q' son cada uno independientemente 0-6;

$n_p' > 0$ y un n_p' está ligado a un nucleótido vecino mediante un enlace fosforotioato;

5 cada N_a y N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos, comprendiendo cada secuencia dos nucleótidos modificados de forma diferente;

10 cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos;

15 XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' y Z'Z'Z' representan cada uno independientemente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, y en los que las modificaciones son modificaciones de 2'-O-metilo o 2'-flúor;

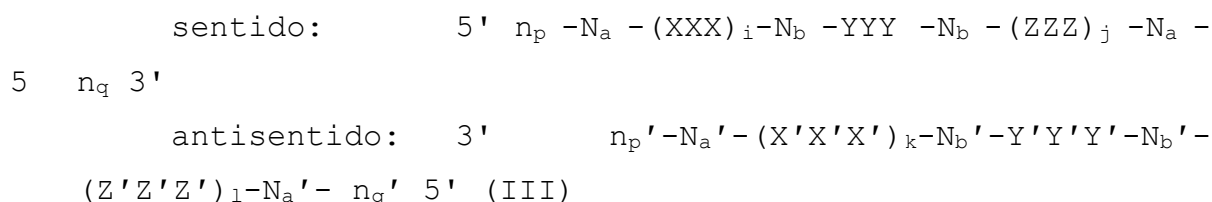
20 modificaciones en N_b se diferencian de la modificación en Y y modificaciones en N_b' se diferencian de la modificación en Y'; y

en el que la hebra sentido está conjugada con un ligando, en el que el ligando comprende derivados de GalNAc unidos mediante un conector ramificado bivalente o trivalente.

25

61. Un agente de ARNi bicatenario que puede inhibir la expresión de TMPRSS6 (matriptasa-2) en una célula, en el que dicho agente de ARNi bicatenario comprende una hebra sentido complementaria a una hebra antisentido, en el que
30 dicha hebra antisentido comprende una región complementaria a parte de un ARNm que codifica TMPRSS6, en el que cada

hebra tiene aproximadamente 14 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en el que dicho agente de ARNi bicatenario se representa por la fórmula (III):



en la que:

i, j, k y l son cada uno independientemente 0 o 1;
 10 cada n_p, n_q y n_q' , cada uno de los cuales puede o puede no estar presente, representa independientemente un nucleótido protuberante;

p, q y q' son cada uno independientemente 0-6;

$n_p' > 0$ y un n_p' está ligado a un nucleótido vecino
 15 mediante un enlace fosforotioato;

cada N_a y N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos, comprendiendo cada secuencia
 20 dos nucleótidos modificados de forma diferente;

cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos;

25 XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' y Z'Z'Z' representan cada uno independientemente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, y en los que las modificaciones son modificaciones de 2'-O-metilo o 2'-flúor;

30 modificaciones en N_b se diferencian de la modificación en Y y modificaciones en N_b' se diferencian de la

modificación en Y';

en el que la hebra sentido comprende un enlace fosforotioato; y

en el que la hebra sentido está conjugada con un
 5 ligando, en el que el ligando comprende derivados de GalNAc
 unidos mediante un conector ramificado bivalente o
 trivalente.

62. Un agente de ARNi bicatenario que puede inhibir
 10 la expresión de TMPRSS6 (matriptasa-2) en una célula, en el
 que dicho agente de ARNi bicatenario comprende una hebra
 sentido complementaria a una hebra antisentido, en el que
 dicha hebra antisentido comprende una región complementaria
 a parte de un ARNm que codifica TMPRSS6, en el que cada
 15 hebra tiene aproximadamente 14 a aproximadamente 30
 nucleótidos de longitud, en el que dicho agente de ARNi
 bicatenario se representa por la fórmula (III):

sentido: $5' n_p - N_a - YYY - N_a - n_q 3'$

antisentido: $3' n_p' - N_a' - Y'Y'Y' - N_a' - n_q' 5'$ (IIIa)

20 en la que:

cada n_p , n_q y n_q' , cada uno de los cuales puede o puede
 no estar presente, representa independientemente un
 nucleótido protuberante;

p , q y q' son cada uno independientemente 0-6;

25 $n_p' > 0$ y un n_p' está ligado a un nucleótido vecino
 mediante un enlace fosforotioato;

cada N_a y N_a' representa independientemente una
 secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25
 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar
 30 o combinaciones de los mismos, comprendiendo cada secuencia
 dos nucleótidos modificados de forma diferente;

YYY e Y'Y'Y' representan cada uno independientemente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, y en los que las modificaciones son modificaciones de 2'-O-metilo o 2'-flúor;

5 en el que la hebra sentido comprende un enlace fosforotioato; y

 en el que la hebra sentido está conjugada con al menos un ligando, en el que el ligando comprende derivados de GalNAc unidos mediante un conector ramificado bivalente o
10 trivalente.

REIVINDICACIÓN 63 ELIMINADA

15 62. El agente de ARNi de la reivindicación 52, en el que el agente de ARNi está seleccionado del grupo que consiste en AD-59743, AD-60940 y AD-61002.

 63. Una composición que comprende un agente ARNids
20 según la reivindicación 1, en donde cada una de las hebras sentido y antisentido tiene aproximadamente 14 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud.

REIVINDICACIÓN 63 ELIMINADA

25

 64. Una célula que contiene el agente de ARNi bicatenario de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 7, 56 y 58-62.

30 65. Una composición farmacéutica que comprende el agente de ARNi bicatenario de una cualquiera de las

reivindicaciones 1, 7, 56 y 58-62, o el agente de polinucleótido antisentido modificado de la reivindicación 63.

5 66. La composición farmacéutica de la reivindicación 65, en la que el agente de ARNi se administra en una disolución no tamponada.

10 67. La composición farmacéutica de la reivindicación 66, en la que dicha disolución no tamponada es solución salina o agua.

15 68. La composición farmacéutica de la reivindicación 65, en la que dicho ARNip se administra con una disolución de tampón.

20 69. La composición farmacéutica de la reivindicación 68, en la que dicha disolución de tampón comprende acetato, citrato, prolamina, carbonato, o fosfato o cualquier combinación de los mismos.

25 70. La composición farmacéutica de la reivindicación 69, en la que dicha disolución de tampón es solución salina tamponada con fosfato (PBS).

REIVINDICACIONES 74-101 ELIMINADAS